目次

略語一覧 9
1. 背景及び概観 11
1.1. 臨床的有効性の概要の構成 11
1.2. 有効性評価のために実施した臨床試験の概要 11
1.2.1. BGB-3111-111 試験 12
1.2.1.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目 12
1.2.1.2. 主な選択基準 13
1.2.1.3. 治療 14
1.2.1.4. 奏効評価 14
1.2.1.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 14
1.2.1.6. 統計解析 15
1.2.2. BGB-3111-302 試験 15
1.2.2.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目 15
1.2.2.2. 主な選択基準 18
1.2.2.3. 治療 18
1.2.2.4. 奏効評価 18
1.2.2.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 19
1.2.2.6. 統計解析 19
1.2.3. BGB-3111-210 試験 20
1.2.3.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目 20
1.2.3.2. 主な選択基準 21
1.2.3.3. 治療 21
1.2.3.4. 奏効評価 21
1.2.3.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 22
1.2.3.6. 統計解析 22
1.2.4. BGB-3111-AU-003 試験 23
1.2.4.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目 23
1.2.4.2. 主な選択基準 23
1.2.4.3. 治療 24
1.2.4.4. 奏効評価 24
1.2.4.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団 24
1.2.4.6. 統計解析 25
2. 個々の試験結果の要約 26
2.1. 有効性試験の一覧 26
2.2. 第 1/2 相 BGB-3111-111 試験の有効性の結果 29
2.2.1. 被験者の内訳 29
2.2.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 29

2.2.2.1. 患者背景....29
2.2.2.2. 病歴及び疾患特性....30
2.2.2.3. 抗癌剤による前治療....31
2.2.3. 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量....32
2.2.4. 有効性の結果....32
2.2.4.1. 有効性の主要評価項目の結果....32
2.2.4.1.1. IRC 判定による全奏効率....32
2.2.4.2. 有効性の副次評価項目の結果....35
2.2.4.2.1. 治験責任医師判定による全奏効率....35
2.2.4.2.2. 奏効期間....35
2.2.4.2.3. 奏効までの時間....36
2.2.4.2.4. 無増悪生存期間....37
2.2.4.2.5. 全生存期間....39
2.3. 第 3 相臨床試験 BGB-3111-302 試験の有効性の結果....41
2.3.1. 被験者の内訳....41
2.3.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性....45
2.3.2.1. 患者背景....45
2.3.2.2. 病歴及び疾患特性....49
2.3.2.3. 抗癌剤による前治療....58
2.3.3. 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量....58
2.3.4. 有効性の結果....61
2.3.4.1. 有効性の主要評価項目：IRC 判定による VGPR／CR 率（2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ日）....61
2.3.4.2. 治験責任医師判定による有効性の副次評価項目....64
2.3.4.2.1. 治験責任医師判定による VGPR／CR 率....64
2.3.4.2.2. VGPR／CR 率のサブグループ評価....67
2.3.4.2.3. 治験責任医師判定による大奏効率....71
2.3.4.2.4. 治験責任医師判定による奏効期間....71
2.3.4.2.5. 治験責任医師判定による無増悪生存期間....78
2.3.4.2.6. 治験責任医師判定による奏効までの時間....83
2.3.4.3. 有効性の探索的評価項目....84
2.3.4.3.1. 原発性マクログロブリン血症患者における CXCR4 及び MYD88 変異状態....84
2.3.4.3.1.1. *MYD88*^{MUT} 原発性マクログロブリン血症患者の CXCR4 変異状態：層別化のための中央検査機関での解析（サンガー法によるシーケンシング）....84
2.3.4.3.1.2. *MYD88*^{MUT} 原発性マクログロブリン血症患者の CXCR4 変異状態：層別化のための中央検査機関での解析（次世代シーケンシング）....85
2.3.4.3.1.3. コホート 1 と 2 において NGS で測定したその他の MYD88 変異....94
2.3.4.3.2. 全生存率....97
2.3.4.3.3. 血清中 IgM 改善の推移....99

2.3.4.3.4. 治療不成功までの時間 102
2.3.4.3.5. *MYD88*^{MUT} WM 被験者における健康関連の生活の質の変化 105
2.4. 第 2 相臨床試験 BGB-3111-210 試験の有効性の結果 107
2.4.1. 被験者の内訳 107
2.4.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 108
2.4.2.1. 患者背景 108
2.4.2.2. 病歴及び疾患特性 108
2.4.2.3. 抗癌剤による前治療 110
2.4.3. ザヌブルチニブが投与された被験者数、期間及び用量 110
2.4.4. 有効性の結果 110
2.4.4.1. 有効性の主要解析の結果：大奏効率 110
2.4.4.2. 副次的有効性の結果 111
2.4.4.2.1. 無増悪生存期間 111
2.4.4.2.2. 奏効期間 113
2.4.4.2.3. 奏効までの時間 116
2.4.4.3. 探索的有効性の結果 117
2.4.4.3.1. 全生存率 117
2.5. 第 1/2 相臨床試験 BGB-3111-AU-003 試験の有効性の結果 118
2.5.1. 被験者の内訳 118
2.5.1.1. パート 1 119
2.5.1.2. パート 1 と 2 の総合データ 119
2.5.1.3. WM を有する被験者 119
2.5.2. ザヌブルチニブが投与された被験者数、期間及び用量 119
2.5.3. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 120
2.5.3.1. 患者背景 120
2.5.3.2. 病歴及び疾患特性 120
2.5.3.3. 抗癌剤による前治療 122
2.5.4. 有効性の結果 122
2.5.4.1. 主要な有効性の結果：VGPR 又は CR 122
2.5.4.2. 副次的有効性の結果 124
2.5.4.2.1. 全生存率 124
2.5.4.3. 探索的有効性の結果 124
2.5.4.3.1. 大奏効率／全奏効率 124
2.5.4.3.2. 奏効期間 125
2.5.4.3.3. 奏効までの時間 126
2.5.4.3.4. 無増悪生存期間 127
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 129
3.1. 試験対象集団 129
3.1.1. 被験者の内訳 129

3.1.2. 患者背景及びその他のベースライン特性 133
3.1.3. 病歴 136
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 140
3.2.1. 疾患反応 140
3.2.2. 奏効までの時間 143
3.2.3. 奏効期間 145
3.2.4. 無増悪生存期間 148
3.2.5. 全生存率 151
3.2.6. 各試験の TN *MYD88*^{MUT} 被験者と TN *MYD88*^{WT} 被験者のプールデータの有効性解析（ザヌブルチニブ投与群） 154
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 159
4.1. 末梢血単核細胞における BTK 占有率 159
4.1.1. BGB-3111-AU-003 試験 159
4.1.2. BGB-3111-1002 試験 161
4.2. リンパ節における BTK 占有率 161
4.3. 推奨用量の選択 162
5. 効果の持続、耐薬性 165
5.1. 奏効期間 165
5.2. 無増悪生存期間 166
5.3. 全生存期間 167
6. 考察及び結論 169
7. 付録 177
8. 参考文献 182

表目次

Table 1: WM に対する有効性の主要及び副次目的並びに主要及び副次評価項目 － BGB-3111-111 試験 13
Table 2: 有効性の主要目的、一部の副次目的及び探索的目的並びに評価項目 － BGB-3111-302 試験 17
Table 3: 有効性の主要目的、一部の副次目的及び探索的目的並びに評価項目 － BGB-3111-210 試験 20
Table 4: 有効性の主要目的及び副次目的並びに評価項目（WM 患者） － BGB-3111-AU-003 試験 23
Table 5: 臨床的有効性の概要に含まれる試験 27
Table 6: WM の病歴及び疾患特性（Exposed Analysis Set） 30
Table 7: R/R WM の被験者の抗癌剤による前治療（Exposed Analysis Set） 32
Table 8: IRC 判定による疾患反応の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 33
Table 9: 治験責任医師判定による疾患反応の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 35
Table 10: IRC 判定による奏効期間の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 36
Table 11: IRC 判定による奏効までの時間（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 37
Table 12: IRC 判定による無増悪生存期間の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 38
Table 13: 全生存期間の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 40
Table 14: 被験者の内訳（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 43
Table 15: 被験者の内訳（コホート 2）（安全性解析対象集団） 44
Table 16: 患者背景とベースライン特性（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 46
Table 17: 患者背景とベースライン特性（コホート 2）（安全性解析対象集団） 48
Table 18: 病歴（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 51
Table 19: 病歴（コホート 2）（安全性解析対象集団） 55
Table 20: 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（コホート 1）（安全性解析対象集団） 59
Table 21: 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（コホート 2）（安全性解析対象集団） 60
Table 22: IRC による総合評価に基づく疾患反応の解析（コホート 1）（ITT 解析対象集団）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日） 62
Table 23: IRC による総合評価に基づく疾患反応の解析（コホート 2）（有効性解析対象集団）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日） 64
Table 24: 治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（コホート 1）（ITT 解析対象集団） .65
Table 25: 治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（コホート 2）（有効性解析対象集団） 66
Table 26: 治験責任医師の総合評価による奏効期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 73
Table 27: 治験責任医師の総合評価による奏効期間（コホート 2）（有効性解析対象集団） 75
Table 28: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団） .79
Table 29: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間（コホート 2）（有効性解析対象集団） 81

Table 30: 次世代シーケンシングに基づいた CXCR4 変異状態別の奏効率 ー （コホート 1）（ITT 解析対象集団）....87
Table 31: NGS 解析に基づいた CXCR4 変異状態と CR 又は VGPR 期間及び大奏効期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団）....90
Table 32: NGS 解析に基づいた CXCR4 変異状態と無増悪生存期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団）....93
Table 33: MYD88 変異体の同定（コホート 1）....96
Table 34: 全生存率（コホート 1）（ITT 解析対象集団）....98
Table 35: 全生存率（コホート 2）（有効性解析対象集団）....99
Table 36: 解析対象集団 ー BGB-3111-210 試験....107
Table 37: 被験者の内訳（安全性解析対象集団）....108
Table 38: ベースライン時の WM 病歴及び疾患特性（安全性解析対象集団）....109
Table 39: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく疾患反応の解析（有効性解析対象集団）....111
Table 40: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく無増悪生存期間（有効性解析対象集団）....112
Table 41: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく大奏効期間（有効性解析対象集団）114
Table 42: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく奏効までの時間（有効性解析対象集団）....116
Table 43: 全生存率（有効性解析対象集団）....117
Table 44: WM のベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）....120
Table 45: 治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（WM 有効性評価可能集団）....123
Table 46: 全生存率（WM 有効性解析対象集団）....124
Table 47: 治験責任医師の総合評価による奏効期間（WM 有効性評価可能集団）....125
Table 48: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存率（WM 有効性評価可能集団）....127
Table 49: WM 集団全体における被験者の内訳と中止理由（ITT／安全性解析対象集団）....131
Table 50: WM 集団全体における患者背景とその他のベースライン特性（ITT／安全性解析対象集団）....134
Table 51: WM 集団全体における病歴（ITT／安全性解析対象集団）....137
Table 52: WM 集団全体における、治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（ITT／有効性解析対象集団）....141
Table 53: WM 集団全体における、治験責任医師の総合評価による奏効までの時間の解析（ITT／有効性解析対象集団）....144
Table 54: WM 集団全体における、治験責任医師の総合評価による奏効までの時間の解析（ITT／有効性解析対象集団）....146
Table 55: WM 集団全体における治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間の解析（ITT／有効性解析対象集団）....149
Table 56: WM 集団全体における全生存率の解析（ITT／有効性解析対象集団）....152
Table 57: TN WM 被験者のプールしたデータにおける治験責任医師の総合評価によるザヌブルチニブの有効性（ITT／有効性解析対象集団）....156

Table 58: WM 奏効カテゴリーの定義 － BGB-3111-111 試験 177
Table 59: 第 6 回 IWWM による、髄外病変を考慮せず「IgM に基づいた」WM 奏効基準 [a]（修正 Owen 2013） － BGB-3111-302 試験 178
Table 60: 第 6 回 IWWM による、髄外病変を考慮した WM 奏効基準（修正 Owen 2013） － BGB-3111-302 試験 179
Table 61: 各奏効カテゴリーの定義（修正 Owen 2013） － BGB-3111-210 試験 180
Table 62: WM 奏効基準 － BGB-3111-AU-003 試験 181

図目次

Figure 1: BGB-3111-111 試験のスキーマ 12
Figure 2: BGB-3111-302 試験のスキーマ 16
Figure 3: 投与期間と IRC 判定による奏効のスイムレーンプロット（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 34
Figure 4: IgM 及びヘモグロビンの中央値の推移（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 34
Figure 5: IRC 判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロット（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 39
Figure 6: 全生存期間のカプラン・マイヤープロット（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者） 40
Figure 7: 治験責任医師の総合評価による CR 又は VGPR 率のフォレストプロット（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 67
Figure 8: 治験責任医師の総合評価による CR 又は VGPR 率のフォレストプロット（コホート 2）（有効性解析対象集団） 69
Figure 9: 治験責任医師の総合評価による VGPR 又は CR 期間のカプラン・マイヤープロット（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 76
Figure 10: 治験責任医師の総合評価による大奏効期間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 77
Figure 11: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 82
Figure 12: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（R/R 解析対象集団） 83
Figure 13 NGS による CXCR4 変異状態別の治験責任医師の総合評価による無増悪生存率のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 94
Figure 14: IgM の中央値の推移（コホート 1）（ITT 解析対象集団） 100
Figure 15: IgM の中央値の推移（コホート 1）（R/R 解析対象集団） 101
Figure 16: 治療不成功までの時間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1） 103
Figure 17: 有害事象による治療不成功までの時間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1） 104
Figure 18: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロット（有効性解析対象集団） 113
Figure 19: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく大奏効期間のカプラン・マイヤープロット（有効性解析対象集団） 115
Figure 20: 全生存率のカプラン・マイヤープロット（有効性解析対象集団） 118
Figure 21: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存率のカプラン・マイヤープロット（WM 有効性評価可能集団） 128
Figure 22: 末梢血単核細胞における BTK 占有率 － BGB-3111-AU-003 試験（パート 1） 160
Figure 23: 末梢血単核細胞における BTK 占有率 － BGB-3111-AU-003 試験（パート 2） 160
Figure 24: B 細胞性悪性腫瘍被験者にザヌブルチニブを単回投与又は反復投与（1 日 1 回又は 2 回投与）したときの PBMC サンプルにおける BTK 占有率 － BGB-3111-1002 試験 161
Figure 25: リンパ節における BTK 占有率 － BGB-3111-AU-003 試験 162

略語一覧

略語	定義
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BGB-3111	ザヌブルチニブ／Zanubrutinib（BRUKINSA®）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CLL	慢性リンパ性白血病
CR	完全奏効
CXCR4	ケモカイン受容体 4
ECOG	米国東部癌共同研究グループ
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions questionnaire
FL	濾胞性リンパ腫
Ig	免疫グロブリン
IPSS	国際予後スコアリングシステム
IRC	独立評価委員会
ITT (Analysis Set)	Intent-to-Treat（解析対象集団）
IWWM	International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症に関する国際研究集会）
MCL	マントル細胞リンパ腫
MMRM	反復測定線形混合モデル
MRR	大奏効率
MYD88	myeloid differentiation primary response gene 88
MZL	辺縁体リンパ腫
NE	推定不能
NGS	次世代シーケンシング
ORR	全奏効率
PBMC	末梢血単核細胞
PD	疾患進行
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
PR	部分奏効
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire core-30

略語	定義
R/R、RR	再発又は難治性
SPEP	血清蛋白電気泳動
TN	未治療
VGPR	最良部分奏効
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

本概要は以下のように構成されている。

1. 本概要で示す 4 試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、及び BGB-3111-AU-003 試験）について、それぞれ Section 1.2.1、Section 1.2.2、Section 1.2.3、及び Section 1.2.4 に、試験目的、適格性基準、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示す。
2. Section 1.3 に、本概要の有効性評価計画を説明する。
3. Section 2.1 に 4 試験の主なパラメータの一覧を示し、Section 2.2、Section 2.3、Section 2.4、Section 2.5、に、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験の各試験から得られた有効性の結果を示す。
4. Section 3 に、プールデータを使用した 4 試験の比較結果を示す。
5. Section 4 に、ザヌブルチニブの推奨用法・用量に関する臨床情報を示す。
6. Section 5 に、有効性の持続性及び／又は忍容性又は耐薬性の発現に関する情報を示す。
7. Section 6 に、本概要に提示した情報についての考察と、主要な結論を示す。

1.2. 有効性評価のために実施した臨床試験の概要

本概要では、現在実施中の日本人患者を対象とした第 1/2 相試験 1 試験、完了した海外第 3 相検証的臨床試験 1 試験、中国で実施した第 2 相探索的臨床試験 1 試験、及び海外第 1/2 相探索的臨床試験 1 試験からのデータを示す。

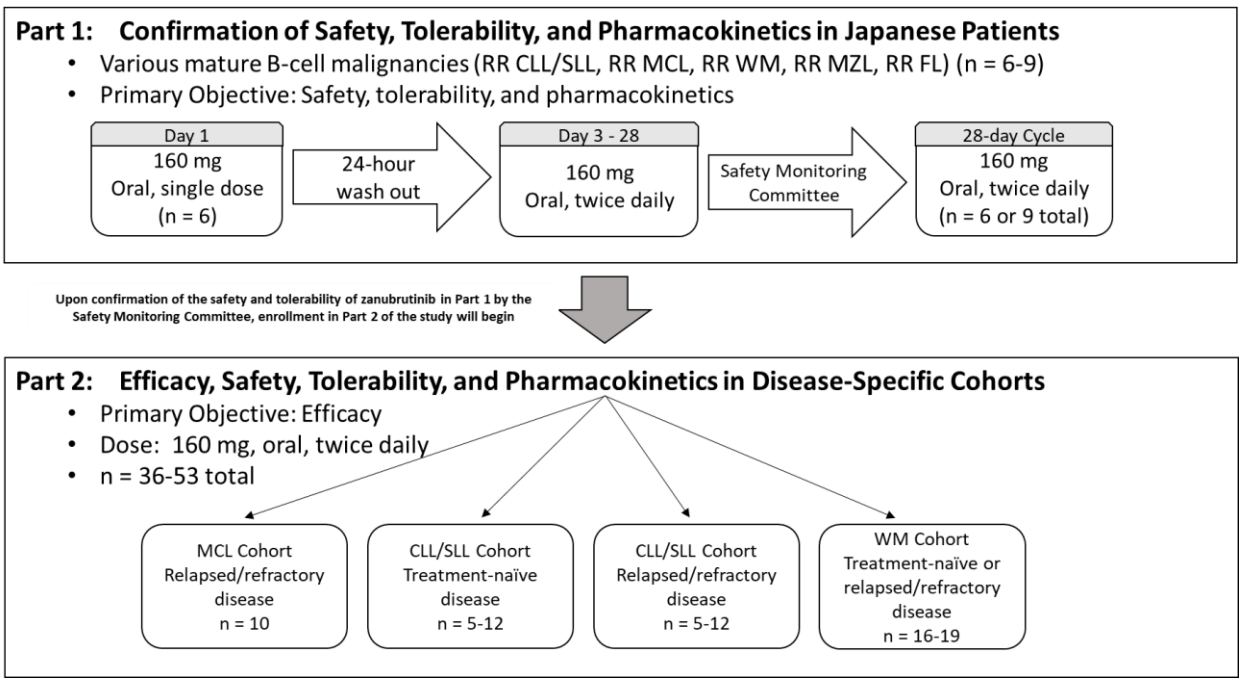
- **BGB-3111-111 試験**：日本人成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象としたザヌブルチニブの第 1/2 相試験
- **BGB-3111-302 試験（ASPEN）**：原発性マクログロブリン血症（WM）患者を対象として、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬であるザヌブルチニブとイブルチニブの有効性及び安全性を比較する、無作為化、非盲検、多施設共同第 3 相臨床試験
- **BGB-3111-210 試験**：再発又は難治性（R/R）WM の中国人患者を対象としたザヌブルチニブの単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験
- **BGB-3111-AU-003 試験**：B 細胞性リンパ系腫瘍の患者を対象として、ザヌブルチニブの安全性と薬物動態（PK）を評価する、非盲検、反復投与、用量漸増及び拡大第 1/2 相臨床試験

1.2.1. BGB-3111-111 試験

1.2.1.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目

BGB-3111-111 試験は、日本人成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象として、ザヌブルチニブの安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価する、進行中の第 1/2 相臨床試験である。本試験は 2 パートで構成され、パート 1 では標準治療の選択肢がないと医師に判断された R/R 成熟 B 細胞性腫瘍（R/R 慢性リンパ性白血病［CLL］／小リンパ球性リンパ腫［SLL］、R/R マントル細胞リンパ腫［MCL］、R/R WM、R/R 辺縁体リンパ腫［MZL］及び R/R 濾胞性リンパ腫［FL］など）患者 6～9 例を対象にザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK を検討し、パート 2 では 4 つの疾患別コホート（R/R MCL［10 例］、TN CLL/SLL［5～12 例］、R/R CLL/SLL［5～12 例］及び TN 又は R/R WM［合計：16～19 例、TN：13 例、R/R：3～6 例］）におけるザヌブルチニブの有効性、安全性、忍容性及び PK を検討した。本試験のパート 2 への組入れは、パート 1 でザヌブルチニブの安全性及び忍容性が確認された後に開始した（Figure 1）。

Figure 1: BGB-3111-111 試験のスキーマ



Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; RR, relapsed/refractory; SLL, small lymphocytic lymphoma; WM, Waldenström macroglobulinemia.

主要目的は、パート 1 において日本人成熟 B 細胞性腫瘍患者におけるザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価し、パート 2 において独立評価委員会（IRC）によりザヌブルチニブの有効性を評価することである。BGB-3111-111 試験での WM 患者における有効性の主要及び副次目的並びに主要及び副次評価項目を Table 1 に要約する。

Table 1: WM に対する有効性の主要及び副次目的並びに主要及び副次評価項目 ー BGB-3111-111 試験

	Objectives	Endpoints
Primary	To assess the efficacy of zanubrutinib as measured by the overall response rate determined by the Independent Review Committee	Overall response rate defined as the proportion of patients achieving CR, VGPR, PR, or minor response as per an adaptation of the response criteria updated at the Sixth IWWM by IRC (Part 2)
Secondary	To evaluate the efficacy of zanubrutinib in patients with WM	Overall response rate by the investigator
		PFS (defined as the time from the start of treatment to the first documentation of disease progression or death, whichever occurred first) as assessed by the investigator (Part 1), and by IRC (Part 2)
		DOR (defined as the time from the first determination of response [CR/VGPR/PR/minor response] until the first documentation of progression or death, whichever occurred first) by the investigator (Part 1), and by IRC (Part 2)
		TTR (defined as the time from the start of treatment to the first documentation of response [CR/VGPR/PR/minor response]) by the investigator (Part 1), and by IRC (Part 2)
		Rate of CR, VGPR or better, MRR (defined as PR or better) by IRC (Part 2)
		Overall survival

Source: BGB-3111-111 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan.
Abbreviations: CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; IWWM, International Workshop for Waldenström's macroglobulinemia; MRR, major response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; TTR, time to response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

さらに主要及び副次目的として、日本人 WM 患者におけるザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK を評価することも含まれており、これらのデータは Module 2.7.4 及び Module 2.7.2 に要約する。

1.2.1.2. 主な選択基準

20 歳以上の男女で、R/R WM の臨床的及び組織学的診断があり、標準治療の選択肢がないと医師に判断された被験者（パート 1）と TN 又は R/R（WM に対して 1 種類以上の前治療を受けたが再発若しくは難治性を示したと定義）の被験者（パート 2）を適格とした。

IWWM-7 のコンセンサス基準（Dimopoulos et al 2014）に従い、治療が必要とされる基準のうち少なくとも 1 基準に該当し、測定可能病変（血清中免疫グロブリン［Ig］M 値が 0.5 g/dL 超と定義）を有することを条件とした。

適格性基準の一覧は、BGB-3111-111 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に記載されている。

1.2.1.3. 治療

パート 1 では、最初の被験者 6 例にザヌブルチニブを 160 mg（80 mg × 2）の用量で単回経口投与した後、24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。ウォッシュアウト後、同じ 6 例の被験者にザヌブルチニブを 160 mg（80 mg × 2）の用量で 1 日 2 回経口投与した。パート 2 では、ザヌブルチニブを 160 mg（80 mg × 2）の用量で 1 日 2 回経口投与した。被験者はザヌブルチニブを、投与間隔を 8 時間以上空けて、毎日ほぼ同じ時刻に水とともに服用した。

パート 1、2 ともに、ザヌブルチニブの投与は、疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能、試験終了、治験責任医師による中止の判断、又は治験依頼者による試験の終了のうち最も早い時点まで継続した。ザヌブルチニブの投与中断、用量調節及び投与中止のガイドラインは、BGB-3111-111 CSR Section 9.4.1.3 及び Section 9.3.3.1 に記載されている。

1.2.1.4. 奏効評価

奏効は、IWWM-6 で更新されたコンセンサスパネル基準（Owen et al 2013）を使用して、IRC 及び治験責任医師が評価した（Table 58）。奏効カテゴリーは CR、VGPR、PR、小奏効、安定及び疾患進行とした。更に、直近で治験薬を中断してから疾患進行の基準に該当した場合について、IgM フレアというカテゴリーも設けた。

疾患評価項目は理学的検査及び症状評価、臨床検査〈血清中免疫グロブリン定量［IgM、IgG 及び IgA］、尿検査、densitometry による M 蛋白の定量を伴う血清免疫電気泳動（血清蛋白電気泳動［SPEP］）〉、CT スキャン及び骨髄検査などであった。

IgM 値はスクリーニング時、最初の 6 サイクルは各サイクルの投与 1 日目、その後は 3 サイクルごとに測定した。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンによる評価は、スクリーニング時に実施した。WM 患者については、ベースライン時に髄外病変が確認されている被験者のみ、ベースライン後の画像検査を必要とした。ベースライン時に CT スキャンで髄外病変が確認されている被験者については、CT スキャンによる評価を最初の 13 サイクルは 3 サイクルごと、その後は 6 サイクルごとに行い、疾患進行又は髄外病変の完全消失まで継続した。骨髄穿刺と生検による骨髄評価は、スクリーニング時及び CR と考えられる時点又はリヒター形質転換が疑われた時点で行った。

1.2.1.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

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を Exposed Analysis Set とし、安全性及び有効性解析に用いた。この解析対象集団は、Section 3.1 では安全性解析対象集団、Section 3.2 では有効性解析対象集団（パート 2 の被験者のみ）と呼ぶ。

試験の解析対象集団は、BGB-3111-111 CSR Section 9.7.1.1 に示す。

1.2.1.6. 統計解析

有効性の主要評価項目と副次評価項目の有効性解析を以下に記載する。詳細は BGB-3111-111 試験統計解析計画書に記載する（BGB-3111-111 CSR Appendix 16.1.9）。

有効性はパート 1 の副次目的、パート 2 の主要目的である。

パート 2 の WM コホートの有効性の主要解析は、十分な奏効データが得られるよう、同コホートの最後の被験者に治験薬を初回投与してから 6 カ月以上経過後に行った。パート 2 の主要評価項目は IRC 判定による ORR であった。ORR は MR 以上の粗達成率として推定した。Clopper-Pearson 法で算出した ORR の両側 90%及び 95% CI を提示した。帰無仮説を H_0：ORR=52%、対立仮説を H_1：ORR>52%とし、階層的固定順序法を用いてザヌブルチニブとヒストリカルコントロール（52%［Gertz et al 2004］）の ORR を比較した。仮説検定は、まず TN WM 患者について、その後 WM 患者全体について、片側有意水準 0.05 で実施した。仮説検定では正確二項検定を行った。副次有効性解析では、治験責任医師判定による ORR（パート 1 及びパート 2）並びに IRC 判定による CR 率、VGPR/CR 率及び大奏効率（パート 2）についても、Clopper-Pearson 法により両側 90%及び 95% CI を推定した。

6、9 及び 12 カ月などの特定の時点における無増悪生存期間（PFS）、PFS の Q1 及び Q3、無事象率をカプラン・マイヤー法で推定した。PFS の中央値及びその他の四分位数の 95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）で算出し、無事象率の 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・マイヤー法で推定した（Schemper and Smith 1996）。奏効期間（レスポンダー）及び全生存率は、無増悪生存率と同じ方法で解析した。VGPR 又は CR、大奏効及び全奏効までの時間は、対応するレスポンダーの標本の平均値、中央値、範囲など、標本統計量で要約した。

1.2.2. BGB-3111-302 試験

1.2.2.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目

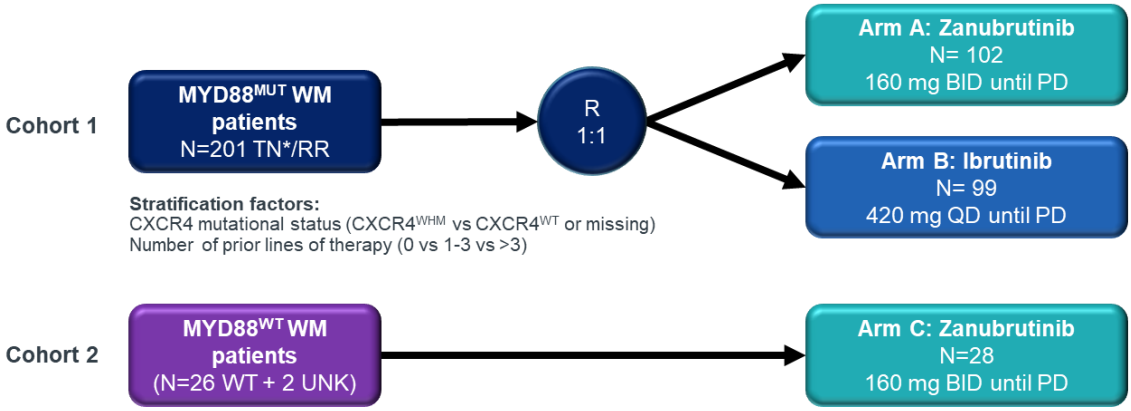
BGB-3111-302 試験は、第 7 回 IWWM（IWWM-7）のコンセンサス基準（Dimopoulos et al 2014）に従って治療を必要とする WM 患者を対象として、ザヌブルチニブとイムブルビカ®（イブルチニブ；アッヴィ社の傘下にあるファーマサイクリックス社及びヤンセン・バイオテック社）の有効性と安全性を比較する、無作為化、非盲検、多施設共同第 3 相臨床試験である。

本試験には、未治療（TN）患者又は再発した若しくは難治性を示した患者を組み入れた。前治療のない（つまり TN の）患者はコホート 1 の 20%以下であり、標準の化学免疫療法が適していないことを条件とした。

被験者は MYD88 遺伝子の変異状態に基づき、コホート 1（MYD88 遺伝子変異あり［*MYD88*^{MUT}］）、又はコホート 2（*MYD88*$^{WT/missing}$）に割り付けた。コホート 1 の被験者は層別化因子（CXCR4 変異状態［*CXCR4*^{WHIM} vs. *CXCR4*^{WT} vs. 欠損］、及び WM に対する前治療ライン数［0

vs. 1～3 vs. 4 以上］）別に無作為化割付システムを使用して無作為化し、サイクル 1 の投与 1 日目にザヌブルチニブ又はイブルチニブの初回投与を行った。コホート 2 の被験者は 3 番目の非無作為化被験者群（C 群）としてザヌブルチニブを投与した。Figure 2 に試験デザインを要約する。

Figure 2:　BGB-3111-302 試験のスキーマ



Abbreviations: BID, twice daily; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; *CXCR4*^{WHIM}, mutated CXCR4 gene; *CXCR4*^{WT}, wild-type CXCR4 gene; *MYD88*^{MUT}, mutated MYD88 gene; *MYD88*^{WT}, wild -type MYD88 gene; QD, once daily; R, randomization; R/R, relapsed/refractory; TN, treatment-naïve; UNK, unknown; vs, versus; WM, Waldenström Macroglobulinemia; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WT, wild -type.
*: Treatment-naive and unsuitable for chemo-immunotherapy (up to 20% of overall population).

WM に関し、効果の深さと PFS 改善の関連を示す文献が増えてきていること（Treon et al 2011、Paludo et al 2018、Castillo et al 2019）、及び WM を対象としたザヌブルチニブの BGB-3111-AU-003 試験での経験を考慮し、この第 3 相臨床試験は、WM 被験者における臨床効果をザヌブルチニブとイブルチニブで比較することを目的としたデザインとした。BGB-3111-302 試験の主要評価項目はコホート 1 で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合とし、効果は IWWM-6 ミーティングで更新された奏効基準（Owen et al 2013; NCCN Guidelines 2015）を使用して IRC が評価した。有効性に関わる主要目的と主要評価項目、及び一部の副次及び探索的な有効性に関わる目的並びに評価項目を Table 2 に要約する。この医薬品製造販売承認申請（NDA）のためにここに提示した解析は、特に記載のない限りすべて、フォローアップ期間がより長い（フォローアップ期間の中央値：約 48 カ月）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の最終データベースロック日時点のデータ（以下、BGB-3111-302 CSR とする）である。主要解析（2019 年 8 月 31 日）のデータは BGB-3111-302 CSR [data cutoff date of 31 August 2019]に記載した。

Table 2: 有効性の主要目的、一部の副次目的及び探索的目的並びに評価項目 ー BGB-3111-302 試験

	Objectives	Endpoints
Primary	To compare the efficacy of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with *MYD88*^{MUT} WM	Rate of CR or VGPR, as assessed by IRC with adaptation of the response criteria updated at the Sixth IWWM (Owen et al 2013; NCCN 2015)
Secondary	To further compare the efficacy, clinical benefit, and anti-lymphoma effects of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with *MYD88*^{MUT} WM	MRR (CR, VGPR, or PR) as assessed by IRC
		Rate of CR or VGPR as assessed by the investigator
		DOR as assessed by IRC
		DOR as assessed by the investigator
		PFS as assessed by the IRC
		PFS as assessed by the investigator
Exploratory	To evaluate the anticancer activity and safety of zanubrutinib in patients with *MYD88*^{WT} WM (Cohort 2)	VGPR or CR rate, MRR, ORR, PFS, duration of response, and overall survival, as assessed by the IRC and by the investigator in patients with *MYD88*^{WT} WM (Cohort 2)
	To further compare the efficacy, clinical benefit, and anti-lymphoma effects of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with *MYD88*^{MUT} WM	OS (Cohort 1)
		TTR for major response, according to CXCR4 sequence (*CXCR4*^{WHIM} versus *CXCR4*^{WT}) in patients with *MYD88*^{MUT} WM (Cohort 1)
		Time to next treatment (Cohort 1)
		MRR according to CXCR4 sequence (*CXCR4*^{WHIM} versus *CXCR4*^{WT}) in patients with *MYD88*^{MUT} WM (Cohort 1)
	To compare QOL by EORTC QLQ-C30 and the EQ-5D in *MYD88*^{MUT} WM patients treated with zanubrutinib versus ibrutinib	Change in QOL as assessed by EORTC QLQ-C30 and EQ-5D (Cohort 1)

Source: BGB-3111-302 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan.
Abbreviations: CR, complete response; CXCR4, chemokine receptor 4; DOR, duration of response; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire core-30; EQ-5D, EuroQol 5 dimensions questionnaire; IRC, Independent Review Committee; IWWM, International Workshop for Waldenström's macroglobulinemia; MRR, major response rate; *MYD88*^{MUT}, activating mutations in the MYD88 gene; *MYD88*^{WT}, wild type MYD88 gene; ORR, overall response rate; OS, overall survival, PFS, progression-free survival; QOL, quality of life; PR, partial response; TTR, time to response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

上記の副次目的に加え、*MYD88*^{MUT} WM 被験者を対象とし、ザヌブルチニブとイブルチニブの安全性と忍容性の評価を設定した。データを Module 2.7.4 に要約する。

また、上記の探索的目的に加え、WM 被験者におけるザヌブルチニブの PK の特徴の解析を設定した。データを Module 2.7.2 に要約する。

本臨床的有効性の概要に要約されていないその他の探索的目的に関するデータは、BGB-3111-302 CSR に示す。

1.2.2.2. 主な選択基準

18 歳以上の男女で、R/R WM の臨床的及び組織学的診断があるか、又は TN で担当医に標準の化学免疫療法レジメンが適さないと判断されている者を適格とした。IWWM-7 のコンセンサス基準（Dimopoulos et al 2014）に従い、治療が必要とされる基準のうち少なくとも 1 基準に該当し、測定可能病変（血清中 IgM 値が 0.5 g/dL 超と定義）を有することを条件とした。WM に対する治療を受けたことがない患者については、併存疾患及びリスク因子に基づき、医師に「標準の化学免疫療法レジメンが適さない」と判断されていることを条件とした。

適格性基準の一覧は、BGB-3111-302 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に示す。

1.2.2.3. 治療

A 群又は **C 群**に無作為化した被験者には、ザヌブルチニブ 160 mg（80 mg カプセル 2 個）を 8 時間以上の間隔で 1 日 2 回経口投与した。

B 群に無作為化した被験者には、イブルチニブ 420 mg（140 mg カプセル 3 個又は他の使用できる剤形）を 1 日 1 回経口投与した。

ザヌブルチニブ又はイブルチニブはサイクル 1 の投与 1 日目から、疾患進行、許容できない毒性又は死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の終了まで処方どおりに継続された。

ザヌブルチニブの減量、中断、中止のガイドラインは、BGB-3111-302 CSR Section 9.4.1.2 及び Section 9.3.3.2 に記載する。

1.2.2.4. 奏効評価

奏効は、第 6 回 IWWM（IWWM-6）で更新された奏効基準（Owen et al 2013; NCCN Guidelines 2015）を使用して評価した。本試験では、総合 IgM 効果（Table 59 参照）及び総合効果（Table 60 参照）という 2 種類の奏効基準を使用した。総合効果は試験の主要評価項目を評価するために使用し髄外病変の有無を考慮しているが、総合 IgM 効果は、IgM の減少と免疫固定のみに基づいている。奏効カテゴリーは CR、VGPR、PR、小奏効、安定及び疾患進行とした。更に、直近で治験薬を中断してから疾患進行の基準に該当した場合について、IgM フレアというカテゴリーも設けた。

奏効評価は、最初の 48 週間（12 サイクル）についてはサイクル 2 の投与 1 日目から 4 週ごと（サイクルごと）に行い、その後は 12 週ごと（3 サイクルごと）に行った。評価項目は理学的検査（臓器肥大がある場合）、臨床検査、血清中免疫グロブリン定量と Densitometry による M 蛋白の定量を伴う血清免疫電気泳動（SPEP）、放射線学的評価及び骨髄検査などであった。

1.2.2.5. 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、2019 年 8 月 31 日をデータカットオフ日とし、12 カ国（オーストラリア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国、米国）の試験実施施設 61 カ所で試験に登録し治験薬を 1 回以上投与した被験者 229 例から得たデータについて行われた。最初の被験者の初回投与日は 2017 年 1 月 25 日、最後の被験者の初回投与日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった（BGB-3111-302 CSR Listing 16.2.5.1）。

BGB-3111-302 試験の解析対象集団は以下のとおりであった：

- Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：コホート 1 で無作為化され投与群に割り付けたすべての被験者。この解析対象集団をすべての有効性の解析に使用した。
- 再発／難治性解析対象集団（ITT 解析対象集団のサブセット）：無作為化割付システムに基づいて、1 治療ライン以上を受けている被験者。この解析対象集団は有効性解析の主要解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団：ザヌブルチニブ又はイブルチニブを少なくとも 1 回投与したすべての被験者。この解析対象集団は、コホート 1 と 2 のすべての安全性解析に使用した。
- コホート 2 の有効性解析対象集団は、*MYD88*^{WT} であることが中央検査機関で確認され、ザヌブルチニブを少なくとも 1 回投与したすべての被験者を含む。
- PK 解析対象集団には投与後のザヌブルチニブ濃度の測定結果が少なくとも 1 回は得られているすべての被験者が含まれている。

試験の解析対象集団については、BGB-3111-302 CSR Section 9.7.1.2 に記載する。

1.2.2.6. 統計解析

有効性の主要評価項目と主な副次評価項目についての解析を以下に記載する。詳細は BGB-3111-302 試験統計解析計画書に記載する（BGB-3111-302 CSR Appendix 16.1.9）。

IRC による VGPR／CR 率の主要評価項目は、階層的検定を使用して多重性を調整し、最初に R/R 解析対象集団で優越性を検証し、その後 ITT 解析対象集団でも優越性を検証した。Cochran Mantel Haenszel 検定の両側 p 値は、一次推論として 0.05 と比較した。Mantel-Haenszel の共通リスク差（Mantel and Haenszel 1959）の 95% CI は、治療効果を定量化するために作成された。

主要評価項目の CR 又は VGPR 率が解析対象集団において有意であった場合のみ、主な副次評価項目である CR、VGPR、PR を達成した被験者の割合をマージン 8%で検定し、IRC 判定による大奏効率（PR 以上）について、イブルチニブ投与群に対するザヌブルチニブ投与群の非劣性を評価した。CI の下限が非劣性マージンの-8%より大きかった場合、ザヌブルチニブによる大奏効率はイブルチニブによる大奏効率に対して非劣性であると結論した。

12、18、24 カ月などの特定の時点における無増悪生存率などの無増悪生存率の分布を、カプラン・マイヤー法で推定した。特定の時点における無増悪生存率の 95% CI を Greenwood の公式（Greenwood 1926）で推定した。無増悪生存率のフォローアップ期間は、逆カプラン・マイヤー法で推定した。

有効性の事後解析として、ベースライン後の経時的な IgM 値の低下を 2 投与群間で比較した。解析は、尤度に基づく反復測定線形混合モデル（MMRM）、及び Mantel-Haenszel 検定による IgM の経時的な曲線下面積（AUC）のノンパラメトリック比較で行った。MMRM アプローチでは、投与群の効果を、2 群間の IgM 減少（対数スケール）の勾配について経時的な差、すなわち時間と投与群の効果の相互作用によって推定した。更に *MYD88*^{MUT} 患者に対しては、次世代シーケンシング（NGS）に基づく *CXCR4* 変異状態を用いて、最良総合効果、奏効までの時間、奏効期間、PFS、全生存率を解析した。最後に、NGS を用いた MYD88 変異状態の特定も行った（コホート 1 と 2 でベースライン時に得た骨髄サンプルについて、MYD88 遺伝子のその他の変異を評価した）。

1.2.3. BGB-3111-210 試験

1.2.3.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目

BGB-3111-210 試験は R/R WM の中国人患者 44 例を対象とした、BTK 阻害薬ザヌブルチニブの第 2 相、単一群、非盲検、多施設臨床試験である。被験者にはザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。

BGB-3111-210 試験について、治験実施計画書及び統計解析計画書に記載の有効性の主要目的及び副次目的並びに評価項目を、Table 3 に要約する。

Table 3: 有効性の主要目的、一部の副次目的及び探索的目的並びに評価項目 ー BGB-3111-210 試験

	Objectives	**Endpoints**
Primary	To evaluate the efficacy of zanubrutinib as measured by MRR in Chinese patients with R/R WM assessed by IRC	MRR, defined as the proportion of patients who achieve CR + VGPR + PR, to be assessed by an IRC according to an adaptation of the response criteria updated at the 6th IWWM (Owen et al 2013; Anderson et al 2012)
Secondary	To determine the efficacy of zanubrutinib in patients with R/R WM as measured by PFS, ORR, DOR	PFS: defined as time from first dose of BGB-3111 until first documentation of disease progression (by 6th IWWM criteria) or death, whichever came first
		ORR: defined as the proportion of patients who achieve CR + VGPR + PR + MR
		CR + VGPR rate
		DOR: defined as the time from the date that the response criteria (major response, overall response, or CR or VGPR) were first met to the date that disease progression was objectively documented or death, whichever occurred first

	Objectives	Endpoints
		TTR: the time (in months) from the first dose of study drug to the date of the earliest qualifying response (major response, overall response, or CR or VGPR)
Exploratory	To evaluate the overall survival of zanubrutinib in patients with R/R WM	OS: the time (in months) from the date of first dose of study drug until death due to any cause

Source: BGB-3111-210 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan
Abbreviations: CR, complete response; DOR, duration of response, IRC, Independent Review Committee; IWWM, International Workshop for Waldenström's Macroglobulinemia; MR, minor response; MRR, major response rate; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; R/R, relapsed/refractory; TTR, time to response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

この他の副次的目的は、R/R WM 患者におけるザヌブルチニブの安全性と忍容性を測定することであった。これらのデータについては Module 2.7.4 に要約する。

1.2.3.2. 主な選択基準

18 歳以上の男女で、R/R WM の臨床的及び組織学的診断があり、IWWM-7 のコンセンサス基準（Dimopoulos et al 2014）の治療基準 1 項目以上に該当する者を適格とした。標準の化学療法を含むレジメン（治療サイクルを連続で 2 サイクル以上完了している）による治療を 1 ライン以上受けている；直近の治療レジメンで小奏効以上が達成されていない又は奏効後疾患進行が確認されていることが文書に記載されていることを条件とした。

適格性基準の一覧は、BGB-3111-210 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に示す。

1.2.3.3. 治療

ザヌブルチニブ 160 mg の 1 日 2 回経口投与は、疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能、又は最終解析のための治験依頼者による試験の終了まで継続された。1 投与サイクルは 28 日間とした。

ザヌブルチニブの減量、中断、中止のガイドラインは、BGB-3111-210 CSR Section 9.4.1.2 及び Section 9.3.3.1 に記載する。

1.2.3.4. 奏効評価

奏効は、第 6 回 IWWM（IWWM-6）で更新されたコンセンサス基準（Owen et al 2013）を使用し、IRC 及び治験責任医師による総合評価と、IRC による総合 IgM 評価に従って評価した（Table 61）。評価項目は、理学的検査と症状評価、臨床検査（血清中免疫グロブリン［IgM、IgG、IgA］定量、血清中遊離軽鎖レベル、血清及び尿の免疫電気泳動及び免疫固定）、放射線学的評価、及び骨髄穿刺と生検などであった。

IgM 値はスクリーニング時、最初の 52 週間は各サイクルの投与 1 日目、その後は 3 サイクルごとに測定した。CT スキャンによる評価は、スクリーニング時、最初の 48 週間は 12 週ごと、その後は

24 週ごと、CR の確認時、疾患進行に至るまで行った。穿刺と生検による骨髄の評価は、スクリーニング時、24 週ごと、CR が疑われた時点、臨床的に適応となった時点で行った。

本 NDA を支持するデータとして、最終データベースロック日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点でのフォローアップ期間中央値 33.0 カ月の治験責任医師による反応評価を使用したデータを示す。

1.2.3.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

BGB-3111-210 試験の解析対象集団は以下のとおりであった：

- 安全性解析対象集団：ザヌブルチニブを少なくとも 1 回投与したすべての被験者。この集団は、安全性解析の主要解析対象集団とした。
- 改定安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち WM であることが病理学的に確認され、ベースライン時の IgM（又は M 蛋白）が 5 g/L 以上である被験者。この解析対象集団が主要有効性評価可能解析対象集団であり、本臨床的有効性の概要では有効性解析対象集団とした。

1.2.3.6. 統計解析

最良総合効果が CR、VGPR、PR、小奏効、安定、疾患進行、又は評価不能であった被験者の数（%）を要約した。治験実施計画書に従った主要解析では、主要評価項目である大奏効率について、帰無仮説を H_0: MRR = 0.30、有意水準 0.025（片側）として、正確二項検定を行った。MRR、ORR、VGPR、CR について、点推定値と両側 Clopper-Pearson 95% CI を提示した。得られているデータのフォローアップ期間は、治験責任医師のデータの方が IRC データよりも長いため、この本概要では治験責任医師判定による結果のみを使用する。

PFS の分布（四分位数、中央値など）は、カプラン・マイヤー法で推定した。PFS の中央値及びその他の四分位数の 95% CI は、一般化した Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982; Klein and Moeschberger 1997）で算出した。特定の時点での無増悪生存率をカプラン・マイヤー法で推定し、Greenwood の公式（Greenwood 1926）を使用して 95% CI を算出した。奏効期間（レスポンダー）及び全生存期間は、PFS について記載した方法と同じ方法で解析した。レスポンダーについて奏効までの時間を、平均、中央値、範囲などの要約統計量で要約した。

1.2.4. BGB-3111-AU-003 試験

1.2.4.1. 概要、目的及び有効性に関する評価項目

BGB-3111-AU-003 試験は、B 細胞リンパ系悪性腫瘍患者を対象として、BTK 阻害薬ザヌブルチニブの安全性と PK を評価する、第 1/2 相、非盲検、反復投与、多施設共同、用量漸増（パート 1）と拡大（パート 2）臨床試験であった。本試験のパート 1 では、ザヌブルチニブ 40～320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。パート 2 では、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回経口投与した。

パート 1 と 2 の主要目的は、特定の B 細胞性悪性腫瘍患者を対象としてザヌブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。詳細は臨床的安全性の概要（Module 2.7.4）に詳細に記載する。

パート 2 の副次目的は、特定の B 細胞性悪性腫瘍患者に第 2 相臨床試験の推奨用量を投与したときの抗腫瘍活性を予備的に評価することであった。投与レジメンの根拠の詳細は Module 2.7.2 に示す。

BGB-3111-AU-003 試験に参加した WM 患者における有効性の主要目的及び副次目的並びに評価項目を Table 4 に要約する。また、奏効評価とその他の有効性の評価は、コンピュータアルゴリズムを使用して治験依頼者が評価した血清中 IgM／M パラプロテイン値の変化に基づいて実施した。

Table 4: 有効性の主要目的及び副次目的並びに評価項目（WM 患者）－ BGB-3111-AU-003 試験

	Objectives	**Endpoints for the primary analysis**
Primary	To assess the preliminary antitumor activity of zanubrutinib	Rate of VGPR or CR
Secondary	To further assess the preliminary antitumor activity of zanubrutinib	OS
Exploratory	To further assess the preliminary antitumor activity of zanubrutinib	MRR (PR or better)
		ORR (MR or better)
		Duration of VGPR or CR, major response, and overall response
		Time to VGPR or CR, time to major response and time to overall response
		PFS

Source: BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report and Statistical Analysis Plan
Abbreviations: VGPR, very good partial response; CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response; OS, overall survival; MRR, major response rate; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival.

1.2.4.2. 主な選択基準

パート 1 と 2 では、18 歳以上の男女で、世界保健機関（WHO）の定義による B 細胞性腫瘍患者を適格とした。パート 1 では、少なくとも 1 ライン以上の前治療を受けており、優先度がより高い

治療の適用ではない、R/R 患者を適格とした。パート 2 では、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1 に定義するように、B 細胞性悪性腫瘍であることを条件とし、WHO の定義に従った R/R WM 患者（コホート 2d、コホート 2f；BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1）及び TN 患者を適格とした。英国の場合のみ、標準化学療法が適さない TN 患者を適格とした（コホート 2f；BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1）。

適格性基準の一覧は BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.3.1 及び Section 9.3.2 に示す。

1.2.4.3. 治療

本試験のパート 2 では、ザヌブルチニブの投与（160 mg、1 日 2 回経口投与、又は 320 mg、1 日 1 回経口投与）は、許容できない毒性、疾患進行、同意撤回、治験責任医師の判断、及び毒性が消失しないため 28 日以上の治療遅延が生じる時点まで継続された。

ザヌブルチニブ投与の減量、中断、中止のガイドラインは、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.4.1.2 及び Section 9.3.3.2 に記載する。治験実施計画書の改訂 5（第 6 版）に合わせて（BGB-3111-AU-003 CSR Appendix 16.1.1）、コホート 2a 及び 2e～2j までの 320 mg を 1 日 1 回投与した被験者は、160 mg、1 日 2 回の投与に切り替える選択肢があった（BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.1.2）。

1.2.4.4. 奏効評価

WM 被験者のサブセットについては、奏効は第 6 回 IWWM で更新された総合奏効基準（Owen et al 2013）（Table 62）で評価した。この評価では、画像、理学的検査、臨床検査、バイタルサイン、骨髄／腫瘍生検評価及び B 症状を組み合わせた。

奏効評価として、1 年目は 12 週ごと（3 サイクルごと）、その後は 6 カ月ごとに、理学的検査（臓器腫大が存在した場合）、臨床検査、血清中免疫グロブリン定量と Densitometry による M 蛋白の定量（SPEP）、放射線学的評価及び骨髄検査を行った。

本 NDA を支持するデータとして、フォローアップ期間中央値 43.4 カ月での治験責任医師による奏効評価データ（安全性解析対象集団）を示す。

1.2.4.5. 試験実施状況並びに有効性及び安全性解析対象集団

2021 年 5 月 3 日のデータベースロック日時点で、6 ヵ国（オーストラリア、ニュージーランド、イタリア、韓国、英国、米国）の試験実施施設 24 ヵ所で被験者 385 例を登録し治験薬を 1 回以上投与した。WM では、最初の被験者の初回投与日は 2014 年 9 月 16 日、最後の被験者の初回投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった（BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.5.1）。

BGB-3111-AU-003 試験の解析対象集団は以下のとおりであった：

- 安全性解析対象集団にはザヌブルチニブを少なくとも 1 回投与したすべての被験者を含めた。すべての安全性解析の主要解析対象集団とした。

- WM 有効性評価可能集団は安全性解析対象集団のうちベースライン時の IgM（又は M 蛋白）が 5 g/L 以上で、BTK 阻害薬への曝露歴のないすべての WM 被験者と定義した。この解析対象集団は、本概要の Section 3 では有効性解析対象集団とする。

試験の解析対象集団については、BGB-3111-AU-003 CSR Section 9.7.1.2 に記載する。

1.2.4.6. 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 試験、統計解析計画に記載する（BGB-3111-AU-003 CSR Appendix 16.1.9）。

VGPR／CR 率、大奏効率、全奏効率及びそれぞれの 95%正確二項 CI を要約した。最良総合効果が CR、VGPR、PR、小奏効、安定、疾患進行又は評価不能であった被験者の数（%）を要約した。

PFS の分布（四分位数、中央値など）は、95% CI と共に推定した。また特定の時点について無増悪生存率をカプラン・マイヤー法で推定し、95% CI を Greenwood の公式（Greenwood 1926）を使用して算出した。奏効期間（レスポンダー）及び全生存期間は、無増悪生存期間と同じ方法で解析した。レスポンダーにおける奏効までの時間は治験薬初回投与から各反応が最初にみられた日（月単位）と定義した。奏効までの時間は、標本の平均、中央値、範囲などの標本統計量で要約した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 有効性試験の一覧

Table 5 に、本概要に提示した試験を要約する。関連する各試験の表、一覧、図の添付資料は Module 5.3 に示す。

Table 5:　臨床的有効性の概要に含まれる試験

Study/ Location	**No. of Patients**	**Phase/ Study Design**	**Population**	**Study Drug Dose**	**Efficacy Data Cutoff Date/ Study Status**	**Efficacy Endpoints of Interest for the WM Cohort**	
BGB-3111-111/ Japan	Part 1: 6 Part 2: 47	Phase 1/2, single-arm, open-label	Part 1: 6 (2 RR WM) Part 2: 47 (19 for WM; 13 TN and 6 RR)	WM patients: Part 1: Zanubrutinib 160 mg orally single dose **on Day 1**, 160 mg orally twice daily **from Day 2** Part 2: Zanubrutinib 160 mg orally twice daily	10 May 2022/ Ongoing	**Primary:** Overall response rate by IRC (Part 2)	**Secondary:** Overall response rate by investigator; PFS, DOR, TTR by IRC (Part 2) and investigator (Part 1); Rate of CR, VGPR or better, MRR for WM by IRC (Part 2), and OS
BGB-3111-302/ US, Australia, Czech Republic, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Poland, Spain, Sweden, and UK	229 enrolled	Phase 3, randomised (1:1) open-label, 2-arm comparison of BGB-3111 and ibrutinib with a non-randomised cohort	Cohort 1 Zanubrutinib: 102 (19 TN, 83 RR) Ibrutinib:99 (18 TN, 81 RR) Cohort 2 Zanubrutinib: 28 (5 TN, 23 RR)	Zanubrutinib 160 mg BID Ibrutinib 420 mg QD	31 Aug 2019 for primary and selected secondary endpoints [redacted] 20[redacted] (final database lock date) for all endpoints/ Completed.	**Primary:** Rate of VGPR or CR per overall combined assessment by IRC	**Secondary:** VGPR plus CR rate (by Investigator) MRR, PFS, DOR assessed by IRC and the Investigator; Resolution of treatment-precipitating symptoms Anti-lymphoma effect **Exploratory:** Disease response in Cohort 2; OS, TTR, IgM response, HRQOL
BGB-3111-210/ China	44 enrolled	Phase 2/ Single-arm, open-label	Patients with relapsed/refractory WM after ≥ 1 prior treatment regimens	Zanubrutinib 160 mg BID	[redacted] 20[redacted] (final database lock date) / Completed	**Primary:** MRR assessed by IRC	**Secondary:** ORR, VGPR plus CR rate, PFS, TTR, DOR assessed by the Investigator and IRC; Resolution of treatment-precipitating symptoms Anti-lymphoma effect **Exploratory:** OS

Study/ Location	No. of Patients	Phase/ Study Design	Population	Study Drug Dose	Efficacy Data Cutoff Date/ Study Status	Efficacy Endpoints of Interest for the WM Cohort	
BGB-3111-AU-003/ US, UK, Australia, New Zealand, South Korea, Italy	Part 1: 17 Part 1/2: 385	Phase 1/2 Single-arm, open-label	Subgroup with WM: N = 78 Relapsed/ Refractory WM: N = 54 Treatment-naïve WM: N = 24	WM patients: Part 1: Zanubrutinib 40 to 320 mg QD, 160 mg BID Part 2: Zanubrutinib 320 mg QD or 160 mg BID	03 May 2021 (final database lock date) / Completed	**Primary:** VGPR or CR rate	**Secondary:** MRR, ORR (MR or better), Duration of VGPR or CR, major response, and overall response Time to VGPR or CR, major response, and overall response PFS, OS

Source: BGB-3111-111 CSR, BGB-3111-302 CSR (DCO date of 31 August 2019), BGB-3111-302 CSR, BGB-3111-210 CSR, and BGB-3111-AU-003 CSR.
Abbreviations: BID, twice daily; CR, complete response; CSR, clinical study report; DOR, duration of response; HRQOL, Health-related quality of life; IgM, immunoglobin M; IRC, Independent Review Committee; MR, minor response; MRR, major response rate; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QD, once daily; QOL, quality of life; R/R, relapsed/refractory; TN, treatment-naive; TTR, time to response; UK, United Kingdom; US, United States; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

2.2. 第 1/2 相 BGB-3111-111 試験の有効性の結果

2.2.1. 被験者の内訳

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日時点で、計 53 例の被験者を登録し、ザヌブルチニブを投与した。このうち 6 例をパート 1、47 例をパート 2 に登録した（BGB-3111-111CSR Table 14.1.1.2.3）。53 例の病型の内訳は、FL（パート 1 の 2 例）、MZL（パート 1 の 1 例）、CLL/SLL（パート 2 の 17 例）、WM（21 例、内パート 1：2 例）及び MCL（12 例、内パート 1：1 例）であった（BGB-3111-111CSR Listing 16.2.4.1）。

WM 患者の内訳は、BGB-3111-111 CSR Table 14.1.1.1.3 に要約する。計 14 例（26.4%）がザヌブルチニブの投与を中止した。主な中止理由は疾患進行であった（9 例、17.0%）。フォローアップ期間（初回投与日から死亡日又は試験中止日［試験を中止した被験者］又はデータカットオフ日［試験を継続している被験者］までの期間）の中央値は 14.78 カ月（範囲：1.4～27.3 カ月）であった。COVID-19 に関連する理由でザヌブルチニブの投与又は試験を中止した被験者はいなかった（BGB-3111-111 CSR Table 14.1.1.1.3）。

原発性マクログロブリン血症（WM）患者

WM 患者 21 例（TN：13 例、R/R：8 例）を登録し、ザヌブルチニブを投与した（BGB-3111-111 CSR Table 14.1.1.1.3）。フォローアップ期間中央値は 14.98 カ月（TN：14.78 カ月、R/R：16.69 カ月）であった。データカットオフ日時点で、R/R 被験者 1 例が死亡により試験を中止し、5 例（23.8%）が疾患進行（TN：1 例、R/R：2 例）、治験責任医師の判断（R/R：1 例）又は同意撤回（TN：1 例）により、ザヌブルチニブの投与を中止した。

2.2.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

2.2.2.1. 患者背景

本試験に登録した被験者はすべて（100%）日本人であった。年齢中央値は 71.0 歳（範囲：37～84 歳）であった。75 歳以上の被験者は計 15 例（28.3%）であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.1.2.1.3）。被験者の大部分は 65 歳以上（40 例［75.5%］）、男性（36 例［67.9%］）であった。全被験者のベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 であった。

WM を有する被験者の年齢中央値は 69.0 歳（TN：71.0 歳、R/R：67.5 歳）であった。被験者の大部分は 65 歳以上（16 例［76.2%］）であった。75 歳以上の被験者は計 5 例（23.8%）であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.1.2.1.3）。男性（52.4%；TN：46.2%、R/R：62.5%）と女性（47.6%；TN：53.8%、R/R：37.5%）の被験者数はほぼ同数であった。大部分の被験者のベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは 0（TN：76.9%、R/R：62.5%）であった。

2.2.2.2. 病歴及び疾患特性

WM の被験者計 21 例（TN：13 例、R/R：8 例）の初回診断から治験薬投与開始までの期間の中央値は、WM の被験者全体が 0.50 年、TN 被験者が 0.19 年、R/R 被験者が 12.64 年であった（Table 6）。ほとんどの被験者の WM 予後スコアが中等度又は高リスク（それぞれ 33.3%、47.6%）であった。IgM 値が 40 g/L 以上の被験者は 6 例（28.6%；TN：4 例［30.8%］、R/R：2 例［25.0%］）であった。8 例（38.1%）はベースライン時に髄外病変があった。計 17 例（81.0%）はベースライン時に骨髄病変があった。15 例（71.4%）が *MYD88*^{L265P}/*CXCR4*$^{WHIM\ ND}$、3 例（14.3%）が *MYD88*^{L265P}/*CXCR4*^{WHIM} の遺伝子型であった。

Table 6: WM の病歴及び疾患特性（Exposed Analysis Set）

	Treatment Naive (N = 13)	**Relapsed/Refractory (N = 8)**	**All (N = 21)**
Time Since Initial Diagnosis of WM to First Dose of Study Drug (Years) [a]			
n	13	8	21
Mean (SD)	0.81 (1.333)	11.62 (9.477)	4.93 (7.838)
Median	0.19	12.64	0.50
Min, Max	0.0, 4.2	0.3, 25.6	0.0, 25.6
WM Prognostic Score, n (%) [b]			
Low Risk	3 (23.1)	1 (12.5)	4 (19.0)
Intermediate Risk	4 (30.8)	3 (37.5)	7 (33.3)
High Risk	6 (46.2)	4 (50.0)	10 (47.6)
Genotype, n (%) [c]			
MYD88^{L265P}/*CXCR4*$^{WHIM\ ND}$	8 (61.5)	7 (87.5)	15 (71.4)
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WHIM}	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (14.3)
MYD88^{WT}	2 (15.4)	1 (12.5)	3 (14.3)
Baseline IgM (g/L)			
n	13	8	21
Mean (SD)	35.10 (18.686)	23.22 (24.331)	30.58 (21.252)
Median	32.38	11.12	26.94
Min, Max	6.2, 68.4	6.3, 64.6	6.2, 68.4
< 40 g/L	9 (69.2)	6 (75.0)	15 (71.4)
>= 40 g/L	4 (30.8)	2 (25.0)	6 (28.6)
Cytopenia, n (%)			
Anemia (Hemoglobin <= 110 g/L)	9 (69.2)	5 (62.5)	14 (66.7)
Thrombocytopenia (Platelet Count <= 100 x 10^9/L)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)
Neutropenia (ANC <= 1.5 x 10^9/L)	2 (15.4)	3 (37.5)	5 (23.8)
Bone Marrow Involvement, n (%) [d]			
Yes	12 (92.3)	5 (62.5)	17 (81.0)
No	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (14.3)
Indeterminate/Missing	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)
Serum β-2 Microglobulin (mg/L)			
n	13	8	21
Mean (SD)	3.17 (1.387)	2.98 (0.956)	3.10 (1.218)
Median	2.57	3.10	3.10
Min, Max	1.8, 5.9	1.3, 4.3	1.3, 5.9

	Treatment Naive (N = 13)	Relapsed/Refractory (N = 8)	All (N = 21)
<= 3 mg/L	7 (53.8)	3 (37.5)	10 (47.6)
> 3 mg/L	6 (46.2)	5 (62.5)	11 (52.4)
Extramedullary Disease, n (%) [e]			
Yes	3 (23.1)	5 (62.5)	8 (38.1)
Lymphadenopathy	3 (23.1)	5 (62.5)	8 (38.1)
Splenomegaly	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)
Other	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)
No	10 (76.9)	3 (37.5)	13 (61.9)
Prior Radiotherapy, n (%)			
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	13 (100.0)	8 (100.0)	21 (100.0)
Prior Transplant, n (%)			
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	13 (100.0)	8 (100.0)	21 (100.0)

Source: Table 16 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CT, computerized tomography; MRI, magnetic resonance imaging; *CXCR4*, CXC-chemokine receptor 4; IgM, immunoglobulin M; *MYD88*, myeloid differentiation primary response gene 88; ND, not detected; NGS, Next Generation Sequencing; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WM, Waldenström Macroglobulinemia; WT, wild-type.
[a] The day of initial diagnosis was assumed to be the first day of the month when only the month and year were provided and assumed to be 01 January when only the year of diagnosis was provided.
[b] Low risk group included patients 65 or younger who had a score of 0 or 1; intermediate risk group included those who were older than 65 or any patient with a score of 2; high risk group included patients of any age who had a score of 3 or more. Score was based on the following criteria (each afforded one point): age > 65 years, hemoglobin ≤ 115 g/L, platelet count ≤ 100 × 10^9/L, β2-microglobulin > 3 mg/L, monoclonal IgM concentration > 7 g/dL.
[c] Genotype subgroups (*MYD88* per Sanger sequencing; *CXCR4* per NGS) were determined based on bone marrow samples collected.
[d] Bone marrow involvement either by biopsy or by aspirate.
[e] Identified by CT/MRI scan per the investigator.

2.2.2.3. 抗癌剤による前治療

R/R CLL/SLL（3 例）、WM（8 例）及び MCL（12 例）を有する被験者 26 例（BGB-3111-111 CSR Table 14.1.2.5.1）のうち、6 例（23.1%）が 2 ライン以上、8 例（30.8%）が 3 ライン以上の前治療を受けていた。前治療数の中央値は 2 であった。最後の抗癌剤前治療から治験薬初回投与までの期間の中央値は、14.92 カ月（範囲：1.0～111.8 カ月）であった。

R/R WM の被験者 8 例中 5 例（62.5%）は 2 ライン以上の前治療を受けていた。最後の抗癌剤前治療から治験薬初回投与までの期間の中央値は、2.63 カ月（範囲：1.0～33.4 カ月）であった。最後の前治療までの最良効果は、VGPR、PR、小奏効、安定がそれぞれ 2 例であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.1.2.5.1）。前治療の種類は、抗 CD20 抗体（8 例）、アルキル化剤（7 例）、グルココルチコイド（6 例）、ビンカアルカロイド（4 例）、アントラサイクリン系及びプロテアーゼ阻害薬（各 3 例）、ヌクレオシド類似体（1 例）であった（Table 7）。本試験前に放射線療法又は移植を受けた被験者はいなかった（Table 6）。

Table 7:　R/R WM の被験者の抗癌剤による前治療（Exposed Analysis Set）

Anticancer Therapy Categories	Relapsed/Refractory (N = 8)
Patients With Any Anticancer Drug Therapy	8 (100.0)
Anti-CD20 antibody	8 (100.0)
Alkylator	7 (87.5)
Glucocorticoid	6 (75.0)
Vinca alkaloids	4 (50.0)
Anthracycline	3 (37.5)
Proteasome inhibitor	3 (37.5)
Nucleoside analogue	1 (12.5)

Source: Table 14.1.2.5.3 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Medication terms were coded using WHO Drug Dictionary Version mar2021b3. Therapeutic categories were not mutually exclusive, and a patient could have been included under multiple therapeutic categories.
Alkylator is defined as any regimen that includes cyclophosphamide, chlorambucil, and/or melphalan; anthracycline is defined as any regimen that includes doxorubicin, epirubicin, and/or pirarubicin; Anti-CD20 antibody is defined as any regimen that includes rituximab; Glucocorticoid is defined as any regimen that includes dexamethasone, prednisone, prednisolone, and/or methylprednisolone; Nucleoside analogue is defined as any regimen that includes fludarabine, cladribine, and/or gemcitabine; Proteasome inhibitor is defined as any regimen that includes bortezomib and/or ubenimex; and Vinca alkaloids is defined as any regimen that includes vindesine and/or vincristine.

2.2.3.　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

Exposed Analysis Set（パート 1 とパート 2 を統合）における投与期間中央値は 13.11 カ月（範囲：0.5～26.4 カ月）であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.3.1.1.1.3）。相対用量強度（RDI）中央値は 99.55%（範囲：47.6%～100.1%）であった。

WM の被験者における投与期間中央値は 14.75 カ月（TN：14.78 カ月、R/R：13.72 カ月）であった。RDI 中央値は 99.55%（TN：100.00%、R/R：98.65%）であった。

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量のデータを BGB-3111-111 CSR Table 14.3.1.1.1.3 に要約する。

2.2.4.　有効性の結果

有効性解析の結果を、Exposed Analysis Set に基づき、適宜疾患の種類及び試験パート別に示す。WM に関しては、TN WM の被験者、R/R WM の被験者及び WM の被験者全体の有効性の結果を有効性解析で報告した。

パート 1 に登録した各適応症の被験者数が限られていることを考慮し、パート 1 の被験者の有効性データは、患者別の一覧のみを提示した。

2.2.4.1.　有効性の主要評価項目の結果

2.2.4.1.1.　IRC 判定による全奏効率

IRC 判定による全奏効率（小奏効以上を達成した被験者）は、WM の被験者全体が 94.7%（90% CI：77.4%～99.7%）、TN WM の被験者が 92.3%（90% CI：68.4%～99.6%）であった。TN WM の被

験者、WM の被験者全体ともに、ORR はヒストリカルコントロール（52%）と比べて統計的有意差があった（TN：片側 p = 0.0026、全体：片側 p < 0.0001）（Table 8 ）。TN WM の被験者の 61.5%、WM の被験者全体の 68.4%が大奏効を達成し、最良総合効果は、VGPR が TN で 15.4%及び全体で 31.6%、部分奏効が TN で 46.2%及び全体で 36.8%であった。TN WM の被験者の 30.8%、WM の被験者全体の 26.3%が小奏効を達成した。CR を達成した被験者はいなかった（Table 8）。投与期間と IRC 判定による奏効のスイムレーンプロットを Figure 3 に示す。

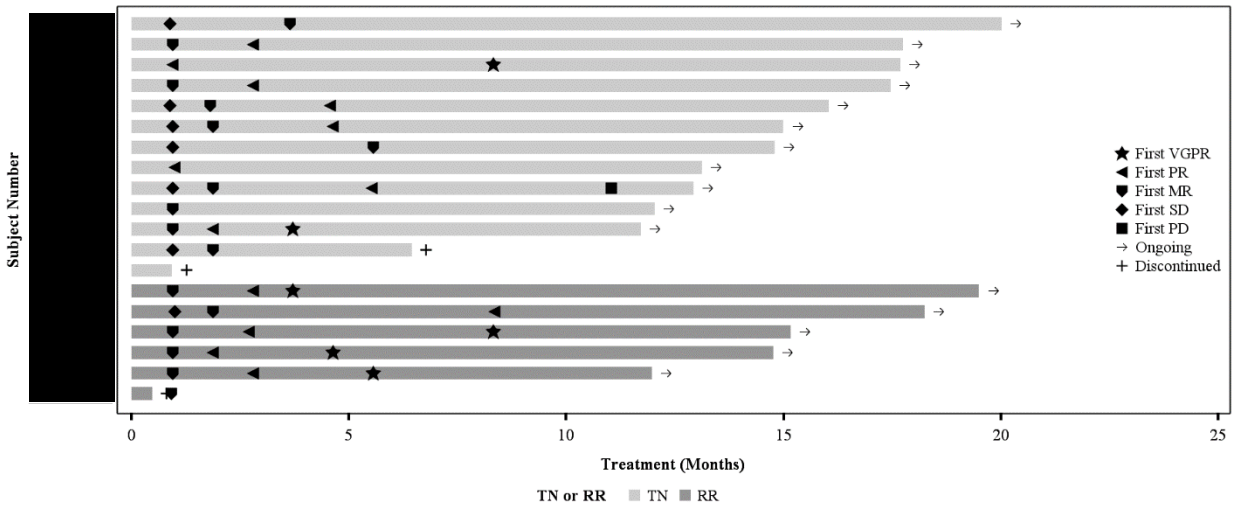
ベースライン時の血清中 IgM 値の中央値は、TN WM の被験者が 32.38 g/L、R/R WM の被験者が 13.19 g/L であった。IgM 値のベースラインからの低下率の中央値は 70.9%（TN：70.5%、R/R：85.9%）であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.6.1）。ベースライン時の血清中ヘモグロビン値の中央値は、TN WM の被験者が 101.0 g/L、R/R WM の被験者が 107.0 g/L であった。ヘモグロビン値のベースラインからの最大変化率の中央値は 30.9%（TN：19.4%、R/R：32.3%）であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.7.1）。WM の被験者における IgM 及びヘモグロビンの中央値の推移を Figure 4 に示す。サイクル 22 の Day 1（C22D1）のヘモグロビン中央値が低かったが、これは主に、当該来院時の被験者数が少なかったことによる。

Table 8:　IRC 判定による疾患反応の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）

Response Category	**Treatment Naive (N = 13)**	**Relapsed/Refractory (N = 6)**	**All (N = 19)**
Best Overall Response, n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	2 (15.4)	4 (66.7)	6 (31.6)
PR	6 (46.2)	1 (16.7)	7 (36.8)
MR	4 (30.8)	1 (16.7)	5 (26.3)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
VGPR or CR Rate, n (%)	2 (15.4)	4 (66.7)	6 (31.6)
90% CI [a]	(2.8, 41.0)	(27.1, 93.7)	(14.7, 53.0)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	8 (61.5)	5 (83.3)	13 (68.4)
90% CI [a]	(35.5, 83.4)	(41.8, 99.1)	(47.0, 85.3)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	12 (92.3)	6 (100.0)	18 (94.7)
90% CI [a]	(68.4, 99.6)	(60.7, 100.0)	(77.4, 99.7)
1-Sided p-Value [b]	0.0026	N/A	<0.0001

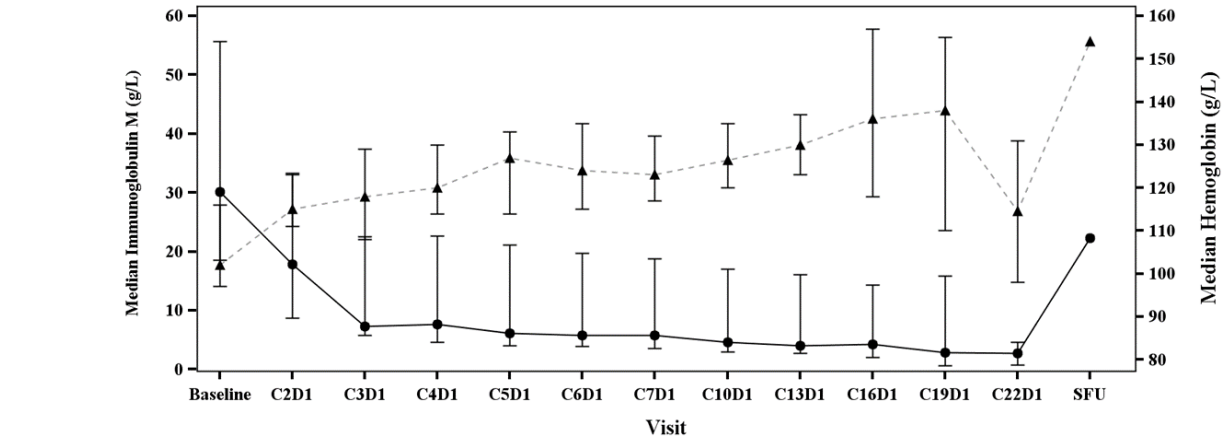
Source: Table 23 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.
[a] The 90% CI was estimated using the Clopper-Pearson method.
[b] The p-value (1-sided) was based on the binomial exact test against the null hypothesis H0: overall response rate = 0.52.

Figure 3: 投与期間と IRC 判定による奏効のスイムレーンプロット（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）



Source: Figure 5 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: BOR, best overall response; CR: complete response; MR, minor response; PD: progressive disease PR: partial response; RR, relapsed/refractory; SD: stable disease; TN, treatment-naive; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

Figure 4: IgM 及びヘモグロビンの中央値の推移（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）



Number of Patients:

Immunoglobulin M (g/L)	19	18	17	17	16	17	17	16	16	11	6	2	1
Hemoglobin (g/L)	19	18	17	17	17	17	17	16	16	11	6	2	1

Source: Figure 6 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; IgM, immunoglobulin M; SFU, Safety Follow Up; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

2.2.4.2. 有効性の副次評価項目の結果

2.2.4.2.1. 治験責任医師判定による全奏効率

パート 2 の WM の被験者における治験責任医師判定による全奏効率を Table 9 に示す。

治験責任医師判定による全奏効率（MR 以上）は、WM の被験者全体が 94.7%（90% CI：77.4%～99.7%）、TN WM の被験者が 92.3%（90% CI：68.4%～99.6%）、R/R WM の被験者が 100%（90% CI：60.7%～100%）であった（Table 9）。大奏効（PR 以上）を達成した被験者は 13 例（68.4%；TN：8 例、R/R：5 例）であった。VGPR を達成した被験者は 6 例（31.6%）、PR を達成した被験者は 7 例（36.8%）であった。CR を達成した被験者はいなかった（Table 9）。

Table 9: 治験責任医師判定による疾患反応の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）

Response Category	Treatment Naive (N = 13)	Relapsed/Refractory (N = 6)	All (N = 19)
Best Overall Response, n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	2 (15.4)	4 (66.7)	6 (31.6)
PR	6 (46.2)	1 (16.7)	7 (36.8)
MR	4 (30.8)	1 (16.7)	5 (26.3)
SD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
VGPR or CR Rate, n (%)	2 (15.4)	4 (66.7)	6 (31.6)
90% CI [a]	(2.8, 41.0)	(27.1, 93.7)	(14.7, 53.0)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	8 (61.5)	5 (83.3)	13 (68.4)
90% CI [a]	(35.5, 83.4)	(41.8, 99.1)	(47.0, 85.3)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	12 (92.3)	6 (100.0)	18 (94.7)
90% CI [a]	(68.4, 99.6)	(60.7, 100.0)	(77.4, 99.7)

Source: Table 26 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.
[a] The 90% CI was estimated using the Clopper-Pearson method.

2.2.4.2.2. 奏効期間

IRC 判定では、TN WM 又は R/R WM を有する被験者において、ザヌブルチニブが奏効した被験者の全奏効、大奏効及び VGPR 又は CR の期間は、中央値に達しなかった（Table 10 及び BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.3.1）。全奏効を達成した被験者 18 例のうち 1 例のみが進行した。死亡した被験者はいなかった。12 カ月時点での全奏効を達成した被験者の無事象率は、TN WM が 90.0%（95% CI：47.3%～98.5%）、WM 全体が 93.3%（95% CI：61.3%～99.0%）と推定された。IRC 判定による全奏効期間、大奏効期間及び VGPR 又は CR 期間のカプラン・マイヤープロットをそれぞれ BGB-3111-111 CSR Figure 14.2.1.1.2.1、Figure 14.2.1.1.2.3 及び Figure 14.2.1.1.2.5 に示す。

治験責任医師判定では、全奏効、VGPR 又は CR 及び PR 以上の期間は中央値に達しなかった（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.3.2）。全奏効を達成した被験者 18 例のうち進行が認められた又

は死亡した被験者はいなかった。12 カ月時点での全奏効を達成した被験者の無事象率は TN WM、R/R WM ともに、100%と推定された。治験責任医師判定による全奏効期間、大奏効期間及び VGPR 又は CR 期間のカプラン・マイヤープロットをそれぞれ BGB-3111-111 CSR Figure 14.2.1.1.2.2、Figure 14.2.1.1.2.4 及び Figure 14.2.1.1.2.6 に示す。

Table 10: IRC 判定による奏効期間の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）

	Treatment Naive (N = 13)	**Relapsed/Refractory (N = 6)**	**All (N = 19)**
Number of Overall Responders (MR or Better)	12	6	18
Duration of Overall Response			
Events, n (%)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
Progressive disease	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	11 (91.7)	6 (100.0)	17 (94.4)
No documented progressive disease/death	11 (91.7)	5 (83.3)	16 (88.9)
Progressive disease/death after non-protocol anti-cancer therapy	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
Duration of Response (Months) [a]			
Median (95% CI)	NR (9.2, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (9.2, NE)	NR (NE, NE)	NR (9.2, 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	90.0 (47.3, 98.5)	100.0 (NE, NE)	93.3 (61.3, 99.0)

Source: Table 29 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; MR, minor response; NE, not estimable; NR, not reached; Q1, first quartile; Q3, third quartile; WM, Waldenström Macroglobulinemia.
Percentages were based on number of overall responders.
[a] Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Event-free rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

2.2.4.2.3. 奏効までの時間

IRC 判定による全奏効、大奏効及び VGPR 又は CR までの時間の中央値は、それぞれ 0.95 カ月、2.79 カ月及び 5.09 カ月であった。奏効までの時間の中央値は、TN WM の被験者と R/R WM の被験者で同程度であった（Table 11）。

治験責任医師判定による全奏効、大奏効及び VGPR 又は CR までの時間の中央値は、それぞれ 2.69 カ月、2.79 カ月及び 5.55 カ月であった。奏効までの時間の中央値は、TN WM の被験者と R/R WM の被験者で同程度であった（BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.4.2）。

Table 11: IRC 判定による奏効までの時間（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）

	Treatment Naive (N = 13)	Relapsed/Refractory (N = 6)	All (N = 19)
Time to Response (VGPR or CR) (Months)			
n	2	4	6
Median	6.01	5.09	5.09
Min, Max	3.7, 8.3	3.7, 8.3	3.7, 8.3
Time to Major Response (PR or Better) (Months)			
n	8	5	13
Median	2.79	2.79	2.79
Min, Max	1.0, 5.5	1.9, 8.3	1.0, 8.3
Time to Overall Response (MR or Better) (Months)			
n	12	6	18
Median	1.40	0.95	0.95
Min, Max	1.0, 5.6	0.9, 1.9	0.9, 5.6

Source: Table 32 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; MR, minor response; PR, partial response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.
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.

2.2.4.2.4. 無増悪生存期間

IRC 判定による PFS の結果を Table 12 及び BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.2.1 に示す。PFS のフォローアップ期間中央値 13.8 カ月（TN：13.8 カ月、R/R：14.3 カ月）時点において、1 例（5.3%）（TN WM）のみに進行が認められ、死亡した被験者はいなかった。TN WM 又は R/R WM を有する被験者において、IRC 判定による PFS は中央値に達しなかった。6、9 及び 12 カ月時点での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 93.8%（TN：90.9%、R/R：100%）と推定された。IRC 判定による PFS（Exposed Analysis Set）のカプラン・マイヤープロットを Figure 5 に示す。

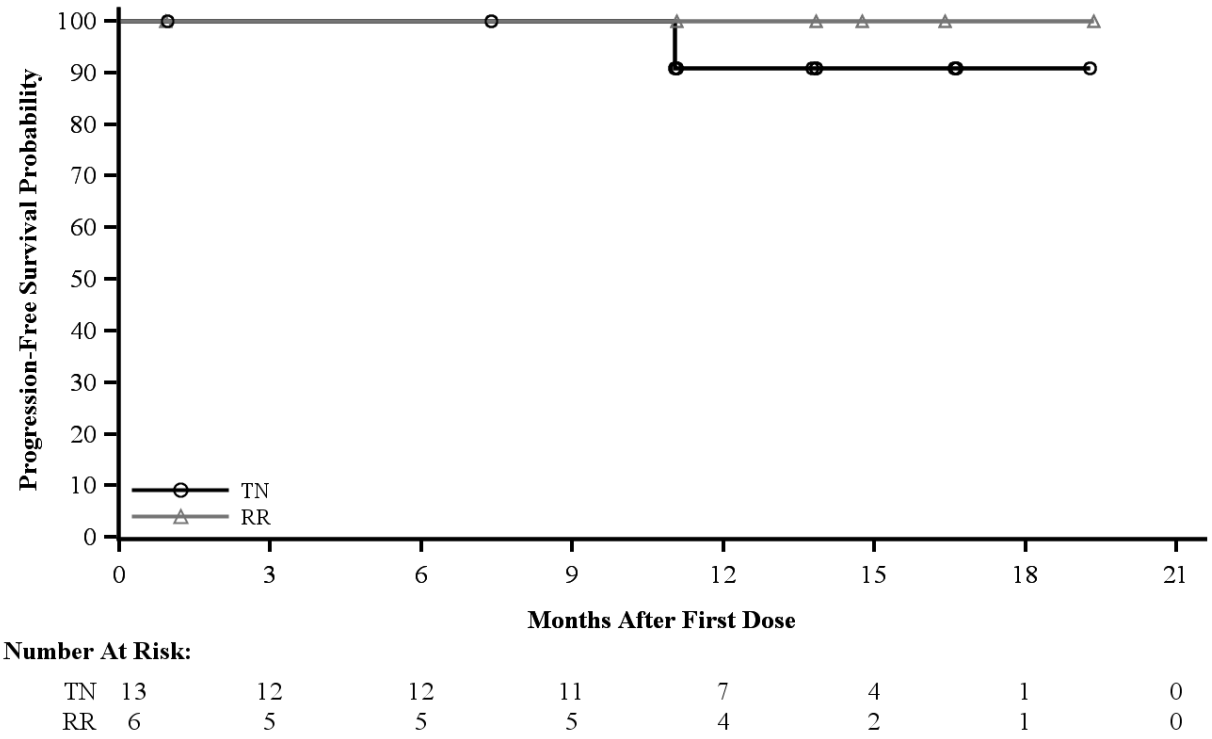
治験責任医師判定による PFS の結果を BGB-3111-111 CSR Table 14.2.1.2.2.2 に示す。WM の被験者全体、TN WM の被験者、R/R WM の被験者の PFS のフォローアップ期間中央値 11.1 カ月時点において、TN WM の被験者 1 例に進行が認められた。TN WM 又は R/R WM を有する被験者において、治験責任医師判定による PFS は中央値に達しなかった。12 カ月時点での無増悪生存率は 94.4%（TN：92.3%、R/R：100%）と推定された。治験責任医師判定による PFS（Exposed Analysis Set）のカプラン・マイヤープロットを BGB-3111-111 CSR Figure 14.2.1.1.1.2 に示す。

Table 12: IRC 判定による無増悪生存期間の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）

	Treatment Naive (N = 13)	**Relapsed/Refractory (N = 6)**	**All (N = 19)**
Progression-Free Survival			
Events, n (%)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
Progressive disease	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	12 (92.3)	6 (100.0)	18 (94.7)
No documented progressive disease/death	12 (92.3)	5 (83.3)	17 (89.5)
Progressive disease/death after non-protocol anti-cancer therapy	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)
Progression-Free Survival (Months) [a]			
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (11.0, NE)	NR (NE, NE)	NR (11.0, 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	90.9 (50.8, 98.7)	100.0 (NE, NE)	93.8 (63.2, 99.1)

Source: Table 35 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; WM, Waldenström Macroglobulinemia.
Percentages were based on N.
[a] Medians and other quartiles of progression-free survival were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Event-free rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 5: IRC 判定による無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロット（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）



Source: Figure 10 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: RR, relapsed/refractory; TN, treatment-naive; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

2.2.4.2.5. 全生存期間

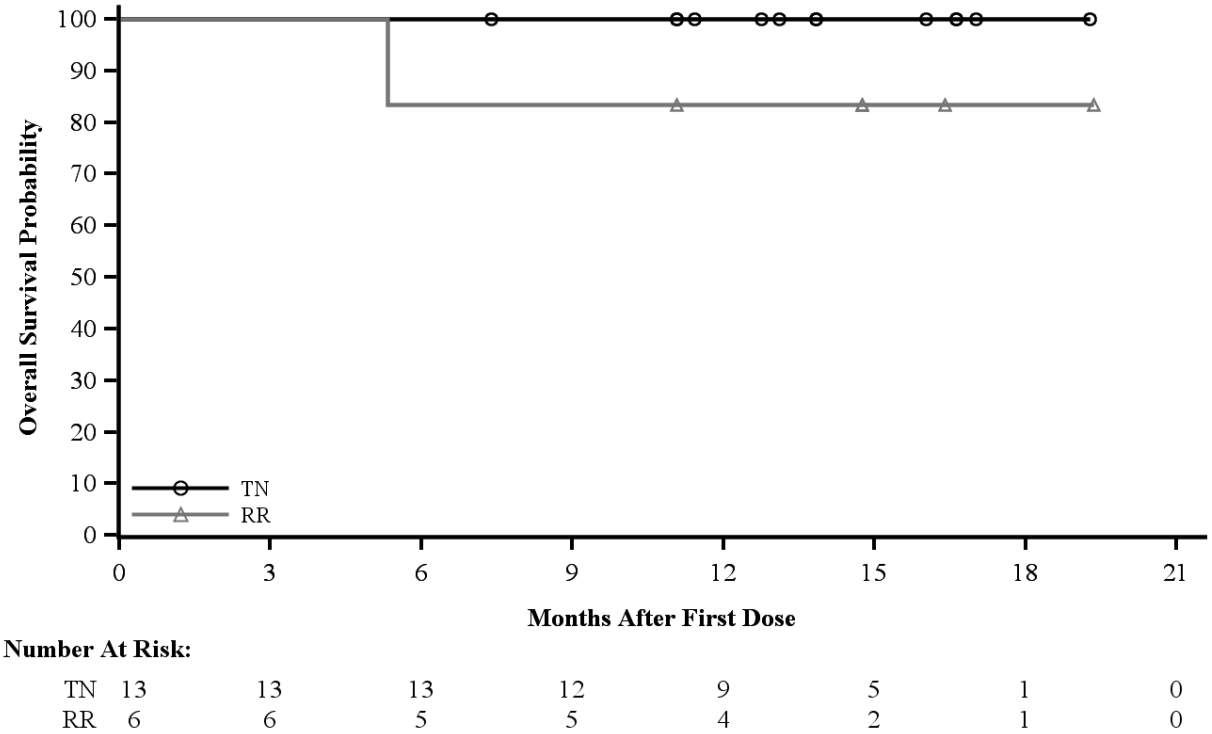
データカットオフ日時点で、WM を有する被験者 1 例が死亡した。全生存期間は中央値に達しなかった。12 カ月時点での生存率は、WM の被験者全体が 94.7%、TN WM の被験者が 100%、R/R WM の被験者が 83.3%と推定された（Table 13）。全生存期間のカプラン・マイヤープロットを Figure 6 に示す。

Table 13: 全生存期間の解析（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）

	Treatment Naive (N = 13)	Relapsed/Refractory (N = 6)	All (N = 19)
Overall Survival			
Death, n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)
Censored, n (%)	13 (100.0)	5 (83.3)	18 (94.7)
Overall Survival (Months) [a]			
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (5.3, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (5.3, NE)	NR (5.3, 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)	83.3 (27.3, 97.5)	94.7 (68.1, 99.2)
9 Months	100.0 (NE, NE)	83.3 (27.3, 97.5)	94.7 (68.1, 99.2)
12 Months	100.0 (NE, NE)	83.3 (27.3, 97.5)	94.7 (68.1, 99.2)

Source: Table 38 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: NE, not estimable; NR, not reached; WM, Waldenström Macroglobulinemia.
[a] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Survival rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 6: 全生存期間のカプラン・マイヤープロット（Exposed Analysis Set のパート 2 の WM 患者）



Source: Figure 13 of the BGB-3111-111 Clinical Study Report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: R/R, relapsed/refractory; TN, treatment-naive; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

2.3. 第 3 相臨床試験 BGB-3111-302 試験の有効性の結果

本項に示す解析はいずれも、特に記載のないかぎり 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点のデータ（以下、BGB-3111-302 CSR とする）である。BGB-3111-302 試験（ASPEN）の解析対象集団は、BGB-3111-302 CSR Table 14.1.1.2.1 に要約する。主要解析（2019 年 8 月 31 日）のデータは、BGB-3111-302 CSR [data cutoff date of 31 August 2019]に示す。

- **コホート 1** の Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団は、イブルチニブに無作為化割付された 99 例（18 例が TN、81 例が R/R）とザヌブルチニブに無作為化割付された 102 例（19 例が TN、83 例が R/R）であった。ITT 解析対象集団はすべての有効性解析に使用し、TN 被験者と R/R 被験者の両方を含めた。
- **コホート 1** の安全性解析対象集団は、イブルチニブを少なくとも 1 回投与した 98 例（18 例が TN、80 例が R/R）とザヌブルチニブを少なくとも 1 回投与した 101 例（19 例が TN、82 例が R/R）であった。
- **コホート 2** の安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与した 28 例（5 例が TN、23 例が R/R）であった。有効性解析対象集団は、ザヌブルチニブを少なくとも 1 回投与し、*MYD88*^{WT} であることが中央検査機関で確認されている 26 例（5 例が TN、21 例が R/R）であった。

2.3.1. 被験者の内訳

コホート 1（ITT 解析対象集団）の被験者の内訳を、BGB-3111-302 CSR Table 14.1.1.1.1、Table 14 に要約する。

コホート 1 では、最終データベースロック日時点でのフォローアップ期間の中央値は、イブルチニブ投与群で 48.33 カ月、ザヌブルチニブ投与群で 48.39 カ月であった（Table 14）。合計 201 例を無作為化し（イブルチニブ投与群に 99 例、ザヌブルチニブ投与群に 102 例）、164 例（81.6%）が R/R 疾患であった（イブルチニブ投与群に 81 例とザヌブルチニブ投与群に 83 例）。R/R 被験者 2 例は、無作為化したが治験薬は投与しなかった。その理由は、ザヌブルチニブ投与群の 1 例では有害事象（スクリーニング手順とは関連なし）、イブルチニブ投与群の 1 例では疾患進行（ビング・ニール症候群）であった。治験薬を中止した理由として多かったものは、「その他」（イブルチニブ投与群 54 例［54.5%］、ザヌブルチニブ投与群 69 例［67.6%］）；大半は治験の終了による）、有害事象（イブルチニブ投与群 21 例［21.2%］、ザヌブルチニブ投与群 10 例［9.8%］）及び疾患進行（イブルチニブ投与群 13 例［13.1%］、14 例［13.7%］）であった。

コホート 2 の安全性解析対象集団の被験者の内訳を、BGB-3111-302 CSR Table 14.1.1.1.2、Table 15 に要約する。

コホート 2 には、合計 28 例（5 例が TN、23 例が R/R）を登録し、ザヌブルチニブを投与した。全体で試験中のフォローアップ期間の中央値は、47.18 カ月（TN 被験者 48.30 カ月、R/R 被験者 46.46 カ月）であった。治験薬投与中止の理由として多かったものは、*MYD88*^{WT} WM において期待されるように、「その他」（10 例［35.7%］）及び疾患進行（8 例［28.6%］）であった。

Table 14: 被験者の内訳（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Total (N = 37)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)	Total (N = 164)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Total (N = 201)
Number of Patients Randomized	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	81 (100.0)	83 (100.0)	164 (100.0)	99 (100.0)	102 (100.0)	201 (100.0)
Patients Randomized, but Not Treated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Number of Patients Treated	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	80 (98.8)	82 (98.8)	162 (98.8)	98 (99.0)	101 (99.0)	199 (99.0)
Patients Discontinued From Treatment	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	80 (98.8)	82 (98.8)	162 (98.8)	98 (99.0)	101 (99.0)	199 (99.0)
Adverse Event	5 (27.8)	0 (0.0)	5 (13.5)	16 (19.8)	10 (12.0)	26 (15.9)	21 (21.2)	10 (9.8)	31 (15.4)
Progressive Disease	1 (5.6)	3 (15.8)	4 (10.8)	12 (14.8)	11 (13.3)	23 (14.0)	13 (13.1)	14 (13.7)	27 (13.4)
Investigator's Discretion a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (9.9)	2 (2.4)	10 (6.1)	8 (8.1)	2 (2.0)	10 (5.0)
Withdrawal by Subject	1 (5.6)	2 (10.5)	3 (8.1)	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (3.0)	2 (2.0)	6 (5.9)	8 (4.0)
Other	11 (61.1)	14 (73.7)	25 (67.6)	43 (53.1)	55 (66.3)	98 (59.8)	54 (54.5)	69 (67.6)	123 (61.2)
Study Termination	10 (55.6)	13 (68.4)	23 (62.2)	41 (50.6)	53 (63.9)	94 (57.3)	51 (51.5)	66 (64.7)	117 (58.2)
Other	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (2.4)	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Median Study Follow-Up (months)	49.05	50.10	50.07	48.20	47.84	48.13	48.33	48.39	48.33
Min, Max	1.6, 59.4	4.8, 59.9	1.6, 59.9	0.5, 57.5	0.4, 60.3	0.4, 60.3	0.5, 59.4	0.4, 60.3	0.4, 60.3

Source: Table 14 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; R/R, relapsed/refractory.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Percentages are based on number of patients randomized.
Study follow-up time is defined as the time from the randomization (enrollment) date to the death date or end of study date (whichever occurs first) for patients discontinued from the study.
[a] Includes 1 patient with R/R disease who discontinued ibrutinib treatment per investigator's decision for the best interest of the patient's safety in the context of COVID-19 pandemic.

Table 15: 被験者の内訳（コホート 2）（安全性解析対象集団）

	Treatment-naive (N = 5)	**Relapsed/Refractory (N = 23)**	**Overall (N = 28)**
Number of Patients Enrolled	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Number of Patients Treated	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Patients Discontinued From Treatment	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Progressive Disease	1 (20.0)	7 (30.4)	8 (28.6)
Adverse Event	1 (20.0)	5 (21.7)	6 (21.4)
Investigator's Discretion	2 (40.0)	1 (4.3)	3 (10.7)
Withdrawal by patients	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
Other	1 (20.0)	9 (39.1)	10 (35.7)
Study Termination	1 (20.0)	9 (39.1)	10 (35.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median Study Follow-Up (months)	48.30	46.46	47.18
Min, Max	13.7, 51.6	2.3, 55.0	2.3, 55.0

Source: Table 15 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88.
Cohort 2 includes patients with wild -type and unknown MYD88.
Percentages are based on number of patients randomized.
Study follow-up time is defined as the time from the randomization(enrollment) date to the death date or end of study date (whichever occurs first) for patients discontinued from the study.

2.3.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

2.3.2.1. 患者背景

コホート 1 の ITT 解析対象集団について患者背景及びベースライン特性を、BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.2.1、Table 16 に要約する。

コホート 1 の ITT 解析対象集団コホート 1 の被験者全体では、年齢中央値は 70.0 歳であった。大半の被験者が男性（66.7%）、白人（90.5%）、ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1（93.5%）であり、参加地域は欧州（59.7%）とオーストラリア／ニュージーランド（30.8%）であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.2.1）。全体的に患者背景とベースライン特性は、年齢を除きイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群でほぼ同じであった。ザヌブルチニブ投与群では、75 歳超の被験者の割合（33.3%［ザヌブルチニブ投与群］vs. 22.2%［イブルチニブ投与群］）と 65 歳以下の被験者の割合（40.2% vs. 29.3%）がイブルチニブ投与群よりも高く、これは特に R/R WM の被験者集団で顕著であった。

被験者別の患者背景及びベースライン特性のデータは、BGB-3111-302 CSR Listing 16.2.4.1 に示す。

コホート 2 の安全性解析対象集団について患者背景及びベースライン特性は、BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.2.2、Table 17 に要約する。

コホート 2 の安全性解析対象集団の被験者全体では年齢中央値は 72.0 歳で、42.9%が 75 歳超であった。全体的に男女は同数であった。ほとんどの被験者（67.9%）は、ECOG ステータススコアが 1 又は 2 であった。被験者の大半は白人（96.4%）であり、参加地域は欧州（71.4%）とオーストラリア又はニュージーランド（21.4%）であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.2.2）。

Table 16: 患者背景とベースライン特性（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Total (N = 37)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Total (N = 164)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**	**Total (N = 201)**
Age (Years)									
Mean (SD)	71.4 (11.70)	70.4 (9.55)	70.9 (10.51)	69.6 (7.78)	68.9 (10.45)	69.2 (9.21)	69.9 (8.58)	69.2 (10.26)	69.5 (9.46)
Median	72.0	74.0	73.0	69.0	69.0	69.0	70.0	70.0	70.0
Min, Max	38, 89	50, 81	38, 89	52, 90	45, 87	45, 90	38, 90	45, 87	38, 90
Age group, n (%)									
≤ 65 years	3 (16.7)	5 (26.3)	8 (21.6)	26 (32.1)	36 (43.4)	62 (37.8)	29 (29.3)	41 (40.2)	70 (34.8)
> 65 years	15 (83.3)	14 (73.7)	29 (78.4)	55 (67.9)	47 (56.6)	102 (62.2)	70 (70.7)	61 (59.8)	131 (65.2)
≤ 75 years	12 (66.7)	12 (63.2)	24 (64.9)	65 (80.2)	56 (67.5)	121 (73.8)	77 (77.8)	68 (66.7)	145 (72.1)
> 75 years	6 (33.3)	7 (36.8)	13 (35.1)	16 (19.8)	27 (32.5)	43 (26.2)	22 (22.2)	34 (33.3)	56 (27.9)
Sex, n (%)									
Male	12 (66.7)	11 (57.9)	23 (62.2)	53 (65.4)	58 (69.9)	111 (67.7)	65 (65.7)	69 (67.6)	134 (66.7)
Female	6 (33.3)	8 (42.1)	14 (37.8)	28 (34.6)	25 (30.1)	53 (32.3)	34 (34.3)	33 (32.4)	67 (33.3)
Race, n (%)									
Asian	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (2.0)
White	17 (94.4)	16 (84.2)	33 (89.2)	77 (95.1)	72 (86.7)	149 (90.9)	94 (94.9)	88 (86.3)	182 (90.5)
Not Reported/Unknown	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)	4 (4.9)	9 (10.8)	13 (7.9)	5 (5.1)	10 (9.8)	15 (7.5)
Ethnicity, n (%)									
Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	17 (89.5)	35 (94.6)	73 (90.1)	65 (78.3)	138 (84.1)	91 (91.9)	82 (80.4)	173 (86.1)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.9)	4 (4.8)	8 (4.9)	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (4.0)
Not Reported/Unknown	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.4)	4 (4.9)	14 (16.9)	18 (11.0)	4 (4.0)	16 (15.7)	20 (10.0)
ECOG Performance Status, n (%)									
0	6 (33.3)	7 (36.8)	13 (35.1)	36 (44.4)	39 (47.0)	75 (45.7)	42 (42.4)	46 (45.1)	88 (43.8)
1	10 (55.6)	11 (57.9)	21 (56.8)	40 (49.4)	39 (47.0)	79 (48.2)	50 (50.5)	50 (49.0)	100 (49.8)
2	2 (11.1)	1 (5.3)	3 (8.1)	5 (6.2)	5 (6.0)	10 (6.1)	7 (7.1)	6 (5.9)	13 (6.5)
HBcAb, n (%)									
Positive	1 (5.6)	2 (10.5)	3 (8.1)	3 (3.7)	5 (6.0)	8 (4.9)	4 (4.0)	7 (6.9)	11 (5.5)
Negative	17 (94.4)	17 (89.5)	34 (91.9)	77 (95.1)	78 (94.0)	155 (94.5)	94 (94.9)	95 (93.1)	189 (94.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
HCV antibody, n (%)									
Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Negative	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	79 (97.5)	83 (100.0)	162 (98.8)	97 (98.0)	102 (100.0)	199 (99.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
12-lead ECG at screening									
QTcF (msec), n (%)									
> 450	2 (11.1)	6 (31.6)	8 (21.6)	5 (6.2)	9 (10.8)	14 (8.5)	7 (7.1)	15 (14.7)	22 (10.9)
> 480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Total (N = 37)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Total (N = 164)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**	**Total (N = 201)**
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Table 16 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; SD, standard deviation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBcAb, hepatitis B virus core antibody; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ECG, electrocardiogram.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.Baseline value is the last non-missing result before the first dose of study drug.

Table 17: 患者背景とベースライン特性（コホート 2）（安全性解析対象集団）

	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
Age (Years)			
Mean (SD)	80.4 (6.31)	67.9 (13.77)	70.1 (13.57)
Median	81.0	71.0	72.0
Min, Max	71, 87	39, 87	39, 87
Age group, n (%)			
≤ 65 years	0 (0.0)	9 (39.1)	9 (32.1)
> 65 years	5 (100.0)	14 (60.9)	19 (67.9)
≤ 75 years	1 (20.0)	15 (65.2)	16 (57.1)
> 75 years	4 (80.0)	8 (34.8)	12 (42.9)
Sex, n (%)			
Male	3 (60.0)	11 (47.8)	14 (50.0)
Female	2 (40.0)	12 (52.2)	14 (50.0)
Race, n (%)			
White	4 (80.0)	23 (100.0)	27 (96.4)
Not Reported/Unknown	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	4 (80.0)	20 (87.0)	24 (85.7)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
Not Reported/Unknown	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	3 (60.0)	6 (26.1)	9 (32.1)
1	1 (20.0)	14 (60.9)	15 (53.6)
2	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
HBcAb, n (%)			
Positive	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
Negative	5 (100.0)	21 (91.3)	26 (92.9)
HCV antibody, n (%)			
Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Negative	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
12-lead ECG at screening			
QTcF (msec), n (%)			
> 450	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
> 480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Table 17 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; SD, standard deviation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBcAb, hepatitis B virus core antibody; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ECG, electrocardiogram.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
Baseline value is the last non-missing result before the first dose of study drug.

2.3.2.2. 病歴及び疾患特性

本試験の**コホート 1** の ITT 解析対象集団に参加した被験者について、ベースライン時の疾患の特性を BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.3.1、Table 18 に要約する。

コホート 1 では、病歴とベースライン特性はイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群でほぼ同じであった。最初の診断から治験薬初回投与までの時間の中央値（R/R 被験者）は 5.59 年であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.3.1）。全体としては、74 例（36.8%）は IgM 値が 40 g/L 以上であった。合計 129 例（64.2%。イブルチニブ投与群 66 例［66.7%］、ザヌブルチニブ投与群 63 例［61.8%］）は治験責任医師の判断に基づきベースライン時に髄外病変があった。両投与群でほとんどの被験者が国際予後スコアリングシステムで中等度又は重度であった（イブルチニブ投与群 86 例［86.9%］、ザヌブルチニブ投与群 85 例［83.3%］）。

合計 181 例（90.0%。イブルチニブ投与群 90 例［90.9%］、ザヌブルチニブ投与群 91 例［89.2%］）が *MYD88*^{L265P}/*CXCR4*^{WT} 遺伝子型であった。CXCR4 変異は、変異検出感度が低いサンガー法（10～15%）で評価した。注目すべきは CXCR4 変異の割合が文献の報告（25～40%）よりも低いことである（Treon et al 2015a、Garcia-Sanz, 2016; Treon et al 2018）。コホート 1 の 190 例（94.5%）から得られたサンプルをより感度の高い NGS アッセイで解析したところ、190 例中 53 例（27.9%）に CXCR4 変異がみられた。CXCR4 変異は投与群間でアンバランスであり、*CXCR4*^{WHIM} の被験者はザヌブルチニブを投与した被験者で 32.4%、イブルチニブ投与群で 20.2%であった。CXCR4 変異を有する被験者はこの変異を有さない被験者と比べて、VGPR 率が低く、VGPR までの時間が長く、PFS が短い傾向にあり、本試験ではイブルチニブに有利に働くことを考慮すると、このアンバランスは注目に値する（Treon et al 2015a; Treon et al 2015b）。

投与群間の主な違いは、ベースライン時の貧血発現率がザヌブルチニブを投与した被験者の方が高いことであった。ヘモグロビン中央値はイブルチニブ投与群の方がザヌブルチニブ投与群よりも高く（109.00 g/L vs. 102.50 g/L）、ヘモグロビンが 110 g/L 以下であった被験者の割合は、ザヌブルチニブを投与した被験者の方がイブルチニブよりも高かった（65.7% vs. 53.5%）。これは TN WM 集団で顕著であり、ベースライン時のヘモグロビンが 110 g/L 以下の被験者は、ザヌブルチニブ投与群で 84.2%、イブルチニブ投与群で 55.6%であった。

本試験の**コホート 2** に登録した安全性解析対象集団について、ベースライン時の疾患の特性を BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.3.2、Table 19 に要約する。

コホート 2 は *MYD88*^{WT} WM の高リスク集団であった。最初の診断から治験薬初回投与までの時間はコホート 1 よりわずかに短かった（中央値は 3.65 年［コホート 2］ vs. 4.63 年［コホート 1］）。ほとんどの被験者は WM の IPSS 予後予測カテゴリーで中リスク（39.3%）又は高リスク（42.9%）であり、53.6%の被験者はベースライン時に貧血（ヘモグロビン 110 g/L 以下）があっ

た。合計 16 例（57.1%。13 例［56.5%］は R/R）がベースライン時の治験責任医師判定に基づく髄外病変を有していた。

Table 18: 病歴（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Total (N = 37)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Total (N = 164)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**	**Total (N = 201)**
Time from initial diagnosis to first dose [a] (Years)									
Mean (SD)	2.88 (4.095)	1.71 (2.462)	2.28 (3.362)	6.84 (4.983)	7.57 (6.273)	7.21 (5.667)	6.12 (5.053)	6.48 (6.189)	6.30 (5.647)
Median	1.73	0.53	1.26	5.93	5.30	5.59	4.94	4.25	4.63
Min, Max	0.1, 16.9	0.1, 9.3	0.1, 16.9	0.1, 24.9	0.1, 23.2	0.1, 24.9	0.1, 24.9	0.1, 23.2	0.1, 24.9
Number of prior lines of therapy, n (%)									
0	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (18.2)	19 (18.6)	37 (18.4)
1-3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	74 (91.4)	76 (91.6)	150 (91.5)	74 (74.7)	76 (74.5)	150 (74.6)
>3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.6)	7 (8.4)	14 (8.5)	7 (7.1)	7 (6.9)	14 (7.0)
Time from last progression to first dose (Months)									
n	0	0	0	61	52	113	61	52	113
Mean (SD)				7.46 (12.652)	4.05 (3.870)	5.89 (9.771)	7.46 (12.652)	4.05 (3.870)	5.89 (9.771)
Median				2.23	2.92	2.46	2.23	2.92	2.46
Min, Max				0.3, 65.3	0.8, 18.1	0.3, 65.3	0.3, 65.3	0.8, 18.1	0.3, 65.3
Baseline IgM (g/L, Central Lab)									
n	18	19	37	80	83	163	98	102	200
Mean (SD)	41.08 (26.768)	38.61 (21.972)	39.82 (24.111)	35.23 (19.391)	31.95 (17.231)	33.56 (18.340)	36.31 (20.904)	33.19 (18.273)	34.72 (19.620)
Median	36.80	35.70	36.70	33.40	30.40	32.30	34.15	31.75	32.85
Min, Max	9.9, 100.0	8.1, 86.9	8.1, 100.0	2.4, 108.0	5.8, 73.0	2.4, 108.0	2.4, 108.0	5.8, 86.9	2.4, 108.0
Baseline IgM (Central Lab), n (%)									
≥ 40 g/L	8 (44.4)	8 (42.1)	16 (43.2)	30 (37.0)	28 (33.7)	58 (35.4)	38 (38.4)	36 (35.3)	74 (36.8)
< 40 g/L	10 (55.6)	11 (57.9)	21 (56.8)	50 (61.7)	55 (66.3)	105 (64.0)	60 (60.6)	66 (64.7)	126 (62.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Baseline β2-microglobulin (mg/L, Central Lab)									
n	18	19	37	81	83	164	99	102	201
Mean (SD)	4.69 (2.269)	4.91 (2.434)	4.80 (2.325)	4.65 (2.342)	4.92 (3.022)	4.79 (2.702)	4.66 (2.318)	4.92 (2.910)	4.79 (2.632)
Median	4.05	4.70	4.40	4.20	4.10	4.15	4.20	4.25	4.20
Min, Max	1.8, 10.3	2.1, 12.1	1.8, 12.1	1.7, 13.6	1.6, 21.7	1.6, 21.7	1.7, 13.6	1.6, 21.7	1.6, 21.7
Baseline β2-microglobulin (Central Lab), n (%)									
> 3 mg/L	14 (77.8)	13 (68.4)	27 (73.0)	60 (74.1)	62 (74.7)	122 (74.4)	74 (74.7)	75 (73.5)	149 (74.1)
≤ 3 mg/L	4 (22.2)	6 (31.6)	10 (27.0)	21 (25.9)	21 (25.3)	42 (25.6)	25 (25.3)	27 (26.5)	52 (25.9)

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Total (N = 37)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Total (N = 164)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**	**Total (N = 201)**
Genotype by LDT/Sanger Method (Central Lab), n (%)									
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WT}	17 (94.4)	18 (94.7)	35 (94.6)	73 (90.1)	73 (88.0)	146 (89.0)	90 (90.9)	91 (89.2)	181 (90.0)
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WHIM}	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	8 (9.9)	10 (12.0)	18 (11.0)	8 (8.1)	11 (10.8)	19 (9.5)
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{UNK}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MYD88^{UNK}/*CXCR4*^{UNK}	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
CXCR4 per NGS, n (%)									
WHIM	1 (5.6)	8 (42.1)	9 (24.3)	19 (23.5)	25 (30.1)	44 (26.8)	20 (20.2)	33 (32.4)	53 (26.4)
FS	0 (0.0)	5 (26.3)	5 (13.5)	7 (8.6)	14 (16.9)	21 (12.8)	7 (7.1)	19 (18.6)	26 (12.9)
NS	1 (5.6)	3 (15.8)	4 (10.8)	12 (14.8)	11 (13.3)	23 (14.0)	13 (13.1)	14 (13.7)	27 (13.4)
WT	16 (88.9)	11 (57.9)	27 (73.0)	56 (69.1)	54 (65.1)	110 (67.1)	72 (72.7)	65 (63.7)	137 (68.2)
Unknown	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	6 (7.4)	4 (4.8)	10 (6.1)	7 (7.1)	4 (3.9)	11 (5.5)
Extramedullary Disease per Investigator [b], n (%)									
Yes	12 (66.7)	10 (52.6)	22 (59.5)	54 (66.7)	53 (63.9)	107 (65.2)	66 (66.7)	63 (61.8)	129 (64.2)
Lymphadenopathy	11 (61.1)	9 (47.4)	20 (54.1)	51 (63.0)	52 (62.7)	103 (62.8)	62 (62.6)	61 (59.8)	123 (61.2)
Splenomegaly	3 (16.7)	4 (21.1)	7 (18.9)	13 (16.0)	12 (14.5)	25 (15.2)	16 (16.2)	16 (15.7)	32 (15.9)
Other	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
No	6 (33.3)	9 (47.4)	15 (40.5)	27 (33.3)	30 (36.1)	57 (34.8)	33 (33.3)	39 (38.2)	72 (35.8)
Bone marrow involvement (%)									
n	17	19	36	72	77	149	89	96	185
Mean (SD)	61.06 (28.433)	61.32 (21.975)	61.19 (24.858)	51.65 (29.572)	50.91 (27.275)	51.27 (28.314)	53.45 (29.434)	52.97 (26.533)	53.20 (27.890)
Median	70.00	70.00	70.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Min, Max	8.0, 90.0	10.0, 90.0	8.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0
WM IPSS per SPEP (Derived) [c], n (%)									
Low	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)	12 (14.8)	16 (19.3)	28 (17.1)	13 (13.1)	17 (16.7)	30 (14.9)
Intermediate	8 (44.4)	8 (42.1)	16 (43.2)	34 (42.0)	30 (36.1)	64 (39.0)	42 (42.4)	38 (37.3)	80 (39.8)
High	9 (50.0)	10 (52.6)	19 (51.4)	35 (43.2)	37 (44.6)	72 (43.9)	44 (44.4)	47 (46.1)	91 (45.3)
Baseline hemoglobin (g/L)									
n	18	19	37	81	83	164	99	102	201
Mean (SD)	106.78 (20.744)	96.79 (14.692)	101.65 (18.350)	109.54 (19.552)	106.13 (19.798)	107.82 (19.691)	109.04 (19.694)	104.39 (19.237)	106.68 (19.554)
Median	99.50	93.00	97.00	110.00	104.00	107.00	109.00	102.50	104.00
Min, Max	72.0, 141.0	81.0, 138.0	72.0, 141.0	72.0, 159.0	53.0, 152.0	53.0, 159.0	72.0, 159.0	53.0, 152.0	53.0, 159.0
Baseline hemoglobin, n (%)									
≤ 110 g/L	10 (55.6)	16 (84.2)	26 (70.3)	43 (53.1)	51 (61.4)	94 (57.3)	53 (53.5)	67 (65.7)	120 (59.7)
> 110 g/L	8 (44.4)	3 (15.8)	11 (29.7)	38 (46.9)	32 (38.6)	70 (42.7)	46 (46.5)	35 (34.3)	81 (40.3)
Baseline platelet, (10^9/L)									
n	18	19	37	81	83	164	99	102	201

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Total (N = 37)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Total (N = 164)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**	**Total (N = 201)**
Mean (SD)	255.28 (55.894)	247.89 (100.063)	251.49 (80.595)	232.54 (117.173)	238.84 (110.467)	235.73 (113.522)	236.68 (108.754)	240.53 (108.187)	238.63 (108.212)
Median	252.00	266.00	259.00	231.00	233.00	232.00	236.00	236.85	236.00
Min, Max	177.0, 383.0	71.0, 442.0	71.0, 442.0	43.0, 542.0	34.0, 564.0	34.0, 564.0	43.0, 542.0	34.0, 564.0	34.0, 564.0
Baseline platelet, n (%)									
$\leq 100 \times 10^9$/L	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.4)	12 (14.8)	10 (12.0)	22 (13.4)	12 (12.1)	12 (11.8)	24 (11.9)
$> 100 \times 10^9$/L	18 (100.0)	17 (89.5)	35 (94.6)	69 (85.2)	73 (88.0)	142 (86.6)	87 (87.9)	90 (88.2)	177 (88.1)
Baseline ANC, (10^9/L)									
n	18	19	37	81	82	163	99	101	200
Mean (SD)	3.65 (1.254)	3.43 (1.725)	3.53 (1.498)	3.23 (1.461)	3.18 (1.399)	3.20 (1.426)	3.30 (1.429)	3.23 (1.460)	3.26 (1.442)
Median	3.40	3.64	3.60	3.00	3.09	3.01	3.10	3.10	3.10
Min, Max	1.6, 6.6	0.6, 8.5	0.6, 8.5	0.4, 7.6	0.8, 8.0	0.4, 8.0	0.4, 7.6	0.6, 8.5	0.4, 8.5
Baseline ANC, n (%)									
$\leq 1.5 \times 10^9$/L	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (8.1)	7 (8.6)	8 (9.6)	15 (9.1)	7 (7.1)	11 (10.8)	18 (9.0)
$> 1.5 \times 10^9$/L	18 (100.0)	16 (84.2)	34 (91.9)	74 (91.4)	74 (89.2)	148 (90.2)	92 (92.9)	90 (88.2)	182 (90.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Cytopenia [d], n (%)									
Yes	10 (55.6)	16 (84.2)	26 (70.3)	47 (58.0)	55 (66.3)	102 (62.2)	57 (57.6)	71 (69.6)	128 (63.7)
No	8 (44.4)	3 (15.8)	11 (29.7)	34 (42.0)	28 (33.7)	62 (37.8)	42 (42.4)	31 (30.4)	73 (36.3)
Cryoglobulinemia (Central Lab), n (%)									
Positive	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	7 (8.6)	4 (4.8)	11 (6.7)	7 (7.1)	5 (4.9)	12 (6.0)
Negative	16 (88.9)	13 (68.4)	29 (78.4)	67 (82.7)	78 (94.0)	145 (88.4)	83 (83.8)	91 (89.2)	174 (86.6)
Not available	2 (11.1)	5 (26.3)	7 (18.9)	7 (8.6)	1 (1.2)	8 (4.9)	9 (9.1)	6 (5.9)	15 (7.5)
Prior radiotherapy, n (%)									
Yes	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	5 (6.2)	3 (3.6)	8 (4.9)	7 (7.1)	3 (2.9)	10 (5.0)
No	16 (88.9)	19 (100.0)	35 (94.6)	76 (93.8)	80 (96.4)	156 (95.1)	92 (92.9)	99 (97.1)	191 (95.0)
Prior transplants, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
No	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	80 (98.8)	80 (96.4)	160 (97.6)	98 (99.0)	99 (97.1)	197 (98.0)

Source: Table 18 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CT, computerized tomography; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; *CXCR4*^{WHIM}, mutated CXCR4 gene; *CXCR4*^{WT}, wild-type CXCR4 gene; IgM, immunoglobulin M; IPSS, International Prognostic Scoring System; ITT, Intent-to-Treat; *MYD88*, myeloid differentiation primary response gene 88; NGS, Next Generation Sequencing; R/R, relapsed/refractory; SD, standard deviation; SPEP, serum protein electrophoresis; UNK, unknown; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WT, wild-type; WM, Waldenström macroglobulinemia.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.

Percentages are based on N.
[a] Time to randomization date if a patient was not dosed.
[b] Identified by CT scan.

[c] Pierre Morel et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. (Morel et al 2009). IPSS is derived using M-protein by SPEP.
[d] Cytopenia is defined as hemoglobin ≤ 110 g/L or platelet count ≤ 100 × 10^9/L or ANC ≤ 1.5 × 10^9/L

Table 19: 病歴（コホート 2）（安全性解析対象集団）

	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
Time from initial diagnosis to first dose [a] (Years)			
Mean (SD)	4.60 (5.560)	5.51 (4.862)	5.34 (4.895)
Median	1.51	3.99	3.65
Min, Max	0.1, 12.4	0.5, 20.3	0.1, 20.3
Number of prior lines of therapy, n (%)			
0	5 (100.0)	0 (0.0)	5 (17.9)
1-3	0 (0.0)	20 (87.0)	20 (71.4)
>3	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
Time from last progression to first dose (Months)			
n	0	16	16
Mean (SD)		2.62 (2.478)	2.62 (2.478)
Median		1.92	1.92
Min, Max		0.0, 10.4	0.0, 10.4
Baseline IgM (g/L, Central Lab)			
n	4	23	27
Mean (SD)	39.83 (25.516)	31.02 (16.697)	32.32 (17.922)
Median	36.05	28.50	28.50
Min, Max	13.8, 73.4	5.6, 69.9	5.6, 73.4
Baseline IgM (Central Lab), n (%)			
≥ 40 g/L	2 (40.0)	6 (26.1)	8 (28.6)
< 40 g/L	2 (40.0)	17 (73.9)	19 (67.9)
Missing	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Baseline IgG (g/L, Central Lab)			
n	4	23	27
Mean (SD)	6.09 (3.216)	4.84 (3.018)	5.03 (3.017)
Median	6.38	4.03	5.13
Min, Max	1.9, 9.7	0.7, 12.6	0.7, 12.6
Baseline β2-microglobulin (mg/L, Central Lab)			
n	5	23	28
Mean (SD)	4.34 (2.384)	5.05 (3.194)	4.93 (3.038)
Median	3.70	3.80	3.75
Min, Max	2.2, 8.1	1.7, 13.7	1.7, 13.7
Baseline β2-microglobulin (Central Lab), n (%)			
> 3 mg/L	3 (60.0)	17 (73.9)	20 (71.4)
≤ 3 mg/L	2 (40.0)	6 (26.1)	8 (28.6)
Genotype by LDT/Sanger Method (Central Lab), n (%)			
MYD88^{WT}/*CXCR4*^{WT}	5 (100.0)	18 (78.3)	23 (82.1)
MYD88^{WT}/*CXCR4*^{WHIM}	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)

	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
MYD88^{WT}/*CXCR4*^{UNK}	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
MYD88^{UNK}/*CXCR4*^{UNK}	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
CXCR4 per NGS, n (%)			
WHIM	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
FS	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
NS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
WT	5 (100.0)	14 (60.9)	19 (67.9)
Unknown	0 (0.0)	8 (34.8)	8 (28.6)
Extramedullary Disease per Investigator [b], n (%)			
Yes	3 (60.0)	13 (56.5)	16 (57.1)
Lymphadenopathy	2 (40.0)	13 (56.5)	15 (53.6)
Splenomegaly	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
Other	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
No	2 (40.0)	10 (43.5)	12 (42.9)
Bone marrow involvement (%)			
n	4	22	26
Mean (SD)	24.00 (31.791)	29.59 (31.613)	28.73 (31.065)
Median	13.00	25.00	22.50
Min, Max	0.0, 70.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0
WM IPSS per SPEP (Derived) [c], n (%)			
Low	0 (0.0)	5 (21.7)	5 (17.9)
Intermediate	3 (60.0)	8 (34.8)	11 (39.3)
High	2 (40.0)	10 (43.5)	12 (42.9)
Baseline hemoglobin (g/L)			
n	5	23	28
Mean (SD)	110.80 (16.634)	109.26 (20.172)	109.54 (19.311)
Median	105.00	108.00	108.00
Min, Max	94.0, 137.0	65.0, 140.0	65.0, 140.0
Baseline hemoglobin, n (%)			
≤ 110 g/L	3 (60.0)	12 (52.2)	15 (53.6)
> 110 g/L	2 (40.0)	11 (47.8)	13 (46.4)
Baseline platelet, (10^9/L)			
n	5	23	28
Mean (SD)	171.20 (32.244)	211.00 (99.148)	203.89 (91.678)
Median	177.00	213.00	191.50
Min, Max	136.0, 218.0	64.0, 470.0	64.0, 470.0
Baseline platelet, n (%)			
≤ 100 × 10^9/L	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
> 100 × 10^9/L	5 (100.0)	20 (87.0)	25 (89.3)
Baseline ANC, (10^9/L)			
N	5	23	28

	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
Mean (SD)	2.66 (0.817)	3.49 (1.454)	3.34 (1.388)
Median	3.10	3.27	3.11
Min, Max	1.4, 3.4	1.8, 7.4	1.4, 7.4
Baseline ANC, n (%)			
≤ 1.5×10^9/L	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
> 1.5×10^9/L	4 (80.0)	23 (100.0)	27 (96.4)
Cytopenia [d], n (%)			
Yes	3 (60.0)	13 (56.5)	16 (57.1)
No	2 (40.0)	10 (43.5)	12 (42.9)
Cryoglobulinemia (Central Lab), n (%)			
Positive	1 (20.0)	2 (8.7)	3 (10.7)
Negative	4 (80.0)	21 (91.3)	25 (89.3)
Not available	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior radiotherapy, n (%)			
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Prior transplants, n (%)			
Yes	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
No	5 (100.0)	22 (95.7)	27 (96.4)

Source: Table 20 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CT: computed tomography; *CXCR4*, CXC-chemokine receptor 4; $CXCR4^{WHIM}$, mutated CXCR4 gene; $CXCR4^{WT}$, wild-type CXCR4 gene; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; IPSS, International Prognostic Scoring System; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; NGS, Next Generation Sequencing; SPEP, serum protein electrophoresis; UNK, unknown; WT, wild-type; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WM, Waldenström macroglobulinemia.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Time to randomization date if a patient was not dosed.
[b] Identified by CT scan.
[c] Pierre Morel et al. International prognostic scoring system for Waldenström Macroglobulinemia. (Morel et al 2009). IPSS is derived using M-protein by SPEP.
[d] Cytopenia is defined as hemoglobin ≤ 110 g/L or platelet count ≤ 100 10^9/L or ANC ≤ 1.5 10^9/L.

2.3.2.3. 抗癌剤による前治療

R/R 疾患を有する被験者（**コホート 1** の 164 例、**コホート 2** の 23 例）において、抗癌治療の前治療数（中央値）はそれぞれ 1 であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.1.2.5.1 及び Table 14.1.2.5.2）。**コホート 1** の R/R 被験者において、前治療の種類として多かったものはリツキシマブ（149 例［90.9%］）、アルキル化剤（140 例［85.4%］）、コルチコステロイド（111 例［67.7%］）であった。抗癌治療の前治療は、以下の点を除いてはいずれもイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群で全般にほぼ同じであった：

- アルキル化剤（ザヌブルチニブで 89.2% vs. イブルチニブで 81.5%）
- コルチコステロイド（73.5% vs. 61.7%）
- ビンカアルカロイド（28.9% vs. 22.2%）
- 幹細胞移植歴（3 例 vs. 1 例）

コホート 2 の被験者において、多かった抗癌治療の前治療は、アルキル化剤とリツキシマブ（各 22 例［95.7%］）、次にコルチコステロイド（17 例［73.9%］）であった。

2.3.3. 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

コホート 1 の安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数、期間及び用量をイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群別に BGB-3111-302 CSR Table 14.3.1.1.1.1、Table 20 に要約する。

コホート 1 では、全体の投与期間中央値は、イブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群でそれぞれ 44.65 カ月と 46.75 カ月であった。RDI の中央値はそれぞれ 97.08%と 98.16%であった。

R/R 被験者では、投与期間中央値はイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群でそれぞれ 44.02 カ月と 46.16 カ月であり、RDI の中央値はそれぞれ 96.63%と 98.35%であった。

コホート 2 の安全性解析対象集団でザヌブルチニブを投与した被験者数、期間及び用量を、BGB-3111-302 CSR Table 14.3.1.1.1.2、Table 21 に要約する。

コホート 2 では、全体の投与期間の中央値は 30.03 カ月、RDI の中央値は 96.52%であった。R/R 被験者の投与期間の中央値は 29.21 カ月、RDI の中央値は 98.69%であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.3.1.1.1.2）。

被験者別の一覧は BGB-3111-302 CSR Listing 16.2.5.1 に示す。

Table 20: 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（コホート 1）（安全性解析対象集団）

	Treatment-Naive		Relapsed/Refractory		Overall	
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 80)**	**Zanubrutinib (N = 82)**	**Ibrutinib (N = 98)**	**Zanubrutinib (N = 101)**
Duration of exposure (Months) [a]						
Mean (SD)	38.09 (20.475)	40.84 (20.788)	36.47 (17.599)	39.79 (15.930)	36.76 (18.059)	39.99 (16.838)
Median	48.89	50.04	44.02	46.16	44.65	46.75
Min, Max	0.9, 59.3	1.5, 59.9	0.3, 57.2	0.8, 58.2	0.3, 59.3	0.8, 59.9
Total number of cycles received [b], n (%)						
Mean (SD)	41.40 (22.257)	44.40 (22.598)	39.64 (19.131)	43.25 (17.317)	39.97 (19.631)	43.47 (18.303)
Median	53.14	54.39	47.86	50.18	48.54	50.82
Min, Max	1.0, 64.5	1.6, 65.1	0.4, 62.1	0.8, 63.3	0.4, 64.5	0.8, 65.1
Cumulative dose administered (g)						
Mean (SD)	456.75 (256.585)	379.12 (203.096)	423.22 (220.580)	357.99 (161.986)	429.38 (226.573)	361.96 (169.551)
Median	559.65	460.80	517.58	418.40	526.47	439.52
Min, Max	8.5, 758.1	9.4, 573.0	4.2, 718.2	6.6, 564.5	4.2, 758.1	6.6, 573.0
Actual dose intensity (mg/day) [c]						
Mean (SD)	384.81 (50.014)	287.80 (49.755)	380.47 (56.884)	294.22 (49.214)	381.27 (55.467)	293.01 (49.130)
Median	412.81	305.86	405.85	314.73	407.74	314.12
Min, Max	258.8, 420.0	128.8, 317.4	202.4, 420.0	85.0, 320.0	202.4, 420.0	85.0, 320.0
Relative dose intensity (%) [d]						
Mean (SD)	91.62 (11.908)	89.94 (15.548)	90.59 (13.544)	91.94 (15.379)	90.78 (13.206)	91.57 (15.353)
Median	98.29	95.58	96.63	98.35	97.08	98.16
Q1, Q3	82.78, 99.93	92.42, 98.36	88.83, 99.36	94.83, 99.48	88.62, 99.65	94.24, 99.17
Min, Max	61.6, 100.0	40.3, 99.2	48.2, 100.0	26.6, 100.0	48.2, 100.0	26.6, 100.0
Patients with dose reductions from previous dosage, n (%)	4 (22.2)	3 (15.8)	22 (27.5)	15 (18.3)	26 (26.5)	18 (17.8)
Patients with dose missed/changed, n (%)	15 (83.3)	19 (100.0)	71 (88.8)	80 (97.6)	86 (87.8)	99 (98.0)

Source: Table 14.3.1.1.1.1 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
[a] Duration of exposure (months) was calculated as (last dose - first dose date + 1)/30.4375, where the data cutoff date is used as the last dose date for ongoing patients.
[b] One cycle is defined as 28 days of treatment.
[c] Actual dose intensity is defined as the actual cumulative dose (mg) taken based on the total dose per day divided by the duration of exposure (days).
[d] Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity to the planned dose intensity in percentage.

Table 21: 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量（コホート 2）（安全性解析対象集団）

	Treatment-naive (N = 5)	**Relapsed/Refractory (N = 23)**	**Overall (N = 28)**
Duration of exposure (Months) [a]			
Mean (SD)	30.24 (18.752)	29.34 (19.700)	29.50 (19.195)
Median	30.85	29.21	30.03
Min, Max	11.3, 51.4	1.4, 54.7	1.4, 54.7
Total number of cycles received [b], n (%)			
Mean (SD)	32.87 (20.384)	31.89 (21.415)	32.07 (20.866)
Median	33.54	31.75	32.64
Min, Max	12.3, 55.9	1.5, 59.5	1.5, 59.5
Cumulative dose administered (g)			
Mean (SD)	221.04 (164.617)	278.76 (189.753)	268.45 (184.010)
Median	163.60	284.48	273.92
Min, Max	75.5, 480.0	12.5, 517.8	12.5, 517.8
Actual dose intensity (mg/day) [c]			
Mean (SD)	248.67 (83.232)	308.24 (14.690)	297.60 (41.737)
Median	298.70	315.82	308.87
Min, Max	116.7, 306.7	269.3, 320.0	116.7, 320.0
Relative dose intensity (%) [d]			
Mean (SD)	77.71 (26.010)	96.33 (4.591)	93.00 (13.043)
Median	93.34	98.69	96.52
Q1, Q3	67.24, 95.65	94.09, 99.69	93.10, 99.34
Min, Max	36.5, 95.8	84.2, 100.0	36.5, 100.0
Patients with dose reductions from previous dosage, n (%)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
Patients with dose missed/changed, n (%)	5 (100.0)	20 (87.0)	25 (89.3)

Source: Table 14.3.1.1.1.2 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].

[a] Duration of exposure (months) was calculated as (last dose - first dose date + 1)/30.4375, where the data cutoff date is used as the last dose date for ongoing patients.

[b] Once cycle is defined as 28 days of treatment.

[c] Actual dose intensity is defined as the actual cumulative dose (mg) taken based on the total dose per day divided by the duration of exposure (days).

[d] Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity to the planned dose intensity in percentage.

2.3.4. 有効性の結果

2.3.4.1. 有効性の主要評価項目：IRC 判定による VGPR／CR 率（2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ日）

コホート 1 のイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群において、IRC による総合評価で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合はそれぞれ 19.2%と 28.4%であり、層別化因子と年齢群について調整した、2 群間の推定差（ザヌブルチニブ-イブルチニブ）は 10.2%であった（Table 22）。R/R WM 集団での VGPR 又は CR 達成率はイブルチニブ投与群が 19.8%、ザヌブルチニブ投与群が 28.9%であり、差は 10.7%と推定された。

VGPR 又は CR 率という主要評価項目について優越性を示すための検定では、ITT 解析対象集団の検定を行う前に R/R 解析対象集団で検定を行う必要があった。解析対象集団全体ではザヌブルチニブ投与群の方が VGPR 又は CR 率が数値的に高かったが、R/R 解析対象集団では主要評価項目は有意ではなかった（両側 p=0.1160）。そのためその後の評価項目の検定と p 値は記述的である。ITT 解析対象集団における VGPR 又は CR 率のリスク差（ザヌブルチニブ-イブルチニブ）は 10.2%（95% CI：-1.5～22.0；両側 p=0.0921）と推定された。

CXCR4 変異を有する場合、BTK 阻害薬治療患者において奏効までの時間が長く、BTK VGPR 率が低いことが知られている。サンガー法は（NGS 法と比較して）CXCR4 変異の検出感度が低いため、サンガー法の結果に基づいた層別化解析では、2 群間で真の CXCR4 変異状態のアンバランスが適切に制御されていなかった可能性があった。そのため、サンガー法による結果ではなく NGS による結果を使用して CXCR4 変異に基づく層別化を行い、主要解析であるコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定を再度行った。VGPR 又は CR 率の差は、再発／難治性被験者では元の解析で 10.7%（p=0.1160）、新たな解析で 11.2%（p=0.1031）、ITT 解析対象集団ではそれぞれ 10.2%（p=0.0921）と 11.6%（p=0.0624）と推定された。

主要解析時点（2019 年 8 月 31 日）で、IRC 判定と治験責任医師判定の最良総合効果の一致率は、VGPR については、ザヌブルチニブでは 100%、イブルチニブでは 98%であり、両群の最良総合効果については約 94%であった（BGB-3111-302 CSR [data cutoff date of 31 August 2019] Section 11.4.1.1.3.2）。

特に**コホート 2** では、総合評価で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は 26.9%であった。R/R 被験者で、総合評価で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は 28.6%であり（Table 23）、**コホート 1** の MYD88 変異 WM 集団と明らかな差はなかった（Table 22、BGB-3111-302 CSR [data cutoff date of 31 August 2019] Table 14.2.1.2.3）。

Table 22: IRC による総合評価に基づく疾患反応の解析（コホート 1）（ITT 解析対象集団）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）

Response Category	**Treatment-naive**		**Relapsed/Refractory**		**Overall**	
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Best Overall Response, n (%)						
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	3 (16.7)	5 (26.3)	16 (19.8)	24 (28.9)	19 (19.2)	29 (28.4)
PR	9 (50.0)	9 (47.4)	49 (60.5)	41 (49.4)	58 (58.6)	50 (49.0)
MR	4 (22.2)	4 (21.1)	11 (13.6)	13 (15.7)	15 (15.2)	17 (16.7)
SD	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	3 (3.0)	3 (2.9)
PD	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.0)	2 (2.0)
NA [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE [b]	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	**3 (16.7)**	**5 (26.3)**	**16 (19.8)**	**24 (28.9)**	**19 (19.2)**	**29 (28.4)**
95% CI [d]	(3.6, 41.4)	(9.1, 51.2)	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Risk difference, % [e]		-		10.7		10.2
95% CI		(-, -)		(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)
p-value [f]		-		**0.1160**		**0.0921**
Major Response Rate (PR or better), n (%)	12 (66.7)	14 (73.7)	65 (80.2)	65 (78.3)	77 (77.8)	79 (77.5)
95% CI [d]	(41.0, 86.7)	(48.8, 90.9)	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Risk difference, % [e]		-		-3.5		-0.5
95% CI		(-, -)		(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)
Overall Response Rate (MR or better), n (%)	16 (88.9)	18 (94.7)	76 (93.8)	78 (94.0)	92 (92.9)	96 (94.1)
95% CI [d]	(65.3, 98.6)	(74.0, 99.9)	(86.2, 98.0)	(86.5, 98.0)	(86.0, 97.1)	(87.6, 97.8)

Source: Table 24 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report (DCO date of 31 August 2019)

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

Table 23: IRC による総合評価に基づく疾患反応の解析（コホート 2）（有効性解析対象集団）（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）

Response Category	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 21)	Overall (N = 26)
Best Overall Response, n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	1 (20.0)	6 (28.6)	7 (26.9)
PR	1 (20.0)	5 (23.8)	6 (23.1)
MR	2 (40.0)	6 (28.6)	8 (30.8)
SD	1 (20.0)	3 (14.3)	4 (15.4)
PD	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.8)
NA [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NE [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	1 (20.0)	6 (28.6)	7 (26.9)
95% CI [d]	(0.5, 71.6)	(11.3, 52.2)	(11.6, 47.8)
Major Response Rate (PR or better), n (%)	2 (40.0)	11 (52.4)	13 (50.0)
95% CI [d]	(5.3, 85.3)	(29.8, 74.3)	(29.9, 70.1)
Overall Response Rate (MR or better), n (%)	4 (80.0)	17 (81.0)	21 (80.8)
95% CI [d]	(28.4, 99.5)	(58.1, 94.6)	(60.6, 93.4)

Source: Table 26 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report (DCO date of 31 August 2019)
Abbreviations: CR, complete response; MR, minor response; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NA, not applicable; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Includes patients whose only overall tumor response available is progressive disease unconfirmed (PDu).
[b] Includes NE, unknown, and disease flare.
[c] Includes patients who discontinued study before the first response assessment.
[d] 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.

2.3.4.2. 治験責任医師判定による有効性の副次評価項目

2.3.4.2.1. 治験責任医師判定による VGPR／CR 率

最終データベースロック時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での BGB-3111-302 試験についてのデータは、治験責任医師判定によるデータである（BGB-3111-302 CSR Section 11.4.1.1）。

コホート 1 で治験責任医師が全奏効率を評価したとき、R/R WM 集団でも WM の被験者全体でも VGPR／CR 率はザヌブルチニブ投与群の方がイブルチニブ投与群よりも高かった（ザヌブルチニブ vs. イブルチニブは R/R WM 集団で 38.6% vs. 25.9%［両側 p=0.0601］、WM の被験者全体で 38.2% vs. 25.3%［両側 p=0.0374］）（Table 24）。

コホート 2 では、総合評価で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は 30.8%であった（Table 25）。

Table 24: 治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment-naive		Relapsed/Refractory		Overall	
Response Category	**Ibrutinib (N = 18)**	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Best Overall Response, n (%)						
Complete response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very good partial response (VGPR)	4 (22.2)	7 (36.8)	21 (25.9)	32 (38.6)	25 (25.3)	39 (38.2)
Partial response (PR)	9 (50.0)	10 (52.6)	46 (56.8)	35 (42.2)	55 (55.6)	45 (44.1)
Minor response (MR)	3 (16.7)	2 (10.5)	10 (12.3)	11 (13.3)	13 (13.1)	13 (12.7)
Stable disease (SD)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	3 (3.0)	3 (2.9)
Progressive disease (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (1.0)
Not evaluable (NE) [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment [b]	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	4 (22.2)	7 (36.8)	21 (25.9)	32 (38.6)	25 (25.3)	39 (38.2)
95% CI [c]	(6.4, 47.6)	(16.3, 61.6)	(16.8, 36.9)	(28.1, 49.9)	(17.1, 35.0)	(28.8, 48.4)
Risk Difference, % [d]		-		13.9		13.9
95% CI		(-, -)		(-0.4, 28.1)		(1.0, 26.7)
p-value [e]		-		0.0601		0.0374
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	13 (72.2)	17 (89.5)	67 (82.7)	67 (80.7)	80 (80.8)	84 (82.4)
95% CI [c]	(46.5, 90.3)	(66.9, 98.7)	(72.7, 90.2)	(70.6, 88.6)	(71.7, 88.0)	(73.6, 89.2)
Risk Difference, % [d]		-		-4.5		-0.5
95% CI		(-, -)		(-16.2, 7.3)		(-11.4, 10.5)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	16 (88.9)	19 (100.0)	77 (95.1)	78 (94.0)	93 (93.9)	97 (95.1)
95% CI [c]	(65.3, 98.6)	(82.4, 100.0)	(87.8, 98.6)	(86.5, 98.0)	(87.3, 97.7)	(88.9, 98.4)

Source: Table 27 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; CXCR4, chemokine receptor 4; IgM, immunoglobulin M; IRT, Interactive Response Technology; ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not evaluable; UNK, unknown; WT, wild -type.
Percentages are based on N.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
[a] Includes NE and IgM flare.
[b] Includes patients who discontinued study prior to the first response assessment.
[c] 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
[d] Mantel-Haenszel common risk difference with the 95% confidence interval calculated using a normal approximation and Sato's standard error stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤ 65 and > 65). Ibrutinib is the reference group.
[e] Based on CMH test stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years). The p-value is 2-sided.

Table 25: 治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（コホート 2）（有効性解析対象集団）

Response Category	Treatment-naïve (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 21)	Overall (N = 26)
Best Overall Response, n (%)			
Complete response (CR)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.8)
Very good partial response (VGPR)	0 (0.0)	7 (33.3)	7 (26.9)
Partial response (PR)	4 (80.0)	5 (23.8)	9 (34.6)
Minor response (MR)	1 (20.0)	4 (19.0)	5 (19.2)
Stable disease (SD)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (11.5)
Progressive disease (PD)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.8)
Not evaluable (NE) [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	0 (0.0)	8 (38.1)	8 (30.8)
95% CI [c]	(0.0, 52.2)	(18.1, 61.6)	(14.3, 51.8)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	4 (80.0)	13 (61.9)	17 (65.4)
95% CI [c]	(28.4, 99.5)	(38.4, 81.9)	(44.3, 82.8)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	5 (100.0)	17 (81.0)	22 (84.6)
95% CI [c]	(47.8, 100.0)	(58.1, 94.6)	(65.1, 95.6)

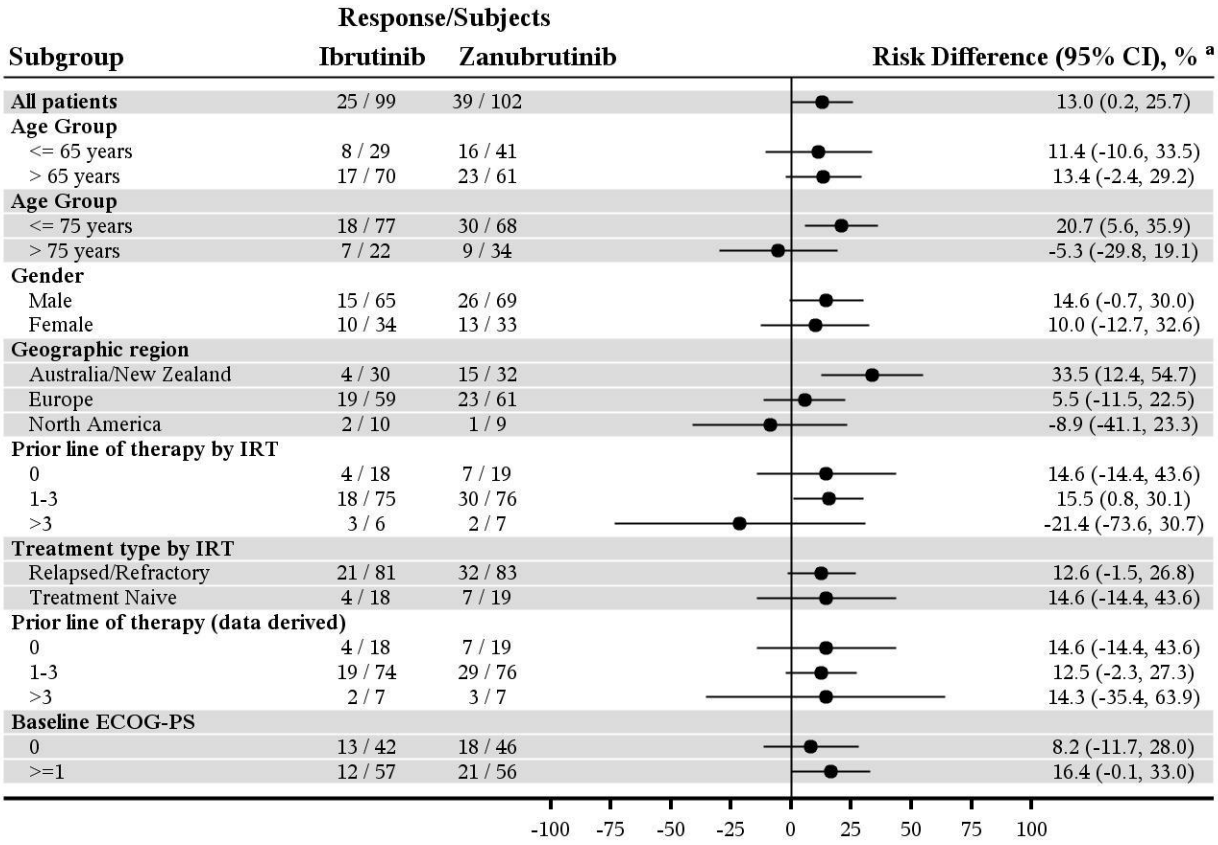
Source: Table 28 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; IgM, immunoglobulin M; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not evaluable.
Percentages are based on N.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
[a] Includes NE and IgM flare.
[b] Includes patients who discontinued study prior to the first response assessment.
[c] 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.

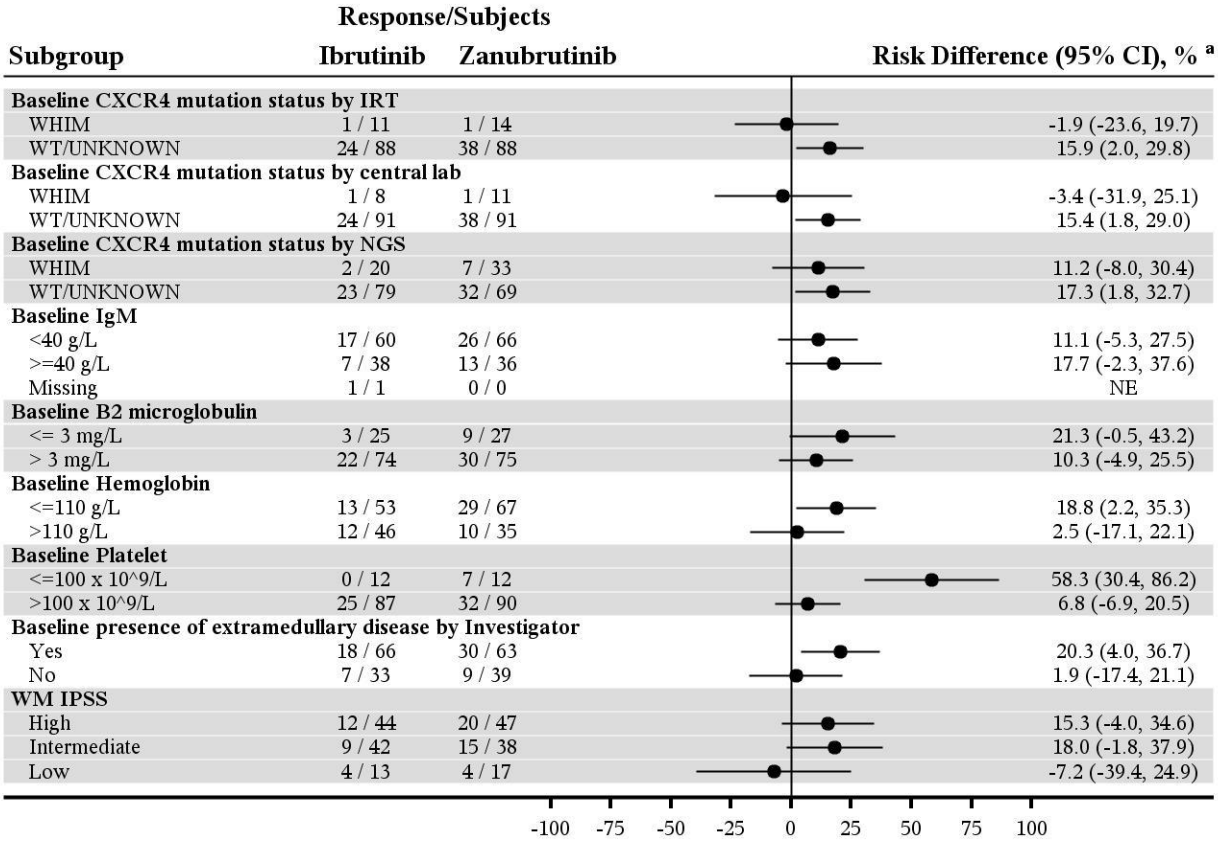
2.3.4.2.2. VGPR／CR 率のサブグループ評価

コホート 1 で総合評価に基づき VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、注目すべきサブグループ間で全般に一致していた。ザヌブルチニブの効果は 75 歳以下の被験者、及び血球減少症（ヘモグロビン濃度 110 g/mL 以下及び／又はベースライン時の血小板数 100×10^9/L 以下など）、髄外病変の存在など、予後の改善が困難な集団において良好であった。（Figure 7）。

コホート 2 では、VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、注目すべきサブグループ間でおおむね一致していた（Figure 8）。有効性解析対象集団の被験者数は少なかったため、サブグループ解析は、TN 被験者と R/R 被験者を合わせて実施した。

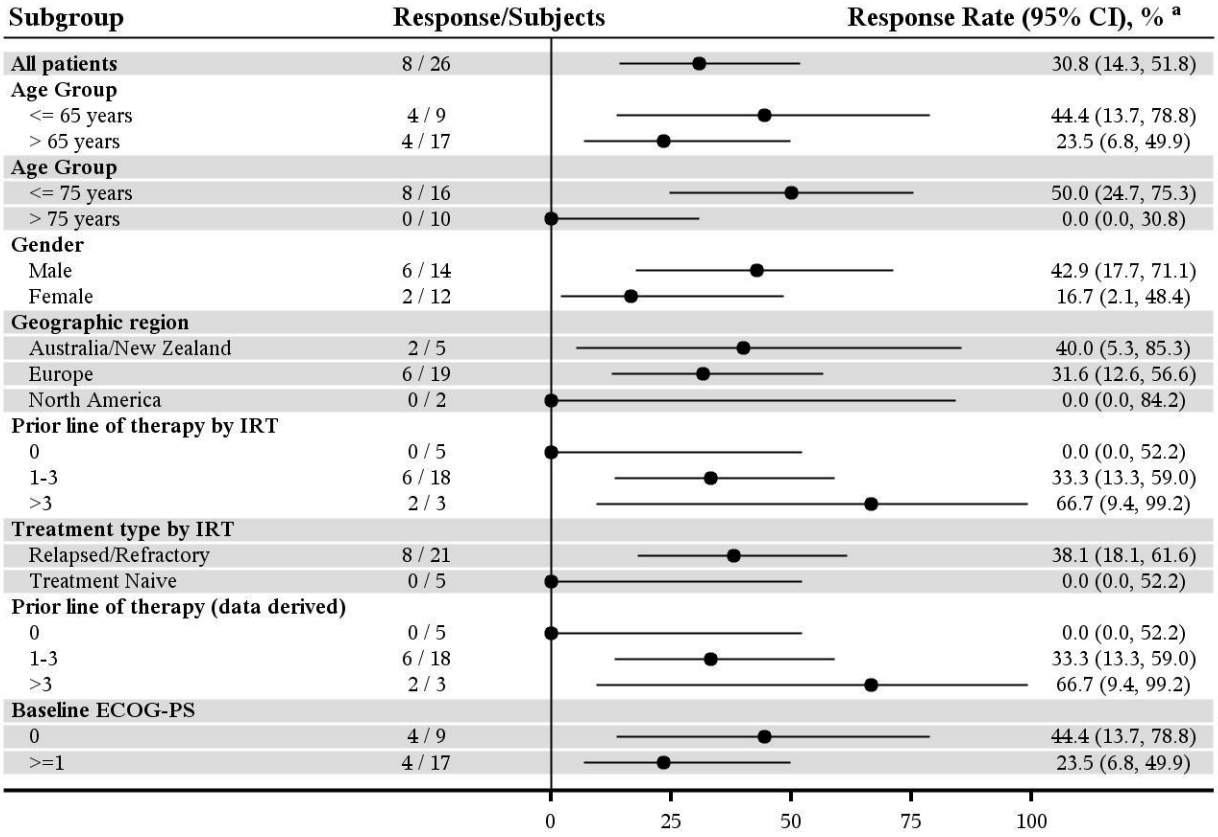
Figure 7: 治験責任医師の総合評価による CR 又は VGPR 率のフォレストプロット（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

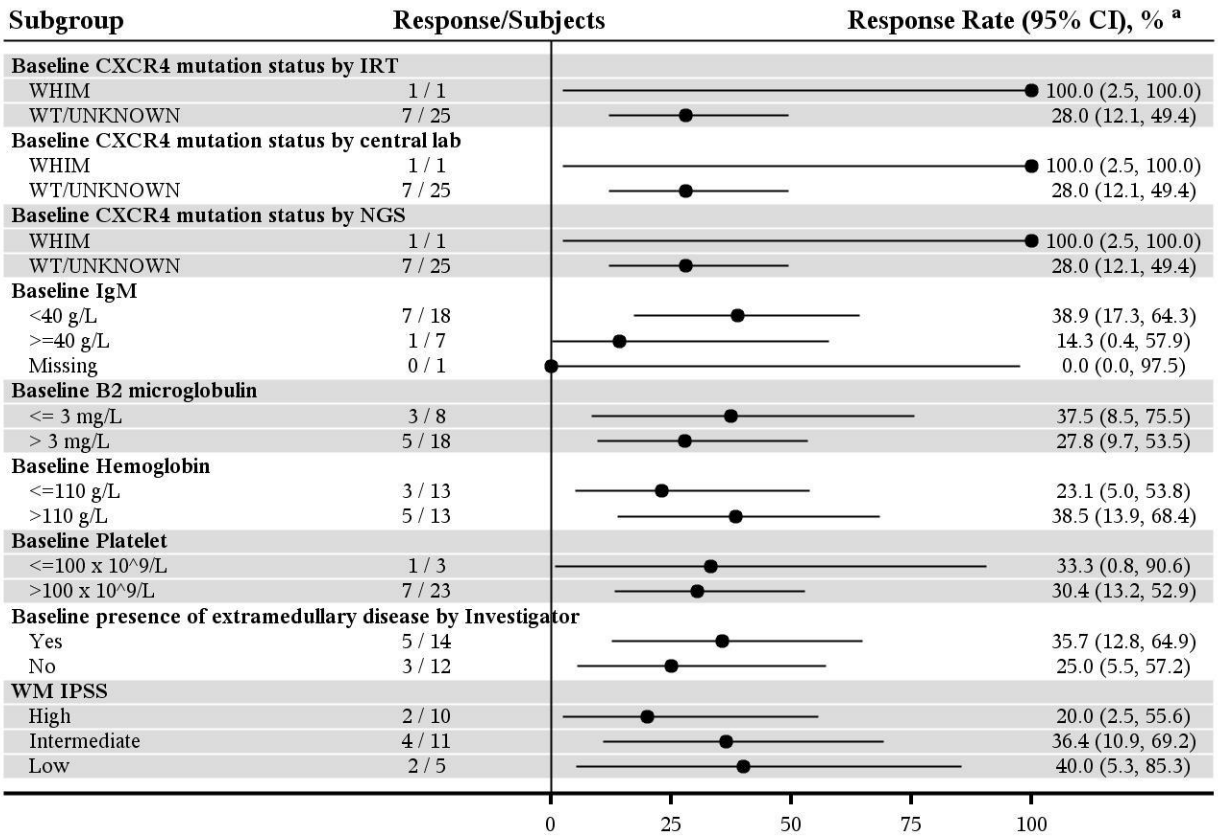




Source: Figure 4 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; CI, confidence interval; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IgM, immunoglobulin M; IPSS, International Prognostic Scoring System; ITT, Intent-to-Treat; IRT, Interactive Response Technology; NGS, Next Generation Sequencing; VGPR, very good partial response; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WM, Waldenström Macroglobulinemia; WT, wild -type.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
[a] Unstratified rate difference and 95% confidence interval.

Figure 8: 治験責任医師の総合評価による CR 又は VGPR 率のフォレストプロット（コホート 2）（有効性解析対象集団）





Source: Figure 5 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; CI, confidence interval; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IgM, immunoglobulin M; IPSS, International Prognostic Scoring System; IRT, Interactive Response Technology; NGS, Next Generation Sequencing; VGPR, very good partial response; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WM, Waldenström Macroglobulinemia; WT, wild-type.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
[a] Calculated using the Clopper-Pearson method.

2.3.4.2.3. 治験責任医師判定による大奏効率

コホート 1 では、大奏効を達成した被験者の割合はイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群でほぼ同じでそれぞれ 80.8%と 82.4%であった。R/R WM 集団ではそれぞれ 82.7%と 80.8%であった（Table 24）。

コホート 2 では、総合評価で大奏効を達成した被験者の割合は全体で 65.4%であった（Table 25）。

2.3.4.2.4. 治験責任医師判定による奏効期間

コホート 1 では、被験者全体でも TN 被験者でも、いずれの投与群でも、総合評価による VGPR 又は CR 期間は中央値に達しなかった。これは、総合評価による VGPR 又は CR 期間のフォローアップ期間の中央値が、イブルチニブ投与群で 34.5 カ月、ザヌブルチニブ投与群で 37.1 カ月であったことに基づく。総合評価による VGPR 又は CR を達成した被験者における 36 カ月時点での無事象率は、イブルチニブ投与群が 68.7%、ザヌブルチニブ投与群が 83.3%であった（Table 26）。治験責任医師の総合評価による VGPR 又は CR 期間のカプラン・マイヤープロットを Figure 9 に示す。

総合評価による大奏効期間（PR 以上）も、イブルチニブ投与群の R/R 被験者（中央値：53.5 カ月）を除き、中央値に達しなかった。ただし、データはまだ十分ではない。フォローアップ期間（中央値：イブルチニブ投与群 44.4 カ月、ザヌブルチニブ投与群 44.8 カ月）後の、48 カ月時点での総合評価で大奏効を達成した被験者における無事象率は、イブルチニブ投与群で 73.9%、ザヌブルチニブ投与群で 81.1%であった（Table 26）。治験責任医師の総合評価による大奏効期間のカプラン・マイヤープロットを Figure 10 に示す。

総合評価による全奏効期間（MR 以上）も、イブルチニブ投与群の R/R 被験者（中央値：53.5 カ月）を除き、中央値に達しなかった。フォローアップ期間の中央値はイブルチニブ投与群が 47.7 カ月、ザヌブルチニブ投与群が 47.2 カ月であった。総合評価による全奏効を達成した被験者の 42 カ月時点での無事象率は、イブルチニブ投与群で 68.9%、ザヌブルチニブ投与群で 79.8%であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.12.1）。

コホート 2 では、フォローアップ期間（中央値 35.9 カ月）終了時点で総合評価による CR 又は VGPR 期間は中央値に達しなかった。総合評価で CR 又は VGPR を達成した被験者について、36 カ月時点での無事象率は 62.5%であった（Table 27）。

総合評価による大奏効（PR 以上）期間の中央値は、24.4 カ月であった（フォローアップ期間中央値：46.9 カ月）。総合評価で大奏効（PR 以上）を達成した被験者について、36 カ月時点の無事象率は 37.5%であった（Table 27）。

総合評価による全奏効（MR 以上）期間の中央値は 41.1 カ月（フォローアップ期間中央値：48.8 カ月）であった。総合評価で全奏効（MR 以上）を達成した被験者について、36 カ月時点での無事象率は 56.4%であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.12.2）。

Table 26: 治験責任医師の総合評価による奏効期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment-naive		Relapsed/Refractory		Overall	
Response Category	**Ibrutinib (N = 18)**	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Number of responders (CR or VGPR)	4	7	21	32	25	39
Events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	5 (15.6)	6 (24.0)	5 (12.8)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (15.6)	4 (16.0)	5 (12.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	4 (100.0)	7 (100.0)	15 (71.4)	27 (84.4)	19 (76.0)	34 (87.2)
Progressive disease/death after non-protocol anti-cancer therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
Progressive disease/death after >1 missed assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
No documented progressive disease/death: non-protocol anti-cancer therapy prior to last disease assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
No documented progressive disease/death: Other	4 (100.0)	7 (100.0)	15 (71.4)	24 (75.0)	19 (76.0)	31 (79.5)
Study terminated by sponsor	4 (100.0)	7 (100.0)	15 (71.4)	24 (75.0)	19 (76.0)	31 (79.5)
Follow-up time (months) a						
Median (95% CI)	28.2 (10.6, 34.5)	42.2 (14.3, 52.6)	35.9 (23.8, 44.4)	37.1 (32.3, 43.9)	34.5 (26.9, 42.7)	37.1 (32.2, 43.3)
Duration of CR or VGPR (months) b						
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (23.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (29.6, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	26.9 (3.3, NE)	NE (13.8, NE)	29.6 (3.3, NE)	NE (14.1, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) c						
6 months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	95.0 (69.5, 99.3)	100.0 (NE, NE)	95.8 (73.9, 99.4)	100.0 (NE, NE)
12 months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	83.1 (56.1, 94.3)	100.0 (NE, NE)	86.0 (62.4, 95.3)	100.0 (NE, NE)
24 months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	77.2 (49.9, 90.8)	88.7 (69.0, 96.2)	80.9 (56.6, 92.4)	91.1 (74.8, 97.0)
36 months	NE (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	63.7 (35.9, 82.0)	79.3 (56.9, 90.9)	68.7 (42.3, 84.9)	83.3 (63.9, 92.8)
48 months	NE (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	63.7 (35.9, 82.0)	79.3 (56.9, 90.9)	68.7 (42.3, 84.9)	83.3 (63.9, 92.8)
Number of responders (PR or better)	13	17	67	67	80	84
Events, n (%)	1 (7.7)	4 (23.5)	18 (26.9)	11 (16.4)	19 (23.8)	15 (17.9)
Progressive disease	1 (7.7)	2 (11.8)	13 (19.4)	11 (16.4)	14 (17.5)	13 (15.5)
Death	0 (0.0)	2 (11.8)	5 (7.5)	0 (0.0)	5 (6.3)	2 (2.4)
Censored, n (%)	12 (92.3)	13 (76.5)	49 (73.1)	56 (83.6)	61 (76.3)	69 (82.1)
Progressive disease/death after non-protocol anti-cancer therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.2)
Progressive disease/death after >1 missed assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (2.4)

	Treatment-naive		Relapsed/Refractory		Overall	
Response Category	**Ibrutinib (N = 18)**	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
No documented progressive disease/death: non-protocol anti-cancer therapy after last disease assessment	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
No documented progressive disease/death: non-protocol anti-cancer therapy prior to last disease assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.3)	2 (2.4)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.5)	2 (2.4)
No documented progressive disease/death: Other	10 (76.9)	13 (76.5)	45 (67.2)	49 (73.1)	55 (68.8)	62 (73.8)
Study terminated by sponsor	10 (76.9)	13 (76.5)	45 (67.2)	49 (73.1)	55 (68.8)	62 (73.8)
Follow-up time (months) a						
Median (95% CI)	46.0 (37.8, 50.7)	47.8 (28.3, 52.3)	44.4 (42.7, 46.5)	44.2 (42.6, 47.2)	44.4 (42.6, 46.5)	44.8 (42.7, 47.8)
Duration of major response (months) b						
Median (95% CI)	NE (42.3, NE)	NE (48.3, NE)	53.5 (53.5, NE)	NE (NE, NE)	NE (53.5, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (42.3, NE)	48.3 (2.7, NE)	34.3 (20.5, NE)	NE (30.4, NE)	42.3 (27.6, NE)	NE (32.2, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (53.5, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) c						
6 months	100.0 (NE, NE)	88.2 (60.6, 96.9)	96.9 (88.1, 99.2)	100.0 (NE, NE)	97.4 (89.9, 99.3)	97.5 (90.5, 99.4)
12 months	100.0 (NE, NE)	88.2 (60.6, 96.9)	92.1 (82.1, 96.6)	98.4 (89.3, 99.8)	93.3 (84.7, 97.2)	96.3 (88.9, 98.8)
24 months	100.0 (NE, NE)	81.9 (53.8, 93.8)	85.5 (74.0, 92.2)	91.8 (81.4, 96.5)	87.7 (77.8, 93.4)	89.7 (80.4, 94.7)
36 months	100.0 (NE, NE)	81.9 (53.8, 93.8)	73.3 (60.1, 82.7)	81.1 (68.5, 89.1)	77.5 (65.9, 85.6)	81.1 (70.1, 88.4)
48 months	87.5 (38.7, 98.1)	81.9 (53.8, 93.8)	71.4 (57.9, 81.2)	81.1 (68.5, 89.1)	73.9 (61.6, 82.8)	81.1 (70.1, 88.4)

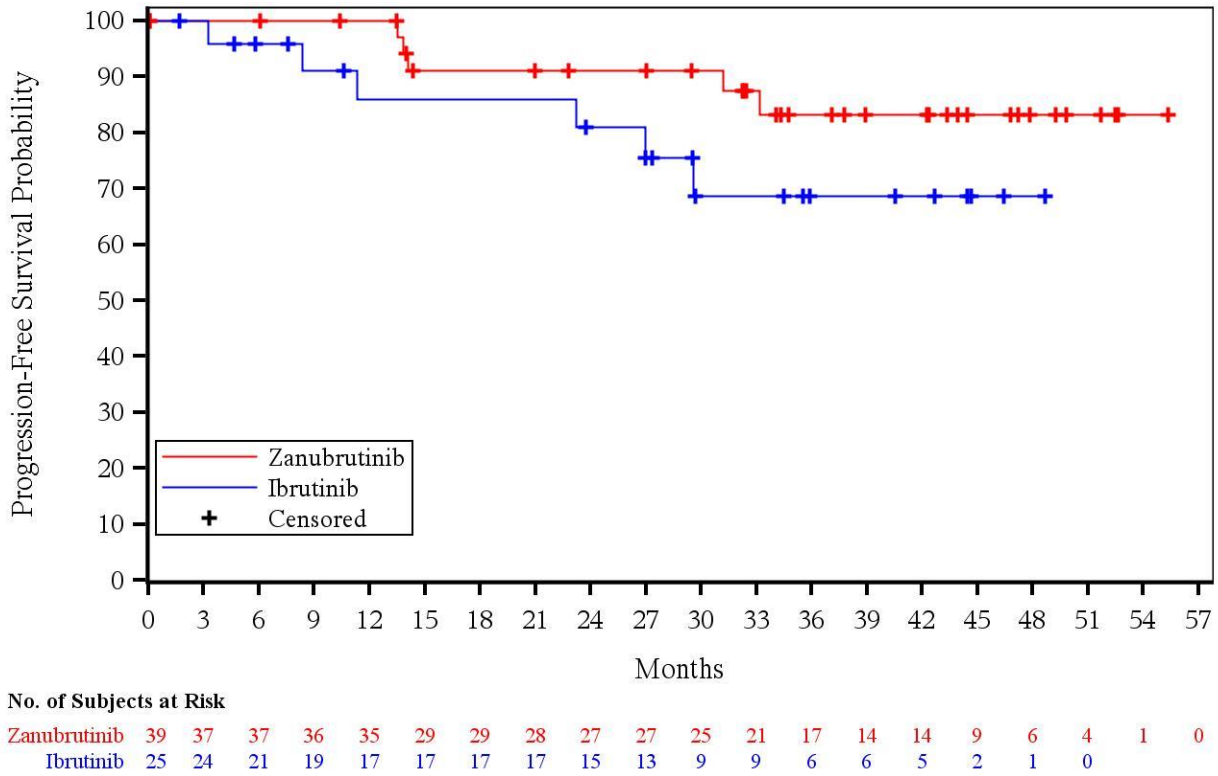
Source: Table 29 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; PR, partial response; Q1, first quartile; Q3, third quartile; VGPR, very good partial response.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88. Percentages are based on number of responders.
[a] Estimated by reverse Kaplan-Meier method.
[b] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Table 27: 治験責任医師の総合評価による奏効期間（コホート 2）（有効性解析対象集団）

Response Category	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 21)	Overall (N = 26)
Number of responders (CR or VGPR)	0	8	8
Events, n (%)		3 (37.5)	3 (37.5)
Progressive disease		2 (25.0)	2 (25.0)
Death		1 (12.5)	1 (12.5)
Censored, n (%)		5 (62.5)	5 (62.5)
No documented progressive disease/death: Other		5 (62.5)	5 (62.5)
Study terminated by sponsor		5 (62.5)	5 (62.5)
Follow-up time (months) [a]			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	35.9 (28.2, 49.6)	35.9 (28.2, 49.6)
Duration of CR or VGPR (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (13.8, NE)	NE (13.8, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	22.8 (13.8, NE)	22.8 (13.8, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (23.7, NE)	NE (23.7, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) [c]			
6 months	NE (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
12 months	NE (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)
24 months	NE (NE, NE)	62.5 (22.9, 86.1)	62.5 (22.9, 86.1)
36 months	NE (NE, NE)	62.5 (22.9, 86.1)	62.5 (22.9, 86.1)
48 months	NE (NE, NE)	62.5 (22.9, 86.1)	62.5 (22.9, 86.1)
Number of responders (PR or better)	4	13	17
Events, n (%)	3 (75.0)	7 (53.8)	10 (58.8)
Progressive disease	2 (50.0)	5 (38.5)	7 (41.2)
Death	1 (25.0)	2 (15.4)	3 (17.6)
Censored, n (%)	1 (25.0)	6 (46.2)	7 (41.2)
No documented progressive disease/death: Other	1 (25.0)	6 (46.2)	7 (41.2)
Study terminated by sponsor	1 (25.0)	6 (46.2)	7 (41.2)
Follow-up time (months) [a]			
Median (95% CI)	NE (0.0, NE)	47.2 (46.0, 49.6)	46.9 (46.0, 48.1)
Duration of major response (months) [b]			
Median (95% CI)	10.9 (3.5, 25.1)	25.7 (12.2, NE)	24.4 (10.9, NE)
Q1 (95% CI)	3.5 (3.5, 25.1)	13.8 (1.4, 25.7)	11.5 (1.4, 23.7)
Q3 (95% CI)	25.1 (3.5, 25.1)	NE (23.7, NE)	NE (23.7, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) [c]			
6 months	66.7 (5.4, 94.5)	84.6 (51.2, 95.9)	81.3 (52.5, 93.5)
12 months	33.3 (0.9, 77.4)	84.6 (51.2, 95.9)	75.0 (46.3, 89.8)
24 months	33.3 (0.9, 77.4)	53.8 (24.8, 76.0)	50.0 (24.5, 71.0)
36 months	0.0 (NE, NE)	46.2 (19.2, 69.6)	37.5 (15.4, 59.8)
48 months	0.0 (NE, NE)	46.2 (19.2, 69.6)	37.5 (15.4, 59.8)

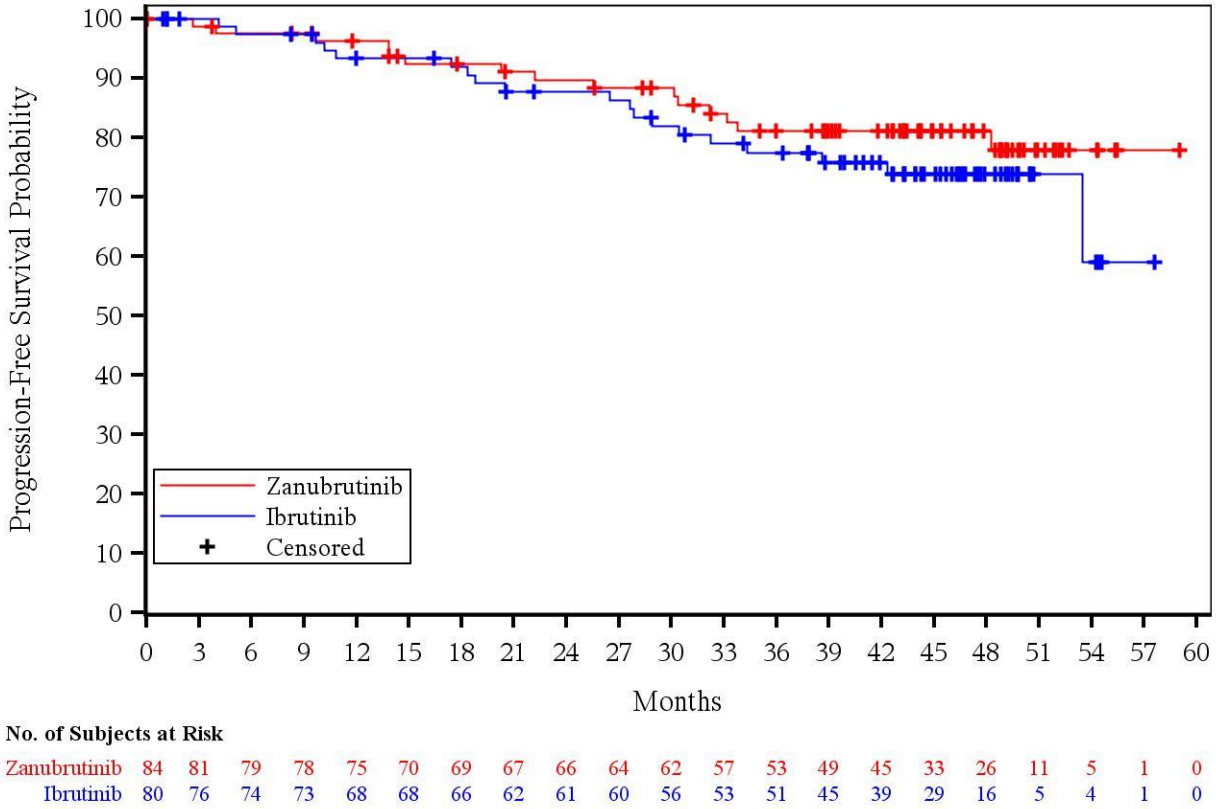
Source: Table 30 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; PR, partial response; Q1, first quartile; Q3, third quartile; VGPR, very good partial response.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
Percentages are based on number of responders.
[a] Estimated by reverse Kaplan-Meier method.
[b] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 9:　治験責任医師の総合評価による VGPR 又は CR 期間のカプラン・マイヤープロット（コホート 1）（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 7 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ITT, Intent-to-Treat.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.

Figure 10: 治験責任医師の総合評価による大奏効期間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 6 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ITT, Intent-to-Treat.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.

2.3.4.2.5. 治験責任医師判定による無増悪生存期間

コホート 1 では、総合評価による PFS のフォローアップ期間の中央値はイブルチニブ投与群で 49.3 カ月、ザヌブルチニブ投与群で 48.9 カ月であった。イブルチニブ投与群で 31 件（疾患進行 24 件、死亡 7 件）、ザヌブルチニブ投与群で 21 件（疾患進行 18 件、死亡 3 件）、計 52 件の PFS 事象が認められた。イブルチニブ投与群に対するザヌブルチニブ投与群の PFS に関する層別化ハザード比は、被験者全体では 0.63（95% CI：0.36～1.10：記述的 p = 0.1063）、R/R 被験者では 0.52（95% CI：0.28～0.97；記述的 p = 0.0387）であった（Table 28）。両投与群の被験者全体、両投与群の TN 被験者、ザヌブルチニブ投与群の R/R 被験者では、PFS は中央値に達しなかった。

イブルチニブ投与群における PFS の中央値は 54.4 カ月であった。ただし、54 カ月後に at risk の被験者数は少なかったため、PFS 中央値の推定はまだ確定的ではなかった。

R/R 被験者における 48 カ月時点での総合評価による無事象率は、イブルチニブ投与群で 63.8%、ザヌブルチニブ投与群で 78.2%であった。

被験者全体における 48 カ月時点での総合評価による無事象率は、イブルチニブ投与群で 67.3%、ザヌブルチニブ投与群で 78.3%であった（Table 28）。

コホート 1 における治験責任医師の総合評価による PFS のカプラン・マイヤープロットを Figure 11（ITT 解析対象集団）及び Figure 12（R/R 解析対象集団）に示す。

コホート 2 の WM 集団全体の PFS の中央値は 44.8 カ月であった。48 カ月時点での総合評価による無事象率は 44.9%であった（Table 29）。

Table 28: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment-naive		Relapsed/Refractory		Overall	
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Events, n (%)	2 (11.1)	5 (26.3)	29 (35.8)	16 (19.3)	31 (31.3)	21 (20.6)
Progressive disease	2 (11.1)	3 (15.8)	22 (27.2)	15 (18.1)	24 (24.2)	18 (17.6)
Death	0 (0.0)	2 (10.5)	7 (8.6)	1 (1.2)	7 (7.1)	3 (2.9)
Censored, n (%)	16 (88.9)	14 (73.7)	52 (64.2)	67 (80.7)	68 (68.7)	81 (79.4)
No post-baseline assessment	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
Progressive disease/death after non-protocol anti-cancer therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (1.0)
Progressive disease/death after >1 missed assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.0)
No documented progressive disease/death: non-protocol anti-cancer therapy after last disease assessment	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
No documented progressive disease/death: non-protocol anti-cancer therapy prior to last disease assessment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (4.8)	1 (1.0)	4 (3.9)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent	3 (16.7)	1 (5.3)	2 (2.5)	4 (4.8)	5 (5.1)	5 (4.9)
No documented progressive disease/death: Other	11 (61.1)	13 (68.4)	46 (56.8)	55 (66.3)	57 (57.6)	68 (66.7)
Study terminated by sponsor	11 (61.1)	13 (68.4)	46 (56.8)	55 (66.3)	57 (57.6)	68 (66.7)
Follow-up time (months) [a]						
Median (95% CI)	49.1 (16.9, 51.0)	53.1 (48.8, 54.4)	49.4 (47.4, 50.6)	48.1 (46.0, 50.5)	49.3 (48.2, 50.6)	48.9 (46.9, 50.6)
Hazard ratio [b]		-		0.52		0.63
95% CI		(-, -)		(0.28, 0.97)		(0.36, 1.10)
p-value [c]		-		0.0387		0.1063
Progression-free survival (months) [d]						
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (50.1, NE)	54.4 (48.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (54.4, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (3.0, NE)	50.1 (1.2, NE)	30.7 (13.8, 44.2)	NE (33.1, NE)	31.4 (19.5, 48.2)	NE (30.6, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (54.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) [e]						
6 months	93.8 (63.2, 99.1)	89.5 (64.1, 97.3)	93.7 (85.5, 97.3)	96.3 (88.8, 98.8)	93.7 (86.6, 97.1)	95.0 (88.3, 97.9)
12 months	93.8 (63.2, 99.1)	83.9 (57.9, 94.5)	88.5 (79.1, 93.9)	96.3 (88.8, 98.8)	89.4 (81.3, 94.2)	93.9 (87.0, 97.2)
24 months	93.8 (63.2, 99.1)	78.3 (51.9, 91.3)	78.0 (67.0, 85.7)	90.9 (81.9, 95.6)	80.6 (70.9, 87.3)	88.5 (80.2, 93.5)
36 months	93.8 (63.2, 99.1)	78.3 (51.9, 91.3)	71.1 (59.4, 79.9)	78.2 (66.8, 86.0)	74.8 (64.5, 82.5)	78.3 (68.4, 85.5)
48 months	85.9 (54.0, 96.3)	78.3 (51.9, 91.3)	63.8 (51.7, 73.6)	78.2 (66.8, 86.0)	67.3 (56.3, 76.1)	78.3 (68.4, 85.5)
54 months	85.9 (54.0, 96.3)	70.5 (42.0, 86.8)	61.7 (49.3, 71.9)	78.2 (66.8, 86.0)	65.6 (54.5, 74.7)	76.2 (65.4, 84.0)

Source: Table 31 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile.

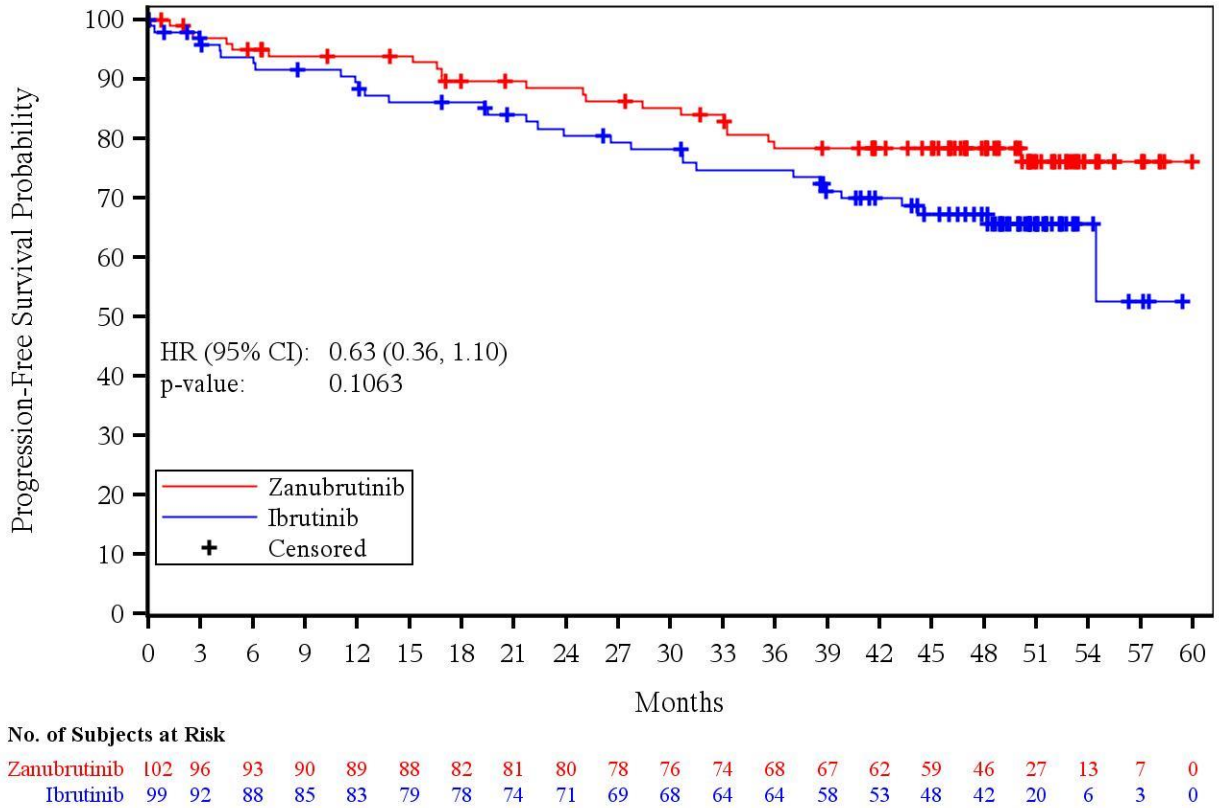
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time is estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Hazard ratio and 95% CIs were estimated using a Cox regression model stratified by stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years). Ibrutinib is the reference group.
[c] The p-value was calculated using a log-rank test by stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years). The p-value is 2-sided.
[d] Medians and other quartiles are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[e] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Table 29: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間（コホート 2）（有効性解析対象集団）

	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 21)	Overall (N = 26)
Events, n (%)	3 (60.0)	12 (57.1)	15 (57.7)
Progressive disease	2 (40.0)	10 (47.6)	12 (46.2)
Death	1 (20.0)	2 (9.5)	3 (11.5)
Censored, n (%)	2 (40.0)	9 (42.9)	11 (42.3)
No documented progressive disease/death: Other	2 (40.0)	9 (42.9)	11 (42.3)
Study terminated by sponsor	2 (40.0)	9 (42.9)	11 (42.3)
Follow-up time (months) a			
Median (95% CI)	51.6 (44.6, 51.6)	49.7 (47.1, 50.8)	49.7 (47.1, 51.6)
Progression-free survival (months) b			
Median (95% CI)	44.8 (9.0, NE)	45.8 (8.8, NE)	44.8 (13.7, NE)
Q1 (95% CI)	13.7 (9.0, 44.8)	8.8 (1.6, 27.5)	9.0 (1.9, 27.5)
Q3 (95% CI)	NE (9.0, NE)	52.4 (52.4, NE)	52.4 (52.4, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) c			
6 months	100.0 (NE, NE)	85.7 (62.0, 95.2)	88.5 (68.4, 96.1)
12 months	80.0 (20.4, 96.9)	71.4 (47.2, 86.0)	73.1 (51.7, 86.2)
24 months	60.0 (12.6, 88.2)	61.9 (38.1, 78.8)	61.5 (40.3, 77.1)
36 months	60.0 (12.6, 88.2)	52.4 (29.7, 70.9)	53.8 (33.3, 70.6)
48 months	30.0 (1.2, 71.9)	47.1 (25.1, 66.4)	44.9 (25.1, 62.8)

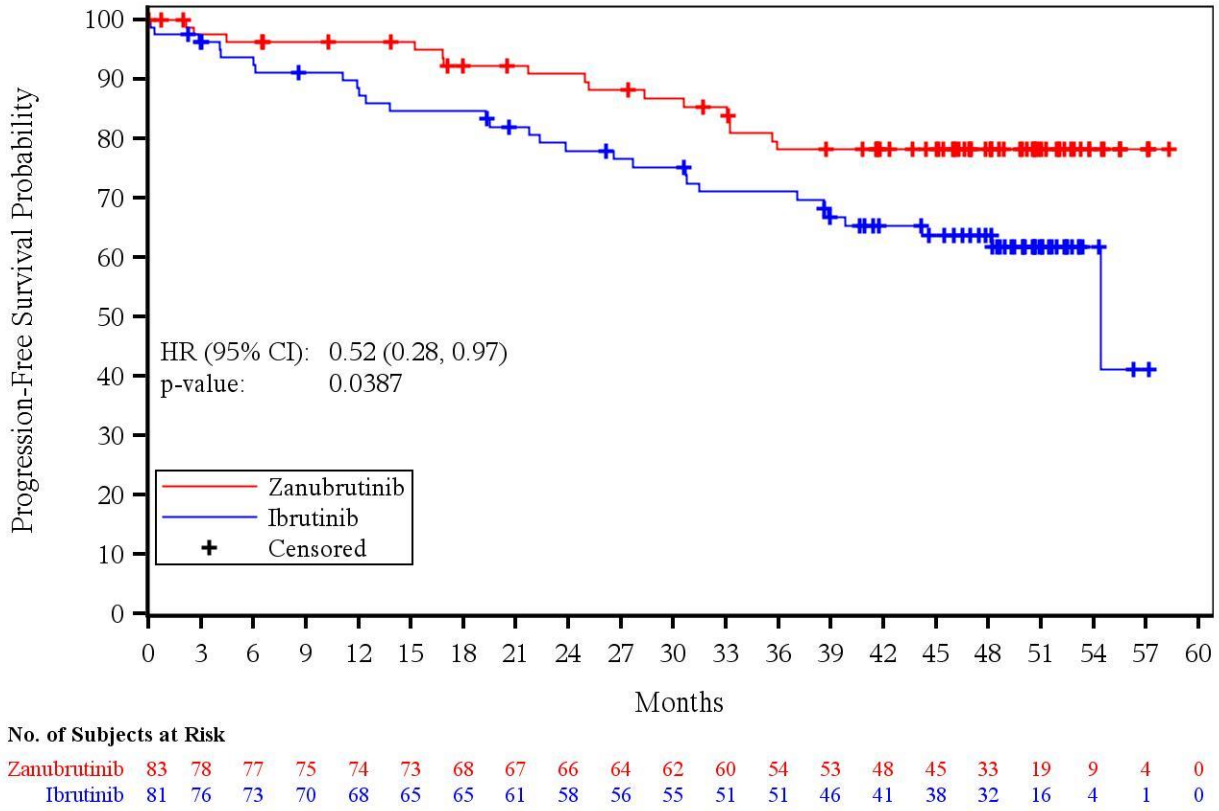
Source: Table 32 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile.
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time is estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 11: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 9 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: HR, hazard ratio; ITT, Intent to Treat.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Hazard ratio and 95% CIs were estimated using a Cox regression model and the p-value was calculated using a log-rank test stratified by stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years).
Ibrutinib is the reference group.

Figure 12: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（R/R 解析対象集団）



Source: Figure 10 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: HR, hazard ratio.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Hazard ratio and 95% CIs were estimated using a Cox regression model and the p-value was calculated using a log-rank test stratified by stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤ 65 and > 65 years).
Ibrutinib is the reference group.

2.3.4.2.6. 治験責任医師判定による奏効までの時間

コホート 1 の WM の被験者全体では、総合評価による VGPR 又は CR までの時間（中央値）はザヌブルチニブ投与群の方が短く、イブルチニブ投与群で 16.59 カ月、ザヌブルチニブ投与群で 8.34 カ月であったが（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.16.1）、大奏効までの時間及び全奏効までの時間は両投与群でほぼ同じであった。

コホート 2 のザヌブルチニブ投与群の結果はコホート 1 とほぼ同じで、被験者全体における VGPR 又は CR までの時間の中央値は 6.88 カ月、大奏効までの時間の中央値は 2.96 カ月であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.16.2）。

2.3.4.3. 有効性の探索的評価項目

2.3.4.3.1. 原発性マクログロブリン血症患者における CXCR4 及び MYD88 変異状態

2.3.4.3.1.1. *MYD88*^{MUT} 原発性マクログロブリン血症患者の CXCR4 変異状態：層別化のための中央検査機関での解析（サンガー法によるシーケンシング）

文献によれば、CXCR4 の C 末端ドメインの体細胞突然変異は最大 40%の WM 患者に存在し、ほぼ常に MYD88 変異がある患者で生じる。MYD88 変異と CXCR4 変異の両方を有する患者はイブルチニブを投与しても転帰不良で、大奏効達成が遅れ、大奏効率又は VGPR 率は低い傾向がある。更に *MYD88*^{MUT} で CXCR4 変異も存在する患者は MYD88 変異のみがある患者と比べ、イブルチニブ単剤療法やイブルチニブとリツキシマブの併用療法を行っても、疾患進行が早くなる（Treon 2020a）。

BGB-3111-302 試験での層別化因子である CXCR4 の検査として、B 細胞のエンリッチメント解析を使用しない、感度 10～15%のサンガー法でシーケンシングを行った。中央検査機関で骨髄を使用してサンガー法によるシーケンシングを行ったところ、イブルチニブ投与群では 8 例（全員が R/R）、ザヌブルチニブ投与群では 11 例（1 例は TN、10 例は R/R）に *CXCR4*^{WHIM} が存在した。これらの被験者のうち、治験責任医師による総合評価で VGPR 又は CR を達成した被験者は、各投与群で 1 例ずつ（いずれも R/R）であった。治験責任医師の総合評価で大奏効を達成した被験者は、イブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群でそれぞれ 5 例（62.5%；全員が R/R）と 9 例（81.8%；1 例が TN、8 例が R/R）であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.2.4）。

中央検査機関の評価による CXCR4 変異状態別の大奏効までの時間及び VGPR までの時間（サンガー法によるシーケンシング）

中央検査機関で *CXCR4*^{WHIM} であることが確認され治験責任医師の総合評価で VGPR 又は CR を達成したと判断された被験者において奏効までの時間は、イブルチニブを投与した被験者（1 例）で 16.59 カ月、ザヌブルチニブを投与した被験者（1 例）で 4.53 カ月であった。中央検査機関で *CXCR4*^{WT} であることが確認され、治験責任医師の総合評価で VGPR 又は CR を達成したと判断された被験者において奏効までの時間の中央値は、イブルチニブ投与群（24 例）で 14.18 カ月、ザヌブルチニブ投与群（38 例）で 8.80 カ月であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.22.2）。

中央検査機関で *CXCR4*^{WHIM} であることが確認された被験者において治験責任医師の総合評価による大奏効（PR 以上）までの時間の中央値は、イブルチニブ投与群（5 例）で 6.64 カ月、ザヌブルチニブ投与群（9 例）で 3.68 カ月であった。逆に中央検査機関で *CXCR4*^{WT} であることが確認された被験者における治験責任医師の総合評価による大奏効までの時間（中央値）は、*CXCR4*^{WHIM} よりも短かった。大奏効までの時間の中央値はイブルチニブ投与群（75 例）で 2.92 カ月、ザヌブルチニブ投与群（75 例）で 2.83 カ月であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.22.2）。

CXCR4 の変異状態による層別化は、感度の低いサンガー法に基づいていたため、NGS を用いて、再度、最良総合効果、奏効までの時間、奏効期間、PFS 及び全生存期間の解析を実施し、*MYD88*^{MUT} 被験者の CXCR4 変異状態を事後に確認した。これについては次項に記載する。

2.3.4.3.1.2. *MYD88*^{MUT} 原発性マクログロブリン血症患者の CXCR4 変異状態：層別化のための中央検査機関での解析（次世代シーケンシング）

本試験における *CXCR4*^{WHIM} の割合は 9.5%であり、文献（25～40%）（Treon et al 2015a; Garcia-Sanz 2016; Treon et al 2018、Xu et al 2016; Hunter et al 2014）とは異なっていた。本試験の時点では、WM 患者における CXCR4 変異を評価する標準的なアッセイがなかったことは注意すべき点である。本試験開始時にプラットフォームとして確立されていたサンガー法は変異を検出する感度が低かったため（10～15%）、文献のデータと比較して CXCR4 変異のパーセンテージが低くなった可能性がある。この問題に対処するために、ベースライン時に得た骨髄サンプルの残りを使用して、より感度の高い（CXCR4 に関する感度は 0.25%）NGS アッセイ（PredicineCare、Predicine USA）を行った。Table 18 に示すように、コホート 1 の残りのサンプル 201 検体中 190 検体（95%）を検査に使用することができ、コホート 1 では複数の被験者にあらたに CXCR4 変異が特定された。コホート 1 の投与群全体で検査を行った被験者サンプル 190 検体中 53 検体（27.9%）に CXCR4 変異があり、ザヌブルチニブ投与群 98 例中 33 例（33.7%）、イブルチニブ投与群 92 例中 20 例（21.7%）が *CXCR4*^{WHIM} であった（Table 30）。

文献での報告と同様に（Treon 2020a）、いずれかの BTK 阻害薬を投与した *MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WHIM} WM 被験者は *MYD88*^{MUT}*CXCR4*^{WT} WM 被験者と比べて VGPR 奏効率は低かったが、ザヌブルチニブを投与した被験者の方がイブルチニブを投与した被験者よりも数値的には高かった（21.2% vs. 10.0%）。より多くの *CXCR4*^{WHIM} 被験者（10%超）がザヌブルチニブ投与に無作為化され、本試験の主要評価項目は VGPR+CR 率であったので、アンバランスな層別化はイブルチニブ投与群に有利に働いた（Table 30）。Section 2.3.4.1 に記載したように、CMH 解析において NGS で測定した *CXCR4*^{WHIM} 状態を調整すると、R/R 被験者でも被験者全体でも推定リスク差は数値的に高くなった。

CXCR4 変異状態別の奏効率（次世代シーケンシング）

CXCR4 の NGS による結果が得られているコホート 1 の被験者 190 例のうち、イブルチニブ投与群の 20 例、ザヌブルチニブ投与群の 33 例が *CXCR4*^{WHIM} を有していた。イブルチニブの文献での報告（Treon et al 2018）と同様に、両投与群ともに、*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者は、*CXCR4*^{WT} を有する被験者と比べて、VGPR 又は CR 率及び大奏効率が低かった。しかし、VGPR 又は CR 率は、*CXCR4*^{WT} を有する被験者（ザヌブルチニブ投与群 47.7% vs. イブルチニブ投与群 30.6%）、*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者（21.2% vs. 10.0%）ともに、ザヌブルチニブ投与群の方がイブルチニブ投与群よりも高く、大奏効率は *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者ではザヌブルチニブ投与群の方がイブルチニブ投与群よりも高かった（78.8% vs. 65.0%）。*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者では、より深い反応

の達成に関してイブルチニブと比べてザヌブルチニブの方が優れているというこの傾向は、TN サブグループ及び R/R サブグループを通じて一貫して認められた。

CXCR4^{WT} を有する被験者における大奏効率は両投与群間で同程度であった（ザヌブルチニブ投与群 83.1% vs. イブルチニブ投与群 86.1%）（Table 30）。

これらのデータを前の治療ライン別に検討すると、R/R 被験者 154 例中 44 例（28.6%）と TN 被験者 36 例中 9 例（25%）が NGS により CXCR4 変異を有することが明らかになった（Table 30）。R/R 被験者でも TN 被験者でも試験群間で層別化のバランスがとれていなかったが、それは TN WM 集団（ザヌブルチニブ投与群 42.1% vs.イブルチニブ投与群 5.9%）の方が R/R WM 集団（31.6% vs. 25.3%）より顕著で、CXCR4 変異があった被験者はザヌブルチニブ投与群の方が多かった。なお R/R *CXCR4*^{WHIM} WM でザヌブルチニブを投与した被験者では、MRR 率（ザヌブルチニブ投与群 72.0% vs. イブルチニブ投与群 68.4%）と VGPR 又は CR 率（20.0% vs. 10.5%）が高かった。TN *CXCR4*^{WHIM} WM を有しザヌブルチニブを投与した被験者でも MRR 率（ザヌブルチニブ投与群 100% vs. イブルチニブ投与群 0.0%）と VGPR 又は CR 率（25.0% vs. 0.0%）が高かった。

Table 30: 次世代シーケンシングに基づいた CXCR4 変異状態別の奏効率 ー （コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment-naive		Relapsed/Refractory		Overall	
CXCR4 Genotypes [a] Response rates [b]	**Ibrutinib (N = 18)**	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
With NGS Results	17	19	75	79	92	98
CXCR4^{WHIM} [a]	1 (5.9)	8 (42.1)	19 (25.3)	25 (31.6)	20 (21.7)	33 (33.7)
VGPR or CR Rate, n (%) [b]	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (10.5)	5 (20.0)	2 (10.0)	7 (21.2)
Major Response Rate (PR or Better), n (%) [b]	0 (0.0)	8 (100.0)	13 (68.4)	18 (72.0)	13 (65.0)	26 (78.8)
Overall Response Rate (MR or better), n (%) [b]	1 (100.0)	8 (100.0)	18 (94.7)	22 (88.0)	19 (95.0)	30 (90.9)
CXCR4^{WT} [a]	16 (94.1)	11 (57.9)	56 (74.7)	54 (68.4)	72 (78.3)	65 (66.3)
VGPR or CR Rate, n (%) [b]	4 (25.0)	5 (45.5)	18 (32.1)	26 (48.1)	22 (30.6)	31 (47.7)
Major Response Rate (PR or Better), n (%) [b]	13 (81.3)	9 (81.8)	49 (87.5)	45 (83.3)	62 (86.1)	54 (83.1)
Overall Response Rate (MR or better), n (%) [b]	15 (93.8)	11 (100.0)	53 (94.6)	52 (96.3)	68 (94.4)	63 (96.9)

Source: Table 41 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; ITT, Intent-to-Treat; NE, not evaluable; NGS, Next Generation Sequencing: MYD88, myeloid differentiation factor 88; PR, partial response; VGPR, very good partial response; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WT, wild-type.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
[a] Percentage is based on the number of patients with NGS results.
[b] Percentage is based on the number of patients with corresponding CXCR4 genotypes.

次世代シーケンシングで評価した CXCR4 変異状態別の VGPR 又は CR 期間及び大奏効期間

NGS で決定した CXCR4 変異状態別に VGPR 又は CR 期間と大奏効期間を検討した（Table 31）。

VGPR 又は CR を達成した被験者及び大奏効を達成した被験者では、疾患進行が認められた又は死亡した被験者の割合は、*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者の方が *CXCR4*^{WT} を有する被験者よりも高かった。

VGPR 又は CR を達成した被験者では、疾患進行が認められた又は死亡した被験者の割合は、*CXCR4*^{WT} を有する被験者及び *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者を通じて、イブルチニブ投与群の方がザヌブルチニブ投与群よりも高かった（*CXCR4*^{WT}：22 例中 5 例［22.7%］vs. 31 例中 3 例［9.7%］；*CXCR4*^{WHIM}：2 例中 1 例［50.0%］vs. 7 例中 2 例［28.6%］）。VGPR 又は CR を達成した *CXCR4*^{WT} を有する被験者における 48 カ月時点の無事象率は、イブルチニブ投与群が 71.2%、ザヌブルチニブ投与群が 87.4%であった。VGPR 又は CR 期間は中央値に達しなかった（Table 31）。*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者では、VGPR 又は CR を達成した被験者はイブルチニブ投与群が 20 例中 2 例、ザヌブルチニブ投与群が 33 例中 7 例であったことから、36 及び 48 カ月時点での VGPR 又は CR を達成した被験者における無事象率は、イブルチニブ投与群がいずれの時点も 0.0%、ザヌブルチニブ投与群がそれぞれ 68.6%及び推定不能（NE）であった（Table 31）。

大奏効を達成した被験者では、疾患進行が認められた又は死亡した被験者の割合は、*CXCR4*^{WT} を有する被験者及び *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者を通じて、イブルチニブ投与群の方がザヌブルチニブ投与群よりも高かった（*CXCR4*^{WT}：62 例中 14 例［22.6%］vs. 54 例中 7 例［13.0%］；*CXCR4*^{WHIM}：13 例中 5 例［38.5%］vs. 26 例中 7 例［26.9%］）。大奏効期間は、*CXCR4*^{WHIM} を有するイブルチニブ投与群の被験者（中央値：38.6 カ月［範囲：1.9+～49.1+カ月］）を除き、中央値に達しなかった。48 カ月時点での大奏効を達成した被験者における無事象率は、*CXCR4*^{WT} を有する被験者ではイブルチニブ投与群が 76.5%、ザヌブルチニブ投与群が 85.9%、*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者ではイブルチニブ投与群が 48.0%、ザヌブルチニブ投与群が 71.7%であった（Table 31）。

次世代シーケンシングで評価した CXCR4 変異状態別の VGPR 又は CR までの時間及び大奏効までの時間

CXCR4^{WHIM} を有する被験者では総合評価による VGPR／CR までの時間の中央値は、ザヌブルチニブ投与群が 11.10 カ月、イブルチニブ投与群が 31.31 カ月であった。予想されるように、NGS で評価した *CXCR4*^{WT} WM 被験者では、治験責任医師の総合評価による VGPR 又は CR までの時間の中央値はザヌブルチニブ投与群で 6.67 カ月、イブルチニブ投与群で 11.33 カ月とかなり短かった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.16.4）。

NGS で評価した *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者では、治験責任医師の総合評価による大奏効までの時間の中央値はザヌブルチニブ投与群で 3.37 カ月、イブルチニブ投与群で 6.64 カ月であった。同様に、*CXCR4*^{WT} を有する被験者では、総合評価による大奏効までの時間の中央値も短かった。具体的

には、大奏効までの時間の中央値はザヌブルチニブ投与群で 2.79 カ月、イブルチニブ投与群で 2.84 カ月であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.16.4）。

Table 31: NGS 解析に基づいた CXCR4 変異状態と CR 又は VGPR 期間及び大奏効期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	CXCR4^{WT}		*CXCR4*^{WHIM}		CXCR4 Overall	
Response Category	**Ibrutinib (N = 72)**	**Zanubrutinib (N = 65)**	**Ibrutinib (N = 20)**	**Zanubrutinib (N = 33)**	**Ibrutinib (N = 92)**	**Zanubrutinib (N = 98)**
Number of responders (CR or VGPR)	22	31	2	7	24	38
Events, n (%)	5 (22.7)	3 (9.7)	1 (50.0)	2 (28.6)	6 (25.0)	5 (13.2)
Progressive disease	3 (13.6)	3 (9.7)	1 (50.0)	2 (28.6)	4 (16.7)	5 (13.2)
Death	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
Follow-up time (months) [a]						
Median (Min, Max)	35.5 (1.7, 48.7)	34.7 (0.0, 55.3)	NE (4.6, 23.2)	43.3 (14.1, 46.8)	34.5 (1.7, 48.7)	37.1 (0.0, 55.3)
Duration of CR or VGPR (months) [b]						
Median (Range)	NE (1.7+, 48.7+)	NE (0.0+, 55.3+)	23.2 (4.6+, 23.2)	NE (14.1, 46.8+)	NE (1.7+, 48.7+)	NE (0.0+, 55.3+)
Event-free rate at, % [c]						
6 months	95.2	100.0	100.0	100.0	95.7	100.0
12 months	84.3	100.0	100.0	100.0	85.3	100.0
24 months	84.3	92.3	0.0	85.7	80.0	90.8
36 months	71.2	87.4	0.0	68.6	67.5	82.7
48 months	71.2	87.4	0.0	NE	67.5	82.7
Number of responders (PR or better)	62	54	13	26	75	80
Events, n (%)	14 (22.6)	7 (13.0)	5 (38.5)	7 (26.9)	19 (25.3)	14 (17.5)
Progressive disease	9 (14.5)	6 (11.1)	5 (38.5)	6 (23.1)	14 (18.7)	12 (15.0)
Death	5 (8.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	5 (6.7)	2 (2.5)
Follow-up time (months) [a]						
Median (Min, Max)	46.0 (0.9, 57.6)	45.4 (2.7, 59.0)	40.5 (1.9, 49.1)	42.7 (0.0, 52.7)	44.4 (0.9, 57.6)	45.4 (0.0, 59.0)
Duration of major response (months) [b]						
Median (Range)	NE (0.9+, 57.6+)	NE (2.7, 59.0+)	38.6 (1.9+, 49.1+)	NE (0.0+, 52.7+)	NE (0.9+, 57.6+)	NE (0.0+, 59.0+)
Event-free rate at, % [c]						
6 months	96.6	96.3	100.0	100.0	97.2	97.5
12 months	91.4	96.3	100.0	95.7	92.8	96.1
24 months	88.0	94.3	80.0	82.4	86.9	90.7
36 months	78.9	85.9	60.0	71.7	76.1	81.7
48 months	76.5	85.9	48.0	71.7	72.3	81.7

Source: Table 42 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: +, censored; CI, confidence interval; CR, complete response; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; ITT, Intent-to-Treat; NE, not estimable; NGS, Next Generation Sequencing: MRR, major response rate; MYD88, myeloid differentiation factor 88; VGPR, very good partial response; PR, partial response; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WT, wild-type.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Percentages are based on number of responders.
[a] Estimated by reverse Kaplan-Meier method.
[b] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[c] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

MYD88^{MUT} WM 患者における NGS で評価した CXCR4 変異状態別の無増悪生存期間

NGS で決定した CXCR4 変異状態別に PFS を検討した（Table 32）。

PFS は、*CXCR4*^{WHIM} を有するイブルチニブ投与群（中央値：39.8 カ月）を除き、中央値に達しなかった。

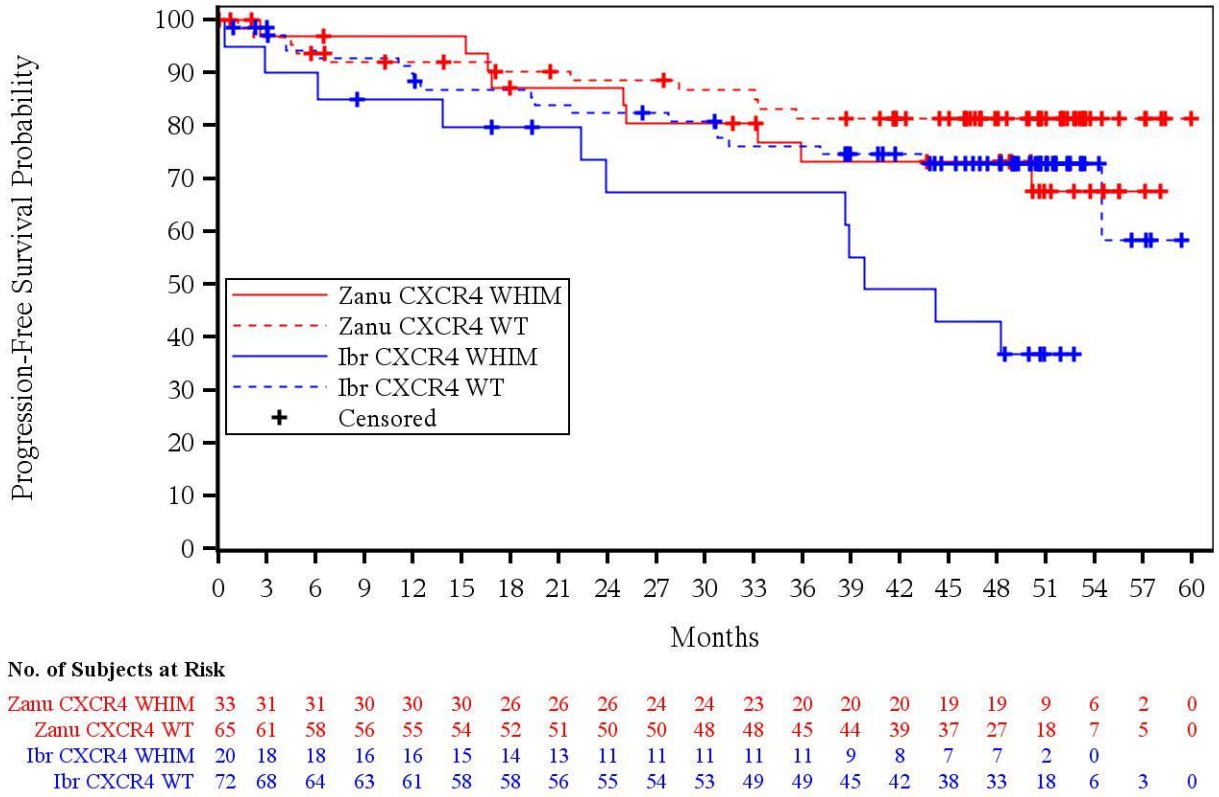
無事象率は、*CXCR4*^{WT} を有するザヌブルチニブ投与群の被験者の 6 及び 12 カ月時点を除き、いずれの投与群も全般的に、*CXCR4*^{WT} を有する被験者の方が *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者よりも高かった。54 カ月までのほぼすべての時点で、*CXCR4*^{WT} を有する被験者、*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者ともに、ザヌブルチニブ投与群の方がイブルチニブ投与群よりも無事象率は数値的には高かった（48 カ月時点；*CXCR4*^{WHIM}：73.2% vs. 42.9%、*CXCR4*^{WT}：81.3% vs. 72.8%）。総合評価による PFS のカプラン・マイヤープロットを、*CXCR4*^{WHIM} と *CXCR4*^{WT} について Figure 11 に示す。

Table 32: NGS 解析に基づいた CXCR4 変異状態と無増悪生存期間（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	***CXCR4*^{WT}**		***CXCR4*^{WHIM}**		**CXCR4 Overall**	
	Ibrutinib (N = 72)	**Zanubrutinib (N = 65)**	**Ibrutinib (N = 20)**	**Zanubrutinib (N = 33)**	**Ibrutinib (N = 92)**	**Zanubrutinib (N = 98)**
Events, n (%)	19 (26.4)	11 (16.9)	11 (55.0)	9 (27.3)	30 (32.6)	20 (20.4)
Progressive disease	13 (18.1)	9 (13.8)	10 (50.0)	8 (24.2)	23 (25.0)	17 (17.3)
Death	6 (8.3)	2 (3.1)	1 (5.0)	1 (3.0)	7 (7.6)	3 (3.1)
Censored, n (%)	53 (73.6)	54 (83.1)	9 (45.0)	24 (72.7)	62 (67.4)	78 (79.6)
Follow-up time (months) [a]						
Median (Min, Max)	49.3 (0.1, 59.4)	48.1 (0.0, 59.9)	50.6 (0.4, 52.7)	50.2 (2.0, 58.1)	50.0 (0.1, 59.4)	49.8 (0.0, 59.9)
Progression-free survival (months) [b]						
Median (months) (95% CI)	NE (54.4, NE)	NE (NE, NE)	39.8 (22.3, NE)	NE (50.1, NE)	NE (54.4, NE)	NE (NE, NE)
Event-free rate at, % [c]						
6 months	94.2	93.7	90.0	96.9	93.3	94.7
12 months	89.8	92.0	85.0	96.9	88.7	93.7
24 months	82.3	88.5	67.4	87.2	79.3	88.0
36 months	76.2	81.3	67.4	73.2	74.3	78.5
48 months	72.8	81.3	42.9	73.2	66.4	78.5
54 months	72.8	81.3	NE	67.5	64.7	76.3

Source: Table 14.2.1.8.3.1, Table 14.2.1.8.3.2, and Table 14.2.1.8.3.3 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; NGS, Next Generation Sequencing: WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WT, wild-type.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time is estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 13　NGS による CXCR4 変異状態別の治験責任医師の総合評価による無増悪生存率のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 33 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CXCR4, chemokine receptor 4; ITT, Intent-to-Treat; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; NGS, Next Generation Sequencing.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.

MYD88^{MUT} WM 患者における CXCR4 変異状態別の全生存期間

OS は CXCR4 変異状態に関わらず、いずれの投与群でも中央値に達しなかった。イブルチニブ投与群の *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者の無事象率が数値的に最も低かった。48 カ月時点の無事象率は、*CXCR4*^{WHIM} を有する被験者ではイブルチニブ投与群が 72.2%、ザヌブルチニブ投与群が 84.2%、*CXCR4*^{WT} を有する被験者ではイブルチニブ投与群が 84.0%、ザヌブルチニブ投与群が 86.7%であった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.18.3.1、Table 14.2.1.18.3.2、Table 14.2.1.18.3.3 及び Section 11.4.1.4.8.4）。

2.3.4.3.1.3.　　コホート 1 と 2 において NGS で測定したその他の MYD88 変異

分子レベルでは、WM は、MYD88 遺伝子の特定の点変異（*MYD88*^{L265P}）を特徴とする。この変異は患者の 90%超に存在し、そのため NFκB が構成的に活性化する（Treon et al 2012）。Non-L265P 変

異体（V217F、S219C、M232T、S243N）も特定されているが、WM におけるこれらの変異体の発現率は 1～2%と推定されている（Treon 2015、Varettoni et al 2017）。本 ASPEN 試験では MYD88 変異状態は中央検査機関で解析した。解析には、$CD19^{+}$細胞選択を行わず、ロックされたオリゴヌクレオチドで PCR 時の $MYD88^{WT}$ DNA の増幅を遮断し、増幅産物をサンガー法で双方向シーケンシングを行う独自のアッセイを使用した（BGB-3111-302 CSR Section 9.5.1.3）。この MYD88 アッセイは、スプライス部位とイントロン 4 の部分をカバーするために、MYD88 のエクソン 5（G259-N291）とイントロン 5 領域にある 110 ヌクレオチドを増幅するよう開発された。この方法でアミノ酸 Q262-I266 を包含する MYD88 からのすべての変異を捕捉し、WM における主な変異（L265P）を約 0.5%の検出限界まで含めることができる。注意すべきことは、このアッセイでは前記の 4 種類の変異体は検出されないことである。この解析法で 201 例が $MYD88^{L265P}$ を有することが明らかになり、コホート 1 に登録して 1:1 に無作為化割付し、ザヌブルチニブ又はイブルチニブを投与した。他の 26 例には変異がなく、結果が得られなかった 2 例とあわせてコホート 2 に割付けた。

コホート 1（201 例中 190 例）とコホート 2（26 例中 20 例）から得た残りのサンプルを使用して、遺伝子全体で変異を同定することができる NGS を行ったところ、更にコホート 1 のサンプル 190 例中 7 例で新たに変異が同定された（Table 33）。既に同定された M232T 変異体と V217F 変異体の他に、新たに 4 変異体が同定された。注意すべきことは、追加で MYD88 変異が同定された 7 例すべてにおいて、高リスクの IPSS スコアが認められたことである。臨床的には、7 例中 5 例に過粘稠症候群（典型的には WM 患者の約 15%にみられる）（Dreyling and Williams 2014）があり、7 例中 2 例はベースライン時又は疾患進行に伴って、患者の約 3%に生じると考えられる稀な所見（Gertz et al 1993）であるアミロイドーシスがあった。ザヌブルチニブを投与したすべての被験者が PR 以上の最良効果を達成した一方、被験者 1 例（[redacted]）は 10 日間イブルチニブ投与を受けた後に ECHO 及び細胞診で疾患進行／アミロイドーシス／軽鎖沈着が認められた。

Table 33: MYD88 変異体の同定（コホート 1）

Subject Identifier	Cohort 1 Treatment Arm	TN or RR	MYD88 Status by NGS	Age (years) Gender	BOR	IPSS	Clinical Comments
[redacted]	Arm A (Zanubrutinib)	TN	L265P, M232T	7[redacted] F	PR	High	Hyperviscosity, ongoing treatment
[redacted]	Arm A (Zanubrutinib)	RR	L265P, D165del	8[redacted] M	PR	High	Hyperviscosity, PD [redacted] 20[redacted]
[redacted]	Arm B (Ibrutinib)	RR	L265P, W91Ter, G93Ter	7[redacted] F	PD	High	Cryoglobulin positive, started therapy [redacted] 20[redacted] and PD [redacted] 20[redacted] due to symptomatic amyloidosis related to WM
[redacted]	Arm A (Zanubrutinib)	RR	L265P, L72M	7[redacted] F	VGPR	High	Amyloid related to WM, ongoing treatment
[redacted]	Arm A (Zanubrutinib)	TN	L265P, V217F	7[redacted] M	PR	High	Hyperviscosity, ongoing treatment
[redacted]	Arm A (Zanubrutinib)	TN	L265P, P182L	6[redacted] M	PR	High	Hyperviscosity, ongoing treatment
[redacted]	Arm A (Zanubrutinib)	TN	L265P, T107SfsTer24	7[redacted] M	VGPR	High	Hyperviscosity, ongoing treatment

Source: Data on file.
Abbreviations: BOR, best overall response; del, deletion; F, female; fs, frameshift, IPSS, international prognostic scoring system; M, male; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; NGS, next generation sequencing; PR, partial response; PD, progressive disease; RR, relapsed/refractory; Ter, termination; TN, treatment-naive; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

コホート 2：コホート 1 から得たサンプル 190 例では 7 例に L265P 変異が存在したが、コホート 2 では変異アレルはみられず、20 例中 18 例は *MYD88*^{WT} であることが確認された。Non-L265P 変異が検出された 2 例のうち 1 例は、アッセイについてバリデートされた感度未満の VAF 0.21%で検出され、もう 1 例は VAF 1.09%で検出された。試験で *MYD88*^{L265P} 陰性であったサンプルでは、non-L265P MYD88 変異は同定されなかった。

2.3.4.3.2. 全生存率

コホート 1 の ITT 解析対象集団では合計 33 例（イブルチニブ投与群 19 例、ザヌブルチニブ投与群 14 例）の死亡が確認された。R/R 集団では 28 例（イブルチニブ投与群 18 例、ザヌブルチニブ投与群で 10 例）の死亡が確認された（Table 34、BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.18.1）。

48 カ月時点での無事象率は、被験者全体ではイブルチニブ投与群が 82.7%、ザヌブルチニブ投与群が 86.4%で、R/R 集団では、イブルチニブ投与群が 80.8%、ザヌブルチニブ投与群が 87.0%であった。

コホート 2 では合計 5 例の死亡が生じた。全生存率は、被験者全体でも TN 被験者又は R/R 被験者でも中央値に達しなかった。被験者全体での 48 カ月時点での無事象率は 79.0%であった（Table 35、BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.18.2）。

Table 34: 全生存率（コホート 1）（ITT 解析対象集団）

	Treatment-naive		Relapsed/Refractory		Overall	
	Ibrutinib (N = 18)	**Zanubrutinib (N = 19)**	**Ibrutinib (N = 81)**	**Zanubrutinib (N = 83)**	**Ibrutinib (N = 99)**	**Zanubrutinib (N = 102)**
Events, n (%)	**1 (5.6)**	**4 (21.1)**	**18 (22.2)**	**10 (12.0)**	**19 (19.2)**	14 (13.7)
Death	1 (5.6)	4 (21.1)	18 (22.2)	10 (12.0)	19 (19.2)	14 (13.7)
Follow-up time (months) [a]						
Median (95% CI)	49.1 (43.3, 51.6)	53.1 (48.2, 55.6)	50.0 (48.2, 50.9)	49.1 (47.0, 50.9)	49.9 (48.3, 50.6)	50.1 (48.1, 51.3)
Min, Max	(1.6, 59.4)	(4.8, 59.9)	(0.5, 57.5)	(0.4, 60.3)	(0.5, 59.4)	(0.4, 60.3)
Overall survival (months) [b]						
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (50.1, NE)	NE (54.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (54.4, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (43.8, NE)	NE (4.8, NE)	54.4 (33.6, NE)	NE (NE, NE)	54.4 (43.7, NE)	NE (50.1, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) [c]						
6 months	100.0 (NE, NE)	94.7 (68.1, 99.2)	95.0 (87.3, 98.1)	98.8 (91.6, 99.8)	95.9 (89.5, 98.4)	98.0 (92.2, 99.5)
12 months	100.0 (NE, NE)	89.5 (64.1, 97.3)	92.5 (84.1, 96.6)	98.8 (91.6, 99.8)	93.9 (86.8, 97.2)	97.0 (90.9, 99.0)
24 months	100.0 (NE, NE)	83.9 (57.9, 94.5)	90.0 (81.0, 94.9)	92.3 (83.7, 96.5)	91.8 (84.2, 95.8)	90.7 (82.9, 95.1)
36 months	100.0 (NE, NE)	83.9 (57.9, 94.5)	82.3 (71.9, 89.1)	88.4 (78.8, 93.8)	85.2 (76.3, 91.0)	87.5 (79.0, 92.7)
48 months	92.3 (56.6, 98.9)	83.9 (57.9, 94.5)	80.8 (70.1, 88.0)	87.0 (77.2, 92.8)	82.7 (73.3, 89.1)	86.4 (77.7, 91.9)
54 months	92.3 (56.6, 98.9)	75.5 (45.8, 90.4)	76.5 (64.4, 84.9)	87.0 (77.2, 92.8)	79.2 (68.7, 86.6)	84.4 (74.8, 90.6)

Source: Table 37 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, IntenttoTreat; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time is estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Table 35: 全生存率（コホート 2）（有効性解析対象集団）

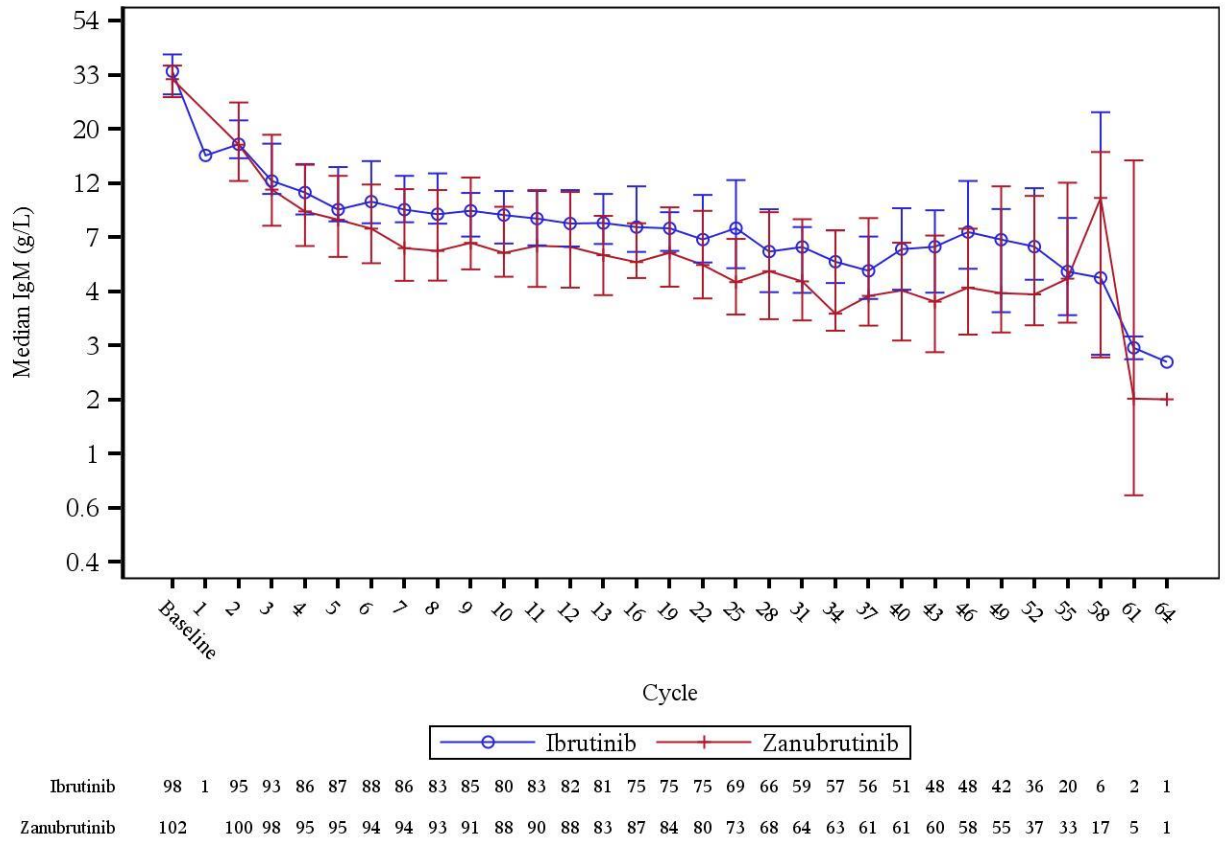
	Treatment-naive (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 21)	Overall (N = 26)
Events, n (%)	1 (20.0)	4 (19.0)	5 (19.2)
Death	1 (20.0)	4 (19.0)	5 (19.2)
Follow-up time (months) [a]			
Median (95% CI)	49.6 (47.9, 51.6)	47.9 (43.3, 50.4)	48.3 (46.5, 50.4)
Min, Max	(13.7, 51.6)	(2.3, 55.0)	(2.3, 55.0)
Overall survival (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (13.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (13.7, NE)	NE (2.3, NE)	NE (13.3, NE)
Q3 (95% CI)	NE (13.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-free rate at, % (95% CI) [c]			
6 months	100.0 (NE, NE)	95.2 (70.7, 99.3)	96.2 (75.7, 99.4)
12 months	100.0 (NE, NE)	95.2 (70.7, 99.3)	96.2 (75.7, 99.4)
24 months	80.0 (20.4, 96.9)	90.2 (66.2, 97.5)	88.1 (67.6, 96.0)
36 months	80.0 (20.4, 96.9)	84.9 (60.1, 94.9)	83.9 (62.6, 93.7)
48 months	80.0 (20.4, 96.9)	78.4 (51.6, 91.4)	79.0 (56.4, 90.8)

Source: Table 38 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; MYD88, myeloid differentiation factor 88; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile
Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time is estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

2.3.4.3.3. 血清中 IgM 改善の推移

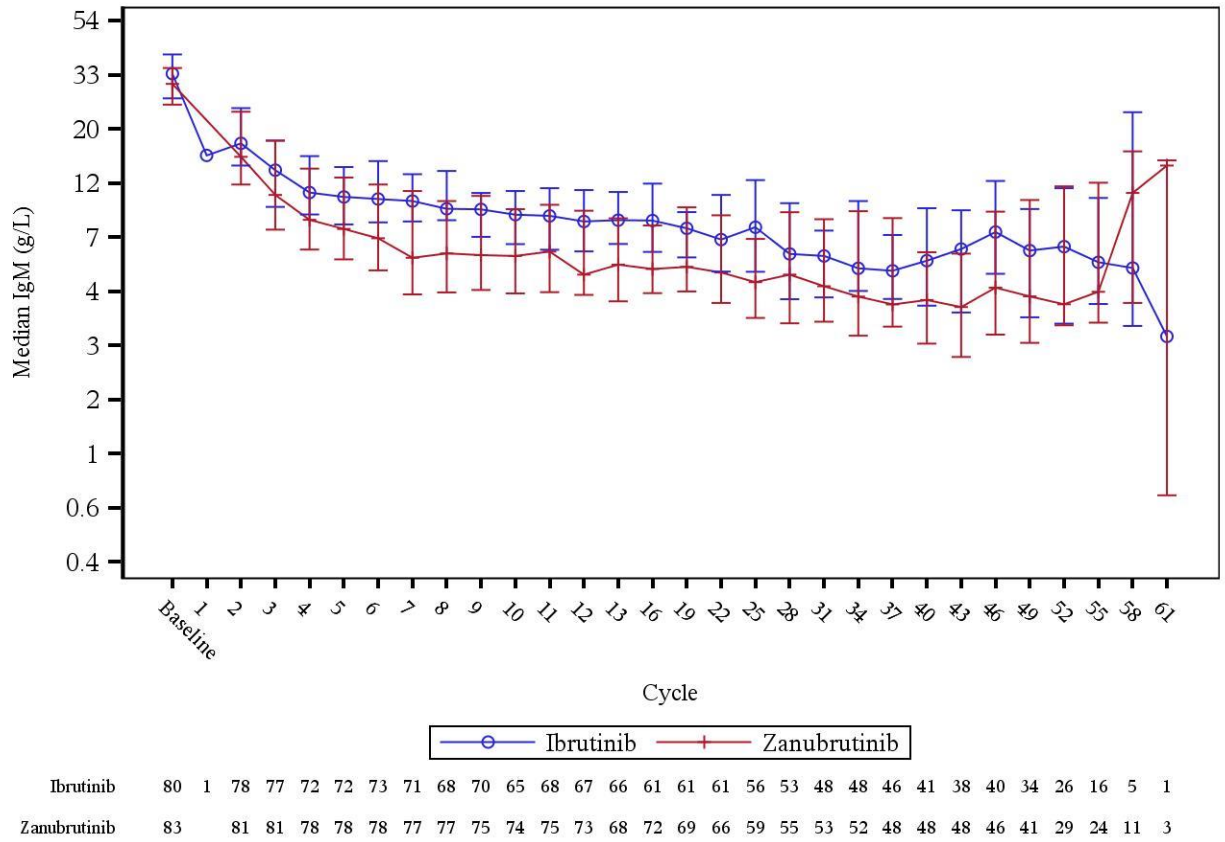
末梢性ニューロパチー、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、アミロイドーシス及び過粘稠症候群などの WM の臨床症状は、病原性血清中 IgM の負荷を軽減すれば緩和される（Trotman et al 2020; Kapoor et al 2017）。コホート 1 では、いずれの投与群でも全体に経時的に血清中 IgM 値が低下（改善）し、ITT 解析対象集団（Figure 14）でも R/R 解析対象集団（Figure 15）でも、減少の中央値は一貫してザヌブルチニブ投与群の方がイブルチニブ投与群よりも大きかった。

Figure 14: IgM の中央値の推移（コホート 1）（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 16 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: IgM, immunoglobulin M; ITT, Intent-to-Treat.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
In case of multiple IgM readings in the same cycle, the average of the readings is used.
The bars represent the confidence limits of the medians.
Data in log scale.

Figure 15: IgM の中央値の推移（コホート 1）（R/R 解析対象集団）



Source: Figure 17 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: IgM, immunoglobulin M; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.
In case of multiple IgM readings in the same cycle, the average of the readings is used.
The bars represent the confidence limits of the medians.
Data in log scale.

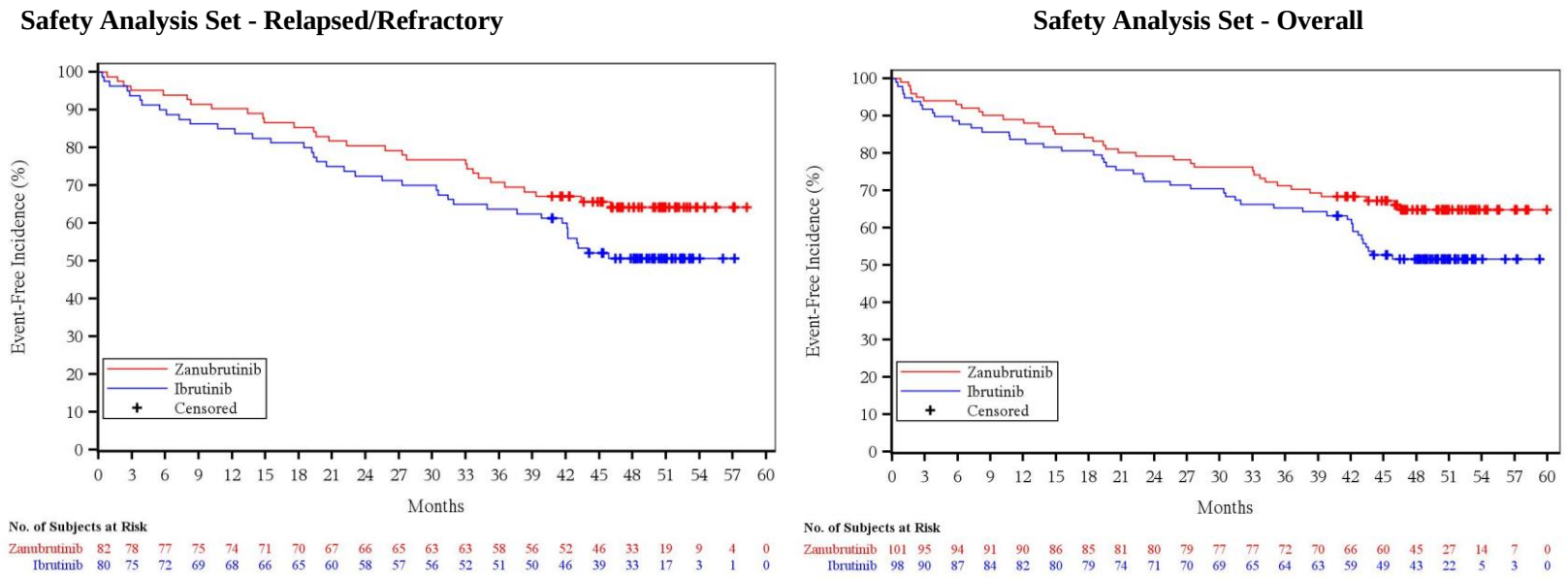
ベースラインからの IgM 値の経時的低下を 2 投与群で尤度に基づく線形 MMRM を使用して比較し、IgM の AUC の経時的変化は Mantel-Haenszel 検定でノンパラメトリックに比較した。ザヌブルチニブ投与はイブルチニブ投与と比べ IgM 低下がより深くかつより持続的であることが示された（BGB-3111-302 CSR Section 11.4.1.4.4）。

2.3.4.3.4. 治療不成功までの時間

コホート 1 を対象とした事象までの累積時間のカプラン・マイヤー解析では、治療不成功（試験中止以外の理由による治験薬投与の中止と定義）までの時間はイブルチニブの方がザヌブルチニブより短い傾向が示唆された（Figure 16）。

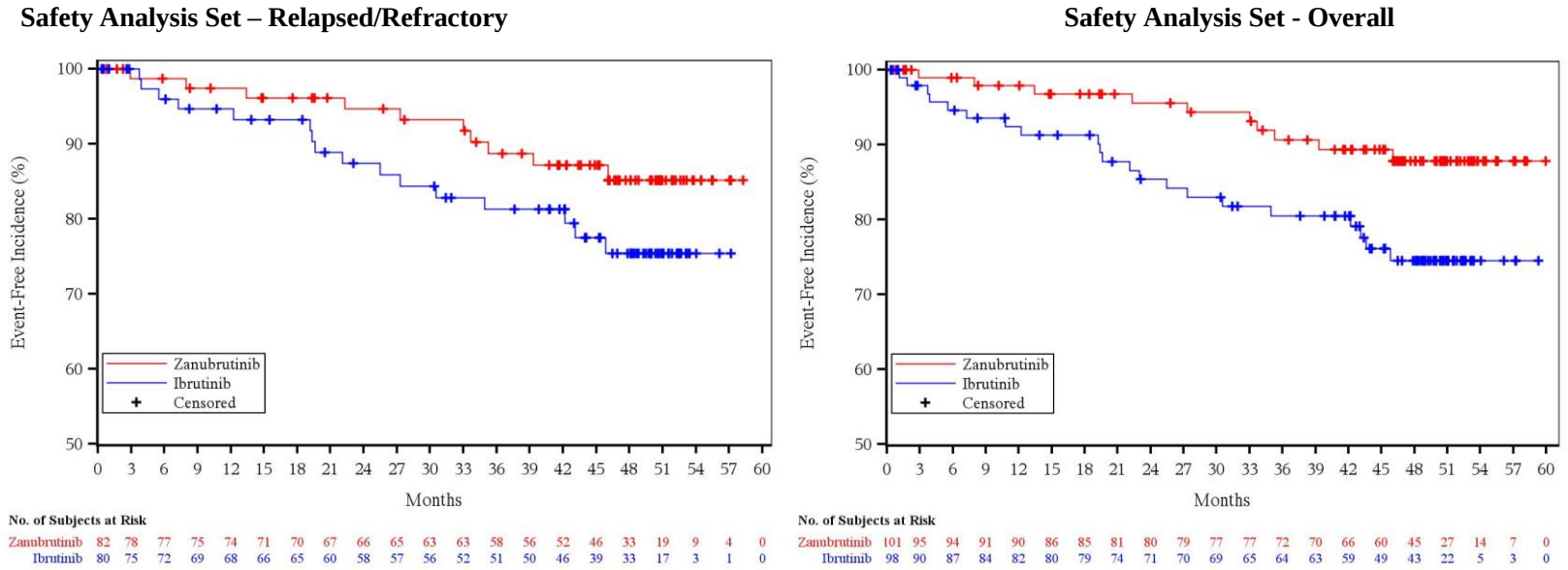
コホート 1 における 48 カ月時点での無事象率は、被験者全体ではイブルチニブ投与群が 51.6%、ザヌブルチニブ投与群が 64.8%、R/R 被験者ではイブルチニブ投与群が 50.7%、ザヌブルチニブ投与群が 64.2%であった。この知見は、有害事象による治療不成功ではより明らかであった（Figure 17）。他の理由による中止事象は打ち切った。

Figure 16: 治療不成功までの時間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）



Source: Figure 20 and Figure 21 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Treatment failure is defined as the duration from first dose date to treatment discontinuation due to reasons other than study termination.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.

Figure 17: 有害事象による治療不成功までの時間のカプラン・マイヤー曲線（コホート 1）



Source: Figure 22 and Figure 23 of the BGB-3111-302 Clinical Study Report. Data cutoff: 21JUN2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Treatment failure is defined as the duration from first dose date to treatment discontinuation due to reasons other than study termination.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88.

2.3.4.3.5. *MYD88*^{MUT} WM 被験者における健康関連の生活の質の変化

ザヌブルチニブ又はイブルチニブ投与による効果の深さがどの程度生活の質を改善させたか（VGPR 達成が患者に与える臨床的ベネフィット）を評価するために、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L を使用して生活の質の変化を測定した（BGB-3111-302 CSR Section 9.7.1.3.4）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック時点では、コホート 1 の両投与群においてほとんどの生活の質（患者報告アウトカム）は改善した（BGB-3111-302 CSR Figure 26～Figure 30、Figure 32、Figure 14.2.1.10.2、Figure 14.2.1.10.3、Figure 14.2.1.10.6、Figure 14.2.1.10.8、Figure 14.2.1.10.12～Figure 14.2.1.10.15）。ITT 解析対象集団では、下痢により生活の質がイブルチニブ投与群においてザヌブルチニブ投与群よりも不良であった。これはイブルチニブ投与群の方が下痢の有害事象の発現率が高かったことと一致している（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.25.1）。これ以外に両投与群間に差はなかった。しかし、ほとんどの評価でザヌブルチニブは、最良総合効果 VGPR／CR を達成した被験者において、イブルチニブよりも数値的に大きな改善を示した。中でも EQ-5D-5L VAS スコア、QLQ-C30 の全般的な健康状態、QLQ-C30 サブスケールの食欲減退、疲労、身体機能及び役割機能並びに呼吸困難などの改善が顕著であった。

具体的には次のような結果が得られた：

- 食欲減退（BGB-3111-302 CSR Figure 26）
  - 被験者全体では、食欲減退スコアのベースラインからの減少量の平均値は、両投与群で同程度であった。VGPR／CR を達成した被験者では、イブルチニブ投与群と比べ、ザヌブルチニブ投与群の方が改善が大きかった。
- 呼吸困難（BGB-3111-302 CSR Figure 28）
  - 被験者全体では、呼吸困難スコアのベースラインからの減少量の平均値は、ザヌブルチニブ投与群とイブルチニブ投与群で同程度であった。
  - VGPR／CR を達成した被験者では、イブルチニブ投与群と比べてザヌブルチニブ投与群の方が、改善が大きかった。
- 疲労（BGB-3111-302 CSR Figure 29）
  - 被験者全体では、疲労スコアのベースラインからの減少量の平均値は、ザヌブルチニブ投与群とイブルチニブ投与群で同程度であった。
  - VGPR／CR を達成した被験者では、イブルチニブ投与群と比べてザヌブルチニブ投与群の方が、改善が大きかった。
- 身体機能及び役割機能（BGB-3111-302 CSR Figure 30 及び Figure 32）

– VGPR／CR を達成した被験者では、ザヌブルチニブ投与群の方が身体機能の改善が大きかった。被験者全体では投与群間で役割機能に意味のある差は認められなかったが、VGPR／CR を達成した被験者では、ザヌブルチニブ投与群の方が、役割機能スコアのベースラインからの増加量の平均値が大きかった。

QLO-C30 のサブスケール、感情機能（Figure 14.2.1.10.3）、認知機能（Figure 14.2.1.10.2）、社会機能（Figure 14.2.1.10.6）、便秘（Figure 14.2.1.10.8）、財政的困難（Figure 14.2.1.10.12）、悪心と嘔吐（Figure 14.2.1.10.13）、疼痛（Figure 14.2.1.10.14）及び不眠（BGB-3111-302 CSR Figure 14.2.1.10.15）に対する BTK 阻害薬の効果はそれほど著明ではなかった。

2.4. 第 2 相臨床試験 BGB-3111-210 試験の有効性の結果

本項では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック時点で、R/R WM 被験者において治験責任医師判定による有効性の結果を示す。

Table 36 に解析対象集団を要約する。有効性解析対象集団では、ベースライン時の IgM 値が 5 g/L 未満であった被験者 1 例（[redacted]）を除外した（BGB-3111-210 CSR Listing 16.2.3.1）。

Table 36: 解析対象集団 ー BGB-3111-210 試験

	Zanubrutinib (N = 44) n (%)
Safety Analysis Set [a]	44 (100.0)
Efficacy Analysis Set [b]	43 (97.7)
Per-Protocol Analysis Set [c]	37 (84.1)

Source: Table 10 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Note: The Revised Safety Analysis Set is referred to as the Efficacy Analysis Set in the text of this SCE.
[a] Safety Analysis Set is defined as all patients who received at least one dose of zanubrutinib.
[b] Revised Safety Analysis Set is defined as all patients with pathologically confirmed Waldenström macroglobulinemia and with baseline IgM (or M-protein) ≥ 5 g/L among those in the Safety Analysis Set.
[c] Per-Protocol Analysis Set is defined as all patients in the Revised Safety Analysis Set without important protocol deviations.

2.4.1. 被験者の内訳

合計 44 例を組み入れ、治験薬を少なくとも 1 回投与した。

被験者別の内訳は、BGB-3111-210 CSR Listing 16.2.1.2 に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点で治験薬投与を継続していた被験者は 0 例（0.0%）で、44 例（100.0%）が治験薬投与を中止していた（Table 37）。治験薬投与中止の主な理由は、「その他」が 24 例（54.5%）、疾患進行が 13 例（29.5%）、有害事象が 6 例（13.6%）であった。曝露期間の中央値は 934.0 日であった（BGB-3111-210 CSR Table 14.3.1.1.1）。

試験中止の理由は、治験依頼者による試験中止が 29 例（65.9%）、死亡が 7 例（15.9%）、被験者による同意撤回が 6 例（13.6%）、追跡不能が 2 例（4.5%）であった。最終データベースロック日時点でのフォローアップ期間の中央値は 33.00 カ月であった（Table 37）。

Table 37:　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 44) n (%)
Number of patients treated	44 (100.0)
Patients discontinued from study drug	44 (100.0)
Reason for discontinuation	
Other	24 (54.5)
Progressive disease	13 (29.5)
Adverse event [a]	6 (13.6)
Investigator's discretion	1 (2.3)
Patients remaining on treatment	0 (0.0)
Patients discontinued from the study	44 (100.0)
Reason for discontinuation	
Study terminated by sponsor	29 (65.9)
Death	7 (15.9)
Withdrawal by subject	6 (13.6)
Lost to follow-up	2 (4.5)
Patients remaining in the study	0 (0.0)
Study follow-up time (months) [b]	
n	44
Mean (SD)	27.18 (11.025)
Median	33.00
Min, Max	3.2, 36.5

Source: Table 7 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Note: All percentages are based on number of patients treated.
[a] Of the patients who discontinued from treatment due to an adverse event, 1 patient (Patient [redacted]) discontinued study drug and subsequently died due to “progression of Waldenström macroglobulinemia” that was reported as an adverse event (Listing 16.2.7.1 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report).
[b] Study follow-up time was defined as the time from the first dose date to the death date or end of study date (whichever occurred first) for patients discontinued from the study.

2.4.2.　患者背景及びベースライン時の疾患特性

2.4.2.1.　患者背景

本試験に参加した被験者の年齢中央値は 65.0 歳（範囲：41～83 歳）、27 例（61.4%）が男性で、ほとんどの被験者はベースライン時の ECOG パフォーマンスステータススコアが 0 又は 1 であった（BGB-3111-210 CSR Table 14.1.2.1 及び Listing 16.2.4.1）。

2.4.2.2.　病歴及び疾患特性

Table 38 及び BGB-3111-210 CSR Table 14.1.2.2 に本試験に登録した被験者のベースライン時の疾患特性を要約し、BGB-3111-210 CSR Listing 16.2.8.10 に被験者別に一覧にする。

本試験の被験者は予後不良群であった。最初の診断からの時間（中央値）は 1.58 年であった。20 例（45.5%）は、試験登録時に WM 国際予後スコアリングシステム（Morel et al 2009）に従い高リスクと評価されていた。ベースライン時に、被験者は貧血傾向があり、ヘモグロビン中央値は 98 g/L、72.7%の被験者は髄外病変があり、7 例（15.9%）は *MYD88*^{WT} WM と診断された（BGB-3111-210 CSR Table 14.1.2.2）。

Table 38: ベースライン時の WM 病歴及び疾患特性（安全性解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 44)
Time since initial diagnosis of WM to first dose (years) [a]	
n	44
Mean (SD)	2.46 (2.534)
Median	1.58
Min, Max	0.3, 11.1
WM prognostic Score, n (%) [b]	
Low risk	11 (25.0)
Intermediate risk	13 (29.5)
High risk	20 (45.5)
Baseline IgM (g/L)	
n	44
Mean (SD)	36.710 (21.8825)
Median	30.850
Min, Max	3.16, 96.50
Peripheral Blood Cytopenias, n (%)	
Anemia (Hemoglobin ≤ 110 g/L)	33 (75.0)
Thrombocytopenia (Platelet count ≤ 100 × 10^9/L)	9 (20.5)
Neutropenia (ANC ≤ 1.5 × 10^9/L)	11 (25.0)
Genotype, n (%) [c]	
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WT}	32 (72.7)
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WHIM}	5 (11.4)
MYD88^{WT}	7 (15.9)
Percent bone marrow involvement, n (%) [d]	
Lower bound ≥ 50%	17 (38.6)
Upper bound < 50%	22 (50.0)
Other	5 (11.4)
Serum β2-Microglobulin (mg/L)	
n	44
Mean (SD)	4.494 (1.8822)
Median	4.260
Min, Max	1.20, 9.35
Number (%) with > 3 mg/L	34 (77.3)

Source: Table 12 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CXCR4, CXC-chemokine receptor 4; IgM, immunoglobulin M; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; SD, standard deviation; WHIM, Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome; WM, Waldenström Macroglobulinemia; WT, wild type.
[a] The day of initial diagnosis was assumed to be the first day of the month when only the month and year were provided and assumed to be 01 January when only the year of diagnosis was provided.

[b] Low-risk group included patients 65 or younger who had a score of 0 or 1; intermediate-risk group included those who were older than 65 or any patient with a score of 2; and high-risk group included patients of any age who had a score of 3 or more. Score was based on the following criteria (each afforded one point): age > 65 years, hemoglobin ≤ 115 g/L, platelet count ≤ 100 × 10^9/L, β2-microglobulin > 3 mg/L, and serum monoclonal protein concentration > 7 g/dL.
[c] The *MYD88*^{WT} group included one patient ([redacted]) with p.S243N. There were 6 patients with *MYD88*^{WT}/*CXCR4*^{WT} and 1 patient with *MYD88*^{WT}/*CXCR4*^{WHIM} in the *MYD88*^{WT} group.
[d] The extent of bone marrow involvement by lymphoma was reported for some bone marrow biopsies as a range rather than a fixed percent. To accommodate those bone marrow biopsy results for which a percent range was reported, all patients were classified as to the extent of lymphomatous involvement in bone marrow into groups with a lower limit of the range ≥ 50%, the upper limit of the range < 50%, or neither.

2.4.2.3. 抗癌剤による前治療

すべての被験者が既に WM に対する抗癌治療を受けていた（BGB-3111-210 CSR Table 14.1.2.3）。以前の全身療法の数の中央値は 2.0（範囲：1～6）であった。ほぼすべての被験者がグルココルチコイド（95.5%）及びアルキル化剤（93.2%）の投与を少なくとも 1 回受けており、75.0%は抗 CD-20 抗体の投与を少なくとも 1 回受けていた。放射線療法や幹細胞移植を受けた被験者はいなかった（BGB-3111-210 CSR Table 14.1.2.4 及び Listing 16.2.8.11）。

計 44 例中 30 例（68.2%。20 例は安定、10 例は疾患進行）は、直近の全身療法で小奏効以上を達成しなかった（BGB-3111-210 CSR Table 14.1.2.3）。

2.4.3. ザヌブルチニブが投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が投与された被験者数、期間及び用量を BGB-3111-210 CSR Table 14.3.1.1.1 に要約する。本試験におけるザヌブルチニブ投与サイクル数の中央値は 33.36（範囲：0.7～39.4 サイクル）であった。曝露期間の中央値は 934.0 日（範囲：19～1104 日）であった。実際の用量強度の中央値と RDI はそれぞれ、317.43 mg/day と 99.20%であった（BGB-3111-210 CSR Table 14.3.1.1.1 及び Listing 16.2.5.1）。

2.4.4. 有効性の結果

本概要では、すべての有効性解析を有効性解析対象集団に基づき実施した。この解析対象集団では、ベースライン時の IgM が 5 g/L 未満であった被験者 1 例（[redacted]）が除外されている（BGB-3111-210 CSR Listing 16.2.3.1）。

2.4.4.1. 有効性の主要解析の結果：大奏効率

最後の被験者が治験薬の初回投与を受けてから 12 カ月後に、有効性の主要解析を実施した。2019 年 5 月 8 日のデータカットオフ日時点で、本試験は治験実施計画書で定義された主要評価項目である IRC の総合評価（本報告書では「修正 Owen 基準」という）に基づく大奏効率を達成した（社内資料）。IRC 最終評価（2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ日）時点で、IRC が評価した有効性データと治験責任医師が評価した有効性データの一致率が高いことも示された（大奏効について 95.3%。社内資料）。

最終データベースロック時点での治験責任医師判定に基づく有効性の結果をここに示す。総合評価（修正 Owen 基準）に基づく大奏効率が 69.8%（30 例）（95% CI：53.9%～82.8%）、VGPR 又は CR 率が 32.6%、部分奏効率が 37.2%であった。完全奏効を達成した被験者はいなかった（Table 39）。

Table 39: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく疾患反応の解析（有効性解析対象集団）

Response Category	**Zanubrutinib (N = 43)**
Best Overall Response, n (%)	
Complete response	0 (0.0)
Very good partial response	14 (32.6)
Partial response	16 (37.2)
Minor response	3 (7.0)
Stable disease	2 (4.7)
Progressive disease	7 (16.3)
Discontinued study prior to first tumor assessment	1 (2.3)
VGPR or CR Rate	
Number of patients who achieved VGPR or CR	14
VGPR or CR rate (95% CI) (%) [a]	32.6 (19.08, 48.54)
Major Response Rate	
Number of patients who achieved major response	30
Major response rate (95% CI) (%) [a]	69.8 (53.87, 82.82)
Overall Response Rate	
Number of patients who achieved overall response	33
Overall response rate (95% CI) (%) [a]	76.7 (61.37, 88.24)

Source: Table 14 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; PR, partial response; VGPR, very good partial response.
Major response was defined as achieving a best overall response of CR, VGPR, or PR. Overall response was defined as achieving a best overall response of CR, VGPR, PR, or MR.
Percentages were based on N.
[a] 2-sided Clopper-Pearson 95% CI.

2.4.4.2. 副次的有効性の結果

2.4.4.2.1. 無増悪生存期間

治験責任医師の総合評価では、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 33.18 カ月（範囲：1.94～36.24 カ月）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点で PFS は中央値に達していない（Table 40）。

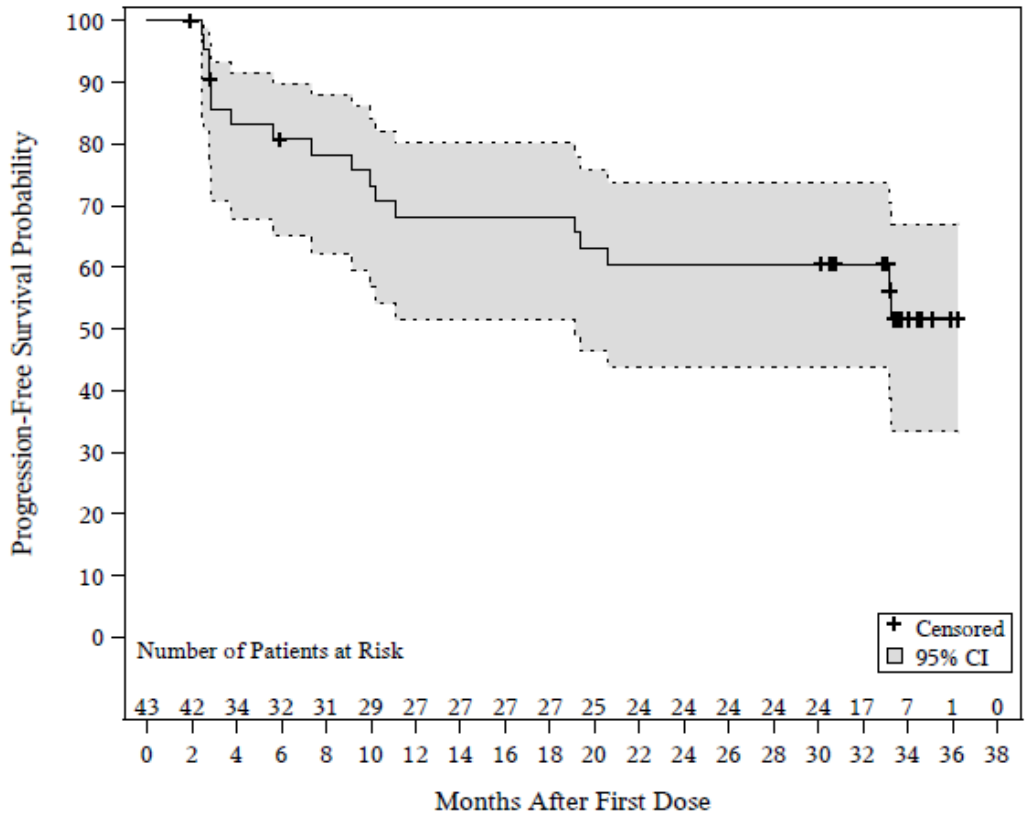
治験責任医師の総合評価では、被験者 18 例（41.9%）に疾患進行が生じたか又は死亡した。6、12、24 カ月時点での無増悪生存率はそれぞれ 80.7%、68.1%、60.5%と推定された。治験責任医師の総合評価による無増悪生存率のカプラン・マイヤープロットを Figure 18 に示す。

Table 40: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく無増悪生存期間（有効性解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 43)
Progression-free survival	
Events, n (%)	18 (41.9)
Progressive disease	17 (39.5)
Death	1 (2.3)
Censored, n (%)	25 (58.1)
No documented progressive disease/death	24 (55.8)
Progressive disease/death after non-protocol anti-cancer therapy	1 (2.3)
Follow-up time (months) [a]	
Median (95% CI)	33.18 (30.62, 34.07)
(Min, Max)	(1.94, 36.24)
Progression-free survival (months) [b]	
Median (95% CI)	NE (19.12, NE)
Q1 (95% CI)	9.92 (2.83, 20.60)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Range	(1.94+, 36.24+)
Progression/Death event-free rate at, % (95% CI) [c]	
6 months % (95% CI)	80.7 (65.1, 89.8)
9 months % (95% CI)	78.2 (62.2, 88.0)
12 months % (95% CI)	68.1 (51.4, 80.1)
24 months % (95% CI)	60.5 (43.8, 73.7)

Source: Table 16 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile; +, censored.
Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 18: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロット（有効性解析対象集団）



Source: Figure 3 of BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI: confidence interval.

2.4.4.2.2. 奏効期間

逆カプラン・マイヤー法で推定した、治験責任医師の総合評価による大奏効期間のフォローアップ期間の中央値は 30.16 カ月（範囲：0.03～33.35 カ月）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点で大奏効期間は中央値に達していなかった。6、12、24 カ月の大奏効無事象率はそれぞれ 93.1%（95% CI：75.1%～98.2%）、82.6%（95% CI：63.1%～92.4%）、75.1%（95% CI：54.7%～87.3%）と推定された（Table 41）。治験責任医師の総合評価による大奏効期間のカプラン・マイヤープロットを Figure 19 に示す。

逆カプラン・マイヤー法で推定した VGPR 又は CR 期間のフォローアップ期間中央値は 27.60 カ月（範囲：0.72～33.35 カ月）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点で、治験責任医師の総合評価による VGPR 又は CR 期間は中央値に達していなかった。VGPR 又は CR を達成した被験者について 6、12、24 カ月時点の無事象率はそれぞれ 91.7%（95% CI：53.9%～98.8%）、75.0%（95% CI：40.8%～91.2%）、66.7%（95% CI：33.7%～86.0%）と推定された。治験責任医師

の総合評価による VGPR 又は CR 期間のカプラン・マイヤープロットを BGB-3111-210 CSR Figure 14.2.1.2.12 に示す。

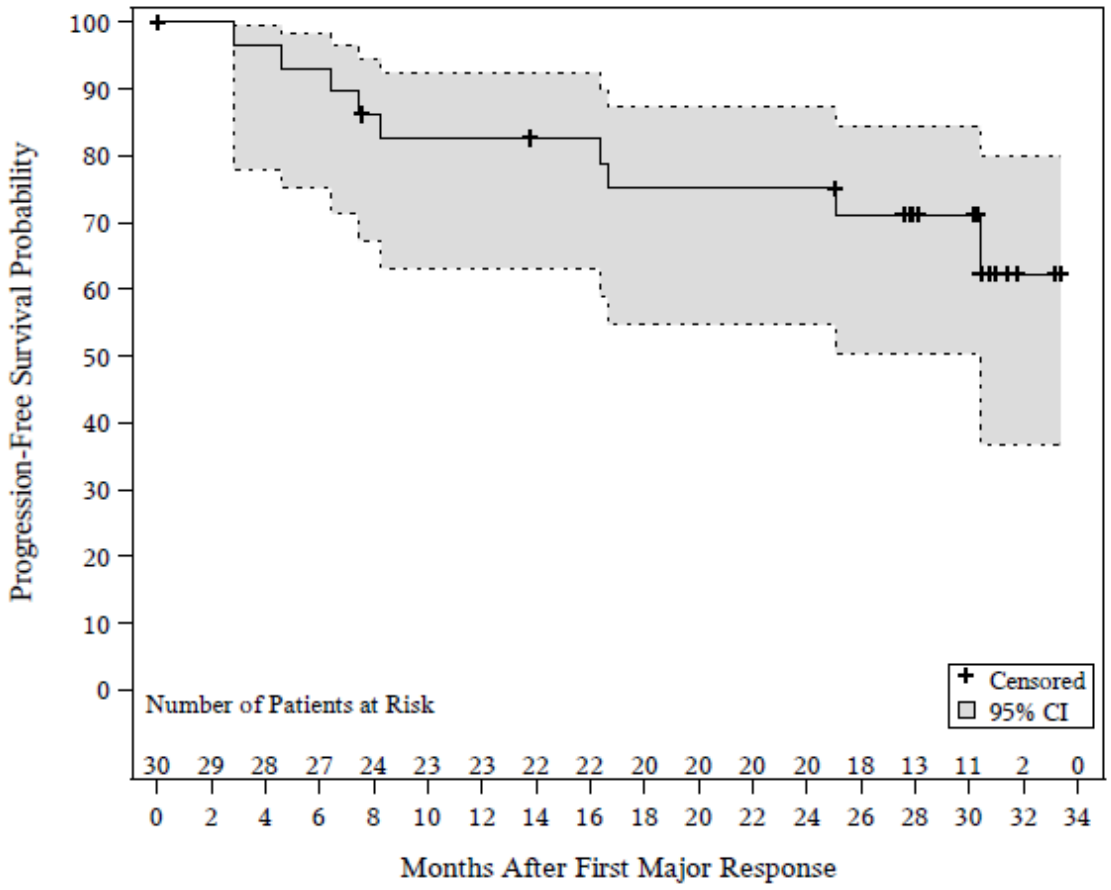
逆カプラン・マイヤー法で推定した全奏効期間のフォローアップ期間の中央値は 30.36 カ月（範囲：0.03～33.35 カ月）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点で、治験責任医師の総合評価による全奏効期間は中央値に達していなかった。全奏効を達成した被験者について 6、12、24 カ月時点の無事象率は、それぞれ 93.8%（95% CI：77.3～98.4%）、84.4%（95% CI：66.5%～93.2%）、75.0%（95% CI：56.2%～86.6%）と推定された。治験責任医師の総合評価による全奏効期間のカプラン・マイヤープロットを BGB-3111-210 CSR Figure 14.2.1.2.6 に示す。

Table 41: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく大奏効期間（有効性解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 43)
Duration of Major Response [a]	
Number of responders	30
Events, n (%)	9 (30.0)
Progressive disease	9 (30.0)
Censored, n (%)	21 (70.0)
No documented progressive disease/death	21 (70.0)
Follow-up time (months) [b]	
Median (95% CI)	30.16 (27.83, 30.75)
(Min, Max)	(0.03, 33.35)
Duration of Major Response (months) [c]	
Median (95% CI)	NE (30.39, NE)
Q1 (95% CI)	25.07 (6.44, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Range	(0.03+, 33.35+)
Event-free rate at, % (95% CI) [d]	
6 months % (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)
12 months % (95% CI)	82.6 (63.1, 92.4)
24 months % (95% CI)	75.1 (54.7, 87.3)

Source: Table 18 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted]
Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; NE, not estimable; PR, partial response; Q1, first quartile; Q3, third quartile; +, censored.
[a] Duration of major response was summarized for major responders only (patients with a best overall response of PR or better). Percentages were calculated based on the number of major responders.
[b] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[c] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Brookmeyer and Crowley method.
[d] Event-free rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using Greenwood's formula.

Figure 19: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく大奏効期間のカプラン・マイヤープロット（有効性解析対象集団）



Source: Figure 4 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI: confidence interval.

2.4.4.2.3. 奏効までの時間

治験責任医師の総合評価による大奏効までの時間の中央値は 2.79 カ月（範囲：2.7～27.6 カ月）であった。VGPR 又は CR 及び全奏効については、奏効までの時間の中央値はそれぞれ 4.24 カ月（範囲：2.7～33.6 カ月）と 2.79 カ月（範囲：2.7～5.5 カ月）であった（Table 42）。

Table 42: 治験責任医師判定による修正 Owen 基準に基づく奏効までの時間（有効性解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 43)
Time to VGPR or CR (months)	
n	14
Mean (SD)	9.38 (10.971)
Median	4.24
Min, Max	2.7, 33.6
Time to major response (months)	
n	30
Mean (SD)	4.72 (5.138)
Median	2.79
Min, Max	2.7, 27.6
Time to overall response (months)	
n	33
Mean (SD)	2.88 (0.478)
Median	2.79
Min, Max	2.7, 5.5

Source: Table 20 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CR, complete response; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation; VGPR, very good partial response

2.4.4.3. 探索的有効性の結果

2.4.4.3.1. 全生存率

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点で、全生存期間は中央値に達しなかった（Table 43）。7 例（16.3%）が死亡した。6、12、24 カ月時点での全生存率はそれぞれ 93.0%（95% CI：79.7%～97.7%）、90.5%（95% CI：76.5%～96.3%）、87.8%（95% CI：73.1%～94.7%）であった。

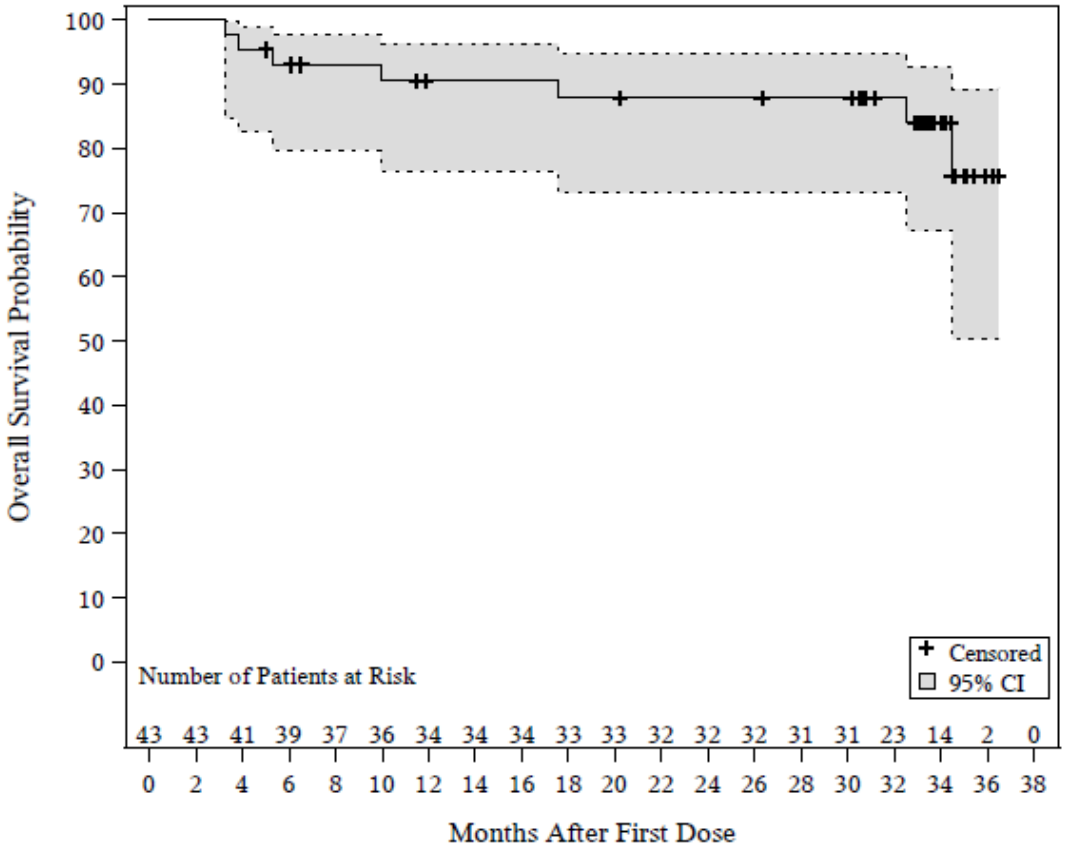
全生存率のカプラン・マイヤープロットを Figure 20 に示す。

Table 43: 全生存率（有効性解析対象集団）

	Zanubrutinib (N = 43)
Overall Survival	
Events, n (%)	7 (16.3)
Death	7 (16.3)
Censored, n (%)	36 (83.7)
Alive/Not known to have died	36 (83.7)
Follow-up Time (months) [a]	
Median (95% CI)	33.18 (30.75, 34.23)
(Min, Max)	(3.22, 36.47)
Overall Survival (months) [b]	
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (17.54, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)
Range	(3.22, 36.47+)
Survival Rate at, % (95% CI) [c]	
6 months % (95% CI)	93.0 (79.7, 97.7)
12 months % (95% CI)	90.5 (76.5, 96.3)
24 months % (95% CI)	87.8 (73.1, 94.7)

Source: Table 25 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; Max, maximum; Min, minimum; NE, not estimable; Q1, first quartile; Q3, third quartile; +, censored.
Percentages are based on N.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[b] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Survival rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Figure 20: 全生存率のカプラン・マイヤープロット（有効性解析対象集団）



Source: Figure 5 of the BGB-3111-210 Clinical Study Report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval.

2.5. 第 1/2 相臨床試験 BGB-3111-AU-003 試験の有効性の結果

本概要では、最終データベースロック日（2021 年 5 月 3 日）時点の WM 被験者全体について有効性解析の結果を報告する。TN 被験者と R/R 被験者別の有効性の結果は、BGB-3111-AU-003 CSR に示す。

安全性解析対象集団（ザヌブルチニブを 1 回以上投与したすべての被験者を含む）が 78 例、WM 有効性評価可能集団（ベースライン時の IgM［又は M 蛋白］が 5 g/L 以上で、BTK 阻害薬への曝露歴のない安全性解析対象集団のすべての被験者を含む）が 73 例であった。

2.5.1. 被験者の内訳

試験実施施設 [redacted] の 12 例は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）から逸脱していたため、すべての解析から除外した（BGB-3111-AU-003 CSR Section 10.1）。したがって、報告する結果はパート 1 の 17 例及びパート 2 の 368 例の合計 385 例から得た結果である（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.1.1.1 及び Table 14.1.1.1.3）。

2.5.1.1. パート 1

パート 1 には種々の B 細胞性腫瘍を有する患者合計 17 例を登録し、最終データベースロック日時点で 6 例（35.3%）が治験薬投与を完了し、長期継続試験に移行している。10 例（58.8%）は疾患進行のため、1 例（5.9%）は有害事象のため治験薬投与を中止した。パート 1 で試験のフォローアップ期間の中央値は 42.81 カ月であった。

パート 1 の被験者の内訳を BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.1.1.1 に要約し、個別のデータを BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.1.1 に示す。パート 1 コホートの被験者はパート 1 コホートにとどまり、パート 2 コホートには参加しなかった。

2.5.1.2. パート 1 と 2 の総合データ

本試験には被験者 385 例が登録され、治験薬が少なくとも 1 回投与された（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.1.1.2）。320 mg/day 未満の用量で治療を開始した被験者は 12 例（3.1%）のみで、この 12 例はいずれもパート 1 の被験者であった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.1.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.1.2）。ザヌブルチニブ投与群は、実際に使用された最初の投与レジメンに基づいている。

最終データベースロック日時点で全例が治験薬投与を中止していた（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.1.1.3）。ザヌブルチニブ投与を中止した被験者で多かった中止理由は「その他」（188 例［48.8%］；うち 182 例は投与を完了し、BGB-3111-LTE1 試験に移行）及び疾患進行（124 例［32.2%］）であった。WM を有する被験者は、計 78 例（20.3%）登録された。安全性解析対象集団における B 細胞性腫瘍別の被験者の内訳を、BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.1.1.3 に示す。

被験者別の内訳データは BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.1.1 に示す。

2.5.1.3. WM を有する被験者

登録された WM の被験者 78 例全員に治験薬が少なくとも 1 回投与された。合計 54 例（69.2%）が R/R WM であった（Table 44）。WM 有効性解析対象集団におけるフォローアップ期間の中央値は、R/R 被験者で 48.79 カ月、被験者全体で 42.81 カ月であった（Table 45）。

被験者別の内訳データを BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.1.1 に示す。

2.5.2. ザヌブルチニブが投与された被験者数、期間及び用量

投与期間中央値は WM 被験者全体で 40.13 カ月であった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.1.1.1.3）。WM の被験者全体の RDI の中央値は 98%超であった。

投与データは BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.1.1.1.1～Table 14.1.1.1.4 に要約する。被験者別の一覧は BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.5.1 に示す。

2.5.3. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

2.5.3.1. 患者背景

WM 安全性解析対象集団の全被験者の年齢中央値は 67.0 歳であった。ほとんどの被験者が男性（79.5%）、白人（85.9%）で、オーストラリアとニュージーランドの治験実施施設で登録された（89.7%）（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.1.3）。

被験者別の患者背景及びベースライン特性データは BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.4.1 に示す。いずれの解析対象集団からも除外された被験者別のデータを BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.3.1 に示す。

2.5.3.2. 病歴及び疾患特性

安全性解析対象集団の WM 被験者について、病歴と疾患特性を Table 44 に要約する。

最初の診断から治験薬投与開始までの時間の中央値は 4.31 年であった。

24 例（30.8%）が IgM 値 40 g/L 以上であり、このうち 11 例（20.4%）は R/R 被験者であった。49 例（62.8%）はベースライン時に髄外病変があった（Table 44、BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.2.2）。

合計 70 例から MYD88 及び CXCR4 のゲノムプロファイリング用のベースライン時骨髄サンプルが得られた（社内データ）。8 例からは MYD88/CXCR4 ゲノムプロファイリングのための骨髄サンプルは得られなかった。41 例（52.6%）が *MYD88*^{MUT}/*CXCR4*^{WT} 遺伝子型を有していた（Table 44）。

安全性解析対象集団における WM 患者別のベースライン時の疾患特性は、BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.8.9.2 に示す。

Table 44: WM のベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）

	Treatment-Naive WM (N = 24)	**Relapsed/Refractory WM (N = 54)**	**Overall (N = 78)**
Time from Initial Diagnosis to First Dose (years)			
n	24	54	78
Median	0.70	5.25	4.31
Q1, Q3	0.16, 3.06	3.05, 9.75	1.05, 9.09
Min, Max	0.0, 25.0	0.3, 23.3	0.0, 25.0
Stage of Disease at Study Entry, n (%)			
Low Risk	6 (25.0)	12 (22.2)	18 (23.1)
Intermediate Risk	11 (45.8)	24 (44.4)	35 (44.9)
High Risk	7 (29.2)	18 (33.3)	25 (32.1)

	Treatment-Naive WM (N = 24)	**Relapsed/Refractory WM (N = 54)**	**Overall (N = 78)**
Time from Last Progression to First Dose (months)			
n	1	49	50
Median	2.83	1.97	2.00
Q1, Q3	2.83, 2.83	0.89, 3.19	0.89, 3.19
Min, Max	2.8, 2.8	0.0, 41.4	0.0, 41.4
Baseline IgM (g/L)			
n	23	51	74
Median	43.90	29.90	32.44
Q1, Q3	14.70, 62.00	15.00, 38.90	15.00, 47.92
Min, Max	5.3, 91.9	1.2, 88.5	1.2, 91.9
Baseline IgM, n (%)			
< 40 g/L	10 (41.7)	40 (74.1)	50 (64.1)
≥ 40 g/L	13 (54.2)	11 (20.4)	24 (30.8)
Missing	1 (4.2)	3 (5.6)	4 (5.1)
Baseline SPEP (g/L)			
n	23	52	75
Median	30.00	20.00	22.00
Q1, Q3	13.00, 39.00	11.00, 32.50	11.00, 34.00
Min, Max	2.0, 62.0	2.0, 62.0	2.0, 62.0
Serum Immunofixation, n (%)			
Positive	12 (50.0)	30 (55.6)	42 (53.8)
Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	12 (50.0)	24 (44.4)	36 (46.2)
Extramedullary Disease, n (%) [a]			
Yes	16 (66.7)	33 (61.1)	49 (62.8)
Lymphadenopathy	13 (54.2)	27 (50.0)	40 (51.3)
Splenomegaly	9 (37.5)	17 (31.5)	26 (33.3)
Other	0 (0.0)	3 (5.6)	3 (3.8)
No	8 (33.3)	21 (38.9)	29 (37.2)
Baseline Hemoglobin, n (%)			
≤ 110 g/L	14 (58.3)	33 (61.1)	47 (60.3)
Baseline Platelet, n (%)			
≤ 100×10^9/L	2 (8.3)	7 (13.0)	9 (11.5)
Baseline Absolute Neutrophil Counts, n (%)			
≤ 1.5×10^9/L	1 (4.2)	8 (14.8)	9 (11.5)
Cytopenia, n (%) [b]			
Yes	15 (62.5)	35 (64.8)	50 (64.1)
No	9 (37.5)	19 (35.2)	28 (35.9)
Tumor Involvement in the Bone Marrow, n (%)			

	Treatment-Naive WM (N = 24)	Relapsed/Refractory WM (N = 54)	Overall (N = 78)
Yes	24 (100.0)	51 (94.4)	75 (96.2)
No	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (2.6)
Indeterminate	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.3)
B-symptoms, n (%) [c]			
Yes	2 (8.3)	8 (14.8)	10 (12.8)
No	22 (91.7)	46 (85.2)	68 (87.2)
Genotype, n (%) [d]			
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WHIM}	4 (16.7)	7 (13.0)	11 (14.1)
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{WT}	14 (58.3)	27 (50.0)	41 (52.6)
MYD88^{L265P}/*CXCR4*^{UNK}	2 (8.3)	5 (9.3)	7 (9.0)
MYD88^{WT}	3 (12.5)	8 (14.8)	11 (14.1)
Unavailable	1 (4.2)	7 (13.0)	8 (10.3)

Data Source: Table 18 of the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: WM, Waldenström's macroglobulinemia.
[a] Identified by either CT scan or physical examination per the investigator.
[b] Cytopenia is defined as hemoglobin ≤ 110 g/L or platelet count ≤ 100 x 10 9/L or absolute neutrophil count ≤ 1.5 x 10 9/L.
[c] B-symptoms include unexplained weight loss > 10% within the previous 6 months, fever (> 38 °C), and recurrent drenching night sweats.
[d] Genotype subgroups (MYD88 per LDT; CXCR4 per NGS) may be determined based on bone marrow samples collected postbaseline.

2.5.3.3. 抗癌剤による前治療

R/R WM を有する被験者 54 例において、抗癌治療の前治療ライン数（中央値）は 1 であった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.4.3）。

予想されるように、R/R WM 被験者に対する前治療の種類として多かったものは、化学療法（53 例［98.1%］）、抗 CD20 抗体（50 例［92.6%］）、アルキル化剤（48 例［88.9%］）、及びグルココルチコイド（39 例［72.2%］）であった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.1.2.5.1）。

2.5.4. 有効性の結果

有効性評価可能集団には、ベースライン時の IgM 値が 5 g/L 以上で、BTK 阻害薬への曝露歴のない、安全性が評価可能なすべての被験者（73 例）を含めた。

2.5.4.1. 主要な有効性の結果：VGPR 又は CR

WM 有効性評価可能集団全体で、治験責任医師による VGPR 又は CR 率は 46.6%、R/R 被験者では 51.0%であった（Table 45）。

血清 IgM のベースラインからの変化に基づいた治験依頼者による評価で各奏効カテゴリー（VGPR 又は CR、大奏効、全奏効）を達成した被験者の割合は、治験責任医師による評価とほぼ同じであった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.2.1.2）。

被験者別の治験責任医師判定による最良効果は BGB-3111-AU-003 CSR Listing 16.2.6.1 に示す。

Table 45: 治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（WM 有効性評価可能集団）

Response Category	Treatment-Naive (N = 24)	Relapsed/Refractory (N = 49)	Overall (N = 73)
BOR, n (%)			
Complete response	1 (4.2)	1 (2.0)	2 (2.7)
Very good partial response	8 (33.3)	24 (49.0)	32 (43.8)
Partial response	12 (50.0)	14 (28.6)	26 (35.6)
Minor response	3 (12.5)	7 (14.3)	10 (13.7)
Stable disease	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (4.1)
Progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	9 (37.5)	25 (51.0)	34 (46.6)
(95% CI) [a]	(18.8, 59.4)	(36.3, 65.6)	(34.8, 58.6)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	21 (87.5)	39 (79.6)	60 (82.2)
(95% CI) [a]	(67.6, 97.3)	(65.7, 89.8)	(71.5, 90.2)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	24 (100.0)	46 (93.9)	70 (95.9)
(95% CI) [a]	(85.8, 100.0)	(83.1, 98.7)	(88.5, 99.1)
Study Follow-up Time (Months) [b]			
n	24	49	73
Median	39.62	48.79	42.81
Q1, Q3	34.04, 52.35	36.70, 59.17	36.67, 54.60
Min, Max	8.0, 55.2	4.4, 71.9	4.4, 71.9

Data Source: Table 36 of the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; PR, partial response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström's macroglobulinemia.
Percentages are based on N, number of patients in the WM efficacy evaluable set who received at least one dose of zanubrutinib and had baseline IgM or M-protein ≥ 5 g/L and with no prior exposure to a BTK inhibitor.
[a] The 95% CI was estimated using the Clopper-Pearson method.
[b] Study follow-up time is defined as the time from the first dose date to the death date or end of study date (whichever occurs first).

2.5.4.2. 副次的有効性の結果

2.5.4.2.1. 全生存率

最終データベースロック日時点で 14 例（19.2%）が死亡し、このうち 12 例（24.5%）は R/R 被験者、2 例（8.3%）は TN 被験者であった。全生存期間は中央値に達しなかった（Table 46）。36 カ月時点で WM 被験者全体と R/R WM 集団における全生存率はそれぞれ、86.0%と 81.6%であった（Table 46）。

Table 46: 全生存率（WM 有効性解析対象集団）

Response Category	Treatment-Naive (N = 24)	Relapsed/Refractory (N = 49)	Overall (N = 73)
Overall Survival			
Death	2 (8.3)	12 (24.5)	14 (19.2)
Alive	22 (91.7)	37 (75.5)	59 (80.8)
Follow-up Time (months) [a]			
Median (95% CI)	39.69 (36.90, 51.58)	53.52 (46.92, 59.17)	51.52 (42.35, 53.36)
(Min, Max)	(8.05, 55.20)	(4.44, 71.89)	(4.44, 71.89)
Overall Survival (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (47.05, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (28.16, NE)	54.60 (25.95, NE)	NE (38.18, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(8.05+, 55.20+)	(4.44, 71.89+)	(4.44, 71.89+)
Event-free Rate at, % (95% CI) [c]			
6 Months	100.0 (NE, NE)	98.0 (86.4, 99.7)	98.6 (90.7, 99.8)
12 Months	100.0 (NE, NE)	95.9 (84.7, 99.0)	97.3 (89.5, 99.3)
24 Months	100.0 (NE, NE)	89.8 (77.2, 95.6)	93.1 (84.1, 97.0)
36 Months	95.5 (71.9, 99.3)	81.6 (67.6, 90.0)	86.0 (75.5, 92.2)
48 Months	83.5 (43.2, 96.2)	76.5 (61.4, 86.3)	79.4 (66.7, 87.8)

Data Source: Table 37 of the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; WM, Waldenström macroglobulinemia; '+', censored.
Percentages are based on N, number of patients in the WM efficacy evaluable Set who received at least one dose of zanubrutinib and had baseline IgM or M-protein ≥ 5 g/L and with no prior exposure to a BTK inhibitor.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

2.5.4.3. 探索的有効性の結果

2.5.4.3.1. 大奏効率／全奏効率

WM 被験者全体と R/R WM 集団において、大奏効を達成した被験者の割合はそれぞれ 82.2%と 79.6%であった。WM 被験者全体と R/R WM 集団において、全奏効を達成した被験者の割合はそれぞれ 95.9%と 93.9%であった（Table 45）。

R/R WM 被験者での大奏効率及び全奏効率は、160 mg、1 日 2 回投与に割付けた被験者と 320 mg、1 日 1 回投与に割付けた被験者で同程度であった（全奏効率：97.9% vs. 90.9%）（Section 4.3）。

2.5.4.3.2. 奏効期間

WM 被験者全体でも R/R 集団でも、治験薬が奏効した被験者において VGPR 又は CR、大奏効、全奏効の期間は中央値に達していなかった（Table 47、BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.2.2.1）。

12、24、36、48 カ月時点での無事象率は、WM 被験者集団全体で大奏効を達成した被験者ではそれぞれ 91.5%、82.5%、74.2%、67.1%であった。すべての奏効カテゴリー（VGPR 以上、大奏効、全奏効）で、同じ測定時点での無事象率は全般に、TN 被験者の方が R/R 被験者よりも高かった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.2.2.1）。

BGB-3111-AU-003 CSR Figure14.2.1.2.2.1 及び Figure14.2.1.2.2.3 にそれぞれ、最良効果が VGPR 又は CR であった WM の被験者と大奏効を達成した WM の被験者での奏効期間についてカプラン・マイヤー分布を示す。

Table 47: 治験責任医師の総合評価による奏効期間（WM 有効性評価可能集団）

Response Category	Treatment-Naive (N = 24)	Relapsed/Refractory (N = 49)	Overall (N = 73)
Duration of VGPR or CR			
Number of Responders	9	25	34
Events, n (%)	0 (0.0)	11 (44.0)	11 (32.4)
Progressive disease	0 (0.0)	8 (32.0)	8 (23.5)
Death	0 (0.0)	3 (12.0)	3 (8.8)
Censored, n (%)	9 (100.0)	14 (56.0)	23 (67.6)
No documented progressive disease/death	7 (77.8)	14 (56.0)	21 (61.8)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.9)
Progressive disease/death after > 1 missed assessment	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.9)
Follow-up Time (months) [a]			
Median (95% CI)	24.84 (0.03, 41.43)	44.12 (31.47, 51.38)	41.43 (27.53, 44.65)
(Min, Max)	(0.03, 44.65)	(0.72, 60.85)	(0.03, 60.85)
Duration of VGPR or CR (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (27.20, NE)	NE (31.34, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	27.20 (0.72, 31.74)	28.68 (6.41, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.03+, 44.65+)	(0.72, 60.85+)	(0.03+, 60.85+)
Event-free Rate at, % (95% CI) [c]			
6 Months	100.0 (NE, NE)	92.0 (71.6, 97.9)	93.9 (77.9, 98.4)
12 Months	100.0 (NE, NE)	80.0 (58.4, 91.1)	84.8 (67.4, 93.4)
24 Months	100.0 (NE, NE)	76.0 (54.2, 88.4)	81.5 (63.2, 91.2)

Response Category	Treatment-Naive (N = 24)	Relapsed/Refractory (N = 49)	Overall (N = 73)
36 Months	100.0 (NE, NE)	50.4 (27.8, 69.3)	58.7 (36.9, 75.3)
48 Months	NE (NE, NE)	50.4 (27.8, 69.3)	58.7 (36.9, 75.3)
Duration of Major Response (PR or Better)			
Number of Responders	21	39	60
Events, n (%)	3 (14.3)	14 (35.9)	17 (28.3)
Progressive disease	2 (9.5)	10 (25.6)	12 (20.0)
Death	1 (4.8)	4 (10.3)	5 (8.3)
Censored, n (%)	18 (85.7)	25 (64.1)	43 (71.7)
No documented progressive disease/death	16 (76.2)	23 (59.0)	39 (65.0)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	1 (4.8)	1 (2.6)	2 (3.3)
Progressive disease/death after > 1 missed assessment	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
Progressive disease/death after non-protocol anticancer therapy	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.7)
Follow-up Time (months) [a]			
Median (95% CI)	36.73 (31.21, 45.11)	47.47 (38.44, 53.16)	41.56 (36.76, 47.47)
(Min, Max)	(0.03, 49.48)	(2.60, 68.83)	(0.03, 68.83)
Duration of PR or Better (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (39.72, NE)	NE (55.20, NE)
Q1 (95% CI)	NE (1.71, NE)	31.74 (9.79, 55.20)	34.20 (20.24, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.03+, 49.48+)	(2.60, 68.83+)	(0.03+, 68.83+)
Event-free Rate at, % (95% CI) [c]			
6 Months	95.0 (69.5, 99.3)	94.9 (81.0, 98.7)	94.9 (85.1, 98.3)
12 Months	95.0 (69.5, 99.3)	89.7 (74.9, 96.0)	91.5 (80.8, 96.4)
24 Months	89.4 (63.8, 97.3)	79.2 (62.6, 89.0)	82.5 (69.9, 90.2)
36 Months	82.5 (54.5, 94.1)	70.2 (52.5, 82.4)	74.2 (60.2, 83.9)
48 Months	82.5 (54.5, 94.1)	62.1 (43.0, 76.4)	67.1 (50.8, 79.1)

Data Source: Table 38 of the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; NE, not estimable; PR, partial response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström macroglobulinemia; '+', censored.
Percentages are based on number of responders. N is number of patients in the WM efficacy evaluable Set who received at least one dose of zanubrutinib and had baseline IgM or M-protein ≥ 5 g/L and with no prior exposure to a BTK inhibitor.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[c] Event-free rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

2.5.4.3.3. 奏効までの時間

VGPR 又は CR までの時間の中央値は R/R WM 集団と WM 被験者全体でそれぞれ 7.46 カ月と 7.80 カ月であった。大奏効までの時間の中央値及び全奏効までの時間の中央値は WM 被験者全体と R/R WM 集団の両集団で同じ（2.79 カ月と 2.79 カ月）であった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.2.1.2.3.1）。

2.5.4.3.4. 無増悪生存期間

WM 被験者全体では、PFS はフォローアップ期間の中央値 48.10 カ月時点で中央値に達しなかった。R/R WM 集団では、フォローアップ期間中央値 53.52 カ月（範囲：3.58～71.59 カ月）時点での PFS 中央値は 57.95 カ月（95% CI：42.81 カ月～NE）であった（Table 48）。12、24、36、48 カ月時点での無事象率は WM 被験者全体でそれぞれ 88.9%、80.1%、75.5%、66.9%と推定された。R/R WM 集団でもほぼ同様にそれぞれ 87.8%、75.1%、72.9%、64.7%と推定された。

カプラン・マイヤー法で推定した WM の被験者全体の PFS を Figure 21 に示す。

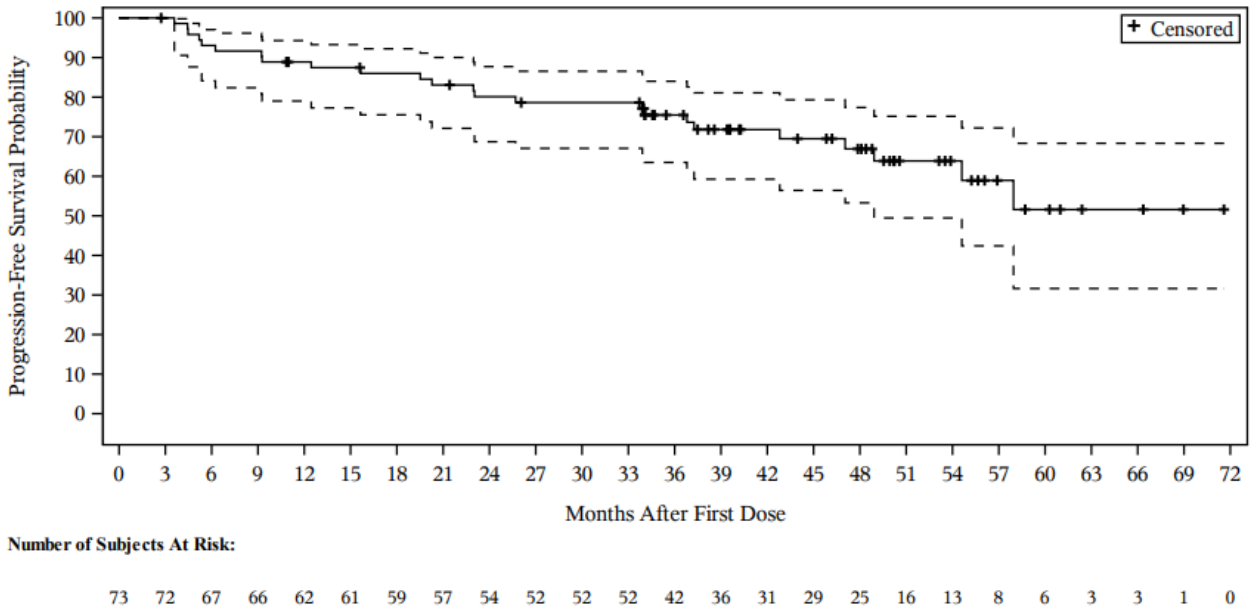
Table 48: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存率（WM 有効性評価可能集団）

	Treatment-Naive (N = 24)	**Relapsed/Refractory (N = 49)**	**Overall (N = 73)**
Progression-Free Survival			
Events, n (%)	5 (20.8)	19 (38.8)	24 (32.9)
Progressive disease	4 (16.7)	14 (28.6)	18 (24.7)
Death	1 (4.2)	5 (10.2)	6 (8.2)
Censored, n (%)	19 (79.2)	30 (61.2)	49 (67.1)
No documented progressive disease/death	17 (70.8)	28 (57.1)	45 (61.6)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	1 (4.2)	1 (2.0)	2 (2.7)
Progressive disease/death after > 1 missed assessment	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.4)
Progressive disease/death after non-protocol anticancer therapy	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.4)
Follow-up Time (months) [a]			
Median (95% CI)	39.56 (34.07, 49.54)	53.52 (43.96, 56.08)	48.10 (39.59, 50.23)
(Min, Max)	(2.73, 53.13)	(3.58, 71.59)	(2.73, 71.59)
Progression-Free Survival (months) [b]			
Median (95% CI)	NE (47.05, NE)	57.95 (42.81, NE)	NE (48.92, NE)
Q1 (95% CI)	47.05 (4.47, NE)	33.91 (9.23, 48.92)	36.80 (19.52, 54.60)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(2.73+, 53.13+)	(3.58, 71.59+)	(2.73+, 71.59+)
Event-free Rate at, % (95% CI) [c]			
6 Months	95.7 (72.9, 99.4)	91.8 (79.7, 96.9)	93.1 (84.1, 97.0)
12 Months	91.3 (69.5, 97.8)	87.8 (74.8, 94.3)	88.9 (79.0, 94.3)
24 Months	91.3 (69.5, 97.8)	75.1 (60.3, 85.0)	80.1 (68.7, 87.7)
36 Months	81.4 (57.6, 92.6)	72.9 (57.9, 83.3)	75.5 (63.5, 84.0)
48 Months	71.2 (40.6, 88.0)	64.7 (48.7, 76.9)	66.9 (53.3, 77.4)

Data Source: Table 39 of the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; WM, Waldenström macroglobulinemia; '+', censored.
Percentages are based on N, number of patients in the WM efficacy evaluable Set who received at least one dose of zanubrutinib and had baseline IgM or M-protein ≥ 5 g/L and with no prior exposure to a BTK inhibitor.
[a] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Medians and other quartiles were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

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

Figure 21: 治験責任医師の総合評価による無増悪生存率のカプラン・マイヤープロット（WM 有効性評価可能集団）



Data Source: Figure 8 of the BGB-3111-AU-003 Clinical Study Report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: WM, Waldenström Macroglobulinemia.

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

まず本概要の基礎となっている 4 試験のデータを横並びで提示し、次に既知の MYD88 変異状態（*MYD88*^{MUT} vs. *MYD88*^{WT}）別に試験全体のプールしたデータを、そして 4 試験に登録した WM 被験者全体（*MYD88*^{MUT}、*MYD88*^{WT}、不明）の合計データを示す。

本概要では、結果について試験間の公式な比較及び解析は行わなかった。4 試験すべてにおいて、WM 被験者全体の結果の大半は R/R WM 集団の結果であることから、被験者全体を中心に比較する。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験及び BGB-3111-AU-003 試験に参加した TN WM 集団については、プールしたデータにより、最良総合効果及び奏効期間を別途比較し示す。

なお、本項における SAS 9.4（TS1M4～TS1M7）で作成した表と個々の CSR における SAS TS1M4 で作成した表の間には軽微な相違がある。

3.1. 試験対象集団

BGB-3111-111 試験で治療を行った WM を有する被験者の患者背景、ベースライン特性及び疾患特性を Section 2.2.2 に要約する。

BGB-3111-302 試験で治療を行った WM を有する被験者の患者背景、ベースライン特性及び疾患特性を Section 2.3.2 に要約する。

BGB-3111-210 試験で治療を行った WM を有する被験者の患者背景、ベースライン特性及び疾患特性を Section 2.4.2 に要約する。

BGB-3111-AU-003 試験で治療を行った WM を有する被験者の患者背景、ベースライン特性及び疾患特性を Section 2.5.3 に要約する。

4 試験に参加した被験者のプロファイルは、承認後に使用が想定される患者集団の典型的なプロファイルであった。

試験全体をプールしたデータでは、*MYD88*^{MUT} WM 集団は MYD88 の変異（*MYD88*^{L265P}）が確認された被験者、*MYD88*^{WT} WM 集団は *MYD88*^{L265P} 変異のない被験者を表す。WM 被験者全体は、ザヌブルチニブが投与された WM を有する被験者全体のプールしたデータを表す。本項での被験者の内訳及びベースライン特性を示す表における安全性解析対象集団は、BGB-3111-111 試験の場合には Exposed Analysis Set を示す。

3.1.1. 被験者の内訳

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験に参加した WM 被験者全体について、被験者の内訳を Table 49 に要約する。

試験中止理由として多かったものは、治験依頼者による試験の終了（67.0%）及び死亡（15.0%）であった。最終データベースロック日時点でのフォローアップ期間の中央値は、BGB-3111-302 試験のコホート 1 では 48.33～48.39 カ月、コホート 2 では 47.18 カ月であり、BGB-3111-210 試験では 33.00 カ月、BGB-3111-AU-003 試験では 43.42 カ月であった。BGB-3111-111 試験におけるデータカットオフ日時点でのフォローアップ期間の中央値は 14.98 カ月であった。

4 試験全体で試験治療中止の理由として多かったものは、治験依頼者による試験の終了（53.3%）、疾患進行（18.7%）及び有害事象（12.8%）であった。治験依頼者による試験の終了時点で、WM を有する被験者計 144 例がザヌブルチニブの投与を受け、そのうち 140 例を長期継続試験（BGB-3111-LTE1 試験）に登録した（Module 2.7.4 の Table 2.7.4.1.2.2.1）。予想されるように、MYD88 に変異のない被験者（*MYD88*^{WT}）では、変異のある WM 被験者（*MYD88*^{MUT}）よりも疾患進行のため治療を中止する割合が多かった。

Table 49: WM 集団全体における被験者の内訳と中止理由（ITT／安全性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 28)	Zanu (N = 44)	Zanu (N = 78)	Zanu (N = 21)	MYD88 MUT [a] (N = 216)	MYD88 WT [b] (N = 47)	Total [c] (N = 273)
Number of Patients Randomized/Enrolled, n (%)	99 (100.0)	102 (100.0)	28 (100.0)	44 (100.0)	78 (100.0)	21 (100.0)	216 (100.0)	47 (100.0)	273 (100.0)
Patients Randomized/Enrolled, but Not Treated	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
Reason for Not Treated									
Adverse Event	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
Progressive Disease	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Patients Treated	98 (99.0)	101 (99.0)	28 (100.0)	44 (100.0)	78 (100.0)	21 (100.0)	215 (99.5)	47 (100.0)	272 (99.6)
Number of Patients Discontinued From Treatment	98 (99.0)	101 (99.0)	28 (100.0)	44 (100.0)	78 (100.0)	5 (23.8)	201 (93.1)	45 (95.7)	256 (93.8)
Reason for Discontinuation									
Study Terminated By Sponsor [d]	51 (51.5)	66 (64.7)	10 (35.7)	24 (54.5)	46 (59.0)	0 (0.0)	123 (56.9)	18 (38.3)	146 (53.5)
Progressive Disease	13 (13.1)	14 (13.7)	8 (28.6)	13 (29.5)	13 (16.7)	3 (14.3)	35 (16.2)	13 (27.7)	51 (18.7)
Adverse Event	21 (21.2)	10 (9.8)	6 (21.4)	6 (13.6)	13 (16.7)	0 (0.0)	26 (12.0)	9 (19.1)	35 (12.8)
Related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (0.7)
Investigator's Discretion	8 (8.1)	2 (2.0)	3 (10.7)	1 (2.3)	2 (2.6)	1 (4.8)	5 (2.3)	4 (8.5)	9 (3.3)
Related to COVID-19	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	2 (2.0)	6 (5.9)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (4.8)	7 (3.2)	0 (0.0)	9 (3.3)
Other	3 (3.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (2.1)	6 (2.2)
Number of Patients Remained on Treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (76.2)	14 (6.5)	2 (4.3)	16 (5.9)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 28)	Zanu (N = 44)	Zanu (N = 78)	Zanu (N = 21)	MYD88 MUT [a] (N = 216)	MYD88 WT [b] (N = 47)	Total [c] (N = 273)
Number of Patients Discontinued From Study	99 (100.0)	102 (100.0)	28 (100.0)	44 (100.0)	78 (100.0)	1 (4.8)	199 (92.1)	44 (93.6)	253 (92.7)
Reason for Discontinuation									
Study Terminated By Sponsor	68 (68.7)	79 (77.5)	19 (67.9)	29 (65.9)	56 (71.8)	0 (0.0)	147 (68.1)	29 (61.7)	183 (67.0)
Death	19 (19.2)	14 (13.7)	6 (21.4)	7 (15.9)	13 (16.7)	1 (4.8)	30 (13.9)	10 (21.3)	41 (15.0)
Related to COVID-19	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.4)
Withdrawal By Subject	9 (9.1)	8 (7.8)	2 (7.1)	6 (13.6)	4 (5.1)	0 (0.0)	16 (7.4)	2 (4.3)	20 (7.3)
Lost To Follow-Up	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (4.5)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (6.4)	5 (1.8)
Other	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.5)
Number of Patients Remained on Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (95.2)	17 (7.9)	3 (6.4)	20 (7.3)
Study Follow-up Time (Months)									
n	99	102	28	44	78	21	216	47	273
Mean (SD)	42.57 (14.629)	43.78 (14.706)	39.39 (15.791)	27.18 (11.025)	44.01 (14.790)	15.53 (4.568)	38.13 (16.550)	38.92 (15.374)	38.55 (16.386)
Median	48.33	48.39	47.18	33.00	43.42	14.98	42.40	43.33	42.81
Q1, Q3	40.80, 51.52	43.27, 52.86	25.76, 50.10	23.28, 34.46	36.37, 54.60	12.91, 17.74	27.30, 51.71	33.35, 49.84	29.21, 51.52
Min, Max	0.5, 59.4	0.4, 60.3	2.3, 55.0	3.2, 36.5	4.4, 71.9	5.3, 26.0	0.4, 71.8	2.3, 71.9	0.4, 71.9

Source: ADSL. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
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 Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] Patients were offered the option to continue zanubrutinib treatment on a long term extension study.
[redacted].rtf

3.1.2. 患者背景及びその他のベースライン特性

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験の WM 集団全体、全試験の *MYD88*^{MUT} WM 集団及び *MYD88*^{WT} WM 集団、WM 集団全体の患者背景及びベースライン特性を Table 50 に要約する。ザヌブルチニブを投与した被験者の年齢（中央値）は、BGB-3111-302 試験（コホート 1：70.0 歳、コホート 2：72.0 歳）と BGB-3111-111 試験（69.0 歳）で同程度であり、BGB-3111-210 試験と BGB-3111-AU-003 試験で治療した被験者は、より若年である傾向を示した（中央値はそれぞれ 65.0 歳と 67.0 歳）。4 試験全体で大半の被験者は男性で、ECOG パフォーマンスステータスは 0 又は 1 であった。BGB-3111-302 試験と BGB-3111-AU-003 試験では大半の被験者は欧州、オーストラリア、ニュージーランドの治験実施施設で、BGB-3111-210 試験の被験者は中国の治験実施施設で、BGB-3111-111 試験の被験者は本邦の治験実施施設でそれぞれ登録された。*MYD88*^{MUT} と *MYD88*^{WT} についてはベースライン時の患者背景はほぼ一致していたが、*MYD88*^{MUT} 被験者はアジア系が多く、*MYD88*^{WT} 被験者は EU で多かった。*MYD88*^{WT} WM を有する被験者は、ECOG パフォーマンスステータスの値が悪い傾向がみられた。

Table 50: WM 集団全体における患者背景とその他のベースライン特性（ITT／安全性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 28)	Zanu (N = 44)	Zanu (N = 78)	Zanu (N = 21)	MYD88 MUT [a] (N = 216)	MYD88 WT [b] (N = 47)	Total [c] (N = 273)
Sex, n (%)									
Male	65 (65.7)	69 (67.6)	14 (50.0)	27 (61.4)	62 (79.5)	11 (52.4)	147 (68.1)	29 (61.7)	183 (67.0)
Female	34 (34.3)	33 (32.4)	14 (50.0)	17 (38.6)	16 (20.5)	10 (47.6)	69 (31.9)	18 (38.3)	90 (33.0)
Race, n (%)									
Asian	0 (0.0)	4 (3.9)	0 (0.0)	44 (100.0)	7 (9.0)	21 (100.0)	65 (30.1)	10 (21.3)	76 (27.8)
White	94 (94.9)	88 (86.3)	27 (96.4)	0 (0.0)	67 (85.9)	0 (0.0)	139 (64.4)	35 (74.5)	182 (66.7)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.4)
Other, Not Reported/Unknown	5 (5.1)	10 (9.8)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	12 (5.6)	1 (2.1)	14 (5.1)
Age (Years)									
n	99	102	28	44	78	21	216	47	273
Mean (SD)	69.9 (8.58)	69.2 (10.26)	70.1 (13.57)	64.7 (8.10)	66.5 (10.94)	68.3 (10.25)	67.7 (10.26)	67.0 (12.39)	67.7 (10.61)
Median	70.0	70.0	72.0	65.0	67.0	69.0	68.0	68.0	68.0
Q1, Q3	65.0, 74.0	62.0, 77.0	60.0, 80.5	60.0, 68.5	60.0, 75.0	66.0, 74.0	61.5, 76.0	59.0, 78.0	61.0, 76.0
Min, Max	38, 90	45, 87	39, 87	41, 83	40, 87	37, 83	37, 87	39, 87	37, 87
≤ 65 Years	29 (29.3)	41 (40.2)	9 (32.1)	25 (56.8)	35 (44.9)	5 (23.8)	93 (43.1)	20 (42.6)	115 (42.1)
> 65 Years	70 (70.7)	61 (59.8)	19 (67.9)	19 (43.2)	43 (55.1)	16 (76.2)	123 (56.9)	27 (57.4)	158 (57.9)
≤ 75 Years	77 (77.8)	68 (66.7)	16 (57.1)	40 (90.9)	62 (79.5)	16 (76.2)	161 (74.5)	34 (72.3)	202 (74.0)
> 75 Years	22 (22.2)	34 (33.3)	12 (42.9)	4 (9.1)	16 (20.5)	5 (23.8)	55 (25.5)	13 (27.7)	71 (26.0)
Ethnicity, n (%)									
Not Hispanic or Latino	91 (91.9)	82 (80.4)	24 (85.7)	0 (0.0)	27 (34.6)	20 (95.2)	121 (56.0)	28 (59.6)	153 (56.0)
Hispanic or Latino	4 (4.0)	4 (3.9)	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.9)	3 (6.4)	7 (2.6)
Not Reported/Unknown	4 (4.0)	16 (15.7)	1 (3.6)	44 (100.0)	51 (65.4)	1 (4.8)	91 (42.1)	16 (34.0)	113 (41.4)
Geographic Region, n (%)									
Asia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (100.0)	1 (1.3)	21 (100.0)	55 (25.5)	10 (21.3)	66 (24.2)
European Union	59 (59.6)	61 (59.8)	20 (71.4)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	63 (29.2)	19 (40.4)	83 (30.4)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 28)	Zanu (N = 44)	Zanu (N = 78)	Zanu (N = 21)	MYD88 MUT [a] (N = 216)	MYD88 WT [b] (N = 47)	Total [c] (N = 273)
North America	10 (10.1)	9 (8.8)	2 (7.1)	0 (0.0)	5 (6.4)	0 (0.0)	14 (6.5)	2 (4.3)	16 (5.9)
Oceania	30 (30.3)	32 (31.4)	6 (21.4)	0 (0.0)	70 (89.7)	0 (0.0)	84 (38.9)	16 (34.0)	108 (39.6)
BMI (kg/m^2)									
n	96	100	28	44	78	21	214	47	271
Mean (SD)	25.46 (4.133)	25.34 (4.562)	26.33 (4.551)	23.25 (2.916)	25.94 (4.648)	20.72 (2.660)	24.67 (4.453)	25.62 (4.539)	24.92 (4.487)
Median	24.74	24.72	25.80	22.95	25.10	20.53	23.74	25.36	24.39
Q1, Q3	22.33, 28.09	22.06, 28.33	23.87, 28.37	21.05, 25.25	23.02, 27.80	19.43, 21.91	21.63, 27.23	22.25, 27.36	21.71, 27.29
Min, Max	18.2, 37.2	15.2, 40.0	19.6, 42.0	16.6, 29.7	19.2, 48.2	15.8, 28.7	15.2, 48.2	16.6, 42.0	15.2, 48.2
ECOG Performance Status, n (%)									
0	42 (42.4)	46 (45.1)	9 (32.1)	18 (40.9)	27 (34.6)	15 (71.4)	97 (44.9)	15 (31.9)	115 (42.1)
1	50 (50.5)	50 (49.0)	15 (53.6)	23 (52.3)	48 (61.5)	6 (28.6)	108 (50.0)	28 (59.6)	142 (52.0)
2	7 (7.1)	6 (5.9)	4 (14.3)	3 (6.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	11 (5.1)	4 (8.5)	16 (5.9)

Source: ADSL. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Zanu, Zanubrutinib.
Baseline value was the last non-missing result before first dose of study drug (or randomization date if not dosed).
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
/bgb_

3.1.3. 病歴

最初の診断から治験薬初回投与までの時間の中央値は、BGB-3111-302 試験と BGB-3111-AU-003 試験でほぼ同じで 4.25～4.94 年の範囲であったが、BGB-3111-302 試験のコホート 2 では 3.65 年、BGB-3111-210 試験では 1.58 年、BGB-3111-111 試験では 0.50 年であった。

BGB-3111-AU-003 試験では、予後予測が中程度の被験者が多かったが、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験及び BGB-3111-111 試験では BGB-3111-AU-003 試験と比べ、高リスク被験者の割合が多かった（BGB-3111-AU-003 試験で 32.1%、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-111 試験でそれぞれ 42.9～46.1%、45.5%、47.6%）。BGB-3111-111 試験では髄外病変の割合が最も低く 38.1%であったのに対し BGB-3111-302 試験のコホート 1 では 61.8～66.7%、BGB-3111-302 試験のコホート 2 では 57.1%、BGB-3111-AU-003 試験では 62.8%、BGB-3111-210 試験では 72.7%であった。

BGB-3111-302 試験での無作為化割付時点では、変異を検出する感度が低い（10～15%）サンガー法によって CXCR4 変異状態を決定した。コホート 1 のイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群の差は統計学的に有意ではなかった（それぞれ 8.1%、10.8%）。しかし、ベースライン時に得た骨髄サンプルの残りを使用して、より感度の高い（CXCR4 に対する感度は 0.25%）NGS アッセイを行ったところ、CXCR4 変異を有する被験者数にイブルチニブ投与群とザヌブルチニブ投与群で顕著な差が認められた（それぞれ 21.7%、33.7%）（Section 2.3.4.3.1.2）。*MYD88*^{MUT} WM 集団は *MYD88*^{WT} 疾患を有する被験者に比べ疾患リスクが高く（主に貧血［68%］による）、ベースライン時の IgM 値が高く、髄外病変を有する被験者の割合も高かった（Table 51）。

Table 51: WM 集団全体における病歴（ITT／安全性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	**Cohort 1 Zanu (N = 102)**	**Cohort 2 Zanu (N = 28)**	**Zanu (N = 44)**	**Zanu (N = 78)**	**Zanu (N = 21)**	**MYD88 MUT [a] (N = 216)**	**MYD88 WT [b] (N = 47)**	**Total [c] (N = 273)**
Time From Initial Diagnosis to First Dose [d] (Years)									
n	99	102	28	44	78	21	216	47	273
Mean (SD)	6.12 (5.053)	6.48 (6.189)	5.34 (4.895)	2.46 (2.534)	5.67 (5.544)	4.93 (7.838)	5.45 (5.870)	5.01 (5.377)	5.36 (5.719)
Median	4.94	4.25	3.65	1.58	4.31	0.50	3.24	3.05	3.24
Q1, Q3	2.06, 8.69	1.76, 9.45	1.62, 8.06	0.50, 3.30	1.05, 9.09	0.17, 4.23	0.79, 8.29	0.96, 7.75	0.90, 8.27
Min, Max	0.1, 24.9	0.1, 23.2	0.1, 20.3	0.3, 11.1	0.0, 25.0	0.0, 25.6	0.0, 25.6	0.0, 23.3	0.0, 25.6
WM Prognostic Score [e], n (%)									
Low	13 (13.1)	17 (16.7)	5 (17.9)	11 (25.0)	18 (23.1)	4 (19.0)	41 (19.0)	13 (27.7)	55 (20.1)
Intermediate	42 (42.4)	38 (37.3)	11 (39.3)	13 (29.5)	35 (44.9)	7 (33.3)	79 (36.6)	20 (42.6)	104 (38.1)
High	44 (44.4)	47 (46.1)	12 (42.9)	20 (45.5)	25 (32.1)	10 (47.6)	96 (44.4)	14 (29.8)	114 (41.8)
Peripheral Blood Cytopenia, n (%)									
Aneaemia (Haemoglobin $\leq$ 110 g/L)	53 (53.5)	67 (65.7)	15 (53.6)	33 (75.0)	47 (60.3)	14 (66.7)	147 (68.1)	22 (46.8)	176 (64.5)
Thrombocytopaenia (Platelet Count $\leq 100 \times 10^9$/L)	12 (12.1)	12 (11.8)	3 (10.7)	9 (20.5)	9 (11.5)	2 (9.5)	26 (12.0)	7 (14.9)	35 (12.8)
Neutropenia (ANC $\leq 1.5 \times 10^9$/L)	7 (7.1)	11 (10.8)	1 (3.6)	11 (25.0)	9 (11.5)	5 (23.8)	31 (14.4)	4 (8.5)	37 (13.6)
Baseline IgM (g/L)									
n	98	102	27	44	74	21	214	44	268
Mean (SD)	36.31 (20.904)	33.19 (18.273)	32.32 (17.922)	36.71 (21.882)	33.46 (21.468)	30.58 (21.252)	34.34 (19.788)	30.27 (21.725)	33.55 (19.927)
Median	34.15	31.75	28.50	30.85	32.44	26.94	32.34	27.10	31.10
Q1, Q3	20.40, 48.60	18.30, 47.40	17.40, 42.50	18.20, 53.25	15.00, 47.92	11.43, 46.00	18.00, 48.50	14.25, 42.65	17.45, 47.96
Min, Max	2.4, 108.0	5.8, 86.9	5.6, 73.4	3.2, 96.5	1.2, 91.9	6.2, 68.4	3.9, 96.5	1.2, 88.5	1.2, 96.5
$\geq$ 40 g/L	38 (38.4)	36 (35.3)	8 (28.6)	19 (43.2)	24 (30.8)	6 (28.6)	78 (36.1)	13 (27.7)	93 (34.1)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 28)	Zanu (N = 44)	Zanu (N = 78)	Zanu (N = 21)	MYD88 MUT [a] (N = 216)	MYD88 WT [b] (N = 47)	Total [c] (N = 273)
< 40 g/L	60 (60.6)	66 (64.7)	19 (67.9)	25 (56.8)	50 (64.1)	15 (71.4)	136 (63.0)	31 (66.0)	175 (64.1)
Missing	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	4 (5.1)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (6.4)	5 (1.8)
Baseline Beta 2 Microglobulin, n (%)									
> 3 mg/L	74 (74.7)	75 (73.5)	20 (71.4)	34 (77.3)	18 (23.1)	11 (52.4)	126 (58.3)	28 (59.6)	158 (57.9)
≤ 3 mg/L	25 (25.3)	27 (26.5)	8 (28.6)	10 (22.7)	12 (15.4)	10 (47.6)	55 (25.5)	12 (25.5)	67 (24.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (61.5)	0 (0.0)	35 (16.2)	7 (14.9)	48 (17.6)
Extramedullary Disease [f], n (%)									
Yes	66 (66.7)	63 (61.8)	16 (57.1)	32 (72.7)	49 (62.8)	8 (38.1)	134 (62.0)	25 (53.2)	168 (61.5)
Lymphadenopathy	62 (62.6)	61 (59.8)	15 (53.6)	28 (63.6)	40 (51.3)	8 (38.1)	123 (56.9)	22 (46.8)	152 (55.7)
Splenomegaly	16 (16.2)	16 (15.7)	4 (14.3)	14 (31.8)	26 (33.3)	2 (9.5)	49 (22.7)	8 (17.0)	62 (22.7)
Other	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (9.5)	4 (1.9)	3 (6.4)	7 (2.6)
No	33 (33.3)	39 (38.2)	12 (42.9)	12 (27.3)	29 (37.2)	13 (61.9)	82 (38.0)	22 (46.8)	105 (38.5)
Genotype [g], n (%)									
MYD88 ^{L265P}/ *CXCR4* ^{WT}	90 (90.9)	91 (89.2)	0 (0.0)	32 (72.7)	41 (52.6)	15 (71.4)	179 (82.9)	0 (0.0)	179 (65.6)
MYD88 ^{L265P}/ *CXCR4* ^{WHIM}	8 (8.1)	11 (10.8)	0 (0.0)	5 (11.4)	11 (14.1)	3 (14.3)	30 (13.9)	0 (0.0)	30 (11.0)
MYD88 ^{L265P}/ *CXCR4* ^{UNK}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (2.6)
MYD88 ^{WT}/ *CXCR4* ^{WT}	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (82.1)	6 (13.6)	11 (14.1)	2 (9.5)	0 (0.0)	42 (89.4)	42 (15.4)
MYD88 ^{WT}/ *CXCR4* ^{WHIM}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (6.4)	3 (1.1)
MYD88 ^{WT}/ *CXCR4* ^{UNK}	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (0.7)
MYD88 ^{UNK}/ *CXCR4* ^{UNK}	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	8 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.7)
Number of Prior Lines of Anticancer Therapy/Regimen, n (%)									
0	18 (18.2)	19 (18.6)	5 (17.9)	0 (0.0)	24 (30.8)	13 (61.9)	50 (23.1)	10 (21.3)	61 (22.3)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 28)	Zanu (N = 44)	Zanu (N = 78)	Zanu (N = 21)	MYD88 MUT [a] (N = 216)	MYD88 WT [b] (N = 47)	Total [c] (N = 273)
1-3	74 (74.7)	76 (74.5)	20 (71.4)	36 (81.8)	44 (56.4)	4 (19.0)	140 (64.8)	32 (68.1)	180 (65.9)
>3	7 (7.1)	7 (6.9)	3 (10.7)	8 (18.2)	10 (12.8)	4 (19.0)	26 (12.0)	5 (10.6)	32 (11.7)

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] Time to randomization date if a patient is not dosed.
[e] IPSS was derived using M-protein by SPEP. In BGB-3111-AU-003, WM prognostic score was assessed by investigator.
[f] Determined by the investigator based on CT scan in BGB-3111-302; determined by either CT scan or physical exam by the investigator in BGB-3111-210 and BGB-3111-AU-003; determined by the investigator based on CT/MRI scan in BGB-3111-111.
[g] In BGB-3111-302, BGB-3111-210 and BGB-3111-111, the genotype subgroups were determined based on the bone marrow samples collected at baseline, while in BGB-3111-AU-003, genotype subgroups may be determined based on bone marrow samples collected postbaseline. The CXCR4 mutation was determined by the Sanger methodology in BGB-3111-302, and determined by NGS assay for other studies.

[redacted].rtf

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

治験責任医師判定によるザヌブルチニブの有効性の結果について、試験間の比較をする。治験責任医師による奏効評価を全 4 試験で示す。この中には、BGB-3111-302 試験のコホート 1（A 群）及びコホート 2（C 群）、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験並びに BGB-3111-111 試験（パート 2 のみ）の WM を有する被験者の比較も含まれる。本項の有効性解析での有効性解析対象集団とは、BGB-3111-111 試験でのパート 2 の Exposed Analysis Set、BGB-3111-210 試験での改定安全性解析対象集団（Section 2.4 では有効性解析対象集団）、BGB-3111-AU-003 試験での WM 有効性評価可能集団を指す。奏効評価、奏効までの時間、奏効期間、PFS 及び全生存期間を試験間で比較する。

3.2.1. 疾患反応

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-111 試験の WM 被験者全体、及び全試験の *MYD88*^{MUT} 集団、*MYD88*^{WT} 集団、WM 集団全体における疾患反応を Table 52 に要約する。WM 集団全体は、4 試験でザヌブルチニブを投与した WM 被験者のデータをプールしたものである。

ザヌブルチニブ投与群で VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、BGB-3111-302 試験のコホート 1 で 38.2%、コホート 2 で 30.8%であった。BGB-3111-210 試験では、VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、32.6%であった。BGB-3111-AU-003 試験で、VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、46.6%であった。BGB-3111-111 試験で、VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は 31.6%であった。VGPR 又は CR 率は *MYD88*^{MUT} WM 集団の方が *MYD88*^{WT} WM 集団よりも高かった。WM 集団全体での VGPR 又は CR 率は 38.4%であった。

BGB-3111-302 試験のザヌブルチニブ投与群で総合評価により大奏効を達成した被験者の割合は、コホート 1 で 82.4%、コホート 2 で 65.4%であった。BGB-3111-210 試験で大奏効を達成した被験者の割合は、69.8%であった。BGB-3111-AU-003 試験で大奏効を達成した被験者の割合は、82.2%であった。BGB-3111-111 試験で大奏効を達成した被験者の割合は 68.4%であった。予想されるように、*MYD88*^{MUT} 集団では *MYD88*^{WT} WM 集団より大奏効達成率が高かった。WM 集団全体での MRR は 77.6%であった。

Table 52: WM 集団全体における、治験責任医師の総合評価による疾患反応の解析（ITT／有効性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
Response Category	**Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)**	**Cohort 1 Zanu (N = 102)**	**Cohort 2 Zanu (N = 26)**	**Zanu (N = 43)**	**Zanu (N = 73)**	**Zanu (N = 19)**	**MYD88 MUT [a] (N = 212)**	**MYD88 WT [b] (N = 43)**	**Total [c] (N = 263)**
Best Overall Response, n (%)									
Complete Response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (4.7)	3 (1.1)
Very Good Partial Response (VGPR)	25 (25.3)	39 (38.2)	7 (26.9)	14 (32.6)	32 (43.8)	6 (31.6)	85 (40.1)	10 (23.3)	98 (37.3)
Partial Response (PR)	55 (55.6)	45 (44.1)	9 (34.6)	16 (37.2)	26 (35.6)	7 (36.8)	86 (40.6)	14 (32.6)	103 (39.2)
Minor Response (MR)	13 (13.1)	13 (12.7)	5 (19.2)	3 (7.0)	10 (13.7)	5 (26.3)	25 (11.8)	10 (23.3)	36 (13.7)
Stable Disease (SD)	3 (3.0)	3 (2.9)	3 (11.5)	2 (4.7)	3 (4.1)	0 (0.0)	7 (3.3)	3 (7.0)	11 (4.2)
Progressive Disease (PD)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (3.8)	7 (16.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	6 (2.8)	4 (9.3)	10 (3.8)
Not Evaluable (NE) [d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued Study Prior to First Tumor Assessment	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
VGPR or CR Rate, n (%)	25 (25.3)	39 (38.2)	8 (30.8)	14 (32.6)	34 (46.6)	6 (31.6)	86 (40.6)	12 (27.9)	101 (38.4)
95% CI [e]	(17.1, 35.0)	(28.8, 48.4)	(14.3, 51.8)	(19.1, 48.5)	(34.8, 58.6)	(12.6, 56.6)	(33.9, 47.5)	(15.3, 43.7)	(32.5, 44.6)
Risk Difference, % [f]		13.9							
95% CI		(1.0, 26.7)							
p-Value [g]		0.0374							
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	80 (80.8)	84 (82.4)	17 (65.4)	30 (69.8)	60 (82.2)	13 (68.4)	172 (81.1)	26 (60.5)	204 (77.6)
95% CI [e]	(71.7, 88.0)	(73.6, 89.2)	(44.3, 82.8)	(53.9, 82.8)	(71.5, 90.2)	(43.4, 87.4)	(75.2, 86.2)	(44.4, 75.0)	(72.0, 82.5)
Risk Difference, % [f]		-0.5							
95% CI		(-11.4, 10.5)							
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	93 (93.9)	97 (95.1)	22 (84.6)	33 (76.7)	70 (95.9)	18 (94.7)	197 (92.9)	36 (83.7)	240 (91.3)
95% CI [e]	(87.3, 97.7)	(88.9, 98.4)	(65.1, 95.6)	(61.4, 88.2)	(88.5, 99.1)	(74.0, 99.9)	(88.6, 96.0)	(69.3, 93.2)	(87.2, 94.4)

Source: ADSL, ADRS. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable; UNK, unknown; Zanu, Zanubrutinib.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] Included NE, UNK, and disease flare.
[e] 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.
[f] Mantel-Haenszel common risk difference with the 95% confidence interval calculated using a normal approximation and Sato's standard error stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK were combined) and age group (<=65 and >65). Ibrutinib was the reference group.
[g] Based on CMH test stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK were combined) and age group (<=65 and >65).
[redacted].rtf

3.2.2. 奏効までの時間

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験の WM 集団全体、並びに全試験の *MYD88*^{MUT} WM 集団、*MYD88*^{WT} WM 集団及び WM 集団全体において効果がみられた被験者について、奏効までの時間を同じ統計量を使用して Table 53 に要約する。

ザヌブルチニブを投与した被験者における VGPR 又は CR までの時間の中央値は、BGB-3111-302 試験の WM 集団全体ではコホート 1 と 2 でそれぞれ 8.34 カ月と 6.88 カ月であった。BGB-3111-210 試験では VGPR 又は CR までの時間の中央値は、4.24 カ月であった。BGB-3111-AU-003 試験では WM 集団全体での VGPR 又は CR までの時間の中央値は、7.80 カ月であった。BGB-3111-111 試験では VGPR 又は CR までの時間の中央値は 5.55 カ月であった。VGPR 又は CR までの時間の中央値は *MYD88*^{MUT} 集団、*MYD88*^{WT} 集団及び WM 集団全体でそれぞれ、6.59 カ月、5.55 カ月及び 6.47 カ月であった。BGB-3111-302 試験におけるイブルチニブ投与群では、VGPR 又は CR までの時間の中央値は、WM 集団全体のザヌブルチニブ投与群のほぼ 3 倍の 16 カ月強であった。

大奏効までの時間（中央値）は VGPR 又は CR までの時間（中央値）より短く、全試験、*MYD88*^{MUT} 集団、*MYD88*^{WT} 集団及び WM 集団全体でほぼ同じで、投与開始から 3 カ月以内であった。

Table 53: WM 集団全体における、治験責任医師の総合評価による奏効までの時間の解析（ITT／有効性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
Time to Response (VGPR or Better) (Months)									
Number of Responders	25	39	8	14	34	6	86	12	101
Mean (SD)	19.09 (15.438)	13.65 (13.260)	9.36 (6.752)	9.38 (10.971)	9.90 (8.119)	6.47 (1.425)	11.47 (11.182)	8.39 (6.311)	11.03 (10.606)
Median	16.59	8.34	6.88	4.24	7.80	5.55	6.59	5.55	6.47
Q1, Q3	5.59, 24.90	3.65, 22.11	4.22, 13.83	2.79, 11.10	4.63, 13.83	5.55, 8.31	3.65, 15.41	2.86, 13.83	3.65, 13.86
Min, Max	2.0, 49.9	1.9, 47.8	2.8, 22.2	2.7, 33.6	2.6, 39.3	5.6, 8.3	1.9, 47.8	2.8, 22.2	1.9, 47.8
Time to Major Response (PR or Better) (Months)									
Number of Responders	80	84	17	30	60	13	172	26	204
Mean (SD)	5.89 (9.062)	6.26 (9.569)	8.59 (12.393)	4.72 (5.138)	3.92 (3.145)	3.62 (1.751)	5.14 (7.249)	7.04 (10.446)	5.37 (7.645)
Median	2.92	2.83	2.96	2.79	2.79	2.79	2.79	2.81	2.79
Q1, Q3	1.91, 6.59	1.99, 3.98	2.79, 5.55	2.79, 5.49	2.63, 3.60	2.76, 4.57	2.68, 3.98	2.73, 5.55	2.69, 4.34
Min, Max	0.9, 52.5	0.9, 49.8	1.9, 44.6	2.7, 27.6	0.3, 15.7	1.9, 8.3	0.3, 49.8	1.9, 44.6	0.3, 49.8
Time to Overall Response (MR or Better) (Months)									
Number of Responders	93	97	22	33	70	18	197	36	240
Mean (SD)	2.05 (2.762)	2.14 (3.078)	5.19 (9.979)	2.88 (0.478)	4.54 (6.506)	2.41 (1.096)	2.81 (3.826)	5.35 (9.502)	3.24 (5.128)
Median	0.99	1.02	1.43	2.79	2.79	2.69	2.53	2.76	2.64
Q1, Q3	0.95, 1.25	0.99, 1.25	0.95, 3.75	2.76, 2.83	2.63, 2.86	1.87, 2.79	1.02, 2.79	0.97, 3.73	1.02, 2.79
Min, Max	0.8, 16.6	0.7, 19.4	0.9, 43.3	2.7, 5.5	0.3, 36.9	0.9, 5.6	0.3, 33.1	0.9, 43.3	0.3, 43.3

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: MR, minor response; PR, partial response; VGPR, very good partial response; Zanu, Zanubrutinib.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[redacted].rtf

3.2.3. 奏効期間

VGPR 又は CR の期間

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験の WM 集団全体、並びに全試験の *MYD88*^{MUT} WM 集団、*MYD88*^{WT} WM 集団及び WM 集団全体における VGPR 又は CR の期間を Table 54 に要約する。3111-302 試験のコホート 1 のザヌブルチニブ投与群では、フォローアップ期間の中央値は 37.1 カ月であり、ほとんどのレスポンダーは寛解が持続していた（39 例中 34 例［87.2%］）。事象率は BGB-3111-302 試験のコホート 2、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験の方が高く、それぞれ 8 例中 3 例（37.5%）、14 例中 4 例（28.6%）、34 例中 11 例（32.4%）であった。BGB-3111-111 試験では、データカットオフ日時点で事象はみられなかった。

総合評価による VGPR 又は CR の期間は、4 試験すべての WM 集団全体で中央値に達しなかった。

大奏効（PR 以上）期間

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験の WM 集団全体における大奏効（PR 以上）期間を Table 2.7.3.1.3.2 に要約する。BGB-3111-111 試験では、データカットオフ日時点で報告すべき事象はみられなかった。BGB-3111-302 試験のコホート 1 のザヌブルチニブ投与群は、被験者数が最も多く、フォローアップ期間の中央値は 44.8 カ月であり、ほとんどのレスポンダー（84 例中 69 例［82.1%］）で奏効が継続した。事象率は BGB-3111-302 試験のコホート 2、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験の方が高く、それぞれ 17 例中 10 例（58.8%）、30 例中 9 例（30%）、60 例中 17 例（28.3%）であった。

総合評価による大奏効期間は、BGB-3111-302 試験のコホート 2（中央値：24.4 カ月）を除き、4 試験すべての WM 集団全体で中央値に達していなかった（Table 2.7.3.1.3.2）。

Table 54: WM 集団全体における、治験責任医師の総合評価による奏効までの時間の解析（ITT／有効性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
Duration of CR or VGPR									
Number of Responders	25	39	8	14	34	6	86	12	101
Events, n (%)	6 (24.0)	5 (12.8)	3 (37.5)	4 (28.6)	11 (32.4)	0 (0.0)	18 (20.9)	4 (33.3)	23 (22.8)
Progressive disease	4 (16.0)	5 (12.8)	2 (25.0)	4 (28.6)	8 (23.5)	0 (0.0)	15 (17.4)	3 (25.0)	19 (18.8)
Death	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (8.3)	4 (4.0)
Censored, n (%)	19 (76.0)	34 (87.2)	5 (62.5)	10 (71.4)	23 (67.6)	6 (100.0)	68 (79.1)	8 (66.7)	78 (77.2)
Follow-up Time (Months) [d]									
Median (95% CI)	34.5 (26.9, 42.7)	37.1 (32.2, 43.3)	35.9 (28.2, NE)	27.6 (16.9, 27.9)	41.4 (27.5, 44.6)	5.6 (2.8, NE)	32.5 (27.8, 37.7)	35.9 (24.8, 43.1)	34.1 (29.5, 38.9)
(Min, Max)	(1.7, 48.7)	(0.0, 55.3)	(13.8, 49.6)	(0.7, 33.3)	(0.0, 60.8)	(2.8, 11.2)	(0.0, 60.8)	(11.2, 49.6)	(0.0, 60.8)
Duration of CR or VGPR (Months) [e]									
Median (95% CI)	NR (29.6, NE)	NR (NE, NE)	NR (13.8, NE)	NR (6.4, NE)	NR (31.3, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (16.4, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	29.6 (3.3, NE)	NR (14.1, NE)	22.8 (13.8, NE)	11.9 (2.8, NE)	28.7 (6.4, NE)	NR (NE, NE)	33.2 (14.9, NE)	22.0 (13.8, NE)	31.7 (16.4, NE)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (23.7, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Range	(1.7+, 48.7+)	(0.0+, 55.3+)	(13.8, 49.6+)	(0.7+, 33.3+)	(0.0+, 60.8+)	(2.8+, 11.2+)	(0.0+, 60.8+)	(11.2+, 49.6+)	(0.0+, 60.8+)
Event Free Rate at, % (95% CI) [f]									
6 Months	95.8 (73.9, 99.4)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	91.7 (53.9, 98.8)	93.9 (77.9, 98.4)	100.0 (100.0, 100.0)	96.3 (88.9, 98.8)	100.0 (100.0, 100.0)	96.9 (90.6, 99.0)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
12 Months	86.0 (62.4, 95.3)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	75.0 (40.8, 91.2)	84.8 (67.4, 93.4)	NE (NE, NE)	89.7 (80.4, 94.7)	100.0 (100.0, 100.0)	91.3 (83.4, 95.6)
24 Months	80.9 (56.6, 92.4)	91.1 (74.8, 97.0)	62.5 (22.9, 86.1)	66.7 (33.7, 86.0)	81.5 (63.2, 91.2)	NE (NE, NE)	83.8 (73.2, 90.5)	63.6 (29.7, 84.5)	81.4 (71.4, 88.2)
36 Months	68.7 (42.3, 84.9)	83.3 (63.9, 92.8)	62.5 (22.9, 86.1)	NE (NE, NE)	58.7 (36.9, 75.3)	NE (NE, NE)	70.9 (56.9, 81.0)	63.6 (29.7, 84.5)	69.3 (56.9, 78.8)
48 Months	68.7 (42.3, 84.9)	83.3 (63.9, 92.8)	62.5 (22.9, 86.1)	NE (NE, NE)	58.7 (36.9, 75.3)	NE (NE, NE)	70.9 (56.9, 81.0)	63.6 (29.7, 84.5)	69.3 (56.9, 78.8)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; NE, not estimable; NR, not reached; VGPR, very good partial response; Zanu, Zanubrutinib; +, censored.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[e] Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[f] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

3.2.4. 無増悪生存期間

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験の WM 集団全体、並びに全試験の *MYD88*^{MUT} WM 集団、*MYD88*^{WT} WM 集団及び WM 集団全体における PFS を Table 55 に要約する。事象率は、フォローアップ期間が短かった BGB-3111-111 試験で 5.3%と最も低く、ほとんどの被験者（19 例中 18 例［94.7%］）で疾患進行又は死亡が認められずに、打切りとなった。ほかの試験での事象率は、BGB-3111-302 試験のコホート 1 のザヌブルチニブ投与群での 20.6%から同試験のコホート 2 の 57.7%までの範囲であった。

WM 集団全体での総合評価による PFS は、BGB-3111-302 試験のコホート 2 及び *MYD88*^{WT} WM 集団を除いて、どの試験のいずれの投与群でも中央値に達しなかった。予想どおり、*MYD88*^{WT} を有する被験者の PFS は短く、12、24、36、48 カ月時点での無増悪生存率は *MYD88*^{WT} を有する被験者がそれぞれ 72.1%、59.9%、54.9%、44.3%、対する *MYD88*^{MUT} を有する被験者がそれぞれ 88.7%、82.5%、73.6%、72.0%であった。また、BGB-3111-302 試験のコホート 2 では MYD88 に変異がなかったため PFS 率が低くなり、26 例中 15 例（57.7%）で疾患進行（12 例）又は死亡（3 例）の事象が認められた。コホート 2 の PFS 中央値は 44.8 カ月と推定され、12、24、36、48 カ月時点での無事象生存率はそれぞれ 73.1%、61.5%、53.8%、44.9%であった。

Table 55: WM 集団全体における治験責任医師の総合評価による無増悪生存期間の解析（ITT／有効性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
Progression Free Survival									
Events, n (%)	31 (31.3)	21 (20.6)	15 (57.7)	18 (41.9)	24 (32.9)	1 (5.3)	52 (24.5)	24 (55.8)	79 (30.0)
Progressive disease	24 (24.2)	18 (17.6)	12 (46.2)	17 (39.5)	18 (24.7)	1 (5.3)	44 (20.8)	19 (44.2)	66 (25.1)
Death	7 (7.1)	3 (2.9)	3 (11.5)	1 (2.3)	6 (8.2)	0 (0.0)	8 (3.8)	5 (11.6)	13 (4.9)
Censored, n (%)	68 (68.7)	81 (79.4)	11 (42.3)	25 (58.1)	49 (67.1)	18 (94.7)	160 (75.5)	19 (44.2)	184 (70.0)
Follow-up Time (Months) [d]									
Median (95% CI)	49.3 (48.2, 50.6)	48.9 (46.9, 50.6)	49.7 (47.1, 51.6)	33.2 (30.6, 34.1)	48.1 (39.6, 50.2)	11.1 (11.0, 16.4)	46.0 (40.8, 48.1)	47.9 (44.5, 50.8)	46.6 (44.0, 48.1)
(Min, Max)	(0.0, 59.4)	(0.0, 59.9)	(1.6, 52.5)	(1.9, 36.2)	(2.7, 71.6)	(0.9, 16.7)	(0.0, 69.0)	(1.0, 71.6)	(0.0, 71.6)
Progression Free Survival (Months) [e]									
Median (95% CI)	NR (54.4, NE)	NR (NE, NE)	44.8 (13.7, NE)	NR (19.1, NE)	NR (48.9, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	45.8 (19.1, 54.6)	NR (58.0, NE)
Q1 (95% CI)	31.4 (19.5, 48.2)	NR (30.6, NE)	9.0 (1.9, 27.5)	9.9 (2.8, 20.6)	36.8 (19.5, 54.6)	NR (1.0, NE)	35.6 (25.7, NE)	9.0 (2.8, 20.4)	33.1 (20.6, 42.8)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	52.4 (52.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	54.6 (52.4, NE)	NR (NE, NE)
Range	(0.0+, 59.4+)	(0.0+, 59.9+)	(1.6, 52.5+)	(1.9+, 36.2+)	(2.7+, 71.6+)	(0.9+, 16.7+)	(0.0+, 69.0+)	(1.0, 71.6+)	(0.0+, 71.6+)
Event Free Rate at, % (95% CI) [f]									
6 Months	93.7 (86.6, 97.1)	95.0 (88.3, 97.9)	88.5 (68.4, 96.1)	80.7 (65.1, 89.8)	93.1 (84.1, 97.0)	94.4 (66.6, 99.2)	92.7 (88.2, 95.5)	83.7 (68.9, 91.9)	91.4 (87.3, 94.3)
12 Months	89.4 (81.3, 94.2)	93.9 (87.0, 97.2)	73.1 (51.7, 86.2)	68.1 (51.4, 80.1)	88.9 (79.0, 94.3)	94.4 (66.6, 99.2)	88.7 (83.5, 92.3)	72.1 (56.1, 83.1)	86.3 (81.4, 89.9)
24 Months	80.6 (70.9, 87.3)	88.5 (80.2, 93.5)	61.5 (40.3, 77.1)	60.5 (43.8, 73.7)	80.1 (68.7, 87.7)	NE (NE, NE)	82.5 (76.4, 87.2)	59.9 (43.6, 72.9)	78.7 (73.0, 83.4)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
36 Months	74.8 (64.5, 82.5)	78.3 (68.4, 85.5)	53.8 (33.3, 70.6)	51.5 (33.3, 67.0)	75.5 (63.5, 84.0)	NE (NE, NE)	73.6 (66.4, 79.5)	54.9 (38.7, 68.4)	70.9 (64.5, 76.4)
48 Months	67.3 (56.3, 76.1)	78.3 (68.4, 85.5)	44.9 (25.1, 62.8)	NE (NE, NE)	66.9 (53.3, 77.4)	NE (NE, NE)	72.0 (64.6, 78.1)	44.3 (27.9, 59.6)	66.9 (60.0, 72.8)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; NR, not reached; Zanu, Zanubrutinib; +, censored.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[e] Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[f] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

3.2.5. 全生存率

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-111 試験の WM 集団全体、並びに全試験の *MYD88*^{MUT} WM 集団、*MYD88*^{WT} WM 集団及び WM 集団全体における全生存率を Table 56 に要約する。

BGB-3111-302 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-AU-003 試験のザヌブルチニブ投与群では、フォローアップ期間の中央値は 33.2～51.5 カ月であり、死亡率は 13.7～19.2%の範囲であった。BGB-3111-111 試験ではフォローアップ期間中央値は 14.3 カ月で、死亡率は 5.3%であった。全生存期間は各試験の WM 集団全体並びに全試験の *MYD88*^{MUT} 集団及び WM 集団全体で、いずれの投与群でも中央値に達していなかったが、*MYD88*^{WT} WM 集団では全生存期間の中央値は 54.6 カ月であった。

BGB-3111-302 試験でのザヌブルチニブ投与群における 12、24、36、48 カ月時点での生存率は、コホート 1 ではそれぞれ 97.0%、90.7%、87.5%、86.4%、コホート 2 ではそれぞれ 96.2%、88.1%、83.9%、79.0%であった。BGB-3111-210 試験では 12、24 カ月時点での生存率はそれぞれ 90.5%、87.8%であった。BGB-3111-AU-003 試験の 12、24、36 カ月時点での生存率は BGB-3111-302 試験の両ザヌブルチニブコホートとほぼ同じで 97.3%、93.1%、86.0%であった。BGB-3111-111 試験での 12 カ月時点での生存率は 94.7%であった。

12、24、36 カ月時点での *MYD88*^{MUT} 集団の生存率（それぞれ 95.7%、90.2%、85.5%）は 12、24 カ月時点では *MYD88*^{WT} WM 集団（12、24、36 カ月時点でそれぞれ 95.3%、90.5%、82.1%）とほぼ同じであったが、36 カ月時点では *MYD88*^{MUT} WM 集団の方がわずかに高かった。WM 集団全体における 12、24、36、48 カ月時点での生存率はそれぞれ 95.8%、90.6%、85.4%、82.1%であった。

Table 56: WM 集団全体における全生存率の解析（ITT／有効性解析対象集団）

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
Overall Survival									
Events, n (%)	19 (19.2)	14 (13.7)	5 (19.2)	7 (16.3)	14 (19.2)	1 (5.3)	31 (14.6)	10 (23.3)	41 (15.6)
Death	19 (19.2)	14 (13.7)	5 (19.2)	7 (16.3)	14 (19.2)	1 (5.3)	31 (14.6)	10 (23.3)	41 (15.6)
Censored, n (%)	80 (80.8)	88 (86.3)	21 (80.8)	36 (83.7)	59 (80.8)	18 (94.7)	181 (85.4)	33 (76.7)	222 (84.4)
Not known to have died	80 (80.8)	88 (86.3)	21 (80.8)	36 (83.7)	59 (80.8)	18 (94.7)	181 (85.4)	33 (76.7)	222 (84.4)
Follow-up Time (Months) [d]									
Median (95% CI)	49.9 (48.3, 50.6)	50.1 (48.1, 51.3)	48.3 (46.5, 50.4)	33.2 (30.8, 34.2)	51.5 (42.3, 53.4)	14.3 (11.4, 16.4)	46.5 (43.6, 48.2)	47.9 (42.8, 49.7)	46.9 (44.5, 48.2)
(Min, Max)	(0.5, 59.4)	(0.4, 60.3)	(2.3, 55.0)	(3.2, 36.5)	(4.4, 71.9)	(5.3, 19.4)	(0.4, 71.8)	(2.3, 71.9)	(0.4, 71.9)
Overall Survival (Months) [e]									
Median (95% CI)	NR (54.4, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	54.6 (54.6, NE)	NR (NE, NE)
Q1 (95% CI)	54.4 (43.7, NE)	NR (50.1, NE)	NR (13.3, NE)	NR (17.5, NE)	NR (38.2, NE)	NR (5.3, NE)	NR (50.1, NE)	47.0 (29.2, NE)	NR (50.1, NE)
Q3 (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (54.6, NE)	NR (NE, NE)
Range	(0.5, 59.4+)	(0.4+, 60.3+)	(2.3, 55.0+)	(3.2, 36.5+)	(4.4, 71.9+)	(5.3, 19.4+)	(0.4+, 71.8+)	(2.3, 71.9+)	(0.4+, 71.9+)
Event Free Rate at, % (95% CI) [f]									
6 Months	95.9 (89.5, 98.4)	98.0 (92.2, 99.5)	96.2 (75.7, 99.4)	93.0 (79.7, 97.7)	98.6 (90.7, 99.8)	94.7 (68.1, 99.2)	97.1 (93.7, 98.7)	95.3 (82.7, 98.8)	96.9 (93.9, 98.5)
12 Months	93.9 (86.8, 97.2)	97.0 (90.9, 99.0)	96.2 (75.7, 99.4)	90.5 (76.5, 96.3)	97.3 (89.5, 99.3)	94.7 (68.1, 99.2)	95.7 (91.8, 97.7)	95.3 (82.7, 98.8)	95.8 (92.5, 97.6)
24 Months	91.8 (84.2, 95.8)	90.7 (82.9, 95.1)	88.1 (67.6, 96.0)	87.8 (73.1, 94.7)	93.1 (84.1, 97.0)	NE (NE, NE)	90.2 (85.0, 93.6)	90.5 (76.5, 96.3)	90.6 (86.1, 93.6)

	302			210	AU-003	111	All WM Zanu		
	Cohort 1 Ibrutinib (N = 99)	Cohort 1 Zanu (N = 102)	Cohort 2 Zanu (N = 26)	Zanu (N = 43)	Zanu (N = 73)	Zanu (N = 19)	MYD88 MUT [a] (N = 212)	MYD88 WT [b] (N = 43)	Total [c] (N = 263)
36 Months	85.2 (76.3, 91.0)	87.5 (79.0, 92.7)	83.9 (62.6, 93.7)	75.6 (50.2, 89.2)	86.0 (75.5, 92.2)	NE (NE, NE)	85.5 (79.5, 89.8)	82.1 (65.9, 91.1)	85.4 (80.2, 89.4)
48 Months	82.7 (73.3, 89.1)	86.4 (77.7, 91.9)	79.0 (56.4, 90.8)	NE (NE, NE)	79.4 (66.7, 87.8)	NE (NE, NE)	83.2 (76.7, 88.0)	74.1 (55.2, 86.0)	82.1 (76.2, 86.7)

Source: ADSL, ADTTE. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; NR, not reached; Zanu, Zanubrutinib; +, censored.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.
[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-210, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P, i.e., S243N (from Study BGB-3111-210) were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[e] Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[f] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

3.2.6. 各試験の TN *MYD88*^{MUT} 被験者と TN *MYD88*^{WT} 被験者のプールデータの有効性解析（ザヌブルチニブ投与群）

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験では、合計 79 例の TN WM 被験者に、イブルチニブ（BGB-3111-302 試験のみ［18 例］）又はザヌブルチニブ（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-302 試験［61 例］）を投与した。本項では、BGB-3111-302 試験のコホート 1 でイブルチニブとザヌブルチニブを比較したデータ、BGB-3111-111 試験のデータ及び 3 試験の TN WM 被験者からプールした有効性データを示す。

BGB-3111-302 試験の TN 被験者に対する有効性

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、無作為化割付により、TN 被験者 18 例にイブルチニブを、19 例にザヌブルチニブをそれぞれ投与した（BGB-3111-302 CSR Table 14.1.1.2.1）。TN 集団における患者背景とベースライン特性は、イブルチニブを投与した被験者とザヌブルチニブを投与した被験者で全般にほぼ同じであったが、BGB-3111-302 CSR Section 11.2.1、Table 14.1.2.2.1、及び Table 14.1.2.3.1 に記載したように、TN 集団では年齢が高く、一般状態も悪く、診断から初回投与までの期間も短かった。また、TN 集団では NGS で評価した *CXCR4*^{WHIM} 変異にアンバランスが生じており、*CXCR4*^{WHIM} 被験者の割合はイブルチニブ投与群（5.6%）の方がザヌブルチニブ投与群（42.1%）より有利であった（Table 18）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック時点で、ザヌブルチニブを投与した TN 被験者では治験責任医師判定による反応が良好で、全奏効率は 100%、大奏効率は 89.5%、VGPR 又は CR 率は 36.8%であった。これに対応するイブルチニブ投与群の結果は数値的にかなり低く、全奏効率は 88.9%、大奏効率は 72.2%、VGPR 又は CR 率は 22.2%であった（Table 24）。

BGB-3111-111 試験の TN 被験者に対する有効性

BGB-3111-111 試験では、WM を有する被験者 21 例（TN：13 例）を登録し、ザヌブルチニブを投与した（Table 6）。パート 2 の Exposed Analysis Set の WM を有する被験者（19 例；TN：13 例）について IRC 及び治験責任医師判定による全奏効率を解析した。フォローアップ期間の中央値は 14.78 カ月であり、TN WM を有する被験者における IRC 及び治験責任医師判定による VGPR 又は CR、MRR 及び ORR 率はそれぞれ 15.4%、61.5%、92.3%であった（Table 8、Table 9）。

TN 被験者に対する有効性：ザヌブルチニブプールデータ

フォローアップ期間の中央値は 39.7 カ月において、ザヌブルチニブを投与した TN 被験者（Table 57 のプールデータ）での治験責任医師判定による反応は良好で、全奏効率は 98.4%（61 例中 60 例）、大奏効率は 82.0%（61 例中 50 例）、VGPR 又は CR 率は 29.5%（61 例中 18 例）であった。フォローアップ期間の中央値は 24.9 カ月であり、VGPR 及び CR レスポンダーは全員寛解が継続していた。大奏効のレスポンダー（50 例）の大奏効期間は中央値に達しなかった（フォローアッ

プ期間中央値：35.8 カ月）。12、24、36 カ月時点での無事象率は、それぞれ 89.2%（95% CI：75.9%～95.4%）、83.5%（95% CI：68.2%～91.9%）、77.3%（95% CI：60.3%～87.7%）と推定された。全奏効（MR 以上）を達成したレスポンダー60 例の全奏効期間は中央値に達さず（フォローアップ期間中央値：36.9 カ月）、12、24、36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 87.5%（95% CI：75.4%～93.8%）、82.5%（95% CI：68.8%～90.6%）及び 80.0%（95% CI：65.7%～88.9%）と推定された。

プールしたデータセットでは、61 例中 60 例で MYD88 変異状態のデータが得られ、50 例が *MYD88*^{MUT}、10 例が *MYD88*^{WT} と確認された。ザヌブルチニブを投与した TN *MYD88*^{MUT} 被験者ではフォローアップ期間の中央値は 39.6 カ月であり、全奏効率は 100%（50 例中 50 例）、大奏効率は 86.0%（50 例中 43 例）、VGPR 又は CR 率は 34.0%（50 例中 17 例）であった。TN *MYD88*^{WT} 被験者でフォローアップ期間の中央値は 44.7 カ月であり、全奏効率は 90.0%（10 例中 9 例）と高かった。しかし、WM では BTK 阻害薬の大奏効率が低い（Treon et al 2020b）ことと一致するように、TN *MYD88*^{WT} WM における大奏効率は 60.0%（10 例中 6 例）と低く、最良総合効果が VGPR であった被験者は 10 例中 1 例（10.0%）であった。

50 例中 43 例の *MYD88*^{MUT} レスポンダーでは大奏効期間は中央値に達せず、10 例中 6 例の *MYD88*^{WT} レスポンダーでは大奏効期間の中央値は 25.1 カ月であった（フォローアップ期間中央値はそれぞれ 34.3 カ月、36.9 カ月）。12、24、36 カ月時点での推定無事象率は、*MYD88*^{MUT} ではそれぞれ 92.9%（95% CI：79.5%～97.6%）、86.1%（95% CI：69.3%～94.1%）、86.1%（95% CI：69.3%～94.1%）であり、*MYD88*^{WT} では 12、24 カ月時点ともに 60.0%（95% CI：12.6%～88.2%）であった。

大奏効（MR 以上）を達成した *MYD88*^{MUT} 被験者 50 例中 50 例と *MYD88*^{WT} 被験者 10 例中 9 例での奏効期間のフォローアップ期間の中央値は 37.6 カ月、42.9 カ月であり、全奏効期間は、*MYD88*^{MUT} WM 集団では中央値に達せず、*MYD88*^{WT} WM 集団では中央値 41.1 カ月であった。12、24、36 カ月時点での無事象率は、*MYD88*^{MUT} 被験者（それぞれ 91.7%、85.5%、82.5%）の方が *MYD88*^{WT} 被験者（それぞれ 66.7%、66.7%、66.7%）より高かった（Table 57）。

Table 57: TN WM 被験者のプールしたデータにおける治験責任医師の総合評価によるザヌブルチニブの有効性（ITT／有効性解析対象集団）

	By Region		By Genotype		
	Japan (BGB-3111-111) (N = 13)	**Non-Japan (Other Studies) (N = 48)**	**MYD88 MUT [a] (N = 50)**	**MYD88 WT [b] (N = 10)**	**Total [c] (N = 61)**
Best Overall Response, n (%)					
Complete Response (CR)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Very Good Partial Response (VGPR)	2 (15.4)	15 (31.3)	16 (32.0)	1 (10.0)	17 (27.9)
Partial Response (PR)	6 (46.2)	26 (54.2)	26 (52.0)	5 (50.0)	32 (52.5)
Minor Response (MR)	4 (30.8)	6 (12.5)	7 (14.0)	3 (30.0)	10 (16.4)
Progressive Disease (PD)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (1.6)
VGPR or CR Rate, n (%)	2 (15.4)	16 (33.3)	17 (34.0)	1 (10.0)	18 (29.5)
95% CI	(1.9, 45.4)	(20.4, 48.4)	(21.2, 48.8)	(0.3, 44.5)	(18.5, 42.6)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	8 (61.5)	42 (87.5)	43 (86.0)	6 (60.0)	50 (82.0)
95% CI	(31.6, 86.1)	(74.8, 95.3)	(73.3, 94.2)	(26.2, 87.8)	(70.0, 90.6)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	12 (92.3)	48 (100.0)	50 (100.0)	9 (90.0)	60 (98.4)
95% CI	(64.0, 99.8)	(92.6, 100.0)	(92.9, 100.0)	(55.5, 99.7)	(91.2, 100.0)
Follow-up Time (Months) [d]					
Median (Q1, Q3)	14.8 (12.9, 17.4)	47.8 (35.8, 53.2)	39.6 (17.3, 53.1)	44.7 (20.0, 48.3)	39.7 (17.4, 51.6)
(Min, Max)	(10.2, 20.0)	(4.8, 59.9)	(4.8, 59.9)	(13.4, 51.6)	(4.8, 59.9)
Duration of CR or VGPR					
Number of Responders	2	16	17	1	18
Events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored, n (%)	2 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)	1 (100.0)	18 (100.0)
Follow-up Time (Months) [e]					
Median (95% CI)	6.9 (5.6, NE)	28.6 (13.6, 42.2)	24.9 (10.9, 42.2)	24.8 (NE, NE)	24.9 (12.8, 41.4)
Range	(5.6, 8.3)	(0.0, 55.3)	(0.0, 55.3)	(24.8, 24.8)	(0.0, 55.3)
Duration of Major Response (PR or Better)					
Number of Responders	8	42	43	6	50
Events, n (%)	0 (0.0)	10 (23.8)	6 (14.0)	4 (66.7)	10 (20.0)
Censored, n (%)	8 (100.0)	32 (76.2)	37 (86.0)	2 (33.3)	40 (80.0)
Follow-up Time (Months) [e]					
Median (95% CI)	8.8 (5.6, 13.9)	38.4 (32.7, 46.0)	34.3 (28.3, 45.1)	36.9 (0.0, NE)	35.8 (31.0, 44.1)

	By Region		By Genotype		
	Japan (BGB-3111-111) (N = 13)	**Non-Japan (Other Studies) (N = 48)**	**MYD88 MUT [a] (N = 50)**	**MYD88 WT [b] (N = 10)**	**Total [c] (N = 61)**
Range	(5.6, 14.0)	(0.0, 59.0)	(0.0, 59.0)	(0.0, 36.9)	(0.0, 59.0)
Duration of Major Response (Months) [f]					
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (48.3, NE)	NR (48.3, NE)	25.1 (3.5, NE)	NR (48.3, NE)
Range	(5.6+, 14.0+)	(0.0+, 59.0+)	(0.0+, 59.0+)	(0.0+, 36.9+)	(0.0+, 59.0+)
Event Free Rate at, % (95% CI) [g]					
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	90.0 (75.5, 96.1)	92.9 (79.5, 97.6)	80.0 (20.4, 96.9)	91.7 (79.3, 96.8)
12 Months	100.0 (100.0, 100.0)	87.4 (72.2, 94.5)	92.9 (79.5, 97.6)	60.0 (12.6, 88.2)	89.2 (75.9, 95.4)
24 Months	NE (NE, NE)	81.8 (65.5, 90.9)	86.1 (69.3, 94.1)	60.0 (12.6, 88.2)	83.5 (68.2, 91.9)
36 Months	NE (NE, NE)	75.7 (58.3, 86.6)	86.1 (69.3, 94.1)	20.0 (0.8, 58.2)	77.3 (60.3, 87.7)
48 Months	NE (NE, NE)	75.7 (58.3, 86.6)	86.1 (69.3, 94.1)	NE (NE, NE)	77.3 (60.3, 87.7)
Duration of Overall Response (MR or Better)					
Number of Responders	12	48	50	9	60
Events, n (%)	0 (0.0)	13 (27.1)	8 (16.0)	5 (55.6)	13 (21.7)
Censored, n (%)	12 (100.0)	35 (72.9)	42 (84.0)	4 (44.4)	47 (78.3)
Follow-up Time (Months) [e]					
Median (95% CI)	9.7 (5.6, 13.8)	45.9 (36.7, 48.8)	37.6 (14.0, 47.2)	42.9 (12.9, NE)	36.9 (31.2, 47.1)
Range	(3.7, 14.0)	(0.0, 59.0)	(0.0, 59.0)	(3.7, 48.8)	(0.0, 59.0)
Duration of Overall Response (Months) [f]					
Median (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (49.2, NE)	NR (49.2, NE)	41.1 (3.7, NE)	NR (49.2, NE)
Range	(3.7+, 14.0+)	(0.0+, 59.0+)	(0.0+, 59.0+)	(3.7, 48.8+)	(0.0+, 59.0+)
Event Free Rate at, % (95% CI) [g]					
6 Months	100.0 (100.0, 100.0)	87.1 (73.6, 94.0)	91.7 (79.2, 96.8)	77.8 (36.5, 93.9)	89.6 (78.3, 95.2)
12 Months	100.0 (100.0, 100.0)	84.8 (70.8, 92.5)	91.7 (79.2, 96.8)	66.7 (28.2, 87.8)	87.5 (75.4, 93.8)
24 Months	NE (NE, NE)	80.1 (65.1, 89.1)	85.5 (70.1, 93.4)	66.7 (28.2, 87.8)	82.5 (68.8, 90.6)
36 Months	NE (NE, NE)	77.6 (62.3, 87.3)	82.5 (66.2, 91.4)	66.7 (28.2, 87.8)	80.0 (65.7, 88.9)
48 Months	NE (NE, NE)	70.9 (53.8, 82.6)	82.5 (66.2, 91.4)	22.2 (1.1, 60.8)	73.1 (56.3, 84.3)

Source: ADSL, ADRS, ADTTE. Data cutoff: 11JAN2021(210), 31MAR2021(AU-003), 21JUN2022(302), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; MR, minor response; NE, not estimable; NR, not reached; PR, partial response; VGPR, very good partial response; +, censored.
[a] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 1, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Only mutation L265P were included.

[b] Included Studies BGB-3111-302 Cohort 2, BGB-3111-AU-003 and BGB-3111-111; Mutations other than L265P were included.
[c] Included MYD88 mutant (MUT), MYD88 wild type (WT), and MYD88 unknown (UNK) patients.
[d] 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.
[e] Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
[f] Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
[g] Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
[redacted].rtf

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量を支持するためのポピュレーション PK 及び曝露－反応解析については Module 2.7.2 に示す。

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

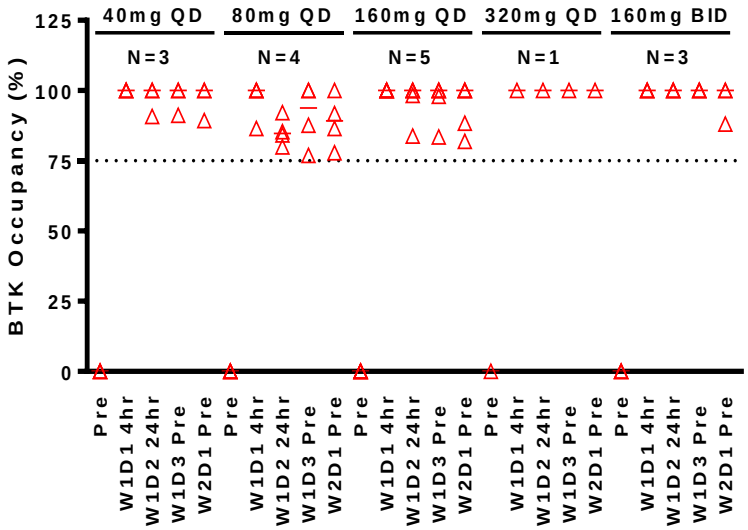
BGB-3111-AU-003 試験では、B 細胞性悪性腫瘍被験者を対象に、40～320 mg を 1 日 1 回及び 160 mg を 1 日 2 回の用量範囲で、末梢血単核細胞（PBMC）におけるザヌブルチニブによる BTK 占有率を標的関与のマーカーとして評価した。

PBMC における BTK 占有率は 43 例（パート 1 で 16 例、パート 2 で 27 例）で評価可能であった（注：被験者の一部は WM 以外の B 細胞性悪性腫瘍）。

パート 1 では、ザヌブルチニブ 40 mg 以上を 1 日 1 回投与した被験者から得たすべてのサンプルで BTK 占有率は 75%超であった（Figure 22）。投与 2 週時の投与 1 日目（投与前）までの各時点における BTK 占有率の中央値はいずれの用量でも 100%に近かったが、80 mg 1 日 1 回の投与では、すべての投与後時点で BTK 占有率が 80%超であった。全体として、検討した用量範囲全体（40～320 mg）で PBMC の BTK が完全に占有されることが示された。

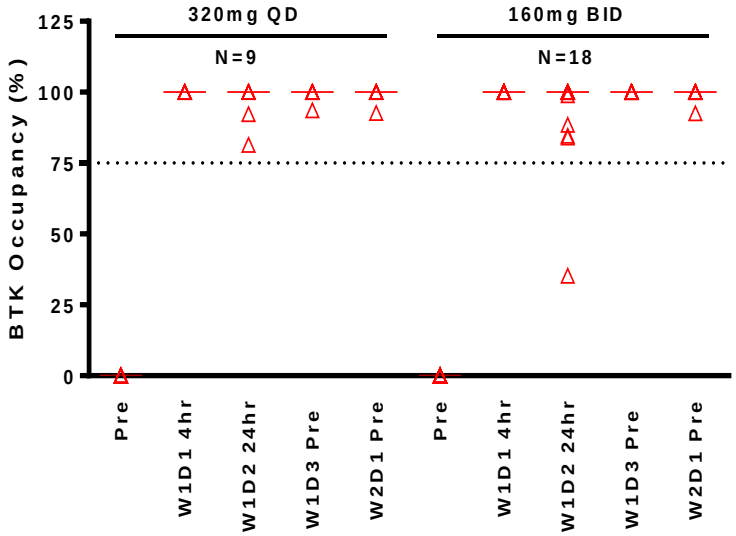
パート 2 では、320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回を投与した被験者から更に PBMC サンプルを採取し、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与による BTK 占有率の特徴を解析した。この結果、2 例（320 mg を 1 日 1 回投与した被験者 1 例と 160 mg を 1 日 2 回投与した被験者 1 例）を除き、評価したほぼすべてのサンプルで BTK 占有率は 80%超であった。投与 2 週時の投与 1 日目までの各時点での BTK 占有率の中央値は、投与スケジュールに関わらずほぼ 100%であった（Figure 23）。

Figure 22: 末梢血単核細胞における BTK 占有率 ー BGB-3111-AU-003 試験（パート 1）



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

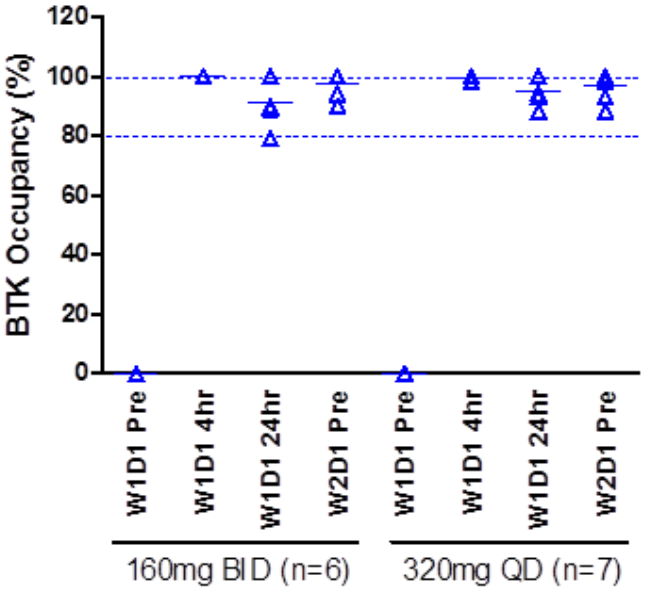


Source: Figure 7.4.2 of the BGB-3111-AU-003-PD-01 Report.
Note: Median values are shown as lines through the individual triangles.
Abbreviations: BID, twice daily; BTK, Bruton tyrosine kinase; hr, hour(s); N, number of patients; Pre, predose; QD, once daily; W1D1, Week 1 Day 1; W1D2, Week 1 Day 2; W1D3,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

4.1.2. BGB-3111-1002 試験

BGB-3111-1002 試験は、B 細胞性腫瘍の中国人患者を対象としてザヌブルチニブの安全性、忍容性、PK、薬力学を評価することを目的とした第 1 相臨床試験であった。ザヌブルチニブの薬力学は 160 mg 1 日 2 回投与と 320 mg 1 日 1 回投与について評価した。薬力学データは当該試験のパート 1 に登録した 21 例全員から収集した。PBMC は、投与 1 週時の投与 1 日目と 2 日目及び投与 2 週時の投与 1 日目に採取した。BTK 占有率は 13 例の PBMC サンプルで評価可能であった。単回投与でも反復投与でも、定常状態での血漿中トラフ濃度で PBMC 中の BTK 占有率は 80%超であった（Figure 24）。

Figure 24: B 細胞性悪性腫瘍被験者にザヌブルチニブを単回投与又は反復投与（1 日 1 回又は 2 回投与）したときの PBMC サンプルにおける BTK 占有率 ー 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.

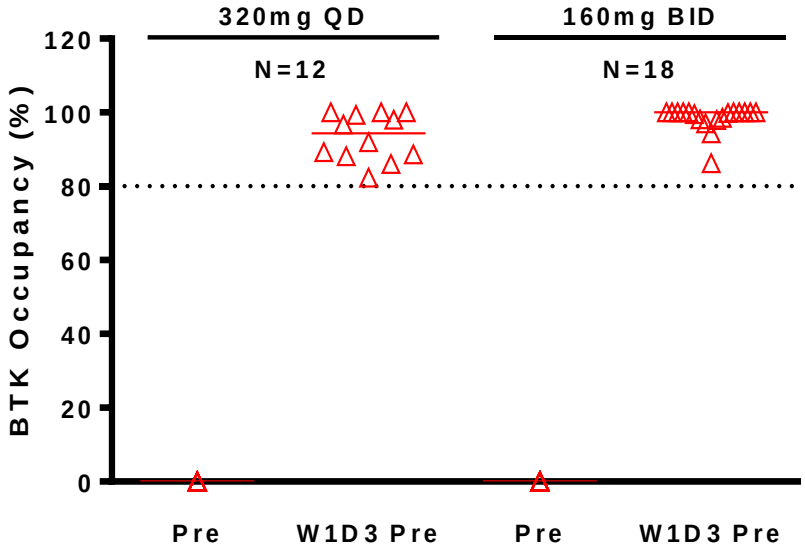
4.2. リンパ節における BTK 占有率

BGB-3111-AU-003 試験では、投与 1 週時の投与 1 日目の投与前と投与 3 日目の投与前にリンパ節サンプルを対で採取し、B 細胞性腫瘍被験者に 320 mg を 1 日 1 回投与したときと 160 mg を 1 日 2 回投与したときの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 に参加した被験者 30 例から得た対の生検で評価した。

リンパ節における BTK 占有率は、評価したすべてのサンプルで 80%超であり、BTK 占有率の中央値は 320 mg 1 日 1 回群（12 例）で 94%、160 mg 1 日 2 回群（18 例）で 100%に達していた（p=0.0189、Mann Whitney の正確検定）（Figure 25）。

占有率が 90%超であった被験者の割合は、160 mg 1 日 2 回群で 94%、320 mg 1 日 1 回群で 58%であった（p=0.026、フィッシャーの正確検定）。1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与との比較から、治験薬の定常状態での血漿トラフ濃度でリンパ節組織において一貫かつ持続した BTK 占有が見られたことから、検証的試験である BGB-3111-302 試験で 160 mg 1 日 2 回投与を更に評価することが支持された。

Figure 25: リンパ節における BTK 占有率 ー 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

WM を有する被験者に対して提案される投与レジメンは 1 日投与量 320 mg である（160 mg、1 日 2 回投与を予定）。このレジメンは、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-302 試験から得た安全性、有効性、PK、及び薬力学（BTK 占有率データ）の結果全体に基づいている。

BGB-3111-AU-003 試験の用量漸増パートにおいて、40、80、160、320 mg 1 日 1 回の投与レジメン、及び 160 mg 1 日 2 回の投与レジメンで投与したとき、最大耐用量に達せず、用量制限毒性もみられなかった。また、すべての用量で、PBMC の BTK がほぼ完全に占有された（Section 4.1）。リンパ節組織における BTK 占有率は、160 mg 1 日 2 回投与と 320 mg 1 日 1 回投与で評価した（Section 4.2）。160 mg 1 日 2 回投与では、定常状態のトラフで BTK 占有率の中央値が 100%、320 mg 1 日 1

回投与では 94%となった。標的組織における阻害を最大化するために、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-111 試験及びこの他に実施中の第 2/3 相臨床試験では 160 mg 1 日 2 回投与が使用されてきた。第 3 相検証的臨床試験である BGB-3111-302 試験の結果（Section 2.3.4）から得られた WM 被験者における効果の主要エビデンスに基づき、提案される 160 mg 1 日 2 回投与が支持される。

BGB-3111-302 試験の結果の他に、現在では 160 mg 1 日 2 回投与についても 320 mg 1 日 1 回投与についても広範囲な経験があり、いずれの投与スケジュールでも高レベルの活性がみられ、より低い用量のザヌブルチニブと比べても忍容性プロファイルが損なわれないことが示されている。BGB-3111-AU-003 試験では、全奏効率（97.9%と 90.9%）は、160 mg 1 日 2 回投与と 320 mg 1 日 1 回投与の被験者でほぼ同じであった。VGPR／CR 率は、160 mg を 1 日 2 回投与した被験者で 48.9%（47 例中 23 例）、320 mg を 1 日 1 回投与した被験者で 31.8%（22 例中 7 例）であった（Tam et al 2021）。VGPR 率は 320 mg 1 日 1 回群の方が数値的に低かったが、いずれの群も被験者数は少なかった。VGPR／CR 率が 320 mg 1 日 1 回群と 160 mg 1 日 2 回群で異なるというエビデンスはない（Tam et al 2021）。種々の B 細胞性腫瘍（CLL、MCL、WM、FL など）を有する被験者において、検討したすべての用量レベル（40～320 mg）で客観的奏効が観察された。MCL 及び WM 患者では、1 日 1 回投与レジメンと 1 日 2 回投与レジメンの全奏効率は数値上同等であった（Tam et al 2021）。BGB-3111-AU-003 試験（WM を有する被験者とその他の B 細胞性悪性腫瘍を有する被験者を含む）の安全性解析対象集団において、2 レジメン間に有害事象に関する顕著な差はなかった（Ou et al 2021）。投与レジメン別の有害事象の概要については、BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.1.2.1.1（パート 1）と Table 14.3.1.2.1.2（パート 1 と 2 を総合した結果）に記載されている。

この他のデータも、WM を有する被験者に対する選択肢として 160 mg 1 日 2 回投与レジメンの他に 320 mg 1 日 1 回レジメンを支持している。320 mg、1 日 1 回の投与では、PBMC 及びリンパ節組織で持続的かつ深い BTK 阻害も観察された（Section 4.1、Section 4.2）。1 日合計量は 320 mg で同じであり PK は線形であるため、320 mg 1 日 1 回投与スケジュールでも 160 mg 1 日 2 回投与スケジュールでも曝露量／AUC はほぼ同じになる。曝露反応解析は、PK 曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$、血漿中最高濃度［C_{max}］、血漿中最低濃度［C_{min}］）と安全性評価項目（注目すべき有害事象）の間に明らかな曝露反応関係はないことを示している。ザヌブルチニブの曝露量と有害事象（血球減少症、感染、出血など）の間に有意な関連はなかった。320 mg 1 日 1 回投与では C_{max} が高かったが、有害事象発現率が高くなることはなかった（Module 2.7.2）。更に、WM の被験者を対象に実施した曝露反応解析から（Module 2.7.2 及び BGB-3111-CP-007 Report）、有効性（MRR、ORR など）は C_{max} 及び C_{min} の顕著な影響を受けないと考えられるため、両レジメンは 1 日合計量及び AUC が同じであることから、320 mg 1 日 1 回投与レジメンでの奏効率は、160 mg 1 日 2 回投与レジメンと同等となることが予想される。

国内試験である BGB-3111-111 試験でもザヌブルチニブの 1 日合計量を 320 mg（160 mg、1 日 2 回）としたが、日本人集団における PK に日本人以外の集団との差は認められなかった。日本人 WM 患者における 1 日合計量 320 mg の有効性及び安全性の結果は、海外試験と一致していた。

ここに要約したデータは全体としてなお、WM 患者に対する予定用量である 1 日合計量 320 mg（160 mg 1 日 2 回投与又は 320 mg 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した BTK 占有率、WM 被験者における高い全奏効率、及び良好な安全性及び忍容性プロファイルに基づいている。ただし、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、及び既知もしくは新規に特定された PK の差が日本人集団と非日本人集団の間で認めなかったことを考慮し、日本人 WM 患者における予定投与レジメンは 160 mg 1 日 2 回投与とする。

これらの解析の詳細を、Module 2.7.2「臨床薬理試験の概要」に示す。

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、効果の経時的変化で示すことができ、カプラン・マイヤー法を使用した有効性評価項目事象までの時間の生存曲線をグラフに描くことで最もよく記述することができる（米国 FDA、業界向けガイダンス：Integrated Summary of Effectiveness、US FDA 2015）。BGB-3111-302 試験では、PFS、全生存率、奏効期間などの評価項目について、事象までの時間のカプラン・マイヤー分布を提示し、WM を有する被験者におけるザヌブルチニブの効果の持続性を支持した。経時的な用量の変更と長期的有効性の関係は、RDI が低くなったときに PFS に及ぼす影響によって評価した。

5.1. 奏効期間

BGB-3111-302 試験の**コホート 1** では、総合評価による VGPR 又は CR の期間は、全体集団で、試験治療が奏効した被験者ではいずれの投与群でも中央値に達しなかった（Table 54）。これは、VGPR 又は CR 期間のフォローアップ期間の中央値のイブルチニブで 34.5 カ月、ザヌブルチニブで 37.1 カ月に基づく（Table 54）。

被験者全体での無事象率は全般にイブルチニブの方がザヌブルチニブよりも低かった。被験者全体では、総合評価で VGPR 又は CR を達成した被験者において 12、24、36 カ月時点での無事象率はイブルチニブ投与群ではそれぞれ 86.0%、80.9%、68.7%、ザヌブルチニブ投与群ではそれぞれ 100%、91.1%、83.3%であった。

BGB-3111-302 試験の**コホート 2** で治験薬が奏効した被験者全体では、CR 又は VGPR のフォローアップ期間の中央値（35.9 カ月）においては、総合評価による VGPR 又は CR 期間は中央値に達しなかった。（Table 54）。

BGB-3111-210 試験では、VGPR 又は CR 期間のフォローアップ期間の中央値は 27.6 カ月であった。最終データベースロック日時点で、VGPR 又は CR 期間については中央値に達しなかった。VGPR 又は CR を達成した被験者の 6、12 カ月時点での無事象率はそれぞれ 91.7%、75.0%と推定された（Table 54）。

BGB-3111-AU-003 試験では、治験薬が奏効した WM 被験者全体で、VGPR 又は CR のフォローアップ期間（41.4 カ月）においては、VGPR 又は CR 期間は中央値に達していなかった（Table 54、Table 47）。

BGB-3111-AU-003 CSR Figure 14.2.1.2.2.1 及び Figure 14.2.1.2.2.3 に、最良効果が VGPR 又は CR であった被験者及び大奏効を達成した被験者について、奏効期間のカプラン・マイヤー分布を示す。

BGB-3111-111 試験では、VGPR 又は CR 期間のフォローアップ期間の中央値は 5.6 カ月であった。データカットオフ日時点で、CR 又は VGPR 期間は中央値に達していなかった。VGPR 又は CR を達成した被験者の 6 カ月時点での無事象率は 100%と推定された（Table 54）

MYD88^{MUT}被験者又は*MYD88*^{WT}被験者のいずれにおいても、総合評価による VGPR 又は CR 期間は中央値に達していなかった（Table 54）。*MYD88*^{MUT}被験者と*MYD88*^{WT}被験者について、VGPR 又は CR のフォローアップ期間の中央値は 32.5 カ月と 35.9 カ月であった。VGPR 又は CR を達成した被験者について、12、24 カ月時点での無事象率は、*MYD88*^{MUT}被験者ではそれぞれ 89.7%、83.8%、*MYD88*^{WT}被験者ではそれぞれ 100.0%、63.6%であった。

WM 集団全体でのフォローアップ期間の中央値は 34.1 カ月であった。VGPR 又は CR を達成した被験者の 12、24 カ月時点での無事象率はそれぞれ 91.3%、81.4%と推定された（Table 54）。

5.2. 無増悪生存期間

BGB-3111-302 試験の**コホート 1** では、フォローアップ期間の中央値（イブルチニブ投与群：49.3 カ月［範囲：0.0～59.4 カ月］、ザヌブルチニブ投与群：48.9 カ月［範囲：0.0～59.9 カ月］）において、被験者全体でイブルチニブ投与群及びザヌブルチニブ投与群のいずれでも PFS は中央値に達していなかった（Table 55、Table 28）。被験者全体での 12、24、36 カ月時点の無事象率は、イブルチニブでそれぞれ 89.4%、80.6%、74.8%、ザヌブルチニブでそれぞれ 93.9%、88.5%、78.3%と推定された。

用量の変化が PFS に及ぼす影響を評価するために、事象前又は PFS を打ち切った日以前の、試験中のそれぞれの日において、被験者が実際に使用した用量の累積と予想される累積用量を計算した。この解析では、実際の累積用量は PFS 終了時までに（事象が生じるまで又は打ち切りまで）投与した用量の合計と定義し、予想される累積用量は割付けた用量（ザヌブルチニブについては 160 mg 1 日 2 回、イブルチニブについては 420 mg 1 日 1 回）に投与開始からの日数を掛け合わせた積と定義した。RDI は、上記の 2 値の比（実際の累積用量／期待される用量）であり、投与中止も考慮した。

BGB-3111-302 試験の**コホート 2** では、12、24 カ月時点での総合評価での無事象率はそれぞれ 73.1%、61.5%であった（Table 55）。

BGB-3111-210 試験では、PFS のフォローアップ期間の中央値は 33.1 カ月（範囲：1.9～36.2 カ月）であった。最終データベースロック日時点で PFS は中央値に達していなかった（Table 40、Table 55）。

12、24 カ月時点での無増悪生存率はそれぞれ 68.1%、60.5%と推定された。治験責任医師の総合評価による PFS のカプラン・マイヤープロットを Figure 18 に示す。

BGB-3111-AU-003 試験では、PFS についてフォローアップ期間は最長 71.5 カ月超、中央値は 48.1 カ月であったが、中央値には達しなかった（Figure 21、Table 55、Table 48）。12、24、36 カ月時点での無事象率は、それぞれ 88.9%、80.1%、75.5%と推定された。

BGB-3111-111 試験では、PFS のフォローアップ期間の中央値は 11.1 カ月（範囲：0.9～16.7 カ月）であった。データカットオフ日時点で、PFS は中央値に達しなかった（Table 55）。

MYD88^{MUT} 被験者については、フォローアップ期間の中央値（46.0 カ月［範囲：0.0～69.0 カ月］）において、PFS の中央値には達していなかった。*MYD88*^{WT} 被験者については、フォローアップ期間の中央値（47.9 カ月［範囲：1.0～71.6 カ月］）において、PFS の中央値は 45.8 カ月であった（Table 55）。12、24、36 カ月時点での無事象率は、*MYD88*^{MUT} 被験者についてはそれぞれ 88.7%、82.5%、73.6%、*MYD88*^{WT} 被験者についてはそれぞれ 72.1%、59.9%、54.9%と推定された。

WM 集団全体で、フォローアップ期間の中央値は 46.6 カ月（範囲：0.0～71.6 カ月）であった。12、24、36 カ月時点の無事象率はそれぞれ 86.3%、78.7%、70.9%と推定された（Table 55）。

5.3. 全生存期間

BGB-3111-302 試験の**コホート 1** では、フォローアップ期間の中央値（イブルチニブ投与群で 49.9 カ月、ザヌブルチニブ投与群で 50.1 カ月、範囲はそれぞれ 0.5～59.4 カ月と 0.4～60.3 カ月）において、被験者全体のいずれの投与群でも、全生存期間は中央値に達しなかった（Table 56、Table 34）。被験者全体での 12、24、36、48 カ月時点での無事象率は、イブルチニブでそれぞれ 93.9%、91.8%、85.2%、82.7%、ザヌブルチニブでそれぞれ 97.0%、90.7%、87.5%、86.4%と推定された。

BGB-3111-302 試験の**コホート 2** では、被験者全体でフォローアップ期間の中央値（48.3 カ月、範囲：2.3～55.0 カ月）において、全生存期間は中央値に達しなかった（Table 56、Table 35）。12、24 カ月時点での無事象率はそれぞれ 96.2%、88.1%であった。

BGB-3111-210 試験では、フォローアップ期間（中央値 33.2 カ月、範囲 3.2～36.5 カ月）中に、全生存期間は中央値に達しなかった（Table 56）。12、24 カ月時点での全生存率はそれぞれ 90.5%、87.8%であった。

BGB-3111-AU-003 試験では、フォローアップ期間（中央値 51.5 カ月、範囲：4.4～71.9 カ月）中に、全生存期間は中央値に達しなかった（Table 56）。WM 被験者全体で 12、24、36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 97.3%、93.1%、86.0%であった。

BGB-3111-111 試験では、WM 被験者全体でフォローアップ期間の中央値 14.3 カ月（範囲：5.3～19.4 カ月）において、全生存期間は中央値に達しなかった。12 カ月時点での無事象率は 94.7%と推定された（Table 56）。

MYD88^{MUT} 被験者については、フォローアップ期間の中央値 46.5 カ月（範囲：0.4～71.8 カ月）において、全生存期間は中央値には達していなかった。*MYD88*^{WT} 被験者については、フォローアップ期間の中央値 47.9 カ月（範囲：2.3～71.9 カ月）において、全生存期間の中央値は 54.6 カ月であった（Table 56）。12、24、36 カ月時点での無事象率は、*MYD88*^{MUT} 被験者についてはそれぞれ

95.7%、90.2%、85.5%、*MYD88*^{WT} 被験者についてはそれぞれ 95.3%、90.5%、82.1%と推定された（Table 56）。

WM 集団全体では、フォローアップ期間の中央値は 46.9 カ月（範囲 0.4～71.9 カ月）とほぼ同じであった。12、24、36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 95.8%、90.6%、85.4%と推定された（Table 56）。

6. 考察及び結論

本概要には、第 1/2 相臨床試験である BGB-3111-111 試験、第 3 相検証的臨床試験である BGB-3111-302 試験、及び探索的試験である BGB-3111-AU-003 試験と BGB-3111-210 試験から得たデータが含まれている。これらのデータは、治療ラインや MYD88 変異状態及び CXCR4 変異状態に関わらず、ザヌブルチニブは WM を有する患者に対して明らかに有効でありベネフィットがあることを示している。ザヌブルチニブを投与すると、IgM が迅速かつ深く持続的に減少し、全奏効率、大奏効率、VGPR 及び CR 率は高く、生活の質が改善され、症状が消失し、反応の質と PFS はイブルチニブより良好である傾向を示している。これらの差別化ポイントは、BGB-3111-302 試験の主要解析（2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ）で明らかになり、より強固なものとなっていった（20■年■月■日の最終データベースロック時点）。以下の項では、文献との関連でデータを説明し要約する。

反応の深さという臨床的ベネフィット

WM では、罹患率と死亡の大半は IgM の過剰生産に直接関連している。IgM の血清中レベル、生理化学的及び免疫学的特性に応じて、IgM 産生に関連する疾患として、過粘稠症候群、IgM ニューロパチー、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、後天的フォンウィルブランド病、稀ではあるが腎不全、及び抗リン脂質抗体症候群による血栓症などが挙げられる（Dreyling and Williams 2014）。過粘稠症候群は最も著明な特徴で、15%の患者にみられ、モノクローナル IgM 濃度が高いため（30～40 g/L）赤血球粘稠性が生じ、エリスロポエチンの産生が低下する（Dreyling and Williams 2014）。クリオグロブリン血症は 10%～20%の患者に生じ、寒冷に伴いモノクローナル IgM が沈着して血流が障害され、末梢に壊死が生じる（Dreyling and Williams 2014; Treon 2015）。更に、20%～25%の WM 患者では末梢性ニューロパチーが生じる（Yun et al 2017）。そのため、WM における治療の目的は IgM を迅速に深く、持続的に減少させ、IgM の直接作用を最小化することである。より経時的に血清中 IgM が大きく減少すれば、より良好にな反応が得られる。

WM における治療への反応は、IWWM が開発したガイドラインに基づき、やや恣意的に分類される。血清中 IgM の 25%以上の減少は小奏効、50%以上の減少は部分奏効（PR）、治療後に IgM 値が正常になれば（かつ血清中モノクローナル IgM が検出されなければ）CR とされる（Weber et al 2003）。第 6 回 IWWM 会議において、血清中 IgM の 90%以上の低下と髄外病変の縮小と定義された新しい奏効カテゴリーとして VGPR が採用された（Owen et al 2013）。この追加により、VGPR の PFS に対する予測因子としての価値、及び PFS に関する VGPR（IgM の 90%以上の低下）と PR（50%以上、90%未満の低下）の違いが認識された（Owen et al 2013）。WM における化学免疫療法では、PFS 転帰は VGPR を達成した患者と完全奏効を達成した患者との間で同等である（Treon et al 2011）。最近のデータでは、PR 又は VGPR を達成した患者は小奏効又は安定であった患者に比べ、PFS 及び次の治療までの時間（TTNT）が長いことが示されている（Paludo et al 2018）。このことは、イブルチニブを投与した患者では、6 カ月時点での MRR が PFS の代替と考えられることを示す

データによっても裏付けられる（Castillo et al 2019）。これらの結果は、多発性骨髄腫など、免疫グロブリン血症を伴う他の疾患で、部分奏効に比べ VGPR は明らかに予測因子として有用であることとも一致している（Moreau et al 2011）。

要約すると、これらのデータから以下が示唆される：（1）血清中 IgM の減少（IWWM 奏効規準の基本的根拠）が WM の疾患による負担に対処するために必要であり、直接的な臨床的意義を有する、（2）血清中 IgM 値をベースライン値の 10%未満に減少させること（VGPR）は、化学免疫療法による PFS 転帰の改善と相関し、このことは他の療法にも外挿できると考えられる、（3）BTK 阻害薬療法開始から 6 カ月時点における大奏効の達成と維持など、他の尺度も PFS と関連する可能性がある。全体としてこれらのデータから、反応の深さには臨床的ベネフィットがあることが示唆され、WM における治療の成功を評価するには、VGPR と CR 率が意味のある臨床的評価項目として使用できることが支持される。

ザヌブルチニブの奏効率

BGB-3111-302 試験では、有効性の主要解析時点でフォローアップ期間の中央値は 19.4 カ月であり、IRC 判定に基づくとザヌブルチニブとイブルチニブによる全奏効率（小奏効以上の奏効率）（ザヌブルチニブが 94.1%、イブルチニブが 92.9%）、及び大奏効率（PR 以上、77.5%と 77.8%）はそれぞれほぼ同じであった。コホート 1 の ITT 解析対象集団において IRC が評価した最良総合効果が VGPR 又は CR であった被験者はザヌブルチニブ投与群で 28.4%、イブルチニブ投与群で 19.2%であった（両側 p=0.0921）。本試験の主要仮説検定であった R/R 解析対象集団における優越性の両側 p 値は 0.1160 であった（Table 22）。統計的に有意な優越性には達しなかったが、数値的にはザヌブルチニブの方がイブルチニブより優れている傾向が示され、この臨床的意義は、有効性の副次的評価項目でも一致した方向性がみられたことによって支持された。実際、治験責任医師判定による VGPR 又は CR 率について両側記述 p 値は 0.05 未満（p=0.0437）であり、ザヌブルチニブはイブルチニブより優れていた（BGB-3111-302 CSR [data cutoff date of 31 August 2019] Section 11.4.1.1.2）。IRC 判定による VGPR と治験責任医師判定による VGPR の一致率はザヌブルチニブについては 100%、イブルチニブについては 98%、両群の最良総合効果については約 94%であった。

BTK 阻害薬療法を考慮するときに予後不良因子として知られている *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者について、本試験開始時には標準的なアッセイがなかったため、無作為化時の層別化にサンガーシーケンシングを用いたことにより、投与群間にアンバランスが生じた。サンガー法による *CXCR4*^{WHIM} の結果に基づいて層別化し両群で VGPR 又は CR 率を推定したが、アンバランスにより生じた群間差は適切には補正されなかった。そのため、CXCR4 変異状態を NGS で解析し、層別化 CMH 検定を再度行った。この結果、推定される VGPR 又は CR 率の差は R/R 集団でも被験者全体でも拡大し、それぞれ 11.2%（p=0.1031）と 11.6%（p=0.0624）となった（Section 2.3.4.1）。治験責任医師の総合評価による VGPR 率についても調整した結果、R/R 集団で 12.9%（p=0.0529）から 13.6%

（p=0.0427）、被験者全体で 12.1%（p=0.0437）から 13.7%（p=0.0257）と VGPR 率の差が拡大した（社内資料）。

更にフォローアップを継続したところ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック時点では治験責任医師による奏効の評価の差は更に広がった。ORR（95.1% vs. 93.9%）と MRR（82.4% vs. 80.8%）は同等で、VGPR 又は CR の値は高くなった（38.2% vs. 25.3%。p=0.0374）。R/R 集団と TN 集団でも同様の結果となり、R/R 集団では ORR が 94.0% vs. 95.1%、MRR が 80.7% vs.82.7%、VGPR 又は CR が 38.6% vs. 25.9%（p=0.0601）、TN 集団では ORR が 100% vs. 88.9%、MRR が 89.5% vs. 72.2%、VGPR 又は CR が 36.8% vs. 22.2%となった（BGB-3111-302 CSR Table 14.2.1.3.1）。

BGB-3111-111 試験のデータから、更に、上述したザヌブルチニブのプロファイルが、1 日総用量 320 mg を日本人集団に投与した場合も同様であることが裏付けられた。TN WM 被験者と WM 被験者全体の ORR はいずれもヒストリカルコントロール（52%）と比べて統計的有意差があった（TN：片側 p = 0.0026、全体：片側 p < 0.0001）。

全試験（BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-210 試験）のデータをプールして解析すると、TN 集団（61 例）及び WM 被験者全体（263 例）での ORR はそれぞれ 98.4%、91.3%、MRR は 82.0%、77.6%、VGPR 又は CR 率は 29.5%、38.4%であった（Table 57 及び Table 52）。

IgM の減少

IgM 産生に関連する疾患としては、過粘稠症候群、IgM ニューロパチー、クリオグロブリン血症、寒冷凝集素症、後天性フォンウィルブランド病、稀ではあるが腎不全、及び抗リン脂質抗体症候群による血栓症などが挙げられる。ゆえに、VGPR/CR が達成されると上記のとおりより大きな臨床的ベネフィットが得られるが、IgM のより大幅な減少を連続的に達成しかつ長期的に減少を維持できれば、カテゴリー分けされた奏効（例えば VGPR であれば 90%以上減少というカットオフ）を単に期間を問わず達成するよりも大きな臨床的ベネフィットが得られるはずである。ザヌブルチニブは、より大きくより持続的な IgM 減少を継続的に達成した。2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ時点の主要解析で、対数尺度で IgM のベースラインからの減少は、反復測定線形混合モデル（p=0.0314）でも AUC のノンパラメトリック比較でも（p=0.0370）、ザヌブルチニブ投与群の方が大きかった。この結果は R/R 解析対象集団でも一致しており、その後の追加フォローアップでも維持された。したがって、ザヌブルチニブの投与により、臨床症状の緩和につながる IgM の減少が、より迅速かつ持続的に認められており、WM においてザヌブルチニブには明らかな臨床的ベネフィットがあることが示された。

奏効の持続性 － 臨床的ベネフィットを支持する DOR と PFS

ザヌブルチニブ療法で達成された奏効は、4 試験でいずれも持続的であった。BGB-3111-302 試験では、無事象率はイブルチニブ投与群及びザヌブルチニブ投与群で大奏効を達成した被験者全体で

90%超であった。コホート 1 では、20■ 年■ 月■ 日の最終データベースロック時点で、被験者全体及び R/R 被験者のいずれも、治験薬が奏効した被験者における総合評価による VGPR 又は CR の期間及び大奏効期間は、イブルチニブ投与群の R/R 被験者（大奏効期間中央値：53.5 カ月）を除き、中央値に達しなかった。

BGB-3111-111 試験では、奏効は持続的で、WM 被験者全体で、IRC 判定による全奏効を達成した被験者の 12 カ月時点での推定無事象率は、93.3%であった。奏効期間は中央値に達しなかった。全奏効を達成した被験者 18 例中 1 例のみが進行していた。治験責任医師判定による全奏効を達成した被験者の 12 カ月時点での推定無事象率は、TN WM 被験者、R/R WM 被験者ともに 100%であった。奏効期間は中央値に達しなかった。全奏効を達成した被験者 18 例中、治験責任医師判定による進行が認められた又は死亡した被験者はいなかった。

BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-210 試験に登録した被験者を含めると、WM 集団全体でフォローアップ期間の中央値は 34.1 カ月で、24 及び 48 カ月時点での無事象率は、VGPR 又は CR を達成した被験者でそれぞれ 81.4%、69.3%であった。BGB-3111-302 試験は PFS の有意差を示す検出力は設定していないが、48 カ月時点でのランドマーク無増悪率はザヌブルチニブの方がイブルチニブより良好な傾向であった。48 カ月時点で R/R 集団での無事象率は、ザヌブルチニブ投与群で 78.2%、イブルチニブで 63.8%、WM 集団全体では 78.3%と 67.3%であった（Table 28）。更に、イブルチニブに比べザヌブルチニブでは、治療成功生存率が改善する傾向がみられた（Figure 16、Figure 17）。BGB-3111-111 試験では、IRC 判定による PFS のフォローアップ期間の中央値 13.8 カ月（TN：13.8 カ月、R/R：14.3 カ月）の時点で、1 例（5.3%）のみ（TN WM）が進行していた。死亡した被験者はいなかった。IRC 判定による PFS は中央値に達しなかった（TN：未達、R/R：未達）。12 カ月時点での推定無増悪生存率は 93.8%（TN：90.9%、R/R：100%）であった（Table 12）。

WM 被験者全体（263 例）でフォローアップ期間の中央値は 46.6 カ月であり、24、48 カ月時点で無増悪生存事象がない被験者の割合は 78.7%、66.9%であった。フォローアップ期間（*MYD88*^{MUT} 被験者での中央値は 46.0 カ月、範囲は 0.0～69.0 カ月；*MYD88*^{WT} 被験者での中央値は 47.9 カ月、範囲は 1.0～71.6 カ月）に基づくと、PFS は *MYD88*^{MUT} 集団では中央値に達しなかったが、*MYD88*^{WT} 集団の中央値は 45.8 カ月であった。予想されるように、24、48 カ月時点での無事象率は *MYD88*^{MUT} の方が *MYD88*^{WT} よりも高かった。

バイオマーカーサブポピュレーションにおける反応 － MYD88^{WT} WM

アダプターたん白質 MYD88 に関与する活性化変異は、ほぼすべての例でアミノ酸位 265 がロイシンの代わりにプロリンとなっており（*MYD88*^{MUT}）、この変異は WM 患者の 90%超で報告されている。これらの患者は MYD88 変異を有する患者と比べ、非症候性の場合は症候性に進行する率が高く（Bustoros et al 2019）、形質転換のリスクが高く（Abeykoon et al 2018; Poulain et al 2013）、症候性の場合には全生存率が低い。更に、標準治療（ベンダムスチン／リツキシマブなど）に対する反応についても、MYD88 変異 WM に比べ PFS と次の治療までの時間が短い。

BGB-3111-302（ASPEN）試験で使用した MYD88 検査法は感度が高かったが（検出限界は約 0.5%）、CD19^{+}細胞を選択せずに実施され（Albitar et al 2016）、201 例が *MYD88*^{L265P} 変異を有することが同定された。コホート 1 由来の残りのサンプルを使用して NGS アッセイを行ったところ、MYD88 変異体（V217F、S219C、M232T、S243N）が同定された。コホート 1 では合計 7 種類の変異体が同定され、コホート 2 では変異体は同定されなかった。MYD88 変異体を有する 7 例は全員が IPSS 高リスクであった。臨床的には、7 例中 5 例には過粘稠症候群（典型的には WM 患者の約 5～10%でみられる）（Dreyling and Williams 2014）、2 例には WM に関連して稀（WM 患者の約 3%）に生じるアミロイドーシスがみられた（Gertz et al 1993）。7 例中 6 例は最良効果 PR 以上を達成し、1 例（[redacted]）ではイブルチニブの投与を 10 日間だけ受けた後、ECHO と細胞診で疾患進行、アミロイドーシス、及び軽鎖沈着が認められた。

BGB-3111-302 試験において、ザヌブルチニブ単剤療法は *MYD88*^{WT} WM 被験者で明らかな臨床活性を示した（VGPR 率は 26.9%、大奏効率は 65.4%）（Table 25）。BGB-3111-111 試験では、IRC による奏効評価の結果は、*MYD88*^{WT} 被験者 3 例中 1 例が VGPR/CR、1 例が MR、1 例が評価不能であった（BGB-3111-111 CSR Listing 16.2.4.3 及び Listing 16.2.6.1.3)。BGB-3111-AU-003 試験では、既知の *MYD88*^{WT} を有するすべての被験者でザヌブルチニブが奏効し、1 例は CR、1 例は VGPR、3 例は PR、3 例は小奏効であった。*MYD88*^{WT} 被験者 6 例のうち（S234N 変異を有し PR をとなった 1 例を除く）、3 例は大奏効、1 例は VGPR／CR となった。

MYD88^{WT} 集団全体（プールしたデータ）で大奏効率は 60.5%であった。大奏効を達成した被験者の半数では IgM が 90%以上減少し、ザヌブルチニブはこの患者サブセットで治療選択肢となりうることが示された。ザヌブルチニブについて行われた 4 試験すべてからの *MYD88*^{WT} 被験者における奏効率は、治療困難なこの患者集団でこれまでに BTK 阻害薬単剤療法について報告されている奏効率よりも高く（イブルチニブ単剤療法では、5 例のうち大奏効を達成した被験者は 0 例）、ザヌブルチニブはイブルチニブよりもより完全かつ持続的な BTK 阻害を達成する、という仮説が支持される。奏効データと安全性プロファイルをまとめると、ザヌブルチニブはこの患者サブセットで合理的な治療選択肢であり、変異状態に関わらず有効性があることが示唆される。

MYD88^{WT} の遺伝子型が稀であることを考えるとこれは *MYD88*^{WT} 被験者としては大きな群であるといえるが、少ない症例数（43 例）から得られたデータであり、中央検査機関でのアッセイで同定

されていない *MYD88*^{MUT} 被験者が存在する可能性もあるため、データの解釈には注意しなければならない。BGB-3111-302 試験で *MYD88*^{WT} 被験者が真に野生型疾患であったことを支持するために、コホート 2 の被験者 26 例中 20 例からスクリーニング時に得られたサンプルを解析したところ、20 例中 18 例は *MYD88*^{WT}、2 例は *MYD88*^{L265P} であり、任意の MYD88 変異体（V217F、S219C、M232T、S243N）を有する被験者はいなかった。MYD88 検査アッセイの潜在的な批判として、骨髄試験サンプルで B 細胞エンリッチメントが行われなかったことが挙げられる。しかし、BGB-3111-302 試験で骨髄の WM 病変が 25%以上という規準に一致した *MYD88*^{WT} 被験者 11 例の反応を検討すると、奏効率は高く MRR は 72.7%、VGPR は 27%であった。

これらのデータを総合すると、WM のザヌブルチニブに対する反応性は、MYD88 変異状態に関わらないと考えられる。

バイオマーカーサブポピュレーションにおける反応 － MYD88^{MUT} CXCR4^{WHIM}

文献によれば、WM 患者の最大 30～40%に CXCR4 の C 末端ドメインに関与する体細胞突然変異があり、ほぼ常に MYD88 変異を有する患者で生じる。MYD88 と CXCR4 の両方に変異を有する患者は *MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WT} を有する患者に比べ、イブルチニブを投与しても転帰が悪く、大奏効の達成が遅れ、大奏効率及び VGPR 率は低い。更に *MYD88*^{MUT} WM 患者に CXCR4 変異が存在すると *MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WT} に比べ、イブルチニブ単剤療法を受けてもイブルチニブとリツキシマブ併用療法を受けても疾患進行が早い（Treon et al 2020a、Buske et al 2018）。

残ったサンプルをより感度の高い NGS アッセイで解析したところ、以前にサンガーシーケンシングで層別化したときと比べ、CXCR4 変異を有する被験者の割合はザヌブルチニブ投与群の方がイブルチニブ投与群よりも高いことが明らかになった（32.4% vs. 20.2%）。イブルチニブに関する以前の報告と同様に、BGB-3111-302 試験における *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者で報告された VGPR 率は低く、奏効までの時間が長く、奏効期間は短かった。最終データロック日時点で *CXCR4*^{WHIM} を有する被験者において、大奏効を達成したのはザヌブルチニブ投与群で 78.8%、イブルチニブ投与群で 65.0%、奏効までの時間はザヌブルチニブが 3.37 カ月、イブルチニブが 6.64 カ月、ランドマークの奏効期間はザヌブルチニブで NE（範囲：0.0+～52.7+）、イブルチニブでは 38.6 カ月（範囲：1.9+～49.1+）であった。同様に、VGPR 又は CR 率でもザヌブルチニブはイブルチニブを上回り、ザヌブルチニブ投与群で 21.2%、イブルチニブ投与群で 10.0%、VGPR までの時間はザヌブルチニブで 11.1 カ月、イブルチニブで 31.31 カ月であった。更に、*CXCR4*^{WHIM} WM における PFS もザヌブルチニブの方が良好な傾向であった。これらの結果を総合すると、*MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WHIM} WM 患者においてザヌブルチニブはイブルチニブに比べてより速くより深い反応が得られるという明らかなベネフィットがある。

HRQOL – ザヌブルチニブの臨床的ベネフィット

生活の質評価項目では、患者の感情や機能を直接測定する。BGB-3111-302 試験では生活の質はコホート 1 に登録した *MYD88*^{MUT} WM 被験者を対象として、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）と EuroQol 5-Dimention 質問票（EQ-5D）を使用して、ザヌブルチニブを投与した被験者とイブルチニブを投与した被験者の間で比較した。いずれの薬剤も明らかな臨床的ベネフィットを示し、QLQC30 及び QLQC30 と EQ-5D のサブスケールで生活の質が全般に改善した。ザヌブルチニブによる IgM の著明な減少は、患者報告アウトカムの改善で裏付けられ、特に VGPR を達成した被験者で顕著であった。ザヌブルチニブとイブルチニブの差は統計的に有意ではなかったが、有効性の評価項目と一貫してザヌブルチニブではより大きく改善する傾向を示し、より深い反応（VGPR）が達成された被験者で顕著であった（Section 2.3.4.3.5）。いずれの BTK 阻害薬も EQ-5D 及び QLQ-C30 スケールでの健康関連の生活の質の測定項目の一部を改善した（患者報告アウトカムに基づく）。イブルチニブを投与した被験者では下痢の有害事象が増加したことと一致して、下痢の症状スケールはイブルチニブの方がザヌブルチニブよりも悪かった。反応が深い被験者（VGPR）の方が EQ-5D-5D VAS（全般的な健康状態、全般的な健康状態／生活の質、身体的機能、食欲不振、疲労、呼吸困難など）における結果が良好であった。

臨床的ベネフィット ― その他の疾患制御尺度

ヘモグロビン濃度の改善、治療のきっかけとなった症状の消失、及び抗リンパ腫効果など、その他の疾患制御尺度はザヌブルチニブ投与群全体で一貫して観察され、イブルチニブ投与群と比べザヌブルチニブ投与群ではほぼ同等か改善が認められた（BGB-3111-302 CSR Section 11.4.1.2.3 及び Section 11.4.1.2.4）。

要約

結論として、BGB-3111-111 試験及び BGB-3111-302（ASPEN）試験から得たデータは BGB-3111-AU-003 試験と BGB-3111-210 試験によって支持され、WM を有する成人患者において主要評価項目の点でザヌブルチニブはイブルチニブと少なくとも同等の臨床的有効性があり、副次的アウトカムからも支持されることが示された。

データを総合すると臨床的有用性は反応の深さと持続性から示されている。IgM が迅速かつ持続的に減少し、それに伴う IgM 関連の疲労、B 症状、過粘稠症候群、末梢性ニューロパチー、アミロイドーシス、疾患関連の血球減少（貧血及び血小板減少症など）が消失し、生活の質尺度が改善した。ザヌブルチニブに対する反応は治療ラインを問わず、TN 被験者及び R/R 被験者のいずれでも高い反応が得られた。有効性は変異状態に関連がなく、*MYD88*^{MUT} 被験者及び *MYD88*^{WT} 被験者でも高い反応が得られた。

本概要で提示された良好な有効性の結果、及び臨床的安全性の概要に記載されたイブルチニブとは明らかに異なる安全性プロファイルを総合すると、WM を有する日本人成人患者の治療薬としてザヌブルチニブは良好なリスク／ベネフィットプロファイルを示すことが支持される。

7. 付録

Table 58: WM 奏効カテゴリーの定義 ー BGB-3111-111 試験

Response category	Definition
Complete response (CR)	Normal serum IgM values Disappearance of monoclonal IgM protein by immunofixation No histological evidence of bone marrow involvement Complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly (if present at baseline) [a, d]
Very good partial response (VGPR)	Monoclonal IgM protein is detectable ≥ 90% reduction in serum IgM level from baseline (or normal serum IgM level) Improvement in extramedullary disease, lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline [a, d] No new signs or symptoms of active disease
Partial response (PR)	≥50% reduction of serum IgM from baseline Reduction in lymphadenopathy/splenomegaly (if present at baseline) [a, d]
Minor response (MR)	At least 25% but <50% reduction of serum IgM from baseline
Stable disease (SD)	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, MR, or progressive disease
Progressive disease (PD) [c]	At least one of the following: Confirmed ≥25% increase in serum IgM and total increase of ≥ 500 mg/dL from nadir (on treatment) [b, c] New lymph nodes >1.5 cm, or ≥ 50% increase from nadir in SPD of >1 node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node New splenomegaly or ≥ 50% increase from nadir in enlargement New extranodal disease New or recurrent involvement in bone marrow New symptomatic disease

Modified from Owen et al 2013.
Abbreviations: IgM, immunoglobulin M.
[a] For response assessments that occur during cycles where a CT scan was not required, then results from prior scans (up to 3 cycles during the first 13 cycles and up to 6 cycles thereafter) could be carried forward in those patients with extramedullary disease at baseline.
[b] Sequential changes (separated by at least 4 weeks) in IgM levels should be determined by the IgM value from the quantitative serum immunoglobulin assay, unless for assay limitations this was not possible, in which case the M protein level by densitometry (SPEP) would be used.
[c] If there was a rapid rise in serum IgM level or an increase in known extramedullary disease leading to an “apparent” response of PD (eg, there was an increase in IgM level of at least 25% and 500 mg/dL from nadir) after the study drug had been held for at least 3 consecutive days, an assessment of IgM flare would be assigned instead of PD. The period to which this was applicable began on the day of the first missed dose and ended when the patient has IgM levels or extramedullary disease that no longer qualified as “apparent” PD or the patient had a confirmed response of PD, whichever came first.
[d] If only physical exam (PE) was available and the clinical assessment was indicative of an unequivocal improvement from baseline (ie, enlarged spleen had regressed, abnormal lymph nodes had reduction in measurements), then the reduction in extramedullary disease could be assessed by PE alone.

Table 59: 第 6 回 IWWM による、髄外病変を考慮せず「IgM に基づいた」WM 奏効基準[a]（修正 Owen 2013） ー BGB-3111-302 試験

Response Category	**Definition**
Complete response (CR)	Normal serum IgM values *Note: An IgM/SPEP M-protein level obtained within 4 weeks post-plasmapheresis could not be used to determine a response of CR* Disappearance of monoclonal protein by immunofixation *Note: If immunofixation status was not reported/not interpretable for any available timepoints, the best possible response was VGPR. One negative immunofixation was sufficient to be called CR for a particular visit. Once a negative immunofixation had been reported for a visit, any subsequent visits with immunofixation status not reported or not interpretable could be CR as long as all remaining data supported a continued CR status.* Negative cryoglobulinemia if cryoglobulinemia was positive at baseline. Otherwise, if cryoglobulinemia was negative or not available at baseline, a negative cryoglobulinemia assessment at postbaseline was not required for an overall timepoint assessment of CR.
Very good partial response (VGPR)	≥ 90% reduction in serum IgM level from baseline or normal serum IgM values[a]
Partial response (PR)	≥ 50% reduction of serum IgM from baseline
Minor response (MR)	At least 25% but < 50% reduction of serum IgM from baseline
Stable disease (SD)	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, MR, or PD
Progressive disease (PD)	Confirmed ≥ 25% increase in serum IgM and total increase of ≥ 500 mg/dL from nadir (on treatment)[b, c]

Abbreviations: CR, complete response; Ig, immunoglobulin; IWWM, International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; SPEP, serum protein electrophoresis assessment; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

[a] IgM assessment were made by incorporating only IgM-related clinical data including IgM, M-protein (SPEP/paraprotein), serum immunofixation, plasmapheresis, cryoglobulinemia and drug hold, as applicable. If the patient had developed a new symptomatic disease attributable to WM, the overall response was assessed as disease progression.

[b] Sequential changes (separated by at least 4 weeks) in IgM levels were determined by the IgM value from the quantitative serum immunoglobulin assay, unless for assay limitations this was not possible, in which case the M-protein level by densitometry (SPEP) was used.

[c] If there was a rapid rise in serum IgM level or an increase in known extramedullary disease leading to an "apparent" response of PD (eg, there was an increase in IgM level of at least 25% and 500 mg/dL from nadir) after the study drug had been held for at least 7 consecutive days, an assessment of IgM flare was assigned instead of PD. The period to which this was applicable began on the day of the first missed dose and ended when the patient had IgM levels or extramedullary disease that no longer qualified as "apparent" PD or the patient had a confirmed response of PD, whichever came first. Please see guidelines for specific clinical or laboratory circumstances and timing noted in the protocol.

Table 60: 第 6 回 IWWM による、髄外病変を考慮した WM 奏効基準（修正 Owen 2013） ー BGB-3111-302 試験

Response Category	**Definition**
Complete response (CR)	Normal serum IgM values Disappearance of monoclonal protein by immunofixation No histological evidence of bone marrow involvement Complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly (if present at baseline)[a, d]
Very good partial response (VGPR)	Monoclonal IgM protein was detectable ≥ 90% reduction in serum IgM level from baseline [a] or normal serum IgM values Improvement in extramedullary disease, lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline [a, d] No new signs or symptoms of active disease
Partial response (PR)	≥ 50% reduction of serum IgM from baseline Reduction in lymphadenopathy/splenomegaly (if present at baseline) [a, d]
Minor response (MR)	At least 25% but < 50% reduction of serum IgM from baseline
Stable disease (SD)	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, MR, or PD
Progressive disease (PD)	At least 1 of the following: • Confirmed ≥ 25% increase in serum IgM and total increase of ≥ 500 mg/dL from nadir (on treatment)[b, c] • New lymph nodes > 1.5 cm, or ≥ 50% increase from nadir in sum product of diameter of > 1 node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node • New splenomegaly or ≥ 50% increase from nadir in enlargement • New extranodal disease • New or recurrent involvement in bone marrow • New symptomatic disease

Abbreviations: CR, complete response; Ig, immunoglobulin; IWWM, International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; SPEP, serum protein electrophoresis assessment; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

[a] For response assessments that occurred during cycles where a computed tomography scan was not required then results from prior scans (up to 12 weeks during the first 48 weeks and up to 24 weeks thereafter) could have been carried forward in those patients with extramedullary disease at baseline.

[b] Sequential changes (separated by at least 4 weeks) in IgM levels were determined by the IgM value from the quantitative serum immunoglobulin assay, unless for assay limitations this was not possible, in which case the M-protein level by densitometry (SPEP) was used.

[c] If there was a rapid rise in serum IgM level or an increase in known extramedullary disease leading to an "apparent" response of PD (eg, there was an increase in IgM level of at least 25% and 500 mg/dL from nadir) after the study drug had been held for at least 7 consecutive days, an assessment of IgM flare was assigned instead of PD. The period to which this was applicable began on the day of the first missed dose and ended when the patient had IgM levels or extramedullary disease that no longer qualified as "apparent" PD or the patient had a confirmed response of PD, whichever came first. Please see guidelines for specific clinical or laboratory circumstances and timing noted in the protocol.

[d] If only physical examination was available and the clinical assessment was indicative of an unequivocal improvement from baseline (enlarged spleen had regressed, abnormal lymph nodes had reduction in measurements), then the reduction in extramedullary disease could have been assessed by physical examination alone.

Table 61: 各奏効カテゴリーの定義（修正 Owen 2013） ー BGB-3111-210 試験

Response category	Definition
Complete response (CR)	Absence of serum monoclonal IgM protein by immunofixation Normal serum IgM level Complete resolution of extramedullary disease, ie, lymphadenopathy and splenomegaly if present at baselines[c] No histological evidence of bone marrow involvement
Very good partial response (VGPR)	Monoclonal IgM protein is detectable ≥ 90% reduction in serum IgM level from baseline [a] Improvement in extramedullary disease, ie, lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline[c] No new signs or symptoms of active disease
Partial response (PR)	Monoclonal IgM protein is detectable ≥ 50% but < 90% reduction in serum IgM level from baseline [a] Improvement in extramedullary disease, ie, lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline[c] No new signs or symptoms of active disease
Minor response (MR)	Monoclonal IgM protein is detectable ≥ 25% but < 50% reduction in serum IgM level from baseline [a] No new signs or symptoms of active disease
Stable disease (SD)	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, MR, or progressive disease
Progressive disease (PD)	At least 1 of the following: • Confirmed ≥ 25% increase in serum IgM and total increase of ≥ 500 mg/dL from nadir (on treatment) [a,b] • New lymph nodes > 1.5 cm, or ≥ 50% increase from nadir in SPD of > 1 node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis • New splenomegaly or ≥ 50% increase from nadir in enlargement • New extranodal disease • New or recurrent involvement in bone marrow • New symptomatic disease

Abbreviations: CR, complete response; IgM, immunoglobulin M; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; SPD, sum of product diameters; SPEP, serum protein electrophoresis assessment; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

[a] Sequential changes (separated by at least 4 weeks) in IgM levels should be determined by the IgM value from the quantitative serum immunoglobulin assay, unless for assay limitations this is not possible, in which case the M-protein level by densitometry (SPEP) will be used.

[b] Isolated increase in serum IgM levels during periods of study drug withholding will not be considered as progressive disease unless confirmed by a repeat serum IgM level at least 10 weeks after restarting study drug administration and accompanied by a total increase of at least 500 mg/dL from lowest nadir. Please see guidelines for specific clinical or laboratory circumstances are noted in the protocol.

[c] For response assessments that occur during cycles where a CT scan is not required then results from prior scans (up to 12 weeks during the first 48 weeks and up to 24 weeks thereafter) can be carried forward in those patients with extramedullary disease at baseline.

Table 62: WM 奏効基準 ー BGB-3111-AU-003 試験

	IWWM 6 [a]	IgM Response [b, c]
Complete Response (CR)	Normal serum IgM values Disappearance of monoclonal protein by immunofixation No histological evidence of bone marrow involvement Complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline	Meeting the CR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only, including negative immunofixation.
Very Good Partial Response (VGPR)	Monoclonal IgM protein is detectable ≥ 90% reduction in serum IgM level from baseline (or normal serum IgM level) Improvement of extramedullary disease, lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline No new signs or symptoms of active disease	Meeting the VGPR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only.
Partial Response (PR)	≥ 50% reduction but < 90% reduction in serum IgM from baseline Reduction in lymphadenopathy/ splenomegaly if present at baseline No new signs or symptoms of active disease	Meeting the PR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only.
Minor Response (MR)	25% but < 50% reduction from baseline No new signs or symptoms of active disease	Meeting the MR criteria for IgM/M-paraprotein assessment only.
Stable Disease (SD)	Not meeting the criteria for CR, VGPR, PR, MR, or PD	Not meeting the criteria for CR, VGPR, PR, MR, or PD.
Progressive Disease (PD): At least 1	≥ 25% increase in serum IgM level from nadir (requires confirmation on ≥ 2 consecutive measurements ≥ 4 weeks apart if the only sign of progression) and total increase of ≥ 500 mg/dL from nadir on treatment. Progression of extramedullary disease New splenomegaly or abnormal lymph node New symptomatic disease New or recurrent involvement in bone marrow associated with WM Plasmapheresis that occurs after Cycle 2	Meeting the PD criteria for IgM/M-paraprotein levels only.

Abbreviations: CR, complete response; IgM, immunoglobulin M; IWWM 6, Sixth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia; MR, minor response; PD, progressive disease; PR, partial response; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström Macroglobulinemia.

[a] Adapted from criteria established at the Sixth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia as reported by Owen et al 2013, with modification (for the definition of VGPR only) by Treon 2015.

[b] For patients undergoing plasmapheresis for rapid reduction of IgM/M-paraprotein levels during the screening evaluation (ie, to pre-empt a symptomatic IgM flare), the level of IgM/M-paraprotein most proximate to but before plasmapheresis was the baseline value used for subsequent assessments of response. Levels of IgM/M-paraprotein measured within 4 weeks after plasmapheresis were not regarded as nadir values in the assessment of disease progression.

[c] Dose holds: Elevations in the levels of IgM/M-paraprotein indicative of disease progression were not regarded as such for up to 10 weeks after resumption of zanubrutinib following a treatment interruption of ≥ 3 days, as these were thought to be consistent with transient disease flare.

8. 参考文献

Abeykoon JP, Paludo J, King RL, et al. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2018;93(2):187-94.

Albitar A, Ma W, Dedios I, et al. Positive selection and high sensitivity test for MYD88 mutations. Int J Lab Hematol. 2016;38(2):133-40.

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

Brookmeyer R, Crowley JJ. A confidence interval for the median survival time. Biometrics. 1982; 38(1): 29-41.

Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinemia: Follow-up efficacy and safety from the iNNOVATE study. Blood. 2018;132(suppl; abstr 149).

Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2019;37(16):1403-11.

Castillo J, Abeykoon J, Gustine J, et al. Partial Response or Better at 6 months is Prognostic of Progression-free Survival in Patients with Waldenström macroglobulinemia treated with Ibrutinib. [EHA abstract PF485] Br J Haematol 2021;192(3):542-50.

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

Dreyling M, Williams ME. Rare Lymphomas. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014.

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

Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 1993;11(5):914-20.

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

Greenwood M. The natural duration of cancer. Reports of public health and medical patients. H.M.S.O. 1926;33:iv-26.

Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood. 2014;123(11):1637-46.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised guideline. Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH efficacy – M4E(R2). 2016. Accessed June 22, 2020. https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2__Guideline.pdf.

Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. JAMA Oncol. 2017;3(9):1257-65.

Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag, 1997.

Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of analysis of data from retrospective studies of disease. J Nat Canc Inst. 1959;22:719-48.

Moreau P, Attal M, Pégourié B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. Blood. 2011;117(11): 3041-4.

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

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lymphoplasmacytic Lymphoma/ Waldenström's Macroglobulinemia. Version 2. 2015. Accessed June 22, 2020.

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

Ou YC, Tang ZY, Novotny W, et al. Rationale for once-daily or twice-daily dosing of zanubrutinib in patients with mantle cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma. 2021;62(11):2612-2624.

Paludo J, Abeykoon J, Gertz M, et al. Depth of Response in Waldenstrom Macroblobulinemia. Poster presented at: International Workshop on Waldenstrom's Macroblogulinemia; October 12, 2018; New York, NY.

Poulain S, Roumier C, Decambron A, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2013;121(22):4504-11.

Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin. Trials. 1996;17(4):343-6.

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):1329-1344.

Treon SP, Yang G, Hanzis C, et al. Attainment of complete/very good partial response following rituximab-based therapy is an important determinant to progression-free survival, and is impacted by polymorphisms in FCGR3A in Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol. 2011;154:223-28.

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

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

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

Treon SP, Xu L, and Hunter Z. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015b;373:584-85.

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

Treon SP, Xu L, Guerrera ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol. 2020a;38(11):1198-208.

Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2020b;39(6):565-575.

Trotman J, Opat S, Gottlieb D, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. Blood. 2020;136(18):2027-37.

United States Food and Drug Administration Guidance for Industry for an Integrated Summary of Effectiveness (October 2015). Accessed 10 May 2023.

Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica. 2017;102(12):2077-85.

Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. 2003;30(2):127-31.

Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al: Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2016;172:735-44.

Yun S, Johnson AC, Okolo ON, et al. Waldenström Macroglobulinemia: Review of Pathogenesis and Management. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(5):252-62.

目次

略語一覧 7
臨床的安全性の概要 8
1. 医薬品への曝露 11
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1. 緒言 11
1.1.2. 全体的な安全性評価計画 11
1.1.3. 安全性試験の記述 17
1.1.3.1. BGB-3111-111 試験 17
1.1.3.2. BGB-3111-302 試験 18
1.1.3.3. BGB-3111-304 試験 19
1.1.3.4. BGB-3111-305 試験 20
1.1.3.5. BGB-3111-AU-003 試験 20
1.1.3.6. BGB-3111-1002 試験 21
1.1.3.7. BGB-3111-205 試験 22
1.1.3.8. BGB-3111-206 試験 23
1.1.3.9. BGB-3111-210 試験 23
1.1.3.10. BGB-3111-214 試験 24
1.1.3.11. BGB-3111-LTE1 試験 25
1.2. 全般的な曝露状況 26
1.2.1. 投与状況 26
1.2.2. 被験者の内訳 31
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 36
1.3.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性 36
1.3.2. ベースラインの疾患特性 40
1.3.3. 前治療薬及び併用薬 44
1.3.3.1. 抗癌療法歴 44
1.3.3.2. その他の前治療薬及び併用薬 47
1.3.3.2.1. 前治療薬 47
1.3.3.2.2. 併用薬 47
1.3.4. 病歴 50
2. 有害事象 55
2.1. 有害事象の解析 55
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 61
2.1.1.1. 治験薬と関連のある有害事象 65
2.1.1.2. グレード 3 以上の有害事象 68
2.1.2. 死亡 71
2.1.3. その他の重篤な有害事象 79

2.1.4. その他の重要な有害事象....84
2.1.4.1. 投与中止に至った有害事象....84
2.1.4.2. 用量減量に至った有害事象....88
2.1.4.3. 投与中断に至った有害事象....92
2.1.4.4. 特に注目すべき有害事象....98
2.1.4.4.1. 出血....104
2.1.4.4.2. 大出血....110
2.1.4.4.3. 心房細動／心房粗動....114
2.1.4.4.4. 高血圧....117
2.1.4.4.5. 腫瘍崩壊症候群....120
2.1.4.4.6. 二次性悪性腫瘍....122
2.1.4.4.7. 感染....129
2.1.4.4.8. 血球減少症....136
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析....148
2.1.5.1. 心臓障害....148
2.1.5.2. 胃腸障害....153
2.1.5.3. 肝胆道系障害....158
2.1.5.4. 腎および尿路障害....160
2.1.5.5. 皮膚および皮下組織障害....161
2.1.5.6. 筋骨格系および結合組織障害....163
2.1.5.7. 精神障害....168
2.2. 個別有害事象の文章による説明....171
2.3. ザヌブルチニブとイブルチニブの比較....171
2.3.1. 有害事象の概要....172
2.3.2. 特に注目すべき有害事象の概要....176
3. 臨床検査値の評価....180
3.1. 臨床検査値のベースラインからの変化....180
3.1.1. 血液学的検査....180
3.1.2. 生化学検査....181
3.2. 毒性グレードのベースラインからの 2 段階以上の変化....182
3.2.1. 血液学的検査....182
3.2.2. 生化学検査....184
3.3. Potential Hy’s Law 症例を含む肝機能検査異常....186
3.3.1. Potential Hy’s Law 症例....186
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....190
4.1. バイタルサイン及び体重....190
4.2. 心電図....191
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....192
5.1. 内因性要因....192

5.1.1. 年齢 192
5.1.2. 性別 197
5.1.3. BMI 202
5.1.4. 人種 208
5.2. 外因性要因 - 地域 213
5.3. 薬物相互作用 213
5.3.1. ザヌブルチニブに対する CYP3A 阻害薬の影響 213
5.3.2. ザヌブルチニブに対する CYP3A 誘導薬の影響 214
5.3.3. CYP 基質に対するザヌブルチニブの影響 214
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 214
5.5. 過量投与 215
5.6. 薬物乱用 215
5.7. 離脱症状及び反跳現象 215
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 215
6. 市販後データ 216
7. 安全性に関する検討 217
8. 参考文献 227

表目次

Table 1: 臨床試験の主なデザインの特徴....12
Table 2: 特に注目すべき有害事象....16
Table 3: 治験薬への曝露状況の要約（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....28
Table 4: 被験者の内訳及び中止理由（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....33
Table 5: 人口統計学的特性及びベースライン特性（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....37
Table 6: 疾患特性（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....41
Table 7: 抗癌療法歴（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....45
Table 8: いずれかの試験群の被験者の 20%超に報告された併用薬（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....48
Table 9: いずれかの患者群で被験者の 5%超に報告された特定の医学的状態（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....51
Table 10: 治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....58
Table 11: 治療下で発現した COVID-19 に関連する有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....60
Table 12: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....62
Table 13: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....66
Table 14: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 3%以上に報告されたグレード 3 以上の TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....69
Table 15: 全死亡の要約（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....73
Table 16: 器官別大分類及び基本語別による死亡に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....75
Table 17: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 1%超に報告された重篤な TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....81
Table 18: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 2 例以上に報告された投与中止に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....85
Table 19: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で 2 例以上に報告された用量減量に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....89
Table 20: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された投与中断に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....94
Table 21: 治療下で発現した特に注目すべき有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象症例）....99
Table 22: カテゴリー別による特に注目すべき TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....101
Table 23: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発現率 - 出血（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）....108

Table 24: 出血前の抗血栓薬／抗凝固薬／抗血小板薬と出血リスクとの関連性についての評価（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....109
Table 25: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 大出血（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....113
Table 26: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 心房細動及び心房粗動（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....116
Table 27: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 高血圧（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....119
Table 28: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 腫瘍崩壊症候群（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....121
Table 29: いずれかの投与群で 2 例以上に報告された基本語別の二次性悪性腫瘍（皮膚癌を含む）（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....125
Table 30: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 二次性悪性腫瘍（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....128
Table 31: いずれかの被験者群で被験者の 5%以上に報告された基本語別の感染（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....134
Table 32: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 感染（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....135
Table 33: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 -血球減少症（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....137
Table 34: 好中球減少症が認められた被験者におけるグレード 3 以上の感染の発現率の要約（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....145
Table 35: いずれかの被験者群で 2 例以上に報告された基本語別の心臓関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....151
Table 36: いずれかの被験者群で被験者の 3%以上に報告された基本語別の胃腸関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....156
Table 37: いずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された基本語別の筋骨格系及び結合組織関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....166
Table 38: いずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された基本語別の精神関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....170
Table 39: 治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象症例）.....173
Table 40: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象集団）.....174
Table 41: 治療下で発現した特に注目すべき有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象症例）.....177
Table 42: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発現率（EAIR）（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象集団）.....178
Table 43: 特定の血液学的検査パラメータに関する毒性グレードのベースラインからベースライン後の最悪のグレードまでの 2 段階以上の変化（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....183

Table 44: 特定の生化学検査パラメータに関する毒性グレードのベースラインからベースライン後の最悪のグレードまでの 2 段階以上の変化（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....185
Table 45: 年齢層別の治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....194
Table 46: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの年齢層で被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....195
Table 47: 性別ごとの治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象症例）.....199
Table 48: 器官別大分類及び基本語別による男性被験者又は女性被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....200
Table 49: ベースライン時の BMI カテゴリー別の治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....204
Table 50: 器官別大分類及び基本語別かつベースライン時の BMI カテゴリー別による被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....205
Table 51: 治療下で発現した有害事象の人種別の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象症例）.....211

図目次

Figure 1: 特に注目すべき初回発現 TEAE の経時的発現率（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）.....102

略語一覧

略語	定義
AESI	特に注目すべき有害事象
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
B+R	ベンダムスチン＋リツキシマブ
BGB-3111	ザヌブルチニブ／Zanubrutinib（BRUKINSA®）
BMI	body mass index
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CLL	慢性リンパ性白血病
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
del(17p)	染色体 17p13.1 上の TP53 遺伝子座の欠失
EAIR	曝露量で調整した発生率
IRC	独立評価委員会
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会）
LTE	長期延長
MCL	マントル細胞リンパ腫
MZL	辺縁帯リンパ腫
MYD88	myeloid differentiation primary response gene 88
PK	薬物動態
QTcF	Fridericia 式で補正した QT 間隔
R/R	再発又は難治性
SLL	小リンパ球性リンパ腫
TEAE	治療下で発現した有害事象
ULN	基準値上限
WM	Waldenström’s Macroglobulinemia、原発性マクログロブリン血症

臨床的安全性の概要

この臨床的安全性の概要は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬ザヌブルチニブ（BRUKINSA®、別名 BGB-3111）で予定されている適応症に関し、それを裏付ける安全性データの包括的な概要及び解析について説明することを目的としている。

以下に記載するとおり、ザヌブルチニブの安全性プロファイルは、11 の臨床試験（第 1 相試験 1 試験、第 1/2 相試験 2 試験、第 2 相試験 4 試験、第 3 相試験 3 試験及び長期延長［LTE］試験 1 試験）に登録された原発性マクログロブリン血症（WM）、慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）及びその他の B 細胞性腫瘍患者 1603 例から得られたものである。すべての試験の登録が完了しており、7 試験は終了し、4 試験は現在進行中である。

適応症案を裏付けるため、本臨床的安全性の概要では以下の臨床試験を要約する。

- **BGB-3111-111 試験**：日本人成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象にザヌブルチニブを検討する第 1/2 相試験。本試験は未治療（TN）及び再発又は難治性（R/R）CLL/SLL（N=17）、TN 及び R/R WM（N=21）、R/R マントル細胞リンパ腫（MCL）（N=12）、濾胞性リンパ腫（FL）（N=2）並びに辺縁帯リンパ腫（MZL）（N=1）患者 53 例から構成される。53 例全例が本解析の対象となっている。
- **BGB-3111-302 試験**：TN 又は R/R WM 患者を対象にザヌブルチニブとイブルチニブの有効性及び安全性を比較する第 3 相、非盲検試験。本試験は 2 つのコホートから構成される。コホート 1 では、*MYD88*^{MUT} の WM 患者を登録し、ザヌブルチニブ（N=101）又はイブルチニブ（N=98）の無作為化（1:1）比較を行う。コホート 2 は、*MYD88*^{WT} の WM 患者（N=28）を対象としたザヌブルチニブの探索的単群評価である。コホート 1 及び 2 のザヌブルチニブの投与を受けた患者 129 例が本解析の対象となっている。
- **BGB-3111-304 試験**：TN CLL/SLL を有する患者を対象にザヌブルチニブとベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R）の有効性及び安全性を比較する第 3 相、無作為化、非盲検試験。コホートの割付けは染色体 17p13.1 上の TP53 遺伝子座の欠失（del[17p]）の有無に基づいて行う。主要評価項目はコホート 1 の intention-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に評価し、del(17p)変異のない CLL 患者を対象にザヌブルチニブ（A 群、N=241）と B+R（B 群、N=238）の有効性を無作為化（1:1）により比較した。コホート 1 の安全性解析集団は、1 回も治験薬投与を受けなかった 12 例を除外し、ザヌブルチニブ群 240 例及び B＋R 群 227 例を対象とした。コホート 1a には中国の治験実施施設のみが含まれ、更に 80 例の無作為化患者が組み込まれている（A 群、N=40；B 群、N=40）。コホート 1a の安全性解析集団は、1 回も治験薬投与を受けなかった 2 例を除外し、ザヌブルチニブ群 40 例及び B＋R 群 38 例を対象とした。コホート 2 は、del(17p)変異を有する CLL 患者を対象とするザヌブルチニブの単群評価である（N=111）。コホート 2 の有効性解析

対象集団は del(17p)変異が確認された 110 例で構成され、ザヌブルチニブの投与を受けた。中央検査で del(17p)変異が確認されず、誤ってコホート 2 に組み入れられた 1 例は、有効性解析対象集団には含めなかった。コホート 2 の安全性解析対象集団はザヌブルチニブの投与を受けた 111 例を対象とした。特定の国又は治験実施施設でコホート 3 を追加で開始し、被験者にベネトクラクス＋ザヌブルチニブを投与した。コホート 1/1a 及びコホート 2 のザヌブルチニブの投与を受けた被験者 391 例が安全性解析の対象となっている。

- **BGB-3111-305 試験**：R/R CLL/SLL 患者を対象にザヌブルチニブ（N=324）とイブルチニブ（N=324）の有効性及び安全性を比較する第 3 相、無作為化、非盲検試験。ザヌブルチニブの投与を受けた被験者 324 例が本解析の対象となっている。
- **BGB-3111-AU-003 試験**：CLL/SLL 患者 125 例及び WM 患者 78 例を含む様々な B 細胞性腫瘍患者（全適応症で N=385）を対象に、ザヌブルチニブの安全性及び薬物動態を検討する第 1/2 相、非盲検、多施設共同、反復投与、用量漸増及び拡大試験。
- **BGB-3111-1002 試験**：CLL/SLL 患者 9 例及び WM 患者 2 例を含む中国人 B 細胞性腫瘍患者（N=44）を対象としたザヌブルチニブの第 1 相、非盲検、多施設共同、単群試験。
- **BGB-3111-205 試験**：中国人 R/R CLL/SLL 患者（N=91）を対象としたザヌブルチニブの第 2 相、非盲検、多施設共同、単群試験。
- **BGB-3111-206 試験**：中国人 R/R マントル細胞リンパ腫（MCL）患者（N=86）を対象としたザヌブルチニブの第 2 相、非盲検、多施設共同、単群試験。
- **BGB-3111-210 試験**：中国人 R/R WM 患者（N=44）を対象としたザヌブルチニブの第 2 相、非盲検、多施設共同、単群試験。
- **BGB-3111-214 試験**：中国人 R/R MZL 患者（N=68）を対象としたザヌブルチニブの第 2 相、非盲検、多施設共同、単群試験。
- **BGB-3111-LTE1 試験**：BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-205 試験、BGB-3111-206 試験、BGB-3111-210 試験、BGB-3111-214 試験及び BGB-3111-302 試験からロールオーバーした被験者で構成された試験。該当する被験者は、BGB-3111-LTE1 試験への移行時に治験薬投与を継続していたか、長期安全性及び生存率の追跡調査を行っており、そのデータをそれぞれの試験データと併せて本文書に記載した。

本概要に含まれる試験は、B 細胞性腫瘍を対象としたザヌブルチニブ単剤療法の試験のうち利用可能なものであり、併用療法及び患者やデータが不十分な試験は除外している。

ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与又は 320 mg を 1 日 1 回経口投与した被験者のみが含まれる。対照群からザヌブルチニブ群にクロスオーバーした被験者と定義されるクロスオーバーした被験者は、「全ザヌブルチニブ」群に含めなかった。

本概要の各項では、以下の 8 つの被験者サブセットに従い安全性データを分類した。

- **BGB-3111-302 試験のコホート 1**：ザヌブルチニブ投与群（コホート 1 の A 群、N=101）の被験者で構成。
- **全 WM** 群（N=270）：BGB-3111-111 試験（N=21）、BGB-3111-302 試験（コホート 1 及びコホート 2 の A 群、N=129）、BGB-3111-210 試験（WM 患者、N=44）、BGB-3111-AU-003 試験（WM 患者、N=74）及び BGB-3111-1002 試験（WM 患者、N=2）でザヌブルチニブの投与を受けた全 WM 被験者で構成。
- **BGB-3111-304** 群：ザヌブルチニブ単剤療法群（N=391、コホート 1 の被験者 240 例、コホート 1a の被験者 40 例、コホート 2 の被験者 111 例を含む）で構成。
- **BGB-3111-305** 群：ザヌブルチニブ単剤療法群（N=324）の被験者で構成。
- **全 R/R CLL/SLL** 群（N=528）：BGB-3111-111 試験（N=3）、BGB-3111-305 試験（N=324）、BGB-3111-AU-003 試験（N=101）、BGB-3111-205 試験（N=91）及び BGB-3111-1002 試験（N=9）でザヌブルチニブの投与を受けた R/R CLL/SLL 被験者全例で構成。
- **全 CLL/SLL** 群（N=955）：BGB-3111-111 試験（N=17）、BGB-3111-304 試験（N=391）、BGB-3111-305 試験（N=324）、BGB-3111-AU-003 試験（N=123）、BGB-3111-205 試験（N=91）及び BGB-3111-1002 試験（N=9）でザヌブルチニブの投与を受けた CLL/SLL 被験者全例で構成。
- **BGB-3111-111** 群：本試験の被験者全例（N=53）で構成。
- **全ザヌブルチニブ**群（N=1603）：前述の 11 試験すべてでザヌブルチニブ単剤療法を受けたすべての被験者から得られたデータで構成。対照群からザヌブルチニブ群にクロスオーバーした被験者と定義されるクロスオーバーした被験者は、全ザヌブルチニブ群に含めなかった。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 緒言

BTK は、B 細胞の発達、増殖、遊走及び接着を媒介する B 細胞受容体シグナリングにおいて重要な役割を果たす。B 細胞受容体シグナリングの構成的活性化は、多くの B 細胞性腫瘍における細胞の生存やクローン性増殖に重要である。B 細胞受容体の構成的活性化を特徴とする様々な B 細胞性腫瘍の患者に、BTK 阻害薬を投与して得られた多数の臨床データから、BTK は B 細胞性腫瘍の治療標的として有用であることが確認されている。

ザヌブルチニブはイブルチニブよりも選択性が高くなるようデザインされた第二世代の強力な BTK 阻害薬である。上皮成長因子受容体、ヤヌスキナーゼ 3、肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ、インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ及びその他のキナーゼの活性抑制は、下痢、出血（Kamel et al 2015; Levade et al 2014）、及び心房細動（Tang et al 2018）など、イブルチニブの投与に関連して認められる毒性に関係していることが指摘されているが、ザヌブルチニブではこれらのキナーゼの活性を抑制するオフターゲット活性が低い（Li et al 2015; Tam et al 2015; BeiGene, Ltd. 社内資料）。ザヌブルチニブは、海外において少なくとも 1 種類の前治療を受けたことがある成人マントル細胞リンパ腫患者（再発／難治性［R/R］MCL）、成人慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者、成人原発性マクログロブリン血症（WM）患者及び少なくとも 1 種類の抗 CD20 抗体レジメンを受けたことがある辺縁帯リンパ腫（MZL）（R/R MZL）患者の治療を適応として製造販売承認を受けている。ザヌブルチニブの承認状況は Module 2.5 の臨床概要に詳述した。

1.1.2. 全体的な安全性評価計画

本申請は、ザヌブルチニブカプセルについて、効能・効果（案）として記載した適応症の成人患者に対する経口治療薬として医薬品製造販売承認を取得することを目的としている。本臨床的安全性の概要（SCS）では、記載した治験対象集団に関する安全性データを系統的に考察する。

SCS に含まれる 11 の臨床試験を Table 1 に要約する。各試験の表、一覧及び図は、Module 5 の各治験総括報告書（CSR）の付録に記載する。

Table 1:　臨床試験の主なデザインの特徴

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

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

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

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

安全性統合解析対象集団を構成する各試験において、ザヌブルチニブの安全性を複数のレベルでモニタリングした。治験実施施設レベルで、治験責任医師は有害事象について調査及び報告し、各治験来院時に収集したバイタルサイン、身体検査所見、心電図及び臨床検査評価のベースラインからの変化量の臨床的意義を適時に評価する必要がある。臨床的に重要な身体所見の新規発現又は悪化はすべて、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、有害事象として報告した。治験モニターは、治験実施施設の患者記録から症例報告書に入力された安全性データ及び併用薬の使用の正確性及び完全性を検証した。

試験レベルで、データモニタリング委員会（BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験及び BGB-3111-302 試験又はその他の試験の安全性モニタリング委員会）が臨床的に重要な異常を含む安全性データを定期的にレビューした。メディカルモニター及び／又は薬物安全性担当の医師は、完全性及び正確性を確保するため、重篤な有害事象報告書に関連する入手可能なすべての原資料をレビューした。

治療下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与時又は投与後から治験薬の最終投与 30 日後又は新たな抗癌療法の開始のいずれか早い方までに発現又は重症度が悪化した有害事象と定義する。治験薬の最終投与後 30 日以降にグレード 5 に悪化した事象も TEAE とみなす（新たな抗癌療法開始前の場合）。TEAE のみを、要約表に記載する。

中国の試験（BGB-3111-205 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-210 試験）については、因果関係を 5 段階の尺度、すなわち、有害事象は治験薬と関連なし、関連がなさそうである、関連があるかもしれない、多分関連あり及び関連ありとして評価・記録し、後半の 3 段階は治験薬と関連ありと分類した。中国以外の試験では、因果関係を 2 段階の尺度で評価し、有害事象は治験薬と関連あり又は関連なしと記録した。本臨床的安全性の概要におけるデータ解析では、ザヌブルチニブと関連あり、関連があるかもしれない、多分関連ありと判断された事象又は治験責任医師による因果関係判定が欠測している事象を、治験薬との関連ありと分類し直した。

すべての有害事象は、米国国立がん研究所発行の有害事象共通語規準（NCI-CTCAE）第 4.03 版を用いて重症度をグレード分類した。ただし、BGB-3111-LTE1 試験及び BGB-3111-111 試験の有害事象については、NCI-CTCAE 第 5.0 版を用いて重症度のグレード分類を実施した。BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験の血液学的有害事象は、慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会（IWCLL）2008 年グレード分類尺度（Hallek et al 2008）に従ってグレード分類し、BGB-3111-111 試験の CLL/SLL 患者については IWCLL 2018 年グレード分類尺度（Hallek et al 2018）に従ってグレード分類した。本臨床的安全性の概要では、有害事象の報告者の用語の記述は、最も類似した ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 24.0 の下層語にコード化した。リンクされた基本語及び主要な器官別大分類もデータベースに記録した。安全性の結果は MedDRA の器官別大分類及び基本語に従って記載する。

以下のカテゴリーの安全性データの要約を示す。

- 全グレードの有害事象
- グレード 3 以上の有害事象
- 重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- 用量減量に至った有害事象
- 投与中断に至った有害事象
- 死亡
- 治験薬と関連のある有害事象
- 特に注目すべき有害事象
- 特定の MedDRA 器官別大分類に固有の有害事象
- 注目すべき臨床検査評価
- バイタルサイン（収縮期血圧又は拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）及び心電図

特に注目すべき有害事象（AESI）は、BTK 阻害薬との関連が既知であるものを指す。AESI の各カテゴリー内の事象を定義する検索基準を Table 2 に詳述する。

Table 2:　特に注目すべき有害事象

Adverse Event of Special Interest Category	**Search Criteria**
Hemorrhage (including minor bleeding such as Contusion and Petechiae)	Haemorrhage terms (excluding laboratory terms) (SMQ) Narrow
Major hemorrhage - defined as serious or ≥ Grade 3 bleeding at any site, or central nervous system bleeding of any grade	Major haemorrhage: • All Subdural haematoma PT, Subdural haemorrhage PT • All haemorrhage PTs if adverse event SOC is “Nervous system disorders” or • Serious or ≥ Grade 3 haemorrhage PT if adverse event SOC is not “Nervous system disorders”
Atrial fibrillation and flutter	Atrial fibrillation PT, Atrial flutter PT
Hypertension	Hypertension (SMQ) Narrow

Adverse Event of Special Interest Category	**Search Criteria**
Second primary malignancies *Skin cancers*	Malignant tumours (SMQ) Narrow Subcategory - Skin malignant tumours (SMQ) narrow
Tumor lysis syndrome	Tumour lysis syndrome (SMQ) Narrow
Infections *Opportunistic infections*	Infections: Infections and Infestations SOC Subcategory - Opportunistic infections: Opportunistic infections (SMQ) Narrow
Cytopenia	
Neutropenia	Neutropenia PT, Neutrophil count decreased PT, Febrile neutropenia PT, Agranulocytosis PT, Neutropenic infection PT, Neutropenic sepsis PT
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia PT, Platelet count decreased PT
Anemia	Anaemia PT, Haemoglobin decreased PT

Abbreviations: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SMQ, Standardized MedDRA Query; SOC, System Organ Class.

1.1.3. 安全性試験の記述

詳細については、治験実施計画書又は個々の CSR に記載した。すべての試験について、治験薬の最終投与から約 30 日後に安全性追跡調査来院が予定され、全被験者を治験薬の投与中止後約 3 カ月ごとに生存について追跡調査した。

1.1.3.1. BGB-3111-111 試験

BGB-3111-111 試験は、成熟 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、薬物動態（PK）及び有効性を評価する現在進行中の国内第 1/2 相試験である。

本試験は 2 つのパートで構成される。パート 1 は、R/R CLL/SLL、R/R MCL、R/R WM、R/R MZL 及び R/R FL を含め、標準治療の選択肢がないと医師が判断した R/R 成熟 B 細胞性腫瘍患者 6〜9 例を対象にザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK を評価する試験である。パート 2 は、4 つの疾患特異的コホートを対象にザヌブルチニブの有効性、安全性、忍容性及び PK を評価する試験である：R/R MCL（N=10）、TN CLL/SLL（N=5〜12）、R/R CLL/SLL（N=5〜12）及び TN 又は R/R WM（N=16〜19［合計］、TN 13 例、R/R 3〜6 例）。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時点で開始した。

主要目的は、パート 1 では日本人の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象にザヌブルチニブの安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価することであり、パート 2 では独立評価委員会（IRC）によるザヌブルチニブの有効性評価であった。

治療が必要な以下に示す疾患を有する 20 歳以上の男性及び女性の日本人患者をそれぞれ適格とした；CLL/SLL については IWCLL 基準に合致する患者、MCL、MZL 又は FL については測定可能病

変を有する患者、WM については血清中免疫グロブリン M（IgM）濃度 0.5 g/dL 超で標準治療の選択肢がないと医師が判断した患者（パート 1）、及び TN 又は R/R（少なくとも 1 種類の前治療後に再発した又は難治性を示した疾患と定義）の患者（パート 2）。本試験の適格性基準の詳細については、BGB-3111-111 CSR (data cutoff date of 10 May 2022) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータカットオフ日は示さず BGB-3111-111 CSR とする）。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化量を対象とした。

1.1.3.2. BGB-3111-302 試験

BGB-3111-302 試験は、原発性マクログロブリン血症に関する第 7 回国際研究会のコンセンサス基準（Dimopoulos et al 2014）に基づき、治療を必要とする R/R 又は未治療の WM 患者におけるザヌブルチニブの有効性及び安全性をイブルチニブと比較検討した第 3 相、無作為化、非盲検、多施設共同試験である。主要目的は、*MYD88*^{MUT} を有する WM 患者における深い奏効（最良部分奏効又は完全奏効）の達成率により定義されるザヌブルチニブ（コホート 1、A 群）とイブルチニブ（コホート 1、B 群）の有効性を比較することであった。副次的目的は、*MYD88*^{MUT} を有する患者を対象に、ザヌブルチニブとイブルチニブの主な奏効率、奏効期間及び安全性／忍容性を比較することであった。

年齢 18 歳以上、治療を必要とし、ベースライン時の血清中 IgM 濃度が 0.5 g/dL を超え、ECOG 全身状態スコアが 0～2 である患者を適格とした。R/R 及び未治療患者の両方が適格であったが、後者はコホート 1 集団の 20%以下であった。中枢神経系病変、BTK 阻害薬の投与歴又はアグレッシブリンパ腫への形質転換のエビデンスを有する患者は除外した。適格性基準の詳細については、BGB-3111-302CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータベースロック日は示さず BGB-3111-302 CSR とする）。

コホート 1 の患者を、28 日サイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与又はイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与のいずれかに 1:1 の割合で無作為化した。コホート 2 のすべての患者に対し、前述の用量及びスケジュールでザヌブルチニブを投与した。治療は、疾患進行、忍容不能な毒性若しくは死亡、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による治験終了まで継続した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化量を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した被験者は、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.3. BGB-3111-304 試験

BGB-3111-304 試験は、未治療の CLL/SLL 患者を対象にザヌブルチニブと B+R の有効性及び安全性を比較する海外、第 3 相、無作為化、多施設共同試験である。

コホートの割付けは、予後不良及び標準的な化学免疫療法に対する奏効不良に関連する変異である、del(17p)変異の有無に基づく。コホート 1 の del(17p)なしの CLL 患者における主要有効性評価項目は、独立中央判定による無増悪生存期間である。コホート 1 の副次的目的は、全奏効率、全生存期間、奏効期間、患者報告アウトカム、安全性及び PK の評価である。del(17p)なしの CLL 患者を対象とするコホート 1a 及び del(17p)ありの CLL 患者を対象とするコホート 2 の副次的目的は、無増悪生存期間、全奏効率、奏効期間、安全性及び PK の評価である。コホート 3 は主要解析とは別の併用療法であるため、この安全性解析の概要には含めなかった。

CD20 陽性の CLL 又は SLL と確定診断され、以下のうち少なくとも 1 つによって定義される治療を必要とする患者を適格とした：進行性骨髄不全；広範囲、進行性若しくは症候性の脾腫；広範囲、進行性若しくは症候性のリンパ節症；倍加時間が速い進行性リンパ球増加症；又は全身症状。

65 歳以上、又は 65 歳未満で、累積疾患評価尺度（CIRS）スコア>6、クレアチニンクリアランス <70 mL/分又は過去 2 年間の重篤な感染症及び／若しくは複数の感染症の既往歴のうち 1 項目以上に該当するフルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ（FCR）による化学免疫療法に適さない患者を適格とした。患者は CLL/SLL に対する全身療法の治療歴がないこととした（過去に 1 種類のレジメンを中止している場合は可）。適格性基準の詳細については、BGB-3111-304CSR (data cutoff date of 31 October 2022) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータカットオフ日は示さず BGB-3111-304 CSR とする）。

コホート 1 の被験者を、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回経口投与又は B+R（ベンダムスチンは 90 mg/m^2/日を 6 サイクルにわたり各サイクルの最初の 2 日間に投与＋リツキシマブはサイクル 1 は 375 mg/m^2 を、サイクル 2～6 は 500 mg/m^2 を投与）のいずれかに 1:1 の比率で無作為化した。1 サイクルを 28 日間とした。更に、コホート 1a は、コホート 1 の目標症例数に到達した時点で中国で登録を開始した。コホート 2 は無作為化せず、コホート 2 のすべての被験者に対し、前述の用量及びスケジュールでザヌブルチニブを投与した。治療は、疾患進行、許容できない毒性若しくは死亡、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による治験終了まで継続した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びに併用薬の確認、バイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化量を対象とした。

本試験は進行中である。

1.1.3.4. BGB-3111-305 試験

BGB-3111-305 試験は、R/R CLL/SLL 患者を対象にザヌブルチニブとイブルチニブの有効性及び安全性を比較する第 3 相、無作為化、多施設共同試験である。

主要有効性評価項目は、治験責任医師判定による全奏効率である。副次的目的は、無増悪生存期間、IRC 判定による全奏効率、奏効期間、治療不成功までの期間、全生存期間、患者報告アウトカム、安全性及び PK の評価である。

年齢 18 歳以上で、IWCLL 基準を満たす CLL 又は SLL の確定診断を受け、以下の 1 つ以上で定義される治療を要する患者を適格とした：進行性骨髄不全；広範囲、進行性若しくは症候性脾腫；広範囲進行性若しくは症候性リンパ節腫脹、倍加時間が速い進行性リンパ球増加症又は全身症状。少なくとも CLL／SLL に対する過去の全身療法の少なくとも 1 種類に対して再発又は難治性を示し、CLL/SLL に対する前治療の最終投与から無作為化までの期間が 14 日を超えており、測定可能病変（最長径が 1.5 cm 超でリンパ節が 1 個以上あり 2 方向の直交径が測定可能、又は最長直交径が 10 mm 超の節外病変と定義）を有することを条件とした。前リンパ球性白血病若しくはリヒター転化の既往歴、現在臨床的に意味のある心血管疾患、HIV 感染又は B 型若しくは C 型肝炎の活動性感染を有する患者は除外した。適格性基準の詳細については、BGB-3111-305 CSR (data cutoff date of 08 August 2022) Section 9.3 を参照（以下、特に断りのない限りデータカットオフ日は示さず BGB-3111-305 CSR とする）。

被験者を、28 日サイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与又はイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与のいずれかに 1:1 の割合で無作為化した。治療は、疾患進行、許容できない毒性若しくは死亡、同意の撤回、追跡不能、併発症、併用禁止薬剤の必要性、28 日間を超える治験薬の中断又は治験依頼者による治験終了まで継続した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象、不整脈の徴候及び症状を含む）のモニタリング並びに心機能の評価、併用薬の確認、及びバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化量を対象とした。

本試験は進行中である。

1.1.3.5. BGB-3111-AU-003 試験

BGB-3111-AU-003 試験は、B 細胞性腫瘍患者を対象にザヌブルチニブの安全性、PK、薬力学（PD）及び予備的な抗腫瘍活性を検討することを目的とした第 1/2 相、単群、多施設共同、用量漸増（パート 1）及びコホート拡大（パート 2）試験である。本試験は、オーストラリア、ニュージーランド、韓国、米国、イタリア及び英国の治験実施施設で実施された。

本試験のパート 1（用量漸増）では、被験者に対してザヌブルチニブ 40 mg 1 日 1 回～320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回投与の範囲で投与量を割り付けた。パート 1 の主な目的は、ザヌブルチニ

ブの予備的な安全性（最大耐量の決定を含む）、忍容性、PK 及び PD を評価すること並びに第 2 相試験の推奨用量を確立することであった。パート 2 の主要目的は、ザヌブルチニブの安全性、忍容性、PK 及び PD を更なる評価と、320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回投与したときの予備的な抗腫瘍活性の評価であった。

治験実施計画書に規定された再発又は難治性の世界保健機関（WHO）分類の B 細胞性腫瘍で、少なくとも 1 種類の前治療歴があり、それ以上優先度の高い利用可能な治療法がなく、ECOG 全身状態スコアが 0～2 で、末端臓器（肝臓、腎臓、骨髄）が十分に機能し、十分な凝固パラメータを有する成人患者（18 歳以上）を適格とした。パート 2 には、主に WHO が定義する R/R FL 患者を含む（コホート 2a 及び 2k）R/R B 細胞性腫瘍を有する疾患特異的患者コホートが含まれた。適格性基準の詳細については、BGB-3111-AU-003 CSR (final database lock date of 03 May 2021) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータベースロック日は示さず BGB-3111-AU-003 CSR とする）。

パート 1 では、1 日用量 320 mg まで用量制限毒性は認められなかった。パート 1 及び 2 で得られた総合的な安全性、PK 及び PD のデータに基づき、第 2 相試験でのザヌブルチニブの推奨用量は 160 mg 1 日 2 回とした。ザヌブルチニブの最大耐量は確立されていない。BGB-3111-AU-003 試験に参加中の被験者はすべて、疾患進行、忍容性不良による中止、死亡又は治験参加中止までザヌブルチニブの投与を継続した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びに身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、B 症状、心電図及び臨床検査評価のベースラインからの変化を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した患者を、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.6. BGB-3111-1002 試験

BGB-3111-1002 試験は、中国の治験実施施設にて 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 PD を検討することを目的とした第 1 相、多施設共同、単群試験である。本試験は 2 つのパートで構成される。パート 1 の主な目的は、ザヌブルチニブの安全性／忍容性、PK 及び PD を評価し、パート 2 で更に検討するための推奨用量とスケジュールを決定することであった。パート 2 の主な目的は、予備的な抗腫瘍活性を評価し、選択した用量及びスケジュールでの安全性／忍容性及び PK を更に評価することであった。

パート 1 では、治験実施計画書に規定された WHO 分類の B 細胞性腫瘍を有し、少なくとも 1 種類の前治療を受けたことがある成人患者（18～75 歳）を適格とした。パート 2 の全患者は、少なくとも 1 種類の前治療を受けたことがある R/R FL 又は MZL 患者とした。適格性基準の詳細については、BGB-3111-1002 CSR (final database lock date of 15 October 2020) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータカッベースロック日は示さず BGB-3111-1002 CSR とする）。

パート 1 では、ザヌブルチニブ 320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性を評価した。各用量及び投与スケジュールについて用量制限毒性評価を実施し、安全性モニタリング委員会がデータを確認したうえで、パート 2 の推奨用量及び投与スケジュールを決定した。パート 2 の全被験者に 160 mg を 1 日 2 回投与した。すべての被験者は、最長 3 年間又は疾患進行、不耐性による中止、死亡、治験参加中止若しくは追跡不能までザヌブルチニブの投与を継続することが可能であった。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎に関する血清学的検査を含む）のベースラインからの変化を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した被験者を、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.7. BGB-3111-205 試験

BGB-3111-205 試験は、中国の治験実施施設にて R/R CLL/SLL 患者を対象としたザヌブルチニブの第 2 相、単群、多施設共同試験である。本試験の主要目的は、CLL 患者に対する修正版 IWCLL 効果判定基準（Hallek et al 2008; Hallek et al 2012; Hallek et al 2013）及び SLL 患者に対する Lugano 分類（Cheson et al 2014）の概説に従って定義された IRC 評価による全奏効率でザヌブルチニブの有効性を評価することであった。副次的目的は、IRC が評価した無増悪生存期間、奏効までの期間、奏効期間及び治験責任医師が評価した全奏効率により定義される有効性並びに安全性の評価である。

年齢 18 歳以上で、CLL 又は SLL の確定診断を受けており、ECOG 全身状態スコアが 0～2、測定可能な病変があり、少なくとも 1 種類の標準化学療法の治療歴がある患者を適格とした。中枢神経系リンパ腫を有する患者、治験薬投与開始前 4 週間（コルチコステロイド療法の場合は 7 日間）以内に BTK 阻害薬の投与、CLL/SLL 標的療法又は大手術を受けている患者は除外した。適格性基準の詳細については、BGB-3111-205 CSR (final database lock date of 16 October 2020) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータベースロック日は示さず BGB-3111-205 CSR とする）。

疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による治験終了まで、最長約 3 年間、28 日間の投与サイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した被験者を、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.8. BGB-3111-206 試験

BGB-3111-206 試験は、中国の治験実施施設にて R/R MCL 患者を対象としたザヌブルチニブの第 2 相、単群、多施設共同試験である。本試験の主要目的は、Lugano 分類（Cheson et al 2014）に概説された効果判定基準により定義された、IRC 判定による全奏効率でザヌブルチニブの有効性を評価することであった。副次的目的は、IRC 判定による無増悪生存期間、奏効までの時間、奏効期間及び治験責任医師判定による全奏効率と定義される有効性評価並びに安全性とした。

年齢 18 歳～75 歳で、中央病理判定により MCL の確定診断を受けており、1 種類以上 4 種類未満の前治療歴があり、ECOG 全身状態スコアが 0～2 で、測定可能な病変がある患者を適格とした。中枢神経系病変を有する患者、治験薬投与開始前 4 週間（コルチコステロイド療法の場合は 7 日間）以内に BTK 阻害薬の投与、MCL 標的療法又は大手術を受けている患者は除外した。適格性基準の詳細については、BGB-3111-206 CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータベースロック日は示さず BGB-3111-206 CSR とする）。

疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による治験終了まで、最長約 3 年間、28 日間の投与サイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した被験者を、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.9. BGB-3111-210 試験

BGB-3111-210 試験は、中国人 R/R WM 患者におけるザヌブルチニブの有効性及び安全性を評価した第 2 相、単群、多施設共同試験である。主要目的は、原発性マクログロブリン血症に関する第 6 回国際研究集会で更新された効果判定基準（Anderson et al 2012; Owen et al 2013）に従って、IRC 判定による部分奏効、最良部分奏効又は完全奏効の最良総合効果を達成した被験者の割合と定義される大奏効率でザヌブルチニブの有効性を評価することであった。副次的目的は、IRC 及び治験責任医師判定による無増悪生存期間及び大奏効の期間、治験責任医師判定による全奏効率、安全性並びに忍容性とした。

年齢 18 歳以上で、R/R WM の診断が中央病理判定により確定され、少なくとも 1 種類の標準化学療法を含むレジメン（2 サイクル以上の治療完了）の前治療歴があり、末端臓器（骨髄、肝臓、腎臓）が十分機能しており、ECOG 全身状態スコアが 0～2 の患者を適格とした。中枢神経系リンパ腫を有する患者、BTK 阻害薬の投与歴がある患者又はアグレッシブリンパ腫への形質転換のエビデンスがある患者は除外した。本試験の適格性基準の詳細については、BGB-3111-210 CSR (final database

lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータカットオフ日は示さず BGB-3111-210 CSR とする）。

すべての被験者に対し、最長 3 年間又は疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意の撤回、追跡不能若しくは治験依頼者による治験終了まで、28 日間の投与サイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎再活性化の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した被験者を、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.10. BGB-3111-214 試験

BGB-3111-214 試験は第 2 相、非盲検、単群試験であり、主要目的は R/R MZL 患者におけるザヌブルチニブの有効性を評価することであった。本試験は、オーストラリア、中国、ニュージーランド、韓国、米国、チェコ共和国、フランス、イタリア及び英国の治験実施施設で実施された。

本試験の主要有効性評価項目は、IRC 判定による Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従った全奏効率（完全奏効＋部分奏効）であった。副次的評価項目は、治験責任医師判定による全奏効率、IRC 判定によるフルオロデオキシグルコース集積患者における陽電子放出断層撮影評価を用いた全奏効率並びに IRC 及び治験責任医師判定による無増悪生存期間、奏効期間及び奏効までの期間とした。その他の副次的評価項目は、全生存期間、治療失敗までの期間、次のラインの治療までの期間、患者報告アウトカム、PK 及び安全性とした。

少なくとも 1 種類の前治療後で、ECOG 全身状態スコアが 0～2 であり、登録時に測定可能病変を有する R/R MZL の成人患者（18 歳以上）を登録可能とした。MZL の診断が組織学的に確認されている患者を適格とした。本試験の適格性基準の詳細については、BGB-3111-214 CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 9.3 を参照のこと（以下、特に断りのない限りデータカットオフ日は示さず BGB-3111-214 CSR とする）。

すべての被験者に対し、疾患進行、許容できない毒性、同意の撤回又は治験依頼者による治験終了まで、28 日間の投与サイクルでザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与した。

安全性評価は、TEAE（重篤な有害事象を含む）のモニタリング並びにバイタルサイン、身体検査所見、ECOG 全身状態スコア、心電図及び臨床検査評価（B/C 型肝炎の血清学的検査を含む）のベースラインからの変化を対象とした。

本試験は終了している。治験終了後もザヌブルチニブ投与によるベネフィットが継続すると治験責任医師が判断した被験者を、BGB-3111-LTE1 試験に登録した。

1.1.3.11. BGB-3111-LTE1 試験

BGB-3111-LTE1 試験は非盲検、多施設共同、長期延長試験であり、その主要目的は、BeiGene 社による親試験に登録中又は以前に登録しており、ザヌブルチニブの投与により依然としてベネフィットが得られている又はベネフィットが得られる可能性があるか、長期生存追跡調査を受ける意思がある B 細胞性腫瘍患者を対象に、ザヌブルチニブの単剤療法又は他の薬剤との併用療法の長期安全性及び有効性を評価することである。

本試験の主要評価項目は、すべての TEAE 及び重篤な有害事象の発現率により評価した安全性である。副次的評価項目は、治験責任医師判定による無増悪生存期間、奏効期間及び全生存期間により定義される有効性の評価である。

BeiGene 社による親試験に参加中又は以前に参加しており、親試験の最終解析若しくは治験終了後、ザヌブルチニブ若しくは BTK 阻害薬以外の薬剤を使用中の疾患進行後（特定の状況下）又は別の理由による別の時点（メディカルモニターとの協議と承認後）に、ザヌブルチニブの単剤療法又は他の薬剤との併用療法を継続又は開始する意思がある患者を本試験の治療フェーズへの参加に適格とする。現在参加中の親試験でザヌブルチニブの投与を受けている被験者は、ザヌブルチニブの投与継続基準を満たさなければならない。ザヌブルチニブ未投与の患者は、骨髄機能、心機能、腎機能及び肝機能が十分であることが確認されなければならない。ザヌブルチニブを永続的に中止した患者又は BTK 阻害薬（ザヌブルチニブを除く）の投与中にコントロール不良の感染、生命を脅かす疾患、併用禁止療法若しくは疾患進行のために中止した患者は除外する。

BeiGene 社による適格な親試験で生存追跡調査のみを受けている被験者は、長期生存追跡を継続するために本試験に登録することができ（すなわち、本試験でザヌブルチニブの投与を受けない）、適格性確認後に生存追跡調査を受ける（適格性確認のための評価は不要である）。

ザヌブルチニブの投与は、BeiGene 社による親試験での最後の用量を開始用量とし、28 日間の投与サイクルで行う。ザヌブルチニブ未投与の被験者は、160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回の投与を受ける。ザヌブルチニブと標準治療薬の併用療法を継続する被験者は、BeiGene 社による親試験で投与した最後の用量で標準治療薬の投与を受ける必要がある。

本試験でザヌブルチニブの投与を受ける被験者は、疾患進行、許容できない毒性、死亡、新たな抗癌療法の開始、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による治験終了のいずれか早い時点までザヌブルチニブの投与を継続する。

治験薬の投与を永続的に中止した被験者は、治験薬の最終投与から約 30 日後又は新たな抗癌療法の開始前のいずれか早い時点で安全性追跡調査来院を実施する。

安全性評価は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、身体検査及びバイタルサインを対象とする。治験責任医師の判断で 6 カ月ごと（±14 日）に有効性評価（該当する場合）を実施する。

本試験は進行中である。

1.2. 全般的な曝露状況

本統合安全性解析に含まれる患者のほとんど（93.4%）がザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回の投与を受けた（N=1498）。320 mg 1 日 1 回に割り付けられた患者は計 105 例であった（Table 3）。

1.2.1. 投与状況

各患者群の投与状況を Table 3 及び Table 2.7.4.1.2.1.1 に要約する。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、投与期間の中央値は 50.27 カ月であった。合計 80 例（79.2%）が 24 カ月以上の投与を受け、64 例（63.4%）が 48 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 97.92%（範囲：26.1%～100.0%）であった。18 例（17.8%）が 1 回以上の減量を必要とし、17 例（16.8%）が有害事象により減量を必要とした。

全 WM 群での投与期間の中央値は 49.22 カ月であった。合計 180 例（66.7%）が 24 カ月以上の投与を受け、144 例（53.3%）が 48 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 98.38%（範囲：21.2%～100.1%）であった。37 例（13.7%）が 1 回以上の減量を必要とし、29 例（10.7%）が有害事象により減量を必要とした。

BGB-3111-304 試験での投与期間の中央値は 43.47 カ月であった。合計 336 例（85.9%）が 24 カ月以上の投与を受け、81 例（20.7%）が 48 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 97.32%（範囲：34.5%～104.8%）であった。90 例（23.0%）が 1 回以上の減量を必要とし、57 例（14.6%）が有害事象により減量を必要とした。

BGB-3111-305 試験での投与期間の中央値は 28.42 カ月であった。合計 208 例（64.2%）が 24 カ月以上の投与を受け、53 例（16.4%）が 36 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 98.68%（範囲：40.4%～101.7%）であった。52 例（16.0%）が 1 回以上の減量を必要とし、36 例（11.1%）が有害事象により減量を必要とした。

全 R/R CLL/SLL 群での投与期間の中央値は 33.13 カ月であった。合計 362 例（68.6%）が 24 カ月以上の投与を受け、120 例（22.7%）が 48 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 98.85%（範囲：14.6%～101.7%）であった。81 例（15.3%）が 1 回以上の減量を必要とし、57 例（10.8%）が有害事象により減量を必要とした。

全 CLL/SLL 群での投与期間の中央値は 36.80 カ月であった。合計 718 例（75.2%）が 24 カ月以上の投与を受け、217 例（22.7%）が 48 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 98.32%（範囲：14.6%～104.8%）であった。173 例（18.1%）が 1 回以上の減量を必要とし、116 例（12.1%）が有害事象により減量を必要とした。

BGB-3111-111 試験での投与期間の中央値は 13.11 カ月であった。合計 30 例（56.6%）が 12 カ月以上の投与を受け、2 例（3.8%）が 24 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 99.55%

（範囲：47.6%～100.1%）であった。4 例（7.5%）が 1 回以上の減量を必要とし、2 例（3.8%）が有害事象により減量を必要とした。

全ザヌブルチニブ群での投与期間の中央値は 34.50 カ月であった。合計 1060 例（66.1%）が 24 カ月以上の投与を受け、444 例（27.7%）が 48 カ月以上の投与を受けた。相対用量強度の中央値は 98.58%（範囲：14.6%～104.8%）であった。238 例（14.8%）が 1 回以上の減量を必要とし、167 例（10.4%）が有害事象により減量を必要とした。

Table 3: 治験薬への曝露状況の要約（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Starting Dose Regimen, n (%)								
160 mg BID	101 (100.0)	246 (91.1)	391 (100.0)	324 (100.0)	503 (95.3)	911 (95.4)	53 (100.0)	1498 (93.4)
320 mg QD	0 (0.0)	24 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (4.7)	44 (4.6)	0 (0.0)	105 (6.6)
Duration of Exposure (Months) [a]								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	42.48 (18.383)	39.09 (22.634)	39.04 (12.601)	26.92 (9.817)	33.68 (17.751)	36.14 (16.610)	12.57 (6.135)	33.86 (19.810)
Median	50.27	49.22	43.47	28.42	33.13	36.80	13.11	34.50
Q1, Q3	33.12, 55.03	16.03, 55.49	33.54, 47.34	21.93, 34.48	22.23, 43.70	24.28, 47.18	7.23, 17.48	17.68, 49.58
Min, Max	0.8, 65.2	0.5, 81.7	0.5, 60.0	0.4, 41.6	0.2, 86.4	0.2, 86.4	0.5, 26.4	0.1, 86.4
Total Exposure (Patient-Months)	4290.14	10555.10	15265.71	8722.86	17782.93	34514.79	666.22	54283.40
Duration of Exposure, n (%)								
<3 Months	6 (5.9)	18 (6.7)	5 (1.3)	9 (2.8)	18 (3.4)	23 (2.4)	4 (7.5)	108 (6.7)
3 - <6 Months	1 (1.0)	11 (4.1)	6 (1.5)	10 (3.1)	15 (2.8)	22 (2.3)	4 (7.5)	80 (5.0)
6 - <9 Months	3 (3.0)	11 (4.1)	8 (2.0)	7 (2.2)	15 (2.8)	28 (2.9)	10 (18.9)	67 (4.2)
9 - <12 Months	1 (1.0)	9 (3.3)	6 (1.5)	4 (1.2)	9 (1.7)	16 (1.7)	5 (9.4)	48 (3.0)
12 - <24 Months	10 (9.9)	41 (15.2)	30 (7.7)	86 (26.5)	109 (20.6)	148 (15.5)	28 (52.8)	240 (15.0)
24 - <36 Months	8 (7.9)	17 (6.3)	51 (13.0)	155 (47.8)	170 (32.2)	224 (23.5)	2 (3.8)	300 (18.7)
36 - <48 Months	8 (7.9)	19 (7.0)	204 (52.2)	53 (16.4)	72 (13.6)	277 (29.0)	0 (0.0)	316 (19.7)
48+ Months	64 (63.4)	144 (53.3)	81 (20.7)	0 (0.0)	120 (22.7)	217 (22.7)	0 (0.0)	444 (27.7)
Cumulative Dose Administered (g)								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	383.96 (183.612)	360.31 (219.775)	358.13 (123.621)	247.69 (95.416)	309.14 (170.667)	332.09 (160.506)	112.84 (57.814)	312.04 (189.551)
Median	473.60	449.04	403.52	248.40	304.40	331.68	120.80	317.76
Q1, Q3	216.32, 521.28	138.24, 523.52	283.84, 444.40	197.08, 326.64	198.16, 377.36	216.48, 437.44	61.60, 160.00	159.20, 458.80
Min, Max	6.6, 602.8	4.5, 794.2	4.5, 572.5	2.9, 397.9	1.1, 836.0	1.1, 836.0	4.5, 257.3	1.0, 836.0

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Actual Dose Intensity (mg/day) [b]								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	292.85 (49.494)	298.06 (43.390)	300.52 (33.189)	302.13 (36.666)	300.80 (42.657)	300.86 (38.602)	301.84 (39.356)	301.80 (38.059)
Median	313.53	314.89	311.41	315.76	316.32	314.58	318.43	315.39
Q1, Q3	299.59, 317.50	303.46, 318.54	299.34, 318.10	305.30, 319.83	307.21, 319.62	304.28, 319.29	308.48, 320.00	305.41, 319.41
Min, Max	83.5, 320.2	67.8, 320.3	110.6, 335.3	129.3, 325.6	46.7, 325.6	46.7, 335.3	152.2, 320.3	46.7, 335.3
Relative Dose Intensity (%) [c]								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	91.57 (15.407)	93.17 (13.533)	93.91 (10.372)	94.42 (11.458)	94.00 (13.331)	94.02 (12.064)	94.37 (12.316)	94.32 (11.890)
Median	97.92	98.38	97.32	98.68	98.85	98.32	99.55	98.58
Q1, Q3	93.88, 99.17	94.83, 99.54	93.54, 99.41	95.41, 99.95	96.00, 99.88	95.09, 99.78	96.40, 100.00	95.46, 99.82
Min, Max	26.1, 100.0	21.2, 100.1	34.5, 104.8	40.4, 101.7	14.6, 101.7	14.6, 104.8	47.6, 100.1	14.6, 104.8
Patients with Dose Reduction due to Adverse Event, n (%)	17 (16.8)	29 (10.7)	57 (14.6)	36 (11.1)	57 (10.8)	116 (12.1)	2 (3.8)	167 (10.4)
Number of Dose Reductions Per Patient								
n	18	37	90	52	81	173	4	238
Mean (SD)	1.3 (0.59)	1.5 (0.96)	1.3 (0.75)	1.3 (0.54)	1.4 (0.79)	1.4 (0.77)	1.0 (0.00)	1.4 (0.77)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1, Q3	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0
Min, Max	1, 3	1, 6	1, 4	1, 3	1, 5	1, 5	1, 1	1, 6
Number of Dose Reductions Per Patient, n (%)								
1	13 (12.9)	25 (9.3)	70 (17.9)	38 (11.7)	56 (10.6)	128 (13.4)	4 (7.5)	174 (10.9)
2	4 (4.0)	9 (3.3)	13 (3.3)	12 (3.7)	17 (3.2)	30 (3.1)	0 (0.0)	46 (2.9)
3	1 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.6)	6 (1.1)	9 (0.9)	0 (0.0)	11 (0.7)

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
>= 4	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.4)
Patients with Dose Interruptions due to Adverse Event, n (%) [d]	62 (61.4)	139 (51.5)	169 (43.2)	149 (46.0)	255 (48.3)	442 (46.3)	14 (26.4)	718 (44.8)

Source: ADSL, ADEXSUM. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] 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. The last dose date is the parent study last dose date for patients who were not treated in the LTE study, and the LTE study last dose date for patients who were treated in the LTE study.
[b] Actual dose intensity (mg/day) is defined as the cumulative dose administration (mg) received by a patient divided by the duration of exposure (days)
[c] Relative dose intensity is defined as the ratio of the actual dose intensity (mg/day) and the planned dose intensity (mg/day).
[d] Derived as any interruption due to an adverse event with duration > 1 day from drug administration eCRF in BGB-3111-AU-003; from drug administration eCRF in BGB-3111-111, -304, -305, -205, -206, -210(interruption due to AE), -214, -302 and -LTE1; from adverse event eCRF in BGB-3111-1002 (action taken = drug held).
[redacted].rtf

1.2.2. 被験者の内訳

すべての被験者群を通して最も高頻度にみられた親試験での投与中止の理由は、治験依頼者による治験終了（LTE 試験へのロールオーバー）、疾患進行及び有害事象であった。最も高頻度にみられた親試験での治験参加中止の理由は治験終了（LTE 試験へのロールオーバー）及び死亡であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、64 例（63.4%）が LTE 試験にロールオーバーし、投与を継続した。14 例（13.9%）及び 10 例（9.9%）がそれぞれ疾患進行及び有害事象のため投与を中止した（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値（LTE 試験にロールオーバー後に投与を中止した被験者を含む。LTE 試験にロールオーバーした被験者のいる他の被験者群にも適用）は 20.70 カ月（範囲：0.8～55.2 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。親試験での追跡調査期間の中央値は 48.59 カ月であった。すべてのザヌブルチニブ投与被験者（101 例）が治験参加を中止し、その理由として最も高頻度にみられたのは治験依頼者による治験終了（78.2% ; LTE 試験にロールオーバーした 65.3%を含む）及び死亡（13.9%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

全 WM 群では、141 例（52.2%）が LTE 試験にロールオーバーした。そのうち 140 例（51.9%）が LTE 試験で投与を継続し、1 例が生存追跡調査のみを受けた。51 例（18.9%）及び 34 例（12.6%）がそれぞれ疾患進行及び有害事象のため親試験での投与を中止した（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値は 18.00 カ月（範囲：0.5～72.7 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。親試験での追跡調査期間の中央値は 42.64 カ月であった。計 250 例（92.6%）が親試験への参加を中止し、その理由として最も高頻度にみられたのは治験依頼者による治験終了（67.4% ; LTE 試験にロールオーバーした 54.4%を含む）及び死亡（14.8%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

BGB-3111-304 群では、LTE 試験にロールオーバーした被験者はいなかった。98 例（25.1%）が投与を中止し、その理由として最も高頻度にみられたのは有害事象（13.3%）及び疾患進行（7.9%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値は 22.72 カ月（範囲：0.5～51.4 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。追跡調査期間の中央値は 44.52 カ月であった。計 51 例（13.0%）が治験参加を中止し、その理由として最も多かったのは死亡（10.2%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

BGB-3111-305 群では、LTE 試験にロールオーバーした被験者はいなかった。86 例（26.5%）が投与を中止し、その理由として最も高頻度にみられたのは有害事象（16.4%）及び疾患進行（7.4%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値は 15.18 カ月（範囲：0.4～38.6 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。追跡調査期間の中央値は 32.08 カ月であった。計 64 例（19.8%）が治験参加を中止し、その理由として最も多かったのは死亡（14.8%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、124 例（23.5%）が LTE 試験にロールオーバーし、投与を継続した。78 例（14.8%）及び 67 例（12.7%）がそれぞれ有害事象及び疾患進行のため親試験で投与を中止した（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値は 20.34 カ月（範囲：0.2～80.4 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。親試験での追跡調査期間の中央値は 33.22 カ月であった。計 265 例（50.2%）が親試験への参加を中止し、その理由として特に多かったのは治験依頼者による治験終了（29.2%；LTE 試験にロールオーバーした 24.2%を含む）及び死亡（14.0%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

全 CLL/SLL 群では、140 例（14.7%）が LTE 試験にロールオーバーし、投与を継続した。133 例（13.9%）及び 103 例（10.8%）がそれぞれ有害事象及び疾患進行のため親試験で投与を中止した（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値は 22.06 カ月（範囲：0.2～80.4 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。親試験での追跡調査期間の中央値は 36.24 カ月であった。計 338 例（35.4%）が親試験への参加を中止し、その理由として特に多かったのは治験依頼者による治験終了（17.9%；LTE 試験にロールオーバーした 15.2%を含む）及び死亡（12.1%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

BGB-3111-111 群では、LTE 試験にロールオーバーした被験者はいなかった。14 例（26.4%）が投与を中止し、その理由として最も高頻度にみられたのは疾患進行（17.0%）及び有害事象（3.8%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの期間の中央値は 6.01 カ月（範囲：0.5～24.9 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。追跡調査期間の中央値は 14.78 カ月であった。計 5 例（9.4%）が治験参加を中止し、その理由として最も多かったのは死亡（7.5%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

全ザヌブルチニブ群では、413 例（25.8%）が LTE 試験にロールオーバーした。そのうち 412 例（25.7%）が LTE 試験で投与を継続し、1 例が生存追跡調査のみを受けた（全 WM 群で言及した患者と同一）。1033 例（64.4%）が親試験で投与を中止し、その理由として最も高頻度にみられたのは疾患進行（20.1%）及び有害事象（13.1%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。投与中止までの時間の中央値は 15.80 カ月（範囲：0.1～80.4 カ月）であった（Table 2.7.4.1.2.3.1）。親試験での追跡調査期間の中央値は 35.09 カ月であった。計 955 例（59.6%）が親試験への参加を中止し、その理由として特に多かったのは治験依頼者による治験終了（34.7%；LTE 試験にロールオーバーした 27.9%を含む）及び死亡（16.4%）であった（Table 4 及び Table 2.7.4.1.2.2.1）。

Table 4:　被験者の内訳及び中止理由（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Number of Patients Treated in Parent Study	101 (100.0)	270 (100.0)	391 (100.0)	324 (100.0)	528 (100.0)	955 (100.0)	53 (100.0)	1603 (100.0)
Number of Patients Discontinued From Treatment in Parent Study	101 (100.0)	254 (94.1)	98 (25.1)	86 (26.5)	287 (54.4)	410 (42.9)	14 (26.4)	1033 (64.4)
Reason for Discontinuation								
Study Terminated by Sponsor	66 (65.3)	144 (53.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	124 (23.5)	140 (14.7)	0 (0.0)	419 (26.1)
Rolled Over to LTE	64 (63.4)	141 (52.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	124 (23.5)	140 (14.7)	0 (0.0)	413 (25.8)
Did not Roll Over to LTE	2 (2.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)
Progressive Disease	14 (13.9)	51 (18.9)	31 (7.9)	24 (7.4)	67 (12.7)	103 (10.8)	9 (17.0)	323 (20.1)
Adverse Event	10 (9.9)	34 (12.6)	52 (13.3)	53 (16.4)	78 (14.8)	133 (13.9)	2 (3.8)	210 (13.1)
Related to COVID-19	0 (0.0)	2 (0.7)	11 (2.8)	14 (4.3)	15 (2.8)	26 (2.7)	0 (0.0)	30 (1.9)
Withdrawal by Subject	6 (5.9)	9 (3.3)	4 (1.0)	6 (1.9)	10 (1.9)	14 (1.5)	1 (1.9)	32 (2.0)
Investigator's Discretion	2 (2.0)	9 (3.3)	6 (1.5)	1 (0.3)	5 (0.9)	12 (1.3)	2 (3.8)	31 (1.9)
Other	3 (3.0)	6 (2.2)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	7 (0.7)	0 (0.0)	16 (1.0)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Protocol Deviation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Number of Patients Remained on Treatment in Parent Study	0 (0.0)	16 (5.9)	293 (74.9)	238 (73.5)	241 (45.6)	545 (57.1)	39 (73.6)	570 (35.6)
Number of Patients Treated in LTE Study	64 (63.4)	140 (51.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	124 (23.5)	140 (14.7)	0 (0.0)	412 (25.7)
Number of Patients Discontinued From Treatment in LTE Study	2 (2.0)	10 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (4.9)	26 (2.7)	0 (0.0)	66 (4.1)
Reason for Discontinuation								
Progressive Disease	1 (1.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (2.8)	15 (1.6)	0 (0.0)	43 (2.7)
Adverse Event	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.3)	7 (0.7)	0 (0.0)	14 (0.9)
Related to COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.4)

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Investigator's Discretion	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Number of Patients Remained on Treatment in LTE Study	62 (61.4)	130 (48.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (18.6)	114 (11.9)	0 (0.0)	346 (21.6)
Number of Patients Discontinued From Parent Study	101 (100.0)	250 (92.6)	51 (13.0)	64 (19.8)	265 (50.2)	338 (35.4)	5 (9.4)	955 (59.6)
Reason for Discontinuation								
Study Terminated by Sponsor	79 (78.2)	182 (67.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	154 (29.2)	171 (17.9)	0 (0.0)	556 (34.7)
Rolled Over to LTE	66 (65.3)	147 (54.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	128 (24.2)	145 (15.2)	0 (0.0)	447 (27.9)
Did not Roll Over to LTE	13 (12.9)	35 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (4.9)	26 (2.7)	0 (0.0)	109 (6.8)
Death	14 (13.9)	40 (14.8)	40 (10.2)	48 (14.8)	74 (14.0)	116 (12.1)	4 (7.5)	263 (16.4)
Related to COVID-19	0 (0.0)	1 (0.4)	9 (2.3)	16 (4.9)	17 (3.2)	26 (2.7)	0 (0.0)	29 (1.8)
Withdrawal by Subject	8 (7.9)	20 (7.4)	9 (2.3)	12 (3.7)	28 (5.3)	38 (4.0)	1 (1.9)	94 (5.9)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	5 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	6 (1.1)	8 (0.8)	0 (0.0)	28 (1.7)
Other	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.7)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Number of Patients Remained in Parent Study	0 (0.0)	20 (7.4)	340 (87.0)	260 (80.2)	263 (49.8)	617 (64.6)	48 (90.6)	648 (40.4)
Number of Patients Discontinued From LTE Study	0 (0.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.3)	7 (0.7)	0 (0.0)	26 (1.6)
Reason for Discontinuation								
Death	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.9)	5 (0.5)	0 (0.0)	20 (1.2)
Related to COVID-19	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Number of Patients Remained in LTE Study	66 (65.3)	141 (52.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	121 (22.9)	138 (14.5)	0 (0.0)	421 (26.3)

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Study Follow-up Time in Parent Study (Months) [a]								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	44.21 (14.121)	38.38 (15.965)	41.73 (10.432)	28.28 (8.835)	31.35 (11.851)	35.72 (12.684)	14.39 (5.893)	33.86 (14.473)
Median	48.59	42.64	44.52	32.08	33.22	36.24	14.78	35.09
Q1, Q3	43.40, 52.86	29.21, 51.29	40.74, 47.97	22.67, 35.04	23.72, 36.78	26.35, 45.01	11.01, 17.68	24.84, 44.85
Min, Max	1.6, 60.3	1.6, 62.9	1.0, 60.0	0.7, 41.8	0.7, 69.8	0.7, 69.8	1.4, 27.3	0.1, 69.8
Study Follow-up Time Including LTE Study (Months) [a]								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	46.79 (15.321)	44.47 (19.625)	41.65 (10.431)	28.22 (8.832)	36.33 (17.269)	38.78 (15.663)	14.39 (5.893)	38.33 (18.240)
Median	51.88	50.74	44.45	32.02	34.20	40.25	14.78	39.29
Q1, Q3	47.74, 55.92	29.27, 56.05	40.71, 47.87	22.55, 34.97	24.02, 49.76	26.64, 48.26	11.01, 17.68	25.07, 51.88
Min, Max	1.6, 65.2	1.6, 82.0	1.0, 60.0	0.7, 41.6	0.7, 86.4	0.7, 86.4	1.4, 27.3	0.1, 86.4

Source: ADSL. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: Zanu, Zanubrutinib
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] Study follow-up time is defined as the time from the first dose date (randomization date for study Studies BGB-3111-302, -304 and -305) to death date or end of study date (whichever occurs earlier) for patients who discontinued the study, or the database cutoff date for ongoing patients.
[redacted].rtf

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、全投与群間で類似していた。

全群の年齢の中央値は 66～71 歳であった。BGB-3111-302 試験のコホート 1、全 WM 群、BGB-3111-304 群、BGB-3111-305 群、全 R/R CLL/SLL 群、全 CLL/SLL 群及び全ザヌブルチニブ群で最も高頻度に報告された人種は白人であった。BGB-3111-302 試験のコホート 1、全 WM 群、BGB-3111-304 群、BGB-3111-305 群、全 R/R CLL/SLL 群、全 CLL/SLL 群及び全ザヌブルチニブ群のアジア人の割合は 4.0%～29.8%であった。BGB-3111-111 試験は日本のみで実施された試験であるため、全例がアジア人であった（Table 5 及び Table 2.7.4.1.3.1.1）。

Table 5: 人口統計学的特性及びベースライン特性（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Age (Years)								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	69.1 (10.30)	67.7 (10.60)	69.4 (8.34)	66.7 (10.21)	65.0 (10.60)	66.9 (9.92)	68.5 (10.38)	66.3 (10.72)
Median	70.0	68.0	70.0	67.0	66.0	68.0	71.0	67.0
Q1, Q3	62.0, 77.0	61.0, 76.0	66.0, 75.0	60.0, 74.0	58.0, 73.0	61.0, 73.0	66.0, 76.0	60.0, 74.0
Min, Max	45, 87	37, 87	32, 87	35, 90	24, 90	24, 90	37, 84	20, 95
Age Group, n (%)								
< 65 Years	34 (33.7)	98 (36.3)	74 (18.9)	126 (38.9)	239 (45.3)	325 (34.0)	13 (24.5)	610 (38.1)
>= 65 Years	67 (66.3)	172 (63.7)	317 (81.1)	198 (61.1)	289 (54.7)	630 (66.0)	40 (75.5)	993 (61.9)
< 75 Years	65 (64.4)	193 (71.5)	292 (74.7)	250 (77.2)	430 (81.4)	752 (78.7)	38 (71.7)	1249 (77.9)
>= 75 Years	36 (35.6)	77 (28.5)	99 (25.3)	74 (22.8)	98 (18.6)	203 (21.3)	15 (28.3)	354 (22.1)
Sex, n (%)								
Male	68 (67.3)	180 (66.7)	260 (66.5)	212 (65.4)	347 (65.7)	635 (66.5)	36 (67.9)	1063 (66.3)
Female	33 (32.7)	90 (33.3)	131 (33.5)	112 (34.6)	181 (34.3)	320 (33.5)	17 (32.1)	540 (33.7)
Race, n (%)								
White	87 (86.1)	178 (65.9)	325 (83.1)	261 (80.6)	349 (66.1)	696 (72.9)	0 (0.0)	1032 (64.4)
Asian	4 (4.0)	77 (28.5)	45 (11.5)	45 (13.9)	152 (28.8)	211 (22.1)	53 (100.0)	477 (29.8)
Black or African American	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.0)	4 (1.2)	7 (1.3)	11 (1.2)	0 (0.0)	13 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.8)	5 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
Multiple [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
Unknown	1 (1.0)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)
Not Reported	9 (8.9)	10 (3.7)	13 (3.3)	8 (2.5)	8 (1.5)	21 (2.2)	0 (0.0)	42 (2.6)
Other	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	7 (1.3)	7 (0.7)	0 (0.0)	23 (1.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Geographic Region, n (%) [b]								
Asia	0 (0.0)	68 (25.2)	44 (11.3)	45 (13.9)	151 (28.6)	209 (21.9)	53 (100.0)	459 (28.6)
European Union	60 (59.4)	82 (30.4)	225 (57.5)	199 (61.4)	201 (38.1)	426 (44.6)	0 (0.0)	551 (34.4)

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
North America	9 (8.9)	16 (5.9)	46 (11.8)	52 (16.0)	70 (13.3)	117 (12.3)	0 (0.0)	179 (11.2)
Oceania	32 (31.7)	104 (38.5)	76 (19.4)	28 (8.6)	106 (20.1)	203 (21.3)	0 (0.0)	414 (25.8)
HBcAb, n (%) [c]								
Positive	7 (6.9)	36 (13.3)	51 (13.0)	37 (11.4)	77 (14.6)	130 (13.6)	8 (15.1)	252 (15.7)
Negative	94 (93.1)	230 (85.2)	340 (87.0)	285 (88.0)	438 (83.0)	809 (84.7)	45 (84.9)	1318 (82.2)
Equivocal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Missing	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.6)	13 (2.5)	16 (1.7)	0 (0.0)	31 (1.9)
HCV Antibody, n (%) [c]								
Positive	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.4)	1 (1.9)	6 (0.4)
Negative	101 (100.0)	268 (99.3)	389 (99.5)	323 (99.7)	526 (99.6)	951 (99.6)	52 (98.1)	1596 (99.6)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ECOG Performance Status, n (%)								
0	46 (45.5)	113 (41.9)	168 (43.0)	128 (39.5)	227 (43.0)	416 (43.6)	42 (79.2)	734 (45.8)
1	50 (49.5)	142 (52.6)	188 (48.1)	189 (58.3)	288 (54.5)	489 (51.2)	11 (20.8)	774 (48.3)
2	5 (5.0)	15 (5.6)	35 (9.0)	7 (2.2)	13 (2.5)	50 (5.2)	0 (0.0)	95 (5.9)
Weight (kg)								
n	101	270	391	323	527	954	53	1602
Mean (SD)	74.42 (16.757)	71.59 (16.474)	76.53 (16.393)	78.35 (17.670)	76.99 (17.909)	76.72 (17.280)	59.84 (12.072)	74.74 (17.080)
Median	74.00	69.45	74.60	76.30	75.00	74.80	61.30	72.50
Q1, Q3	62.00, 85.80	60.00, 82.00	65.00, 86.00	66.00, 89.00	65.00, 87.60	65.00, 86.90	49.90, 66.50	62.80, 85.00
Min, Max	40.4, 138.4	39.1, 138.4	42.5, 147.0	42.5, 149.0	42.5, 149.0	42.5, 149.0	39.1, 88.7	36.0, 149.0
Height (cm)								
n	99	268	383	320	522	941	53	1586
Mean (SD)	170.84 (10.284)	168.86 (10.008)	169.16 (8.772)	169.21 (10.095)	169.27 (9.799)	169.22 (9.447)	161.82 (8.650)	168.76 (9.582)
Median	170.00	170.00	170.00	169.25	169.95	170.00	162.40	170.00
Q1, Q3	163.00, 178.00	162.00, 176.00	163.00, 175.00	162.00, 177.00	162.00, 176.00	162.00, 176.00	157.50, 167.50	162.00, 175.60

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Min, Max	145.0, 192.0	143.0, 192.0	147.0, 191.0	140.0, 197.0	140.0, 197.0	140.0, 197.0	144.5, 182.9	140.0, 197.0
BMI (kg/m^2)								
n	99	268	383	319	521	940	53	1585
Mean (SD)	25.37 (4.573)	24.93 (4.478)	26.73 (5.169)	27.24 (4.946)	26.74 (5.121)	26.70 (5.147)	22.73 (3.560)	26.11 (4.968)
Median	24.88	24.41	25.86	26.72	25.92	25.90	22.13	25.33
Q1, Q3	22.04, 28.37	21.71, 27.26	23.26, 29.36	23.56, 30.56	23.18, 29.63	23.18, 29.41	20.43, 25.17	22.66, 28.73
Min, Max	15.2, 40.0	15.2, 48.2	16.5, 50.6	15.9, 53.1	15.9, 54.6	15.9, 54.6	15.8, 31.6	15.2, 54.6

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: HBcAb, Hepatitis B core antibody; HCV, Hepatitis C virus; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; BMI, Body Mass Index; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] Patients BGB-3111-AU003-[redacted], BGB-3111-214-[redacted] and BGB-3111-214-[redacted] reported two races: American Indian or Alaska Native and White.
[b] Asia includes China (Mainland and Taiwan), Japan, and South Korea; European Union includes Austria, Belgium, Czech, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Russian Federation, Poland, Spain, Sweden, Turkey and United Kingdom; North America includes United States; Oceania includes Australia and New Zealand.
[c] For Study BGB-3111-305, central lab data was used with 'Non-Reactive' mapped to 'Negative' and 'Reactive' mapped to 'Positive'.
[redacted].rtf

1.3.2. ベースラインの疾患特性

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、全例が WM の診断を受けており、初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 4.25 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

全 WM 群では、初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 3.25 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

BGB-3111-304 群及び **BGB-3111-305** 群では、全患者が CLL/SLL と診断された。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は、BGB-3111-304 試験では 2.20 年、BGB-3111-305 試験では 6.98 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 6.49 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

全 CLL/SLL 群では、初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 4.50 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

BGB-3111-111 群では、21 例（39.6%）が WM の診断を受け、17 例（32.1%）が CLL/SLL の診断を受けた。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 3.16 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

全ザヌブルチニブ群の最大の疾患コホートは、CLL/SLL（59.6%）及び WM（16.8%）の被験者で構成されていた。合計 528 例が R/R CLL/SLL の被験者であった。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は、**全ザヌブルチニブ**群では 4.05 年であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。

Table 6:　疾患特性（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Diagnosis, n (%)								
CLL/SLL	--	--	391 (100.0)	324 (100.0)	528 (100.0)	955 (100.0)	17 (32.1)	955 (59.6)
WM	101 (100.0)	270 (100.0)	--	--	--	--	21 (39.6)	270 (16.8)
MCL	--	--	--	--	--	--	12 (22.6)	152 (9.5)
MZL	--	--	--	--	--	--	1 (1.9)	94 (5.9)
FL	--	--	--	--	--	--	2 (3.8)	61 (3.8)
DLBCL	--	--	--	--	--	--	--	45 (2.8)
Other [a]	--	--	--	--	--	--	--	26 (1.6)
Time From Initial Diagnosis to First Study Dose (Years)								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	6.52 (6.207)	5.40 (5.731)	3.60 (4.211)	7.52 (4.602)	7.24 (4.698)	5.67 (4.879)	5.01 (6.170)	5.39 (4.979)
Median	4.25	3.25	2.20	6.98	6.49	4.50	3.16	4.05
Q1, Q3	1.76, 9.45	0.90, 8.27	0.50, 4.92	4.02, 10.22	3.60, 9.87	1.91, 8.44	0.27, 6.64	1.55, 7.82
Min, Max	0.1, 23.2	0.0, 25.6	0.0, 27.0	0.1, 28.8	0.1, 28.8	0.0, 28.8	0.0, 25.6	0.0, 29.5
Baseline Absolute Lymphocyte Count (10^9/L)								
n	101	270	391	324	528	955	53	1602
Mean (SD)	1.56 (0.954)	2.31 (6.334)	78.21 (79.583)	59.41 (70.592)	52.57 (66.279)	63.73 (73.160)	13.30 (30.503)	39.48 (64.734)
Median	1.39	1.39	56.95	36.54	26.90	39.07	1.70	6.87
Q1, Q3	0.91, 2.06	0.90, 2.10	18.14, 106.30	8.56, 81.50	6.54, 73.40	9.91, 90.40	1.18, 3.25	1.50, 54.00
Min, Max	0.3, 6.6	0.2, 75.2	0.9, 715.8	0.5, 392.0	0.4, 392.0	0.4, 715.8	0.2, 172.7	0.0, 715.8
Baseline Hemoglobin (g/L)								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	104.52 (19.286)	104.76 (18.925)	118.90 (19.676)	121.60 (21.894)	120.55 (22.138)	119.91 (21.033)	113.04 (19.965)	117.72 (21.551)

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Median	103.00	103.00	120.00	122.50	122.00	122.00	110.00	119.00
Q1, Q3	91.77, 116.00	92.00, 119.00	106.00, 132.00	105.00, 138.00	105.00, 137.50	105.00, 135.00	98.00, 130.00	102.00, 133.00
Min, Max	53.0, 152.0	53.0, 152.0	61.0, 181.0	57.0, 183.0	53.0, 183.0	53.0, 183.0	71.0, 154.0	53.0, 212.0
Baseline Hemoglobin, n (%)								
<= 110 g/L	66 (65.3)	173 (64.1)	134 (34.3)	103 (31.8)	171 (32.4)	315 (33.0)	27 (50.9)	602 (37.6)
> 110 g/L	35 (34.7)	97 (35.9)	257 (65.7)	221 (68.2)	357 (67.6)	640 (67.0)	26 (49.1)	1001 (62.4)
Baseline Platelet (10^9/L)								
n	101	270	391	324	528	955	53	1603
Mean (SD)	241.09 (108.578)	222.35 (105.989)	153.38 (65.651)	139.05 (65.453)	136.28 (64.739)	143.38 (65.118)	195.23 (94.016)	165.56 (84.310)
Median	238.70	218.50	148.00	126.00	123.00	133.00	168.00	149.00
Q1, Q3	158.00, 310.00	143.00, 292.00	102.00, 193.00	92.00, 177.00	90.00, 172.00	95.00, 181.00	124.00, 238.00	102.00, 212.00
Min, Max	34.0, 564.0	1.0, 564.0	23.0, 577.0	21.0, 413.0	21.0, 413.0	21.0, 577.0	69.0, 444.0	1.0, 577.0
Baseline Platelet, n (%)								
<= 100 x10^9/L	12 (11.9)	36 (13.3)	96 (24.6)	101 (31.2)	179 (33.9)	285 (29.8)	7 (13.2)	387 (24.1)
> 100 x10^9/L	89 (88.1)	234 (86.7)	295 (75.4)	223 (68.8)	349 (66.1)	670 (70.2)	46 (86.8)	1216 (75.9)
Baseline Absolute Neutrophil Counts (10^9/L)								
n	100	269	391	324	528	955	53	1601
Mean (SD)	3.22 (1.467)	3.12 (1.495)	5.05 (3.400)	4.13 (2.434)	3.84 (2.667)	4.35 (3.028)	3.70 (2.826)	4.02 (2.749)
Median	3.10	3.00	4.41	3.59	3.22	3.67	3.20	3.40
Q1, Q3	2.20, 3.96	2.00, 3.90	2.85, 6.23	2.37, 5.28	2.11, 4.77	2.41, 5.51	2.11, 4.20	2.30, 5.00
Min, Max	0.6, 8.5	0.2, 8.5	0.2, 30.8	0.5, 13.7	0.0, 24.9	0.0, 30.8	0.2, 18.7	0.0, 30.8
Baseline Absolute Neutrophil Counts, n (%)								
<= 1.5 x10^9/L	11 (10.9)	38 (14.1)	25 (6.4)	27 (8.3)	64 (12.1)	90 (9.4)	7 (13.2)	156 (9.7)
> 1.5 x10^9/L	89 (88.1)	231 (85.6)	366 (93.6)	297 (91.7)	464 (87.9)	865 (90.6)	46 (86.8)	1445 (90.1)
Missing	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101)	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Cytopenia, n (%) [b]								
Yes	70 (69.3)	186 (68.9)	188 (48.1)	172 (53.1)	298 (56.4)	504 (52.8)	32 (60.4)	843 (52.6)
No	31 (30.7)	84 (31.1)	203 (51.9)	152 (46.9)	230 (43.6)	451 (47.2)	21 (39.6)	760 (47.4)

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CLL/SLL, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma; FL, Follicular Lymphoma; MCL, Mantle Cell Lymphoma; MZL, Marginal Zone Lymphoma; WM, Waldenstrom's Macroglobulinemia; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] Includes 13 patients with Richter's transformation (RT), 11 patients with hairy cell leukemia (HCL), 1 patient with 'B-lineage lymphoma' and 1 patient with 'indolent lymphoma'
[b] Cytopenia is defined as hemoglobin <= 110 g/L or platelet count <= 100 x10^9/L or absolute neutrophil counts <= 1.5 x10^9/L.
[redacted].rtf

1.3.3. 前治療薬及び併用薬

1.3.3.1. 抗癌療法歴

抗癌療法歴のある被験者のうち、BGB-3111-302 試験のコホート 1、BGB-3111-305 群、全 R/R CLL/SLL 群及び全 CLL/SLL 群の抗癌療法歴の中央値は 1.0 であった。BGB-3111-304 群では抗癌療法歴はなく、全 WM 群、BGB-3111-111 群及び全ザヌブルチニブ群では抗癌療法歴の中央値が 2.0 であった（Table 7）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、47 例（57.3%）が 1 種類の前治療、14 例（17.1%）が 2 種類の前治療、14 例（17.1%）が 3 種類の前治療を受けていた（Table 7）。

全 WM 群では、103 例（49.3%）が 1 種類の前治療、41 例（19.6%）が 2 種類の前治療、32 例（15.3%）が 3 種類の前治療を受けていた（Table 7）。

BGB-3111-305 群では、190 例（58.6%）が 1 種類の前治療、85 例（26.2%）が 2 種類の前治療、25 例（7.7%）が 3 種類の前治療を受けていた（Table 7）。

全 CLL/SLL 群では、528 例（55.3%）が少なくとも 1 種類の前治療を受けていた。

全 R/R CLL/SLL 群では、287 例（54.4%）が 1 種類の前治療、140 例（26.5%）が 2 種類の前治療、52 例（9.8%）が 3 種類の前治療を有して受けていた（Table 7）。

BGB-3111-111 群では、12 例（46.2%）が 1 種類の前治療、6 例（23.1%）が 2 種類の前治療、1 例（3.8%）が 3 種類の前治療を受けていた（Table 7）。

全ザヌブルチニブ群では、508 例（46.4%）が 1 種類の前治療、281 例（25.7%）が 2 種類の前治療、151 例（13.8%）が 3 種類の前治療を受けていた（Table 7）。

抗癌療法歴の完全な要約を Table 2.7.4.1.3.4.1.1 に示す。

Table 7:　抗癌療法歴（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Prior Anticancer Drug Therapy, n (%)	82 (81.2)	209 (77.4)	0 (0.0)	324 (100.0)	528 (100.0)	528 (55.3)	26 (49.1)	1094 (68.2)
Prior Treatment Status, n (%)								
Treatment Naive	19 (18.8)	61 (22.6)	391 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	427 (44.7)	27 (50.9)	509 (31.8)
Relapsed/Refractory	82 (81.2)	209 (77.4)	0 (0.0)	324 (100.0)	528 (100.0)	528 (55.3)	26 (49.1)	1094 (68.2)
Number of Prior Lines of Therapy/Regimens [a]								
n	82	209	--	324	528	528	26	1094
Mean (SD)	1.9 (1.37)	2.2 (1.61)	--	1.7 (1.02)	1.8 (1.32)	1.8 (1.32)	2.6 (2.17)	2.1 (1.47)
Median	1.0	2.0	--	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
Q1, Q3	1.0, 3.0	1.0, 3.0	--	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 4.0	1.0, 3.0
Min, Max	1, 8	1, 8	--	1, 6	1, 10	1, 10	1, 8	1, 12
Number of Prior Lines of Therapy/Regimens, n (%) [a,b]								
1	47 (57.3)	103 (49.3)	0 (0.0)	190 (58.6)	287 (54.4)	287 (54.4)	12 (46.2)	508 (46.4)
2	14 (17.1)	41 (19.6)	0 (0.0)	85 (26.2)	140 (26.5)	140 (26.5)	6 (23.1)	281 (25.7)
3	14 (17.1)	32 (15.3)	0 (0.0)	25 (7.7)	52 (9.8)	52 (9.8)	1 (3.8)	151 (13.8)
4	4 (4.9)	14 (6.7)	0 (0.0)	15 (4.6)	23 (4.4)	23 (4.4)	1 (3.8)	76 (6.9)
5	0 (0.0)	8 (3.8)	0 (0.0)	7 (2.2)	13 (2.5)	13 (2.5)	2 (7.7)	39 (3.6)
>= 6	3 (3.7)	11 (5.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	13 (2.5)	13 (2.5)	4 (15.4)	39 (3.6)
Time From End of Last Therapy to First Study Dose (Months)								
n	76	198	--	324	522	522	26	1077
Mean (SD)	28.41 (30.431)	19.91 (26.372)	--	34.77 (34.292)	29.94 (31.846)	29.94 (31.846)	23.47 (28.463)	24.35 (29.246)
Median	14.24	8.36	--	25.45	21.29	21.29	14.92	12.91
Q1, Q3	5.73, 44.78	2.30, 27.56	--	8.57, 49.17	5.42, 43.01	5.42, 43.01	1.74, 33.38	3.15, 35.88

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Min, Max	0.9, 130.9	0.3, 132.7	--	0.6, 245.7	0.0, 245.7	0.0, 245.7	1.0, 111.8	0.0, 245.7
Prior Transplant, n (%)								
Yes	3 (3.0)	7 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	8 (1.5)	8 (0.8)	1 (1.9)	44 (2.7)
No	98 (97.0)	263 (97.4)	391 (100.0)	323 (99.7)	519 (98.3)	946 (99.1)	52 (98.1)	1558 (97.2)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Prior Anticancer Radiotherapy, n (%)								
Yes	3 (3.0)	7 (2.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	10 (1.9)	13 (1.4)	2 (3.8)	89 (5.6)
No	98 (97.0)	263 (97.4)	390 (99.7)	321 (99.1)	518 (98.1)	942 (98.6)	51 (96.2)	1514 (94.4)
Number of Prior Anticancer Radiotherapy, n (%) [c]								
1	3 (100.0)	5 (71.4)	1 (100.0)	3 (100.0)	9 (90.0)	11 (84.6)	1 (50.0)	69 (77.5)
2	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	14 (15.7)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (2.2)

Source: ADSL, ADBASE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] n is number of patients with prior lines of therapies/regimens.
[b] Percentages are based on the number of patients with any prior anticancer therapy.
[c] Percentages are based on the number of patients with any prior anticancer radiotherapy.
[redacted].rtf

1.3.3.2. その他の前治療薬及び併用薬

1.3.3.2.1. 前治療薬

前治療薬は、治験薬の初回投与前に開始した薬剤と定義した。前治療薬を Table 2.7.4.1.3.5.1 に要約する。R/R 被験者の全身療法の前治療歴を Table 2.7.4.1.3.4.2.1 に要約する。

1.3.3.2.2. 併用薬

併用薬とは、治験薬の初回投与日より前に投与を開始し、治験薬の初回投与日に継続していた治療薬、又は治験薬の初回投与日又はそれ以降に開始し、治験薬の最終投与から 30 日後又は新たな抗癌療法開始まで使用していた薬剤とした。

各被験者群の被験者のほとんど（98.0%超）は、1 種類以上の併用薬の投与を受けたことを報告した。併用薬を Table 2.7.4.1.3.6.1 に要約し、いずれかの被験者集団の 20%超に報告された併用薬を Table 8 に要約する。

各群の被験者の 30%以上に報告された併用薬は、全身使用の抗菌薬、鎮痛薬、酸関連疾患に対する薬剤、ワクチン、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤及び降圧薬であった。（Table 8）。

各群で、被験者の約半数が降圧薬の使用を報告した（Table 8）。

抗血栓薬の使用は、**BGB-3111-111** 群（18.9%）を除く全群の被験者の 30%以上に報告された。全身使用の抗ウイルス薬の使用は、**BGB-3111-111** 群（20.8%）を除く全群の被験者の 30%以上に報告された（Table 8）。

Table 8:　いずれかの試験群の被験者の 20%超に報告された併用薬（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Anatomical Therapeutic Chemical Class	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients Who Received Any Concomitant Medication	100 (99.0)	269 (99.6)	389 (99.5)	320 (98.8)	524 (99.2)	949 (99.4)	53 (100.0)	1573 (98.1)
Antibacterials for systemic use	82 (81.2)	215 (79.6)	302 (77.2)	237 (73.1)	419 (79.4)	748 (78.3)	28 (52.8)	1215 (75.8)
Analgesics	58 (57.4)	152 (56.3)	203 (51.9)	143 (44.1)	253 (47.9)	478 (50.1)	27 (50.9)	818 (51.0)
Antivirals for systemic use	41 (40.6)	116 (43.0)	165 (42.2)	171 (52.8)	279 (52.8)	456 (47.7)	11 (20.8)	694 (43.3)
Drugs for acid related disorders	45 (44.6)	119 (44.1)	157 (40.2)	112 (34.6)	209 (39.6)	382 (40.0)	33 (62.3)	666 (41.5)
Antigout preparations	24 (23.8)	75 (27.8)	173 (44.2)	163 (50.3)	277 (52.5)	473 (49.5)	23 (43.4)	656 (40.9)
Vaccines	44 (43.6)	117 (43.3)	194 (49.6)	155 (47.8)	223 (42.2)	446 (46.7)	41 (77.4)	643 (40.1)
Antithrombotic agents	44 (43.6)	102 (37.8)	179 (45.8)	124 (38.3)	188 (35.6)	378 (39.6)	10 (18.9)	590 (36.8)
Agents acting on the renin-angiotensin system	36 (35.6)	82 (30.4)	184 (47.1)	132 (40.7)	191 (36.2)	390 (40.8)	16 (30.2)	560 (34.9)
Vitamins	34 (33.7)	84 (31.1)	117 (29.9)	88 (27.2)	171 (32.4)	298 (31.2)	11 (20.8)	476 (29.7)
Mineral supplements	37 (36.6)	97 (35.9)	100 (25.6)	69 (21.3)	161 (30.5)	269 (28.2)	3 (5.7)	470 (29.3)
Lipid modifying agents	27 (26.7)	68 (25.2)	132 (33.8)	106 (32.7)	159 (30.1)	302 (31.6)	11 (20.8)	456 (28.4)
Antiinflammatory and antirheumatic products	34 (33.7)	88 (32.6)	102 (26.1)	78 (24.1)	159 (30.1)	278 (29.1)	20 (37.7)	443 (27.6)
Corticosteroids for systemic use	30 (29.7)	87 (32.2)	99 (25.3)	72 (22.2)	143 (27.1)	252 (26.4)	10 (18.9)	437 (27.3)
Blood substitutes and perfusion solutions	27 (26.7)	67 (24.8)	96 (24.6)	61 (18.8)	149 (28.2)	255 (26.7)	15 (28.3)	421 (26.3)
Diuretics	29 (28.7)	67 (24.8)	107 (27.4)	84 (25.9)	151 (28.6)	265 (27.7)	12 (22.6)	410 (25.6)
Psycholeptics	27 (26.7)	72 (26.7)	96 (24.6)	79 (24.4)	138 (26.1)	244 (25.5)	20 (37.7)	399 (24.9)
Unspecified herbal and traditional medicine	7 (6.9)	63 (23.3)	75 (19.2)	50 (15.4)	154 (29.2)	235 (24.6)	15 (28.3)	390 (24.3)
Beta blocking agents	27 (26.7)	61 (22.6)	118 (30.2)	96 (29.6)	137 (25.9)	259 (27.1)	3 (5.7)	378 (23.6)
Antihistamines for systemic use	24 (23.8)	67 (24.8)	78 (19.9)	76 (23.5)	135 (25.6)	222 (23.2)	12 (22.6)	373 (23.3)
Drugs for constipation	22 (21.8)	64 (23.7)	82 (21.0)	31 (9.6)	87 (16.5)	184 (19.3)	26 (49.1)	338 (21.1)
Calcium channel blockers	17 (16.8)	43 (15.9)	105 (26.9)	75 (23.1)	110 (20.8)	225 (23.6)	18 (34.0)	334 (20.8)
Cough and cold preparations	20 (19.8)	57 (21.1)	62 (15.9)	58 (17.9)	134 (25.4)	204 (21.4)	10 (18.9)	330 (20.6)

	WM		CLL/SLL					
Anatomical Therapeutic Chemical Class	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Drugs for obstructive airway diseases	17 (16.8)	57 (21.1)	70 (17.9)	58 (17.9)	119 (22.5)	196 (20.5)	6 (11.3)	303 (18.9)
Immunostimulants	22 (21.8)	55 (20.4)	48 (12.3)	51 (15.7)	122 (23.1)	172 (18.0)	4 (7.5)	298 (18.6)
Antianemic preparations	38 (37.6)	79 (29.3)	67 (17.1)	46 (14.2)	87 (16.5)	162 (17.0)	5 (9.4)	293 (18.3)
Corticosteroids, dermatological preparations	21 (20.8)	67 (24.8)	63 (16.1)	33 (10.2)	72 (13.6)	143 (15.0)	17 (32.1)	272 (17.0)
Urologicals	18 (17.8)	41 (15.2)	80 (20.5)	60 (18.5)	90 (17.0)	181 (19.0)	12 (22.6)	269 (16.8)
Drugs used in diabetes	10 (9.9)	27 (10.0)	64 (16.4)	66 (20.4)	106 (20.1)	177 (18.5)	7 (13.2)	265 (16.5)
Anesthetics	23 (22.8)	52 (19.3)	56 (14.3)	32 (9.9)	79 (15.0)	141 (14.8)	11 (20.8)	248 (15.5)
Ophthalmologicals	16 (15.8)	51 (18.9)	50 (12.8)	38 (11.7)	77 (14.6)	137 (14.3)	15 (28.3)	237 (14.8)
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	10 (9.9)	34 (12.6)	51 (13.0)	59 (18.2)	106 (20.1)	160 (16.8)	4 (7.5)	232 (14.5)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	16 (15.8)	42 (15.6)	48 (12.3)	32 (9.9)	67 (12.7)	118 (12.4)	11 (20.8)	219 (13.7)
Emollients and protectives	11 (10.9)	30 (11.1)	19 (4.9)	8 (2.5)	19 (3.6)	44 (4.6)	15 (28.3)	93 (5.8)
Topical products for joint and muscular pain	5 (5.0)	20 (7.4)	25 (6.4)	9 (2.8)	21 (4.0)	51 (5.3)	18 (34.0)	87 (5.4)
Antihypertensive drug [a]	50 (49.5)	123 (45.6)	251 (64.2)	192 (59.3)	287 (54.4)	560 (58.6)	27 (50.9)	835 (52.1)
Granulocyte colony stimulating factors [b]	22 (21.8)	50 (18.5)	43 (11.0)	50 (15.4)	114 (21.6)	159 (16.6)	4 (7.5)	270 (16.8)

Source: ADSL, ADCM. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Concomitant medications are defined as medications that (1) started before the first dose of study treatment and were continuing at the time of the first dose of study treatment, or (2) started on or after the date of the first dose of study treatment up to 30 days after the patient's last dose or initiation of a new anticancer therapy.
Patients with more than one medication within a class level were counted only once within that class level.
Sorted by decreasing frequency of anatomical therapeutic chemical class (ATC) in the 'All Zanu' column.
Medication terms were coded using WHODrug Dictionary Version Mar 2021 for Studies BGB-3111-111, -214, -302, -304, -305, and -LTE1, and Version Mar 2020 for Studies BGB-3111-205, -206, -210, -1002, and -AU003, and summarized under ATC 2nd level.
[a] Antihypertensive drug list was based on antihypertensive standardized drug groupings.
[b] Granulocyte colony stimulating factors list was based on the colony stimulating factors standardized drug groupings.
[redacted].rtf

1.3.4. 病歴

全被験者群で被験者の 95.0%以上が少なくとも 1 つの症状を報告し、全被験者群で最も高頻度に報告された併存疾患は高血圧であった（Table 9）。

器官別大分類及び基本語別の病歴を Table 2.7.4.1.3.3.1 に要約する。

Table 9:　いずれかの患者群で被験者の 5%超に報告された特定の医学的状態（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Medical History Term	98 (97.0)	264 (97.8)	385 (98.5)	311 (96.0)	503 (95.3)	923 (96.6)	52 (98.1)	1530 (95.4)
Blood and lymphatic system disorders								
Anaemia	26 (25.7)	50 (18.5)	39 (10.0)	24 (7.4)	30 (5.7)	71 (7.4)	11 (20.8)	153 (9.5)
Thrombocytopenia	4 (4.0)	8 (3.0)	20 (5.1)	15 (4.6)	19 (3.6)	40 (4.2)	2 (3.8)	57 (3.6)
Iron deficiency anaemia	2 (2.0)	7 (2.6)	4 (1.0)	3 (0.9)	6 (1.1)	12 (1.3)	3 (5.7)	23 (1.4)
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation and flutter	10 (9.9)	19 (7.0)	21 (5.4)	19 (5.9)	32 (6.1)	56 (5.9)	4 (7.5)	105 (6.6)
Myocardial ischaemia	6 (5.9)	12 (4.4)	19 (4.9)	10 (3.1)	16 (3.0)	35 (3.7)	0 (0.0)	53 (3.3)
Endocrine disorders								
Hypothyroidism	4 (4.0)	11 (4.1)	27 (6.9)	28 (8.6)	37 (7.0)	66 (6.9)	0 (0.0)	95 (5.9)
Eye disorders								
Cataract	6 (5.9)	25 (9.3)	22 (5.6)	20 (6.2)	24 (4.5)	49 (5.1)	7 (13.2)	91 (5.7)
Glaucoma	3 (3.0)	7 (2.6)	10 (2.6)	2 (0.6)	7 (1.3)	19 (2.0)	3 (5.7)	33 (2.1)
Gastrointestinal disorders								
Gastrooesophageal reflux disease	10 (9.9)	28 (10.4)	50 (12.8)	28 (8.6)	45 (8.5)	98 (10.3)	1 (1.9)	177 (11.0)
Constipation	6 (5.9)	22 (8.1)	21 (5.4)	15 (4.6)	22 (4.2)	45 (4.7)	15 (28.3)	88 (5.5)
Inguinal hernia	5 (5.0)	9 (3.3)	18 (4.6)	21 (6.5)	24 (4.5)	42 (4.4)	3 (5.7)	62 (3.9)
Large intestine polyp	3 (3.0)	7 (2.6)	12 (3.1)	15 (4.6)	17 (3.2)	33 (3.5)	6 (11.3)	43 (2.7)
Chronic gastritis	3 (3.0)	10 (3.7)	13 (3.3)	5 (1.5)	10 (1.9)	24 (2.5)	3 (5.7)	40 (2.5)
Gastritis	1 (1.0)	4 (1.5)	7 (1.8)	7 (2.2)	8 (1.5)	16 (1.7)	3 (5.7)	25 (1.6)
Dental caries	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.4)	6 (0.6)	3 (5.7)	9 (0.6)
General disorders and administration site conditions								
Fatigue	15 (14.9)	39 (14.4)	41 (10.5)	30 (9.3)	51 (9.7)	98 (10.3)	0 (0.0)	178 (11.1)
Oedema peripheral	4 (4.0)	9 (3.3)	12 (3.1)	6 (1.9)	8 (1.5)	20 (2.1)	3 (5.7)	47 (2.9)
Hepatobiliary disorders								

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Cholelithiasis	6 (5.9)	16 (5.9)	23 (5.9)	37 (11.4)	45 (8.5)	71 (7.4)	9 (17.0)	97 (6.1)
Hepatic cyst	0 (0.0)	8 (3.0)	14 (3.6)	5 (1.5)	10 (1.9)	25 (2.6)	3 (5.7)	37 (2.3)
Immune system disorders								
Seasonal allergy	4 (4.0)	9 (3.3)	13 (3.3)	17 (5.2)	24 (4.5)	39 (4.1)	3 (5.7)	61 (3.8)
Hypogammaglobulinaemia	2 (2.0)	7 (2.6)	4 (1.0)	20 (6.2)	37 (7.0)	41 (4.3)	1 (1.9)	52 (3.2)
Infections and infestations								
Herpes zoster	4 (4.0)	14 (5.2)	17 (4.3)	21 (6.5)	38 (7.2)	58 (6.1)	2 (3.8)	91 (5.7)
Pneumonia	10 (9.9)	20 (7.4)	14 (3.6)	25 (7.7)	32 (6.1)	48 (5.0)	1 (1.9)	84 (5.2)
Appendicitis	3 (3.0)	5 (1.9)	11 (2.8)	19 (5.9)	23 (4.4)	36 (3.8)	4 (7.5)	48 (3.0)
Sinusitis	2 (2.0)	6 (2.2)	5 (1.3)	7 (2.2)	10 (1.9)	15 (1.6)	3 (5.7)	27 (1.7)
Periodontitis	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.4)	4 (0.4)	3 (5.7)	7 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders								
Hypercholesterolaemia	7 (6.9)	21 (7.8)	40 (10.2)	35 (10.8)	54 (10.2)	100 (10.5)	3 (5.7)	144 (9.0)
Type 2 diabetes mellitus	6 (5.9)	16 (5.9)	33 (8.4)	32 (9.9)	49 (9.3)	88 (9.2)	8 (15.1)	138 (8.6)
Hyperlipidaemia	4 (4.0)	6 (2.2)	43 (11.0)	36 (11.1)	50 (9.5)	93 (9.7)	3 (5.7)	120 (7.5)
Diabetes mellitus	5 (5.0)	9 (3.3)	22 (5.6)	25 (7.7)	40 (7.6)	64 (6.7)	2 (3.8)	100 (6.2)
Hyperuricaemia	3 (3.0)	14 (5.2)	8 (2.0)	19 (5.9)	25 (4.7)	37 (3.9)	11 (20.8)	63 (3.9)
Dyslipidaemia	1 (1.0)	6 (2.2)	23 (5.9)	15 (4.6)	18 (3.4)	44 (4.6)	5 (9.4)	61 (3.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Osteoarthritis	10 (9.9)	28 (10.4)	39 (10.0)	29 (9.0)	46 (8.7)	90 (9.4)	3 (5.7)	144 (9.0)
Back pain	9 (8.9)	21 (7.8)	22 (5.6)	14 (4.3)	25 (4.7)	50 (5.2)	8 (15.1)	83 (5.2)
Arthralgia	6 (5.9)	15 (5.6)	29 (7.4)	16 (4.9)	19 (3.6)	49 (5.1)	2 (3.8)	78 (4.9)
Spinal osteoarthritis	0 (0.0)	7 (2.6)	27 (6.9)	23 (7.1)	26 (4.9)	53 (5.5)	1 (1.9)	66 (4.1)
Osteoporosis	9 (8.9)	21 (7.8)	8 (2.0)	9 (2.8)	14 (2.7)	25 (2.6)	4 (7.5)	62 (3.9)
Muscle spasms	6 (5.9)	13 (4.8)	17 (4.3)	3 (0.9)	9 (1.7)	28 (2.9)	3 (5.7)	51 (3.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Basal cell carcinoma	8 (7.9)	18 (6.7)	23 (5.9)	18 (5.6)	28 (5.3)	53 (5.5)	1 (1.9)	86 (5.4)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Uterine leiomyoma	1 (1.0)	8 (3.0)	7 (1.8)	16 (4.9)	23 (4.4)	30 (3.1)	4 (7.5)	47 (2.9)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (1.0)	1 (0.4)	9 (2.3)	17 (5.2)	23 (4.4)	33 (3.5)	0 (0.0)	40 (2.5)
Haemangioma of liver	1 (1.0)	6 (2.2)	5 (1.3)	3 (0.9)	4 (0.8)	10 (1.0)	3 (5.7)	16 (1.0)
Lung neoplasm malignant	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (5.7)	5 (0.3)
Nervous system disorders								
Neuropathy peripheral	10 (9.9)	25 (9.3)	4 (1.0)	7 (2.2)	12 (2.3)	16 (1.7)	0 (0.0)	62 (3.9)
Headache	3 (3.0)	14 (5.2)	12 (3.1)	5 (1.5)	10 (1.9)	23 (2.4)	4 (7.5)	42 (2.6)
Post herpetic neuralgia	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	8 (1.5)	10 (1.0)	3 (5.7)	17 (1.1)
Cerebral infarction	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.8)	5 (0.5)	4 (7.5)	14 (0.9)
Psychiatric disorders								
Depression	8 (7.9)	19 (7.0)	29 (7.4)	29 (9.0)	44 (8.3)	76 (8.0)	0 (0.0)	119 (7.4)
Insomnia	10 (9.9)	21 (7.8)	28 (7.2)	21 (6.5)	32 (6.1)	63 (6.6)	10 (18.9)	107 (6.7)
Anxiety	6 (5.9)	9 (3.3)	18 (4.6)	15 (4.6)	23 (4.4)	41 (4.3)	1 (1.9)	65 (4.1)
Renal and urinary disorders								
Renal cyst	4 (4.0)	15 (5.6)	27 (6.9)	17 (5.2)	20 (3.8)	49 (5.1)	2 (3.8)	69 (4.3)
Nephrolithiasis	1 (1.0)	7 (2.6)	16 (4.1)	17 (5.2)	22 (4.2)	39 (4.1)	1 (1.9)	59 (3.7)
Hypertonic bladder	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.4)	3 (5.7)	6 (0.4)
Reproductive system and breast disorders								
Benign prostatic hyperplasia	9 (8.9)	22 (8.1)	63 (16.1)	44 (13.6)	58 (11.0)	125 (13.1)	9 (17.0)	170 (10.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Asthma	5 (5.0)	21 (7.8)	20 (5.1)	12 (3.7)	19 (3.6)	41 (4.3)	4 (7.5)	75 (4.7)
Dyspnoea	6 (5.9)	10 (3.7)	13 (3.3)	9 (2.8)	11 (2.1)	24 (2.5)	0 (0.0)	48 (3.0)
Surgical and medical procedures								
Appendicectomy	6 (5.9)	17 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.5)	11 (1.2)	0 (0.0)	39 (2.4)
Cholecystectomy	9 (8.9)	16 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.5)	10 (1.0)	0 (0.0)	39 (2.4)
Tonsillectomy	6 (5.9)	16 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.1)	15 (1.6)	0 (0.0)	35 (2.2)
Plasmapheresis	6 (5.9)	16 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (1.0)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Vascular disorders								
Hypertension	39 (38.6)	87 (32.2)	200 (51.2)	159 (49.1)	237 (44.9)	452 (47.3)	24 (45.3)	675 (42.1)

Source: ADSL, ADCM. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified.
Sorted by system organ class alphabetically and preferred term within each system organ class by decreasing frequency in the 'All Zanu' column.
Medical history was coded using MedDRA v24.0
[redacted].rtf

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本 SCS に含まれるすべての有害事象の要約及び一覧は、特に記載がない限り、治療下で発現したものである（Section 1.1.2 に定義）（Module 5.3 の安全性併合解析）。

BGB-3111-111 試験は投与期間が短く症例数が少ないため、全グレードの有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬と関連のある有害事象、投与中止、用量減量及び投与中断に至った有害事象、並びに特に注目すべき有害事象に関する BGB-3111-111 試験のデータは、他の試験／統合データと比較する際は慎重に解釈する必要がある。

有害事象の概要

被験者群別に報告されたすべての有害事象の概要を Table 10 に示す。

全被験者群の被験者の 90%超に 1 件以上の有害事象が報告された。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、101 例全例にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 76.2%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 60 例（59.4%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 3 例（3.0%）、10 例（9.9%）及び 17 例（16.8%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 67 例（66.3%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

全 WM 群では、267 例（98.9%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告され、被験者の 70.7%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 151 例（55.9%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 18 例（6.7%）、35 例（13.0%）及び 32 例（11.9%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 151 例（55.9%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

BGB-3111-304 群では、376 例（96.2%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 60.9%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 190 例（48.6%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 21 例（5.4%）、52 例（13.3%）及び 33 例（8.4%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 224 例（57.3%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

BGB-3111-304 群の被験者 391 例のうち、357 例が CLL、34 例が SLL と診断された。CLL 被験者群と SLL 被験者群では、有害事象（96.1% vs 97.1%）及び投与中止に至った有害事象（13.4% vs 11.8%）が 1 件以上報告された被験者の割合は同等であった。SLL 群の方が CLL 群よりもグレード 3 以上の有害事象（47.1% vs 62.2%）、重篤な有害事象（38.2% vs 49.6%）並びに死亡（0.0% vs 5.9%）、用量減量（2.9% vs 9.0%）及び投与中断（50.0% vs 58.0%）に至った有害事象が観察された

割合が低かった。ただし、SLL 群は症例数が限られているため（N=34）、この結果の解釈には慎重を要する。（Table 2.7.4.2.1.1.2）。

BGB-3111-305 群では、318 例（98.1%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 67.3%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 136 例（42.0%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 33 例（10.2%）、50 例（15.4%）及び 40 例（12.3%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 162 例（50.0%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

BGB-3111-305 群の被験者 324 例のうち、311 例が CLL、11 例が SLL と診断された。**BGB-3111-305** 群の CLL 被験者群と SLL 被験者群では、有害事象（98.1% vs 100.0%）及び投与中止に至った有害事象（15.4% vs 15.4%）が 1 件以上報告された被験者の割合が同等であった。SLL 群では CLL 群よりもグレード 3 以上の有害事象（61.5% vs 67.5%）及び用量減量に至った有害事象（7.7% vs 12.5%）が観察された割合が低かった。SLL 群では CLL 群よりも重篤な有害事象（46.2% vs 41.8%）並びに死亡（15.4% vs 10.0%）及び投与中断（61.5% vs 49.5%）に至った有害事象が観察された割合が高かった。ただし、SLL 群は症例数が限られているため（N=13）、この結果の解釈には慎重を要する。（Table 2.7.4.2.1.1.4）。

全 R/R CLL/SLL 群では、522 例（98.9%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告され、被験者の 73.1%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 262 例（49.6%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 42 例（8.0%）、82 例（15.5%）及び 64 例（12.1%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 276 例（52.3%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、933 例（97.7%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告され、被験者の 67.5%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 468 例（49.0%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 64 例（6.7%）、137 例（14.3%）及び 99 例（10.4%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 520 例（54.5%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

BGB-3111-111 群では、48 例（90.6%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 41.5%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 13 例（24.5%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 1 例（1.9%）、2 例（3.8%）及び 2 例（3.8%）に報告された。有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 14 例（26.4%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

全ザヌブルチニブ群では、1568 例（97.8%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 66.5%にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。合計 787 例（49.1%）に重篤な有害事象の基準を満たす事象が報告された。死亡、投与中止及び用量減量に至った有害事象は、それぞれ 115 例（7.2%）、220 例（13.7%）及び 154 例（9.6%）に報告された。有害事象により

1 回以上の投与中断を必要とした被験者は 820 例（51.2%）であった（Table 10 及び Table 2.7.4.2.1.1.1）。

Table 10: 治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE	101 (100.0)	267 (98.9)	376 (96.2)	318 (98.1)	522 (98.9)	933 (97.7)	48 (90.6)	1568 (97.8)
>= Grade 3	77 (76.2)	191 (70.7)	238 (60.9)	218 (67.3)	386 (73.1)	645 (67.5)	22 (41.5)	1066 (66.5)
Serious	60 (59.4)	151 (55.9)	190 (48.6)	136 (42.0)	262 (49.6)	468 (49.0)	13 (24.5)	787 (49.1)
Leading to Death	3 (3.0)	18 (6.7)	21 (5.4)	33 (10.2)	42 (8.0)	64 (6.7)	1 (1.9)	115 (7.2)
Leading to Treatment Discontinuation	10 (9.9)	35 (13.0)	52 (13.3)	50 (15.4)	82 (15.5)	137 (14.3)	2 (3.8)	220 (13.7)
Leading to Dose Reduction	17 (16.8)	32 (11.9)	33 (8.4)	40 (12.3)	64 (12.1)	99 (10.4)	2 (3.8)	154 (9.6)
Leading to Dose Interruption	67 (66.3)	151 (55.9)	224 (57.3)	162 (50.0)	276 (52.3)	520 (54.5)	14 (26.4)	820 (51.2)
Treatment-Related	83 (82.2)	224 (83.0)	297 (76.0)	243 (75.0)	429 (81.3)	753 (78.8)	31 (58.5)	1266 (79.0)
Treatment-Related >= Grade 3	42 (41.6)	112 (41.5)	113 (28.9)	117 (36.1)	237 (44.9)	361 (37.8)	11 (20.8)	572 (35.7)
Treatment-Related Serious	22 (21.8)	55 (20.4)	59 (15.1)	37 (11.4)	102 (19.3)	166 (17.4)	1 (1.9)	270 (16.8)
Treatment-Related Leading to Death	3 (3.0)	5 (1.9)	5 (1.3)	5 (1.5)	8 (1.5)	13 (1.4)	0 (0.0)	25 (1.6)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

COVID-19 に関連する有害事象

全体として、全群で COVID-19 に関連する有害事象が報告された被験者はごく一部であった。（Table 11 及び Table 2.7.4.2.1.3.1）。

BGB-3111-111 群では COVID-19 に関連するグレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が他の群よりも低かったが、日本では COVID-19 感染率が低く、BGB-3111-111 試験での投与期間が短かったことによる可能性がある（Table 11）。

死亡に至った COVID-19 に関連する有害事象の発現率は全被験者群で低かった（3.7%以下）。死亡が有害事象によるものと報告され、有害事象が COVID-19 に関連すると考えられる場合、死亡は COVID-19 に関連するものとみなした。投与中止に至った COVID-19 に関連する有害事象の発現率も全被験者群で低かった（3.7%以下）（Table 11）。

ザヌブルチニブの投与を受けた合計 1603 例のうち、276 例（17.2%）に COVID-19 関連の有害事象が報告された。これには、グレード 3 以上の有害事象が報告された 107 例（6.7%）が含まれ、108 例（6.7%）に重篤度基準を満たす COVID-19 に関連する有害事象が報告された（Table 11）。

COVID-19 に関連する有害事象の一覧を Listing 2.7.4.4.2 に示す。

Table 11: 治療下で発現した COVID-19 に関連する有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE	18 (17.8)	38 (14.1)	97 (24.8)	89 (27.5)	110 (20.8)	214 (22.4)	2 (3.8)	276 (17.2)
>= Grade 3	5 (5.0)	10 (3.7)	37 (9.5)	40 (12.3)	49 (9.3)	88 (9.2)	1 (1.9)	107 (6.7)
Serious	4 (4.0)	11 (4.1)	37 (9.5)	39 (12.0)	49 (9.3)	87 (9.1)	1 (1.9)	108 (6.7)
Leading to Death	0 (0.0)	3 (1.1)	9 (2.3)	12 (3.7)	13 (2.5)	22 (2.3)	0 (0.0)	28 (1.7)
Leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0)	2 (0.7)	11 (2.8)	12 (3.7)	14 (2.7)	25 (2.6)	0 (0.0)	29 (1.8)
Leading to Dose Reduction	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Leading to Dose Interruption	6 (5.9)	14 (5.2)	48 (12.3)	44 (13.6)	53 (10.0)	105 (11.0)	2 (3.8)	130 (8.1)
Treatment-Related	1 (1.0)	1 (0.4)	9 (2.3)	8 (2.5)	10 (1.9)	20 (2.1)	0 (0.0)	21 (1.3)
Treatment-Related >= Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	5 (1.5)	7 (1.3)	11 (1.2)	0 (0.0)	11 (0.7)
Treatment-Related Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (1.2)	5 (0.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	9 (0.6)
Treatment-Related Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

全被験者群で、有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は同程度であった（90.6%～100.0%）。いずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 12 に示す。

BGB-3111-111 群を除く全被験者群で被験者の 10%以上に上気道感染、COVID-19、下痢、発疹、咳嗽、関節痛、挫傷、好中球減少症及び高血圧が報告された（Table 12）。**BGB-3111-111** 群で高頻度に認められた事象（被験者の 10%以上）は血小板数減少（10 例［18.9%］）、発熱（7 例［13.2%］）及び好中球数減少（6 例［11.3%］）であった。**BGB-3111-111** 群の被験者に上気道感染、下気道感染、尿路感染及び下痢は報告されなかった。**BGB-3111-111** 群で挫傷が報告された被験者は 1 例（1.9%）のみであった。

ザヌブルチニブの投与を受けた被験者に高頻度に報告された有害事象はザヌブルチニブの予測される安全性プロファイルと一致していた。**全 WM** 群の被験者では、**全ザヌブルチニブ**群の被験者よりも上気道感染、そう痒症、背部痛及び疲労が高頻度に報告された（5%以上）。**全 CLL/SLL** 群で高頻度に報告された有害事象は**全ザヌブルチニブ**群で報告された有害事象と一致していた（Table 12）。

TEAE の概要を器官別大分類及び基本語別に Table 2.7.4.2.2.1.1 に示す。TEAE の概要を基本語別に Table 2.7.4.2.4.1.1 に示す。TEAE の概要を器官別大分類、基本語及び最大重症度別に Table 2.7.4.2.5.1.1 に示す。

Table 12: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE	101 (100.0)	267 (98.9)	376 (96.2)	318 (98.1)	522 (98.9)	933 (97.7)	48 (90.6)	1568 (97.8)
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection	33 (32.7)	95 (35.2)	81 (20.7)	68 (21.0)	173 (32.8)	265 (27.7)	0 (0.0)	467 (29.1)
COVID-19	14 (13.9)	32 (11.9)	84 (21.5)	75 (23.1)	92 (17.4)	183 (19.2)	1 (1.9)	232 (14.5)
Pneumonia	5 (5.0)	29 (10.7)	39 (10.0)	34 (10.5)	100 (18.9)	142 (14.9)	2 (3.8)	225 (14.0)
Urinary tract infection	16 (15.8)	49 (18.1)	38 (9.7)	31 (9.6)	73 (13.8)	118 (12.4)	0 (0.0)	212 (13.2)
Nasopharyngitis	14 (13.9)	31 (11.5)	31 (7.9)	11 (3.4)	25 (4.7)	58 (6.1)	3 (5.7)	115 (7.2)
Lower respiratory tract infection	11 (10.9)	22 (8.1)	21 (5.4)	10 (3.1)	32 (6.1)	53 (5.5)	0 (0.0)	86 (5.4)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	24 (23.8)	61 (22.6)	68 (17.4)	52 (16.0)	116 (22.0)	189 (19.8)	0 (0.0)	327 (20.4)
Constipation	20 (19.8)	43 (15.9)	49 (12.5)	22 (6.8)	61 (11.6)	118 (12.4)	5 (9.4)	216 (13.5)
Nausea	20 (19.8)	32 (11.9)	54 (13.8)	26 (8.0)	54 (10.2)	114 (11.9)	2 (3.8)	186 (11.6)
Vomiting	15 (14.9)	29 (10.7)	41 (10.5)	19 (5.9)	40 (7.6)	83 (8.7)	0 (0.0)	134 (8.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash	19 (18.8)	47 (17.4)	52 (13.3)	33 (10.2)	78 (14.8)	135 (14.1)	2 (3.8)	262 (16.3)
Pruritus	15 (14.9)	35 (13.0)	33 (8.4)	21 (6.5)	31 (5.9)	66 (6.9)	1 (1.9)	122 (7.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough	20 (19.8)	54 (20.0)	54 (13.8)	38 (11.7)	108 (20.5)	169 (17.7)	2 (3.8)	287 (17.9)
Epistaxis	18 (17.8)	34 (12.6)	24 (6.1)	24 (7.4)	39 (7.4)	64 (6.7)	2 (3.8)	124 (7.7)
Dyspnoea	17 (16.8)	22 (8.1)	28 (7.2)	11 (3.4)	22 (4.2)	50 (5.2)	0 (0.0)	102 (6.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Arthralgia	24 (23.8)	52 (19.3)	65 (16.6)	47 (14.5)	76 (14.4)	146 (15.3)	4 (7.5)	239 (14.9)
Back pain	19 (18.8)	47 (17.4)	43 (11.0)	21 (6.5)	49 (9.3)	101 (10.6)	5 (9.4)	187 (11.7)
Pain in extremity	16 (15.8)	25 (9.3)	40 (10.2)	20 (6.2)	30 (5.7)	75 (7.9)	0 (0.0)	123 (7.7)
Muscle spasms	13 (12.9)	22 (8.1)	21 (5.4)	10 (3.1)	25 (4.7)	49 (5.1)	2 (3.8)	92 (5.7)
General disorders and administration site conditions								
Fatigue	28 (27.7)	55 (20.4)	56 (14.3)	31 (9.6)	60 (11.4)	122 (12.8)	2 (3.8)	223 (13.9)
Pyrexia	18 (17.8)	41 (15.2)	38 (9.7)	27 (8.3)	52 (9.8)	94 (9.8)	7 (13.2)	190 (11.9)
Oedema peripheral	19 (18.8)	37 (13.7)	36 (9.2)	20 (6.2)	38 (7.2)	76 (8.0)	1 (1.9)	144 (9.0)
Investigations								
Neutrophil count decreased	8 (7.9)	42 (15.6)	22 (5.6)	25 (7.7)	110 (20.8)	135 (14.1)	6 (11.3)	250 (15.6)
Platelet count decreased	3 (3.0)	24 (8.9)	17 (4.3)	13 (4.0)	57 (10.8)	78 (8.2)	10 (18.9)	165 (10.3)
Injury, poisoning and procedural complications								
Contusion	19 (18.8)	56 (20.7)	73 (18.7)	44 (13.6)	96 (18.2)	182 (19.1)	1 (1.9)	305 (19.0)
Fall	11 (10.9)	25 (9.3)	28 (7.2)	14 (4.3)	30 (5.7)	61 (6.4)	1 (1.9)	111 (6.9)
Blood and lymphatic system disorders								
Anaemia	18 (17.8)	51 (18.9)	32 (8.2)	49 (15.1)	99 (18.8)	134 (14.0)	5 (9.4)	244 (15.2)
Neutropenia	30 (29.7)	51 (18.9)	48 (12.3)	74 (22.8)	104 (19.7)	154 (16.1)	3 (5.7)	244 (15.2)
Thrombocytopenia	15 (14.9)	27 (10.0)	20 (5.1)	32 (9.9)	57 (10.8)	78 (8.2)	1 (1.9)	138 (8.6)
Metabolism and nutrition disorders								
Hypokalaemia	3 (3.0)	13 (4.8)	15 (3.8)	18 (5.6)	57 (10.8)	73 (7.6)	1 (1.9)	119 (7.4)
Nervous system disorders								
Headache	19 (18.8)	42 (15.6)	44 (11.3)	28 (8.6)	62 (11.7)	113 (11.8)	4 (7.5)	184 (11.5)
Dizziness	17 (16.8)	32 (11.9)	35 (9.0)	27 (8.3)	51 (9.7)	87 (9.1)	1 (1.9)	141 (8.8)
Vascular disorders								
Hypertension	17 (16.8)	48 (17.8)	57 (14.6)	71 (21.9)	105 (19.9)	166 (17.4)	5 (9.4)	249 (15.5)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Renal and urinary disorders								
Haematuria	12 (11.9)	27 (10.0)	33 (8.4)	15 (4.6)	72 (13.6)	114 (11.9)	2 (3.8)	174 (10.9)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.1.1. 治験薬と関連のある有害事象

いずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 13 に示す。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、好中球減少症（22.8%）、挫傷（13.9%）、疲労（12.9%）、下痢（11.9%）及び血小板減少症（10.9%）であった（Table 13）。

全 WM 群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、好中球数減少（14.8%）、好中球減少症（14.4%）、挫傷（14.1%）及び高血圧（10.4%）であった（Table 13）。

BGB-3111-304 群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は挫傷（15.1%）であった（Table 13）。

BGB-3111-305 群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、好中球減少症（18.5%）及び高血圧（11.7%）であった（Table 13）。

全 R/R CLL/SLL 群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、好中球数減少（19.7%）、好中球減少症（16.1%）、挫傷（13.1%）、肺炎（11.7%）、上気道感染（11.2%）、貧血（10.4%）及び血尿（10.0%）であった（Table 13）。

全 CLL/SLL 群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、挫傷（14.5%）、好中球数減少（13.3%）及び好中球減少症（12.7%）であった（Table 13）。

BGB-3111-111 群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、血小板数減少（13.2%）及び好中球数減少（11.3%）であった（Table 13）。

全ザヌブルチニブ群で最も高頻度にみられた治験薬と関連のある有害事象（基本語別）は、好中球数減少（14.4%）、挫傷（13.8%）及び好中球減少症（11.9%）であった（Table 13）。

治験薬と関連のある有害事象を器官別大分類、基本語及び最大重症度別に Table 2.7.4.2.5.2.1 に要約する。

Table 13: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された治験薬と関連のある有害事象（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Treatment-related adverse event	83 (82.2)	224 (83.0)	297 (76.0)	243 (75.0)	429 (81.3)	753 (78.8)	31 (58.5)	1266 (79.0)
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection	8 (7.9)	18 (6.7)	24 (6.1)	24 (7.4)	59 (11.2)	87 (9.1)	0 (0.0)	124 (7.7)
Pneumonia	2 (2.0)	12 (4.4)	19 (4.9)	16 (4.9)	62 (11.7)	83 (8.7)	0 (0.0)	119 (7.4)
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia	23 (22.8)	39 (14.4)	35 (9.0)	60 (18.5)	85 (16.1)	121 (12.7)	3 (5.7)	190 (11.9)
Anaemia	7 (6.9)	14 (5.2)	16 (4.1)	29 (9.0)	55 (10.4)	73 (7.6)	2 (3.8)	116 (7.2)
Thrombocytopenia	11 (10.9)	17 (6.3)	12 (3.1)	17 (5.2)	36 (6.8)	49 (5.1)	0 (0.0)	88 (5.5)
Investigations								
Neutrophil count decreased	7 (6.9)	40 (14.8)	20 (5.1)	23 (7.1)	104 (19.7)	127 (13.3)	6 (11.3)	231 (14.4)
Platelet count decreased	0 (0.0)	18 (6.7)	10 (2.6)	11 (3.4)	52 (9.8)	65 (6.8)	7 (13.2)	138 (8.6)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	12 (11.9)	26 (9.6)	26 (6.6)	26 (8.0)	48 (9.1)	75 (7.9)	0 (0.0)	130 (8.1)
Injury, poisoning and procedural complications								
Contusion	14 (13.9)	38 (14.1)	59 (15.1)	29 (9.0)	69 (13.1)	138 (14.5)	0 (0.0)	221 (13.8)
General disorders and administration site conditions								
Fatigue	13 (12.9)	25 (9.3)	27 (6.9)	10 (3.1)	26 (4.9)	53 (5.5)	2 (3.8)	93 (5.8)
Vascular disorders								
Hypertension	10 (9.9)	28 (10.4)	24 (6.1)	38 (11.7)	52 (9.8)	79 (8.3)	3 (5.7)	115 (7.2)
Renal and urinary disorders								
Haematuria	6 (5.9)	14 (5.2)	15 (3.8)	8 (2.5)	53 (10.0)	72 (7.5)	0 (0.0)	101 (6.3)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.1.2. グレード 3 以上の有害事象

BGB-3111-111 群を除き、全群の被験者の 60%以上にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。全群を通して、最も高頻度に報告されたグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症又は好中球数減少であった。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 で被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（19.8%）、貧血（11.9%）、高血圧及び血小板減少症（各 9.9%）、好中球数減少（5.9%）並びに失神、発熱及び背部痛（各 5.0%）であった（Table 14）。

全 WM 群で被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（13.3%）、貧血（10.7%）、好中球数減少及び高血圧（各 9.6%）、肺炎（5.9%）、血小板減少症（5.6%）並びに血小板数減少（5.2%）であった（Table 14）。

BGB-3111-304 群で被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（9.5%）、高血圧（7.2%）、COVID-19（5.6%）及び肺炎（5.4%）であった（Table 14）。

BGB-3111-305 群で被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（16.0%）、高血圧（14.8%）、COVID-19 肺炎（7.1%）、COVID-19（6.8%）、肺炎（5.9%）及び好中球数減少（5.2%）であった（Table 14）。

全 R/R CLL/SLL 群の被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（14.4%）、好中球数減少（13.8%）、高血圧（11.2%）、肺炎（10.8%）、COVID-19 肺炎（5.3%）及び COVID-19（5.1%）であった（Table 14）。

全 CLL/SLL 群の被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（12.0%）、好中球数減少及び高血圧（各 9.4%）、肺炎（8.4%）並びに COVID-19（5.3%）であった（Table 14）。

BGB-3111-111 群で被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少及び血小板数減少（各 9.4%）並びに好中球減少症（5.7%）であった（Table 14）。

全ザヌブルチニブ群の被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（11.2%）、好中球数減少（9.3%）、肺炎（8.2%）、高血圧（8.0%）及び貧血（5.4%）であった（Table 14）。

グレード 3 以上のすべての有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 2.7.4.2.2.2.1 に要約する。治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 2.7.4.2.3.2.1 に要約する。

Table 14: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 3%以上に報告されたグレード 3 以上の TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE >= Grade 3	77 (76.2)	191 (70.7)	238 (60.9)	218 (67.3)	386 (73.1)	645 (67.5)	22 (41.5)	1066 (66.5)
Infections and infestations								
Pneumonia	1 (1.0)	16 (5.9)	21 (5.4)	19 (5.9)	57 (10.8)	80 (8.4)	1 (1.9)	132 (8.2)
COVID-19	2 (2.0)	6 (2.2)	22 (5.6)	22 (6.8)	27 (5.1)	51 (5.3)	0 (0.0)	60 (3.7)
COVID-19 pneumonia	3 (3.0)	3 (1.1)	19 (4.9)	23 (7.1)	28 (5.3)	47 (4.9)	1 (1.9)	57 (3.6)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	5 (1.9)	3 (0.8)	5 (1.5)	18 (3.4)	21 (2.2)	0 (0.0)	30 (1.9)
Cellulitis	0 (0.0)	6 (2.2)	5 (1.3)	3 (0.9)	8 (1.5)	15 (1.6)	2 (3.8)	29 (1.8)
Sepsis	3 (3.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	4 (1.2)	5 (0.9)	10 (1.0)	0 (0.0)	19 (1.2)
Lower respiratory tract infection	3 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.6)	4 (0.8)	6 (0.6)	0 (0.0)	11 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia	20 (19.8)	36 (13.3)	37 (9.5)	52 (16.0)	76 (14.4)	115 (12.0)	3 (5.7)	180 (11.2)
Anaemia	12 (11.9)	29 (10.7)	1 (0.3)	7 (2.2)	24 (4.5)	25 (2.6)	1 (1.9)	87 (5.4)
Thrombocytopenia	10 (9.9)	15 (5.6)	8 (2.0)	9 (2.8)	19 (3.6)	28 (2.9)	0 (0.0)	54 (3.4)
Febrile neutropenia	4 (4.0)	8 (3.0)	4 (1.0)	4 (1.2)	7 (1.3)	11 (1.2)	1 (1.9)	25 (1.6)
Investigations								
Neutrophil count decreased	6 (5.9)	26 (9.6)	14 (3.6)	17 (5.2)	73 (13.8)	90 (9.4)	5 (9.4)	149 (9.3)
Platelet count decreased	2 (2.0)	14 (5.2)	4 (1.0)	2 (0.6)	11 (2.1)	19 (2.0)	5 (9.4)	51 (3.2)
Amylase increased	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (0.1)
Vascular disorders								
Hypertension	10 (9.9)	26 (9.6)	28 (7.2)	48 (14.8)	59 (11.2)	90 (9.4)	1 (1.9)	128 (8.0)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	3 (3.0)	7 (2.6)	5 (1.3)	5 (1.5)	9 (1.7)	14 (1.5)	0 (0.0)	28 (1.7)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Metabolism and nutrition disorders								
Decreased appetite	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.3)	2 (3.8)	6 (0.4)
Nervous system disorders								
Syncope	5 (5.0)	9 (3.3)	7 (1.8)	9 (2.8)	13 (2.5)	21 (2.2)	0 (0.0)	36 (2.2)
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia	5 (5.0)	5 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	16 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications								
Fall	3 (3.0)	7 (2.6)	8 (2.0)	2 (0.6)	6 (1.1)	15 (1.6)	0 (0.0)	25 (1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthralgia	3 (3.0)	5 (1.9)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	6 (0.6)	0 (0.0)	11 (0.7)
Back pain	5 (5.0)	5 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.7)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

2.1.2. 死亡

死亡及びその主因を Table 15 に要約した。主要な死因は治験責任医師による評価に基づくものとした。症例報告書（CRF）の有害事象ページから得たデータを用いて、死亡に至った有害事象を死因に関係なく Table 16 に要約した。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、14 例（13.9%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は疾患進行（6 例、5.9%）であった。このうち 2 例（2.0%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、いずれも有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 12 例（11.9%）が死亡し、そのうち 6 例（全被験者の 5.9%）が疾患進行、1 例が有害事象によるものであった（Table 15）。3 例（3.0%）に死亡に至った有害事象が報告され、当該事象は遠隔転移を伴う悪性黒色腫、心拡大及び硬膜下血腫（各 1 例、1.0%）であった（Table 16）。

全 WM 群では、45 例（16.7%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は有害事象（19 例、7.0%）であった。このうち 15 例（5.6%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、そのうち 12 例（全被験者の 4.4%）が有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 30 例（11.1%）が死亡し、そのうち 13 例（全被験者の 4.8%）が疾患進行、7 例が有害事象によるものであった（Table 15）。18 例（6.7%）に死亡に至った有害事象が報告され、最も高頻度にみられた事象は COVID-19（3 例、1.1%）であった（Table 16）。

BGB-3111-304 群では、40 例（10.2%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は有害事象（23 例、5.9%）であった。このうち 18 例（4.6%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、いずれも有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 22 例（5.6%）が死亡し、そのうち 9 例（全被験者の 2.3%）が疾患進行、5 例が有害事象によるものであった（Table 15）。21 例（5.4%）に死亡に至った有害事象が報告され、最も高頻度にみられた事象は COVID-19（5 例、1.3%）又は COVID-19 肺炎（4 例、1.0%）であった（Table 16）。

BGB-3111-305 群では、48 例（14.8%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は有害事象（29 例、9.0%）であった。このうち 26 例（8.0%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、そのうち 19 例（全被験者の 5.9%）が有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 22 例（6.8%）が死亡し、最も高頻度にみられた死因は疾患進行及び有害事象（各 10 例、3.1%）であった（Table 15）。33 例（10.2%）に死亡に至った有害事象が報告され、最も高頻度にみられた事象は COVID-19 肺炎（7 例、2.2%）、COVID-19（6 例、1.9%）及び肺炎（4 例、1.2%）であった（Table 16）。

全 R/R CLL/SLL 群では、79 例（15%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は有害事象（37 例、7.0%）であった。このうち 37 例（7.0%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、そのうち 26 例（全被験者の 4.9%）が有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 42 例（8.0%）が死亡し、そのうち 21 例（全被験者の 4.0%）が疾患進行によるものであった

（Table 15）。42 例（8.0%）に死亡に至った有害事象が報告され、最も高頻度にみられた事象は COVID-19、COVID-19 肺炎及び肺炎（各 7 例、1.3%）、並びに多臓器機能不全症候群及び呼吸不全（各 3 例、0.6%）であった（Table 16）。

全 CLL/SLL 群では、121 例（12.7%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は有害事象（61 例、6.4%）であった。このうち 56 例（5.9%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、そのうち 45 例（全被験者の 4.7%）が有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 65 例（6.8%）が死亡し、そのうち 31 例（全被験者の 3.2%）が疾患進行によるものであった（Table 15）。64 例（6.7%）に死亡に至った有害事象が報告され、最も高頻度にみられた事象は COVID-19（12 例、1.3%）、COVID-19 肺炎（11 例、1.2%）、肺炎（9 例、0.9%）、呼吸不全（4 例、0.4%）又は多臓器機能不全症候群（3 例、0.3%）であった（Table 16）。

BGB-3111-111 群では、4 例（7.5%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は疾患進行及び有害事象（各 2 例、3.8%）であった。このうち 2 例（3.8%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、有害事象及び疾患進行（各 1 例、1.9%）によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 2 例（3.8%）が死亡し、有害事象及び疾患進行（各 1 例、1.9%）によるものであった（Table 15）。1 例（1.9%）に死亡に至った有害事象が報告され、当該事象は敗血症性ショックであった（Table 16）。

全ザヌブルチニブ群では、285 例（17.8%）が試験中に死亡した。最も多くみられた死因は疾患進行（119 例、7.4%）であった。106 例（6.6%）が有害事象により死亡した。死因が「不明」及び「その他」と報告された患者がそれぞれ 30 例であった（詳細は各試験の個々の CSR 又はナラティブ参照）。このうち 114 例（7.1%）が治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、そのうち 79 例（全被験者の 4.9%）が有害事象によるものであった。治験薬の最終投与から 30 日超経過後に 171 例（10.7%）が死亡し、そのうち 93 例（全被験者の 5.8%）が疾患進行によるものであった（Table 15）。115 例（7.2%）に死亡に至った有害事象が報告され、最も高頻度にみられた事象は COVID-19（15 例、0.9%）、COVID-19 肺炎（14 例、0.9%）、肺炎（13 例、0.8%）、死亡（8 例、0.5%）、多臓器機能不全症候群（7 例、0.4%）又は呼吸不全（5 例、0.3%）であった（Table 16）。

死亡に関する詳細については、Section 2.2 のナラティブを参照のこと。

Table 15: 全死亡の要約（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

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

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

[redacted].rtf

Table 16: 器官別大分類及び基本語別による死亡に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE Leading to Death	3 (3.0)	18 (6.7)	21 (5.4)	33 (10.2)	42 (8.0)	64 (6.7)	1 (1.9)	115 (7.2)
Infections and infestations	0 (0.0)	7 (2.6)	12 (3.1)	22 (6.8)	27 (5.1)	39 (4.1)	1 (1.9)	60 (3.7)
COVID-19	0 (0.0)	3 (1.1)	5 (1.3)	6 (1.9)	7 (1.3)	12 (1.3)	0 (0.0)	15 (0.9)
COVID-19 pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	7 (2.2)	7 (1.3)	11 (1.2)	0 (0.0)	14 (0.9)
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (1.2)	7 (1.3)	9 (0.9)	0 (0.0)	13 (0.8)
Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Septic shock	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (0.2)
Pneumonia fungal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Acute hepatitis B	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Arthritis bacterial	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Bacteraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Endocarditis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Escherichia sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection bacterial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumonia bacterial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumonia cryptococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumonia influenzal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumonia pseudomonal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumonia staphylococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Scedosporium infection	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Septic encephalopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.5)	7 (1.3)	7 (0.7)	0 (0.0)	17 (1.1)
Death	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.5)
Multiple organ dysfunction syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.4)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.0)	5 (1.9)	4 (1.0)	3 (0.9)	3 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	14 (0.9)
Acute myeloid leukaemia	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neuroendocrine carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Adenocarcinoma gastric	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Adenocarcinoma of colon	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Lung neoplasm malignant	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Lung squamous cell carcinoma recurrent	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Lymphoma transformation	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Metastatic malignant melanoma	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Metastatic squamous cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Neuroendocrine carcinoma of prostate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Skin squamous cell carcinoma recurrent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Squamous cell carcinoma of lung	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cardiac disorders	1 (1.0)	3 (1.1)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.7)
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac arrest	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac failure	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiogenic shock	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Cardiomegaly	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cardiopulmonary failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypertensive heart disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pulseless electrical activity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	5 (0.9)	6 (0.6)	0 (0.0)	8 (0.5)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
Acute respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Bronchiectasis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pulmonary oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Central nervous system lesion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cerebral infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Haemorrhagic transformation stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Ischaemic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Brain herniation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Craniocerebral injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Road traffic accident	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Subdural haematoma	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Acute kidney injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Renal failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Urinary tract obstruction	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Aortic aneurysm rupture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Aortic dissection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Bone marrow necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Colitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Jaundice	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Tumour lysis syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Mobility decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Toxic epidermal necrolysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

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

2.1.3. その他の重篤な有害事象

全被験者群で、被験者の 24.5%以上に重篤な有害事象が 1 件以上報告された。重篤な有害事象のほとんどは被験者の 5%以下に認められた。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、発熱（4.0%）、COVID-19 肺炎、敗血症、インフルエンザ、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び失神（各 3.0%）並びに肺炎、下気道感染、基底細胞癌、心房細動、急性心筋梗塞、転倒、貧血、血小板減少症、胸水及び間質性肺疾患（各 2.0%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 WM 群で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、肺炎（7.0%）、COVID-19、蜂巣炎、発熱性好中球減少症及び発熱（各 2.6%）、尿路感染、心房細動、転倒、貧血、胸水及び失神（各 1.9%）、COVID-19 肺炎、敗血症、上気道感染及び血尿（各 1.5%）並びに下気道感染、皮膚感染、インフルエンザ、基底細胞癌、急性心筋梗塞、好中球減少症及び呼吸不全（各 1.1%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-304 群で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎（4.9%）、肺炎及び COVID-19（各 4.6%）、心房細動（2.3%）、転倒（1.8%）、尿路感染及び肺腺癌（各 1.5%）、並びに敗血症、尿路性敗血症及び良性前立腺肥大症（各 1.3%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-305 群で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎（7.4%）、肺炎及び COVID-19（各 5.6%）、尿路感染（1.5%）並びに敗血症及び貧血（各 1.2%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 R/R CLL/SLL 群で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、肺炎（10.6%）、COVID-19 肺炎（5.5%）、COVID-19（4.4%）、尿路感染（1.9%）、蜂巣炎（1.3%）及び貧血（1.1%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 CLL/SLL 群で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、肺炎（8.0%）、COVID-19 肺炎（5.0%）、COVID-19（4.4%）、尿路感染（1.8%）、心房細動（1.6%）及び転倒（1.3%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-111 群では、追跡調査期間が短かったため、他群よりも重篤な事象の発現率が低かった。重篤な有害事象はすべて 1 例のみ（各 1.9%）に報告され、その内訳は肺炎、COVID-19 肺炎、蜂巣炎、胃腸炎、虫垂炎、敗血症性ショック、クリプトコッカス性肺炎、腫瘍出血、ボーエン病、胃癌、中咽頭癌、皮膚血管肉腫、腹痛、腹水、処置後出血、外傷性頭蓋内出血、発熱性好中球減少症、リンパ節症、胸水、胆管炎、副腎機能不全及び下垂体機能低下症であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全ザヌブルチニブ群で被験者の 1%超に報告された重篤な有害事象は、肺炎（8.0%）、COVID-19 肺炎（3.7%）、COVID-19（3.2%）、尿路感染（1.8%）、発熱（1.7%）、蜂巣炎及び貧血（各 1.5%）、心房細動（1.4%）、転倒及び胸水（各 1.2%）並びに発熱性好中球減少症及び敗血症（各 1.1%）であった（Table 17 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

Table 17: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 1%超に報告された重篤な TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Serious TEAE	60 (59.4)	151 (55.9)	190 (48.6)	136 (42.0)	262 (49.6)	468 (49.0)	13 (24.5)	787 (49.1)
Infections and infestations								
Pneumonia	2 (2.0)	19 (7.0)	18 (4.6)	18 (5.6)	56 (10.6)	76 (8.0)	1 (1.9)	128 (8.0)
COVID-19 pneumonia	3 (3.0)	4 (1.5)	19 (4.9)	24 (7.4)	29 (5.5)	48 (5.0)	1 (1.9)	59 (3.7)
COVID-19	1 (1.0)	7 (2.6)	18 (4.6)	18 (5.6)	23 (4.4)	42 (4.4)	0 (0.0)	51 (3.2)
Urinary tract infection	0 (0.0)	5 (1.9)	6 (1.5)	5 (1.5)	10 (1.9)	17 (1.8)	0 (0.0)	29 (1.8)
Cellulitis	0 (0.0)	7 (2.6)	3 (0.8)	3 (0.9)	7 (1.3)	10 (1.0)	1 (1.9)	24 (1.5)
Sepsis	3 (3.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	4 (1.2)	5 (0.9)	10 (1.0)	0 (0.0)	18 (1.1)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	4 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.9)	8 (0.8)	0 (0.0)	13 (0.8)
Lower respiratory tract infection	2 (2.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.9)	5 (0.9)	7 (0.7)	0 (0.0)	12 (0.7)
Urosepsis	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.3)	2 (0.6)	3 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	10 (0.6)
Skin infection	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (0.5)	0 (0.0)	9 (0.6)
Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.6)	5 (0.5)	1 (1.9)	7 (0.4)
Influenza	3 (3.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.4)
Appendicitis	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.5)	1 (1.9)	5 (0.3)
Septic shock	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	5 (0.3)
Pneumonia cryptococcal	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (1.9)	3 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Basal cell carcinoma	2 (2.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.9)	5 (0.9)	7 (0.7)	0 (0.0)	10 (0.6)
Lung adenocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	8 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.5)
Tumour haemorrhage	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	2 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Bowen's disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.1)
Gastric cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.1)
Oropharyngeal cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.1)
Skin angiosarcoma	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.1)
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation	2 (2.0)	5 (1.9)	9 (2.3)	1 (0.3)	5 (0.9)	15 (1.6)	0 (0.0)	22 (1.4)
Acute myocardial infarction	2 (2.0)	3 (1.1)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)
Gastrointestinal disorders								
Abdominal pain	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (1.9)	7 (0.4)
Ascites	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications								
Fall	2 (2.0)	5 (1.9)	7 (1.8)	2 (0.6)	5 (0.9)	12 (1.3)	0 (0.0)	20 (1.2)
Post procedural haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (1.9)	4 (0.2)
Traumatic intracranial haemorrhage	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (1.9)	3 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders								
Anaemia	2 (2.0)	5 (1.9)	4 (1.0)	4 (1.2)	6 (1.1)	10 (1.0)	0 (0.0)	24 (1.5)
Febrile neutropenia	3 (3.0)	7 (2.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.8)	7 (0.7)	1 (1.9)	17 (1.1)
Neutropenia	3 (3.0)	3 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.6)	6 (0.6)	0 (0.0)	10 (0.6)
Thrombocytopenia	2 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)
Lymphadenopathy	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (1.9)	3 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Pleural effusion	2 (2.0)	5 (1.9)	4 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.6)	7 (0.7)	1 (1.9)	19 (1.2)
Respiratory failure	1 (1.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.8)	5 (0.5)	0 (0.0)	9 (0.6)
Interstitial lung disease	2 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Nervous system disorders								
Syncope	3 (3.0)	5 (1.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.9)
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia	4 (4.0)	7 (2.6)	4 (1.0)	2 (0.6)	3 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	27 (1.7)
Renal and urinary disorders								
Haematuria	1 (1.0)	4 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (0.6)	7 (0.7)	0 (0.0)	12 (0.7)
Hepatobiliary disorders								
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (1.9)	3 (0.2)
Reproductive system and breast disorders								
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.4)
Endocrine disorders								
Adrenal insufficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.1)
Hypopituitarism	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.1)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 投与中止に至った有害事象

いずれかの被験者群で 2 例以上の被験者に報告された投与中止に至った有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 18 に示す。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、10 例（9.9%）が有害事象により治験薬投与を中止した。投与中止に至った有害事象はいずれも 1 例のみに報告された（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 WM 群では、35 例（13.0%）が有害事象により治験薬投与を中止した。投与中止に至った有害事象はいずれも被験者の 1%未満に報告された（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-304 群では、52 例（13.3%）が有害事象により治験薬投与を中止した。被験者の 1%以上に報告された投与中止に至った有害事象は、COVID-19（1.8%）及び COVID-19 肺炎（1.0%）であった（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-305 群では、50 例（15.4%）が有害事象により治験薬投与を中止した。被験者の 1%以上に報告された投与中止に至った有害事象は、COVID-19 肺炎（2.5%）並びに肺炎及び COVID-19（各 1.5%）であった（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、82 例（15.5%）が有害事象により治験薬投与を中止した。被験者の 1%以上に報告された投与中止に至った有害事象は、肺炎及び COVID-19 肺炎（各 1.7%）並びに COVID-19（1.1%）であった（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 CLL/SLL 群では、137 例（14.3%）が有害事象により治験薬投与を中止した。被験者の 1%以上に報告された投与中止に至った有害事象は、COVID-19 及び COVID-19 肺炎（各 1.4%）並びに肺炎（1.2%）であった（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-111 群では、2 例（3.8%）が有害事象により治験薬投与を中止した（敗血症性ショック及び間質性肺疾患が各 1 例［1.9%］）（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全ザヌブルチニブ群では、220 例（13.7%）が有害事象により治験薬投与を中止した。投与中止に至った有害事象のうち最も高頻度にみられたもの（1%以上）は肺炎（1.1%）であった（Table 18 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象の要約を器官別大分類及び基本語別に Table 2.7.4.2.3.5.1 に、器官別大分類、基本語及び最大重症度別に Table 2.7.4.2.5.4.1 に示す。

Table 18: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 2 例以上に報告された投与中止に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE Leading to Treatment Discontinuation	10 (9.9)	35 (13.0)	52 (13.3)	50 (15.4)	82 (15.5)	137 (14.3)	2 (3.8)	220 (13.7)
Infections and infestations								
Pneumonia	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	5 (1.5)	9 (1.7)	11 (1.2)	0 (0.0)	18 (1.1)
COVID-19	0 (0.0)	2 (0.7)	7 (1.8)	5 (1.5)	6 (1.1)	13 (1.4)	0 (0.0)	15 (0.9)
COVID-19 pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	8 (2.5)	9 (1.7)	13 (1.4)	0 (0.0)	15 (0.9)
Hepatitis B	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Pneumonia cryptococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Septic shock	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Breast cancer	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Adenocarcinoma gastric	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Adenocarcinoma of colon	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Chronic myeloid leukaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Colon cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Lung adenocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Myelodysplastic syndrome	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neuroendocrine carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Rectal cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Squamous cell carcinoma of lung	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
Pneumonitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Interstitial lung disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	2 (0.1)
Pleural effusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
Cardiac arrest	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Nervous system disorders								
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Ischaemic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.2)
Anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
General disorders and administration site conditions								
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Renal and urinary disorders								
Haematuria	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Acute kidney injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Purpura	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications								
Subdural haemorrhage	1 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Investigations								
Platelet count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.2. 用量減量に至った有害事象

いずれかの被験者群で 2 例以上の被験者に報告された用量減量に至った有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 19 に示す。いずれの被験者群でも、用量減量に至った有害事象のほとんどはまれであった（1%未満）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、17 例（16.8%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした。被験者の 1%超に報告された用量減量に至った有害事象は、好中球減少症（3.0%）並びに下痢及び慢性腎臓病（2.0%）であった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

全 WM 群では、32 例（11.9%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした。被験者の 1%超に報告された用量減量に至った有害事象は、下痢（1.5%）及び好中球減少症（1.1%）であった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

BGB-3111-304 群では、33 例（8.4%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした。被験者の 1%超に報告された用量減量に至った有害事象は心房細動（1.3%）であった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

BGB-3111-305 群では、40 例（12.3%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした。被験者の 1%超に報告された用量減量に至った有害事象は高血圧（1.5%）であった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、64 例（12.1%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした被験者の 1%超に報告された用量減量に至った有害事象は肺炎（1.7%）であった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

全 CLL/SLL 群では、99 例（10.4%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした。用量減量に至った有害事象はいずれも被験者の 1%未満に報告され、肺炎（0.9%）が用量減量に至った有害事象のうち最も高頻度に報告されたものであった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

BGB-3111-111 群では、2 例（3.8%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした［胃出血及び腫瘍出血が各 1 例（1.9%）］（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

全ザヌブルチニブ群では、154 例（9.6%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とした。用量減量に至った有害事象はいずれも被験者の 1%未満に報告され、肺炎（0.9%）が用量減量に至った有害事象のうち最も高頻度に報告されたものであった（Table 19 及び Table 2.7.4.2.2.6.1）。

Table 19: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で 2 例以上に報告された用量減量に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE Leading to Dose Reduction	17 (16.8)	32 (11.9)	33 (8.4)	40 (12.3)	64 (12.1)	99 (10.4)	2 (3.8)	154 (9.6)
Infections and infestations								
Pneumonia	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.9)	9 (1.7)	9 (0.9)	0 (0.0)	14 (0.9)
Hepatitis B reactivation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Pneumonia cryptococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	2 (2.0)	4 (1.5)	2 (0.5)	3 (0.9)	5 (0.9)	7 (0.7)	0 (0.0)	13 (0.8)
Vomiting	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.2)
Nausea	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia	3 (3.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	5 (0.9)	6 (0.6)	0 (0.0)	10 (0.6)
Thrombocytopenia	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
Febrile neutropenia	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Anaemia	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Petechiae	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Purpura	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Pruritus	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	2 (0.6)	3 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.6)
Atrial flutter	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthralgia	1 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
General disorders and administration site conditions								
Fatigue	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
Investigations								
Neutrophil count decreased	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
Vascular disorders								
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	5 (0.9)	5 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.3)
Haematoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications								
Contusion	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)
Nervous system disorders								
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Pneumonitis	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Myelodysplastic syndrome	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Renal and urinary disorders								
Chronic kidney disease	2 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.3. 投与中断に至った有害事象

BGB-3111-111 群（被験者の 26.4%）を除き、各被験者群の被験者の約半数に投与中断に至った有害事象が報告された（被験者の 50.0%～66.3%）。いずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された投与中断に至った有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 20 に示す。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、67 例（66.3%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った有害事象は、好中球減少症（11.9%）、嘔吐（6.9%）、血小板減少症（5.9%）、気道感染（5.0%）、COVID-19、下痢及び下気道感染（各 4.0%）並びに肺炎及び発熱（各 3.0%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

全 WM 群では、151 例（55.9%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った有害事象は、好中球減少症（8.1%）、肺炎（5.6%）、COVID-19（4.1%）、嘔吐（3.3%）、蜂巣炎及び血小板減少症（各 3.0%）、気道感染、基底細胞癌及び発熱（各 2.6%）並びに下痢及び血尿（各 2.2%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

BGB-3111-304 群では、224 例（57.3%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った事象は、COVID-19（9.0%）、下痢及び嘔吐（各 4.9%）、肺炎、COVID-19 肺炎及び好中球減少症（各 4.1%）並びに心房細動（2.6%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

BGB-3111-305 群では、162 例（50.0%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った事象は、COVID-19（9.6%）、好中球減少症（5.6%）、COVID-19 肺炎（5.2%）、肺炎（3.1%）及び高血圧（2.2%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、276 例（52.3%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った事象は、COVID-19（7.4%）、肺炎（6.6%）、好中球減少症（5.9%）、COVID-19 肺炎（3.8%）及び好中球数減少（2.1%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

全 CLL/SLL 群では、520 例（54.5%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った事象は、COVID-19（8.2%）、肺炎（5.3%）、好中球減少症（5.0%）、COVID-19 肺炎（3.8%）、下痢（3.0%）及び嘔吐（2.4%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

BGB-3111-111 群では、14 例（26.4%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。投与中断に至った有害事象はいずれも 1 例のみに報告された（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

全ザヌブルチニブ群では、820 例（51.2%）が有害事象により 1 回以上の投与中断を必要とした。被験者の 2%超に認められた投与中断に至った事象は、COVID-19（5.9%）、好中球減少症

（5.2%）、肺炎（5.1%）、COVID-19 肺炎（2.8%）、下痢（2.6%）及び嘔吐（2.2%）であった（Table 20 及び Table 2.7.4.2.2.7.1）。

Table 20: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された投与中断に至った TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE Leading to Dose Interruption	67 (66.3)	151 (55.9)	224 (57.3)	162 (50.0)	276 (52.3)	520 (54.5)	14 (26.4)	820 (51.2)
Infections and infestations								
COVID-19	4 (4.0)	11 (4.1)	35 (9.0)	31 (9.6)	39 (7.4)	78 (8.2)	1 (1.9)	94 (5.9)
Pneumonia	3 (3.0)	15 (5.6)	16 (4.1)	10 (3.1)	35 (6.6)	51 (5.3)	0 (0.0)	81 (5.1)
COVID-19 pneumonia	2 (2.0)	3 (1.1)	16 (4.1)	17 (5.2)	20 (3.8)	36 (3.8)	1 (1.9)	45 (2.8)
Urinary tract infection	2 (2.0)	5 (1.9)	5 (1.3)	6 (1.9)	8 (1.5)	13 (1.4)	0 (0.0)	24 (1.5)
Upper respiratory tract infection	2 (2.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.5)	7 (1.3)	14 (1.5)	0 (0.0)	20 (1.2)
Cellulitis	1 (1.0)	8 (3.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	18 (1.1)
Lower respiratory tract infection	4 (4.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	3 (0.9)	3 (0.6)	8 (0.8)	0 (0.0)	15 (0.9)
Gastroenteritis	2 (2.0)	3 (1.1)	4 (1.0)	2 (0.6)	4 (0.8)	9 (0.9)	1 (1.9)	13 (0.8)
Respiratory tract infection	5 (5.0)	7 (2.6)	3 (0.8)	3 (0.9)	3 (0.6)	6 (0.6)	0 (0.0)	13 (0.8)
Hepatitis B reactivation	2 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	5 (0.9)	6 (0.6)	0 (0.0)	9 (0.6)
Herpes zoster	1 (1.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)
Tooth infection	2 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)
Influenza	2 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)
Septic shock	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	3 (0.2)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	4 (4.0)	6 (2.2)	19 (4.9)	4 (1.2)	10 (1.9)	29 (3.0)	0 (0.0)	41 (2.6)
Vomiting	7 (6.9)	9 (3.3)	19 (4.9)	2 (0.6)	4 (0.8)	23 (2.4)	0 (0.0)	36 (2.2)
Nausea	2 (2.0)	5 (1.9)	8 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	10 (1.0)	0 (0.0)	19 (1.2)
Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	7 (0.7)	0 (0.0)	7 (0.4)
Gastric haemorrhage	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.1)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia	12 (11.9)	22 (8.1)	16 (4.1)	18 (5.6)	31 (5.9)	48 (5.0)	0 (0.0)	83 (5.2)
Anaemia	2 (2.0)	5 (1.9)	4 (1.0)	3 (0.9)	4 (0.8)	9 (0.9)	1 (1.9)	19 (1.2)
Thrombocytopenia	6 (5.9)	8 (3.0)	4 (1.0)	4 (1.2)	5 (0.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	19 (1.2)
Febrile neutropenia	1 (1.0)	4 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.6)	4 (0.8)	6 (0.6)	1 (1.9)	16 (1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Basal cell carcinoma	0 (0.0)	7 (2.6)	6 (1.5)	2 (0.6)	4 (0.8)	11 (1.2)	0 (0.0)	20 (1.2)
Squamous cell carcinoma of skin	0 (0.0)	5 (1.9)	3 (0.8)	4 (1.2)	5 (0.9)	8 (0.8)	0 (0.0)	15 (0.9)
Tumour haemorrhage	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	2 (0.1)
Injury, poisoning and procedural complications								
Fall	2 (2.0)	4 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	15 (0.9)
Post procedural haemorrhage	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (1.9)	4 (0.2)
Traumatic intracranial haemorrhage	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (1.9)	3 (0.2)
Hyphaema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.1)
Investigations								
Neutrophil count decreased	2 (2.0)	4 (1.5)	4 (1.0)	3 (0.9)	11 (2.1)	16 (1.7)	1 (1.9)	27 (1.7)
Platelet count decreased	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (1.9)	13 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	7 (0.7)	0 (0.0)	8 (0.5)
C-reactive protein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.1)
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation	1 (1.0)	3 (1.1)	10 (2.6)	3 (0.9)	7 (1.3)	17 (1.8)	0 (0.0)	23 (1.4)

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	4 (1.2)	5 (0.9)	8 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.6)
Skin haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.3)	1 (1.9)	4 (0.2)
Erythema	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.1)
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia	3 (3.0)	7 (2.6)	4 (1.0)	5 (1.5)	5 (0.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	25 (1.6)
Fatigue	1 (1.0)	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	7 (0.7)	0 (0.0)	8 (0.5)
Face oedema	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Pleural effusion	2 (2.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.4)
Dyspnoea	2 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
Interstitial lung disease	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (0.4)	1 (1.9)	6 (0.4)
Nervous system disorders								
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.4)
Renal and urinary disorders								
Haematuria	2 (2.0)	6 (2.2)	6 (1.5)	2 (0.6)	4 (0.8)	11 (1.2)	0 (0.0)	20 (1.2)
Acute kidney injury	1 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)
Vascular disorders								
Hypertension	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	7 (2.2)	7 (1.3)	9 (0.9)	0 (0.0)	13 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthralgia	1 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	7 (0.7)	0 (0.0)	9 (0.6)
Eye disorders								
Cataract	2 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)
Retinopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.1)
Ear and labyrinth disorders								

	WM		CLL/SLL					
System Organ Class Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Vertigo	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'All Zanu' column. Incidence and incidence rate on each system organ class was not shown for in-text table, and can be found in appendix table.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4. 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、BTK 阻害薬との関連が既知であるものを指す。特に注目すべき有害事象をカテゴリー及び基本語別に要約した。特に注目すべき有害事象のカテゴリーを各カテゴリーで採用した検索基準と併せて Table 2 に要約する。

BGB-3111-111 群を除く全被験者群で、全グレードの特に注目すべき有害事象の発現率は同等であった。

特に注目すべき有害事象の概要

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、93 例（92.1%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 62 例（61.4%）及び 41 例（40.6%）に報告された（Table 21）。

全 WM 群では、252 例（93.3%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 164 例（60.7%）及び 112 例（41.5%）に報告された（Table 21）。

BGB-3111-304 群では、350 例（89.5%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 183 例（46.8%）及び 133 例（34.0%）に報告された（Table 21）。

BGB-3111-305 群では、294 例（90.7%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 186 例（57.4%）及び 112 例（34.6%）に報告された（Table 21）。

全 R/R CLL/SLL 群では、495 例（93.8%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 337 例（63.8%）及び 215 例（40.7%）に報告された（Table 21）。

全 CLL/SLL 群では、877 例（91.8%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 539 例（56.4%）及び 360 例（37.7%）に報告された（Table 21）。

BGB-3111-111 群では、35 例（66.0%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 17 例（32.1%）及び 10 例（18.9%）に報告された（Table 21）。

全ザヌブルチニブ群では、1448 例（90.3%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象及び重篤度基準を満たした特に注目すべき有害事象は、それぞれ 870 例（54.3%）及び 581 例（36.2%）に報告された（Table 21）。

Table 21: 治療下で発現した特に注目すべき有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象症例）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE of Special Interest	93 (92.1)	252 (93.3)	350 (89.5)	294 (90.7)	495 (93.8)	877 (91.8)	35 (66.0)	1448 (90.3)
>= Grade 3	62 (61.4)	164 (60.7)	183 (46.8)	186 (57.4)	337 (63.8)	539 (56.4)	17 (32.1)	870 (54.3)
Serious	41 (40.6)	112 (41.5)	133 (34.0)	112 (34.6)	215 (40.7)	360 (37.7)	10 (18.9)	581 (36.2)
Leading to Death	2 (2.0)	13 (4.8)	18 (4.6)	27 (8.3)	32 (6.1)	51 (5.3)	1 (1.9)	81 (5.1)
Leading to Treatment Discontinuation	5 (5.0)	25 (9.3)	36 (9.2)	37 (11.4)	59 (11.2)	96 (10.1)	1 (1.9)	145 (9.0)
Leading to Dose Reduction	9 (8.9)	19 (7.0)	19 (4.9)	28 (8.6)	45 (8.5)	66 (6.9)	2 (3.8)	100 (6.2)
Leading to Dose Interruption	51 (50.5)	125 (46.3)	158 (40.4)	126 (38.9)	214 (40.5)	386 (40.4)	10 (18.9)	615 (38.4)
Treatment-Related of Special Interest	68 (67.3)	192 (71.1)	242 (61.9)	202 (62.3)	377 (71.4)	643 (67.3)	21 (39.6)	1065 (66.4)
Treatment-Related >= Grade 3	36 (35.6)	98 (36.3)	94 (24.0)	104 (32.1)	215 (40.7)	320 (33.5)	9 (17.0)	500 (31.2)
Treatment-Related Serious	16 (15.8)	45 (16.7)	51 (13.0)	33 (10.2)	92 (17.4)	148 (15.5)	1 (1.9)	231 (14.4)
Treatment-Related Leading to Death	2 (2.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.5)	8 (1.5)	13 (1.4)	0 (0.0)	21 (1.3)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

すべての特に注目すべき有害事象の詳細について、グレード 3 以上の事象、重篤な事象、死亡、投与中止、用量減量及び投与中断に至った事象、並びに治験薬と関連のある事象を、カテゴリー及び基本語別にそれぞれ Table 2.7.4.2.6.2.1.1、Table 2.7.4.2.6.3.1.1、Table 2.7.4.2.6.4.1.1、Table 2.7.4.2.6.5.1.1、Table 2.7.4.2.6.6.1.1、Table 2.7.4.2.6.7.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.8.1.1 に要約する。特に注目すべき有害事象の詳細をカテゴリー、基本語及び最大重症度別に Table 2.7.4.2.6.9.1.1 に要約する。1 件以上の特に注目すべき有害事象が発現した各被験者の、TEAE 及び病歴の一覧、並びに併用薬の一覧を Listing 2.7.4.2.1.1 及び Listing 2.7.4.2.2.1 に示す。

カテゴリー別の特に注目すべき有害事象

おおむね、特に注目すべき有害事象のプロファイルは全被験者群で類似しており、*感染*が最も高頻度に報告された注目すべき有害事象のカテゴリーであり、*出血*カテゴリーがそれに続いたが、**BGB-3111-111** 群では、*出血*が最も高頻度に報告された注目すべき有害事象のカテゴリーであった（Table 22）。

Table 22: カテゴリー別による特に注目すべき TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

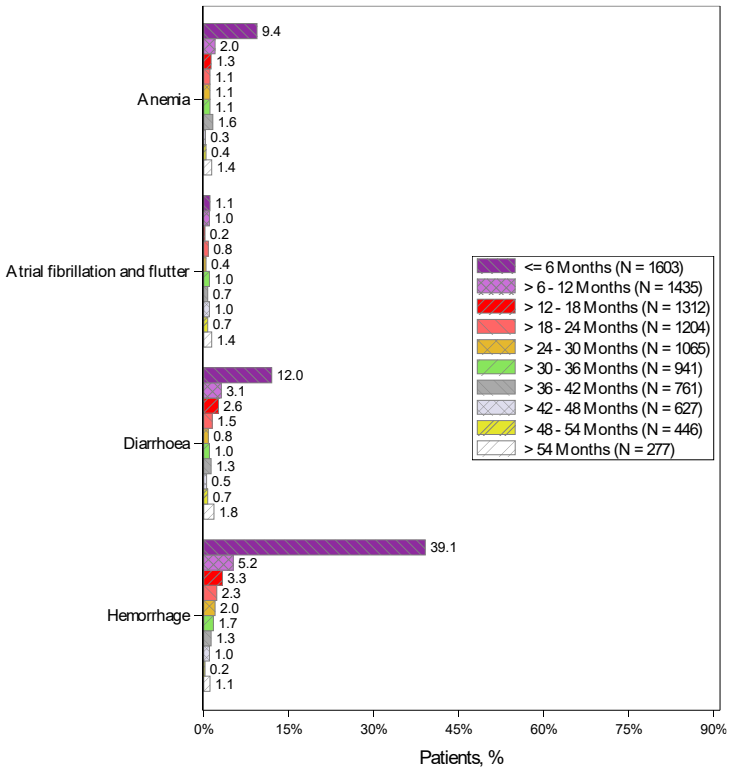
	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any TEAE of Special Interest	93 (92.1)	252 (93.3)	350 (89.5)	294 (90.7)	495 (93.8)	877 (91.8)	35 (66.0)	1448 (90.3)
Anemia	18 (17.8)	51 (18.9)	32 (8.2)	50 (15.4)	105 (19.9)	140 (14.7)	5 (9.4)	251 (15.7)
Atrial fibrillation and flutter	9 (8.9)	19 (7.0)	18 (4.6)	17 (5.2)	28 (5.3)	47 (4.9)	0 (0.0)	77 (4.8)
Hemorrhage	57 (56.4)	152 (56.3)	201 (51.4)	137 (42.3)	285 (54.0)	507 (53.1)	21 (39.6)	828 (51.7)
Major Hemorrhage	9 (8.9)	23 (8.5)	30 (7.7)	12 (3.7)	21 (4.0)	54 (5.7)	5 (9.4)	95 (5.9)
Hypertension	17 (16.8)	49 (18.1)	64 (16.4)	76 (23.5)	111 (21.0)	179 (18.7)	5 (9.4)	265 (16.5)
Infections	81 (80.2)	217 (80.4)	290 (74.2)	231 (71.3)	415 (78.6)	731 (76.5)	17 (32.1)	1185 (73.9)
Opportunistic Infections	2 (2.0)	8 (3.0)	7 (1.8)	7 (2.2)	16 (3.0)	25 (2.6)	1 (1.9)	43 (2.7)
Neutropenia	36 (35.6)	88 (32.6)	71 (18.2)	95 (29.3)	204 (38.6)	280 (29.3)	9 (17.0)	476 (29.7)
Second primary malignancies	18 (17.8)	55 (20.4)	72 (18.4)	40 (12.3)	77 (14.6)	158 (16.5)	4 (7.5)	254 (15.8)
Skin Cancers	13 (12.9)	36 (13.3)	46 (11.8)	21 (6.5)	40 (7.6)	95 (9.9)	2 (3.8)	153 (9.5)
Thrombocytopenia	17 (16.8)	48 (17.8)	37 (9.5)	42 (13.0)	106 (20.1)	147 (15.4)	11 (20.8)	287 (17.9)
Tumor lysis syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)

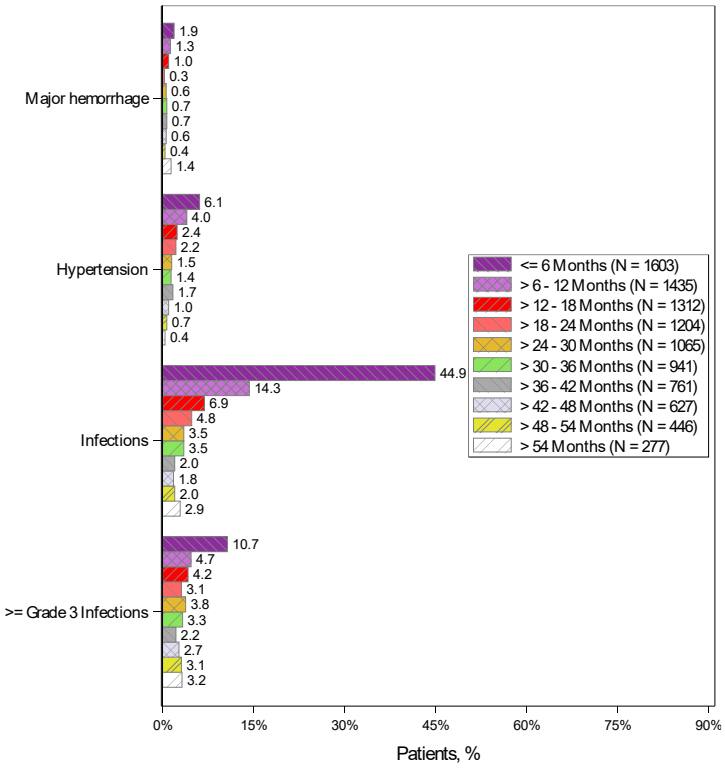
Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; TEAE, treatment-emergent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

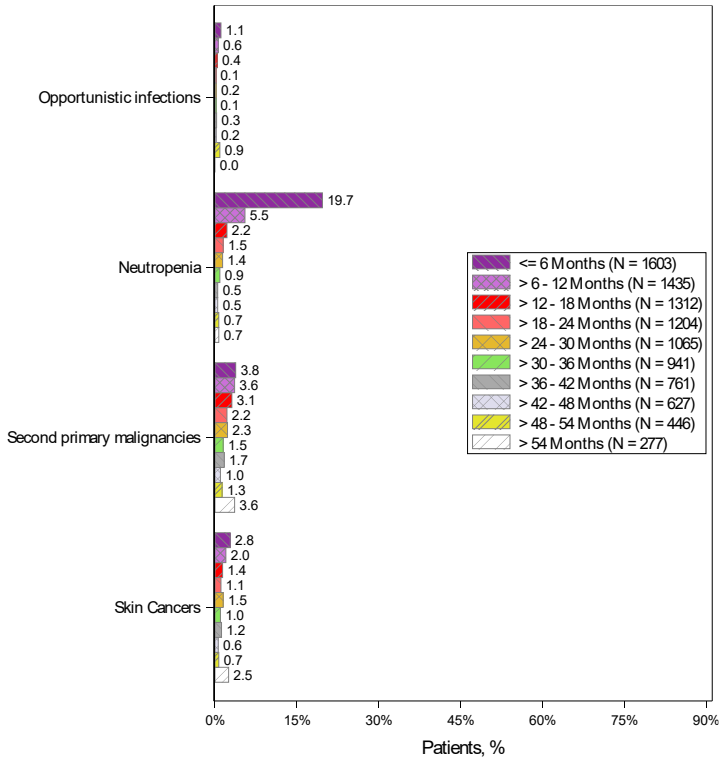
特に注目すべき有害事象の大半では、*心房細動及び心房粗動*を除き、発現率は 1 年目以降減少又は横ばいであった。特に注目すべき有害事象の初回発現率を治験薬投与の規定間隔（6 カ月以下、6 カ月超～12 カ月、12 カ月超～18 カ月、18 カ月超～24 カ月、24 カ月超～30 カ月、30 カ月超～36 カ月、36 カ月超～42 カ月、42 カ月超～48 カ月、48 カ月超～54 カ月及び 54 カ月超）ごとに Figure 1 にグラフで示す。

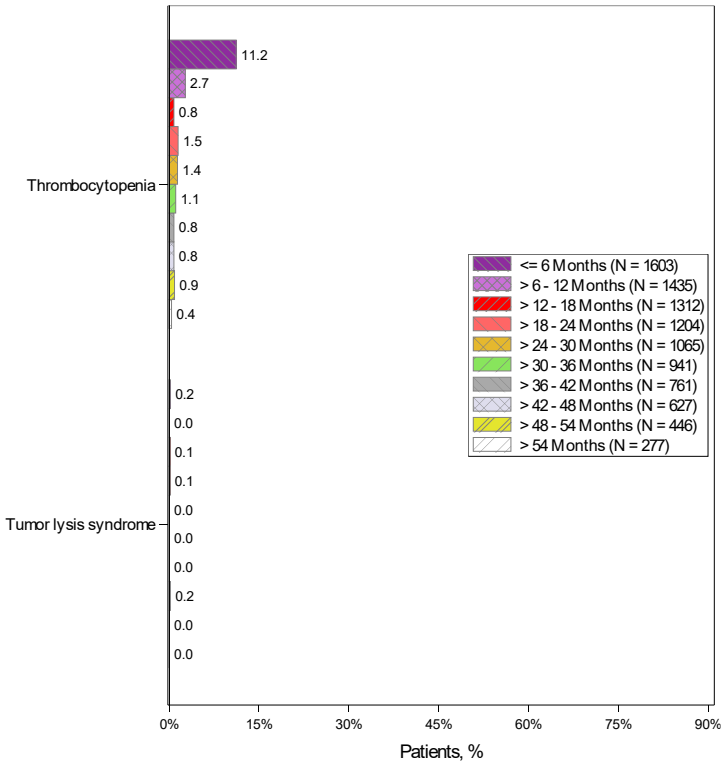
曝露で調整した発現率（EAIR）は、注目すべき事象を発現した被験者数を総曝露期間で割って算出した。総曝露期間は、全被験者についての初回投与日から最初の事象発現日まで、又は事象が発現しなかった場合は初回投与日から TEAE の対象期間終了日までの合計期間として算出した。全被験者群における特に注目すべき有害事象の EAIR を Table 2.7.4.2.8.1.1 に要約し、Section 2.1.4.4.1～Section 2.1.4.4.8 に詳細を示す。

Figure 1: **特に注目すべき初回発現 TEAE の経時的発現率（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）**




Major hemorrhage
1.9
1.3
1.0
0.3
0.6
0.7
0.7
0.6
0.4
1.4
Hypertension
6.1
4.0
2.4
2.2
1.5
1.4
1.7
1.0
0.7
0.4
Infections
44.9
14.3
6.9
4.8
3.5
3.5
2.0
1.8
2.0
2.9
>= Grade 3 Infections
10.7
4.7
4.2
3.1
3.8
3.3
2.2
2.7
3.1
3.2
<= 6 Months (N = 1603)
> 6 - 12 Months (N = 1435)
> 12 - 18 Months (N = 1312)
> 18 - 24 Months (N = 1204)
> 24 - 30 Months (N = 1065)
> 30 - 36 Months (N = 941)
> 36 - 42 Months (N = 761)
> 42 - 48 Months (N = 627)
> 48 - 54 Months (N = 446)
> 54 Months (N = 277)
0%
15%
30%
45%
60%
75%
90%
Patients, %


Opportunistic infections
1.1
0.6
0.4
0.1
0.2
0.1
0.3
0.2
0.9
0.0
Neutropenia
19.7
5.5
2.2
1.5
1.4
0.9
0.5
0.5
0.7
0.7
Second primary malignancies
3.8
3.6
3.1
2.2
2.3
1.5
1.7
1.0
1.3
3.6
Skin Cancers
2.8
2.0
1.4
1.1
1.5
1.0
1.2
0.6
0.7
2.5
<= 6 Months (N = 1603)
> 6 - 12 Months (N = 1435)
> 12 - 18 Months (N = 1312)
> 18 - 24 Months (N = 1204)
> 24 - 30 Months (N = 1065)
> 30 - 36 Months (N = 941)
> 36 - 42 Months (N = 761)
> 42 - 48 Months (N = 627)
> 48 - 54 Months (N = 446)
> 54 Months (N = 277)
0%
15%
30%
45%
60%
75%
90%
Patients, %



Source: ADSL, ADAE, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N is the number of patients who are on treatment in each time interval or who discontinued treatment but the time from first dose date to the earliest date of (last dose date + 30 days, initiation of new anticancer therapy, end of study, death, or cutoff date) is within the time interval. Percentages were calculated based on N.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

2.1.4.4.1. 出血

全グレードの*出血*（粘膜及び皮膚の軽微な出血を含む）及び*大出血*事象は、Table 2 に記載のとおり、事前に規定した基準に従って評価した。全グレードの*出血*事象を本項に要約し、*大出血*事象は Section 2.1.4.4.2 に要約する。

グループ語としての*出血*（定義は Table 2 に記載）の有害事象は、**BGB-3111-111 試験**（患者の 39.6%で報告）を除く全群で被験者の約半数に発現した。全群を通して出血カテゴリーで最も高頻度に報告された事象は挫傷であったが、**BGB-3111-111 群**で最も高頻度に報告された*出血*事象は紫斑であった。BGB-3111-111 群では*出血*事象の発現率がやや低かったものの、発現率のパターンは群間でおおむね類似していた。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、57 例（56.4%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は、挫傷

（18.8%）、鼻出血（17.8%）及び血尿（11.9%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 8 例（7.9%）及び 9 例（8.9%）に報告された。個別の事象ごとにみると重篤又はグレード 3 以上の*出血*事象はいずれも、1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。1 例（1.0%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（硬膜下血腫）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。1 例（1.0%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（硬膜下血腫）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの期間の中央値は 85.0 日（範囲：1～1343 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 2.64 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.21 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。

全 WM 群では、152 例（56.3%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は、挫傷（20.7%）、鼻出血（12.6%）及び血尿（10.0%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。17 例（6.3%）に重篤な*出血*事象が報告され、血尿（4 例［1.5%］）が最も高頻度に報告された*出血*事象であった。23 例（8.5%）にグレード 3 以上の*出血*事象が報告され、血尿（3 例［1.1%］）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。4 例（1.5%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（血尿及び紫斑が各 1 例、硬膜下血腫が 2 例）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。1 例（0.4%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（硬膜下血腫）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの期間の中央値は 57.5 日（範囲：1～1759 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 2.97 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.22 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。

BGB-3111-304 群では、201 例（51.4%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は挫傷（18.7%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 22 例（5.6%）及び 22 例（5.6%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象についてはいずれも、血尿が最も高頻度に報告された事象であり、それぞれ 4 例（1.0%）及び 6 例（1.5%）に報告された。4 例（1.0%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（脳出血、血尿、卒中の出血性変化及びくも膜下出血）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。1 例（0.3%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（卒中の出血性変化）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの期間の中央値は 63.0 日（範囲：1～1421 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 2.32 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.15 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。

BGB-3111-305 群では、137 例（42.3%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は挫傷（13.6%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 9 例（2.8%）及び 11 例（3.4%）に報告された。出血性関節症（いずれも 2 例［0.6%］に報告）以外の重篤又はグレード 3 以上の*出*

*血*事象はいずれも 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。4 例（1.2%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（脳出血、紫斑、大動脈瘤破裂及び皮膚出血）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。2 例（0.6%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（脳出血及び大動脈瘤破裂）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの期間の中央値は 43.0 日（範囲：1～1088 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 2.47 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の出血の EAIR は 0.13 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。

全 R/R CLL/SLL 群では、285 例（54.0%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は、挫傷（18.2%）及び血尿（13.6%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 17 例（3.2%）及び 19 例（3.6%）に報告された。*出血*及び出血性関節症（各 3 例［0.6%］）が最も高頻度に報告された重篤な*出血*事象であり、出血性関節症（3 例［0.6%］）が最も高頻度に報告されたグレード 3 以上の*出血*事象であった（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。8 例（1.5%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。2 例（0.4%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（脳出血及び大動脈瘤破裂）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの期間の中央値は 43.0 日（範囲：1～1533 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 3.37 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.11 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。

全 CLL/SLL 群では、507 例（53.1%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は、挫傷（19.1%）及び血尿（11.9%）であった。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 41 例（4.3%）及び 44 例（4.6%）に報告され、血尿が最も高頻度に報告された事象であった（7 例［0.7%］に重篤な血尿が報告され、8 例［0.8%］にグレード 3 以上の血尿が報告された）（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。12 例（1.3%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。3 例（0.3%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（脳出血、大動脈瘤破裂及び卒中の出血性変化）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの時間の中央値は 54.0 日（範囲：1～1533 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 2.88 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.13 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。

BGB-3111-111 群では、21 例（39.6%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（5%以上）は、紫斑（9.4%）並びに点状出血及び結膜出血（各 5.7%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 3 例（5.7%）及び 5 例（9.4%）に報告され、いずれの事象も 1 例のみに認められた（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止又は死亡に至った*出血*事象は報告されなかった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの期間の中央

値は 37.0 日（範囲：5～664 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 4.38 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.76 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。なお、本試験における全グレード及びグレード 3 以上の*出血*の EAIR は他群よりも高かったが、Section 2.1 に記載したとおり、投与期間が短く症例数が少なかったことに起因する可能性がある。

全ザヌブルチニブ群では、828 例（51.7%）に 1 件以上の*出血*事象が認められた（Table 23 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された事象（10%以上）は、挫傷（19.0%）及び血尿（10.9%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の*出血*事象は、それぞれ 71 例（4.4%）及び 81 例（5.1%）に報告され、血尿が最も高頻度に報告された事象であった（いずれも 12 例［0.7%］に報告された）（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。20 例（1.2%）に投与中止に至った*出血*事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。5 例（0.3%）に死亡に至った*出血*事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。グレードを問わず、*出血*の発現までの時間の中央値は 56.0 日（範囲：1～1759 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレードの*出血*の EAIR は 2.96 人/100 人月（Table 23 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）、グレード 3 以上の*出血*の EAIR は 0.15 人/100 人月（Table 2.7.4.2.8.4.1）であった。*出血*の初回発現の大半（被験者の 39.1%）はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内に認められた（Figure 1）。

Table 23: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発現率 - 出血（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Hemorrhage								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	57 (56.4)	152 (56.3)	201 (51.4)	137 (42.3)	285 (54.0)	507 (53.1)	21 (39.6)	828 (51.7)
Total Exposure Time (Person-Months)	2162.3	5109.4	8650.8	5542.2	8444.7	17606.2	479.6	27940.2
EAIR (Person per 100 Person-Months)	2.64	2.97	2.32	2.47	3.37	2.88	4.38	2.96

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

出血前の抗血栓療法又は血小板減少症と出血リスクとの関連性についての評価

全ザヌブルチニブ群の被験者において、*出血*の初回発現前の抗血栓療法の使用（*出血*初日までの2週間以内に投与され、抗凝固薬と抗血小板薬の個別使用及び併用を含む）と全グレード及びグレード3以上の*出血*リスクとの関連性を評価した。薬物使用（あり／なし）を時間依存的共変量としたCox回帰モデルを用いて関連性を評価した。複数回の出血が認められた被験者については、最初の発現のみを解析に使用した。

全グレード及びグレード3以上の*出血*が認められた被験者における2週間以内の抗血栓薬使用のハザード比は、それぞれ1.30（95% CI：1.12～1.52）及び3.12（95% CI：2.02～4.82）であった（Table 24及びTable 2.7.4.2.10.2.1）。これは、被験者が事象発現前に抗血栓療法を受けた場合、使用しなかった、2週間以内に使用しなかった、事象発現後に使用を開始した、又は薬剤使用開始日が不明であった被験者と比較して、2週間以内にグレード3以上の*出血*が認められる機会が、3.12倍に増えることを意味する。

全グレード及びグレード3以上の*出血*が認められた被験者における2週間以内の抗凝固薬使用のハザード比は、それぞれ1.66（95%CI：1.32～2.09）及び5.61（95% CI：3.43～9.17）であった（Table 24及びTable 2.7.4.2.10.3.1）。

全グレード及びグレード3以上の*出血*が認められた被験者における2週間以内の抗血小板薬使用のハザード比は、それぞれ1.18（95%CI：1.00～1.40）及び1.73（95% CI：1.07～2.81）であった（Table 24及びTable 2.7.4.2.10.4.1）。

Table 24: 出血前の抗血栓薬／抗凝固薬／抗血小板薬と出血リスクとの関連性についての評価（WM及びCLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	Haemorrhage (All Grades)		Haemorrhage (>= Grade 3)	
Covariate	Patients with Events After Medication a	HR (95% CI) b	Patients with Events After Medication a	HR (95% CI) b
Antithrombotic medication	226/828	1.30 (1.12, 1.52)	40/81	3.12 (2.02, 4.82)
Anticoagulant medication	80/828	1.66 (1.32, 2.09)	22/81	5.61 (3.43, 9.17)
Anitiplatelet medication	162/828	1.18 (1.00, 1.40)	23/81	1.73 (1.07, 2.81)

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: CI, confidence interval; Zanu, Zanubrutinib.
[a] For patients with haemorrhage, antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use was defined as any antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use within 14 days before the first incidence of >= Grade 3 haemorrhage for Grade >= 3 haemorrhage, or within 14 days before the first incidence of any haemorrhage for all grades haemorrhage. For patients with no haemorrhage, antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use was defined as any antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use before the treatment-emergent period end date.
Only concomitant antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use were considered and those with missing start date was considered as no antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use.

[b] Hazard ratio and 95% CI were estimated based on a Cox proportional hazard regression model with antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drug use status as the time-varying covariate. Assume the effects of all antithrombotic/anticoagulant/antiplatelet drugs will last only 14 days (i.e., the drug use status would change from 'Yes' to 'No' at 14 days after the drug use stop date). Patients with no event occurred were censored at the last dose date + 30 days, initiation of new anticancer therapy, end of study, death, or data cutoff date, whichever is earlier.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

抗血栓薬の使用歴がある被験者で報告された*出血*の要約を Table 2.7.4.2.10.6.1 に器官別大分類及び基本語別に示す。

出血前の血小板減少症と出血リスクの関連

全ザヌブルチニブ群では、発現前の*血小板減少症*被験者における全グレード及びグレード 3 以上の*出血*のハザード比は、それぞれ 1.50（95% CI：1.24～1.82）及び 1.79（95% CI：1.06～3.00）であった（Table 2.7.4.2.10.1.1）。

全ザヌブルチニブ群、**全 WM** 群、**全 R/R CLL/SLL** 群、及び**全 CLL/SLL** 群で、*血小板減少症*の既往がある患者に報告された*出血*の要約を Table 2.7.4.2.10.5.1 に器官別大分類及び基本語別に示す。

2.1.4.4.2. 大出血

各群で、*大出血*の有害事象が報告された患者は 10%未満であった。BGB-3111-305 群及び BGB-3111-111 群を除く全群で、報告された大出血事象のうち最も高頻度に報告されたのは血尿であった。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、9 例（8.9%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。いずれの*大出血*事象も 1 例のみに認められた。（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。1 例（1.0%）が*大出血*により投与中止に至った（硬膜下出血）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの時間の中央値は 450.0 日（範囲：171～1512 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.21 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 WM 群では、23 例（8.5%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された*大出血*事象は血尿（4 例、1.5%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。4 例（1.5%）が*大出血*により投与中止に至った（硬膜下出血が 2 例、血尿及び紫斑が各 1 例）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの時間の中央値は 446.0 日（範囲：4～2003 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.22 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-304 群では、30 例（7.7%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された*大出血*事象は血尿（8 例、2.0%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。3 例（0.8%）が*大出血*により投与中止に至った（脳出血、卒中の出血性変化及びくも膜下出血が各 1 例）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの時間の中央値は 323.0 日

（範囲：2～1435 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.20 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-305 群では、12 例（3.7%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された*大出血*事象は出血性関節症（2 例、0.6%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。2 例（0.6%）が*大出血*により投与中止に至った（脳出血及び大動脈瘤破裂が各 1 例）であった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの時間の中央値は 263.0 日（範囲：6～835 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.14 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、21 例（4.0%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された*大出血*事象は血尿及び出血性関節症（各 3 例、0.6%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。6 例（1.1%）が*大出血*により投与中止に至った（脳出血、血尿、頭蓋内出血、大動脈瘤破裂、消化管出血及び硬膜下血腫が各 1 例）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの時間の中央値は 351.0 日（範囲：2～1522 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.12 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、54 例（5.7%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高頻度に報告された*大出血*事象は血尿（11 例、1.2%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。9 例（0.9%）が大出血により投与中止に至った（脳出血が 2 例、血尿、頭蓋内出血、大動脈瘤破裂、消化管出血、卒中の出血性変化、くも膜下出血及び硬膜下血腫が各 1 例）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの時間の中央値は 323.0 日（範囲：2～1522 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.16 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-111 群では、5 例（9.4%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。いずれの*大出血*事象も 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。1 例にグレード 4 の処置後出血が認められたが、ザヌブルチニブとの関連はなく、胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術に関連するものと治験責任医師により判断された。1 例にグレード 3 の外傷性頭蓋内出血が認められたが、中毒発生時の転倒によるものであり、当該事象はザヌブルチニブとの関連なしと治験責任医師により評価された。1 例にグレード 3 の前房出血が認められたが、ザヌブルチニブとの関連なしと治験責任医師により判断された。1 例に下垂体腺腫の病歴が認められ、ザヌブルチニブの最終投与から 12 日後にグレード 3 の腫瘍出血が報告された。当該事象はザヌブルチニブとの関連なしと治験責任医師により判断された。1 例に 2018 年以来の胃炎の病歴が認められ、グレード 3 の胃出血が報告されたが、ザヌブルチニブとの関連ありと治験責任医師により評価された（Section 12.4.1.4.1.1 in the BGB-3111-111 CSR）。この群では、投与中止に至った*大出血*はなかった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。データカットオフ日の時点で、前房出血を除く全事象が回復していた。初回の*大出血*発現までの期間の中央値は 224.0 日（範囲：47～467 日）であった（Table

2.7.4.2.7.1.1）。EAIR は 0.76 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。大出血の EAIR は他群よりも数値的に高かったが、**BGB-3111-111** 群では症例数が少なかったため、比較結果の解釈には注意を要する。また、すべての*大出血*の個別事象はいずれも 1 例のみに認められ、事象のほとんどに交絡因子が存在し、ザヌブルチニブとの関連なしと判断された。

全ザヌブルチニブ群では、95 例（5.9%）に 1 件以上の*大出血*が報告された（Table 25 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。最も高い頻度に報告された*大出血*事象は血尿（16 例、1.0%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*大出血*により 16 例（1.0%）が投与中止に至った（脳出血が 3 例、血尿、頭蓋内出血及び硬膜下出血が各 2 例、残りの事象は各 1 例）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の*大出血*発現までの期間の中央値は 351.0 日（範囲：2～2003 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。患者の計 1.9%は、最初の*大出血*が治験薬の投与開始から 6 カ月以内に認められた（Figure 1）。EAIR は 0.18 人/100 人月であった（Table 25 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

Table 25: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 大出血（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Major hemorrhage								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	9 (8.9)	23 (8.5)	30 (7.7)	12 (3.7)	21 (4.0)	54 (5.7)	5 (9.4)	95 (5.9)
Total Exposure Time (Person-Months)	4216.3	10446.3	14674.8	8665.4	17692.3	33832.6	658.7	53508.3
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.21	0.22	0.20	0.14	0.12	0.16	0.76	0.18

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4.3. 心房細動／心房粗動

全被験者群を通して、被験者の 4.6%～8.9%に*心房細動／心房粗動*の有害事象が認められたが、**BGB-3111-111** 群では*心房細動／心房粗動*が認められた被験者はいなかった。いずれの群でも、死亡に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、9 例（8.9%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（77.8%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（11.1%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 2 例（2.0%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の事象発現までの期間の中央値は 611.0 日（範囲：1～1413 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.22 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 WM 群では、19 例（7.0%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（52.6%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（10.5%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 6 例（2.2%）及び 7 例（2.6%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は認められなかった。（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の事象発現までの時間の中央値は 759.0 日（範囲：1～1761 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.18 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-304 群では、18 例（4.6%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（77.8%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（16.7%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤な事象及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 9 例（2.3%）及び 8 例（2.0%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は 3 件（0.8%）であった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回の事象発現までの期間の中央値は 757.0 日（範囲：204～1402 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.12 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-305 群では、17 例（5.2%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（70.6%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（17.6%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 2 例（0.6%）及び 8 例（2.5%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は認められなかった（Table

2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。初回の事象発現までの期間の中央値は 252.0 日（範囲：1～1010 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.20 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、28 例（5.3%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（67.9%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（21.4%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 6 例（1.1%）及び 13 例（2.5%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は 1 件（0.2%）であった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。初回の事象発現までの期間の中央値は 463.5 日（範囲：1～1696 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.16 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、47 例（4.9%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（72.3%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（19.1%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 16 例（1.7%）及び 21 例（2.2%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は 4 件（0.4%）であった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。初回の事象発現までの期間の中央値は 643.0 日（範囲：1～1821 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.14 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-111 群では、*心房細動／心房粗動*が報告された被験者はいなかった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。

全ザヌブルチニブ群では、77 例（4.8%）に 1 件以上の*心房細動／心房粗動*が報告された（Table 26 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者の大半は、高血圧等の既知の危険因子（59.7%）並びに心房細動及び心房粗動の既往歴（19.5%）を有していた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 26 例（1.6%）及び 32 例（2.0%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。投与中止に至った事象は 4 件（0.2%）であった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。初回の事象発現までの期間の中央値は 611.0 日（範囲：1～1988 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*心房細動及び心房粗動*の事象の発現率は低く、初回事象の大半はザヌブルチニブの投与開始から 12 カ月以内に認められた（Figure 1）。*心房細動／心房粗動*の EAIR は 0.14 人/100 人月であった（Table 26 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

Table 26: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 心房細動及び心房粗動（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Atrial fibrillation and flutter								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	9 (8.9)	19 (7.0)	18 (4.6)	17 (5.2)	28 (5.3)	47 (4.9)	0 (0.0)	77 (4.8)
Total Exposure Time (Person-Months)	4162.8	10327.8	15029.1	8545.3	17423.3	33918.3	672.6	53524.5
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.22	0.18	0.12	0.20	0.16	0.14	0.00	0.14

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4.4. 高血圧

各群で、*高血圧*カテゴリー［高血圧標準 MedDRA クエリー（SMQ）狭域］の有害事象が報告された患者は 25%未満であった。いずれの群でも、投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、17 例（16.8%）に 1 件以上の*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。この群では、重篤な事象は報告されず、グレード 3 以上の事象は 10 件（9.9%）報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 166.0 日（範囲：1～1575 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.45 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 WM 群では、49 例（18.1%）に 1 件以上の*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 1 例（0.4%）及び 26 例（9.6%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 337.0 日（範囲：1～1575 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.55 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-304 群では、64 例（16.4%）に 1 件以上の治療下で発現した*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 2 例（0.5%）及び 31 例（7.9%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は 1 件（0.3%）であった（PT：高血圧性心疾患。治験薬との関連なしと治験責任医師により評価された）（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 334.0 日（範囲：1～1359 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.47 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-305 群では、76 例（23.5%）に 1 件以上の*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 2 例（0.6%）及び 49 例（15.1%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 264.0 日（範囲：1～1010 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 1.04 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、111 例（21.0%）に 1 件以上の*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 2 例（0.4%）及び 60 例（11.4%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 270.0 日（範囲：1～1781 日）であった

（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.73 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、179 例（18.7%）に 1 件以上の*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 4 例（0.4%）及び 94 例（9.8%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は 1 件（0.1%）（**BGB-3111-304** 群について記載した BGB-3111-304 試験の事象と同じもの）であった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 303.0 日（範囲：1～1781 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.60 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-111 群では、5 例（9.4%）に 1 件以上の治療下で発現した*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。この群では、重篤な事象は報告されず、グレード 3 以上の事象は 1 件（1.9%）報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 141.0 日（範囲：30～445 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.81 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全ザヌブルチニブ群では、265 例（16.5%）に 1 件以上の治療下で発現した*高血圧*が報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。重篤及びグレード 3 以上の事象は、それぞれ 7 例（0.4%）及び 132 例（8.2%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。死亡に至った事象は 1 件（0.1%）（**BGB-3111-304** 群について記載した BGB-3111-304 試験の事象と同じもの）であった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*発現までの期間の中央値は 292.0 日（範囲：1～1781 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*高血圧*の初回発現率は投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（被験者の 6.1%）（Figure 1）。*高血圧*の EAIR は 0.56 人/100 人月であった（Table 27 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

計 1603 例中 693 例に高血圧の既往歴が報告されたのに対し、910 例には高血圧の既往歴が報告されなかった。高血圧の既往歴がある 693 例のうち、134 例（19.3%）に*高血圧*の悪化が報告された。高血圧の既往歴がない 910 例中 131 例（14.4%）に*高血圧*の事象が報告されたことから、高血圧の既往歴がない被験者の方が、*高血圧*事象が報告される割合は低かったことが示された（Table 2.7.4.2.9.5.1）。

計 438 例（27.3%）がザヌブルチニブの初回投与時又は初回投与後に新たな降圧薬を開始した。新たな高血圧療法は必ずしも*高血圧*の悪化を反映したものではない（Table 2.7.4.2.9.6.1）。計 145 例（9.0%）に新たな降圧薬を必要とする*高血圧*の有害事象が報告された。12 例（0.7%）に既存の降圧薬の用量の変更を必要とする高血圧の有害事象が発現した（Table 2.7.4.2.9.7.1）。

Table 27: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 高血圧（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Hypertension								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	17 (16.8)	49 (18.1)	64 (16.4)	76 (23.5)	111 (21.0)	179 (18.7)	5 (9.4)	265 (16.5)
Total Exposure Time (Person-Months)	3777.1	8985.2	13553.1	7327.5	15118.4	29946.3	619.9	47293.1
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.45	0.55	0.47	1.04	0.73	0.60	0.81	0.56

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4.5. 腫瘍崩壊症候群

*腫瘍崩壊症候群*はまれであり、全群を通して被験者の 0.5%未満に発現した。

全ザヌブルチニブ群で報告された死亡に至った*腫瘍崩壊症候群*の 1 例を除き、死亡に至った事象は認められなかった。いずれの群でも、投与中止に至った*腫瘍崩壊症候群*の事象はなかった。

BGB-3111-304 群では、2 例（0.5%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告された（Table 28 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*腫瘍崩壊症候群*の 1 件はグレード 3 以上かつ重篤な有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。EAIR は 0.01 人/100 人月であった（Table 28 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-305 群では、1 例（0.3%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告され（Table 28 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）、この*腫瘍崩壊症候群*の事象はグレード 3 以上かつ重篤な有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。EAIR は 0.01 人/100 人月であった（Table 28 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、1 例（0.2%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告され（Table 28 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）、この*腫瘍崩壊症候群*の事象はグレード 3 以上かつ重篤な有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。EAIR は 0.01 人/100 人月であった（Table 28 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、3 例（0.3%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告された（Table 28 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*腫瘍崩壊症候群*の 2 件はグレード 3 以上かつ重篤な有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。EAIR は 0.01 人/100 人月であった（Table 28 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全ザヌブルチニブ群では、6 例（0.4%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告された（Table 28 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。*腫瘍崩壊症候群*の 1 件はグレード 5 の有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。この事象は 8[redacted] 歳の MCL 患者に報告されたもので、疾患進行によるザヌブルチニブの投与中止から 10 日後に腫瘍崩壊症候群が発現し、ザヌブルチニブの最終投与から 13 日後に急性腎障害及び腫瘍崩壊症候群に関連する合併症により死亡した（BGB-3111-AU-003 CSR の Section 12.4.1.4.5）。ほかにも 5 件の有害事象がグレード 3 以上で、4 件の有害事象が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*腫瘍崩壊症候群*の初回発現率は、ザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内は低かった（被験者の 0.2%）（Figure 1）。EAIR は 0.01 人/100 人月であった（Table 28 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1、**全 WM** 群及び **BGB-3111-111** 群では、*腫瘍崩壊症候群*が報告されなかった。

Table 28: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 腫瘍崩壊症候群（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Tumor lysis syndrome								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
Total Exposure Time (Person-Months)	4316.9	10636.6	15295.8	8744.1	17869.1	34638.4	672.6	54650.5
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4.6. 二次性悪性腫瘍

いずれかの群で 2 例以上に報告された皮膚癌を含む*二次性悪性腫瘍*を Table 29 に要約する。本項に含まれる「*二次性悪性腫瘍*」と定義される症例には、悪性腫瘍（SMQ）狭域に含まれる PT が報告されたすべての有害事象が含まれる。Table 2 に記載したとおり、「*皮膚癌*」と定義される症例には、悪性皮膚腫瘍（SMQ）狭域に含まれる PT が報告されたすべての有害事象が含まれる。

BGB-3111-111 試験を除き、全群を通して最も高頻度に報告された事象は基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌であった。BGB-3111-111 試験では、*二次性悪性腫瘍*は 1 例のみに報告された（Table 29）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、18 例（17.8%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 13 例（12.9%）に皮膚癌が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。6 例（5.9%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、グレード 3 以上の事象はいずれも 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。6 例（5.9%）では、*二次性悪性腫瘍*の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。1 例（1.0%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（遠隔転移を伴う悪性黒色腫）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。3 例（3.0%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 528.0 日（範囲：2～1505 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.46 人/100 人月及び 0.33 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 WM 群では、55 例（20.4%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 36 例（13.3%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。24 例（8.9%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち最も高頻度にみられたものは基底細胞癌（4 例、1.5%）及び皮膚有棘細胞癌（3 例、1.1%）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。20 例（7.4%）で、*二次性悪性腫瘍*の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。5 例（1.9%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（急性骨髄性白血病、胃腺癌、リンパ腫の転化、遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び前立腺神経内分泌癌が各 1 例）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。12 例（4.4%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 448.0 日（範囲：2～2112 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.59 人/100 人月及び 0.38 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-304 群では、72 例（18.4%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 46 例（11.8%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。30 例（7.7%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち最も高頻度にみられたものは肺腺癌（5 例）並びに基底細胞癌、悪性黒色腫、乳癌、膀胱癌、直腸腺癌及び腎癌（各 2 例）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。24 例（6.1%）で、*二次性悪性腫瘍*の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。4 例（1.0%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（肺の悪性新生物、肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌及び肺扁平上皮癌が各 1 例）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。11 例（2.8%）に投与中止に至った*二次*

*性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 415.5 日（範囲：8～1511 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.53 人/100 人月及び 0.33 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-305 群では、40 例（12.3%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 21 例（6.5%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。22 例（6.8%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち最も高頻度にみられたものは基底細胞癌（4 例）及び皮膚有棘細胞癌（3 例）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。24 例（7.4%）で、*二次性悪性腫瘍*の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。3 例（0.9%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（神経内分泌癌が 2 例、結腸腺癌が 1 例）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。7 例（2.2%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 412.5 日（範囲：22～988 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.49 人/100 人月及び 0.25 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、77 例（14.6%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 40 例（7.6%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。42 例（8.0%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち最も高頻度にみられたものは基底細胞癌（5 例）及び皮膚有棘細胞癌（4 例）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。41 例（7.8%）で、二次性悪性腫瘍の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。3 例（0.6%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（神経内分泌癌が 2 例、結腸腺癌が 1 例）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。14 例（2.7%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 428.0 日（範囲：1～2325 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.47 人/100 人月及び 0.24 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、158 例（16.5%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 95 例（9.9%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。75 例（7.9%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち最も高頻度にみられたものは基底細胞癌及び肺腺癌（各 7 例）並びに悪性黒色腫及び皮膚有棘細胞癌（各 4 例）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。67 例（7.0%）で、*二次性悪性腫瘍*の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。8 例（0.8%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（神経内分泌癌が 2 例、結腸腺癌、肺の悪性新生物、肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、再発皮膚有棘細胞癌及び肺扁平上皮癌が各 1 例）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。26 例（2.7%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 421.0 日（範囲：1～2325 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.51 人/100 人月及び 0.29 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

BGB-3111-111 群では、4 例（7.5%）に*二次性悪性腫瘍*（鼻部 BCC の病歴がある 1 例にボーエン病、慢性胃炎の病歴がある 1 例に胃癌、中咽頭癌及び皮膚血管肉腫が各 1 例）が報告され、そのうち 2 例（3.8%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。この 4 例の*二次性悪性腫瘍*はいずれもグレード 3 以上であり、重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。この群では、死亡又は投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*は報告されなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 236.0 日（範囲：17～747 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.61 人/100 人月及び 0.30 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

全ザヌブルチニブ群では、254 例（15.8%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、153 例（9.5%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。116 例（7.2%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち最も高頻度にみられたものは基底細胞癌（11 例）及び肺腺癌（8 例）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。101 例（6.3%）では、*二次性悪性腫瘍*の診断が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。14 例（0.9%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症（急性骨髄性白血病及び神経内分泌癌が各 2 例、胃腺癌、結腸腺癌、肺の悪性新生物、再発肺扁平上皮癌、リンパ腫の転化、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、前立腺神経内分泌癌、再発皮膚有棘細胞癌及び肺扁平上皮癌が各 1 例）により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。43 例（2.7%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*二次性悪性腫瘍*発現までの期間の中央値は 428.0 日（範囲：1～2325 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。*二次性悪性腫瘍*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（Figure 1）。すべての*二次性悪性腫瘍*及び*皮膚癌*の EAIR は、それぞれ 0.52 人/100 人月及び 0.30 人/100 人月であった（Table 30 及び Table 2.7.4.2.8.1.1）。

Table 29: いずれかの投与群で 2 例以上に報告された基本語別の二次性悪性腫瘍（皮膚癌を含む）（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Second Primary Malignancies	18 (17.8)	55 (20.4)	72 (18.4)	40 (12.3)	77 (14.6)	158 (16.5)	4 (7.5)	254 (15.8)
Basal cell carcinoma	6 (5.9)	21 (7.8)	34 (8.7)	11 (3.4)	21 (4.0)	58 (6.1)	0 (0.0)	93 (5.8)
Squamous cell carcinoma of skin	3 (3.0)	12 (4.4)	12 (3.1)	12 (3.7)	20 (3.8)	36 (3.8)	0 (0.0)	57 (3.6)
Prostate cancer	0 (0.0)	5 (1.9)	5 (1.3)	2 (0.6)	5 (0.9)	10 (1.0)	0 (0.0)	18 (1.1)
Bowen's disease	2 (2.0)	6 (2.2)	2 (0.5)	4 (1.2)	6 (1.1)	9 (0.9)	1 (1.9)	15 (0.9)
Malignant melanoma	1 (1.0)	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)	4 (0.8)	10 (1.0)	0 (0.0)	14 (0.9)
Skin cancer	3 (3.0)	6 (2.2)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.7)
Lung adenocarcinoma	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	8 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.6)
Breast cancer	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)
External ear neoplasm malignant	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)
Lung neoplasm malignant	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)
Colon cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Adenocarcinoma gastric	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Bladder cancer	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Bladder transitional cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Clear cell renal cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Keratoacanthoma	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Rectal adenocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
Renal cell carcinoma	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Squamous cell carcinoma of lung	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Acute myeloid leukaemia	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Adenocarcinoma of colon	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Chronic myeloid leukaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Endometrial adenocarcinoma	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Intraductal proliferative breast lesion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Lung cancer metastatic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Lymphoma transformation	1 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Malignant melanoma in situ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Metastases to central nervous system	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neuroendocrine carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Neuroendocrine tumour	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Rectal cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Renal cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Skin squamous cell carcinoma recurrent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Squamous cell carcinoma of the parotid gland	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Patients with multiple events for a given preferred term were counted only once for each preferred term.
Events were sorted by decreasing frequency of preferred term in the 'All Zanu' column.

MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

Table 30: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 二次性悪性腫瘍（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Second primary malignancies								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	18 (17.8)	55 (20.4)	72 (18.4)	40 (12.3)	77 (14.6)	158 (16.5)	4 (7.5)	254 (15.8)
Total Exposure Time (Person-Months)	3903.2	9254.9	13645.0	8213.9	16408.9	31178.5	651.9	48982.6
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.46	0.59	0.53	0.49	0.47	0.51	0.61	0.52
Skin cancers								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	13 (12.9)	36 (13.3)	46 (11.8)	21 (6.5)	40 (7.6)	95 (9.9)	2 (3.8)	153 (9.5)
Total Exposure Time (Person-Months)	3953.0	9547.2	14113.8	8442.7	16981.8	32266.4	661.0	50577.9
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.33	0.38	0.33	0.25	0.24	0.29	0.30	0.30

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4.7. 感染

BGB-3111-111 群を除き、全群を通してグループ語としての*感染*（Table 2 に記載）が最も高頻度に報告された特に注目すべき有害事象のカテゴリーであった（Table 31）。

いずれかの被験者群で被験者の 5%以上に報告された基本語別の感染を Table 31 に示す。発現率のパターンは群間でおおむね類似していた。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、81 例（80.2%）に少なくとも 1 件の*感染*が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。被験者の 5%以上に報告された*感染*は、上気道感染（32.7%）、尿路感染（15.8%）、COVID-19 及び上咽頭炎（各 13.9%）、下気道感染（10.9%）、気道感染（7.9%）、鼻炎（6.9%）、蜂巣炎、副鼻腔炎、帯状疱疹、胃腸炎及びインフルエンザ（各 5.9%）並びに肺炎（5.0%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。27 例（26.7%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、COVID-19 肺炎、敗血症及び下気道感染が最も高頻度に報告された事象であった（各 3 例、3.0%）（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。22 例（21.8%）に重篤度基準を満たす*感染*が報告され、COVID-19 肺炎、敗血症及びインフルエンザが最も高頻度に報告された事象であった（各 3 例、3.0%）（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。投与中止又は死亡に至った*感染*が報告された被験者はいなかった（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 81 例中 59 例（72.8%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、81 例中 80 例（98.8%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 138.0 日（範囲：5～1685 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 6.25 人/100 人月及び 0.76 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

2 例（2.0%）で*日和見感染*（クリプトコッカス性真菌血症及び肺結核）が報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。いずれもグレード 3 以上かつ重篤な有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡又は投与中止は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全 WM 群では、217 例（80.4%）に 1 件以上の*感染*が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。被験者の 5%以上に報告された*感染*は、上気道感染（35.2%）、尿路感染（18.1%）、COVID-19（11.9%）、上咽頭炎（11.5%）、肺炎（10.7%）、下気道感染（8.1%）、蜂巣炎（6.7%）、副鼻腔炎及び帯状疱疹（各 6.3%）並びに気管支炎、皮膚感染及び気道感染（各 5.2%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。84 例（31.1%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、肺炎（16 例、5.9%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。76 例（28.1%）に重篤度基準を満たす*感染*が報告され、肺炎（19 例、7.0%）が最も高頻度に報告された事象であった

（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。9 例（3.3%）に投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。7 例（2.6%）に死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 217 例中 181 例（83.4%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、217 例中 210 例（96.8%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 128.0 日（範囲：1～1881 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 7.33 人/100 人月及び 0.99 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

8 例（3.0%）に*日和見感染*が報告された。*日和見感染*はいずれも 1 例のみに認められた（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。6 例（2.2%）でグレード 3 以上及び重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡及び投与中止に至った有害事象が 1 件認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-304 群では、290 例（74.2%）に 1 件以上の*感染*が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。被験者の 5%以上に報告された*感染*は、COVID-19（21.5%）、上気道感染（20.7%）、肺炎（10.0%）、尿路感染（9.7%）、上咽頭炎（7.9%）、副鼻腔炎（5.9%）、COVID-19 肺炎（5.6%）及び下気道感染（5.4%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。97 例（24.8%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、COVID-19（22 例、5.6%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。95 例（24.3%）に重篤度基準を満たす*感染*が報告され、COVID-19 肺炎（19 例、4.9%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。15 例（3.8%）に投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。12 例（3.1%）に死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 290 例中 236 例（81.4%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、290 例中 276 例（95.2%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 166.0 日（範囲：1～1651 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 4.25 人/100 人月及び 0.72 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

7 例（1.8%）で*日和見感染*が報告された。*日和見感染*はいずれも 1 例のみに認められた（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。2 例（0.5%）にグレード 3 以上の*日和見感染*が報告され、3 例（0.8%）に重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡及び投与中止は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-305 群では、231 例（71.3%）に 1 件以上の*感染*が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。被験者の 5%以上に報告された*感染*は、COVID-19（23.1%）、上気道感染

（21.0%）、肺炎（10.5%）、尿路感染（9.6%）及び COVID-19 肺炎（7.7%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。86 例（26.5%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、COVID-19 肺炎（23 例、7.1%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。80 例（24.7%）で重篤度基準を満たす*感染*が報告され、COVID-19 肺炎（24 例、7.4%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。23 例（7.1%）で投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。22 例（6.8%）で死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 231 例中 190 例（82.3%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、231 例中 218 例（94.4%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 176.0 日（範囲：1～1164 日）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 5.18 人/100 人月及び 1.09 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

7 例（2.2%）で*日和見感染*が報告された（真菌性肺炎及び気管支肺アスペルギルス症が各 2 例［0.6%］、その他は 1 例のみ［Table 2.7.4.2.6.1.2.1］）。5 例（1.5%）でグレード 3 以上及び重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡及び投与中止に至った有害事象が 2 件（0.6%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、415 例（78.6%）に 1 件以上の*感染*が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。被験者の 5%以上に報告された*感染*は、上気道感染（32.8%）、肺炎（18.9%）、COVID-19（17.4%）、尿路感染（13.8%）、副鼻腔炎（8.3%）、下気道感染（6.1%）、気管支炎及び COVID-19 肺炎（各 5.7%）、皮膚感染（5.3%）並びに帯状疱疹（5.1%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。177 例（33.5%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、肺炎（57 例、10.8%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。164 例（31.1%）で重篤度基準を満たす*感染*が報告され、肺炎（56 例、10.6%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。34 例（6.4%）で投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。27 例（5.1%）で死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 415 例中 352 例（84.8%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、415 例中 393 例（94.7%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 119.0 日（範囲：1～1776 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 6.71 人/100 人月及び 1.21 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

16 例（3.0%）に*日和見感染*が報告され、真菌性肺炎（4 例、0.8%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。12 例（2.3%）にグレード 3 以上及び重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡が 2 件（0.4%）、投与中止が 3 件（0.6%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全 CLL/SLL 群では、731 例（76.5%）に 1 件以上の*感染*が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。被験者の 5%以上に報告された*感染*は、上気道感染（27.7%）、COVID-19（19.2%）、肺炎（14.9%）、尿路感染（12.4%）、副鼻腔炎（7.0%）、上咽頭炎（6.1%）、下気道感染（5.5%）、COVID-19 肺炎（5.4%）及び気管支炎（5.0%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。286 例（29.9%）でグレード 3 以上の*感染*が報告され、肺炎（80 例、8.4%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。269 例（28.2%）に重篤度基準を満たす*感染*が報告され（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）、肺炎（76 例、8.0%）が最も高頻度に報告された事象であった。49 例（5.1%）で投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。39 例（4.1%）で死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 731 例中 613 例（83.9%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、731 例中 695 例（95.1%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 138.0 日（範囲：1～1884 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 5.38 人/100 人月及び 0.97 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

25 例（2.6%）で*日和見感染*が報告され、真菌性肺炎（4 例、0.4%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。15 例（1.6%）にグレード 3 以上、16 例（1.7%）に重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡に至った有害事象が 2 件（0.2%）、投与中止に至った有害事象が 3 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-111 群では、17 例（32.1%）に 1 件以上の*感染*が報告されたが（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）、割合は他の被験者群よりも低かった。被験者の 5%以上に報告された*感染*は上咽頭炎（5.7%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。6 例（11.3%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、蜂巣炎（2 例、3.8%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。5 例（9.4%）に重篤度基準を満たす*感染*が報告され、いずれの事象も 1 例のみに認められた（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。1 例（1.9%）に投与中止及び死亡に至った*感染*が報告された（敗血症性ショック）（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 17 例中 13 例（76.5%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、17 例中 14 例（82.4%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 150.0 日（範囲：21～427 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の感染の EAIR は、それぞれ 3.23 人/100 人月及び 0.96 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

1 例（1.9%）に*日和見感染*が報告された（クリプトコッカス性肺炎）（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。この患者ではグレード 3 以上及び重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全ザヌブルチニブ群では、1185 例（73.9%）に 1 件以上の感染が報告された（Table 31 及び Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。患者の 5%以上に報告された*感染*は、上気道感染（29.1%）、COVID-19（14.5%）、肺炎（14.0%）、尿路感染（13.2%）、上咽頭炎（7.2%）、副鼻腔炎（6.1%）及び下気道感染（5.4%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。460 例（28.7%）にグレード 3 以上の*感染*が報告され、肺炎（132 例、8.2%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。421 例（26.3%）に重篤度基準を満たす*感染*が報告され、肺炎（128 例、8.0%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。72 例（4.5%）に投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。60 例（3.7%）に死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

*感染*発現から 30 日以内に抗感染薬（主に抗菌薬及び抗ウイルス薬）の投与が開始された被験者は 1185 例中 984 例（83.0%）であり（Table 2.7.4.2.9.4.1）、データカットオフ日の時点で、1185 例中 1119 例（94.4%）で*感染*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

*感染*の初回発現までの期間の中央値は 124.0 日（範囲：1～1884 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*感染*の EAIR は、それぞれ 5.88 人/100 人月及び 1.00 人/100 人月であった（Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。初回*感染*の発現率は、ザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高く（*感染*又はグレード 3 以上の*感染*が認められた被験者のそれぞれ 44.9%及び 10.7%）、投与 6～12 カ月及びそれ以降は、それぞれ 14.3%及び 4.7%に低下した（Figure 1）。

43 例（2.7%）に*日和見感染*が報告され、真菌性肺炎（9 例、0.6%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。28 例（1.7%）にグレード 3 以上及び重篤な*日和見感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡に至った有害事象が 4 件（0.2%）（真菌性肺炎が 2 例、クリプトコッカス性肺炎及びスケドスポリウム感染が各 1 例）、投与中止が 5 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

*日和見感染*の初回発現までの期間の中央値は 222.0 日（範囲：11～1620 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*日和見感染*の EAIR は、それぞれ 0.08 人/100 人月及び 0.05 人/100 人月であった（Table 32、Table 2.7.4.2.8.1.1 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。*日和見感染*の初回発現率は、ザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内では低かった（被験者の 1.1%）（Figure 1）。

Table 31: いずれかの被験者群で被験者の 5%以上に報告された基本語別の感染（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Infections	81 (80.2)	217 (80.4)	290 (74.2)	231 (71.3)	415 (78.6)	731 (76.5)	17 (32.1)	1185 (73.9)
Upper respiratory tract infection	33 (32.7)	95 (35.2)	81 (20.7)	68 (21.0)	173 (32.8)	265 (27.7)	0 (0.0)	467 (29.1)
COVID-19	14 (13.9)	32 (11.9)	84 (21.5)	75 (23.1)	92 (17.4)	183 (19.2)	1 (1.9)	232 (14.5)
Pneumonia	5 (5.0)	29 (10.7)	39 (10.0)	34 (10.5)	100 (18.9)	142 (14.9)	2 (3.8)	225 (14.0)
Urinary tract infection	16 (15.8)	49 (18.1)	38 (9.7)	31 (9.6)	73 (13.8)	118 (12.4)	0 (0.0)	212 (13.2)
Nasopharyngitis	14 (13.9)	31 (11.5)	31 (7.9)	11 (3.4)	25 (4.7)	58 (6.1)	3 (5.7)	115 (7.2)
Sinusitis	6 (5.9)	17 (6.3)	23 (5.9)	15 (4.6)	44 (8.3)	67 (7.0)	0 (0.0)	97 (6.1)
Lower respiratory tract infection	11 (10.9)	22 (8.1)	21 (5.4)	10 (3.1)	32 (6.1)	53 (5.5)	0 (0.0)	86 (5.4)
Cellulitis	6 (5.9)	18 (6.7)	17 (4.3)	10 (3.1)	21 (4.0)	42 (4.4)	2 (3.8)	77 (4.8)
Bronchitis	4 (4.0)	14 (5.2)	14 (3.6)	13 (4.0)	30 (5.7)	48 (5.0)	1 (1.9)	71 (4.4)
Herpes zoster	6 (5.9)	17 (6.3)	7 (1.8)	12 (3.7)	27 (5.1)	36 (3.8)	2 (3.8)	66 (4.1)
Skin infection	4 (4.0)	14 (5.2)	11 (2.8)	6 (1.9)	28 (5.3)	42 (4.4)	0 (0.0)	66 (4.1)
COVID-19 pneumonia	3 (3.0)	4 (1.5)	22 (5.6)	25 (7.7)	30 (5.7)	52 (5.4)	1 (1.9)	64 (4.0)
Respiratory tract infection	8 (7.9)	14 (5.2)	15 (3.8)	9 (2.8)	11 (2.1)	27 (2.8)	0 (0.0)	48 (3.0)
Gastroenteritis	6 (5.9)	10 (3.7)	7 (1.8)	4 (1.2)	18 (3.4)	27 (2.8)	1 (1.9)	41 (2.6)
Influenza	6 (5.9)	11 (4.1)	6 (1.5)	1 (0.3)	9 (1.7)	15 (1.6)	0 (0.0)	34 (2.1)
Rhinitis	7 (6.9)	8 (3.0)	8 (2.0)	6 (1.9)	7 (1.3)	15 (1.6)	0 (0.0)	26 (1.6)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Patients with multiple events for a given preferred term were counted only once for each preferred term.
Events were sorted by decreasing frequency of preferred term in the 'All Zanu' column.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

Table 32: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 - 感染（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Infections								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	81 (80.2)	217 (80.4)	290 (74.2)	231 (71.3)	415 (78.6)	731 (76.5)	17 (32.1)	1185 (73.9)
Total Exposure Time (Person-Months)	1295.3	2959.3	6817.8	4456.9	6187.2	13577.2	526.4	20163.3
EAIR (Person per 100 Person-Months)	6.25	7.33	4.25	5.18	6.71	5.38	3.23	5.88
Opportunistic infections								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	2 (2.0)	8 (3.0)	7 (1.8)	7 (2.2)	16 (3.0)	25 (2.6)	1 (1.9)	43 (2.7)
Total Exposure Time (Person-Months)	4291.5	10466.9	15247.1	8746.7	17606.0	34240.5	654.4	54036.4
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.05	0.08	0.05	0.08	0.09	0.07	0.15	0.08

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.4.4.8. 血球減少症

全 8 群を通して治療下で発現した*貧血*、*好中球減少症*及び*血小板減少症*の曝露で調整した発生率を Table 33 に示す。

各種類の*血球減少症*の初回発現は投与開始から 6 カ月以内が著しく多かった（Figure 1）。

Table 33: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発生率 -血球減少症（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Category	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101)**	**All WM Zanu (N = 270)**	**304 Zanu (N = 391)**	**305 Zanu (N = 324)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955)**	**111 Zanu (N = 53)**	**All Zanu (N = 1603)**
Anemia								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	18 (17.8)	51 (18.9)	32 (8.2)	50 (15.4)	105 (19.9)	140 (14.7)	5 (9.4)	251 (15.7)
Total Exposure Time (Person-Months)	3946.7	9653.2	14643.9	7857.5	15325.7	31421.4	638.3	49797.1
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.46	0.53	0.22	0.64	0.69	0.45	0.78	0.50
Neutropenia								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	36 (35.6)	88 (32.6)	71 (18.2)	95 (29.3)	204 (38.6)	280 (29.3)	9 (17.0)	476 (29.7)
Total Exposure Time (Person-Months)	3073.1	7504.7	13136.7	6743.5	11792.6	26267.2	562.5	40446.9
EAIR (Person per 100 Person-Months)	1.17	1.17	0.54	1.41	1.73	1.07	1.60	1.18
Thrombocytopenia								
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	17 (16.8)	48 (17.8)	37 (9.5)	42 (13.0)	106 (20.1)	147 (15.4)	11 (20.8)	287 (17.9)
Total Exposure Time (Person-Months)	3866.0	9354.3	14436.8	8051.6	15133.3	30991.9	560.6	48046.9
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.44	0.51	0.26	0.52	0.70	0.47	1.96	0.60

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
Exposure-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.

MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

貧血

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、66 例（65.3%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 18 例（17.8%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。12 例（11.9%）にグレード 3 以上の事象が報告され、2 例（2.0%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 273.0 日（範囲：29～1277 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 11 例（61.1%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、18 例全例で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.46 人/100 人月及び 0.29 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 WM 群では、173 例（64.1%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 51 例（18.9%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。29 例（10.7%）にグレード 3 以上の事象が報告され、5 例（1.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 225.0 日（範囲：1～1822 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 27 例（52.9%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、51 例中 44 例（86.3%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.53 人/100 人月及び 0.28 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-304 群では、134 例（34.3%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 32 例（8.2%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。1 例（0.3%）にグレード 3 以上の事象が報告され、4 例（1.0%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 72.0 日（範囲：1～1190 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 12 例（37.5%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、32 例中 28 例（87.5%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.22 人/100 人月及び 0.01 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-305 群では、103 例（31.8%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 50 例（15.4%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。7 例（2.2%）にグレード 3 以上の事象が報告され、4 例（1.2%）が重篤度基準を満たした

（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 29.0 日（範囲：1～850 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 14 例（28.0%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、50 例中 39 例（78.0%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.64 人/100 人月及び 0.08 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、171 例（32.4%）がベースライン時にヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 105 例（19.9%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。24 例（4.5%）にグレード 3 以上の事象が報告され、6 例（1.1%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 2 件（0.4%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 29.0 日（範囲：1～1596 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 26 例（24.8%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、105 例中 87 例（82.9%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.69 人/100 人月及び 0.14 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 CLL/SLL 群では、315 例（33.0%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 140 例（14.7%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。25 例（2.6%）にグレード 3 以上の事象が報告され、10 例（1.0%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 3 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 33.5 日（範囲：1～1596 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 40 例（28.6%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、140 例中 118 例（84.3%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.45 人/100 人月及び 0.07 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-111 群では、27 例（50.9%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 5 例（9.4%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。1 例（1.9%）にグレード 3 以上の事象が報告され、重篤度基準を満たした患者はいなかった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*貧血*発現までの期間の中央値は 29.0 日（範囲：12～220 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 3 例（60.0%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、5 例中 4 例（80.0%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグ

レード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.78 人/100 人月及び 0.15 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全ザヌブルチニブ群では、602 例（37.6%）でベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 251 例（15.7%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。87 例（5.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、24 例（1.5%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 3 件（0.2%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。貧血発現までの期間の中央値は 85.0 日（範囲：1～1822 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 92 例（36.7%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、251 例中 202 例（80.5%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。*貧血*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（9.4%）（Figure 1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.50 人/100 人月及び 0.16 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

<u>好中球減少症</u>

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、11 例（10.9%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。36 例（35.6%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。25 例（24.8%）にグレード 3 以上の事象が報告され、6 例（5.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（1.0%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 238.5 日（範囲：1～1623 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 19 例（52.8%）が、発現後 30 日以内に顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、36 例中 35 例（97.2%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.17 人/100 人月及び 0.72 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 WM 群では、38 例（14.1%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。88 例（32.6%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。60 例（22.2%）にグレード 3 以上の事象が報告され、10 例（3.7%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（0.4%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 58.0 日（範囲：1～1623 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 44 例（50.0%）が発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、88 例中 86 例（97.7%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全

グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.17 人/100 人月及び 0.70 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-304 群では、25 例（6.4%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。71 例（18.2%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。54 例（13.8%）にグレード 3 以上の事象が報告され、6 例（1.5%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 2 件（0.5%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの時間の中央値は 88.0 日（範囲：1～1488 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した好中球減少症を有する 39 例（54.9%）が、発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、71 例中 69 例（97.2%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 0.54 人/100 人月及び 0.39 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-305 群では、27 例（8.3%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。95 例（29.3%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。68 例（21.0%）にグレード 3 以上の事象が報告され、2 例（0.6%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 2 件（0.6%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 86.0 日（範囲：1～1020 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 48 例（50.5%）が、発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、95 例中 89 例（93.7%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.41 人/100 人月及び 0.91 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、64 例（12.1%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。204 例（38.6%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。146 例（27.7%）にグレード 3 以上の事象が報告され、12 例（2.3%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 2 件（0.4%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 111.0 日（範囲：1～2170 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 104 例（51.0%）が、発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、204 例中 198 例（97.1%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.73 人/100 人月及び 1.05 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 CLL/SLL 群では、90 例（9.4%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。280 例（29.3%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。205 例（21.5%）にグレード 3 以上の事象が報告され、18 例（1.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 4 件（0.4%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 97.0 日（範囲：1～2170 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 145 例（51.8%）が、発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、280 例中 272 例（97.1%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.07 人/100 人月及び 0.71 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-111 群では、7 例（13.2%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。9 例（17.0%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。8 例（15.1%）にグレード 3 以上の事象が報告され、1 例（1.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 35.0 日（範囲：15～169 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 2 例（22.2%）が、発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、9 例全例で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.60 人/100 人月及び 1.37 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全ザヌブルチニブ群では、156 例（9.7%）でベースライン時の好中球絶対数が 1.5 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。476 例（29.7%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。329 例（20.5%）にグレード 3 以上の事象が報告され、34 例（2.1%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 5 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*好中球減少症*発現までの期間の中央値は 86.0 日（範囲：1～2170 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する 239 例（50.2%）が、発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、476 例中 461 例（96.8%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。*好中球減少症*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（19.7%）（Figure 1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.18 人/100 人月及び 0.72 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

グレード 3 以上の*感染*の大半では、先行して*好中球減少症*が認められなかった。計 476 例（29.7%）に*好中球減少症*が 1 件以上報告された。476 例中 41 例（8.6%）にグレード 3 以上の*感染*の併発が報告された（Table 34）。

Table 34: 好中球減少症が認められた被験者におけるグレード 3 以上の感染の発現率の要約（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
	302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any AESI of Neutropenia	36 (35.6)	88 (32.6)	71 (18.2)	95 (29.3)	204 (38.6)	280 (29.3)	9 (17.0)	476 (29.7)
With Any Concurrent >= Grade 3 AESI of Infection [a]	1 (2.8)	12 (13.6)	3 (4.2)	7 (7.4)	17 (8.3)	20 (7.1)	1 (11.1)	41 (8.6)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
[a] Concurrent was defined as the >= Grade 3 infection started between the onset date of neutropenia and the end date of neutropenia plus 14 days or the treatment emergent period end date. Percentages are based on number of patients with at least one Neutropenia AESI.
[redacted].rtf

<u>血小板減少症</u>

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、12 例（11.9%）でベースライン時の血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。17 例（16.8%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。11 例（10.9%）にグレード 3 以上の事象が報告され、2 例（2.0%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 225.0 日（範囲：29～1233 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 4 例（23.5%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、17 例全例で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.44 人/100 人月及び 0.27 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 WM 群では、36 例（13.3%）でベースライン時の血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。48 例（17.8%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。27 例（10.0%）にグレード 3 以上の事象が報告され、3 例（1.1%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 105.5 日（範囲：1～1660 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 6 例（12.5%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、48 例中 38 例（79.2%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.51 人/100 人月及び 0.27 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-304 群では、96 例（24.6%でベースライン時の血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。37 例（9.5%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。12 例（3.1%）にグレード 3 以上の事象が報告され、3 例（0.8%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 59.0 日（範囲：1～1360 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 1 例（2.7%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、37 例中 30 例（81.1%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.26 人/100 人月及び 0.08 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-305 群では、101 例（31.2%）でベースライン時の血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。42 例（13.0%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報

告された。11 例（3.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、3 例（0.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 85.5 日（範囲：1～935 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 3 例（7.1%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、42 例中 31 例（73.8%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.52 人/100 人月及び 0.13 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、179 例（33.9%）でベースライン時の血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。106 例（20.1%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。30 例（5.7%）にグレード 3 以上の事象が報告され、4 例（0.8%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（0.2%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 141.0 日（範囲：1～1631 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 8 例（7.5%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、106 例中 88 例（83.0%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.70 人/100 人月及び 0.17 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全 CLL/SLL 群では、285 例（29.8%）でベースライン時に血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。147 例（15.4%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。46 例（4.8%）にグレード 3 以上の事象が報告され、7 例（0.7%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 2 件（0.2%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 113.0 日（範囲：1～1631 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 10 例（6.8%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、147 例中 120 例（81.6%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.47 人/100 人月及び 0.14 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

BGB-3111-111 群では、7 例（13.2%）でベースライン時の血小板数が 100 x 10^9/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。11 例（20.8%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。5 例（9.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、重篤度基準を満たした患者はいなかった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至っ

た事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 15.0 日（範囲：5～673 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 1 例（9.1%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、11 例中 5 例（45.5%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 1.96 人/100 人月及び 0.77 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

全ザヌブルチニブ群では、387 例（24.1%）でベースライン時の血小板数 100 x 10^9 10 g/L 以下であった（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。287 例（17.9%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。102 例（6.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、14 例（0.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 5 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。*血小板減少症*発現までの期間の中央値は 84.0 日（範囲：1～1660 日）であった（Table 2.7.4.2.7.1.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 26 例（9.1%）が、発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、287 例中 220 例（76.7%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。*血小板減少症*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（11.2%）（Figure 1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.60 人/100 人月及び 0.19 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

ザヌブルチニブ投与に関連する認識されていない安全性シグナルを示すまれな事象の発現可能性を評価するため、特定の器官系内で発現した有害事象について別途解析した。

2.1.5.1. 心臓障害

全被験者群を通して被験者の 18.4%～36.6%に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が認められたが、**BGB-3111-111** 群では 1 例（1.9%）のみに心障害の有害事象が報告された。BGB-3111-111 試験以外の群ではいずれも、全グレード及びグレード 3 以上の有害事象として最も高頻度に報告されたのは心房細動であった。また、BGB-3111-111 試験及び BGB-3111-305 試験を除き、全患者群で最も高頻度に報告された重篤な事象は心房細動であった。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、37 例（36.6%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、心房細動（7.9%）、動悸及び洞性徐脈（各 5.9%）、狭心症（4.0%）並びに心不全（3.0%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。11 例（10.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、12 例（11.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

1 例（1.0%）に死亡又は投与中止に至った有害事象が報告された（心拡大）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 WM 群では、71 例（26.3%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、心房細動（6.7%）、動悸（4.4%）、洞性徐脈（3.3%）、狭心症（2.6%）及び心不全（2.2%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。20 例（7.4%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、20 例（7.4%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

3 例（1.1%）に死亡に至った有害事象が報告された（心停止、心不全及び心拡大が各 1 例）（Table 16 及び Table 2.7.4.2.2.4.1）。2 例（0.7%）に投与中止に至った心臓関連事象が報告された（心停止及び心拡大が各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-304 群では、72 例（18.4%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。患者の 1%超に報告された事象には、心房細動（4.3%）、動悸（4.1%）、狭心症（1.5%）並びに心不全、頻脈及び徐脈（各 1.3%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。24 例（6.1%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、28 例（7.2%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

4 例（1.0%）に死亡に至った有害事象が報告された（急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、高血圧性心疾患及び無脈性電気活動が各 1 例）（Table 16 及び Table 2.7.4.2.2.4.1）。7 例（1.8%）に投与中止に至った心臓関連事象が報告された（心房細動が 3 例、心停止、心不全、無脈性電気活動及び心室性不整脈が各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-305 群では、69 例（21.3%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。患者の 1%超に報告された事象には、心房細動（4.6%）、動悸（2.8%）、洞性徐脈、心不全及び第一度房室ブロック（各 1.5%）並びに狭心症、上室性期外収縮及び洞性頻脈（各 1.2%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。17 例（5.2%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、6 例（1.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告されたが、重篤な事象はいずれも 1 例のみに認められた（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-305 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった（Table 16 及び Table 2.7.4.2.2.4.1）。1 例（0.3%）に投与中止に至った心臓関連事象が報告された（心室性期外収縮）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、112 例（21.2%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。患者の 1%超に報告された事象には、心房細動（4.7%）、動悸（3.6%）、洞性徐脈（1.9%）、第一度房室ブロック（1.5%）並びに狭心症、心不全及び心室性期外収縮（各 1.3%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。29 例（5.5%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告さ

れ、19 例（3.6%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

2 例（0.4%）に死亡に至った有害事象が報告された（心不全及び心肺不全が各 1 例）（Table 16 及び Table 2.7.4.2.2.4.1）。5 例（0.9%）に投与中止に至った心臓関連事象が報告された（心房細動、心不全、心肺不全、頻脈及び心室性期外収縮が各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 CLL/SLL 群では、188 例（19.7%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。患者の 1%超に報告された事象には、心房細動（4.5%）、動悸（3.8%）、狭心症及び洞性徐脈（各 1.4%）並びに心不全（1.3%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。54 例（5.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、49 例（5.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

6 例（0.6%）に死亡に至った有害事象が報告された（急性心筋梗塞、心停止、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、心肺不全、高血圧性心疾患及び無脈性電気活動が各 1 例）（Table 16 及び Table 2.7.4.2.2.4.1）。12 例（1.3%）に投与中止に至った心臓関連事象が報告された（心房細動 4 例、心不全 2 例、心停止、心肺不全、無脈性電気活動、頻脈、心室性不整脈及び心室性期外収縮各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-111 群では、1 例（1.9%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された（洞性徐脈）（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。グレード 3 以上の事象が報告された患者はおらず、重篤度基準を満たす事象が報告された患者もいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-111 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全ザヌブルチニブ群では、308 例（19.2%）に器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。患者の 1%超に報告された事象には、心房細動（4.4%）、動悸（3.4%）、狭心症（1.6%）、洞性徐脈（1.5%）及び心不全（1.2%）があった（Table 35 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。90 例（5.6%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、84 例（5.2%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

12 例（0.7%）で死亡に至った有害事象が報告された（Table 16 及び Table 2.7.4.2.2.4.1）。18 例（1.1%）で投与中止に至った心臓関連事象が報告された（心房細動が 4 例、心停止及び心不全が各 2 例、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心拡大、心肺不全、心筋梗塞、心嚢液貯留、無脈性電気活動、頻脈、心室性不整脈及び心室性期外収縮が各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

Table 35: いずれかの被験者群で 2 例以上に報告された基本語別の心臓関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Cardiac TEAE	37 (36.6)	71 (26.3)	72 (18.4)	69 (21.3)	112 (21.2)	188 (19.7)	1 (1.9)	308 (19.2)
Atrial fibrillation	8 (7.9)	18 (6.7)	17 (4.3)	15 (4.6)	25 (4.7)	43 (4.5)	0 (0.0)	70 (4.4)
Palpitations	6 (5.9)	12 (4.4)	16 (4.1)	9 (2.8)	19 (3.6)	36 (3.8)	0 (0.0)	55 (3.4)
Angina pectoris	4 (4.0)	7 (2.6)	6 (1.5)	4 (1.2)	7 (1.3)	13 (1.4)	0 (0.0)	26 (1.6)
Sinus bradycardia	6 (5.9)	9 (3.3)	3 (0.8)	5 (1.5)	10 (1.9)	13 (1.4)	1 (1.9)	24 (1.5)
Cardiac failure	3 (3.0)	6 (2.2)	5 (1.3)	5 (1.5)	7 (1.3)	12 (1.3)	0 (0.0)	19 (1.2)
Tachycardia	1 (1.0)	3 (1.1)	5 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.9)	10 (1.0)	0 (0.0)	14 (0.9)
Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.9)	7 (1.3)	10 (1.0)	0 (0.0)	14 (0.9)
Bradycardia	1 (1.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.7)
Bundle branch block right	2 (2.0)	4 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	5 (0.9)	6 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.7)
Myocardial ischaemia	1 (1.0)	3 (1.1)	4 (1.0)	3 (0.9)	4 (0.8)	8 (0.8)	0 (0.0)	12 (0.7)
Acute myocardial infarction	2 (2.0)	3 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.8)	7 (0.7)	0 (0.0)	11 (0.7)
Atrioventricular block first degree	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.5)	8 (1.5)	9 (0.9)	0 (0.0)	11 (0.7)
Supraventricular extrasystoles	2 (2.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.2)	5 (0.9)	5 (0.5)	0 (0.0)	11 (0.7)
Atrial flutter	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)
Cardiac failure congestive	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)	5 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.5)
Coronary artery disease	1 (1.0)	4 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.5)
Pericardial effusion	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.5)
Acute coronary syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.4)
Sinus tachycardia	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.8)	5 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.4)
Aortic valve stenosis	2 (2.0)	2 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)
Mitral valve incompetence	2 (2.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
Ventricular arrhythmia	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.8)	5 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
Arrhythmia supraventricular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (0.8)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
Supraventricular tachycardia	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)
Arteriosclerosis coronary artery	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
Bundle branch block left	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
Extrasystoles	2 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Atrioventricular block second degree	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Left ventricular dysfunction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
Aortic valve disease	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Arrhythmia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Atrioventricular block complete	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac arrest	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiac failure acute	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiogenic shock	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Cardiomegaly	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Left ventricular hypertrophy	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Pericarditis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

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

2.1.5.2. 胃腸障害

分類としての胃腸障害の有害事象は極めて高頻度に認められ、BGB-3111-111 群（被験者の 32.1%に発現）を除く全群を通して被験者の約半数に発現した。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、70 例（69.3%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（23.8%）、便秘及び悪心（各 19.8%）、嘔吐（14.9%）並びに消化不良（5.9%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。10 例（9.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、6 例（5.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告され、重篤な事象はいずれも 1 例のみに認められた（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象であった。下痢が 1 件以上報告された 24 例（23.8%）のうち、3 件（3.0%）がグレード 3 以上であり、重篤な事象は認められなかった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 WM 群では、168 例（62.2%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（22.6%）、便秘（15.9%）、悪心（11.9%）、嘔吐（10.7%）、胃食道逆流性疾患（7.4%）及び腹痛（5.2%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。25 例（9.3%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、17 例（6.3%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。死亡に至った有害事象は報告されず、1 例（0.4%）に投与中止に至った事象が報告された（下痢）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象であり、61 例（22.6%）に報告された。7 件（2.6%）がグレード 3 以上であり、1 件（0.4%）が重篤であった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-304 群では、222 例（56.8%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（17.4%）、悪心（13.8%）、便秘（12.5%）、嘔吐（10.5%）、腹痛（6.1%）及び消化不良（5.9%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。24 例（6.1%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、16 例（4.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。BGB-3111-304 試験では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象であり、68 例（17.4%）に報告された。5 件（1.3%）がグレード 3 以上であり、重篤な事象は認められなかった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-305 群では、163 例（50.3%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（16.0%）、悪心（8.0%）、便秘（6.8%）、消化不良（6.5%）並びに嘔吐及び腹痛（各 5.9%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。15 例（4.6%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、6 例（1.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.3%）に死亡に至った有害事象が報告され（大腸炎）、3 例（0.9%）に投与中止に至った事象が報告された（下痢、痔核及び口腔粘膜水疱形成が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象であり、52 例（16.0%）に報告された。このうち、5 件（1.5%）がグレード 3 以上であり、1 件（0.3%）が重篤であった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、309 例（58.5%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（22.0%）、便秘（11.6%）、悪心（10.2%）、嘔吐（7.6%）、腹痛（6.3%）、胃食道逆流性疾患（6.1%）及び消化不良（5.1%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。40 例（7.6%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、22 例（4.2%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.2%）に死亡に至った有害事象が報告され（大腸炎）、5 例（0.9%）に投与中止に至った事象が報告された（下痢、嚥下障害、胃腸出血、痔核及び口腔粘膜水疱形成が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象であり、116 例（22.0%）に報告された。このうち、9 件（1.7%）がグレード 3 以上であり、3 件（0.6%）が重篤であった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 CLL/SLL 群では、552 例（57.8%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（19.8%）、便秘（12.4%）、悪心（11.9%）、嘔吐（8.7%）、腹痛（6.3%）並びに胃食道逆流性疾患及び消化不良（各 5.2%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。64 例（6.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、38 例（4.0%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象（大腸炎、BGB-3111-305 群について記載した事象と同一の事象）が報告され、5 例（0.5%）に投与中止に至った事象が報告された（下痢、嚥下障害、胃腸出血、痔核及び口腔粘膜水疱形成が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が最も高頻度に報告された胃腸障害の有害事象であり、189 例（19.8%）に報告された。このうち、14 件（1.5%）がグレード 3 以上であり、3 件（0.3%）が重篤であった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-111 群では、17 例（32.1%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、便秘（9.4%）、齲歯（5.7%）並びに悪心、腹痛及び胃食道逆流性疾患（各 3.8%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。3 例（5.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、2 例（3.8%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-111** 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

他の被験者群とは異なり、**BGB-3111-111** 群では便秘が最も高頻度に報告された事象であり、5 例（9.4%）に報告され、グレード 3 以上又は重篤な事象は認められなかった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全ザヌブルチニブ群では、921 例（57.5%）に器官別大分類の胃腸障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%超に報告された事象には、下痢（20.4%）、便秘（13.5%）、悪心（11.6%）、嘔吐（8.4%）、腹痛（6.4%）及び胃食道逆流性疾患（5.4%）があった（Table 36 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。122 例（7.6%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、83 例（5.2%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（大腸炎）、8 例（0.5%）に投与中止に至った事象が報告された（下痢 3 例、嚥下障害、胃腸出血、痔核、悪心、口腔粘膜水疱形成及び後腹膜腫瘤各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

下痢が SOC の胃腸障害で最も高頻度に報告された有害事象であり、327 例（20.4%）に報告された。このうち、28 件（1.7%）がグレード 3 以上であり、8 件（0.5%）が重篤であった（Table 36、Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

Table 36: いずれかの被験者群で被験者の 3%以上に報告された基本語別の胃腸関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Gastrointestinal TEAE	70 (69.3)	168 (62.2)	222 (56.8)	163 (50.3)	309 (58.5)	552 (57.8)	17 (32.1)	921 (57.5)
Diarrhoea	24 (23.8)	61 (22.6)	68 (17.4)	52 (16.0)	116 (22.0)	189 (19.8)	0 (0.0)	327 (20.4)
Constipation	20 (19.8)	43 (15.9)	49 (12.5)	22 (6.8)	61 (11.6)	118 (12.4)	5 (9.4)	216 (13.5)
Nausea	20 (19.8)	32 (11.9)	54 (13.8)	26 (8.0)	54 (10.2)	114 (11.9)	2 (3.8)	186 (11.6)
Vomiting	15 (14.9)	29 (10.7)	41 (10.5)	19 (5.9)	40 (7.6)	83 (8.7)	0 (0.0)	134 (8.4)
Abdominal pain	5 (5.0)	14 (5.2)	24 (6.1)	19 (5.9)	33 (6.3)	60 (6.3)	2 (3.8)	102 (6.4)
Gastrooesophageal reflux disease	5 (5.0)	20 (7.4)	14 (3.6)	15 (4.6)	32 (6.1)	50 (5.2)	2 (3.8)	86 (5.4)
Dyspepsia	6 (5.9)	13 (4.8)	23 (5.9)	21 (6.5)	27 (5.1)	50 (5.2)	0 (0.0)	77 (4.8)
Abdominal pain upper	5 (5.0)	13 (4.8)	19 (4.9)	11 (3.4)	26 (4.9)	45 (4.7)	1 (1.9)	70 (4.4)
Toothache	1 (1.0)	8 (3.0)	6 (1.5)	5 (1.5)	16 (3.0)	24 (2.5)	0 (0.0)	48 (3.0)
Mouth ulceration	2 (2.0)	7 (2.6)	10 (2.6)	5 (1.5)	17 (3.2)	27 (2.8)	0 (0.0)	43 (2.7)
Stomatitis	4 (4.0)	8 (3.0)	8 (2.0)	7 (2.2)	11 (2.1)	19 (2.0)	1 (1.9)	40 (2.5)
Haemorrhoids	3 (3.0)	3 (1.1)	8 (2.0)	7 (2.2)	14 (2.7)	22 (2.3)	0 (0.0)	31 (1.9)
Dry mouth	5 (5.0)	5 (1.9)	5 (1.3)	3 (0.9)	8 (1.5)	14 (1.5)	0 (0.0)	24 (1.5)
Dysphagia	3 (3.0)	4 (1.5)	3 (0.8)	4 (1.2)	8 (1.5)	11 (1.2)	0 (0.0)	19 (1.2)
Dental caries	1 (1.0)	1 (0.4)	7 (1.8)	3 (0.9)	6 (1.1)	15 (1.6)	3 (5.7)	17 (1.1)
Rectal haemorrhage	5 (5.0)	8 (3.0)	4 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.4)	6 (0.6)	0 (0.0)	16 (1.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	3 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.7)
Oral blood blister	3 (3.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib

and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of preferred term in the 'All Zanu' column.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.1.5.3. 肝胆道系障害

各群で、肝胆道系障害の有害事象はよく認められ、全被験者群を通して被験者の 3.0%～8.3%に発現した（Table 2.7.4.2.2.1.1）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、3 例（3.0%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が少なくとも 1 件報告された。いずれの事象も 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.2.1.1）。1 例にグレード 3 以上かつ重篤な事象が報告された（薬物性肝障害［潜伏期間が 2 年 3 カ月と長かったため、当該事象にザヌブルチニブが作用した可能性は低く、ペニシリン V の投与直後に当該事象が検知されたことから、同薬が原因であった可能性が極めて高いと思われる］）（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。1 例（1.0%）に投与中止に至った事象が報告された（薬物性肝障害）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 WM 群では、8 例（3.0%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。いずれの事象も 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.2.1.1）。3 例（1.1%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、いずれの事象も 1 例のみに認められた。2 例（0.7%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（胆管炎及び薬物性肝障害［上記の BGB-3111-302 試験の事象と同一事象］が各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**全 WM** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。1 例（0.4%）に投与中止に至った事象が報告された（薬物性肝障害）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-304 群では、20 例（5.1%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 0.5%以上に報告された事象には、肝機能異常及び胆石症（各 0.8%）並びに脂肪肝及び胆管炎（各 0.5%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。7 例（1.8%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、7 例（1.8%）に重篤度基準を満たす事象が報告された。胆管炎が 2 例以上に認められた唯一のグレード 3 以上及び重篤な事象であり、それぞれ 2 例（0.5%）に報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-304** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。1 例（0.3%）に投与中止に至った事象が報告された（結節性再生性過形成）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-305 群では、16 例（4.9%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 0.5%以上に報告された事象には、脂肪肝（0.9%）並びに肝機能異常、高ビリルビン血症、胆嚢炎、肝嚢胞及び肝腫大（各 0.6%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。3 例（0.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、3 例（0.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告された。グレード 3 以上又は重篤な事象はいずれも、1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.3%）に死亡に至った有害事象が報告され（黄疸）、1 例（0.3%）

に投与中止に至った事象が報告された（胆嚢炎）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、44 例（8.3%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 0.5%以上に報告された事象には、高ビリルビン血症（2.3%）、肝機能異常（1.3%）、脂肪肝（1.1%）並びに胆石症、胆嚢炎及び急性胆嚢炎（各 0.6%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。9 例（1.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、7 例（1.3%）に重篤度基準を満たす事象が報告された。急性胆嚢炎及び胆嚢炎以外のグレード 3 以上又は重篤な事象はいずれも、1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.2%）に死亡に至った有害事象が報告され（黄疸）、1 例（0.2%）に投与中止に至った事象が報告された（胆嚢炎）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 CLL/SLL 群では、65 例（6.8%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 0.5%以上に報告された事象には、高ビリルビン血症（1.3%）、肝機能異常（1.2%）、脂肪肝（0.8%）及び胆石症（0.6%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。17 例（1.8%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、14 例（1.5%）に重篤度基準を満たす事象が報告された。急性胆嚢炎及び胆嚢炎が最も高頻度に報告されたグレード 3 以上及び重篤な事象であり、それぞれ 3 例（0.3%）に報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（黄疸）、2 例（0.2%）に投与中止に至った事象が報告された（胆嚢炎及び結節性再生性過形成が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-111 群では、2 例（3.8%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。いずれの事象も 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.2.1.1）。2 例（3.8%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、1 例（1.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-111** 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全ザヌブルチニブ群では、85 例（5.3%）に器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 0.5%以上に報告された事象には、肝機能異常及び高ビリルビン血症（各 0.9%）並びに胆石症及び脂肪肝（各 0.5%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。22 例（1.4%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、胆管炎、急性胆嚢炎及び胆嚢炎（各 3 例、0.2%）が最も高頻度に報告された事象であった。19 例（1.2%）に重篤度基準を満たす事象が報告され、胆管炎（4 例、0.2%）が最も高頻度に報告された事象であった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（黄疸）、4 例（0.2%）に投与中止に至った事象が報告された（胆嚢炎、薬物性肝障害、肝不全及び結節性再生性過形成が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

2.1.5.4. 腎および尿路障害

各群で、腎および尿路障害の有害事象が報告された患者は 30%未満であった。いずれの群でも、報告された腎および尿路障害の事象のうち最も高頻度に報告されたのは血尿であった。BGB-3111-111 群では腎および尿路障害の事象の発現率が低かったが、発現率のパターンは群間でおおむね類似していた。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、27 例（26.7%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（11.9%）、尿閉及び慢性腎臓病（各 4.0%）並びに夜間頻尿（3.0%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。4 例（4.0%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、3 例（3.0%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。1 例（1.0%）に投与中止に至った事象が報告された（慢性腎臓病）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 WM 群では、59 例（21.9%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（10.0%）並びに急性腎障害及び排尿困難（各 2.2%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。12 例（4.4%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、10 例（3.7%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.4%）に死亡に至った有害事象が報告され（尿路閉塞）、3 例（1.1%）に投与中止に至った事象が報告された（血尿、慢性腎臓病及び尿路閉塞が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-304 群では、74 例（18.9%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（8.4%）及び尿閉（2.6%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。21 例（5.4%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、17 例（4.3%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.3%）に死亡に至った有害事象が報告され（腎不全）、3 例（0.8%）に投与中止に至った事象が報告された（血尿、水腎症及び腎不全が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-305 群では、41 例（12.7%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（4.6%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。6 例（1.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、3 例（0.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。BGB-3111-305 試験では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、125 例（23.7%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（13.6%）、蛋白尿（3.4%）及

び頻尿（2.8%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。14 例（2.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、8 例（1.5%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**全 R/R CLL/SLL** 群では死亡に至った有害事象は報告されず、1 例（0.2%）に投与中止に至った事象が報告された（血尿）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 CLL/SLL 群では、211 例（22.1%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（11.9%）、頻尿（2.6%）及び蛋白尿（2.1%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。36 例（3.8%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、26 例（2.7%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（腎不全）、4 例（0.4%）に投与中止に至った事象が報告された（血尿が 2 例、水腎症及び腎不全が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-111 群では、3 例（5.7%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（3.8%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。グレード 3 以上又は重篤度基準を満たす事象は報告されなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-111** 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全ザヌブルチニブ群では、338 例（21.1%）に器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 2%超に報告された事象には、血尿（10.9%）及び頻尿（2.1%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。62 例（3.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、45 例（2.8%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。3 例（0.2%）に死亡に至った有害事象が報告され（急性腎障害、腎不全及び尿路閉塞が各 1 例）、10 例（0.6%）に投与中止に至った事象が報告された（血尿 3 例、急性腎障害 2 例、慢性腎臓病、水腎症、腎不全、腎被膜下血腫及び尿路閉塞が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

2.1.5.5. 皮膚および皮下組織障害

分類としての皮膚および皮下組織障害の有害事象の発現はまれでなく、全群を通して被験者の約 50%に発現した。報告された皮膚および皮下組織障害の事象のうち最も高頻度に報告されたのは発疹であったが、**BGB-3111-111** 群では紫斑が最も高頻度に報告された有害事象であった。**全ザヌブルチニブ**群で報告された中毒性表皮壊死融解症の 1 例（被験者は事象発現前及び皮膚病変の改善後に複数の交絡する併用薬［フェブキソスタット、フロセミド及びトラセミド］の投与を受けた。併発感染［胸部感染及び B 型肝炎再活性化］も被験者の中毒性表皮壊死融解症発現リスクを上昇させた。更に、疾患進行及び血球減少症［貧血、好中球減少症及び血小板減少症］の悪化により全体的な増悪を来し、最終的に死亡に至った）を除き、皮膚および皮下組織の事象により死亡に至ること

はなかった。重篤度基準を満たした皮膚および皮下組織障害の有害事象はまれであり、2 例に報告された紫斑を除き、重篤な事象はいずれも 1 例のみに認められた。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、58 例（57.4%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（18.8%）、そう痒症（14.9%）、点状出血（6.9%）、皮膚病変及び紅斑（各 5.9%）並びに紅斑性皮疹（5.0%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。2 例（2.0%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、重篤度基準を満たす事象が報告された患者はいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-302 試験のコホート 1** では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 WM では、157 例（58.1%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（17.4%）、そう痒症（13.0%）、紫斑（8.1%）、点状出血（7.0%）及び皮膚病変（5.9%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。10 例（3.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、1 例（0.4%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**全 WM** 群では、死亡に至った有害事象は報告されず、1 例（0.4%）に投与中止に至った事象が報告された（紫斑）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-304 群では、198 例（50.6%）で器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（13.3%）、そう痒症（8.4%）及び点状出血（7.9%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。8 例（2.0%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、2 例（0.5%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-304** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。1 例（0.3%）に投与中止に至った事象が報告された（虚血性皮膚潰瘍）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-305 群では、138 例（42.6%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（10.2%）、点状出血（9.0%）及びそう痒症（6.5%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。9 例（2.8%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、重篤度基準を満たす事象が報告された患者はいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-305** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。4 例（1.2%）に投与中止に至った事象が報告された（そう痒症、紫斑、発疹及び皮膚出血が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、262 例（49.6%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（14.8%）、紫斑（8.7%）、点状出血（7.4%）及びそう痒症（5.9%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。12 例（2.3%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、2 例（0.4%）に重篤度基準を満たす事象が報告され

た（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**全 R/R CLL/SLL** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。5 例（0.9%）に投与中止に至った事象が報告された（そう痒症、紫斑、皮膚炎、発疹及び皮膚出血が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 CLL/SLL 群では、483 例（50.6%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（14.1%）、点状出血（7.6%）、そう痒症（6.9%）及び紫斑（6.3%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。20 例（2.1%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、4 例（0.4%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**全 CLL/SLL** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。6 例（0.6%）に投与中止に至った事象が報告された（そう痒症、紫斑、皮膚炎、虚血性皮膚潰瘍、発疹及び皮膚出血が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-111 群では、23 例（43.4%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、紫斑（9.4%）並びに点状出血及び湿疹（各 5.7%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。1 例（1.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、重篤度基準を満たす事象が報告された患者はいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-111** 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全ザヌブルチニブ群では、821 例（51.2%）に器官別大分類の皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 5%以上に報告された事象には、発疹（16.3%）、そう痒症（7.6%）、点状出血（6.9%）及び紫斑（5.6%）があった（Table 2.7.4.2.2.1.1）。35 例（2.2%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、6 例（0.4%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（中毒性表皮壊死融解症）、9 例（0.6%）に投与中止に至った事象が報告された（そう痒症及び紫斑が各 2 例、皮膚炎、虚血性皮膚潰瘍、発疹、皮膚出血及び中毒性表皮壊死融解症が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

2.1.5.6. 筋骨格系および結合組織障害

分類としての筋骨格系および結合組織障害の有害事象の発現はまれではなく、関節痛又は背部痛が最も高頻度に報告された有害事象であった。**BGB-3111-111** では筋骨格系および結合組織障害の事象の発現率が低かったが、発現率のパターンは群間でおおむね類似していた。重篤度基準を満たす筋骨格系および結合組織障害の有害事象の発現はまれであり、重篤な事象はいずれも被験者の 0.6%未満であった。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、60 例（59.4%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（23.8%）、背部痛（18.8%）、四肢痛（15.8%）、筋痙縮（12.9%）、筋肉痛（6.9%）並びに変形性

関節症、関節腫脹及び筋力低下（各 4.0%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。12 例（11.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、2 例（2.0%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-301 試験のコホート 1** では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 WM 群では、141 例（52.2%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（19.3%）、背部痛（17.4%）、四肢痛（9.3%）、筋痙縮（8.1%）、筋肉痛（5.2%）及び筋骨格系胸痛（3.7%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。18 例（6.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、5 例（1.9%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**全 WM** 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-304 群では、186 例（47.6%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（16.6%）、背部痛（11.0%）、四肢痛（10.2%）、筋痙縮（5.4%）、筋肉痛（4.6%）、筋骨格系胸痛（3.8%）、関節炎（3.6%）、頚部痛（3.3%）及び変形性関節症（3.1%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。18 例（4.6%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、8 例（2.0%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-304** 群では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。1 例（0.3%）に投与中止に至った事象が報告された（関節痛）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-305 群では、119 例（36.7%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（14.5%）、背部痛（6.5%）、四肢痛（6.2%）並びに筋痙縮及び筋肉痛（各 3.1%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。9 例（2.8%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、4 例（1.2%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.3%）に死亡に至った有害事象が報告され（運動性低下）、投与中止に至った事象が報告された患者はいなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、199 例（37.7%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（14.4%）、背部痛（9.3%）、四肢痛（5.7%）並びに筋痙縮及び筋肉痛（各 4.7%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。16 例（3.0%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、11 例（2.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.2%）に死亡に至った有害事象が報告され（運動性低下）、投与中止に至った事象が報告された患者はいなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全 CLL/SLL 群では、403 例（42.2%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（15.3%）、背部痛（10.6%）、四肢痛（7.9%）、筋痙縮（5.1%）及び筋肉痛（4.5%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。37 例（3.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、20 例（2.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（運動性低下）、2 例（0.2%）に投与中止に至った事象が報告された（関節痛及び筋力低下が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

BGB-3111-111 群では、13 例（24.5%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、背部痛（9.4%）、関節痛（7.5%）並びに筋痙縮、筋肉痛及び骨粗鬆症（各 3.8%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。1 例（1.9%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、重篤度基準を満たす事象が報告された患者はいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。**BGB-3111-111** 群では、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

全ザヌブルチニブ群では、670 例（41.8%）に器官別大分類の筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、関節痛（14.9%）、背部痛（11.7%）、四肢痛（7.7%）、筋痙縮（5.7%）及び筋肉痛（4.4%）があった（Table 37 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。66 例（4.1%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、33 例（2.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。1 例（0.1%）に死亡に至った有害事象が報告され（運動性低下）、2 例（0.1%）に投与中止に至った事象が報告された（関節痛及び筋力低下が各 1 例）（Table 16、Table 2.7.4.2.2.4.1 及び Table 2.7.4.2.2.5.1）。

Table 37: いずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された基本語別の筋骨格系及び結合組織関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Musculoskeletal and Connective Tissue TEAE	60 (59.4)	141 (52.2)	186 (47.6)	119 (36.7)	199 (37.7)	403 (42.2)	13 (24.5)	670 (41.8)
Arthralgia	24 (23.8)	52 (19.3)	65 (16.6)	47 (14.5)	76 (14.4)	146 (15.3)	4 (7.5)	239 (14.9)
Back pain	19 (18.8)	47 (17.4)	43 (11.0)	21 (6.5)	49 (9.3)	101 (10.6)	5 (9.4)	187 (11.7)
Pain in extremity	16 (15.8)	25 (9.3)	40 (10.2)	20 (6.2)	30 (5.7)	75 (7.9)	0 (0.0)	123 (7.7)
Muscle spasms	13 (12.9)	22 (8.1)	21 (5.4)	10 (3.1)	25 (4.7)	49 (5.1)	2 (3.8)	92 (5.7)
Myalgia	7 (6.9)	14 (5.2)	18 (4.6)	10 (3.1)	25 (4.7)	43 (4.5)	2 (3.8)	71 (4.4)
Musculoskeletal chest pain	3 (3.0)	10 (3.7)	15 (3.8)	4 (1.2)	8 (1.5)	23 (2.4)	0 (0.0)	41 (2.6)
Neck pain	3 (3.0)	7 (2.6)	13 (3.3)	5 (1.5)	12 (2.3)	27 (2.8)	1 (1.9)	38 (2.4)
Osteoarthritis	4 (4.0)	7 (2.6)	12 (3.1)	2 (0.6)	9 (1.7)	22 (2.3)	0 (0.0)	32 (2.0)
Joint swelling	4 (4.0)	8 (3.0)	5 (1.3)	9 (2.8)	14 (2.7)	19 (2.0)	0 (0.0)	31 (1.9)
Arthritis	2 (2.0)	4 (1.5)	14 (3.6)	3 (0.9)	6 (1.1)	20 (2.1)	0 (0.0)	29 (1.8)
Osteoporosis	2 (2.0)	8 (3.0)	6 (1.5)	6 (1.9)	6 (1.1)	13 (1.4)	2 (3.8)	22 (1.4)
Musculoskeletal pain	2 (2.0)	4 (1.5)	5 (1.3)	4 (1.2)	7 (1.3)	12 (1.3)	0 (0.0)	21 (1.3)
Flank pain	3 (3.0)	5 (1.9)	5 (1.3)	3 (0.9)	4 (0.8)	10 (1.0)	0 (0.0)	19 (1.2)
Muscular weakness	4 (4.0)	4 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	18 (1.1)
Bursitis	3 (3.0)	5 (1.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.8)	7 (0.7)	0 (0.0)	16 (1.0)
Spinal pain	2 (2.0)	3 (1.1)	5 (1.3)	6 (1.9)	6 (1.1)	11 (1.2)	0 (0.0)	14 (0.9)
Tendonitis	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	9 (0.9)	0 (0.0)	12 (0.7)
Bone pain	2 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)	5 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.6)
Groin pain	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.8)	6 (0.6)	0 (0.0)	10 (0.6)
Rotator cuff syndrome	3 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.6)
Spinal osteoarthritis	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	4 (1.2)	5 (0.9)	7 (0.7)	0 (0.0)	9 (0.6)
Osteopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.4)
Musculoskeletal discomfort	1 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Synovial cyst	1 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)
Tenosynovitis	1 (1.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)
Costochondritis	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
Muscle twitching	2 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Neck mass	2 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
Plantar fasciitis	2 (2.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
Trigger finger	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (1.9)	4 (0.2)
Exostosis	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Musculoskeletal stiffness	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Myositis	2 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
Periarthritis	1 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.9)	3 (0.2)
Osteonecrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (1.9)	2 (0.1)
Coccydynia	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Enthesopathy	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fracture pain	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Neuropathic arthropathy	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Osteoporotic fracture	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

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

2.1.5.7. 精神障害

各群で、精神障害の有害事象が報告された被験者は 20%未満であった。いずれの群でも、報告された精神障害の事象のうち最も高頻度に報告されたのは不眠症であった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。**全ザヌブルチニブ**群で報告された 2 例（0.1%）（譫妄及びパニック発作が各 1 例）を除き、投与中止に至った精神関連事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.2.5.1）。いずれの群でも、死亡に至った精神関連事象は報告されなかった（Table 2.7.4.2.2.4.1）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、19 例（18.8%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、不眠症及び不安（各 5.0%）があった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。**BGB-3111-302 試験のコホート 1** では、グレード 3 以上の事象が報告された被験者はおらず、重篤度基準を満たす事象が報告された被験者もいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 WM 群では、41 例（15.2%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、不眠症（6.3%）及び不安（3.3%）があった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。3 例（1.1%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、3 例（1.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-304 群では、52 例（13.3%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、不眠症（5.4%）及びうつ病（3.1%）があった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。4 例（1.0%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、2 例（0.5%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-305 群では、39 例（12.0%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。被験者の 3%超に報告された事象には、不眠症（4.9%）並びに不安及びうつ病（各 3.1%）があった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。2 例（0.6%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、1 例（0.3%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、69 例（13.1%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。不眠症（5.3%）が被験者の 3%超に報告された唯一の事象であった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。9 例（1.7%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、6 例（1.1%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全 CLL/SLL 群では、124 例（13.0%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。不眠症（5.3%）が被験者の 3%超に報告された唯一の事象であった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。13 例（1.4%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、8 例（0.8%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

BGB-3111-111 群では、3 例（5.7%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。不眠症（3.8%）が被験者の 3%超に報告された唯一の事象であった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。**BGB-3111-111** 群では、グレード 3 以上の事象が報告された被験者はおらず、重篤度基準を満たす事象が報告された被験者もいなかった（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。

全ザヌブルチニブ群では、206 例（12.9%）に器官別大分類の精神障害に属する有害事象が 1 件以上報告された。不眠症（5.5%）が被験者の 3%超に報告された唯一の事象であった（Table 38 及び Table 2.7.4.2.2.1.1）。21 例（1.3%）にグレード 3 以上の事象が 1 件以上報告され、13 例（0.8%）に重篤度基準を満たす事象が報告された（Table 2.7.4.2.2.2.1 及び Table 2.7.4.2.2.3.1）。2 例（0.1%）に投与中止に至った有害事象が報告された（譫妄及びパニック発作が各 1 例）（Table 2.7.4.2.2.5.1）。

Table 38: いずれかの被験者群で被験者の 1%以上に報告された基本語別の精神関連 TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Preferred Term	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Patients With Any Psychiatric TEAE	19 (18.8)	41 (15.2)	52 (13.3)	39 (12.0)	69 (13.1)	124 (13.0)	3 (5.7)	206 (12.9)
Insomnia	5 (5.0)	17 (6.3)	21 (5.4)	16 (4.9)	28 (5.3)	51 (5.3)	2 (3.8)	88 (5.5)
Anxiety	5 (5.0)	9 (3.3)	10 (2.6)	10 (3.1)	11 (2.1)	22 (2.3)	0 (0.0)	38 (2.4)
Depression	3 (3.0)	5 (1.9)	12 (3.1)	10 (3.1)	14 (2.7)	26 (2.7)	0 (0.0)	35 (2.2)
Delirium	1 (1.0)	5 (1.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (1.9)	12 (0.7)
Depressed mood	1 (1.0)	1 (0.4)	3 (0.8)	2 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	0 (0.0)	10 (0.6)
Confusional state	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)
Sleep disorder	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.8)	5 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.4)
Hallucination	1 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)
Adjustment disorder with depressed mood	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Poor quality sleep	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Alcohol withdrawal syndrome	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Antisocial behaviour	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Nervousness	1 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

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

2.2. 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及びその他の標準基準を含む文章による説明を、各治験について以下のとおりに提示する。

- BGB-3111-111 CSR (data cutoff date of 10 May2022) Section 14.3.3
- BGB-3111-302 CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 14.3.3
- BGB-3111-304 CSR (data cutoff date of 31 October 2022) Section 14.3.3
- BGB-3111-305 CSR (data cutoff date of 08 August 2022) Section 14.3.3
- BGB-3111-AU-003 CSR (final database lock date of 03 May 2021) Section 14.3.3
- BGB-3111-1002 CSR (final database lock date of 15 October 2020)Section 14.3.3
- BGB-3111-205 CSR (final database lock date of 16 October 2020) Section 14.3.3
- BGB-3111-206 CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 14.3.3
- BGB-3111-210 CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 14.3.3
- BGB-3111-214 CSR (final database lock date of [redacted] 20[redacted]) Section 14.3.3
- BGB-3111-LTE1 試験
  - Module 5.3.5.2（WM）

2.3. ザヌブルチニブとイブルチニブの比較

2 つの無作為化直接比較試験（BGB-3111-302 試験のコホート 1 及び BGB-3111-305 試験）からプールしたザヌブルチニブとイブルチニブを比較した安全性データを以下に記載する。**ザヌブルチニブ**群には、BGB-3111-302 試験のコホート 1 の被験者計 101 例及び BGB-3111-305 試験の被験者 324 例が含まれ、**イブルチニブ**群には、BGB-3111-302 試験のコホート 1 の被験者 98 例及び BGB-3111-305 試験の被験者 324 例が含まれる。BGB-3111-302 試験のコホート 1 全体の投与期間の中央値は、**ザヌブルチニブ**群及び**イブルチニブ**群でそれぞれ 46.75 カ月及び 44.65 カ月であった（BGB-3111-302 CSR Table 45）。BGB-3111-305 試験全体の投与期間の中央値は、**ザヌブルチニブ**群及び**イブルチニブ**群でそれぞれ 28.419 カ月及び 24.312 カ月であった（BGB-3111-305 CSR Table 20）。事前に規定された ORR の中間解析では、*心房細動／心房粗動*の発現率が主な副次的評価項目とされた（BGB-3111-305 CSR Section 12.3.3.4）。

2.3.1. 有害事象の概要

BGB-3111-302 試験のコホート 1 と BGB-3111-305 試験のプール集団の**ザヌブルチニブ**群と**イブルチニブ**群では、全グレード及びグレード 3 以上の有害事象並びに死亡に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合はおおむね同等であった。

ザヌブルチニブ群では**イブルチニブ**群と比較して、重篤な有害事象（46.1% vs 50.2%）、投与中止に至った有害事象（14.1% vs 22.0%）、用量減量に至った有害事象（13.4% vs 19.2%）、投与中断に至った有害事象（53.9% vs 59.0%）及び治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合（76.7% vs 84.1%）が低かった（Table 39 及び Table 2.7.4.2.1.1.5）。

ザヌブルチニブ群では**イブルチニブ**群と比較して、投与中止（0.5% vs 4.3%）、投与中断（3.3% vs 8.3%）及び用量減量（0.9% vs 2.4%）に至った心臓障害の有害事象の発現率が一貫して低かった。**ザヌブルチニブ**群では 1 例（0.2%）に死亡に至った心臓障害の有害事象（心拡大）が報告されたのに対して、**イブルチニブ**群では 7 例（1.7%）に報告された（心停止、心筋梗塞及び急性心不全が各 2 例、うっ血性心筋症が 1 例）（Table 2.7.4.2.2.8.2）。

プール集団で被験者の 10%以上に報告された有害事象を器官別大分類及び基本語別に Table 40 に示す。

イブルチニブ群の方が**ザヌブルチニブ**群よりも発現率が 5%超高かった有害事象は以下のとおりであった：肺炎（14.5% vs 9.2%）、下痢（27.0% vs 17.9%）、筋痙縮（16.4% vs 5.4%）及び心房細動（14.5% vs 5.4%）。**ザヌブルチニブ**群の方が**イブルチニブ**群よりも発現率が 5%超高かった有害事象は、上気道感染（23.8% vs 18.5%）及び COVID-19（20.9% vs 15.2%）であった（Table 40 及び Table 2.7.4.2.2.1.2）。

投与中止、投与中断及び用量減量に至った有害事象の詳細を Table 2.7.4.2.2.5.2、Table 2.7.4.2.2.6.2 及び Table 2.7.4.2.2.7.2 に記載する。

Table 39: 治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象症例）

	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Zanubrutinib (N = 425) n (%)	**Pooled 302 Cohort 1 and 305 Ibrutinib (N = 422) n (%)**
Patients With Any TEAE	419 (98.6)	419 (99.3)
>= Grade 3	295 (69.4)	300 (71.1)
Serious	196 (46.1)	212 (50.2)
Leading to Death	36 (8.5)	43 (10.2)
Leading to Treatment Discontinuation	60 (14.1)	93 (22.0)
Leading to Dose Reduction	57 (13.4)	81 (19.2)
Leading to Dose Interruption	229 (53.9)	249 (59.0)
Treatment-Related	326 (76.7)	355 (84.1)
Treatment-Related >= Grade 3	159 (37.4)	187 (44.3)
Treatment-Related Serious	59 (13.9)	85 (20.1)
Treatment-Related Leading to Death	8 (1.9)	8 (1.9)
Treatment-Related Leading to Treatment Discontinuation	19 (4.5)	43 (10.2)
Treatment-Related Leading to Dose Reduction	46 (10.8)	69 (16.4)
Treatment-Related Leading to Dose Interruption	116 (27.3)	170 (40.3)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 21JUN2022(302), 08AUG2022(305).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by v4.03, except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-305.
[redacted].rtf

Table 40: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの被験者群で被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Zanubrutinib (N = 425) n (%)	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Ibrutinib (N = 422) n (%)
Patients With Any TEAE	419 (98.6)	419 (99.3)
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection	101 (23.8)	78 (18.5)
COVID-19	89 (20.9)	64 (15.2)
Urinary tract infection	47 (11.1)	49 (11.6)
Pneumonia	39 (9.2)	61 (14.5)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	76 (17.9)	114 (27.0)
Nausea	46 (10.8)	46 (10.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	52 (12.2)	59 (14.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	71 (16.7)	77 (18.2)
Muscle spasms	23 (5.4)	69 (16.4)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	59 (13.9)	62 (14.7)
Pyrexia	45 (10.6)	48 (11.4)
Oedema peripheral	39 (9.2)	45 (10.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	58 (13.6)	54 (12.8)
Epistaxis	42 (9.9)	43 (10.2)
Nervous system disorders		
Headache	47 (11.1)	46 (10.9)
Dizziness	44 (10.4)	37 (8.8)
Injury, poisoning and procedural complications		
Contusion	63 (14.8)	62 (14.7)
Vascular disorders		
Hypertension	88 (20.7)	88 (20.9)
Cardiac disorders		
Atrial fibrillation	23 (5.4)	61 (14.5)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 21JUN2022(302), 08AUG2022(305).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for each preferred term and system organ class, respectively.
Events were sorted by decreasing frequency of system organ class and preferred term in the 'Pooled 302 Cohort 1 and 305 Zanubrutinib' column.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

2.3.2. 特に注目すべき有害事象の概要

BGB-3111-302 試験のコホート 1 と BGB-3111-305 試験のプール集団の**ザヌブルチニブ**群と**イブルチニブ**群では、特に注目すべき有害事象（91.1% vs 91.7%）、グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象（58.4% vs 56.9%）、重篤な特に注目すべき有害事象（36.0% vs 35.8%）及び死亡に至った特に注目すべき有害事象（6.8% vs 6.6%）が 1 件以上認められた患者の割合が同等であった。**ザヌブルチニブ**群では**イブルチニブ**群と比較して、投与中止に至った特に注目すべき有害事象（9.9% vs 12.3%）、用量減量に至った特に注目すべき有害事象（8.7% vs 11.1%）、投与中断に至った特に注目すべき有害事象（41.6% vs 47.4%）及び治験薬と関連のある特に注目すべき有害事象（63.5% vs 68.2%）が認められた患者の割合が低かった（Table 41 及び Table 2.7.4.2.6.1.1.2）。

カテゴリー別の特に注目すべき有害事象の発現率はおおむね同等であり、BGB-3111-302 試験のコホート 1 と BGB-3111-305 試験のプール集団の**ザヌブルチニブ**群と**イブルチニブ**群の差は 2%以下であったが、全グレードの*心房細動及び心房粗動*（6.1%［ザヌブルチニブ］vs 15.6%［イブルチニブ］）並びに*好中球減少症*［30.8%（ザヌブルチニブ）vs 23.5%（イブルチニブ）］には著明な差が認められた（Table 2.7.4.2.6.1.2.2）。2020 年 12 月 31 日をデータカットオフ日とする中間解析では、BGB-3111-305 試験の事前に規定された解析により、**ザヌブルチニブ**群の方が**イブルチニブ**群よりも*心房細動／心房粗動*の頻度が有意に低く、2 群間の発現率の差は-7.7%（95% CI：-12.3%～ -3.1%、両側 p = 0.0014）であることが示された（BGB-3111-305 CSR [data cutoff date of 31 December 2020] Section 12.3.3.4.4）。**ザヌブルチニブ**群の方が*好中球減少症*の報告頻度が高かったが、感染の EAIR は**イブルチニブ**群の方が高かった（イブルチニブ vs ザヌブルチニブ：6.64 vs 5.42 人/100 人月）。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 と BGB-3111-305 試験のプール集団では、*貧血*、*心房細動及び心房粗動*、*出血*、*大出血*、*高血圧*、*感染*、*二次性悪性腫瘍*、並びに*血小板減少症*を含め、ほとんどの特に注目すべき有害事象の EAIR は、**ザヌブルチニブ**群の方が**イブルチニブ**群よりも数値上低かった。*好中球減少症*の EAIR は、**ザヌブルチニブ**群の方が**イブルチニブ**群よりも高かった。*腫瘍崩壊症候群*の EAIR は、**ザヌブルチニブ**群と**イブルチニブ**群で同等であった。（Table 42 及び Table 2.7.4.2.8.1.2）。

Table 41: 治療下で発現した特に注目すべき有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象症例）

	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Zanubrutinib (N = 425) n (%)	**Pooled 302 Cohort 1 and 305 Ibrutinib (N = 422) n (%)**
Patients With Any TEAE of Special Interest	387 (91.1)	387 (91.7)
>= Grade 3	248 (58.4)	240 (56.9)
Serious	153 (36.0)	151 (35.8)
Leading to Death	29 (6.8)	28 (6.6)
Leading to Treatment Discontinuation	42 (9.9)	52 (12.3)
Leading to Dose Reduction	37 (8.7)	47 (11.1)
Leading to Dose Interruption	177 (41.6)	200 (47.4)
Treatment-Related of Special Interest	270 (63.5)	288 (68.2)
Treatment-Related >= Grade 3	140 (32.9)	159 (37.7)
Treatment-Related Serious	49 (11.5)	72 (17.1)
Treatment-Related Leading to Death	7 (1.6)	6 (1.4)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 21JUN2022(302), 08AUG2022(305).
Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by v4.03, except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-305.
[redacted].rtf

Table 42: 特に注目すべき TEAE の曝露で調整した発現率（EAIR）（WM 及び CLL/SLL）- ザヌブルチニブとイブルチニブのプール集団（安全性解析対象集団）

Category	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Zanubrutinib (N = 425)	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Ibrutinib (N = 422)
Anemia		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	68 (16.0)	75 (17.8)
Total Exposure Time (Person-Months)	11804.2	10046.8
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.58	0.75
Atrial fibrillation and flutter		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	26 (6.1)	66 (15.6)
Total Exposure Time (Person-Months)	12708.1	10310.6
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.20	0.64
Hemorrhage		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	194 (45.6)	195 (46.2)
Total Exposure Time (Person-Months)	7704.5	6493.4
EAIR (Person per 100 Person-Months)	2.52	3.00
Major hemorrhage		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	21 (4.9)	26 (6.2)
Total Exposure Time (Person-Months)	12881.7	10840.7
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.16	0.24
Hypertension		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	93 (21.9)	99 (23.5)
Total Exposure Time (Person-Months)	11104.7	9172.9
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.84	1.08
Infections		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	312 (73.4)	317 (75.1)
Total Exposure Time (Person-Months)	5752.1	4777.0
EAIR (Person per 100 Person-Months)	5.42	6.64
Opportunistic infections		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	9 (2.1)	14 (3.3)
Total Exposure Time (Person-Months)	13038.2	11125.1
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.07	0.13
Neutropenia		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	131 (30.8)	99 (23.5)
Total Exposure Time (Person-Months)	9816.6	9414.4
EAIR (Person per 100 Person-Months)	1.33	1.05

Category	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Zanubrutinib (N = 425)	Pooled 302 Cohort 1 and 305 Ibrutinib (N = 422)
Second primary malignancies		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	58 (13.6)	60 (14.2)
Total Exposure Time (Person-Months)	12117.1	10307.8
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.48	0.58
Skin cancers		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	34 (8.0)	40 (9.5)
Total Exposure Time (Person-Months)	12395.7	10545.9
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.27	0.38
Thrombocytopenia		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	59 (13.9)	67 (15.9)
Total Exposure Time (Person-Months)	11917.6	10251.3
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.50	0.65
Tumor lysis syndrome		
Number of Patients Experiencing the Event, n (%)	1 (0.2)	0 (0.0)
Total Exposure Time (Person-Months)	13061.0	11341.2
EAIR (Person per 100 Person-Months)	0.01	0.00

Source: ADSL, ADTTEAE. Data cutoff: 21JUN2022(302), 08AUG2022(305).
Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
Exposur-adjusted incidence rate was calculated as the number of patients experiencing the event of interest divided by the total exposure time, which was calculated as the total time of all patients from the first dose date to the first event date, or from first dose date to the treatment-emergent period end date if there was no event.
Events are sorted by AESI category alphabetically.
MedDRA Version: 24.0.
[redacted].rtf

3. 臨床検査値の評価

3.1. 臨床検査値のベースラインからの変化

COVID-19 による臨床検査評価の未実施

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、COVID-19 のパンデミックのため、18 例（17.8%）が血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施であった。このうち、8 例（7.9%）は来院を 1 回、5 例（5.0%）は来院を 2 回未実施であった（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

全 WM 群では、31 例（11.5%）が COVID-19 のパンデミックのため血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施であった。このうち、13 例（4.8%）は来院を 1 回、7 例（2.6%）は来院を 2 回未実施であった（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

BGB-3111-304 群では、101 例（25.8%）が COVID-19 のパンデミックのため血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施であった。このうち、61 例（15.6%）は来院を 1 回、25 例（6.4%）は来院を 2 回未実施であった（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

BGB-3111-305 群では、28 例（8.6%）が COVID-19 のパンデミックのため血液学的検査及び生化学検査による評価を受けなかった。このうち、24 例（7.4%）は来院を 1 回、3 例（0.9%）は来院を 2 回未実施であった。（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

全 R/R CLL/SLL 群では、34 例（6.4%）が COVID-19 のパンデミックのため血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施であった。このうち、28 例（5.3%）は来院を 1 回、5 例（0.9%）は来院を 2 回未実施であった（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

全 CLL/SLL 群では、135 例（14.1%）が COVID-19 のパンデミックのため血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施であった。このうち、89 例（9.3%）は来院を 1 回、30 例（3.1%）は来院を 2 回未実施であった（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

BGB-3111-111 群では、COVID-19 のパンデミックのために血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施だった患者はいなかった。（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

全ザヌブルチニブ群では、177 例（11.0%）が COVID-19 のパンデミックのため血液学的検査及び生化学検査による評価を未実施であった。このうち、111 例（6.9%）は来院を 1 回、39 例（2.4%）は来院を 2 回未実施であった（Table 2.7.4.1.2.4.1、Listing 2.7.4.5.1 及び Listing 2.7.4.5.2）。

3.1.1. 血液学的検査

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、治験期間に関連した血小板及び白血球数に臨床的に意義のある変化は観察されなかった。平均ヘモグロビン濃度は、骨髄機能の改善に伴い経時的に上昇したものと考えられる。ザヌブルチニブの投与を受けた被験者の平均好中球数は、Cycle 4 の Day 1 まで

は減少がみられたが、Cycle 5 の Day 1 以降は増加し、ベースライン前後又はそれ以上に維持された。ザヌブルチニブ群でベースラインからの減少量の中央値が最大（- 0.345 x 10^9/L）となったのは Cycle 2 の Day 1 であった。平均血小板数は、Cycle 2 の Day 1 以降に減少が観察されたが、平均減少量は経時的に安定していた（BGB-3111-302 CSR Section 12.4.2.1）。

ヘモグロビン濃度、好中球数及び血小板数の変化を経時的に示した箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-302 CSR Figure 14.3.5.10.1、Figure 14.3.5.10.3 及び Figure 14.3.5.10.5 に示す。

BGB-3111-304 群では、リンパ球絶対数を除き、Cycle 46 までの血液学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。ザヌブルチニブの投与を受けた患者では、Cycle 4 からリンパ球絶対数の平均値が減少した。リンパ球絶対数の平均値は Cycle 16 前後まで一貫して減少した後、Cycle 46 まで同水準に維持された。この変化は、リンパ球数のほぼすべてを占める悪性 CLL 細胞に対する治験薬の既知の治療効果と一致するものである（BGB-3111-304 CSR Section 12.4.2.1）。

ヘモグロビン濃度、好中球数、血小板数及びリンパ球数の変化を経時的に示した箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-304 CSR Figure 7、Figure 8、Figure 9 及び Figure 10 に示す。

BGB-3111-305 群では、リンパ球絶対数を除き、投与終了時来院までの血液学的パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。ザヌブルチニブ群では、リンパ球絶対数の平均値はベースラインから Cycle 2 まで増加した後、Cycle 25 まで一貫して減少した。この変化は安全性に関する懸念にはならないと判断された（BGB-3111-305 CSR Section 12.4.2.1）。

ヘモグロビン濃度、リンパ球数、好中球数及び血小板数の変化を経時的に示した箱ひげ図を、BGB-3111-305 CSR のそれぞれ Figure 21、Figure 22、Figure 23 及び Figure 24 に示す。

BGB-3111-111 群では、ほとんどのパラメータで、ベースライン値の中央値がおおむねそれぞれの基準範囲内に収まっていた。CLL/SLL 患者に認められたリンパ球減少（BGB-3111-111 CSR Figure 3）を除き、いずれの血液学的検査パラメータにも臨床的に意義のある経時的変化は観察されなかった（BGB-3111-111 CSR Section 12.5.2.1）。

ヘモグロビン濃度、好中球数、血小板数及びリンパ球数の実測値及びベースラインからの経時的変化に関する箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-111 CSR Figure 17、Figure 18、Figure 19 及び Figure 20 に示す。

3.1.2. 生化学検査

BGB-3111-302 試験のコホート 1 について、AST、ALT 及びクレアチニンの血清中濃度の変化に関する箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-302 CSR Figure 14.3.5.10.36、Figure 14.3.5.10.37 及び Figure 14.3.5.10.27 に示す。

BGB-3111-304 群では、Cycle 46 までの血液生化学検査パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった（BGB-3111-304 CSR Section 12.4.2.1）。AST、ALT、尿素窒素及びクレアチニンの

血清中濃度の変化に関する箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-304 CSR Figure 11、Figure 12、Figure 13 及び Figure 14 に示す。

BGB-3111-305 群では、投与終了時来院までの血液生化学検査項目に臨床的に意義のある変化は認められなかった（BGB-3111-305 CSR Section 12.4.2.1）。AST 及び ALT の血清中濃度の変化に関する箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-305CSR Figure 25 及び Figure 26 に示す。

BGB-3111-111 群では、血液生化学検査パラメータに臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった（BGB-3111-111 CSR Section 12.5.2.1）。AST、クレアチニン、ALT 及び尿素窒素の血清中濃度の実測値及びベースラインからの経時的変化に関する箱ひげ図を、それぞれ BGB-3111-111 CSR Figure 21、Figure 22、Figure 23 及び Figure 24 に示す。

3.2. 毒性グレードのベースラインからの 2 段階以上の変化

3.2.1. 血液学的検査

ヘモグロビン減少の毒性グレードの 2 段階以上の変化の発現率は全被験者群を通しておおむね同程度であったが、**BGB-3111-111** 群では 5 例（9.4%）、BGB-3111-302 試験では 2 例（2.0%）にヘモグロビン減少の毒性グレードの 2 段階以上の変化が報告された（Table 43 及び Table 2.7.4.3.3.4.1）。

血小板減少の毒性グレードの 2 段階以上の変化の発現率は、**BGB-3111-302 試験のコホート 1** の WM 患者（10.9%）及び全 WM 群（10.7%）の方が **BGB-3111-304** 群（4.1%）及び **BGB-3111-305** 群（1.5%）の CLL/SLL 患者並びに**全 R/R CLL/SLL** 群（3.0%）よりも高かった。BGB-3111-111 試験の被験者の 39.6%が WM 患者であることから、BGB-3111-111 試験では 5 例（9.4%）の患者において、毒性グレードの 2 段階以上の変化を伴う血小板減少が報告された（Table 43 及び Table 2.7.4.3.3.4.1）。

好中球数減少の毒性グレードの 2 段階以上の変化の発現率は全被験者群を通しておおむね同等であったが、**BGB-3111-111** 群［14 例（26.4%）］及び **BGB-3111-304** 群［101 例（25.9%）］では発現率が低かった（Table 43 及び Table 2.7.4.3.3.4.1）。

Table 43: 特定の血液学的検査パラメータに関する毒性グレードのベースラインからベースライン後の最悪のグレードまでの 2 段階以上の変化（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Analyte	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Hemoglobin (g/L)								
n	101	270	390	321	525	951	53	1596
Low Directionality	2 (2.0)	12 (4.4)	18 (4.6)	9 (2.8)	23 (4.4)	44 (4.6)	5 (9.4)	89 (5.6)
High Directionality	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.8)	6 (0.6)	0 (0.0)	9 (0.6)
Platelets (10^9/L)								
n	101	270	390	321	525	951	53	1595
Low Directionality	11 (10.9)	29 (10.7)	16 (4.1)	5 (1.6)	16 (3.0)	33 (3.5)	5 (9.4)	109 (6.8)
Neutrophils (10^9/L)								
n	100	269	390	321	525	951	53	1593
Low Directionality	33 (33.0)	79 (29.4)	101 (25.9)	99 (30.8)	197 (37.5)	314 (33.0)	14 (26.4)	509 (32.0)
Lymphocytes (10^9/L)								
n	101	270	390	321	525	951	53	1594
Low Directionality	31 (30.7)	67 (24.8)	36 (9.2)	29 (9.0)	69 (13.1)	110 (11.6)	8 (15.1)	236 (14.8)
High Directionality	19 (18.8)	38 (14.1)	18 (4.6)	20 (6.2)	45 (8.6)	66 (6.9)	10 (18.9)	188 (11.8)

Source: ADSL, ADLB. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD.
Percentages are based on n, number of patients with both baseline and at least one post-baseline assessment available.
Postbaseline laboratory results were summarized up to 30 days following study drug discontinuation or initiation of new anticancer therapy, whichever comes first.
The laboratory results were graded using NCI-CTCAE v5.0 for Study BGB-3111-111 and v4.03 for all other studies.
[redacted].rtf

3.2.2. 生化学検査

ベースライン後の毒性グレードの 2 段階以上の変化について、注目すべき血液生化学検査項目に、臨床的に意義のある群間差は認められなかった。ALT 又は AST の増加が報告されたのは各群の被験者の 4%未満であり、**BGB-3111-305** 群では特に発現率が低かった（Table 44 及び Table 2.7.4.3.3.5.1）。

Table 44: 特定の生化学検査パラメータに関する毒性グレードのベースラインからベースライン後の最悪のグレードまでの 2 段階以上の変化（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	WM		CLL/SLL					
Analyte	**302 Cohort 1 Zanu (N = 101) n (%)**	**All WM Zanu (N = 270) n (%)**	**304 Zanu (N = 391) n (%)**	**305 Zanu (N = 324) n (%)**	**All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528) n (%)**	**All CLL/SLL Zanu (N = 955) n (%)**	**111 Zanu (N = 53) n (%)**	**All Zanu (N = 1603) n (%)**
Alanine Aminotransferase (U/L)								
n	101	270	390	321	524	950	53	1595
High Directionality	2 (2.0)	8 (3.0)	13 (3.3)	4 (1.2)	15 (2.9)	31 (3.3)	2 (3.8)	48 (3.0)
Aspartate Aminotransferase (U/L)								
n	100	269	389	321	524	949	53	1592
High Directionality	1 (1.0)	6 (2.2)	10 (2.6)	1 (0.3)	7 (1.3)	19 (2.0)	2 (3.8)	33 (2.1)

Source: ADSL, ADLB. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviation: Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD.
Percentages are based on n, number of patients with both baseline and at least one post-baseline assessment available.
Postbaseline laboratory results were summarized up to 30 days following study drug discontinuation or initiation of new anticancer therapy, whichever comes first.
The laboratory results were graded using NCI-CTCAE v5.0 for Study BGB-3111-111 and v4.03 for all other studies.
[redacted].rtf

3.3. Potential Hy's Law 症例を含む肝機能検査異常

3.3.1. Potential Hy's Law 症例

Hy's Law の基準（AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍未満）に従い、薬物性肝障害の疑いを示す所見について、ザヌブルチニブの投与を受けた全被験者を対象に肝機能検査の結果を評価した。Hy's Law に該当する可能性のある全症例を評価したところ、いずれの群でも Hy's Law の基準をすべて満たした被験者はいなかった。本概要に含まれるすべての試験について、Hy's Law に該当する可能性のある症例を以下に記載する。

BGB-3111-302 試験では、Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった（BGB-3111-302 CSR Section 12.3.1.5.3）。

BGB-3111-304 試験では、ザヌブルチニブ群（A 群）の 1 例（0.4%）（被験者[redacted]）が Hy's Law の基準を満たした（BGB-3111-304 CSR Table 14.3.5.1.7.1）。ただし、同被験者には AST 及び ALT の増加に関する他の交絡因子が存在したため、この症例は Hy's Law 症例ではないと判断された。

被験者[redacted]は 7[redacted] 歳男性で、関連する病歴又は併発疾患はなく、関連する併用薬としてアトルバスタチンカルシウムが確認され、ザヌブルチニブの投与開始約 2 年後から ALT（ULN の 6 倍）（グレード 3）及び AST（ULN の 5 倍）（グレード 3）の上昇（いずれも非重篤）が認められた。Day 1016 に、非重篤な有害事象としてグレード 1 の水腫性胆嚢炎及びグレード 2 の血中ビリルビン増加（ULN の 1.8 倍）が報告された。Day 1038 に、ALT 増加（グレード 3）及び AST 増加（グレード 3）は治験責任医師により医学的に重要かつ重篤な事象と判断され、治験責任医師の判断により同被験者は治験参加中止となった。ザヌブルチニブの投与中止から 8 日後には、AST が ULN の 20 倍まで上昇し（グレード 4）、ALT が ULN の 16 倍（グレード 3）まで上昇していた。ビリルビンは ULN の 2.3 倍、ALP は ULN の 1.5 倍であった。この日以降は被験者の ALT 及び AST に低下傾向が認められ、これらの重篤な有害事象又は有害事象の管理に他の措置が講じられることはなかった。Day 1086 に、被験者の ALT、AST、ALP 及びビリルビンは正常範囲に戻ったが、グレード 1 の水腫性胆嚢炎が持続していた。治験依頼者の評価では、潜伏期間が長く（2 年超）、ザヌブルチニブの投与中止から 8 日後に AST 及び ALT の増加がいずれも持続していたことから、ザヌブルチニブと当該事象との間に因果関係がある可能性は低いことが示唆される。更に、交絡因子として、患者の併用薬［アトルバスタチンカルシウム。Drug Induced Liver Injury Rank（DILIrank）のデータセットでは Most-DILI-Concern の薬剤に分類されている］及び水腫性胆嚢炎の有害事象がある。また、アミノトランスフェラーゼ増加の根本原因が胆道系にある可能性も否定できない。

B+R 群（B 群）では Hy's Law の基準を満たした患者はいなかった（BGB-3111-304 CSR Table 14.3.5.1.7.1）。

BGB-3111-305 試験では、Hy's Law の基準に従い、薬物性肝障害の疑いを示す所見について、全被験者を対象に肝機能検査の結果を評価したところ、Hy's Law に該当する可能性のある症例が 3 例（ザヌブルチニブ群が 1 例、イブルチニブ群が 2 例）確認された（BGB-3111-305 CSR Table 14.3.5.2）。

ザヌブルチニブ群の被験者[redacted]に、Hy's Law の基準を満たす肝酵素及びビリルビンの上昇が報告された。Day 262 に、同被験者は ALT/AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍以上であった（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.8.9.6）。同被験者に肝胆道系障害の病歴はなく（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.8.2）、高尿酸血症に対して予防的に投与されたアロプリノールを除き、関連する継続中の併用薬はなかった（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.8.4）。肝酵素上昇の事象発現前に疾患進行が認められ、Day 229 にザヌブルチニブの投与が中止されていた。肝酵素上昇は治験責任医師により疾患進行の疑い／疾患進行と関連あり、ザヌブルチニブと関連なしと評価された（BGB-3111-305 CSR の Listing 16.2.7.1）。それ以降、治療を実施することなく肝酵素は徐々に低下し、Day 271 には ALT/AST が ULN の 3 倍未満となった。同症例は Hy's Law 症例ではないとの結論が下された。

イブルチニブ群の被験者[redacted]に、Hy's Law の基準を満たす肝酵素及びビリルビンの異常が報告された。Day 510 に、同被験者は ALT/AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍未満であった（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.8.9.6）。同被験者は治験登録時に胆石症が持続していた（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.8.2）。ベースライン時にウイルス肝炎の所見は認められなかった。肝酵素上昇の事象発現前に、グレード 1 の AST 増加（Day 55）及び ALT 増加（Day 421）が観察された（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.7.1）。Day 505 には ALT、AST 及びビリルビンが更に上昇し、同日にイブルチニブの投与を中断した。Day 510 まで、臨床検査値が引き続き上昇した。それ以降、肝酵素は徐々に変動を示しながら低下し、Day 659 には AST が ULN の 3 倍未満となったが、ALT は投与終了まで引き続き ULN の 3 倍超であった。同被験者はオルニチンアスパラギン酸（Day 511 から）、ウルソデオキシコール酸（Day 533 から）及びプレドニゾン（Day 636 から）の投与を受けた（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.8.4）。肝酵素上昇の交絡因子がなかったことから、同症例は Hy's Law 症例であるとの結論が下された。

イブルチニブ群の被験者[redacted]に、Hy's Law の基準を満たす肝酵素及びビリルビンの上昇が報告された。Day 54 に、同被験者は ALT/AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍以上であった（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.8.9.6）。Day 54 にはビリルビンがグレード 4 まで増加し、イブルチニブの投与中止に至った。同被験者には自己免疫性溶血性貧血の病歴があったが、肝炎ウイルス感染は認められなかった（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.8.2）。イブルチニブの投与中止後は肝酵素が徐々に低下し、Day 75 には ALT/AST が ULN の 3 倍未満となった。当該事象に対する治療は実施されなかった（BGB-3111-305 CSR Listing 16.2.8.4）。肝酵素上昇の交絡因子がなかったことから、同症例は Hy's Law 症例であるとの結論が下された。

BGB-3111-111 試験では、Hy's Law の基準をすべて満たす事象はなかった。（BGB-3111-111 CSR Section 12.5.2.3.1）。

BGB-3111-AU-003 試験では、Hy's Law の基準をすべて満たす肝事象は認められなかった。（BGB-3111-AU-003 CSR Section 12.4.1.5.3）。

BGB-3111-1002 試験では、Hy's Law の定義を満たす事象は認められなかった（BGB-3111-1002 CSR Section 12.4.2.2）。

BGB-3111-205 試験では、Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった（BGB-3111-205 CSR Section 12.4.2.3）。

BGB-3111-206 試験では、被験者[redacted]にベースライン時に肝門脈結節病変が認められた。報告された事象発現前の Day 197 に、同被験者には AST 及び ALT のグレード 1 の軽度の増加（いずれも ULN の 2 倍未満）が認められたが、ALP 及び総ビリルビンは正常であった。ALT 及び AST はいずれも、次回評価時点（Day 225）で正常範囲に回復し、治験薬に対して講じられた措置はなかった。Day 285 に、同被験者は AST が ULN の 4.8 倍、ALT が ULN の 2.1 倍に増加しており、同時にビリルビンが ULN の 2.3 倍に増加していたが、ALP は正常であった（BGB-3111-206 CSR Listing 16.2.8.7）。肝酵素が増加する前の Day 284 に、同被験者は結腸内視鏡検査並びに simethicone 及びポリエチレングリコール電解質液による腸前処置を受けた。治験薬に対する措置は講じられなかった。次回評価時点（Day 309）までに、患者の ALT、総ビリルビン及び ALP はすべて正常範囲内になり、Day 334、390、449 及び 511 の時点で正常範囲内に維持されていた（社内資料）。AST は投与終了（Day 511）まで軽度の増加が維持された。この一過性の肝酵素増加について明確な説明はないものの、結腸内視鏡検査との時間的関連性、処置との関連性及び治療を変更することなく直後に回復したことから、このことが観察された生化学検査値の変化の原因となった可能性が最も高いことが示唆される。そのため、治験依頼者による医学的評価の結果、この症例は Hy's Law の基準を満たさないと判断された（BGB-3111-206 CSR Section 12.4.2.3.1）。

BGB-3111-210 試験では、Hy's Law に該当する可能性のある症例は確認されなかった。1 例（被験者[redacted]、BGB-3111-210 CSR Section 12.3.1.1）の ALT 及び AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍未満（BGB-3111-210 CSR Table 14.3.5.10 及び Listing 16.2.8.8）となったが、同被験者にはグレード 5 の急性 B 型肝炎が認められたため、Hy's Law ではないと判断された（BGB-3111-210 CSR Section 12.4.2.3）。

BGB-3111-214 試験の被験者[redacted]は 7[redacted] 歳の白人女性で、高血圧及び胃食道逆流性疾患の既往歴があった。スクリーニング時に、B 型肝炎及び C 型肝炎の感染歴を示す血清検査所見が陰性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）にアシクロビル及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）にスルファメトキサゾール／トリメトプリムの予防的投与が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）に、ALT、AST、ALP 及びビリルビンの増加が認められた。発熱はなく、腹部は軟らかく、膨満や圧痛はなく、腸音は正常であった。腹部超音波検査の結果、肝臓は正常で、胆嚢は軽度に拡張し、胆泥が認

められたが、胆石や胆嚢炎の徴候は認められなかった。被験者は輸液、メトロニダゾール、セフトリアキソンの静脈内投与を受けた。アシクロビルの投与が中断され、スルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与が中止された。ALT 及び AST の増加のため、ザヌブルチニブの投与が 7 日間中断された（BGB-3111-214 CSR Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.5、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1 及び Listing 16.2.8.3、社内資料）。

治験薬の投与再開後に肝機能検査異常の再発は認められなかった。

ALT 及び AST の増加は、治験責任医師及び治験依頼者によりトリメトプリム／スルファメトキサゾールとおそらく関連ありと判定された。一連の所見（すなわち、併用薬に起因する肝機能異常の発現及びザヌブルチニブ投与再開後の肝機能検査異常の再発なし）に基づき、この症例は Hy’s Law の基準のすべては満たさないと判断された（BGB-3111-214 CSR Section 12.4.2.3.1）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン及び体重

全 WM 群、**全 CLL/SLL** 群、全 R/R CLL/SLL 群及び**全ザヌブルチニブ**群では、収縮期又は拡張期血圧の中央値に注目すべきベースラインからの変化は観察されなかった（Table 2.7.4.4.1.1.1）。

全 WM 群、**全 CLL/SLL** 群、**全 R/R CLL/SLL** 群及び**全ザヌブルチニブ**群では、収縮期及び拡張期血圧の毒性グレードがベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合がおおむね同程度であった。収縮期及び拡張期血圧のベースラインからベースライン後の最悪のグレードまでの変化を Table 2.7.4.4.1.2.1 に要約する。

その他のバイタルサインのパラメータ（脈拍数、呼吸数及び体温）及び体重については、プール集団では解析を実施していないため、試験レベルでの結果の概要を以下に示す。

BGB-3111-111 試験では、全体及び疾患コホートで脈拍数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（BGB-3111-111 CSR Table 14.3.5.5.1.3）。

BGB-3111-302 試験では、コホート 1（BGB-3111-302 CSR Table 14.3.5.4.1）及びコホート 2（BGB-3111-302 CSR Table 14.3.5.4.2）のいずれの投与群でも、脈拍数、呼吸数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は観察されなかった。

BGB-3111-304 試験のコホート 1 では、いずれの投与群でも脈拍数及び体温に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は観察されなかった（BGB-3111-304 CSR Table 14.3.5.2.1.1）。B+R 群では、最初の 6 サイクル、特に Cycle 3 までは被験者の体重の中央値がベースラインから減少し、Cycle 6 以降は徐々に増加した。ザヌブルチニブ群では、Cycle 2 以降に体重の中央値が徐々に増加し、Cycle 13 以降は比較的安定していた（BGB-3111-304 CSR Table 14.3.5.2.1.1）。コホート 2 のザヌブルチニブ群では、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は観察されなかった（BGB-3111-304 CSR Table 14.3.5.2.1.3）。

BGB-3111-305 試験では、両群とも投与期間中に体重の増加傾向が認められた。いずれの投与群でも脈拍数及び体温に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は観察されなかった（BGB-3111-305 CSR Table 14.3.5.9）。

BGB-3111-AU-003 試験では、脈拍数、呼吸数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は報告されなかった（BGB-3111-AU-003 CSR Table 14.3.5.4.1.3）。

BGB-3111-1002 試験全体では、脈拍数、呼吸数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は報告されなかった。観察されたバイタルサイン及びそのベースラインからの変化の概要を BGB-3111-1002 CSR Tables 14.3.5.19、Table 14.3.5.20 及び Table 14.3.5.21 に示す。

BGB-3111-205 試験では、脈拍数、呼吸数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの経時的変化は報告されなかった（BGB-3111-205 CSR Table 14.3.5.6）。

BGB-3111-206 試験では、脈拍数、呼吸数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの経時的変化は報告されなかった（BGB-3111-206 CSR Table 14.3.5.7）。

BGB-3111-210 試験では、脈拍数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの経時的変化は報告されなかった（BGB-3111-210 CSR Table 14.3.5.17）。

BGB-3111-214 試験では、脈拍数、体温及び体重に臨床的に意義のあるベースラインからの経時的変化は報告されなかった（BGB-3111-214 CSR Table 14.3.5.3）。

4.2. 心電図

QT 間隔又は Fridericia 補正式で計算した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化を Table 2.7.4.4.2.1 に要約する。

BGB-3111-302 試験のコホート 1 では、41 例（40.6%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超、8 例（7.9%）でベースライン後の QTcF が 480 msec 超、4 例（4.0%）でベースライン後の QTcF が 500 msec 超、9 例（8.9%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった。

全 WM 群では、72 例（29.5%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超、13 例（5.3%）でベースライン後の QTcF が 480 msec 超、6 例（2.5%）でベースライン後の QTcF が 500 msec 超、15 例（6.1%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった。

BGB-3111-304 試験では、ベースライン後の QTcF が 450 msec 超又は QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった被験者はいなかった。

BGB-3111-305 試験では、83 例（25.7%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超、21 例（6.5%）でベースライン後の QTcF が 480 msec 超、4 例（1.2%）でベースライン後の QTcF が 500 msec 超、14 例（4.3%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった。

全 R/R CLL/SLL 群では、120 例（23.0%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超、28 例（5.4%）でベースライン後の QTcF が 480 msec 超、8 例（1.5%）でベースライン後の QTcF が 500 msec 超、24 例（4.6%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった。

全 CLL/SLL 群では、121 例（21.2%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超、28 例（4.9%）でベースライン後の QTcF が 480 msec 超、8 例（1.4%）でベースライン後の QTcF が 500 msec 超、25 例（4.4%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった。

BGB-3111-111 試験では、1 例（14.3%）でベースライン後の QTcF 間隔が 450 msec 超であり、QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった被験者はいなかった。

全ザヌブルチニブ群では、246 例（22.1%）でベースライン後の QTcF が 450 msec 超、47 例（4.2%）でベースライン後の QTcF が 480 msec 超、16 例（1.4%）でベースライン後の QTcF が 500 msec 超、53 例（4.8%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec 超であった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

有害事象の解析は、年齢、性別、ボディ・マス・インデックス（BMI）及び人種の関数として実施した。特定の内因性要因の AE カテゴリー間の顕著な差異は、あるカテゴリーと別のカテゴリーとの約 10%又は 2 倍を超える差異と定義した。特定の内因性要因の AESI カテゴリー間の顕著な違いは、あるカテゴリーと別のカテゴリーとの約 4%又は 2 倍を超える差と定義した。

5.1.1. 年齢

全ザヌブルチニブ群では、すべての年齢層（65 歳未満及び 65 歳以上）の被験者の 97%以上に有害事象が 1 件以上発現した。年齢の上昇に伴い、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、並びに死亡、投与中止、用量減量及び投与中断に至った有害事象の発現率が高くなった。治験薬との関連がある有害事象は、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で同程度の発現率で報告された（Table 45）。

65 歳未満の被験者に最も高頻度に報告された有害事象（20%以上）には、上気道感染（37.9%）、好中球数減少（23.6%）及び下痢（21.0%）がある（Table 46 及び Table 2.7.4.2.13.2.1）。65 歳以上の患者に高頻度に報告された有害事象（20%以上）には、上気道感染（23.8%）、挫傷（22.9%）及び下痢（20.0%）があった（Table 46 及び Table 2.7.4.2.13.2.1）。

全ザヌブルチニブ群では、65 歳以上の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、便秘（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 8.5%及び 16.5%）、末梢性浮腫（4.1 及び 12.0%）、挫傷（12.8%及び 22.9%）、転倒（2.6%及び 9.6%）、浮動性めまい（5.9%及び 10.6%）、基底細胞癌（2.8%及び 7.7%）及び心房細動（1.0%及び 6.4%）があった。65 歳未満の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、上気道感染（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 37.9%及び 23.8%）、好中球数減少（23.6%及び 10.7%）及び白血球数減少（10.7%及び 2.3%）があった（Table 46）。

全ザヌブルチニブ群では、*心房細動及び心房粗動*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 1.1%及び 7.0%）、*出血*（47.9%及び 54.0%）及び*皮膚癌*（4.3%及び 12.8%）を含む*二次性悪性腫瘍*（9.7%及び 19.6%）の特に注目すべき有害事象（AESI）カテゴリーの事象に年齢に関連した傾向が認められた。一方、年齢の上昇と*好中球減少症*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 37.5%及び 24.9%）の発現頻度との間には逆相関が認められた（Table 2.7.4.2.11.14.1）。

全 WM 群で 65 歳以上の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、尿路感染（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 11.2%及び 22.1%）、便秘（10.2%及び 19.2%）、悪心（7.1%及び 14.5%）、そう痒症（8.2%及び 15.7%）、咳嗽（14.3%及び 23.3%）、末梢性浮腫（6.1%及び 18.0%）、転倒（6.1%及び 11.0%）、浮動性めまい（5.1%及び 15.7%）、血小板減少症（5.1%及び 12.8%）、低カリウム血症（1.0%及び 7.0%）、基底細胞癌（3.1%及び 10.5%）

及び心房細動（0%及び 10.5%）があった。65 歳未満の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、点状出血（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 12.2%及び 4.1%）及び高血糖（6.1%及び 3.5%）がある（Table 46）。

全 WM 群では、*心房細動及び心房粗動*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 1.0%及び 10.5%）、*大出血*（4.1%及び 11.0%）、*皮膚癌*（6.1%及び 17.4%）を含む*二次性悪性腫瘍*（11.2%及び 25.6%）並びに*血小板減少症*（13.3%及び 20.3%）の AESI カテゴリー内の事象に年齢に関連した傾向が認められた。年齢の上昇と AESI カテゴリーの事象の発現頻度との間に逆相関は認められなかった（Table 2.7.4.2.11.14.4）。

全 R/R CLL/SLL 群で 65 歳以上の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、末梢性浮腫（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 4.6%及び 9.3%）、転倒（2.9%及び 8.0%）、高血圧（12.6%及び 26.0%）及び心房細動（1.3%及び 7.6%）があった。65 歳未満の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、上気道感染（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 44.8%及び 22.8%）、点状出血（10.5%及び 4.8%）、頭痛（15.5%及び 8.7%）、高血糖（11.3%及び 6.6%）、好中球数減少（29.3%及び 13.8%）及び白血球数減少（9.6%及び 2.4%）があった（Table 46）。

全 R/R CLL/SLL 群では、*心房細動及び心房粗動*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 1.3%及び 8.7%）、*高血圧*（13.8%及び 27.0%）及び*皮膚癌*（4.2%及び 10.4%）を含む*二次性悪性腫瘍*（10.0%及び 18.3%）の AESI カテゴリーの事象に年齢に関連した傾向が認められた。一方、年齢の上昇と*好中球減少症*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 47.7%及び 31.1%）の発現頻度との間には逆相関が認められた（Table 2.7.4.2.11.14.3）。

全 CLL/SLL 群で 65 歳以上の患者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、末梢性浮腫（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 4.3%及び 9.8%）、転倒（2.8%及び 8.3%）、基底細胞癌（3.4%及び 7.5%）及び心房細動（1.2%及び 6.2%）があった。65 歳未満の被験者でより高頻度に報告された比較的よくみられる有害事象には、上気道感染（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 40.6%及び 21.1%）、点状出血（11.4%及び 5.7%）、好中球数減少（23.1%及び 9.5%）及び白血球数減少（7.1%及び 1.1%）がある（Table 46）。

全 CLL/SLL 群では、*心房細動及び心房粗動*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 1.2%及び 6.8%）、*高血圧*（13.8%及び 21.3%）及び*皮膚癌*（4.9%及び 12.5%）を含む*二次性悪性腫瘍*（10.8%及び 19.5%）の AESI カテゴリーの事象に年齢に関連した傾向が認められた。一方、年齢の上昇と*好中球減少症*（65 歳未満及び 65 歳以上の被験者でそれぞれ 37.5%及び 25.1%）の発現頻度との間には逆相関が認められた（Table 2.7.4.2.11.14.2）。

Table 45: 年齢層別の治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	All WM Zanu (N = 270)		All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)		All CLL/SLL Zanu (N = 955)		All Zanu (N = 1603)	
	< 65 Years (N = 98) n (%)	>= 65 Years (N = 172) n (%)	< 65 Years (N = 239) n (%)	>= 65 Years (N = 289) n (%)	< 65 Years (N = 325) n (%)	>= 65 Years (N = 630) n (%)	< 65 Years (N = 610) n (%)	>= 65 Years (N = 993) n (%)
Patients With Any TEAE	98 (100.0)	169 (98.3)	234 (97.9)	288 (99.7)	314 (96.6)	619 (98.3)	594 (97.4)	974 (98.1)
>= Grade 3	61 (62.2)	130 (75.6)	165 (69.0)	221 (76.5)	206 (63.4)	439 (69.7)	376 (61.6)	690 (69.5)
Serious	40 (40.8)	111 (64.5)	112 (46.9)	150 (51.9)	141 (43.4)	327 (51.9)	248 (40.7)	539 (54.3)
Leading to Death	2 (2.0)	16 (9.3)	8 (3.3)	34 (11.8)	10 (3.1)	54 (8.6)	21 (3.4)	94 (9.5)
Leading to Treatment Discontinuation	7 (7.1)	28 (16.3)	24 (10.0)	58 (20.1)	29 (8.9)	108 (17.1)	52 (8.5)	168 (16.9)
Leading to Dose Reduction	7 (7.1)	25 (14.5)	25 (10.5)	39 (13.5)	29 (8.9)	70 (11.1)	47 (7.7)	107 (10.8)
Leading to Dose Interruption	47 (48.0)	104 (60.5)	119 (49.8)	157 (54.3)	159 (48.9)	361 (57.3)	270 (44.3)	550 (55.4)
Treatment-Related	80 (81.6)	144 (83.7)	196 (82.0)	233 (80.6)	258 (79.4)	495 (78.6)	482 (79.0)	784 (79.0)
Treatment-Related >= Grade 3	31 (31.6)	81 (47.1)	113 (47.3)	124 (42.9)	132 (40.6)	229 (36.3)	218 (35.7)	354 (35.6)
Treatment-Related Serious	11 (11.2)	44 (25.6)	52 (21.8)	50 (17.3)	62 (19.1)	104 (16.5)	96 (15.7)	174 (17.5)
Treatment-Related Leading to Death	0 (0.0)	5 (2.9)	2 (0.8)	6 (2.1)	3 (0.9)	10 (1.6)	6 (1.0)	19 (1.9)
TEAE of Special Interest	92 (93.9)	160 (93.0)	223 (93.3)	272 (94.1)	294 (90.5)	583 (92.5)	542 (88.9)	906 (91.2)
>= Grade 3 TEAE of Special Interest	56 (57.1)	108 (62.8)	144 (60.3)	193 (66.8)	175 (53.8)	364 (57.8)	312 (51.1)	558 (56.2)
Serious TEAE of Special Interest	33 (33.7)	79 (45.9)	94 (39.3)	121 (41.9)	113 (34.8)	247 (39.2)	190 (31.1)	391 (39.4)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rt f

Table 46: 器官別大分類及び基本語別によるいずれかの年齢層で被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	All WM Zanu (N = 270)		All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)		All CLL/SLL Zanu (N = 955)		All Zanu (N = 1603)	
System Organ Class Preferred Term	< 65 Years (N = 98) n (%)	>= 65 Years (N = 172) n (%)	< 65 Years (N = 239) n (%)	>= 65 Years (N = 289) n (%)	< 65 Years (N = 325) n (%)	>= 65 Years (N = 630) n (%)	< 65 Years (N = 610) n (%)	>= 65 Years (N = 993) n (%)
Patients With Any TEAE	98 (100.0)	169 (98.3)	234 (97.9)	288 (99.7)	314 (96.6)	619 (98.3)	594 (97.4)	974 (98.1)
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection	38 (38.8)	57 (33.1)	107 (44.8)	66 (22.8)	132 (40.6)	133 (21.1)	231 (37.9)	236 (23.8)
COVID-19	15 (15.3)	17 (9.9)	44 (18.4)	48 (16.6)	69 (21.2)	114 (18.1)	91 (14.9)	141 (14.2)
Urinary tract infection	11 (11.2)	38 (22.1)	33 (13.8)	40 (13.8)	41 (12.6)	77 (12.2)	71 (11.6)	141 (14.2)
Pneumonia	13 (13.3)	16 (9.3)	48 (20.1)	52 (18.0)	51 (15.7)	91 (14.4)	93 (15.2)	132 (13.3)
Nasopharyngitis	10 (10.2)	21 (12.2)	15 (6.3)	10 (3.5)	21 (6.5)	37 (5.9)	43 (7.0)	72 (7.3)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	22 (22.4)	39 (22.7)	57 (23.8)	59 (20.4)	75 (23.1)	114 (18.1)	128 (21.0)	199 (20.0)
Constipation	10 (10.2)	33 (19.2)	24 (10.0)	37 (12.8)	29 (8.9)	89 (14.1)	52 (8.5)	164 (16.5)
Nausea	7 (7.1)	25 (14.5)	24 (10.0)	30 (10.4)	34 (10.5)	80 (12.7)	61 (10.0)	125 (12.6)
Vomiting	11 (11.2)	18 (10.5)	18 (7.5)	22 (7.6)	25 (7.7)	58 (9.2)	49 (8.0)	85 (8.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash	18 (18.4)	29 (16.9)	36 (15.1)	42 (14.5)	43 (13.2)	92 (14.6)	108 (17.7)	154 (15.5)
Pruritus	8 (8.2)	27 (15.7)	13 (5.4)	18 (6.2)	16 (4.9)	50 (7.9)	30 (4.9)	92 (9.3)
Petechiae	12 (12.2)	7 (4.1)	25 (10.5)	14 (4.8)	37 (11.4)	36 (5.7)	59 (9.7)	51 (5.1)
Purpura	9 (9.2)	13 (7.6)	25 (10.5)	21 (7.3)	28 (8.6)	32 (5.1)	41 (6.7)	48 (4.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough	14 (14.3)	40 (23.3)	51 (21.3)	57 (19.7)	62 (19.1)	107 (17.0)	107 (17.5)	180 (18.1)
Epistaxis	11 (11.2)	23 (13.4)	20 (8.4)	19 (6.6)	27 (8.3)	37 (5.9)	45 (7.4)	79 (8.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthralgia	17 (17.3)	35 (20.3)	37 (15.5)	39 (13.5)	48 (14.8)	98 (15.6)	84 (13.8)	155 (15.6)
Back pain	17 (17.3)	30 (17.4)	25 (10.5)	24 (8.3)	35 (10.8)	66 (10.5)	68 (11.1)	119 (12.0)
General disorders and administration site conditions								
Fatigue	21 (21.4)	34 (19.8)	27 (11.3)	33 (11.4)	35 (10.8)	87 (13.8)	72 (11.8)	151 (15.2)
Oedema peripheral	6 (6.1)	31 (18.0)	11 (4.6)	27 (9.3)	14 (4.3)	62 (9.8)	25 (4.1)	119 (12.0)
Pyrexia	14 (14.3)	27 (15.7)	29 (12.1)	23 (8.0)	40 (12.3)	54 (8.6)	72 (11.8)	118 (11.9)
Injury, poisoning and procedural complications								
Contusion	17 (17.3)	39 (22.7)	34 (14.2)	62 (21.5)	49 (15.1)	133 (21.1)	78 (12.8)	227 (22.9)

	All WM Zanu (N = 270)		All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)		All CLL/SLL Zanu (N = 955)		All Zanu (N = 1603)	
System Organ Class Preferred Term	**< 65 Years (N = 98) n (%)**	**>= 65 Years (N = 172) n (%)**	**< 65 Years (N = 239) n (%)**	**>= 65 Years (N = 289) n (%)**	**< 65 Years (N = 325) n (%)**	**>= 65 Years (N = 630) n (%)**	**< 65 Years (N = 610) n (%)**	**>= 65 Years (N = 993) n (%)**
Fall	6 (6.1)	19 (11.0)	7 (2.9)	23 (8.0)	9 (2.8)	52 (8.3)	16 (2.6)	95 (9.6)
Nervous system disorders								
Dizziness	5 (5.1)	27 (15.7)	21 (8.8)	30 (10.4)	25 (7.7)	62 (9.8)	36 (5.9)	105 (10.6)
Headache	17 (17.3)	25 (14.5)	37 (15.5)	25 (8.7)	54 (16.6)	59 (9.4)	85 (13.9)	99 (10.0)
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia	20 (20.4)	31 (18.0)	52 (21.8)	52 (18.0)	55 (16.9)	99 (15.7)	97 (15.9)	147 (14.8)
Anaemia	17 (17.3)	34 (19.8)	48 (20.1)	51 (17.6)	52 (16.0)	82 (13.0)	100 (16.4)	144 (14.5)
Thrombocytopenia	5 (5.1)	22 (12.8)	30 (12.6)	27 (9.3)	30 (9.2)	48 (7.6)	50 (8.2)	88 (8.9)
Metabolism and nutrition disorders								
Hypokalaemia	1 (1.0)	12 (7.0)	28 (11.7)	29 (10.0)	32 (9.8)	41 (6.5)	52 (8.5)	67 (6.7)
Hyperglycaemia	6 (6.1)	6 (3.5)	27 (11.3)	19 (6.6)	28 (8.6)	31 (4.9)	48 (7.9)	46 (4.6)
Investigations								
Neutrophil count decreased	15 (15.3)	27 (15.7)	70 (29.3)	40 (13.8)	75 (23.1)	60 (9.5)	144 (23.6)	106 (10.7)
Platelet count decreased	10 (10.2)	14 (8.1)	29 (12.1)	28 (9.7)	34 (10.5)	44 (7.0)	86 (14.1)	79 (8.0)
White blood cell count decreased	6 (6.1)	10 (5.8)	23 (9.6)	7 (2.4)	23 (7.1)	7 (1.1)	65 (10.7)	23 (2.3)
Vascular disorders								
Hypertension	16 (16.3)	32 (18.6)	30 (12.6)	75 (26.0)	41 (12.6)	125 (19.8)	78 (12.8)	171 (17.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Basal cell carcinoma	3 (3.1)	18 (10.5)	7 (2.9)	14 (4.8)	11 (3.4)	47 (7.5)	17 (2.8)	76 (7.7)
Cardiac disorders								
Atrial fibrillation	0 (0.0)	18 (10.5)	3 (1.3)	22 (7.6)	4 (1.2)	39 (6.2)	6 (1.0)	64 (6.4)
Renal and urinary disorders								
Haematuria	9 (9.2)	18 (10.5)	42 (17.6)	30 (10.4)	50 (15.4)	64 (10.2)	69 (11.3)	105 (10.6)

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

5.1.2. 性別

全ザヌブルチニブ群では、男女とも被験者の 97%以上に 1 件以上の有害事象が報告された。グレード 3 以上の有害事象並びに用量減量及び投与中止に至った有害事象が報告された男性被験者と女性被験者の割合は同程度であった。重篤な有害事象（それぞれ 50.6% vs 46.1%）、投与中断に至った有害事象（52.4% vs 48.7%）及び死亡に至った有害事象（8.4% vs 4.8%）の発現率は、男性患者の方が女性患者よりも高かった（Table 47）。

男性被験者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（29.4%）のみであった。女性被験者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（28.5%）、尿路感染（22.2%）、下痢（21.3%）及び挫傷（20.0%）であった（Table 48）。

全ザヌブルチニブ群では、女性被験者の方で男性被験者よりも高頻度に報告された事象は、尿路感染（22.2% vs 8.7%）、嘔吐（12.4% vs 6.3%）及び点状出血（9.6% vs 5.5%）であった。男性被験者で女性被験者よりも高頻度に認められた事象には血尿（13.0% vs 6.7%）が含まれた。（Table 48）。

全ザヌブルチニブ群で、女性被験者で男性被験者よりも報告頻度が高かった AESI カテゴリーの事象は、*貧血*（19.6% vs 13.6%）、*出血*（54.3% vs 50.3%）及び*好中球減少症*（32.6% vs 28.2%）のであった。一方、男性被験者で女性被験者よりも報告頻度が高かったのは、*皮膚癌*（11.9% vs 4.8%）を含む*二次性悪性腫瘍*（18.2% vs 11.3%）及び*血小板減少症*（19.1% vs 15.6%）であった（Table 2.7.4.2.11.14.1）。

全 WM 群では、女性被験者で男性被験者よりも高頻度に報告された事象には、尿路感染（32.2% vs 11.1%）、気道感染（11.1% vs 2.2%）及び浮動性めまい（17.8% vs 8.9%）があった。男性被験者で女性被験者よりも高頻度に報告された事象には、上気道感染（38.3% vs 28.9%）及び血尿（13.3% vs 3.3%）があった（Table 48）。

全 WM 群では、女性被験者の方が男性被験者よりも*貧血*（22.2% vs 17.2%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった。一方、男性被験者の方が女性被験者よりも報告頻度が高かったのは、*出血*（58.3% vs 52.2%）、*日和見感染*（3.9% vs 1.1%）及び*皮膚癌*（16.7% vs 6.7%）を含む*二次性悪性腫瘍*（23.3% vs 14.4%）であった（Table 2.7.4.2.11.14.4）。

全 R/R CLL/SLL 群では、女性被験者で男性被験者よりも高頻度に報告された事象には、貧血（24.9% vs 15.6%）、尿路感染（24.3% vs 8.4%）、低カリウム血症（17.1% vs 7.5%）、嘔吐（11.0% vs 5.8%）、点状出血（10.5% vs 5.8%）及び四肢痛（8.3% vs 4.3%）があった。男性被験者で女性被験者よりも高頻度に報告された事象には、鼻出血（9.2% vs 3.9%）が含まれた（Table 48）。

全 R/R CLL/SLL 群で、女性被験者で男性被験者よりも報告頻度が高かった AESI カテゴリーの事象は、*貧血*（26.5% vs 16.4%）、*出血*（58.6% vs 51.6%）及び*好中球減少症*（44.2% vs 35.7%）であ

った。一方、男性被験者の方が女性被験者よりも報告頻度が高かったのは、*心房細動及び心房粗動*（6.3% vs 3.3%）、*高血圧*（22.5% vs 18.2%）並びに*皮膚癌*（9.8% vs 3.3%）を含む*二次性悪性腫瘍*（17.0%及び 9.9%）であった（Table 2.7.4.2.11.14.3）。

全 CLL/SLL 群では、女性被験者で男性被験者よりも高い頻度で報告された事象に、尿路感染（20.3 vs 8.3%）、嘔吐（13.1% vs 6.5%）及び点状出血（11.6% vs 5.7%）があった。男性被験者で女性被験者よりも高い頻度で報告された事象には、鼻出血（7.9% vs 4.4%）及び血尿（14.3% vs 7.2%）があった（Table 48）。

全 CLL/SLL 群では、女性被験者で男性被験者より報告頻度が高かった AESI カテゴリーの事象には、*貧血*（18.1% vs 12.9%）、*出血*（56.6% vs 51.3%）及び*好中球減少症*（32.5% vs 27.7%）があった。一方、男性被験者で女性被験者よりも報告頻度が高かったのは、*心房細動及び心房粗動*（5.7% vs 3.4%）、*日和見感染*（3.1% vs 1.6%）並びに*皮膚癌*（12.6% vs 4.7%）を含む*二次性悪性腫瘍*（18.9%及び 11.9%）であった（Table 2.7.4.2.11.14.2）。

Table 47: 性別ごとの治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象症例）

	All WM Zanu (N = 270)		All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)		All CLL/SLL Zanu (N = 955)		All Zanu (N = 1603)	
	Male (N = 180) n (%)	Female (N = 90) n (%)	Male (N = 347) n (%)	Female (N = 181) n (%)	Male (N = 635) n (%)	Female (N = 320) n (%)	Male (N = 1063) n (%)	Female (N = 540) n (%)
Patients With Any TEAE	179 (99.4)	88 (97.8)	342 (98.6)	180 (99.4)	621 (97.8)	312 (97.5)	1041 (97.9)	527 (97.6)
>= Grade 3	130 (72.2)	61 (67.8)	252 (72.6)	134 (74.0)	428 (67.4)	217 (67.8)	709 (66.7)	357 (66.1)
Serious	106 (58.9)	45 (50.0)	176 (50.7)	86 (47.5)	318 (50.1)	150 (46.9)	538 (50.6)	249 (46.1)
Leading to Death	16 (8.9)	2 (2.2)	29 (8.4)	13 (7.2)	47 (7.4)	17 (5.3)	89 (8.4)	26 (4.8)
Leading to Treatment Discontinuation	25 (13.9)	10 (11.1)	53 (15.3)	29 (16.0)	94 (14.8)	43 (13.4)	152 (14.3)	68 (12.6)
Leading to Dose Reduction	22 (12.2)	10 (11.1)	40 (11.5)	24 (13.3)	58 (9.1)	41 (12.8)	95 (8.9)	59 (10.9)
Leading to Dose Interruption	106 (58.9)	45 (50.0)	185 (53.3)	91 (50.3)	353 (55.6)	167 (52.2)	557 (52.4)	263 (48.7)
Treatment-Related	151 (83.9)	73 (81.1)	275 (79.3)	154 (85.1)	493 (77.6)	260 (81.3)	829 (78.0)	437 (80.9)
Treatment-Related >= Grade 3	73 (40.6)	39 (43.3)	151 (43.5)	86 (47.5)	238 (37.5)	123 (38.4)	370 (34.8)	202 (37.4)
Treatment-Related Serious	37 (20.6)	18 (20.0)	69 (19.9)	33 (18.2)	118 (18.6)	48 (15.0)	185 (17.4)	85 (15.7)
Treatment-Related Leading to Death	3 (1.7)	2 (2.2)	6 (1.7)	2 (1.1)	9 (1.4)	4 (1.3)	16 (1.5)	9 (1.7)
TEAE of Special Interest	168 (93.3)	84 (93.3)	322 (92.8)	173 (95.6)	579 (91.2)	298 (93.1)	956 (89.9)	492 (91.1)
>= Grade 3 TEAE of Special Interest	109 (60.6)	55 (61.1)	216 (62.2)	121 (66.9)	355 (55.9)	184 (57.5)	572 (53.8)	298 (55.2)
Serious TEAE of Special Interest	80 (44.4)	32 (35.6)	142 (40.9)	73 (40.3)	245 (38.6)	115 (35.9)	399 (37.5)	182 (33.7)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted] 20[redacted] (LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

Table 48: 器官別大分類及び基本語別による男性被験者又は女性被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	All WM Zanu (N = 270)		All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)		All CLL/SLL Zanu (N = 955)		All Zanu (N = 1603)	
System Organ Class Preferred Term	**Male (N = 180) n (%)**	**Female (N = 90) n (%)**	**Male (N = 347) n (%)**	**Female (N = 181) n (%)**	**Male (N = 635) n (%)**	**Female (N = 320) n (%)**	**Male (N = 1063) n (%)**	**Female (N = 540) n (%)**
Patients With Any TEAE	179 (99.4)	88 (97.8)	342 (98.6)	180 (99.4)	621 (97.8)	312 (97.5)	1041 (97.9)	527 (97.6)
Infections and infestations								
Upper respiratory tract infection	69 (38.3)	26 (28.9)	105 (30.3)	68 (37.6)	167 (26.3)	98 (30.6)	313 (29.4)	154 (28.5)
Urinary tract infection	20 (11.1)	29 (32.2)	29 (8.4)	44 (24.3)	53 (8.3)	65 (20.3)	92 (8.7)	120 (22.2)
COVID-19	24 (13.3)	8 (8.9)	61 (17.6)	31 (17.1)	127 (20.0)	56 (17.5)	163 (15.3)	69 (12.8)
Pneumonia	21 (11.7)	8 (8.9)	65 (18.7)	35 (19.3)	95 (15.0)	47 (14.7)	158 (14.9)	67 (12.4)
Nasopharyngitis	18 (10.0)	13 (14.4)	18 (5.2)	7 (3.9)	36 (5.7)	22 (6.9)	68 (6.4)	47 (8.7)
Respiratory tract infection	4 (2.2)	10 (11.1)	7 (2.0)	4 (2.2)	16 (2.5)	11 (3.4)	26 (2.4)	22 (4.1)
Gastrointestinal disorders								
Diarrhoea	43 (23.9)	18 (20.0)	76 (21.9)	40 (22.1)	125 (19.7)	64 (20.0)	212 (19.9)	115 (21.3)
Constipation	32 (17.8)	11 (12.2)	34 (9.8)	27 (14.9)	74 (11.7)	44 (13.8)	138 (13.0)	78 (14.4)
Nausea	20 (11.1)	12 (13.3)	33 (9.5)	21 (11.6)	71 (11.2)	43 (13.4)	109 (10.3)	77 (14.3)
Vomiting	16 (8.9)	13 (14.4)	20 (5.8)	20 (11.0)	41 (6.5)	42 (13.1)	67 (6.3)	67 (12.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Rash	36 (20.0)	11 (12.2)	59 (17.0)	19 (10.5)	99 (15.6)	36 (11.3)	189 (17.8)	73 (13.5)
Petechiae	13 (7.2)	6 (6.7)	20 (5.8)	19 (10.5)	36 (5.7)	37 (11.6)	58 (5.5)	52 (9.6)
Pruritus	25 (13.9)	10 (11.1)	17 (4.9)	14 (7.7)	41 (6.5)	25 (7.8)	75 (7.1)	47 (8.7)
Purpura	12 (6.7)	10 (11.1)	27 (7.8)	19 (10.5)	36 (5.7)	24 (7.5)	51 (4.8)	38 (7.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthralgia	31 (17.2)	21 (23.3)	51 (14.7)	25 (13.8)	96 (15.1)	50 (15.6)	147 (13.8)	92 (17.0)
Back pain	28 (15.6)	19 (21.1)	34 (9.8)	15 (8.3)	67 (10.6)	34 (10.6)	121 (11.4)	66 (12.2)
Pain in extremity	16 (8.9)	9 (10.0)	15 (4.3)	15 (8.3)	50 (7.9)	25 (7.8)	79 (7.4)	44 (8.1)
General disorders and administration site conditions								
Pyrexia	24 (13.3)	17 (18.9)	31 (8.9)	21 (11.6)	61 (9.6)	33 (10.3)	118 (11.1)	72 (13.3)
Fatigue	39 (21.7)	16 (17.8)	43 (12.4)	17 (9.4)	92 (14.5)	30 (9.4)	154 (14.5)	69 (12.8)
Oedema peripheral	27 (15.0)	10 (11.1)	24 (6.9)	14 (7.7)	52 (8.2)	24 (7.5)	95 (8.9)	49 (9.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough	39 (21.7)	15 (16.7)	71 (20.5)	37 (20.4)	112 (17.6)	57 (17.8)	195 (18.3)	92 (17.0)
Dyspnoea	13 (7.2)	9 (10.0)	14 (4.0)	8 (4.4)	31 (4.9)	19 (5.9)	61 (5.7)	41 (7.6)
Epistaxis	23 (12.8)	11 (12.2)	32 (9.2)	7 (3.9)	50 (7.9)	14 (4.4)	89 (8.4)	35 (6.5)

	All WM Zanu (N = 270)		All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)		All CLL/SLL Zanu (N = 955)		All Zanu (N = 1603)	
System Organ Class Preferred Term	**Male (N = 180) n (%)**	**Female (N = 90) n (%)**	**Male (N = 347) n (%)**	**Female (N = 181) n (%)**	**Male (N = 635) n (%)**	**Female (N = 320) n (%)**	**Male (N = 1063) n (%)**	**Female (N = 540) n (%)**
Oropharyngeal pain	11 (6.1)	9 (10.0)	14 (4.0)	10 (5.5)	28 (4.4)	16 (5.0)	45 (4.2)	32 (5.9)
Injury, poisoning and procedural complications								
Contusion	38 (21.1)	18 (20.0)	60 (17.3)	36 (19.9)	118 (18.6)	64 (20.0)	197 (18.5)	108 (20.0)
Investigations								
Neutrophil count decreased	26 (14.4)	16 (17.8)	64 (18.4)	46 (25.4)	81 (12.8)	54 (16.9)	150 (14.1)	100 (18.5)
Platelet count decreased	15 (8.3)	9 (10.0)	37 (10.7)	20 (11.0)	55 (8.7)	23 (7.2)	115 (10.8)	50 (9.3)
Blood and lymphatic system disorders								
Anaemia	31 (17.2)	20 (22.2)	54 (15.6)	45 (24.9)	79 (12.4)	55 (17.2)	141 (13.3)	103 (19.1)
Neutropenia	36 (20.0)	15 (16.7)	66 (19.0)	38 (21.0)	100 (15.7)	54 (16.9)	162 (15.2)	82 (15.2)
Thrombocytopenia	19 (10.6)	8 (8.9)	40 (11.5)	17 (9.4)	54 (8.5)	24 (7.5)	98 (9.2)	40 (7.4)
Nervous system disorders								
Headache	24 (13.3)	18 (20.0)	37 (10.7)	25 (13.8)	63 (9.9)	50 (15.6)	104 (9.8)	80 (14.8)
Dizziness	16 (8.9)	16 (17.8)	31 (8.9)	20 (11.0)	51 (8.0)	36 (11.3)	78 (7.3)	63 (11.7)
Metabolism and nutrition disorders								
Hypokalaemia	8 (4.4)	5 (5.6)	26 (7.5)	31 (17.1)	38 (6.0)	35 (10.9)	67 (6.3)	52 (9.6)
Vascular disorders								
Hypertension	31 (17.2)	17 (18.9)	76 (21.9)	29 (16.0)	117 (18.4)	49 (15.3)	174 (16.4)	75 (13.9)
Renal and urinary disorders								
Haematuria	24 (13.3)	3 (3.3)	53 (15.3)	19 (10.5)	91 (14.3)	23 (7.2)	138 (13.0)	36 (6.7)

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

5.1.3. BMI

低 BMI の被験者の数が少なかったため［**全ザヌブルチニブ**群では計 34 例（Table 49）］、以下の比較は主に正常及び高 BMI カテゴリーに限定されている。

全ザヌブルチニブ群では、ベースライン時の BMI が正常値及び高値であった被験者の有害事象の報告頻度は同程度であった（97.4% vs 98.0%）。ベースライン時の BMI が正常値及び高値であった被験者では、グレード 3 以上の事象、重篤な事象並びに投与中断、投与中止及び死亡に至った有害事象の発現頻度は同程度であった（Table 49）。

ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（30.8%）及び好中球数減少（22.1%）であった。ベースライン時の BMI が高値であった被験者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（27.9%）、下痢（21.8%）及び挫傷（21.4%）であった。（Table 50）。

全ザヌブルチニブ群では、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が、正常値であった被験者よりも高かった：COVID-19（18.6% vs 9.5%）及び蜂巣炎（6.9% vs 2.3%）。一方、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が、高値であった被験者よりも高かった：貧血（19.8% vs 11.3%）、低カリウム血症（10.7% vs 4.5%）、好中球数減少（22.1% vs 10.0%）、血小板数減少（14.7% vs 6.4%）及び白血球数減少（8.5% vs 3.1%）（Table 50）。

全ザヌブルチニブ群で、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも、*貧血*（20.4% vs 11.5%）、*好中球減少症*（35.3% vs 24.9%）及び*血小板減少症*（21.7% vs 15.0%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった。一方、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも、*高血圧*（18.7% vs 14.2%）の報告頻度が高かった（Table 2.7.4.2.11.14.1）。

全 WM 群では、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも高かった：COVID-19（17.6% vs 7.8%）、蜂巣炎（13.4% vs 1.4%）及び疲労（26.1% vs 16.3%）。一方、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも高かった：嘔吐（13.5% vs 6.7%）、発熱（21.3% vs 8.4%）、口腔咽頭炎（10.6% vs 4.2%）及び食欲減退（11.3% vs 1.7%）（Table 50）。

全 WM 群では、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも、*貧血*（22.7% vs 15.1%）及び*日和見感染*（4.3% vs 1.7%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度は高かった。一方、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも、*出血*（61.3% vs 52.5%）、*感染*（85.7% vs 78.0%）及び*皮膚癌*（17.6% vs 10.6%）を含む*二次性悪性腫瘍*（23.5% vs 18.4%）の報告頻度はわずかに高かった（Table 2.7.4.2.11.14.4）。

全 R/R CLL/SLL 群では、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも高かった：COVID-19（23.0% vs 8.6%）、蜂巣炎（6.6% vs 0.5%）、悪心（13.1% vs 6.2%）及び挫傷（24.3% vs 9.6%）。一方、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも高かった：上気道感染（38.8% vs 27.9%）、紫斑（13.4% vs 5.6%）、貧血（26.3% vs 12.8%）、高尿酸血症（11.0% vs 5.2%）、低カリウム血症（15.8% vs 6.6%）、高血糖（17.2% vs 3.0%）、好中球数減少（33.5% vs 11.1%）、血小板数減少（17.7% vs 5.2%）、白血球減少（11.5% vs 1.3%）及び血尿（20.1% vs 8.2%）（Table 50）。

全 R/R CLL/SLL 群では、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも、*貧血*（28.2% vs 13.4%）、*好中球減少症*（47.4% vs 31.8%）及び*血小板減少症*（23.9% vs 17.0%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった。一方、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも、*高血圧*（23.3% vs 18.7%）及び*日和見感染*（3.9% vs 1.9%）の報告頻度はわずかに高かった（Table 2.7.4.2.11.14.3）。

全 CLL/SLL 群では、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも高かった：COVID-19（22.9% vs 13.6%）、蜂巣炎（6.0% vs 1.9%）及び悪心（15.0% vs 7.5%）。一方、以下の有害事象の発現頻度は、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも高かった：紫斑（9.3% vs 4.2%）、貧血（19.7% vs 9.5%）、低カリウム血症（11.5% vs 4.6%）、高血糖（10.4% vs 3.3%）、好中球数減少（22.7% vs 7.5%）、血小板数減少（13.6% vs 3.8%）及び白血球減少（6.4% vs 0.7%）（Table 50）。

全 CLL/SLL 群では、ベースライン時の BMI が正常値であった被験者の方が高値であった被験者よりも、*貧血*（20.8% vs 9.9%）、*好中球減少症*（36.5% vs 23.6%）及び*血小板減少症*（20.0% vs 12.1%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度は高かった。一方、ベースライン時の BMI が高値であった被験者の方が正常値であった被験者よりも、*心房細動及び心房粗動*（6.4% vs 3.2%）並びに*高血圧*（21.0% vs 16.5%）の報告頻度はわずかに高かった（Table 2.7.4.2.11.14.2）。

Table 49: ベースライン時の BMI カテゴリー別の治療下で発現した有害事象の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	All WM Zanu (N = 270)			All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)			All CLL/SLL Zanu (N = 955)			All Zanu (N = 1603)		
	Low (N = 8) n (%)	Normal (N = 141) n (%)	High (N = 119) n (%)	Low (N = 7) n (%)	Normal (N = 209) n (%)	High (N = 305) n (%)	Low (N = 18) n (%)	Normal (N = 375) n (%)	High (N = 547) n (%)	Low (N = 34) n (%)	Normal (N = 702) n (%)	High (N = 849) n (%)
Patients With Any TEAE	8 (100.0)	139 (98.6)	118 (99.2)	7 (100.0)	206 (98.6)	302 (99.0)	18 (100.0)	364 (97.1)	536 (98.0)	34 (100.0)	684 (97.4)	832 (98.0)
>= Grade 3	6 (75.0)	103 (73.0)	81 (68.1)	7 (100.0)	151 (72.2)	223 (73.1)	14 (77.8)	246 (65.6)	374 (68.4)	23 (67.6)	469 (66.8)	562 (66.2)
Serious	5 (62.5)	83 (58.9)	62 (52.1)	3 (42.9)	89 (42.6)	165 (54.1)	7 (38.9)	167 (44.5)	286 (52.3)	16 (47.1)	338 (48.1)	424 (49.9)
Leading to Death	1 (12.5)	10 (7.1)	7 (5.9)	1 (14.3)	18 (8.6)	23 (7.5)	1 (5.6)	23 (6.1)	39 (7.1)	2 (5.9)	51 (7.3)	61 (7.2)
Leading to Treatment Discontinuation	0 (0.0)	22 (15.6)	13 (10.9)	2 (28.6)	28 (13.4)	51 (16.7)	2 (11.1)	48 (12.8)	85 (15.5)	2 (5.9)	94 (13.4)	122 (14.4)
Leading to Dose Reduction	0 (0.0)	14 (9.9)	18 (15.1)	0 (0.0)	29 (13.9)	33 (10.8)	0 (0.0)	45 (12.0)	52 (9.5)	0 (0.0)	71 (10.1)	81 (9.5)
Leading to Dose Interruption	4 (50.0)	77 (54.6)	68 (57.1)	4 (57.1)	103 (49.3)	163 (53.4)	9 (50.0)	196 (52.3)	304 (55.6)	16 (47.1)	342 (48.7)	449 (52.9)
Treatment-Related	4 (50.0)	115 (81.6)	104 (87.4)	6 (85.7)	172 (82.3)	246 (80.7)	16 (88.9)	303 (80.8)	422 (77.1)	25 (73.5)	572 (81.5)	655 (77.1)
Treatment-Related >= Grade 3	2 (25.0)	63 (44.7)	47 (39.5)	6 (85.7)	107 (51.2)	123 (40.3)	9 (50.0)	156 (41.6)	192 (35.1)	11 (32.4)	272 (38.7)	285 (33.6)
Treatment-Related Serious	1 (12.5)	33 (23.4)	21 (17.6)	0 (0.0)	45 (21.5)	57 (18.7)	1 (5.6)	67 (17.9)	97 (17.7)	2 (5.9)	132 (18.8)	135 (15.9)
Treatment-Related Leading to Death	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.6)	7 (1.3)	0 (0.0)	12 (1.7)	13 (1.5)
TEAE of Special Interest	7 (87.5)	131 (92.9)	113 (95.0)	7 (100.0)	198 (94.7)	283 (92.8)	18 (100.0)	349 (93.1)	495 (90.5)	32 (94.1)	635 (90.5)	764 (90.0)
>= Grade 3 TEAE of Special Interest	4 (50.0)	87 (61.7)	72 (60.5)	7 (100.0)	131 (62.7)	195 (63.9)	12 (66.7)	207 (55.2)	311 (56.9)	17 (50.0)	380 (54.1)	463 (54.5)
Serious TEAE of Special Interest	3 (37.5)	61 (43.3)	47 (39.5)	2 (28.6)	73 (34.9)	137 (44.9)	4 (22.2)	126 (33.6)	224 (41.0)	9 (26.5)	243 (34.6)	322 (37.9)

Source: ADSL, ADBASE, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

Table 50: 器官別大分類及び基本語別かつベースライン時の BMI カテゴリー別による被験者の 10%以上に報告された TEAE（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象集団）

	All WM Zanu (N = 270)			All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)			All CLL/SLL Zanu (N = 955)			All Zanu (N = 1603)		
System Organ Class Preferred Term	**Low (N = 8) n (%)**	**Normal (N = 141) n (%)**	**High (N = 119) n (%)**	**Low (N = 7) n (%)**	**Normal (N = 209) n (%)**	**High (N = 305) n (%)**	**Low (N = 18) n (%)**	**Normal (N = 375) n (%)**	**High (N = 547) n (%)**	**Low (N = 34) n (%)**	**Normal (N = 702) n (%)**	**High (N = 849) n (%)**
Patients With Any TEAE	8 (100.0)	139 (98.6)	118 (99.2)	7 (100.0)	206 (98.6)	302 (99.0)	18 (100.0)	364 (97.1)	536 (98.0)	34 (100.0)	684 (97.4)	832 (98.0)
Infections and infestations												
Upper respiratory tract infection	1 (12.5)	46 (32.6)	47 (39.5)	4 (57.1)	81 (38.8)	85 (27.9)	7 (38.9)	116 (30.9)	138 (25.2)	9 (26.5)	216 (30.8)	237 (27.9)
COVID-19	0 (0.0)	11 (7.8)	21 (17.6)	1 (14.3)	18 (8.6)	70 (23.0)	2 (11.1)	51 (13.6)	125 (22.9)	2 (5.9)	67 (9.5)	158 (18.6)
Urinary tract infection	0 (0.0)	25 (17.7)	24 (20.2)	3 (42.9)	30 (14.4)	39 (12.8)	3 (16.7)	48 (12.8)	66 (12.1)	4 (11.8)	95 (13.5)	111 (13.1)
Pneumonia	2 (25.0)	18 (12.8)	9 (7.6)	1 (14.3)	50 (23.9)	49 (16.1)	1 (5.6)	64 (17.1)	76 (13.9)	4 (11.8)	119 (17.0)	101 (11.9)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	19 (13.5)	12 (10.1)	0 (0.0)	8 (3.8)	17 (5.6)	0 (0.0)	20 (5.3)	37 (6.8)	1 (2.9)	50 (7.1)	63 (7.4)
Cellulitis	0 (0.0)	2 (1.4)	16 (13.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	20 (6.6)	1 (5.6)	7 (1.9)	33 (6.0)	1 (2.9)	16 (2.3)	59 (6.9)
Gastrointestinal disorders												
Diarrhoea	1 (12.5)	29 (20.6)	31 (26.1)	1 (14.3)	44 (21.1)	69 (22.6)	2 (11.1)	68 (18.1)	114 (20.8)	6 (17.6)	131 (18.7)	185 (21.8)
Constipation	0 (0.0)	20 (14.2)	23 (19.3)	0 (0.0)	24 (11.5)	35 (11.5)	2 (11.1)	41 (10.9)	72 (13.2)	2 (5.9)	89 (12.7)	122 (14.4)
Nausea	0 (0.0)	17 (12.1)	14 (11.8)	0 (0.0)	13 (6.2)	40 (13.1)	1 (5.6)	28 (7.5)	82 (15.0)	2 (5.9)	63 (9.0)	117 (13.8)
Vomiting	1 (12.5)	19 (13.5)	8 (6.7)	0 (0.0)	20 (9.6)	20 (6.6)	1 (5.6)	34 (9.1)	46 (8.4)	2 (5.9)	62 (8.8)	67 (7.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders												
Rash	0 (0.0)	20 (14.2)	27 (22.7)	0 (0.0)	37 (17.7)	38 (12.5)	0 (0.0)	59 (15.7)	72 (13.2)	3 (8.8)	119 (17.0)	136 (16.0)
Pruritus	1 (12.5)	14 (9.9)	20 (16.8)	0 (0.0)	11 (5.3)	19 (6.2)	2 (11.1)	24 (6.4)	38 (6.9)	4 (11.8)	49 (7.0)	67 (7.9)
Purpura	1 (12.5)	11 (7.8)	10 (8.4)	1 (14.3)	28 (13.4)	17 (5.6)	1 (5.6)	35 (9.3)	23 (4.2)	2 (5.9)	50 (7.1)	36 (4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders												
Arthralgia	2 (25.0)	27 (19.1)	23 (19.3)	0 (0.0)	22 (10.5)	54 (17.7)	1 (5.6)	50 (13.3)	93 (17.0)	3 (8.8)	96 (13.7)	138 (16.3)
Back pain	1 (12.5)	24 (17.0)	22 (18.5)	0 (0.0)	13 (6.2)	34 (11.1)	1 (5.6)	28 (7.5)	69 (12.6)	4 (11.8)	65 (9.3)	115 (13.5)
Pain in extremity	0 (0.0)	11 (7.8)	14 (11.8)	1 (14.3)	8 (3.8)	20 (6.6)	2 (11.1)	26 (6.9)	44 (8.0)	3 (8.8)	44 (6.3)	73 (8.6)
General disorders and administration site conditions												
Fatigue	1 (12.5)	23 (16.3)	31 (26.1)	1 (14.3)	20 (9.6)	37 (12.1)	2 (11.1)	39 (10.4)	78 (14.3)	5 (14.7)	81 (11.5)	134 (15.8)
Oedema peripheral	0 (0.0)	17 (12.1)	20 (16.8)	0 (0.0)	14 (6.7)	24 (7.9)	3 (16.7)	24 (6.4)	48 (8.8)	3 (8.8)	53 (7.5)	87 (10.2)

	All WM Zanu (N = 270)			All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)			All CLL/SLL Zanu (N = 955)			All Zanu (N = 1603)		
System Organ Class Preferred Term	**Low (N = 8) n (%)**	**Normal (N = 141) n (%)**	**High (N = 119) n (%)**	**Low (N = 7) n (%)**	**Normal (N = 209) n (%)**	**High (N = 305) n (%)**	**Low (N = 18) n (%)**	**Normal (N = 375) n (%)**	**High (N = 547) n (%)**	**Low (N = 34) n (%)**	**Normal (N = 702) n (%)**	**High (N = 849) n (%)**
Pyrexia	1 (12.5)	30 (21.3)	10 (8.4)	0 (0.0)	24 (11.5)	27 (8.9)	1 (5.6)	41 (10.9)	50 (9.1)	3 (8.8)	99 (14.1)	86 (10.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders												
Cough	0 (0.0)	28 (19.9)	26 (21.8)	1 (14.3)	49 (23.4)	58 (19.0)	2 (11.1)	78 (20.8)	87 (15.9)	2 (5.9)	138 (19.7)	145 (17.1)
Epistaxis	1 (12.5)	13 (9.2)	20 (16.8)	0 (0.0)	11 (5.3)	28 (9.2)	0 (0.0)	23 (6.1)	41 (7.5)	2 (5.9)	48 (6.8)	74 (8.7)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	15 (10.6)	5 (4.2)	1 (14.3)	9 (4.3)	14 (4.6)	3 (16.7)	17 (4.5)	24 (4.4)	4 (11.8)	39 (5.6)	34 (4.0)
Injury, poisoning and procedural complications												
Contusion	0 (0.0)	25 (17.7)	30 (25.2)	0 (0.0)	20 (9.6)	74 (24.3)	4 (22.2)	55 (14.7)	119 (21.8)	7 (20.6)	111 (15.8)	182 (21.4)
Fall	0 (0.0)	11 (7.8)	13 (10.9)	1 (14.3)	8 (3.8)	20 (6.6)	2 (11.1)	19 (5.1)	39 (7.1)	2 (5.9)	43 (6.1)	64 (7.5)
Nervous system disorders												
Headache	0 (0.0)	18 (12.8)	23 (19.3)	1 (14.3)	17 (8.1)	41 (13.4)	2 (11.1)	35 (9.3)	70 (12.8)	2 (5.9)	63 (9.0)	112 (13.2)
Dizziness	1 (12.5)	16 (11.3)	15 (12.6)	0 (0.0)	14 (6.7)	35 (11.5)	1 (5.6)	30 (8.0)	51 (9.3)	2 (5.9)	56 (8.0)	78 (9.2)
Blood and lymphatic system disorders												
Neutropenia	0 (0.0)	27 (19.1)	23 (19.3)	3 (42.9)	35 (16.7)	65 (21.3)	5 (27.8)	58 (15.5)	88 (16.1)	5 (14.7)	104 (14.8)	131 (15.4)
Anaemia	1 (12.5)	32 (22.7)	18 (15.1)	5 (71.4)	55 (26.3)	39 (12.8)	8 (44.4)	74 (19.7)	52 (9.5)	9 (26.5)	139 (19.8)	96 (11.3)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	12 (8.5)	15 (12.6)	0 (0.0)	19 (9.1)	38 (12.5)	0 (0.0)	31 (8.3)	47 (8.6)	0 (0.0)	60 (8.5)	78 (9.2)
Metabolism and nutrition disorders												
Hyperuricaemia	0 (0.0)	6 (4.3)	5 (4.2)	0 (0.0)	23 (11.0)	16 (5.2)	0 (0.0)	29 (7.7)	27 (4.9)	0 (0.0)	44 (6.3)	43 (5.1)
Hypokalaemia	0 (0.0)	9 (6.4)	4 (3.4)	4 (57.1)	33 (15.8)	20 (6.6)	4 (22.2)	43 (11.5)	25 (4.6)	4 (11.8)	75 (10.7)	38 (4.5)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	8 (5.7)	4 (3.4)	1 (14.3)	36 (17.2)	9 (3.0)	1 (5.6)	39 (10.4)	18 (3.3)	1 (2.9)	58 (8.3)	34 (4.0)
Decreased appetite	1 (12.5)	16 (11.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	8 (3.8)	11 (3.6)	0 (0.0)	14 (3.7)	19 (3.5)	2 (5.9)	47 (6.7)	29 (3.4)
Investigations												
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	26 (18.4)	16 (13.4)	6 (85.7)	70 (33.5)	34 (11.1)	8 (44.4)	85 (22.7)	41 (7.5)	9 (26.5)	155 (22.1)	85 (10.0)
Platelet count decreased	0 (0.0)	16 (11.3)	8 (6.7)	4 (57.1)	37 (17.7)	16 (5.2)	6 (33.3)	51 (13.6)	21 (3.8)	7 (20.6)	103 (14.7)	54 (6.4)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	10 (7.1)	6 (5.0)	2 (28.6)	24 (11.5)	4 (1.3)	2 (11.1)	24 (6.4)	4 (0.7)	2 (5.9)	60 (8.5)	26 (3.1)
Vascular disorders												
Hypertension	1 (12.5)	24 (17.0)	23 (19.3)	1 (14.3)	36 (17.2)	68 (22.3)	1 (5.6)	57 (15.2)	107 (19.6)	4 (11.8)	94 (13.4)	149 (17.6)
Neoplasms benign, malignant and												

	All WM Zanu (N = 270)			All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)			All CLL/SLL Zanu (N = 955)			All Zanu (N = 1603)		
System Organ Class Preferred Term	**Low (N = 8) n (%)**	**Normal (N = 141) n (%)**	**High (N = 119) n (%)**	**Low (N = 7) n (%)**	**Normal (N = 209) n (%)**	**High (N = 305) n (%)**	**Low (N = 18) n (%)**	**Normal (N = 375) n (%)**	**High (N = 547) n (%)**	**Low (N = 34) n (%)**	**Normal (N = 702) n (%)**	**High (N = 849) n (%)**
unspecified (incl cysts and polyps)												
Basal cell carcinoma	0 (0.0)	9 (6.4)	12 (10.1)	0 (0.0)	8 (3.8)	13 (4.3)	0 (0.0)	22 (5.9)	36 (6.6)	1 (2.9)	35 (5.0)	57 (6.7)
Renal and urinary disorders												
Haematuria	0 (0.0)	14 (9.9)	12 (10.1)	4 (57.1)	42 (20.1)	25 (8.2)	4 (22.2)	59 (15.7)	49 (9.0)	4 (11.8)	89 (12.7)	78 (9.2)

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

5.1.4. 人種

人種がザヌブルチニブの有害事象プロファイルに影響を及ぼすかどうかを評価するため、人種別の有害事象の解析を実施した。人種は被験者の報告に基づき提示する（白人、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民、複数人種［2 つ以上の人種を報告する被験者：アメリカ先住民又はアラスカ先住民及び白人］又はその他、並びに未報告、不明又は欠測）。

黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民、複数人種及びその他の人種のカテゴリーの被験者数は少なかったため（全ザヌブルチニブ群で、人種を報告しなかった被験者 23 例を含め計 93 例［Table 51 及び Table 2.7.4.1.3.1.1］）、以下の比較は主に白人及びアジア人の人種カテゴリーに限定されている。更に、他の人種カテゴリーは被験者数が少なかったため、そのデータの有意義な解釈は不可能である。

全ザヌブルチニブ群の白人被験者とアジア人被験者では、有害事象が 1 件以上報告された割合が同程度であった。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、並びに投与中止、用量減量、投与中断及び死亡に至った有害事象は、白人被験者でアジア人被験者よりも高頻度に認められた（Table 51）。

白人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（27.4%）、挫傷（25.9%）、下痢（22.7%）及び COVID-19（20.5%）であった。アジア人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、好中球数減少（42.3%）、上気道感染（34.2%）、血小板数減少（28.3%）、貧血（24.1%）及び肺炎（23.3%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全ザヌブルチニブ群で、白人被験者でアジア人被験者よりも高頻度に報告された事象は、COVID-19（20.5% vs 0.8%）、悪心（14.5% vs 4.0%）、関節痛（17.7% vs 7.1%）、挫傷（25.9% vs 4.0%）及び疲労（17.9% vs 5.0%）であった。アジア人被験者で白人被験者よりも高頻度に報告された事象は、肺炎（23.3% vs 10.3%）、貧血（24.1% vs 11.3%）、低カリウム血症（16.4% vs 3.5%）、高血糖（14.0% vs 2.4%）、高尿酸血症（13.6% vs 2.0%）、好中球数減少（42.3% vs 4.5%）、血小板数減少（28.3% vs 2.6%）及び白血球数減少（18.4% vs 0.0%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全ザヌブルチニブ群で、白人被験者の方がアジア人被験者よりも報告頻度の高かった事象は、*心房細動及び心房粗動*（6.5% vs 0.8%）並びに*皮膚癌*（13.7% vs 0.4%）を含む*二次性悪性腫瘍*（21.0% vs 5.2%）の AESI カテゴリーの事象であった。一方、アジア人被験者の方が白人被験者よりも報告頻度が高かった事象は、*貧血*（25.6% vs 11.3%）、*好中球減少症*（47.6% vs 22.7%）及び*血小板減少症*（34.2% vs 11.0%）の AESI カテゴリーの事象であった（Table 2.7.4.2.11.14.1）。

全 WM 群では、白人被験者の方がアジア人被験者よりもグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象並びに投与中止、用量減量、投与中断及び死亡に至った有害事象を報告した割合が高かった（Table 51）。

白人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（39.3%）、挫傷（28.1%）、下痢及び疲労（各 25.3%）、好中球減少症（23.0%）、咳嗽（21.9%）並びに尿路感染（20.2%）であった。アジア人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、好中球数減少（39.0%）、上気道感染（26.0%）、血小板数減少（24.7%）並びに関節痛及び白血球数減少（各 20.8%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全 WM 群で白人被験者の方でアジア人被験者よりも高い頻度で報告された事象は、上気道感染（39.3% vs 26.0%）、COVID-19（14.6% vs 1.3%）、下気道感染（11.8% vs 1.3%）、便秘（19.7% vs 6.5%）、悪心（15.7% vs 2.6%）、そう痒症（16.9% vs 5.2%）、四肢痛（12.4% vs 1.3%）、挫傷（28.1% vs 6.5%）、疲労（25.3% vs 10.4%）、好中球減少症（23.0% vs 10.4%）及び基底細胞癌（11.2% vs 0.0%）であった。アジア人被験者で白人被験者よりも高い頻度で報告された事象は、肺炎（18.2% vs 7.9%）、紫斑（19.5% vs 3.4%）、低カリウム血症（13.0% vs 1.7%）、好中球数減少（39.0% vs 6.2%）、血小板数減少（24.7% vs 2.8%）、体重増加（13.0% vs 1.7%）及び白血球数減少（20.8% vs 0.0%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全 WM 群では、白人被験者の方がアジア人被験者よりも、*心房細動及び心房粗動*（9.6% vs 0%）、*出血*（59.0% vs 49.4%）、*感染*（86.5% vs 66.2%）並びに*皮膚癌*（18.5% vs 1.3%）を含む*二次性悪性腫瘍*（26.4% vs 7.8%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった。一方、アジア人被験者の方が白人被験者よりも*好中球減少症*（45.5% vs 28.1%）及び*血小板減少症*（27.3% vs 14.6%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった（Table 2.7.4.2.11.14.4）。

全 R/R CLL/SLL 群の白人被験者とアジア人被験者では、有害事象及び重篤な有害事象を 1 件以上報告した割合が同程度であった。死亡、投与中止、用量減量及び投与中断に至った有害事象は、白人被験者でアジア人被験者よりも高い頻度で認められた（Table 51）。

白人患者の 20%以上に報告された有害事象は、上気道感染（26.9%）、COVID-19（25.5%）、挫傷（23.8%）、好中球減少症（23.5%）、下痢（22.9%）及び高血圧（21.8%）であった。アジア人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、好中球数減少（61.2%）、上気道感染（48.7%）、肺炎（36.8%）、貧血及び血小板数減少（各 34.2%）、血尿（32.2%）、低カリウム血症及び高血糖（各 25.0%）、咳嗽（22.4%）並びに高尿酸血症及び紫斑（各 21.7%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全 R/R CLL/SLL 群で白人被験者の方でアジア人被験者よりも高頻度に報告された事象は、COVID-19（25.5% vs 0.7%）、関節痛（16.9% vs 4.6%）、挫傷（23.8% vs 3.9%）、疲労（14.9% vs 3.9%）及び好中球減少症（23.5% vs 12.5%）であった。アジア人被験者の方で白人被験者よりも高頻度に報告された事象は、上気道感染（48.7% vs 26.9%）、肺炎（36.8% vs 11.7%）、紫斑（21.7% vs 3.4%）、貧血（34.2% vs 12.3%）、低カリウム血症（25.0% vs 4.9%）、高血糖（25.0% vs 2.3%）、高尿酸血症（21.7% vs 1.7%）、低カルシウム血症（13.2% vs 0.9%）、低アルブミン血症（10.5% vs 0.3%）、好中球数減少（61.2% vs 4.6%）、血小板数減少（34.2% vs 0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（14.5% vs 2.6%）、血中ビリルビン増加（11.8% vs 1.4%）、アスパラ

ギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11.2% vs 1.1%）、二酸化炭素増加（15.1% vs 0.0%）、白血球数減少（19.7% vs 0.0%）、血尿（32.2% vs 6.6%）及び蛋白尿（11.8% vs 0.0%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全 R/R CLL/SLL 群では、白人被験者の方がアジア人被験者よりも、*心房細動及び心房粗動*（6.6% vs 1.3%）、*大出血*（4.9% vs 2.6%）、*高血圧*（22.9% vs 13.8%）並びに*皮膚癌*（10.3% vs 0%）を含む*二次性悪性腫瘍*（18.1% vs 6.6%）の AESI カテゴリーの事象の発現頻度が高かった。一方、アジア人被験者の方が白人被験者よりも*貧血*（38.2% vs 12.3%）、*出血*（62.5% vs 50.4%）、*感染*（86.8% vs 76.8%）、*好中球減少症*（65.8% vs 28.7%）及び*血小板減少症*（42.8% vs 10.9%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった（Table 2.7.4.2.11.14.3）。

全 CLL/SLL 群の白人被験者とアジア人被験者では、有害事象及びグレード 3 以上の有害事象を 1 件以上報告した割合が同程度であった。重篤な有害事象並びに投与中止、投与中断、用量減量及び死亡に至った有害事象は、白人被験者の方でアジア人被験者よりも高頻度に認められた（Table 51）。

白人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、COVID-19（24.9%）、上気道感染（24.1%）、挫傷（23.6%）及び下痢（20.7%）であった。アジア人被験者の 20%以上に報告された有害事象は、好中球数減少（49.3%）、上気道感染（41.7%）、貧血及び血小板数減少（各 30.3%）、肺炎（29.9%）、血尿（24.6%）並びに低カリウム血症（21.3%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全 CLL/SLL 群で白人被験者でアジア人被験者よりも高に頻度に報告された事象は、COVID-19（24.9% vs 0.9%）、関節痛（17.2% vs 4.3%）、挫傷（23.6% vs 3.8%）及び疲労（15.7% vs 3.8%）であった。アジア人被験者で白人被験者よりも高頻度に報告された事象は、上気道感染（41.7% vs 24.1%）、肺炎（29.9% vs 10.8%）、紫斑（17.5% vs 3.0%）、貧血（30.3% vs 9.3%）、低カリウム血症（21.3% vs 3.6%）、高血糖（18.5% vs 2.9%）、高尿酸血症（19.4% vs 2.2%）、好中球数減少（49.3% vs 4.3%）、血小板数減少（30.3% vs 1.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12.8% vs 2.4%）、二酸化炭素増加（10.9% vs 0.0%）、白血球数減少（14.2% vs 0.0%）及び血尿（24.6% vs 8.8%）であった（Table 2.7.4.2.14.2.1）。

全 CLL/SLL 群では、白人被験者の方がアジア人被験者よりも、*心房細動及び心房粗動*（6.0% vs 0.9%）、*高血圧*（19.3% vs 14.2%）並びに*皮膚癌*（12.8% vs 0.5%）を含む*二次性悪性腫瘍*（20.3% vs 5.7%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった。一方、アジア人被験者の方が白人被験者よりも*貧血*（33.2% vs 9.3%）、*出血*（57.8% vs 52.0%）、*感染*（81.0% vs 76.4%）、*好中球減少症*（54.5% vs 22.7%）及び*血小板減少症*（38.9% vs 8.6%）の AESI カテゴリーの事象の報告頻度が高かった（Table 2.7.4.2.11.14.2）。

Table 51: 治療下で発現した有害事象の人種別の全体的な概要（WM 及び CLL/SLL）（安全性解析対象症例）

	All WM Zanu (N = 270)			All R/R CLL/SLL Zanu (N = 528)			All CLL/SLL Zanu (N = 955)			All Zanu (N = 1603)		
	White (N = 178) n (%)	Asian (N = 77) n (%)	Other (N = 15) n (%)	White (N = 349) n (%)	Asian (N = 152) n (%)	Other (N = 27) n (%)	White (N = 696) n (%)	Asian (N = 211) n (%)	Other (N = 48) n (%)	White (N = 1032) n (%)	Asian (N = 477) n (%)	Other (N = 93) n (%)
Patients With Any TEAE	177 (99.4)	75 (97.4)	15 (100.0)	344 (98.6)	151 (99.3)	27 (100.0)	676 (97.1)	209 (99.1)	48 (100.0)	1010 (97.9)	464 (97.3)	93 (100.0)
>= Grade 3	131 (73.6)	49 (63.6)	11 (73.3)	250 (71.6)	117 (77.0)	19 (70.4)	468 (67.2)	147 (69.7)	30 (62.5)	697 (67.5)	305 (63.9)	63 (67.7)
Serious	106 (59.6)	36 (46.8)	9 (60.0)	174 (49.9)	74 (48.7)	14 (51.9)	350 (50.3)	97 (46.0)	21 (43.8)	535 (51.8)	201 (42.1)	50 (53.8)
Leading to Death	14 (7.9)	3 (3.9)	1 (6.7)	32 (9.2)	8 (5.3)	2 (7.4)	53 (7.6)	8 (3.8)	3 (6.3)	85 (8.2)	21 (4.4)	9 (9.7)
Leading to Treatment Discontinuation	29 (16.3)	5 (6.5)	1 (6.7)	58 (16.6)	20 (13.2)	4 (14.8)	108 (15.5)	22 (10.4)	7 (14.6)	161 (15.6)	45 (9.4)	13 (14.0)
Leading to Dose Reduction	28 (15.7)	3 (3.9)	1 (6.7)	46 (13.2)	16 (10.5)	2 (7.4)	79 (11.4)	17 (8.1)	3 (6.3)	119 (11.5)	31 (6.5)	4 (4.3)
Leading to Dose Interruption	115 (64.6)	27 (35.1)	9 (60.0)	194 (55.6)	69 (45.4)	13 (48.1)	409 (58.8)	90 (42.7)	21 (43.8)	599 (58.0)	175 (36.7)	46 (49.5)
Treatment-Related	147 (82.6)	66 (85.7)	11 (73.3)	263 (75.4)	145 (95.4)	21 (77.8)	523 (75.1)	194 (91.9)	36 (75.0)	786 (76.2)	412 (86.4)	67 (72.0)
Treatment-Related >= Grade 3	68 (38.2)	36 (46.8)	8 (53.3)	133 (38.1)	97 (63.8)	7 (25.9)	234 (33.6)	115 (54.5)	12 (25.0)	331 (32.1)	210 (44.0)	30 (32.3)
Treatment-Related Serious	33 (18.5)	17 (22.1)	5 (33.3)	50 (14.3)	46 (30.3)	6 (22.2)	101 (14.5)	57 (27.0)	8 (16.7)	150 (14.5)	101 (21.2)	18 (19.4)
Treatment-Related Leading to Death	4 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	3 (2.0)	1 (3.7)	9 (1.3)	3 (1.4)	1 (2.1)	14 (1.4)	9 (1.9)	2 (2.2)
TEAE of Special Interest	170 (95.5)	69 (89.6)	13 (86.7)	323 (92.6)	146 (96.1)	26 (96.3)	638 (91.7)	195 (92.4)	44 (91.7)	949 (92.0)	417 (87.4)	81 (87.1)
>= Grade 3 TEAE of Special Interest	113 (63.5)	45 (58.4)	6 (40.0)	217 (62.2)	106 (69.7)	14 (51.9)	388 (55.7)	130 (61.6)	21 (43.8)	570 (55.2)	255 (53.5)	44 (47.3)
Serious TEAE of Special Interest	79 (44.4)	29 (37.7)	4 (26.7)	144 (41.3)	61 (40.1)	10 (37.0)	271 (38.9)	77 (36.5)	12 (25.0)	399 (38.7)	151 (31.7)	30 (32.3)

Source: ADSL, ADBASE, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).
Abbreviations: iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; TEAE, treatment-emergent adverse event; Zanu, Zanubrutinib.
N=number of patients who received zanubrutinib at the initial dose of 160 mg BID or 320 mg QD. Percentages are based on N, unless otherwise specified
TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.
Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.
Adverse events were graded by NCI-CTCAE (v5.0 in Studies BGB-3111-LTE1 and BGB-3111-111 and v4.03 in all other studies), except for the hematological toxicities in patients with CLL/SLL for whom iwCLL 2008 grading scale was used in Studies BGB-3111-304 and -305, and iwCLL 2018 grading scale was used in Study BGB-3111-111.
[redacted].rtf

5.2. 外因性要因 - 地域

地域別の TEAE の発現率は、本概要には記載しない。

5.3. 薬物相互作用

ザヌブルチニブと他の併用薬、特に強いチトクロム P450（CYP）3A 阻害薬及び誘導薬との間に薬物相互作用が生じる可能性がある。ザヌブルチニブの PK は、BGB-3111-104 試験、BGB-3111-108 試験、BGB-3111-112 試験及び BGB-3111-113 試験の 4 つの臨床薬物相互作用試験で評価した。更に、中程度及び弱い CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を予測するため、生理学的 PK モデルを開発した。詳細は、Module 2.7.2「臨床薬理の概要」参照。

以下に示すデータに基づき、CYP 阻害薬及び誘導薬との薬物間相互作用に関して、ザヌブルチニブの以下のような用量調整が推奨される。

- 強い CYP3A 阻害薬：用量を 80 mg、1 日 1 回に減量する。
- 中程度の CYP3A 阻害薬：用量を 80 mg、1 日 2 回に減量する。
- 弱い CYP3A 阻害薬：用量調整なし。
- 強い又は中程度の CYP3A 誘導薬：併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。
- 弱い CYP3A 誘導薬：用量調整なし。

5.3.1. ザヌブルチニブに対する CYP3A 阻害薬の影響

BGB-3111-104 試験の結果から、健康被験者を対象に強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール（200 mg を 1 日 1 回、4 日間）とザヌブルチニブを併用投与した場合、ザヌブルチニブの曝露量は、投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）が 3.8 倍、最高血漿中濃度（C_{max}）が 2.6 倍増加したことが示された。また、市販後試験の BGB-3111-113 試験の結果から、中程度又は強い CYP3A 阻害薬（それぞれ 80 mg 1 日 2 回及び 80 mg 1 日 1 回）と併用投与した場合のザヌブルチニブの曝露量は、ザヌブルチニブ（320 mg）単剤を投与した場合に観察される曝露量を上回らないことが示された。この結果が米国添付文書（USPI）に記載の用量調整の裏付けとなっており、中程度の CYP3A 阻害薬との併用投与時はザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回、強い CYP3A 阻害薬との併用投与時はザヌブルチニブ 80 mg 1 日 1 回が推奨されている（BRUKINSA [zanubrutinib] US prescribing information 2023）。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 2 回を中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾール及びジルチアゼムと併用投与した場合、ザヌブルチニブの曝露量は、用量で補正した投与後 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）がそれぞれ 1.88 倍及び 1.62 倍、用量で補正した C_{max} が 1.81 倍及び 1.62 倍増加したことが示された。減量した用量であるザヌブルチニブ 80 mg 1 日 1 回を強い CYP3A 阻害薬であるボリコナゾール及びクラリス

ロマイシンと併用投与した場合、ザヌブルチニブの曝露量は、用量で補正した AUC_{0-24h} がそれぞれ 3.30 倍及び 1.92 倍、用量で補正した C_{max} が 3.29 倍及び 2.01 倍増加したことが示された。

5.3.2. ザヌブルチニブに対する CYP3A 誘導薬の影響

BGB-3111-104 試験の結果から、健康被験者を対象に強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン（600 mg を 1 日 1 回、8 日間）とザヌブルチニブを併用投与したところ、ザヌブルチニブの曝露量は、$AUC_{0-\infty}$ が 13.5 倍、C_{max} が 12.6 分の 1 に減少したことが示された。BGB-3111-112 試験の結果から、中程度の CYP3A 誘導薬であるリファブチン（300 mg を 1 日 1 回、7 日間）とザヌブルチニブを併用投与したところ、ザヌブルチニブの曝露量は、$AUC_{0-\infty}$ は 1.8 分の 1 に、C_{max} は 1.9 分の 1 に減少したことが示された。

5.3.3. CYP 基質に対するザヌブルチニブの影響

臨床薬物相互作用試験（BGB-3111-108 試験）により、ザヌブルチニブが CYP3A4 及び CYP2C19 の弱い誘導薬であることが示された。ザヌブルチニブを反復投与するとジゴキシン（p 糖タンパク質の基質）の曝露量が増加し、平均増加率は AUC_{0-t} が 11%、C_{max} が 34%であった。BGB-3111-108 試験の結果に基づき、治療係数が低い併用薬候補について、進行中のザヌブルチニブ試験では以下のことが推奨されている（ザヌブルチニブ［BGB-3111］治験薬概要書）。

CYP3A4（アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス及びタクロリムス）及び CYP2C19（S-メフェニトイン）により代謝される治療係数が低い薬剤は、ザヌブルチニブにより血漿中曝露量が減少する可能性があるため、慎重に使用する必要がある。

CYP3A の基質となる薬剤（ステロイド避妊薬等）の血中濃度及び効果が CYP3A 誘導薬によって低下する可能性があるため、経口避妊薬又は避妊具等のホルモン避妊薬を使用する場合は 2 つ目のバリアー式避妊法（コンドーム等）の使用が推奨される。

治療係数が低い P-gp 基質（ジゴキシン等）を経口併用投与する際は、ザヌブルチニブにより濃度が高くなる可能性があるため慎重に行う必要がある。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳中のザヌブルチニブの安全性に関する臨床データは得られていない。

非臨床試験成績に基づくと、ザヌブルチニブを妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。女性に対しては、ザヌブルチニブ服用中は妊娠及び授乳を避けるように指導すること。また、妊娠中にザヌブルチニブを服用した場合又はザヌブルチニブ服用中に妊娠した場合、胎児への潜在的危険性があることを患者に告げること。

ザヌブルチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行の有無、授乳を受けた乳幼児に対する影響及び乳汁産生に対する影響について、情報は得られていない。

5.5. 過量投与

ザヌブルチニブに対する特異的な解毒剤は存在しない。過量投与が認められた場合、患者を綿密にモニタリングし、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

5.6. 薬物乱用

乱用の可能性の評価に特化した臨床試験は実施していない。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

ザヌブルチニブの投与中止に関連する離脱及び反跳現象を評価する試験は実施していない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

運転又は重機操作能力に対するザヌブルチニブ投与の影響を評価する試験は実施していない。

6. 市販後データ

現在、ザヌブルチニブは 60 を超える国・地域で、以下の 1 つ以上の適応症に対する製造販売承認を取得している：少なくとも 1 種類の前治療歴を有する成人 MCL 患者、成人 CLL/SLL 患者、成人 WM 患者及び少なくとも 1 種類の抗 CD20 抗体レジメンを受けた MZL 患者の治療。

2019 年 11 月 14 日から 2022 年 7 月 24 日までの報告期間中、約 856 例から 1333 件の重篤な事象が報告された。最も高頻度に報告された器官別大分類は一般・全身障害および投与部位の状態（約 350 例で 386 件の重篤な事象）であった。最も高頻度に報告された基本語は、死亡（255 件）及び疾患進行（63 件）であった。他にも以下の器官別大分類に属する事象が報告された：感染症および寄生虫症［164 件。最も高頻度に報告された事象は肺炎（37 件）及び COVID-19（27 件）］、神経系障害（85 件）、外科および内科処置（83 件）、胃腸障害（78 件）、臨床検査（77 件）、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）（71 件）、心臓障害（56 件）、傷害、中毒および処置合併症（50 件）、血液およびリンパ系障害（47 件）、血管障害（45 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（42 件）、代謝および栄養障害（34 件）、皮膚および皮下組織障害（33 件）、腎および尿路障害（29 件）。他の器官別大分類で報告された事象は 20 件未満であった。これらの事象は、市販後の非自発的な報告、自発報告及び組織的データ収集プログラムから得られたものである。

2022 年 7 月 24 日の時点で、累積で約 [redacted] カプセルのザヌブルチニブが世界市場に供給されている（推奨 1 日用量の 80 mg カプセル 4 カプセル/日に基づくと、[redacted] 日分に相当；[redacted] 人月；[redacted] 人年）（治験安全性最新報告；data lock point 24 July 2022）。

現在承認されている製品のラベル表示に、対処する必要のある安全性関連の問題は記載されていない。2019 年 11 月 14 日の国際誕生日以降、安全性に関する規制措置は取られていない。

7. 安全性に関する検討

WM、CLL/SLL 及びその他の B 細胞性腫瘍患者におけるザヌブルチニブの安全性プロファイルは、Section 1.1.2 に記載した 11 の臨床試験から得られたものである。これらの試験には、ザヌブルチニブの投与を受けた被験者 1603 例が含まれる。このうち 59.6%が CLL/SLL 患者、16.8%が WM 患者であった（Table 6）。

全例が承認用量（320 mg）を 1 日 1 回（N=105、6.6%）又は 160 mg を 1 日 2 回（N=1498、93.4%）の投与を受けた。**全ザヌブルチニブ**群の被験者では、ザヌブルチニブの投与期間の中央値は 34.50 カ月であり、1060 例（66.1%）が 24 カ月以上、444 例（27.7%）が 48 カ月以上であった。**全 CLL/SLL** 群の被験者では、ザヌブルチニブの投与期間の中央値は 36.80 カ月であり、718 例（75.2%）が 24 カ月以上、217 例（22.7%）が 48 カ月以上であった。**全 WM** 群の被験者では、投与期間の中央値は 49.22 カ月であり、180 例（66.7%）が 24 カ月以上、144 例（53.3%）が 48 カ月以上であった。**BGB-3111-111** 群では、投与期間の中央値は 13.11 カ月であり、30 例（56.6%）が 12 カ月以上、2 例（3.8%）が 24 カ月以上であった。なお、この試験における投与期間の中央値は他群よりも短かった。投与期間が短く症例数が少なかったため、この試験と他群の比較結果は慎重に解釈する必要がある。全体で 2 年以上の投与を受けた被験者が多かったため、ザヌブルチニブの長期投与の安全性を適切に評価することができた（Table 3）。

全ザヌブルチニブ群、**全 CLL/SLL** 群、**全 WM** 群及び **BGB-3111-111** 群の被験者の年齢の中央値はおおむね同等であり、それぞれ 67.0 歳、68.0 歳、68.0 歳及び 71.0 歳であった。**全ザヌブルチニブ**群では、被験者の 61.9%が治験登録時に 65 歳以上、22.1%が 75 歳以上であったことから、高齢被験者におけるザヌブルチニブの安全性を適切に評価することが可能であった。**BGB-3111-111** 群では、**全ザヌブルチニブ**群（61.9%）、**全 CLL/SLL** 群（66.0%）及び**全 WM** 群（63.7%）と比較して、65 歳以上の被験者の割合が最も高かった（75.5%）。**全ザヌブルチニブ**群の被験者の計 66.3%が男性であり、被験者の 64.4%が白人、29.8%がアジア人であった（Table 5）。

全体として、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各群間でおおむね均衡がとれていた（Table 6）。

全ザヌブルチニブ群のほぼ全例（95.4%）に疾患の既往歴又は現病歴が報告され、高血圧（42.1%）が最も多かった。心房細動／心房粗動及び心筋虚血（それぞれ被験者の 6.6%及び 3.3%）等の心臓障害の診断歴が報告され、86 例（5.4%）に基底細胞癌の既往歴があった。全群を通して、高血圧の既往歴が最も高頻度に報告された病態であった（Table 9）。心房細動／心房粗動の有病率は、全群で同程度であった（Table 9）。なお、**BGB-3111-111** 群では、皮膚癌よりも子宮平滑筋腫（4 例［7.5%］）並びに肝臓血管腫及び肺の悪性新生物（各 3 例［5.7%］）等の新生物の既往歴がある被験者が多かった。

全ザヌブルチニブ群では、1568 例（97.8%）にグレードを問わず有害事象が 1 件以上報告された。1066 例（66.5%）にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。115 例（7.2%）に死亡に至った有害事象が報告された。220 例（13.7%）にザヌブルチニブの投与中止に至った有害事象が報告された。154 例（9.6%）が有害事象により 1 回以上の用量減量を必要とし、820 例（51.2%）が 1 回以上の投与中断を必要とした。**全 WM** 群及び**全 CLL/SLL** 群では、全グレードの有害事象（それぞれ 98.9%及び 97.7%）、グレード 3 以上の有害事象（それぞれ 70.0%及び 67.5%）、死亡に至った有害事象（両群とも 6.7%）、ザヌブルチニブの投与中止に至った有害事象（それぞれ 13.0%及び 14.3%）、用量減量に至った有害事象（それぞれ 11.9%及び 10.4%）及び投与中断に至った有害事象（それぞれ 55.9%及び 54.5%）が報告された被験者の割合が**全ザヌブルチニブ**群とおおむね同等であった。**BGB-3111-111 試験**では、全グレードの有害事象（90.6%）、グレード 3 以上の有害事象（41.5%）、死亡に至った有害事象（1.9%）、ザヌブルチニブの投与中止に至った有害事象（3.8%）、用量減量に至った有害事象（3.8%）及び投与中断に至った有害事象（26.4%）が報告された被験者の割合が他群よりも低かった。いずれの被験者群でも、ザヌブルチニブは忍容性良好であった。

BGB-3111-302 試験のコホート 1、**全 WM** 群、**BGB-3111-304** 群、**BGB-3111-305** 群、**全 R/R CLL/SLL** 群、**全 CLL/SLL** 群及び**全ザヌブルチニブ**群では、被験者の 10%以上に上気道感染、COVID-19、下痢、発疹、咳嗽、関節痛、挫傷、好中球減少症及び高血圧が報告されたが、**BGB-3111-111** 群は例外であった（Table 12）。**BGB-3111-111** 群を除き、全群の被験者の 60%以上にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上報告された。全群を通して最も高頻度に（被験者の 5%以上）報告されたグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症であった。（Table 14）。

用量減量に至った有害事象はまれであり、**全ザヌブルチニブ**群では被験者の 9.6%に報告された。最も高頻度に報告された有害事象は、肺炎（0.9%［14 例］）、下痢（0.8%［13 例］）、好中球減少症（0.6%［10 例］）、心房細動（0.6%［9 例］）、血小板減少症及び好中球数減少（各 0.4%［6 例］）並びに関節痛、疲労、高血圧及び挫傷（各 0.3%［5 例］）であった。用量減量に至った有害事象の発現率は、**BGB-3111-111** 群（3.8%）が他群（8%超）よりも低かった（Table 19）。**全ザヌブルチニブ**群では、投与中止に至った有害事象もまれ（13.7%）であり、最も高頻度に報告された事象は肺炎（1.1%［18 例］）、COVID-19（0.9%［15 例］）及び COVID-19 肺炎（0.9%［15 例］）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、**BGB-3111-111** 群（3.8%）で他群（9%超）よりも低かった（Table 18）。

死亡に至った有害事象はまれであり、**全ザヌブルチニブ**群では被験者の 7.2%に認められた。死亡に至った有害事象は、COVID-19（15 例）、COVID-19 肺炎（14 例）、肺炎（13 例）、死亡（8 例）、多臓器機能不全症候群（7 例）及び呼吸不全（5 例）に起因するものが最も多く認められた（Table 16）。

ザヌブルチニブの安全性及び忍容性に関する治験依頼者の評価に基づき、WM、CLL/SLL 及びその他の B 細胞性腫瘍患者では、特に注目すべき有害事象として、*大出血*を含む*出血*、*日和見感染症*を含む*感染*、*高血圧*、*心房細動／心房粗動*、*皮膚癌*を含む*二次性悪性腫瘍*、*腫瘍崩壊症候群*並びに*貧血*、*好中球減少症*、及び*血小板減少症*を含む*血球減少症*が確認された。以上の特に注目すべき有害事象をそれぞれ別々に記載する。毒性の発現率には重要な群間差が認められた。

出血

全ザヌブルチニブ群、**全 CLL/SLL** 群、**全 WM** 群及び **BGB-3111-111** 群の被験者では、重症度グレードを問わず*出血*が極めて高頻度に認められた（被験者のそれぞれ 51.7%、53.1%、56.3%及び 39.6%に報告された）。粗発現率は **BGB-3111-111** 群が他群よりも低かったが、EAIR は **BGB-3111-111 試験**（4.38 人/100 人月）が**全ザヌブルチニブ**群、**全 CLL/SLL** 群及び**全 WM** 群（それぞれ 2.96、2.88 及び 2.97 人/100 人月）よりも高かった。ただし、**BGB-3111-111** 群では症例数が少なかったため、比較結果の解釈には注意を要する。

全ザヌブルチニブ群の被験者に最も高頻度に報告された*出血事象*は、挫傷（19.0%）及び血尿（10.9%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。5 例（0.3%）に死亡に至った*出血事象*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。**全 CLL/SLL** 群で最も高頻度に報告された*出血事象*は、挫傷（19.1%）及び血尿（11.9%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。3 例（0.3%）に死亡に至った*出血事象*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。**全 WM** 群で特に最も高頻度に報告された事象は、挫傷（20.7%）、鼻出血（12.6%）及び血尿（10.0%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。1 例（0.4%）に死亡に至った*出血事象*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。**BGB-3111-111** 群で最も高頻度に報告された事象は、紫斑（9.4%）並びに点状出血及び結膜出血（各 5.7%）であった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。死亡に至った*出血事象*が報告された被験者はいなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。

全ザヌブルチニブ群の被験者では、*出血*の初回発現の大半（被験者の 39.1%）がザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内に認められた（Figure 1）。

大出血

4 群ではいずれも、*大出血*が報告された被験者は 10%未満であった（**全ザヌブルチニブ**群、**全 CLL/SLL** 群、**全 WM** 群及び **BGB-3111-111** 群ではそれぞれ粗発現率が 5.9%、5.7%、8.5%及び 9.4%、EAIR が 0.18、0.16、0.22 及び 0.76 人/100 人月）（Table 25）。

全ザヌブルチニブ群、**全 CLL/SLL** 群及び**全 WM** 群の被験者に最も高頻度に報告された*大出血*事象は血尿であった（それぞれ 1.0%、1.2%及び 1.5%）。**BGB-3111-111** 群では、いずれの*大出血*事象も 1 例のみに報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1）。

全ザヌブルチニブ群の被験者の計 1.9%は、*大出血*の初回発現が治験薬の投与開始から 6 カ月以内に認められた（Figure 1）。

心房細動／心房粗動

全ザヌブルチニブ群では、77 例（4.8%）に*心房細動又は心房粗動*の事象が報告され、EAIR は 0.14 人/100 人月であった（Table 26）。投与中止に至った*心房細動又は心房粗動*の事象が 4 件（0.2%）認められ、被験者の死亡に至った事象は認められなかった。*心房細動／心房粗動*が発現した被験者のほとんどは、高血圧等の既知の危険因子並びに心房細動及び心房粗動の既往歴が認められた（Table 2.7.4.2.9.8.1）。*心房細動及び心房粗動*の事象の発現率は低く、初回事象の大半はザヌブルチニブの投与開始から 12 カ月以内に認められた（Figure 1）。

全 CLL/SLL 群の被験者における*心房細動／心房粗動*の粗発現率及び EAIR（4.9%、0.14 人/100 人月）は、**全ザヌブルチニブ**群で認められた値と同等であった。投与中止に至った*心房細動及び心房粗動*の事象が 4 件（0.4%）認められ、被験者の死亡に至った事象は認められなかった。

全 WM 群の被験者における*心房細動／心房粗動*の粗発現率及び EAIR（7.0%、0.18 人/100 人月）は、**全ザヌブルチニブ**群で認められた値と同等であった。投与中止に至った事象又は被験者の死亡は認められなかった。

BGB-3111-111 群では、*心房細動／心房粗動*が報告された被験者はいなかった。

高血圧

全ザヌブルチニブ群では、全グレード及びグレード 3 以上の*高血圧*がそれぞれ被験者の 16.5%及び 8.2%に報告された（Table 27 及び Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。*高血圧*の EAIR は 0.56 人/100 人月であった（Table 27）。重篤な*高血圧*はまれであった（0.4%）（Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。投与中止に至った事象は認められず、死亡に至った事象は 1 件（0.1%）のみ認められた（Table 2.7.4.2.6.5.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*高血圧*の初回発現率は投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（被験者の 6.1%）（Figure 1）。高血圧の既往歴がある 693 例のうち、134 例（19.3%）に高血圧の悪化が報告された。高血圧の既往歴がない 910 例中 131 例（14.4%）に高血圧が報告されたことから、高血圧の既往歴がない被験者の方が*高血圧*事象が報告される割合は低かったことが示された（Table 2.7.4.2.9.5.1）。

全 CLL/SLL 群の被験者における*高血圧*の粗発現率及び EAIR（18.7%、0.60 人/100 人月）は、**全ザヌブルチニブ**群と同等であった。

全 WM 群の被験者における*高血圧*の粗発現率及び EAIR（18.1%、0.55 人/100 人月）は、**全ザヌブルチニブ**群と同等であった。

BGB-3111-111 群の被験者における*高血圧*の粗発現率（9.4%）は、**全ザヌブルチニブ**群よりもわずかに低く、EAIR（0.81 人/100 人月）は**全ザヌブルチニブ**群よりもわずかに高かった。

腫瘍崩壊症候群

*腫瘍崩壊症候群*はまれであり、全群を通して被験者の 0.5%未満に発現した。**全ザヌブルチニブ**群では、6 例（0.4%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告された（Table 28）。*腫瘍崩壊症候群*の 1 件はグレード 5 の有害事象であった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。**全 CLL/SLL** 群では 3 例（0.3%）に*腫瘍崩壊症候群*が報告され、**全 WM** 群及び **BGB-3111-111** 群では*腫瘍崩壊症候群*は報告されなかった（Table 28）。

二次性悪性腫瘍

全ザヌブルチニブ群、**全 CLL/SLL** 群、**全 WM** 群及び **BGB-3111-111** 群では、*二次性悪性腫瘍*の粗発現率がそれぞれ 15.8%、16.5%、20.4%及び 7.5%であった。4 群ではいずれも、対応する EAIR は同等であった（それぞれ 0.52、0.51、0.59 及び 0.61 人/100 人月）（Table 30）。

全ザヌブルチニブ群では、254 例（15.8%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、153 例（9.5%）に皮膚癌が報告された（Table 30）。最も高頻度に報告された*二次性悪性腫瘍*は、基底細胞癌（11 例）及び肺腺癌（8 例）であった（Table 2.7.4.2.6.2.1.1）。116 例（7.2%）にグレード 3 以上の*二次性悪性腫瘍*が報告され、101 例（6.3%）では重篤度基準を満たし、14 例（0.9%）では死亡に至った（Table 2.7.4.2.6.2.1.1、Table 2.7.4.2.6.3.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。*二次性悪性腫瘍*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（Figure 1）。

全 CLL/SLL 群では、158 例（16.5%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 95 例（9.9%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30）。グレード 3 以上及び重篤な*二次性悪性腫瘍*は、それぞれ 75 例（7.9%）及び 67 例（7.0%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。8 例（0.8%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。26 例（2.7%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全 WM 群では、55 例（20.4%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 36 例（13.3%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30）。グレード 3 以上及び重篤な*二次性悪性腫瘍*は、それぞれ 24 例（8.9%）及び 20 例（7.4%）に報告された（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。5 例（1.9%）が*二次性悪性腫瘍*の合併症により死亡した（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。12 例（4.4%）に投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-111 群では、4 例（7.5%）に*二次性悪性腫瘍*が報告され、そのうち 2 例（3.8%）に*皮膚癌*が報告された（Table 30）。この 4 例の*二次性悪性腫瘍*はいずれもグレード 3 以上であり、重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。この群では、死亡又は投与中止に至った*二次性悪性腫瘍*は報告されなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

感染

BGB-3111-111 群を除き、全群を通して*感染*が最も高頻度に報告された特に注目すべき有害事象のカテゴリーであった。

全ザヌブルチニブ群では、1185 例（73.9%）に 1 件以上の*感染*が報告された（EAIR：5.88 人/100 人月）（Table 31 及び Table 32）。重篤及びグレード 3 以上の*感染*は、それぞれ 421 例（26.3%）及び 460 例（28.7%）に報告された。6 例（3.7%）に死亡に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.4.1.1）。72 例（4.5%）に投与中止に至った*感染*が報告された（Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。初回*感染*の発現率は、ザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（感染又はグレード 3 以上の感染が認められた被験者のそれぞれ 44.9%及び 10.7%）（Figure 1）。

全 CLL/SLL 群、**全 WM** 群及び**全ザヌブルチニブ**群の被験者では、全グレード、グレード 3 以上及び重篤な*感染*の発現率が同程度であり、高頻度に報告された*感染*の事象が類似していた。全グレード、グレード 3 以上及び重篤な*感染*の発現率は、**BGB-3111-111** 群の被験者が**全ザヌブルチニブ**群よりも低かったが、追跡調査期間が短かったためであると考えられる。

全ザヌブルチニブ群では、43 例（2.7%）に 1 件以上の*日和見感染*が報告され、28 例（1.7%）にグレード 3 以上及び重篤な有害事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡に至った有害事象が 4 件（0.2%）、投与中止に至った有害事象が 5 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全 CLL/SLL 群の被験者のうち、25 例（2.6%）に*日和見感染*が報告され、15 例（1.6%）にグレード 3 以上、16 例（1.7%）に重篤な有害事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡に至った有害事象が 2 件（0.2%）、投与中止に至った有害事象が 3 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

全 WM 群の被験者のうち、8 例（0.3%）に*日和見感染*が報告され、6 例（2.2%）にグレード 3 以上及び重篤な有害事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡及び投与中止に至った有害事象が 1 件認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

BGB-3111-111 群の被験者のうち、1 例（1.9%）に*日和見感染*が報告され、同被験者にはグレード 3 以上及び重篤な有害事象が報告された（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。*日和見感染*による死亡又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。

血球減少症

貧血

全ザヌブルチニブ群では、ベースライン時に 602 例（37.6%）に*貧血*が認められた（Table 6）。計 251 例（15.7%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。87 例（5.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、24 例（1.5%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 3 件（0.2%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3

以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.50 人/100 人月及び 0.16 人/100 人月であった（Table 33）。*貧血*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（9.4%）（Figure 1）。治療下で発現した*貧血*を有する計 92 例（36.7%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、251 例中 202 例（80.5%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

全 CLL/SLL 群の被験者のうち、315 例（33.0%）にベースライン時に貧血が認められた（Table 6）。計 140 例（14.7%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。25 例（2.6%）にグレード 3 以上の事象が報告され、10 例（1.0%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 3 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.45 人/100 人月及び 0.07 人/100 人月であった（Table 33）。治療下で発現した*貧血*を有する計 40 例（28.6%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、140 例中 118 例（84.3%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

全 WM 群の患者のうち、173 例（64.1%）にベースライン時に*貧血*が認められた（Table 6）。計 51 例（18.9%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。29 例（10.7%）にグレード 3 以上の事象が報告され、5 例（1.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.53 人/100 人月及び 0.28 人/100 人月であった（Table 33）。治療下で発現した*貧血*を有する計 27 例（52.9%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、51 例中 44 例（86.3%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

BGB-3111-111 群の患者のうち、27 例（50.9%）にベースライン時に貧血が認められた（Table 6）。計 5 例（9.4%）に治療下で発現した*貧血*が 1 件以上報告された。1 例（1.9%）にグレード 3 以上の事象が報告され、重篤度基準を満たした被験者はいなかった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*貧血*の EAIR は、それぞれ 0.78 人/100 人月及び 0.15 人/100 人月であった（Table 33）。治療下で発現した*貧血*を有する計 3 例（60.0%）が、発現後 30 日以内に赤血球輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、5 例中 4 例（80.0%）で*貧血*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

好中球減少症

全ザヌブルチニブ群では、ベースライン時に 156 例（9.7%）に好中球減少症が認められた（Table 6）。計 476 例（29.7%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。329 例（20.5%）にグレード 3 以上の事象が報告され、34 例（2.1%）が重篤度基準を満たした（Table

2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 5 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.18 人/100 人月及び 0.72 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。*好中球減少症*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（19.7%）（Figure 1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する計 239 例（50.2%）が発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。グレード 3 以上の感染の大半では、先行して好中球減少症が認められなかった。*好中球減少症*の事象が 1 件以上認められた 476 例中 41 例（8.6%）にグレード 3 以上の感染の併発が報告された（Table 34）。データカットオフ日の時点で、476 例中 461 例（96.8%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

全 CLL/SLL 群の被験者のうち、90 例（9.4%）にベースライン時に*好中球減少症*が認められた（Table 6）。計 280 例（29.3%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。205 例（21.5%）にグレード 3 以上の事象が報告され、18 例（1.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 4 件（0.4%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.07 人/100 人月及び 0.71 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する計 145 例（51.8%）が発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、280 例中 272 例（97.1%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

全 WM 群の被験者のうち、38 例（14.1%）にベースライン時に好中球減少症が認められた（Table 6）。計 88 例（32.6%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。60 例（22.2%）にグレード 3 以上の事象が報告され、10 例（3.7%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 1 件（0.4%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.17 人/100 人月及び 0.70 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する計 44 例（50.0%）が発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、88 例中 86 例（97.7%）で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

BGB-3111-111 群の被験者のうち、7 例（13.2%）にベースライン時に好中球減少症が認められた（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 9 例（17.0%）に治療下で発現した*好中球減少症*が 1 件以上報告された。8 例（15.1%）にグレード 3 以上の事象が報告され、1 例（1.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード

3 以上の*好中球減少症*の EAIR は、それぞれ 1.60 人/100 人月及び 1.37 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。治療下で発現した*好中球減少症*を有する計 2 例（22.2%）が発現後 30 日以内に G-CSF 及びその他の骨髄増殖因子による支持療法を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、9 例全例で*好中球減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

血小板減少症

全ザヌブルチニブ群では、ベースライン時に 387 例（24.1%）に血小板減少症が認められた（Table 6 及び Table 2.7.4.1.3.2.1）。計 287 例（17.9%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。102 例（6.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、14 例（0.9%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 5 件（0.3%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.60 人/100 人月及び 0.19 人/100 人月であった（Table 33）。*血小板減少症*の初回発現率はザヌブルチニブの投与開始から 6 カ月以内が最も高かった（11.2%）（Figure 1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 26 例（9.1%）が発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、287 例中 220 例（76.7%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

全 CLL/SLL 群の被験者のうち、285 例（29.8%）にベースライン時に血小板減少症が認められた（Table 6）。計 147 例（15.4%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。46 例（4.8%）にグレード 3 以上の事象が報告され、7（0.7%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡に至った事象は認められず、投与中止に至った事象は 2 件（0.2%）認められた（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.47 人/100 人月及び 0.14 人/100 人月であった（Table 33）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 10 例（6.8%）が発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、147 例中 120 例（81.6%）で血小板減少症が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

全 WM 群の被験者のうち、36 例（13.3%）にベースライン時に血小板減少症が認められた（Table 6）。計 48 例（17.8%）に治療下で発現した*血小板減少症*が 1 件以上報告された。27 例（10.0%）にグレード 3 以上の事象が報告され、3 例（1.1%）が重篤度基準を満たした（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 0.51 人/100 人月及び 0.27 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 6 例（12.5%）が発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、48 例中 38 例（79.2%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

BGB-3111-111 群の被験者のうち、7 例（13.2%）にベースライン時に血小板減少症が認められた（Table 6）。計 11 例（20.8%）に治療下で発現した血小板減少症が 1 件以上報告された。5 例（9.4%）にグレード 3 以上の事象が報告され、重篤度基準を満たした患者はいなかった（Table 2.7.4.2.6.1.2.1、Table 2.7.4.2.6.2.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.3.1.1）。死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった（Table 2.7.4.2.6.4.1.1 及び Table 2.7.4.2.6.5.1.1）。全グレード及びグレード 3 以上の*血小板減少症*の EAIR は、それぞれ 1.96 人/100 人月及び 0.77 人/100 人月であった（Table 33 及び Table 2.7.4.2.8.4.1）。治療下で発現した*血小板減少症*を有する 1 例（9.1%）が発現後 30 日以内に血小板輸血を受けた（Table 2.7.4.2.9.4.1）。データカットオフ日の時点で、11 例中 5 例（45.5%）で*血小板減少症*が回復していた（Table 2.7.4.2.9.2.1）。

結論

ザヌブルチニブの開発は、イブルチニブなどの現在利用可能な治療薬には薬理学的に改善の余地があり、それにより臨床的有効性及び安全性の向上がもたらされるという仮説から始まった。本 SCS のデータから、特に心血管事象（心房細動／心房粗動及び高血圧）及び下痢など、第一世代の BTK 阻害薬のオフターゲット効果に関連する事象に関して、ザヌブルチニブはイブルチニブよりも安全性プロファイルが改善されていることが裏付けられている。

ザヌブルチニブの忍容性はおおむね良好であり、被験者群を問わず安全性プロファイルは一定であった。全被験者群を通して認められた有害事象は BTK 阻害薬及び B 細胞性腫瘍患者に特有の既知の毒性プロファイルと一致しており、従来の安全性評価によって容易にモニタリングや対処が可能で、かつ、ほとんどの場合可逆的であった。

本文書で示した有害事象の包括的解析では、新たな安全性シグナルや予期せぬ安全性シグナルは示されなかった。薬物動態及び薬力学プロファイル並びに優れた選択性から安全性プロファイルの改善が予測され、それは、**BGB-3111-302 試験のコホート 1**、**BGB-3111-304** 群、**BGB-3111-305** 群及び **BGB-3111-111** 群の結果並びに入手可能なすべての安全性データにより、裏付けられている。したがって、ザヌブルチニブにより、予定される適応症を有する成人患者の治療において既存の治療選択肢よりも安全性及び忍容性が改善され、ひいてはベネフィット・リスクバランスが改善される可能性がある。

8. 参考文献

Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's macroglobulinaemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10:1211-9.

BRUKINSA (zanubrutinib) [US Prescribing Information]. BeiGene; 2023.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.

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

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 (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

Hallek M, Cheson BD, Catoversusky 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.

Hallek M, Cheson BD, Catoversusky D, et al. Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy. 2013; e letter, published November 13, 2013.

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.

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

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

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

Owen RG, Pratt G, Auer RL, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160:171-6.

Tam CS, Grigg AP, Opat S, et al. The BTK inhibitor, BGB-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first in human trial. Blood. 2015;126(23):832.

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

1. 臨床概要における参考文献

臨床概要の各 Module にて引用した参考文献は以下のとおりである。また文献のコピーは Module 5.4 に添付した。

1.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要の参考文献

Module 2.7.1 の Section 4 に示した。

1.2. 臨床薬理の概要の参考文献

Module 2.7.2 の Section 6 に示した。

1.3. 臨床的有効性の概要の参考文献

Module 2.7.3（WM）の Section 8 及び Module 2.7.3（CLL-SLL）の Section 8 に示した。

1.4. 臨床的安全性の概要の参考文献

Module 2.7.4 の Section 8 に示した。

1.5. 個々の試験のまとめの参考文献

Module 2.7.6 の Section 19 に示した。