目次

略語一覧 6
臨床試験一覧 9
1. BGB-3111-105 試験（参考資料） 18
1.1. 概要 18
1.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 22
2. BGB-3111-104 試験（参考資料） 23
2.1. 概要 23
2.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 28
3. BGB-3111-107 試験（参考資料） 29
3.1. 概要 29
3.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 36
4. BGB-3111-108 試験（参考資料） 37
4.1. 概要 37
4.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 42
5. BGB-3111-112 試験（参考資料） 43
5.1. 概要 43
5.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 47
6. BGB-3111-113 試験（参考資料） 48
6.1. 概要 48
6.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 55
7. BGB-3111-103 試験（参考資料） 59
7.1. 概要 59
7.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 64
8. BGB-3111-106 試験（参考資料） 65
8.1. 概要 65
8.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 74
9. BGB-3111-302 試験（評価資料） 75
9.1. 概要 75
9.2. 有害事象 92
9.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 92
9.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 92
10. BGB-3111-111 試験（評価資料） 99
10.1. 概要 99
10.2. 有害事象 110
10.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 110
10.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 110
11. BGB-3111-AU-003 試験（評価資料） 128

11.1. 概要 128
11.2. 有害事象 141
11.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 141
11.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 141
12. BGB-3111-210 試験（評価資料） 154
12.1. 概要 154
12.2. 有害事象 160
12.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 160
12.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 160
13. BGB-3111-1002 試験（参考資料） 163
13.1. 概要 163
13.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 171
14. BGB-3111-206 試験（参考資料） 173
14.1. 概要 173
14.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 180
15. BGB-3111-214 試験（参考資料） 183
15.1. 概要 183
15.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 192
16. BGB-3111-304 試験（評価資料） 197
16.1. 概要 197
16.2. 有害事象 219
16.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 219
16.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 219
17. BGB-3111-305 試験（評価資料） 233
17.1. 概要 233
17.2. 有害事象 260
17.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 260
17.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 260
18. BGB-3111-205 試験（評価資料） 285
18.1. 概要 285
18.2. 有害事象 293
18.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧 293
18.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 293
19. 参考文献 297
20. APPENDIX 299

表目次

表 1： ザヌブルチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団） ...33
表 2： ザヌブルチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計解析（性別、年齢、BMI について調整）（薬物動態解析対象集団） ...33
表 3： 血漿中ザヌブルチニブの T_{max} の統計解析（薬物動態解析対象集団） ...34
表 4： 血漿中ザヌブルチニブ及び非結合ザヌブルチニブの薬物動態パラメータとベースラインでの肝機能パラメータの回帰分析（回帰係数［p 値］）（薬物動態解析対象集団） ...34
表 5： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-113 試験、安全性解析対象集団） ...56
表 6： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-113 試験、安全性解析対象集団） ...57
表 7： ザヌブルチニブの PK パラメータの要約 – 薬物動態解析対象集団 ...72
表 8： モキシフロキサシンの PK パラメータの要約– 薬物動態解析対象集団 ...72
表 9： 死亡の一覧（コホート 1 及びコホート 2）（BGB-3111-302 試験、組入れた全被験者） ...93
表 10： 死亡に至った有害事象の一覧（コホート 1 及びコホート 2）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団） ...96
表 11： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団） ...111
表 12： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団） ...117
表 13： 死亡の一覧（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団） ...120
表 14： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団） ...121
表 15： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団） ...122
表 16： 死亡の一覧（BGB-3111-AU-003 試験、安全性解析対象集団） ...142
表 17： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-AU-003 試験、安全性解析対象集団） ...148
表 18： 死亡の一覧（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団） ...161
表 19： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団） ...162
表 20： 死亡の一覧（BGB-3111-1002 試験、安全性解析対象集団） ...172
表 21： 死亡の一覧（BGB-3111-206 試験、安全性解析対象集団） ...181
表 22： 死亡の一覧（BGB-3111-214 試験、安全性解析対象集団） ...193
表 23： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-214 試験、安全性解析対象集団） ...195
表 24： 死亡の一覧、コホート 1（BGB-3111-304 試験、Intent-to-Treat 解析対象集団） ...220
表 25： 死亡の一覧、コホート 2（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団） ...224
表 26： 死亡の一覧、中国の治験実施施設の被験者（コホート 1a）（BGB-3111-304 試験、Intent-to-Treat 解析対象集団） ...225
表 27： 死亡に至った TEAE の一覧、コホート 1（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団） ...226
表 28： 死亡に至った TEAE の一覧、コホート 2（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団） ...232
表 29： 死亡の一覧（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団） ...261

表 30： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団）.....267
表 31： 死亡の一覧（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）.....294
表 32： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）.....295
表 33： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（コホート 1）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団）.....299
表 34： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（ザヌブルチニブを投与した被験者全例）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団）.....331
表 35： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別（コホート 1）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団）.....355
表 36： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別（ザヌブルチニブを投与した被験者全例）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団）.....368
表 37： 重篤な有害事象の一覧（コホート 1 及びコホート 2）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団）.....377
表 38： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-AU-003 試験、統合したパート 1 及びパート 2 の安全性解析対象集団、診断名別）.....425
表 39： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-AU-003 試験、統合したパート 1 及びパート 2 の安全性解析対象集団、診断名別）.....462
表 40： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-AU-003 試験、安全性解析対象集団）.....473
表 41： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別、基本語別、及び最も重症度の高いグレード別（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団）.....534
表 42： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別、基本語別、及び最も重症度の高いグレード別（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団）.....542
表 43： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団）.....546
表 44： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-1002 試験、安全性解析対象集団）.....554
表 45： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-206 試験、安全性解析対象集団）.....558
表 46： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-214 試験、安全性解析対象集団）.....565
表 47： 治療下で発現した有害事象、及び治療下で発現した有害事象＋治験薬投与期間終了後に発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別、コホート 1 及びコホート 2（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....573
表 48： 投与に関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別、コホート 1（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....622
表 49： 投与に関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別、ザヌブルチニブ群（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....631
表 50： 治療下で発現した有害事象、及び治療下で発現した有害事象＋治験薬投与期間終了後に発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別、中国の治験実施施設の被験者（コホート 1a）（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....640
表 51： 投与に関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別、、中国の治験実施施設の被験者（コホート 1a）（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....654
表 52： 重篤な TEAE の一覧（死亡に至ったものを除く）、コホート 1（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....660
表 53： 重篤な TEAE の一覧（死亡に至ったものを除く）、コホート 2（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....726

表 54： 重篤な TEAE の一覧（死亡に至った者を除く）、中国の治験実施施設の被験者（コホート 1a）（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）.....746
表 55： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団）.....760
表 56： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団）.....782
表 57： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団）.....792
表 58： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）.....892
表 59： 投与に関連のある有害事象：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）.....902
表 60： その他の重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）.....909

図目次

図 1： 時点間でのプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化（ΔΔQTcF）–パート B QT/QTc 集団.....71

略語一覧

略号又は専門用語	定義
AUC	濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性たん白質
BGB-3111	ザヌブルチニブ／zanubrutinib
BID	1 日 2 回投与
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
CR	完全奏効
CSR	治験総括報告書
CT	コンピュータ断層撮影
CYP	チトクロム P450
DBL	データベースロック日
DCO	データカットオフ日
DDI	薬物相互作用
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity
DOMR	主要緩和期間
DOR	奏効期間
ECG	心電図
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FL	濾胞性リンパ腫
HCL	ヘアリー細胞白血病
IGHV	免疫グロブリン重鎖可変領域
ITT	Intent-to-Treat
IRC	独立評価委員会
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

略号又は専門用語	定義
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）
LS	least squares
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MCL	マントル細胞リンパ腫
MR	小奏効
MZL	辺縁帯リンパ腫
MRD4	Undetectable minimal residual disease at $< 10^{-4}$ sensitivity
MRR	大奏効率
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	非ホジキンリンパ腫
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PET	陽電子放射断層撮影
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖たん白質
PK	薬物動態
PR	部分奏効
PR-L	リンパ球増加症を伴う部分奏効
PRO	患者報告アウトカム
QD	1 日 1 回投与
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula
RT	リヒター症候群
R/R	再発性又は難治性
SLL	小リンパ球性リンパ腫
$t_{1/2}$	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TN	未治療
VGPR	最良部分奏効

略号又は専門用語	定義
WM	Waldenström’s Macroglobulinemia、原発性マクログロブリン血症

臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
AME	BGB-3111-105	Module 5.3.1.1-1	PK、排出経路、代謝物の同定、安全性及び忍容性を評価する	第 1 相、非盲検、無作為化、単一群	ザヌブルチニブ 20 mg 放射性標識カプセル、及び 20 mg と 80 mg の非放射性標識カプセルを経口投与；320 mg QD	6 例（組入れて PK が評価可能であった被験者）	健康成人男性	1 日（単回投与）	完了 CSR 完了
DDI	BGB-3111-104	Module 5.3.2.2-1	リファンピシン（CYP3A 誘導剤）及びイトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）が PK、安全性及び忍容性に与える影響を評価する	第 1 相、非盲検、並行群、固定シーケンス試験	ザヌブルチニブ 20 mg 又は 80 mg カプセルを経口投与； **パート A**：投与 1 日目及び投与 10 日目に 320 mg QD **パート B**：投与 1 日目及び投与 6 日目に 20 mg QD 並びに、 **パート A**：投与 3～11 日目にリファンピシン 600 mg QD **パート B**：投与 3～7 日目にイトラコナゾール 200 mg QD	**パート A**：20 例（組入れて PK が評価可能であった被験者） **パート B**：18 例（組入れて評価可能であった被験者）	健康成人	**パート A**：11 日間（ザヌブルチニブを 2 回単回投与） **パート B**：7 日間（ザヌブルチニブを 2 回単回投与）	完了 CSR 完了
肝障害	BGB-3111-107	Module 5.3.2.2-2	軽度、中等度及び重度の肝障害被験者における PK を対照健康被験者と比較する、及び安全性と忍容性を評価する	第 1 相、非盲検、2 段階、単回投与試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与 80 mg、QD	29 例（組入れて PK が評価可能であった被験者）	肝障害のある成人及び健康成人	1 日（単回投与）	完了 CSR 完了

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
カクテル DDI	BGB-3111-108	Module 5.3.2.2-3	CYP3A（ミダゾラム）、CYP2C9（ワルファリン）、CYP2C19（オメプラゾール）、P-gp（ジゴキシン）及び BCRP（ロスバスタチン）の「カクテル」基質プローブを併用反復投与したときの DDI（安全性、忍容性、PK）を評価する	第 1 相、非盲検、固定シーケンス、反復投与試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与；投与 7～19 日目に 160 mg BID 及び 投与 1 日目及び投与 14 日目にミダゾラムとワルファリン 投与 3 日目及び投与 16 日目にジゴキシンとロスバスタチン 投与 5 日目及び投与 18 日目にオメプラゾール	18 例（組入れて PK が評価可能であった被験者）	健康成人男性	19 日間（ザヌブルチニブ BID 投与は 13 日間）	完了 CSR 完了
DDI	BGB-3111-112	Module 5.3.2.2-5	リファブチン（中程度の CYP3A 誘導剤）が PK に与える影響；安全性及び忍容性を評価する	第 1 相、非盲検、固定シーケンス試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与；投与 1 日目及び投与 11 日目の空腹時に 320 mg QD 及び、 リファブチン 300 mg QD を投与 3～10 日目に食事と共に投与、及び投与 11 日目に空腹時に投与	13 例（組入れて PK が評価可能であった被験者）	健康成人男性	11 日間（ザヌブルチニブ単回投与を 2 回）	完了 CSR 完了

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
DDI	BGB-3111-113	Module 5.3.2.2-6	中程度の CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム、フルコナゾール）と併用したときの DDI と強力な CYP3A 阻害剤（クラリスロマイシン、ボリコナゾール）と併用したときの DDI、安全性及び忍容性を評価する	第 1 相、非盲検、無作為化試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与； **サイクル 1**：CYP3A 阻害剤投与前に 320 mg QD； 中程度の CYP3A 阻害薬と共に 80 mg BID 強力な CYP3A 阻害剤と共に 80 mg QD **サイクル 2～6**： 160 mg BID 又は 320 mg QD	26 例（組入れて PK が評価可能であった被験者）	R/R WM、CLL/SLL、MCL 又は MZL の成人患者	サイクル 1（30 日間）及びサイクル 2～6（1 サイクル 28 日間）	完了 CSR 完了
食事の影響	BGB-3111-103	Module 5.3.3.4-1	食事が PK、安全性及び忍容性に与える影響を評価する	第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与；空腹時、低脂肪食摂取時、又は高脂肪食摂取時；320 mg QD	18 例（組入れた被験者。PK が評価可能であった被験者は 14 例）	健康成人	15 日間（単回投与 3 回）	完了 CSR 完了

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
TQT	BGB-3111-106	Module 5.3.4.1-2	**パート A：**治療用量を超える用量を投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する **パート B：**ザヌブルチニブが Fridericia 補正 QT 間隔、心拍数、PR 間隔と QRS 間隔、PK に与える影響、及び安全性と忍容性を評価する	第 1 相、2 部構成、無作為化、プラセボ対照又はモキシフロキサシン対照 TQT 試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与； **パート A**：480 mg QD **パート B**：160 mg QD 及び 480 mg QD プラセボ（パート A とパート B） モキシフロキサシン 400 mg（パート B）	**パート A：**8 例（組入れた被験者。PK が評価可能であった被験者は 6 例） **パート B：**32 例（組入れて PK が評価可能であった被験者）	健康成人	**パート A：**1 日間（ザヌブルチニブ単回投与） **パート B：**22 日間（ザヌブルチニブ単回投与を 2 回）	完了 CSR 完了
有効性及び安全性	BGB-3111-302	Module 5.3.5.1 (WM)-1, 5.3.5.1 (WM)-2	有効性を CR 又は VGPR 率、MRR、DOR、PFS、治療開始のきっかけとなった症状が消失した頻度、抗リンパ腫作用に基づいて評価する；安全性及び忍容性を評価する	第 3 相、無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同試験	**ザヌブルチニブ** 80 mg カプセルを経口投与；160 mg BID **イブルチニブ** 140 mg カプセルを経口投与；420 mg QD	229 例（組入れた被験者）	R/R 又は TN WM の成人患者	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終了まで**ザヌブルチニブ**又は**イブルチニブ**を投与する	完了 主要解析の中間 CSR（DCO：2019 年 8 月 31 日） CSR 完了（最終 DBL は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
安全性、有効性、及び PK	BGB-3111-111	Module 5.3.5.2 (WM)-1	安全性、忍容性、PK、PD を評価し、有効性を ORR、CR 率、PFS、DOR、TTR、及び OS に基づいて評価する	日本で行われた第 1/2 相、非盲検、単一群、2 部構成試験	ザヌブルチニブ 80 mb カプセルを経口投与；**パート 1**：1 日目に 160 mg QD。24 時間のウォッシュアウト後、160 mg BID **パート 2**：160 mg BID	**パート 1：**6 例（組入れた被験者） **パート 2：**47 例（組入れた被験者）	**パート 1：**R/R MCL、WM、MZL 又は FL の成人患者 **パート 2：**R/R MCL、TN 若しくは R/R CLL/SLL 又は TN 若しくは R/R WM の成人患者	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、治験責任医師の判断又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続	継続中 中間 CSR（DCO：2022 年 5 月 10 日）
安全性、PK、及び用量選択	BGB-3111-AU-003	Module 5.3.5.2 (WM)-2	安全性、忍容性、PK、用量選択、PBMC における阻害作用、及び予備的な抗腫瘍活性を評価する	第 1/2 相、非盲検、単一群、2 部構成、用量漸増及び用量拡大試験	ザヌブルチニブ 20 mg カプセル又は 80 mg カプセルを経口投与；**パート 1**：40 mg QD、80 mg QD、160 mg QD、320 mg QD、160 mg BID **パート 2**：320 mg QD 又は 160 mg BID	**パート 1：**17 例（組入れた被験者） **パート 1 及び 2：**385 例（組入れた被験者）	R/R 若しくは TN MCL、CLL/SLL、WM 又は RT の成人患者； R/R HCL、DLBCL、FL 又は、MZL の成人患者	疾患進行、不耐性又は死亡、同意撤回、追跡不能、治験責任医師の判断、又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続	完了 CSR 完了

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
有効性及び安全性	BGB-3111-210	Module 5.3.5.2 (WM)-3	MRR、VGPR+CR の割合、ORR、PFS、DOMR、TTR、治療開始のきっかけとなった症状が消失した頻度、抗リンパ腫効果に基づいて有効性を評価する；安全性及び忍容性を評価する	第 2 相、単一群、非盲検試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与：160 mg BID	44 例（組入れた被験者）	R/R WM の成人患者	最長 3 年間、若しくは、疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続	完了 CSR 完了
安全性、PK、及び用量選択	BGB-3111-1002	Module 5.3.5.2 (WM)-4	**パート I：**安全性、忍容性、用量選択、PK 及び PBMC における阻害作用を評価する **パート II：**予備的な抗腫瘍活性、安全性、忍容性及び PK を評価する	第 1 相、単一群、非盲検、2 部構成、用量安全性評価及び用量拡大試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与： **パート I**：320 mg QD 又は 160 mg BID **パート II**：160 mg BID	**パート I：**21 例（組入れた被験者） **パート II：**23 例（組入れた被験者）	**パート I：**R/R B 細胞性リンパ系腫瘍の成人患者 **パート II：**R/R FL 又は MZL の成人患者	最長 3 年間、若しくは、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終了まで投与を継続	完了 CSR 完了
有効性及び安全性	BGB-3111-206	Module 5.3.5.2 (WM)-5	ORR、PFS、TTR、DOR に基づいて有効性を評価する；安全性及び忍容性を評価する	第 2 相、単一群、非盲検試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与：160 mg BID	86 例（組入れた被験者）	R/R MCL の成人患者	最長 3 年間、若しくは、疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続,	完了 CSR 完了

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
有効性、安全性、及び PK	BGB-3111-214	Module 5.3.5.2 (WM)-6	ORR、PFS、OS、DOR、TTR、治療失敗までの時間、MZL の次のラインの治療開始までの時間、PRO に基づいて有効性を評価する；安全性及び PK を評価する	第 2 相、単一群、非盲検試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与；160 mg BID	68 例（組入れた被験者）	R/R MZL の成人患者	疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続	完了 CSR 完了
長期的な安全性及び有効性	BGB-3111-LTE1	Module 5.3.5.2 (WM)-7, 5.3.5.2 (WM)-8, 5.3.5.2 (WM)-9	長期的な安全性を評価する；PFS、DOR 及び OS に基づいて長期的な有効性を評価する	非盲検、長期延長試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与：親試験の 160 mg BID 又は 320 mg QD	412 例 [a]	BeiGene のザヌブルチニブに関する親試験に組入れたことがある B 細胞性腫瘍の成人患者	疾患進行、許容できない毒性、死亡、新たな抗腫瘍治療の開始、同意撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続	継続中 安全性の叙述

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
有効性及び安全性	BGB-3111-304	Module 5.3.5.1 (CLL)-2, 5.3.5.1 (CLL)-3	PFS、ORR、OS、DOR、PRO、MRD4 検出不能率（コホート 3 のみ）に基づいて有効性を評価する；安全性及び PK を評価する	第 3 相、無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同試験	**ザヌブルチニブ** 80 mg カプセルを経口投与：160 mg BID **ベンダムスチン**静脈内投与；6 サイクルにわたり各サイクルで最初の 2 日間 90 mg/m^2/day を投与 **リツキシマブ**静脈内投与；サイクル 1 の投与 0 日目に 375 mg/m^2、サイクル 2～6 の投与 1 日目に 500 mg/m^2	670 例（コホート 1、1a 及び 2 に組入れた被験者）	TN CLL/SLL の成人患者	**ザヌブルチニブ**：許容できない毒性又は疾患進行まで投与を継続 **ベンダムスチン**又は**リツキシマブ**：6 サイクルまで投与（1 サイクル 28 日間）	継続中 中間 CSR 1) DCO：2021 年 5 月 7 日（PFS の中間解析） 2) DCO：2022 年 10 月 31 日（OS の最終解析）
有効性及び安全性	BGB-3111-305	Module 5.3.5.1 (CLL)-4, 5.3.5.1 (CLL)-5, 5.3.5.1 (CLL)-6	ORR、PFS、DOR、治療失敗までの時間、PR-L 以上の割合、OS、PRO に基づいて有効性を評価する；安全性を評価する	第 3 相、無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同試験	**ザヌブルチニブ** 80 mg カプセルを経口投与：160 mg BID **イブルチニブ** 140 mg カプセルをローカルの処方ガイドラインに従って経口投与；420 mg QD（現行の処方ガイダンスに従い一般に使用される投与レジメン）	652 例（組入れた被験者）	R/R CLL/SLL の成人患者	**ザヌブルチニブ**又は**イブルチニブ**の投与は、疾患進行、許容できない毒性又は死亡、同意撤回、妊娠、新規抗がん治療の開始、又は治験薬の中断が 28 日を超えるかのいずれかが生じるまで継続	継続中 中間 CSR 1) DCO：2020 年 12 月 31 日（ORR の中間解析） 2) DCO：2021 年 12 月 1 日（ORR の最終解析） 3) DCO：2022 年 8 月 8 日（PFS の最終解析）

試験の種類	試験番号	試験報告書の場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬、投与レジメン、投与経路	被験者数	健康な被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の状況、報告の種類
有効性及び安全性	BGB-3111-205	Module 5.3.5.2 (CLL)-10	ORR、PFS、TTR、DOR に基づいて有効性を評価する：安全性及び忍容性を評価する	第 2 相、単一群、非盲検試験	ザヌブルチニブ 80 mg カプセルを経口投与：160 mg BID	91 例（組入れた被験者）	R/R CLL/SLL の成人患者	最長 3 年間、若しくは疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回又は治験依頼者による試験終了まで投与を継続	完了 CSR 完了

1. BGB-3111-105 試験（参考資料）

1.1. 概要

治験の標題：健康男性被験者を対象として、[^{14}C]-BGB-3111 を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する第 1 相臨床試験	
治験薬：BGB-3111	
治験依頼者：BeiGene USA, Inc.	
治験責任医師：[redacted], MD	
治験実施施設：Covance Clinical Research Unit, Inc., 3402 Kinsman Boulevard, Madison, Wisconsin 53704	
公表文献：なし	
治験期間： 2017 年 3 月[redacted]日（最初の被験者からの同意取得日）から 2017 年 4 月 18 日（治験薬投与後の最終来院日）	**開発の相：** 第 1 相
目的： 本試験の主要目的は以下のとおりであった： • 健康男性被験者に[^{14}C]-BGB-3111 を 320 mg（約 200 µCi）単回経口投与し、マスバランス及び排泄経路を特定する。 • [^{14}C]-BGB-3111 を使用して BGB-3111 単回投与時の薬物動態（PK）を評価する。 • 全放射能の全血中濃度及び血漿中濃度を測定する。 • 全放射能の尿中回収率及び糞便中回収率を測定する。 本試験の副次的目的は以下のとおりであった： • [^{14}C]-BGB-3111 の血漿中、尿中、糞便中代謝物の特性を解析し同定する。 • BGB-3111 及び／又は BGB-3111 の主な代謝物の血漿中濃度及び尿中濃度を測定する。 • BGB-3111 の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、[^{14}C]-BGB-3111 を 320 mg（約 200 µCi）健康男性被験者に単回経口投与し、吸収、代謝及び排泄を評価する非盲検、非無作為化試験であった。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：6 例 解析時：6 例	
診断及び主な選択基準： 被験者は 18 歳以上 65 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下の健康な男性であった。本試験にはアジア系移民一世の被験者 2 例が登録された。	
被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：	

被験者には投与 1 日目に、[^{14}C]-BGB-3111 を約 200 μCi 含む 20 mg カプセル 1 個（ロット番号 [redacted]）、非放射性標識 BGB-3111（ロット／バッチ番号 [redacted]）の 20 mg カプセル 3 個、及び非放射性標識 BGB-3111（ロット／バッチ番号 [redacted]）の 80 mg カプセル 3 個を[^{14}C]-BGB-3111 320 mg として単回経口投与した。

投与期間（治療期間）：

スクリーニング：最長 27 日間（投与-28 日目から投与-2 日目）

投与期間：最長 13 日間（投与-1 日目から投与 7～12 日目）

評価基準：

薬物動態：

BGB-3111 の血漿中濃度、並びに血漿中及び全血中の全放射能に基づき、以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析で導出した：最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（T_{max}）、無限時間まで外挿された血中濃度-時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から最終定量可能時間までの AUC（AUC_{0-t}）、終末相における見かけの消失速度定数（λ_z）、終末相における見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの全身血漿クリアランス（CL/F；BGB-3111 のみについて算出）、終末相における見かけの分布容積（V_z/F；BGB-3111 のみについて算出）、全血中全放射能の $AUC_{0-\infty}$／血漿中全放射能の $AUC_{0-\infty}$、血漿中非放射性標識 BGB-3111 の $AUC_{0-\infty}$／血漿中全放射能の $AUC_{0-\infty}$。

更に、BGB-3111 及び／又は BGB-3111 の主な代謝物の尿中濃度及び糞便中濃度、並びに全放射能の尿中濃度及び糞便中濃度に基づき、各被験者の PK パラメータを算出した：各サンプリング間隔の尿中排泄量（A_{eu}）、累積尿中排泄量（Cum A_{eu}）、腎クリアランス（CL_R）、各サンプリング間隔に尿中排泄された薬物又は放射線量のパーセンテージ（$\%F_{eu}$）、尿中排泄された薬物又は放射線量の累積パーセンテージ（Cum $\%F_{eu}$）、各サンプリング間隔の糞便中排泄量（A_{ef}）、糞便中累積排泄量（Cum A_{ef}）、各サンプリング間隔に糞便中排泄された放射線量のパーセンテージ（$\%F_{ef}$）、及び糞便中排泄された放射線量の累積パーセンテージ（Cum $\%F_{ef}$）。

安全性：

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査（臨床化学パネル、全血算［CBC］、及び尿検査）、バイタルサイン測定、12 誘導心電図（ECG）測定、身体検査に基づいて評価した。

統計手法：

薬物動態：

PK パラメータの要約統計量を算出した。仮説を評価する正式な統計解析は行っていない。

安全性：

すべての有害事象を一覧で提示した。治療下で発現した有害事象（TEAE）を重度別及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査所見、バイタルサイン、心電図データは一覧及び／又は要約した。

要約－結論

薬物動態の結果：

被験者 6 例を試験に登録し、全員が試験を完了した。6 例全員を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

[^{14}C]-BGB-3111（約 200 μCi）を含む BGB-3111 320 mg を単回経口投与したとき、BGB-3111 の血漿中濃度-時間プロファイルは急速な吸収という特徴を示し、T_{max} 中央値は投与後 1.06 時間（範囲：1.00～2.00 時間）であった。BGB-3111 の血漿中濃度は C_{max} 到達後低下し、$t_{1/2}$ 幾何平均は 5.54 時間であった。

C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の被験者間ばらつきは低度から中程度であり、血漿中濃度の幾何変動係数（CV%）の範囲は 18.4～23.6%であった。

[^{14}C]-BGB-3111（約 200 μCi）を含む BGB-3111 320 mg を単回経口投与した後、全放射能は血漿及び全血中に迅速に現れ、T_{max} 中央値は血漿中で投与後 2.00 時間、全血中で投与後 1.50 時間であった。C_{max} 到達後は血漿でも全血でも全放射能は低下し、$t_{1/2}$ 幾何平均値はそれぞれ 46.7 時間と 44.4 時間であった。

1 例（被験者 106）では、血漿中で投与後 96～168 時間、全血中で投与後 72～120 時間で全放射能濃度が定量可能であったが、その他の被験者では、これらの時点で血漿中でも全血中でも全放射能濃度は定量限界未満（BLQ）であった。この結果、この被験者では全放射能の $t_{1/2}$ 幾何平均値は血漿中で 148 時間、全血中で 98.2 時間となり、他の被験者と比べるとそれぞれ 2.7 倍超、2.3 倍超となった。また、この被験者では血漿中及び全血中の全放射能の $AUC_{0-\infty}$値も高く（それぞれ 44,900 h·ng eq/g と 32,300 h·ng eq/g）、他の被験者の約 2 倍であった（これらの値について外挿による $AUC_{0-\infty}$のパーセンテージ［$\%AUC_{extrap}$］は 30%超）。この被験者における血漿中 BGB-3111 の PK パラメータは他の被験者と一致していた。

全放射能の全身曝露量（$AUC_{0-\infty}$幾何平均値で評価）は、全血中より血漿中の方が多かった。血中全放射能の $AUC_{0-\infty}$幾何平均値と血漿中全放射能の $AUC_{0-\infty}$幾何平均値の比は 0.773 であり、放射能と赤血球の関連性は低いことが示された。血中全放射能の AUC_{0-t} 幾何平均値と血漿中全放射能の AUC_{0-t} 幾何平均値の比は 0.705 であり、この値も放射能と赤血球の関連性が低いことを示した。

血漿中全放射能の曝露量（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}）の幾何平均値は、血漿中 BGB-3111 の曝露量の幾何平均値よりも高かった。血漿中 BGB-3111 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値と全放射能の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 0.119、血漿中 BGB-3111 の AUC_{0-t}の幾何平均値と全放射能の AUC_{0-t} の幾何平均値の比は 0.155 で、BGB-3111 は広範囲に代謝され、ほとんどの全放射能は BGB-3111 代謝物と関連することが示された。

血漿中及び全血中の全放射能について C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の被験者間ばらつきは低度から高度であり、CV%は 11.1～43.8%の範囲であった。

[^{14}C]-BGB-3111（約 200 μCi）を含む BGB-3111 320 mg を単回経口投与したとき、最終回収間隔までに、平均で用量の 87.1%が糞便中、7.57%が尿中で回収された。投与された放射能のほとんど（88.2%）が投与後最初の 72 時間で回収された。尿中の放射能値は投与後 120～144 時間までにすべての被験者で BLQ となったが、糞便中の放射能値は最後の回収間隔まですべての被験者で定量可能であった。尿検体及び糞便検体における放射能の全体の平均回収率は 264 時間の試験で 94.6%であり、個別の被験者での回収率は 88.7～108%の範囲であった。

被験者 2 例で全放射能回収率が 90%未満であり、投与 12 日目までに退院の放射能回収基準を満たさなかった。すべての被験者から、最長投与 12 日目までの尿検体及び糞便検体を回収した。

BGB-3111 未変化体の尿中回収率は 0.397%であるのに対し、全放射能の尿中回収率は 7.57%であった。この結果は、尿中排泄される放射能の大半は BGB-3111 代謝物由来のものである

ことを示しており、BGB-3111 では広範な代謝が観察されることと一致している。BGB-3111 の CL_R 幾何平均値は 0.502 L/h であった。

安全性の結果：

試験中 4 例（66.7%）で合計 13 件の TEAE が報告され、これらの TEAE はすべて軽度と評価された。被験者 2 例（33.3%）では、治験薬と関連があるかもしれないと判断された TEAE が 2 件報告されたが、残りの 11 件の TEAE は治験薬と関連がある可能性は低い又は関連はないと判断された。

器官別大分類（SOC）別で最も高頻度で報告された TEAE は胃腸障害であり、被験者 4 例（66.7%）で合計 9 件の胃腸障害 TEAE が報告された。これらの TEAE はいずれも治験薬と関連がある可能性は低い又は関連はないと評価された。

SOC 別で次に高頻度で報告された TEAE は神経系障害で、被験者 2 例（33.3%）で浮動性めまいの TEAE が報告され、治験責任医師はこれらの TEAE は治験薬と関連があるかもしれないと評価した。これらの TEAE は投与 1 日目の投与後まもなく生じ、併用薬を使用せずに同日中に消失した。

試験中の他の TEAE については、治験責任医師はいずれも治験薬に関連がある可能性は低い又は関連はないと評価した。

試験中、臨床化学、CBC、尿検査、バイタルサイン、心電図、身体検査で臨床的に意味のある所見はなかった。

結論

- [^{14}C]-BGB-3111（約 200 μCi）を含む BGB-3111 320 mg を単回経口投与したとき、BGB-3111 は急速に吸収され、T_{max} 中央値は 1.06 時間、血漿中 BGB-3111 の $t_{1/2}$ 幾何平均値は 5.54 時間であった。
- 全放射能は血漿中でも全血中でも迅速に現れ、T_{max} 中央値はそれぞれ 2.0 時間と 1.5 時間、全放射能の $t_{1/2}$ 幾何平均値はそれぞれ 46.7 時間と 44.4 時間であった。
- $AUC_{0-\infty}$に基づくと、血漿中 BGB-3111 未変化体は全放射能の約 12%であった。
- 投与後 264 時間までの全放射能の尿中平均回収率と糞便中平均回収率は 94.6%で、87.1%は糞便、7.57%は尿で排泄された。放射能の大半は最初の 72 時間のうちに回収された。
- [^{14}C]-BGB-3111（約 200 μCi）を含む BGB-3111 320 mg を単回経口投与したとき、試験中の忍容性は良好であった。

1.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

2. BGB-3111-104 試験（参考資料）

2.1. 概要

治験の標題：健康被験者を対象として、CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールが BGB-3111 の薬物動態に与える影響を評価する非盲検、並行群間、固定シーケンス第 1 相臨床試験	
被験薬：BGB-3111	
治験依頼者：BeiGene USA, Inc.	
治験責任医師：[redacted], MD, WCCT Global, Cypress, CA, United States	
公表文献：なし	
治験期間： 2017 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者からの同意取得日）から 2017 年 11 月 [redacted] 日（治験薬投与後の最終来院日）	**開発の相：** 第 1 相

目的：

本試験の主要目的は以下のとおりであった：

- 健康被験者を対象として、チトクロム P450（CYP）3A の強力な誘導剤であるリファンピシンが BGB-3111 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- 健康被験者を対象として、強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールが BGB-3111 の PK に及ぼす影響を評価する。

本試験の副次的目的は以下のとおりであった：

- 健康被験者にリファンピシン又はイトラコナゾールと BGB-3111 を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、健康な男女の被験者を対象としてパート A とパート B の 2 部構成で行われた非盲検、並行群間、固定シーケンス試験であった。パート A では、定常状態のリファンピシンによる CYP3A 誘導が単回投与した BGB-3111 の PK に及ぼす影響、パート B では、定常状態のイトラコナゾールによる CYP3A 阻害が単回投与した BGB-3111 の PK に及ぼす影響を評価した。

被験者数（計画時及び解析時）：

試験を完了した被験者として 36 例（各パートで 18 例ずつ）を確保するために、約 40 例（各パートで 20 例ずつ）を登録する予定とした。パート A では 20 例が試験に登録し、19 例が試験を完了し、パート B では 18 例が試験に登録し、17 例が試験を完了した。人種別には、約 3 分の 1 の被験者をアジア系、約 3 分の 2 の被験者を非アジア系とする予定とした。パート A でもパート B でも 8 例がアジア系であった。パート A とパート B のすべての被験者を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：

被験者は 18 歳以上 65 歳以下で、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下のアジア系移民一世と二世及び非アジア系の健康な男女であった。アジア系移民一世と二世は、生物

学的な両親又は生物学的な祖父母 4 名が東アジアのいずれかの国（中国、日本、韓国、台湾、香港、モンゴル、カンボジア、又はベトナム）で生まれた個人、非アジア系は、生物学的な両親及び生物学的な祖父母 4 名が生まれた国が上記の東アジアの国のいずれでもない個人と定義した。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

BGB-3111 の用量は 80 mg と 20 mg で、カプセルで経口投与した。ロット番号は 80 mg BGB-3111 が [redacted]、20 mg は [redacted] であった。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

リファンピシンの用量は 300 mg で、カプセル（ロット番号 3153475）として経口投与した。イトラコナゾールの用量は 100 mg で、カプセル（ロット番号 17BG306X）として経口投与した。

投与期間（治療期間）：

パート A では、被験者に投与 1 日目と投与 10 日目に BGB-3111 320 mg を単回経口投与し、投与 3～11 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。

パート B では、被験者に投与 1 日目と投与 6 日目に BGB-3111 20 mg を単回経口投与し、投与 3～7 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。

評価基準：

薬物動態：

血漿中 BGB-3111 濃度を測定するために血液検体を採取した。測定した PK パラメータは、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-12}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、最終定量可能時間から無限時間までの外挿による血漿中濃度-時間曲線下面積のパーセンテージ（$\%AUC_{extrap}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、見かけの終末相の消失速度定数（λ_z）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、見かけの終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの総経口クリアランス（CL/F）、及び見かけの終末相消失期の分布容積（V_z/F）であった。

安全性：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、身体検査、体重。

統計手法：

パート A とパート B について、人種カテゴリー別（アジア系、非アジア系、アジア系＋非アジア系）に、すべての血漿中 BGB-3111 濃度データ及び導出した PK パラメータを要約する。

試験の各パートについて BGB-3111 の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} を対数変換し、投与を固定効果、被験者をランダム効果とした混合モデルで解析した。

AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を比較するために、幾何平均比（GMR）の推定値、及び対応する 90% CI を以下のとおり導出した：

- パート A：BGB-3111 とリファンピシンの併用投与（試験）と BGB-3111 単剤投与（参照）の比較
- パート B：BGB-3111 とイトラコナゾールの併用投与（試験）と BGB-3111 単剤投与（参照）の比較

試験治療と参照治療について、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗（LS）平均を算出し、試験治療と参照治療の平均差を算出した。混合モデルの残差分散を使用して、試験治療と参照治療の差について 90% CI を算出した。この値を逆変換して、参照治療に対する試験治療の比の幾何 LS 平均、点推定値、及び 90%CI を得た。

AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、対数正規分布に基づき被験者内変動係数（CV_W）を算出した。

要約－結論

薬物動態の結果：

パート A：

投与 1 日目の BGB-3111 320 mg の単剤投与及び投与 10 日目のリファンピシン 600 mg との併用投与では、t_{max} 中央値は投与後 2.00 時間であった。血漿中 BGB-3111 濃度は、C_{max} 到達後、二相性に低下すると考えられた。統計解析で、BGB-3111 の全身曝露量は、BGB-3111 320 mg とリファンピシン 600 mg の併用投与の方が、BGB-3111 320 mg の単剤投与より有意に少ないことが示され、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の幾何 LS 平均は約 93%低く（AUC_{0-t}については GMR、7.096；90% CI、5.878～8.565%［値は BGB-3111 単剤投与で 3361 ng•h/mL、リファンピシンと併用投与で 238.5 ng•h/mL］；$AUC_{0-\infty}$については GMR、7.400；90% CI、6.016～9.102%［値はそれぞれ 3524 ng•h/mL、260.7 ng•h/mL］）、C_{max} は約 92%低かった（GMR、7.911；90% CI、6.612～9.467%［値はそれぞれ 532.1 ng/mL、42.10 ng/mL］）。

このことは、AUC_{0-t} で 14.1 分の 1、$AUC_{0-\infty}$ で 13.5 分の 1、C_{max} で 12.6 分の 1 に曝露量が減少したことを意味する。BGB-3111 の見かけの $t_{1/2}$ 幾何平均値は、BGB-3111 320 mg とリファンピシン 600 mg の併用投与のほうが、BGB-3111 320 mg の単剤投与よりも数値的に小さく、それぞれ 4.81 時間と 6.79 時間であった。幾何変動係数（CV）%で評価すると、$t_{1/2}$ のばらつきは著明であった（投与 1 日目に 53.8%、投与 10 日目に 91.3%）。全般に CV_W%で評価すると、被験者内でのばらつきは 3 種類の主要パラメータすべてで中程度であった（AUC_{0-t} で 35.47%、$AUC_{0-\infty}$ で 36.87%、及び C_{max} で 33.73%）。

投与 1 日目の BGB-3111 320 mg の単剤投与でも投与 10 日目のリファンピシン 600 mg との併用投与でも、AUC と C_{max} はアジア系被験者と非アジア系被験者の間で明らかな差はなく、アジア系被験者と非アジア系被験者で、投与 1 日目の AUC_{0-t} 幾何平均値はそれぞれ 3415 ng•h/mL、3326 ng•h/mL；$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3459 ng•h/mL、3411 ng•h/mL；C_{max} はそれぞれ 543 ng/mL、525 ng/mL であり、投与 10 日目の AUC_{0-t} 幾何平均値はそれぞれ 199.7 ng•h/mL、268.5 ng•h/mL；$AUC_{0-\infty}$は 212.9 ng•h/mL、293.1 ng•h/mL；C_{max} は 40.8 ng/mL、43.0 ng/mL であった。

パート B：

投与 1 日目の BGB-3111 20 mg の単剤投与と投与 6 日目のイトラコナゾール 200 mg との併用投与では、t_{max} 中央値はそれぞれ投与後 1.50 時間と 2.00 時間であった。血漿中 BGB-3111 濃度は C_{max} 到達後、二相性に減少すると考えられ、見かけの終末相消失期は全般に BGB-3111 20 mg の単剤投与では 1.50～6.00 時間後、イトラコナゾール 200 mg との併用投与では 3.00～23.9 時間後に開始すると考えられた。統計解析で、BGB-3111 の全身曝露量は、BGB-3111 20 mg とイトラコナゾール 200 mg の併用投与のほうが BGB-3111 20 mg の単剤投与より有意に多いことが示され、AUC_{0-t} の幾何 LS 平均は約 286%高く（GMR、386.2；90% CI、350.1～425.9%［値は単剤投与で 176.1 ng•h/mL、併用投与で 680.2 ng•h/mL］）、$AUC_{0-\infty}$は約 278%高く（GMR、377.6；90% CI、343.5～415.0%［値はそれぞれ 183.6 ng•h/mL、693.4

ng•h/mL］）、C_{max}は約 157%高かった（GMR、256.5；90% CI、226.2～290.8%［値はそれぞれ 47.53 ng/mL、121.9 ng/mL］）。このことは、曝露量はAUC_{0-t}では 3.9 倍、$AUC_{0-\infty}$では 3.8 倍、C_{max}では 2.6 倍になったことを意味する。BGB-3111 の見かけの$t_{1/2}$幾何平均値は、BGB-3111 20 mg とイトラコナゾール 200 mg の併用投与のほうが BGB-3111 20 mg の単剤投与よりも数値的に大きく、それぞれ 4.28 時間と 2.17 時間であった。幾何 CV%で評価すると、$t_{1/2}$のばらつきは投与 1 日目には 18.2%と小さく、投与 6 日目には 44.6%と大きかった。ただし、BGB-3111 の終末相の消失期は 20 mg の投与では完全には把握できなかった可能性があり、イトラコナゾールとの併用でみられた$t_{1/2}$の延長は注意して解釈する必要がある。全般にCV_W%で評価すると、被験者内ばらつきは 3 種類の主要パラメータすべてで軽度であった（AUC_{0-t}で 17.02%、$AUC_{0-\infty}$で 16.41%、C_{max}で 21.94%）。

投与 1 日目の BGB-3111 20 mg の単剤投与と投与 6 日目のリファンピシン 200 mg との併用投与では、AUC とC_{max}はアジア系被験者と非アジア系被験者の間で明らかな差はなかった（投与 1 日目のAUC_{0-t}幾何平均値はそれぞれ 166.4 ng•h/mL、184.3 ng•h/mL；$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 173.8 ng•h/mL、191.9 ng•h/mL；C_{max}はそれぞれ 50.1 ng/mL、45.6 ng/mL；投与 6 日目のAUC_{0-t}幾何平均値はそれぞれ 679.0 ng•h/mL、681.1 ng•h/mL；$AUC_{0-\infty}$は 694.3 ng•h/mL、692.7 ng•h/mL；C_{max}はそれぞれ 124 ng/mL、120 ng/mL）。

安全性の結果：

パート A では合計 6 例（30.0%）で 11 件の治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告され、2 例で BGB-3111 320 mg 単剤投与後に 3 件、4 例でリファンピシン 600 mg、1 日 1 回投与後に 6 件、2 例で BGB-3111 320 mg＋リファンピシン 600 mg、1 日 1 回の併用投与後に 2 件が報告された。

パート B では合計 5 例（27.8%）で 5 件の TEAE が報告され、2 例で BGB-3111 20 mg 単剤投与後に 2 件、3 例でイトラコナゾール 200 mg、1 日 1 回投与後に 3 件が報告されたが、BGB-3111 20 mg＋イトラコナゾール 200 mg、1 日 1 回の併用投与後には TEAE の報告はなかった。

器官別大分類別で最も高頻度であったのは胃腸障害であった。パート A でもパート B でも、重篤な有害事象の報告はなく、TEAE が原因で中止した被験者もいなかった。すべての TEAE が試験終了までに消失した。

パート A では、1 件の TEAE（上気道感染）は BGB-3111 に関連があると判断され、2 件の TEAE（着色尿と便秘）はリファンピシンと関連があると判断された。パート B では、BGB-3111 又はイトラコナゾールと関連があると判断された TEAE はなかった。

重症度については、パート A で報告された TEAE はいずれもグレード 1、パート B ではグレード 1 又はグレード 2 であった。いずれのパートでも、グレード 2 を超える重症度の TEAE が報告された被験者はいなかった。

全体に最も高頻度で報告された TEAE は下痢であり、パート A では BGB-3111 320 mg＋リファンピシン 600 mg、1 日 1 回の投与後に 1 例でグレード 1、パート B では BGB-3111 20 mg の投与後に 1 例でグレード 2、イトラコナゾール 200 mg、1 日 1 回の投与後に 1 例でグレード 1 の下痢が報告された。いずれの下痢の TEAE も、治験薬と関連があるとは判断されなかった。

便秘が 2 例で報告された。パート A ではリファンピシン 600 mg、1 日 1 回投与後に 1 例で報告され、リファンピシンと関連があると判断され、パート B では BGB-3111 20 mg の投与後に 1 例で報告され、BGB-3111 との関連はないと判断された。

他の TEAE はいずれも単一の事象であり、1 例のみで報告された。

結論：

- 健康被験者に BGB-3111 と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（600 mg、1 日 1 回で 8 日間）を併用投与したとき、BGB-3111 の曝露量は、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$については約 93%、C_{max} については約 92%減少した。すなわち AUC_{0-t} については 14.1 分の 1、$AUC_{0-\infty}$については 13.5 分の 1、C_{max} については 12.6 分の 1 に減少したことになる。
- 健康被験者に BGB-3111 と強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール（200 mg、1 日 1 回、4 日間）を併用投与したとき、BGB-3111 の曝露量は AUC_{0-t} では約 286%、$AUC_{0-\infty}$では約 278%、C_{max} では約 157%に増加した。すなわち、AUC_{0-t} では 3.9 倍、$AUC_{0-\infty}$では 3.8 倍、C_{max} では 2.6 倍になったことになる。
- BGB-3111 の見かけの $t_{1/2}$ 幾何平均値は、BGB-3111 を単剤投与したときと比べ（320 mg の投与では 6.79 時間、20 mg の投与では 2.17 時間）、リファンピシンと BGB-3111 320 mg の併用投与では数値的に小さく（4.81 時間）、イトラコナゾールと BGB-3111 20 mg の併用投与では数値的に大きかった（4.28 時間）。
- BGB-3111 の単剤投与とリファンピシン又はイトラコナゾールとの併用投与では、アジア系被験者と非アジア系被験者の間で AUC 幾何平均値にも C_{max} 幾何平均値も明らかな差はなかった。
- この試験では、健康被験者に対する BGB-3111 320 mg 又は 20 mg 単剤の単回投与、BGB-3111 320 mg とリファンピシン 600 mg の併用投与、BGB-3111 20 mg とイトラコナゾール 200 mg の併用投与の安全性及び忍容性は高かった。
- いずれのパートでも、グレード 2 より重度の TEAE 又は重篤な有害事象が報告された被験者はおらず、TEAE が原因で中止した被験者もいなかった。大半の TEAE は治験薬とは関連がないと判断され、重症度はグレード 1 であり、治療を行わずに消失した。
- 本試験では臨床検査、バイタルサイン、身体検査、体重に、臨床的に意味のある変化又は所見はなかった。試験中に、心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 補正［QTcF］）が 450 ミリ秒超になった被験者、又は QTcF がベースラインから 60 ミリ秒超増加した被験者はいなかった。

2.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

3. BGB-3111-107 試験（参考資料）

3.1. 概要

治験の標題：種々の重症度の肝障害を有する被験者を対象として、ザヌブルチニブ（BGB-3111）の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する非盲検、単回投与、第 1 相臨床試験	
被験薬：ザヌブルチニブ（BGB-3111）	
治験依頼者：BeiGene, Ltd. c/o BeiGene USA, Inc.	
治験責任医師：[redacted], MD, MSPH, MBA, and [redacted], MD	
治験実施施設：米国の治験実施施設 2 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 2018 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者からの同意取得日）から 2018 年 10 月 19 日（最後の被験者との連絡）	**開発の相：**第 1 相

目的：

主要目的：

- ザヌブルチニブ（BGB-3111）を単回投与し、軽度、中等度、及び重度の肝障害被験者と肝機能が正常な健康対照被験者との間で薬物動態（PK）プロファイルを比較する。

副次的目的：

- ザヌブルチニブを単回投与し、軽度、中等度及び重度の肝障害被験者と肝機能が正常な健康対照被験者との比較で安全性と忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、肝機能が正常な男女の被験者と肝障害のある男女の被験者にザヌブルチニブを投与して PK を評価する非盲検、単回投与、第 1 相臨床試験であった。この試験では、安定的な肝障害被験者（軽度、中等度及び重度の肝障害被験者それぞれ 6 例）及び、対応した対照被験者（肝機能正常被験者 11 例）を登録した。肝障害の重症度はスクリーニング時に Child-Pugh 分類に従って評価し、被験者を以下の群に割り当てた：

群	肝機能	Child-Pugh 分類	被験者数
A	軽度障害	クラス A（5～6 点）	6
B	中等度障害	クラス B（7～9 点）	6
C	重度障害	クラス C（10～12 点）	6
D	正常 [a]	–	11

[a] 健康被験者は、性別、年齢（±10 歳）、体格指数（±15%）の点で、種々の重症度の肝障害被験者 2 例以上に一致してもよい。

被験者は 2 段階で登録した：

- **段階 1：**軽度肝障害被験者 6 例と中等度肝障害被験者 6 例を登録した。性別、年齢（±10 歳）、及び体格指数（BMI、±15%）の点で肝障害被験者と一致した健康被験者を登録した。

治験責任医師及び医学モニターが肝障害被験者の安全性データを確認した（有害事象、臨床検査、心電図［ECG］、身体検査）。臨床検査の結果と心電図でみられた変化をベースラインと比較した。軽度又は中等度の肝障害被験者の安全性が確認された時点で、重度肝障害被験者を募集した。

- **段階 2**：重度肝障害被験者 6 例を登録し、対応する健康対照被験者を必要に応じて追加登録した。

チェックインの前 21 日以内にスクリーニングを行い、被験者は治験薬投与の 1 日前（投与-1 日目）に治験実施施設に入院した。一晩かけて 10 時間以上絶食し、翌日（投与 1 日目）の朝にザヌブルチニブ 80 mg を水 240 mL と共に単回経口投与した。血漿中ザヌブルチニブ（及びその主な代謝物）の PK 解析のために、投与前及び投与から 48 時間後まで血液検体を採取した。

被験者は投与 3 日目（又は早期終了時）に試験終了時の手順を受け、治験実施施設から退院した。フォローアップは退院後 7～14 日以内に行った。治験責任医師が治験薬投与に関連がないと判断した有害事象が継続している被験者に対しては、電話連絡によるフォローアップを行った。治験責任医師が治験薬投与に関連があるかもしれないと判断した有害事象が継続している被験者は、フォローアップのために治験実施施設に来院した。

試験期間（スクリーニングを除く）は約 10～17 日であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

合計 28～30 例の被験者（健康被験者 10～12 例、軽度、中等度、及び重度の肝障害被験者 6 例ずつ）を登録する予定とした。

42 例がスクリーニングされ、29 例にザヌブルチニブが投与され、試験を完了した（健康被験者 11 例、軽度、中等度、重度の肝障害被験者がそれぞれ 6 例）。

診断及び主な選択基準：

被験者は 18 歳以上 75 歳以下で、BMI が 18kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下で、肝機能が正常であるか肝障害を有する男女であった。肝障害被験者は臨床診断があり、Child-Pugh 分類に従って軽度、中等度、又は重度に分類された。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブ 80 mg の経口カプセル（ロット番号 [redacted]）

投与期間（治療期間）：

被験者には投与 1 日目にザヌブルチニブを単回投与した。各被験者の試験参加期間は、スクリーニングを除いて最長 17 日間であった。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

薬物動態：

ザヌブルチニブの PK 解析のために、投与 1～3 日目の投与前 15 分以内（0 時間）、及び投与から 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、24、36、48 時間後に血液検体（2 mL）を採取した。すべての被験者について、投与から 2 時間後及び 12 時間後に別の血液検体

（10 mL）を採取して、血漿中のザヌブルチニブの血漿たん白質結合（非結合ザヌブルチニブの濃度）を測定した。

安全性：

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査結果（血液学、血清化学、尿検査）、バイタルサイン測定（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）、12 誘導心電図結果、及び身体検査所見によるモニタリングと記録で評価した。

統計手法：

薬物動態：

総薬物濃度で表現した PK パラメータ（最高血中濃度［C_{max}］、0 時間から最終定量可能濃度までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］、0 時間から無限時間までの AUC［AUC_{0-inf}］、見かけの分布容積［V_z/F］、及び見かけの経口クリアランス［CL/F］）を導出した。非結合 C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、総ザヌブルチニブの PK パラメータ値と平均 F_u を乗算して算出し、非結合 CL/F（Clu/F）及び V_z/F は、総ザヌブルチニブの PK パラメータ値を平均 F_u で除算して算出した。各被験者の平均 F_u は、投与後 2 時間と 12 時間の時点で採取することが予定されている 2 つの血液検体について、非結合分画の値を平均して導出した。被験者 9 例では投与後 12 時間の時点での非結合 PK 濃度が定量下限未満であったので F_u 値は決定できなかった。したがって、これらの被験者については、非結合 PK パラメータは投与後 2 時間の時点での F_u 値に基づいて推定した。

肝障害がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響は、総ザヌブルチニブの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} を自然対数変換した値を分散分析（ANOVA）モデルで解析して評価した。各 PK パラメータの幾何平均値の比の点推定値は、肝機能正常群と各肝障害群（軽度、中等度、重度）の間での最小二乗平均の差（自然対数変換したデータ）を累乗して算出した。自然対数変換したデータの最小二乗平均の差の 90% CI を累乗し、幾何平均値の比の 90% CI を推定した。ANOVA モデルには、肝機能別群（正常、軽度障害、中等度障害、重度障害）を固定効果として含めた。統計解析を表の形で提示することに加え、フォレストプロットでグラフィカルに提示した。

各肝障害群と肝機能正常群の間で、ザヌブルチニブの C_{max} 到達時間（T_{max}）をウィルコクソンの順位和検定で比較した。

肝機能異常と血漿中ザヌブルチニブ曝露量の関係を測定するために、ザヌブルチニブの AUC_{0-inf}、非結合 AUC_{0-inf}、及び C_{max} を自然対数変換した値を従属変数、以下の肝機能推定値を自然対数変換した値を独立変数として線形回帰モデルを作成した：Child-Pugh スコア（肝障害のある被験者のみ）、ベースラインでの血清ビリルビン、血清アルブミン、及びプロトロンビン時間。PK パラメータと肝機能推定値の関係を表す回帰係数及びその 90% CI を回帰モデルから推定した。

上記の線形回帰分析の他に、ザヌブルチニブの PK パラメータを自然対数変換した値（AUC_{0-inf}、非結合 AUC_{0-inf}、C_{max}）及び肝機能推定値を自然対数変換した値（Child-Pugh スコア［肝障害被験者のみ］、ベースライン時の血清ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間）の関係を散布図で更に検討した。散布図には、PK パラメータ（非結合 AUC_{0-inf}、AUC_{0-inf}、C_{max}）の回帰線及び 90%予測間隔を含めた。

ANOVA モデルにベースラインの共変数（性別、年齢、BMI）を追加し、共分散分析（ANCOVA）モデルを使用して、感度分析を行った。

ANOVA モデルと ANCOVA モデルから得た結果では、明らかな差のエビデンスはなかったが、更に感度分析を行って、各肝障害群及び一致した各健康被験者について一部の自然対数変換した肝機能推定値を使用して統計解析（ANOVA、ウィルソンの順位和検定、回帰モデル）を繰り返し行い、推測に対してベースラインの共変数が与えた可能性のある影響を評価した。この解析では、肝機能が正常な健康被験者は、比較対象となる肝障害群の被験者とベースライン時の特性が一致した被験者のみとした。

安全性：

有害事象の概要として、治療下で発現した有害事象（TEAE）、ザヌブルチニブに関連した TEAE、グレード 3 以上の TEAE、ザヌブルチニブに関連したグレード 3 以上の TEAE、重篤な有害事象、ザヌブルチニブに関連した重篤な有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者の数を要約した。臨床検査の結果（血液検査、血清化学、尿検査の実測値とベースラインからの変化。血液検査と血清化学についてはシフト表）、バイタルサイン測定値（実測値とベースラインからの変化）、心電図の結果（実測値とベースラインからの変化、及び投与 1 日目の投与前と投与後の変化）を要約した。すべての身体検査所見及び身体測定値を一覧に提示した。

要約－結論

薬物動態の結果：

ザヌブルチニブ 80 mg を単回経口投与したとき、総ザヌブルチニブのピーク曝露（C_{max}）到達時間（T_{max}）は、軽度、中等度、重度の肝障害被験者では投与後約 1.25～2.25 時間であり、一致した健康被験者では投与後 1.50 時間（推定中央値）であった。血漿中総ザヌブルチニブ濃度はピーク到達後に低下し、$t_{1/2}$ 幾何平均値は肝障害群と肝機能正常群全体で約 2.4～3.3 時間の範囲であった。CL/F は肝障害が重度になるにつれ低下し、肝機能が低下している場合に一般に予想される結果であった。

投与後 2 時間と 12 時間の時点でザヌブルチニブの血漿たん白質結合率は、肝障害群と肝機能正常群全体で 90%超であった。F_u 幾何平均値は軽度と中等度の肝障害群で 5.14～6.05%であり、肝機能正常群（5.07%）とほぼ同じであった。重度肝障害群ではザヌブルチニブの血漿たん白質結合率はやや低く、F_u 幾何平均値は 8.75%であった。

ザヌブルチニブ 80 mg を単回経口投与したとき、非結合ザヌブルチニブの平均ピーク曝露量及び平均全曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$）を軽度、中等度、重度肝障害被験者と、一致した健康被験者（肝機能正常）の間で比較すると、肝障害被験者では C_{max} はそれぞれ 1.16 倍、1.81 倍、2.36 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.23 倍、1.43 倍、2.94 倍であった。総ザヌブルチニブの見かけの平均経口クリアランス（CL/F）及び非結合ザヌブルチニブの見かけの平均経口クリアランス（Clu/F）を軽度、中等度、重度の肝障害被験者と、一致した健康被験者（肝機能正常）の間で比較すると、肝障害被験者ではそれぞれ 10%と 18%、17%と 30%、38%と 66%低下していた。

ザヌブルチニブの血漿中 PK パラメータの統計解析を表 1 と表 2、血漿中ザヌブルチニブの T_{max} に関するノンパラメトリック統計解析を表 3 に要約する。

表 1： ザヌブルチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	肝機能別群	N	調整済み幾何平均値	肝機能別群間の比較	幾何平均値の比 推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	軽度	6	749.5	軽度／正常	1.1304	0.8447	1.5128
	中等度	6	806.4	中等度／正常	1.2162	0.9088	1.6276
	重度	6	1071	重度／正常	1.6147	1.2066	2.1609
	正常	11	663.0				
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	軽度	6	761.5	軽度／正常	1.1147	0.8399	1.4794
	中等度	6	825.9	中等度／正常	1.2091	0.9110	1.6047
	重度	6	1095	重度／正常	1.6025	1.2074	2.1268
	正常	11	683.1				
C_{max} (ng/mL)	軽度	6	171.4	軽度／正常	1.0523	0.7851	1.4106
	中等度	6	249.1	中等度／正常	1.5297	1.1412	2.0504
	重度	6	209.1	重度／正常	1.2843	0.9581	1.7215
	正常	11	162.8				

略語：N、推定可能な PK パラメータが得られた被験者数；PK、薬物動態
注：肝機能別群を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを自然対数変換した PK パラメータにフィットさせた。

表 2： ザヌブルチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計解析（性別、年齢、BMI について調整）（薬物動態解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	肝機能別群	N	調整済み幾何平均値	肝機能別群間の比較	幾何平均値の比 推定値	90% CI 下限	90% CI 上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	軽度	6	839.1	軽度／正常	1.2643	0.9403	1.6999
	中等度	6	734.7	中等度／正常	1.1069	0.8240	1.4870
	重度	6	983.8	重度／正常	1.4823	1.0940	2.0083
	正常	11	663.7				
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	軽度	6	852.5	軽度／正常	1.2455	0.9336	1.6615
	中等度	6	753.2	中等度／正常	1.1004	0.8256	1.4667
	重度	6	1006	重度／正常	1.4691	1.0931	1.9744
	正常	11	684.5				
C_{max} (ng/mL)	軽度	6	170.7	軽度／正常	1.0600	0.7790	1.4423
	中等度	6	247.8	中等度／正常	1.5390	1.1321	2.0923
	重度	6	215.6	重度／正常	1.3388	0.9760	1.8363
	正常	11	161.0				

略語：BMI、体格指数；N、推定可能な PK パラメータ値が得られた被験者；PK、薬物動態
注：共分散分析（ANCOVA）モデルを自然対数変換した PK パラメータにフィットさせ、肝機能別群を固定効果、性別、年齢及び BMI を共変数とした。

表 3： 血漿中ザヌブルチニブの T_{max} の統計解析（薬物動態解析対象集団）

PK パラメータ（単位）	肝機能別群	n	中央値	肝機能別群間の比較	差の中央値	差の中央値の 90% CI	p 値
T_{max} (h)	軽度	6	2.25	軽度／正常	0.50	(-1.00, 1.50)	0.548
	中等度	6	1.25	中等度／正常	-0.50	(-2.00, 0)	0.232
	重度	6	1.50	重度／正常	0	(-1.50, 0)	0.740
	正常	11	1.50				

略語：n、欠測値がない被験者の数；PK、薬物動態
注：中央値、差の中央値、差の中央値の 90%CI はホッジス・レーマン推定量、p 値はウィルコクソンの順位和検定に基づく。

総ザヌブルチニブの自然対数変換した PK パラメータについて、ANOVA モデルを使用し、ベースラインでの肝機能別群を固定効果として統計解析を行った。ザヌブルチニブ 80 mg を単回経口投与したとき、総ザヌブルチニブのピーク曝露量及び総曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$）は、軽度肝障害被験者では肝機能正常群より増加し、C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）は 1.05（0.785, 1.41）、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比は 1.11（0.840, 1.48）であった。

また、中等度肝障害群と肝機能正常群を比べたとき、及び重度肝障害群と肝機能正常群を比べたとき、C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.53（1.14, 2.05）と 1.28（0.958, 1.72）であり、総曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 1.21（0.911, 1.60）と 1.60（1.21, 2.13）であった。

T_{max} については、軽度、中等度、及び重度の肝障害被験者と、一致した健康被験者（肝機能正常）の間に統計的に有意な差はみられず、推定中央値の差の 90% CI は 0（ゼロ）を含み、p 値は 0.10 超であった。

ANOVA 統計解析をベースラインの共変量である年齢、BMI、性別について調整し（ANCOVA）、各肝障害群と肝機能正常群を別々に比較したところ（軽度肝障害群 vs. 肝機能正常群；中等度肝障害群 vs. 肝機能正常群；重度肝障害群 vs. 肝機能正常群）、総ザヌブルチニブの PK パラメータの主要統計解析結果を反映した結果が得られた。

ベースラインでの肝機能検査と、総ザヌブルチニブと非結合ザヌブルチニブの PK パラメータ値の関係について、各回帰分析の回帰係数と p 値を表 4 に要約する。

表 4： 血漿中ザヌブルチニブ及び非結合ザヌブルチニブの薬物動態パラメータとベースラインでの肝機能パラメータの回帰分析（回帰係数［p 値］）（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	Child-Pugh スコア	ベースライン時の血清アルブミン	ベースライン時の血清ビリルビン	プロトロンビン時間
ザヌブルチニブ				
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	0.4669 (0.113)	-0.7261 (0.027)	0.2065 (0.044)	0.3294 (0.364)
C_{max} (ng/mL)	0.2608 (0.369)	-0.1807 (0.605)	0.1193 (0.264)	0.1968 (0.596)
非結合ザヌブルチニブ				
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	1.3759 (<0.001)	-1.8191 (<0.001)	0.4855 (0.001)	1.3243 (0.012)

Child-Pugh スコア、ベースライン時の血清アルブミン、ベースライン時の血清ビリルビン、及びベースライン時のプロトロンビン時間はいずれも、非結合ザヌブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ と有意な相関を示した（$p \leq 0.012$）。ベースライン時の血清アルブミン及びベースライン時の血清ビリルビンと総ザヌブルチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ との関連も有意であった（それぞれ p=0.027、0.044）。ザヌブルチニブの C_{max} とベースライン時の肝機能パラメータの間、及び総 $AUC_{0\text{-}inf}$ と、Child-Pugh スコア及びプロトロンビン時間の間には有意な相関はなかった（$p \geq 0.113$）。全般に相関の傾向は Child-Pugh スコア、ベースライン時の血清ビリルビン、プロトロンビン時間については正であり、ベースライン時の血清アルブミンについては負であった。

安全性の結果：

試験中、死亡や重篤な有害事象はなく、有害事象が原因で中止した被験者もいなかった。全体で、ザヌブルチニブ 80 mg を単回経口投与した後、2 例（6.9%）に合計 2 件の TEAE が報告された。軽度肝障害群と中等度肝障害群の 1 例ずつ（16.7%）で 1 件の TEAE が報告されたが、重度肝障害群と肝機能正常群では TEAE が報告された被験者はいなかった。報告された TEAE は傾眠（ザヌブルチニブと関連があると判断）及び浮動性めまい（関連はないと判断）であり、いずれも軽度で試験終了までに消失した。

試験中、臨床検査結果、バイタルサイン測定、12 誘導心電図結果及び身体検査所見について、TEAE と報告されたものはなかった。評価時点で、明らかにザヌブルチニブと関連した傾向も観察されなかった。

結論：

薬物動態：

- 軽度、中等度、重度の肝障害被験者では、一致した健康被験者（肝機能正常）と比べ、ザヌブルチニブの平均ピーク曝露量及び平均総曝露量の増加は、C_{max} でそれぞれ 1.05 倍、1.53 倍、1.28 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ 1.11 倍、1.21 倍、1.60 倍であった。
- 本試験では、ザヌブルチニブの遊離画分は肝障害が重度になると増加し、平均 F_u は軽度、中等度、重度の肝障害被験者でそれぞれ 6.05%、5.14%、8.75%、一致した健康被験者の血漿中では 5.07%であった。
- 軽度、中等度、重度の肝障害被験者では、一致した健康被験者（肝機能正常）と比べ、非結合ザヌブルチニブの平均ピーク曝露量及び総曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$）が増加し、C_{max} はそれぞれ 1.16 倍、1.81 倍、2.36 倍、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.23 倍、1.43 倍、2.94 倍であった。
- ベースライン時の共変量である年齢、BMI、性別について調整した結果は、総ザヌブルチニブの PK パラメータの主要統計解析結果を反映していた。
- T_{max} については軽度、中等度、重度の肝障害被験者と、一致した健康被験者（肝機能正常）の間で統計学的有意差はみられなかった。

安全性：

- 本試験ではザヌブルチニブ 80 mg を単回投与し、軽度、中等度及び重度の肝障害被験者と対照の健康被験者を比較したが、肝障害被験者でも安全で忍容性も高かった。

3.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

4. BGB-3111-108 試験（参考資料）

4.1. 概要

治験の標題：健康男性被験者を対象として、ザヌブルチニブと CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、P-gp、BCRP の代表的な基質の薬剤カクテルを反復投与し潜在的薬物相互作用を評価する非盲検、固定シーケンス試験	
被験薬：ザヌブルチニブ	
治験依頼者：BeiGene, Ltd.	
治験責任医師：[redacted], DO; Covance Clinical Research Unit, Inc., Daytona Beach, Florida	
公表文献：なし	
治験期間： 2018 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者からの同意取得日）から 2018 年 7 月 [redacted] 日（治験薬投与後の最終来院日）	**開発の相：** 第 1 相

目的：

本試験の主要目的は、反復投与したザヌブルチニブが、チトクロム P450 の基質プローブ（CYP3A に対するミダゾラム、CYP2C9 に対するワルファリン、CYP2C19 に対するオメプラゾール）、P-糖たん白質（P-gp）の基質プローブ（ジゴキシン）、及び乳癌抵抗性たん白質（BCRP）の基質プローブ（ロスバスタチン）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価することであった。

本試験の副次的目的は、健康男性被験者にザヌブルチニブ 320 mg（160 mg を 1 日 2 回）を投与し、安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験の探索的目的は、オメプラゾールの投与がザヌブルチニブの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

治験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象として、ザヌブルチニブの反復投与がミダゾラム、ワルファリン、オメプラゾール、ジゴキシン、及びロスバスタチンの PK に及ぼす影響を評価する非盲検、単施設、単一シーケンス第 1 相臨床試験であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画された被験者数は 18 例、試験を完了した被験者は 17 例であった。1 例は投与 3 日目の投与前に同意を撤回した。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：

被験者は、18 歳以上 60 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下であるすべての人種の健康男性であった。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

被験者には以下の投与を行った：

- 80 mg カプセル（ロット番号 [redacted]）2 個、1 日 2 回として、ザヌブルチニブ 320 mg を投与 7 日目から投与 19 日目まで経口投与した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

被験者には以下の投与を行った：

- ワルファリン 10 mg を 10 mg 錠（ロット番号 319070）1 錠として投与 1 日目と投与 14 日目に経口投与。
- ビタミン K 10 mg を 5 mg 錠（ロット番号 18C034P［8 例］、18B046P［10 例］）2 錠として、投与 1～3 日目及び投与 14～16 日目に経口投与。
- ミダゾラム 2 mg を 2 mg/mL シロップ（ロット番号 AA2027A）として投与 1 日目と投与 14 日目に経口投与。
- ジゴキシン 0.25 mg を 0.25 mg 錠（ロット番号 016917）1 錠として投与 3 日目と投与 16 日目に経口投与。
- ロスバスタチン 10 mg を 10 mg 錠（ロット番号 HR4766）1 錠として投与 3 日目と投与 16 日目に経口投与。
- オメプラゾール 20 mg を 20 mg 時限放出型カプセル（ロット番号 HM6064）1 カプセルとして投与 5 日目と投与 18 日目に経口投与。

投与期間（治療期間）：

スクリーニング：最長 28 日間（投与-29 日目から投与-2 日目）

治療期間：最長 21 日間（投与-1 日目から投与 20 日目）

フォローアップ：退院後、最長 6 日間

評価基準：

薬物動態：

血液検体を採取し、S ワルファリン、ミダゾラム、ジゴキシン、ロスバスタチン、オメプラゾール、ザヌブルチニブの血漿中濃度を解析した。各薬物の PK パラメータは、標準のノンコンパートメント法で算出した。以下の PK パラメータ評価項目を適宜算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）、最終測定可能時間から無限時間までの外挿による AUC のパーセンテージ（$\%AUC_{extrap}$）、見かけの終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの総血漿クリアランス（CL/F）、及び見かけの終末相消失期の分布容積（Vz/F）。ザヌブルチニブのみについては、投与間隔の AUC_{tau}（tau = 12 時間）の PK パラメータも算出した。

安全性：

本試験の安全性評価項目は有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン測定、12 誘導心電図（ECG）及び身体検査などであった。

ファーマコジェネティクス：

試験の一部として、ファーマコジェネティクス及び／又はファーマコゲノミクス解析を行う可能性があるため、各被験者からファーマコジェネティクス解析のための血液検体採取を（投与-1 日目に）必須とした。最初の PK 解析後にファーマコジェネティクス試験を行い、すべての被験者について CYP2C9 のジェノタイピングを行った。

統計手法：

薬物動態：

S ワルファリン、ミダゾラム、ジゴキシン、ロスバスタチン、オメプラゾール及びザヌブルチニブについて、すべての血漿中濃度データ及び導出した PK パラメータを時点別及び治療別に要約した。個別の主要 PK パラメータをグラフの形で提示し、投与の PK を表示した。

試験の各パートについて各プローブ薬剤の PK パラメータである AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（入手されたデータから適切に導出できる場合）及び C_{max} を解析前に対数変換し、混合モデルで解析した。モデルには、投与を固定効果、被験者をランダム効果として含め、このモデルを使用して以下の PK パラメータを解析して比較した：

- S ワルファリン＋ザヌブルチニブ（試験） vs. S ワルファリン単剤（参照）
- ミダゾラム＋ザヌブルチニブ（試験）vs. ミダゾラム単剤（参照）
- ジゴキシン＋ザヌブルチニブ（試験）vs. ジゴキシン単剤（参照）
- ロスバスタチン＋ザヌブルチニブ（試験）vs. ロスバスタチン単剤（参照）
- オメプラゾール+ザヌブルチニブ（試験）vs. オメプラゾール単剤（参照）

試験治療と参照治療について、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の最小二乗（LS）平均を算出した。試験治療と参照治療の平均差を算出した。混合モデルから残差分散を使用して、試験治療と参照治療の差の 90% CI を算出した。これらの値を逆変換して、参照治療に対する試験治療の比の幾何 LS 平均、点推定値、及び 90% CI を得た。

T_{max} はウィルコクソンの符号付き順位検定を使用してノンパラメトリックに解析した。試験治療と参照治療の差の概算中央値及び対応する 90% CI を算出した。

安全性：

すべての有害事象を一覧に提示した。治療下で発現した有害事象（TEAE）を治療別、有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v4.03 のグレード別、及び治験薬（ミダゾラム、ワルファリン、オメプラゾール、ジゴキシン、ロスバスタチン、ビタミン K 又はザヌブルチニブ）との関連別に要約した。TEAE の頻度（TEAE の数、TEAE が生じた被験者の数、TEAE が生じた被験者の割合）を治療別及び MedDRA 器官別大分類と基本語別に要約した。

臨床化学検査及び血液検査のデータを時点別に要約した。更に、臨床化学検査、血液検査及び尿検査のデータに臨床基準範囲外の値があった場合には、各パートについてパラメータ別に一覧に提示した。

バイタルサインデータ（仰臥位血圧、仰臥位脈拍数、呼吸数、口腔温など）及びベースラインからの変化を時点別に要約した。平均バイタルサイン及びベースラインプロファイルからの平均変化も各パートについて治療別に提示する。

心電図データ及びベースラインからの変化を時点別に一覧して要約した。

他の安全性評価については（身体検査など）一覧に提示したが要約はせず、統計解析も行わなかった。

要約－結論

薬物動態の結果：

S ワルファリン（CYP2C9）

ワルファリンとザヌブルチニブの併用投与とワルファリンの単剤投与を比較すると、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の幾何 LS 平均はほぼ同じであり、幾何 LS 平均の比（GMR）と 90% CI はそれぞれ 99.80%（97.41～102.2%）、100.4%（97.92～102.9%）及び 95.25%（87.26～104.0%）であった。T_{max} についても、ワルファリンとザヌブルチニブの併用投与とワルファリンの単剤投与の間で統計的差はなかった。

ミダゾラム（CYP3A）

ミダゾラムとザヌブルチニブの併用投与とミダゾラムの単剤投与を比較すると、併用投与では AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の幾何 LS 平均は低下し、GMR（90% CI）はそれぞれ 52.52%（48.49～56.88%）、52.58%（48.50～57.02%）及び 70.17%（63.20～77.91%）であった。T_{max} については、ミダゾラムとザヌブルチニブの併用投与とミダゾラム単剤投与の間で統計的差はなかった。

ジゴキシン（P-gp）

ジゴキシンとザヌブルチニブの併用投与とジゴキシンの単剤投与を比較すると、併用投与では AUC_{0-t} と C_{max} の幾何 LS 平均はそれぞれ約 11%（GMR = 111.3%；90% CI：103.8～119.3%）と 34%（GMR =134.1%；90% CI：116.1～154.8%）上昇した。T_{max} については、ジゴキシンとザヌブルチニブの併用投与とジゴキシンの単剤投与の間で統計的差はなかった。

ロスバスタチン（BCRP）

ロスバスタチンとザヌブルチニブの併用投与とロスバスタチンの単剤投与を比較すると、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の幾何 LS 平均はほぼ同じであり、GMR（90% CI）はそれぞれ 89.45%（78.73～101.6%）、89.29%（79.15～100.7%）、及び 108%（91.92～127.0%）であった。T_{max} についても、ロスバスタチンとザヌブルチニブの併用投与とロスバスタチンの単剤投与の間で統計的差はなかった。

オメプラゾール（CYP2C19）

オメプラゾールとザヌブルチニブの併用投与とオメプラゾールの単剤投与を比較すると、併用投与では AUC_{0-t} と C_{max} の幾何 LS 平均値は低下し、GMR（90% CI）はそれぞれ 63.52%（57.40～70.30%）と 79.50%（64.97～97.28%）であった。T_{max} については、オメプラゾールとザヌブルチニブの併用投与とオメプラゾール単剤投与の間で統計的差はなかった。

ザヌブルチニブ

ザヌブルチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の幾何平均値は、ザヌブルチニブの単剤投与とザヌブルチニブとオメプラゾールの併用投与でほぼ同じであった。

安全性の結果：

ザヌブルチニブは単剤投与でも、ワルファリン、ビタミン K、ミダゾラム、ジゴキシン、ロスバスタチン又はオメプラゾールとの併用投与でも安全で忍容性は良好であった。

全体として最も高頻度であった TEAE は点状出血であり（2 例［11.1%］）、ザヌブルチニブとプローブ薬剤を併用投与した後に生じた。治験責任医師は点状出血の TEAE をザヌブルチニブ、ワルファリン及びオメプラゾールに関連ありと判断した。他の基本語の TEAE が生じた被験者はそれぞれ 1 例のみであった。治験責任医師は、2 例（11.8%）で生じた 3 件の TEAE（腹部不快感、下痢、浮動性めまい）はザヌブルチニブのみに関連があると判断した。グレード 1 超の TEAE の報告はなく、死亡や重篤な有害事象も報告されなかった。試験中止に至った TEAE はなく、すべての TEAE は試験終了までに消失した。

試験中、臨床検査評価、バイタルサイン測定、心電図結果、身体検査に、臨床的に意味のある変化又は所見はなかった。

結論：

- 本試験の状況下では、ザヌブルチニブは CYP2C9 の活性に作用を示さないことが示唆された。

- 本試験の状況下では、ザヌブルチニブは弱い CYP3A 誘導剤（FDA の 2017 年のガイダンスによる）として作用することが示唆され、ミダゾラムとザヌブルチニブを併用投与すると、ミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の幾何 LS 平均はそれぞれ約 47%、47%、30%低下した。
- 本試験では、ザヌブルチニブの反復投与でジゴキシン（P-gp 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。
- 本試験の状況下では、ザヌブルチニブに BCRP の活性に対する作用はないことが示唆された。
- 本試験の状況下では、ザヌブルチニブは弱い CYP2C19 誘導剤（FDA の 2017 年のガイダンスによる）として作用することが示唆され、オメプラゾールとザヌブルチニブを併用投与するとオメプラゾールの AUC_{0-t} と C_{max} の幾何 LS 平均はそれぞれ約 36%と 21%低下した。
- ザヌブルチニブ単剤投与とザヌブルチニブとオメプラゾール併用投与を比較すると、ザヌブルチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\tau}$、C_{max} の幾何平均値はほぼ同じであった。
- ザヌブルチニブ 320 mg（160 mg 1 日 2 回）は単剤投与でも、ワルファリン、ビタミン K、ミダゾラム、ジゴキシン、ロスバスタチン、オメプラゾールとの併用投与でも安全で忍容性は良好であった。
- グレード 1 超の TEAE の報告はなく、死亡や重篤な有害事象の報告もなかった。試験中止に至った TEAE はなく、すべての TEAE は試験終了までに消失した。
- 最も高頻度で発現した TEAE は点状出血（2 例［11.1%］）であり、治験責任医師はザヌブルチニブ、ワルファリン及びオメプラゾールに関連があると判断した。他の TEAE については、発現した被験者はそれぞれ 1 例のみであった。
- 試験中、臨床検査評価、バイタルサイン測定、心電図結果、身体検査に臨床的に関連のある変化又は所見はなかった。

4.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

5. BGB-3111-112 試験（参考資料）

5.1. 概要

治験の標題：健康男性被験者を対象として、中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチンがザヌブルチニブの薬物動態に与える影響を評価する非盲検、固定シーケンス、第 1 相臨床試験

被験薬：ザヌブルチニブ

治験依頼者：BeiGene, Ltd.

治験責任医師： [redacted], MD; Covance Clinical Research Unit, Inc., Daytona Beach, Florida

公表文献：なし

治験期間：	**開発の相：**
2020 年 7 月 29 日（最初の被験者からの同意取得日）から 2020 年 11 月 10 日（治験薬投与後の最終来院日）	第 1 相

目的：

本試験の主要目的は、健康男性被験者を対象として、中程度のチトクロム P450（CYP）3A 誘導剤であるリファブチンがザヌブルチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価することであった。

本試験の副次的目的は、健康男性被験者にザヌブルチニブとリファブチンを併用投与し、安全性及び忍容性を評価することであった。

治験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象として、定常状態のリファブチンによる CYP3A 誘導が単回投与したザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する非盲検、固定シーケンス、第 1 相臨床試験であった。

被験者の適格性についてスクリーニング期間（投与-28 日目から投与-2 日目）にスクリーニングした。すべての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも該当しない被験者を投与-1 日目に臨床研究ユニット（CRU）に入院させた。投与 1 日目にザヌブルチニブを単回投与し、その後 36 時間にわたりザヌブルチニブを解析するための PK 検体を採取した。投与 3～10 日目にリファブチンを投与し、投与 11 日目にザヌブルチニブとリファブチンを単回併用投与し、その後 36 時間にわたりザヌブルチニブを解析するための PK 検体を採取した。被験者は投与 13 日目の退院まで CRU にとどまり、投与 19 日目（±1 日）にフォローアップ来院を予定した。安全性は試験期間を通じてモニタリングした。

被験者数（計画時及び解析時）：

試験を完了した被験者として 12 例を確保するために、約 15 例を登録する予定とした。13 例を登録し、12 例が試験を完了した。1 例はフォローアップ来院を行わなかったため、追跡不能とした。13 例全員が投与 13 日目までの試験を完了した。

診断並びに主な選択基準及び除外基準：

被験者はスクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康男性とし、治験実施計画書に一覧されている選択基準及び除外基準に従って選択した。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

すべての被験者に以下の治療を行った：

- 80 mg カプセル（ロット番号[redacted]）4 カプセルとしてザヌブルチニブ 320 mg を投与 1 日目と投与 11 日目の空腹時に単回経口投与した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

すべての被験者に以下の治療を行った：

- リファブチン 300 mg を 150 mg カプセル（ロット／バッチ番号 DN7443）2 カプセルとして、投与 3 日目から投与 10 日目まで 1 日 1 回食事と共に経口投与し、投与 11 日目に空腹時に投与した。

投与期間（治療期間）：

スクリーニング：チェックイン前、最長 28 日間（投与-28 日目から投与-2 日目）

治療期間：最長 14 日間（投与-1 日目から投与 13 日目）

フォローアップ：退院後、最長 7 日間

評価基準：

薬物動態：

血漿中ザヌブルチニブ濃度を解析するための血液検体を以下の時点で採取した（ザヌブルチニブ投与を基点とする）：投与前、及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36 時間の各時点。投与 1 日目と投与 11 日目のザヌブルチニブ投与後の PK パラメータは、標準のノンコンパートメント法で算出した。以下の PK パラメータ評価項目を算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、見かけの終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの経口クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）。他の PK パラメータも適宜算出した。

安全性：

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン測定、12 誘導心電図（ECG）、身体検査などであった。

統計手法：

本試験の被験者数は、同様な性質の PK 試験の先例に基づいて設定されており、検出力の算出に基づいたものではない。

被験者集団全体には、同意書に署名し、治験実施計画書に従った本試験に関する何らかの評価がデータベースに記録されたすべての被験者を含めた。

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。

PK 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、評価可能な PK データが得られた（少なくとも 1 つの PK パラメータが算出された）すべての被験者を含めた。

薬物動態：

ザヌブルチニブについてすべての血漿中濃度データ及び導出した PK パラメータを時点別及び治療別に要約した。個別の主要 PK パラメータはグラフの形で提示し、投与の PK を表示した。

試験の各パートについて、ザヌブルチニブの PK パラメータである AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（入手されたデータから適切に導出できる場合）及び C_{max} を解析の前に対数変換し、混合モデルで解析した。モデルでは、投与を固定効果、被験者をランダム効果として含め、ザヌブルチニブとリファブチンの併用投与（試験治療）とザヌブルチニブ単剤投与（参照治療）を解析した。

試験治療と参照治療について、各対数変換した PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}）の最小二乗平均（LSM）を別々に算出した。試験治療と参照治療の平均差を算出した。混合モデルから残差分散を使用して、試験治療と参照治療の差の 90% CI を算出した。これらの値を逆変換して、参照治療に対する試験治療の幾何最小二乗平均（GLSM）の比及び対応する 90% CI を得た。更に、被験者内変動係数のプールした推定値（すべての投与）を算出し、残差プロットを作成して、フィットしたモデルの適切性を評価した。

安全性：

治療下で発現した有害事象（TEAE）は、ザヌブルチニブの初回投与中又は初回投与後に生じた有害事象、若しくは、初回投与前に存在していたが初回投与後に重症化した有害事象と定義した。投与 1 日目のザヌブルチニブ投与から投与 3 日目のリファブチン投与までに TEAE が生じた場合は「ザヌブルチニブ」に割り当て、投与 3 日目のリファブチン投与から投与 11 日目のリファブチンとザヌブルチニブの併用投与までに TEAE が生じた場合には「リファブチン」に割り当てた。投与 11 日目のリファブチンとザヌブルチニブの併用投与からフォローアップ来院までに TEAE が生じた場合は「リファブチンとザヌブルチニブの併用」に割り当てた。

すべての有害事象を一覧に提示した。TEAE が生じた被験者の数、TEAE の数（すべての TEAE、重篤な TEAE、中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE）、及び NCI-CTCAE v5.0 による最高重症度を、すべての TEAE 及び投与と関連のある TEAE について治療別及び全体で要約した。加えて、すべての TEAE の頻度は、MedDRA v.23.0 の器官別大分類と基本語に従って、治療群別及び全体でも要約した。

臨床検査パラメータ及びそのベースラインからの変化を一覧し、臨床基準範囲外の値がある場合はフラグで示した。予定された各来院時の臨床化学検査及び血液検査のパラメータの観察値及びそのベースラインからの変化を治療別及び時点別に要約表として提示した。

バイタルサインと 12 誘導心電図パラメータ及びベースラインからの変化を一覧し、臨床基準範囲外の値はフラグで示した。予定された各来院時のバイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの観察値及びベースラインからの変化を要約表として提示した。

他の安全性及び忍容性の評価（身体検査など）は一覧に提示したが、要約せず統計解析も行わなかった。

要約－結論

薬物動態の結果：

ザヌブルチニブの単剤投与又はリファブチン 300 mg との併用投与後、ザヌブルチニブは急速に吸収され、T_{max} 中央値はそれぞれ投与後 1.50 時間と 2.00 時間であった。ザヌブルチニブの $t_{1/2}$ の算術平均は、ザヌブルチニブ単剤投与でもリファブチンとの併用投与でもほぼ同じであった（それぞれ 7.24 時間と 7.00 時間）。

PK パラメータである AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の統計解析では、中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチンと併用したときザヌブルチニブ曝露量は減少することが示された。GLSM 比の CI は 1 を含まず、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} の GLSM 比（90% CI）はそれぞれ 0.566（0.525～

0.610）、0.560（0.532～0.589）及び 0.518（0.441～0.608）であった。これは、中程度の CYP3A 誘導剤と共に投与すると、AUC_{0-t} と $AUC_{0-\infty}$は 1.8 分の 1、C_{max} は 1.9 分の 1 になることを意味する。

安全性の結果：

試験中、全体で 6 例（46.2%）に 7 件の TEAE が生じたが、いずれもグレード 1 であり、ザヌブルチニブとの関連はなかった。すべての TEAE が試験終了時までに消失し、試験中、TEAE が原因で中止した被験者はおらず、死亡や重篤な有害事象の報告はなかった。

臨床検査評価、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査にも特筆すべき所見はなく、血漿中ザヌブルチニブ濃度と明らかな関連もなかった。

結論：

- T_{max} 中央値及び $t_{1/2}$ の算術平均は、ザヌブルチニブとリファブチンの併用投与とザヌブルチニブの単剤投与でほぼ同じであった。
- ザヌブルチニブと中程度の CYP3A 誘導剤であるリファブチンを併用投与すると、ザヌブルチニブの曝露量は約 1.8 分の 1～1.9 分の 1 に減少した。
- ザヌブルチニブ 320 mg は、単剤投与でもリファブチンとの併用投与でも安全で忍容性は良好であった。
- ザヌブルチニブに関連する TEAE もグレード 1 を超える TEAE もなく、すべての TEAE は試験終了時までに消失した。死亡、重篤な有害事象又は試験中止に至った TEAE はなかった。
- 試験中、臨床検査評価、バイタルサイン測定、心電図結果、又は身体検査に、臨床的に意味のある変化又は所見はなかった。

5.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

6. BGB-3111-113 試験（参考資料）

6.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene Switzerland GmbH **製品名：** ザヌブルチニブカプセル **有効成分名：** ザヌブルチニブ（BGB-3111）	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：

B 細胞性腫瘍患者を対象とするザヌブルチニブと中程度及び強力な CYP3A 阻害剤との薬物相互作用試験

治験調整医師：

Professor [redacted], Monash Health, 246 Clayton Road, Clayton, VIC, 3168, Australia

治験担当医師：

治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-113 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。

治験実施施設：

本試験（終了済）はオーストラリアにおける 7 つの治験実施施設にて実施された。

公表文献（参考文献）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者に投与した日：2020 年 11 月 15 日 最後の被験者が完了した日：2022 年 2 月 21 日	第 1 相

目的：

主要目的：

- B 細胞性腫瘍患者を対象として、ザヌブルチニブと中程度（ジルチアゼム、フルコナゾール）及び強力な（クラリスロマイシン、ボリコナゾール）チトクロム P450（CYP）3A 阻害剤との間の薬物相互作用（DDI）を、中程度及び強力な CYP3A 阻害剤と併用投与したときのザヌブルチニブの定常状態の薬物動態（PK）を指標として評価する。

副次的目的：

- ザヌブルチニブを単剤で投与したときと中程度及び強力な CYP3A 阻害剤と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

- ザヌブルチニブの有効性を評価する。

治験方法：

本試験は、試験を完了した被験者として 24 例（各群 12 例）確保するため、約 30 例の B 細胞性腫瘍患者（2 つの投与群に各 15 例）を対象とするザヌブルチニブの DDI、多施設共同、非盲検、無作為化、DDI 第 1 相臨床試験であった。本試験では、投与期の 6 投与サイクル（サイクル 1：30 日間、サイクル 2～6：28 日間）の一環として、サイクル 1 に PK 評価（A 群：中程度の CYP3A 阻害剤、B 群：強力な CYP3A 阻害剤）を含めた。

被験者を A 群（中程度の CYP3A 阻害剤フルコナゾール及びジルチアゼム）又は B 群（強力な CYP3A 阻害剤ボリコナゾール及びクラリスロマイシン）に無作為化し、サイクル 1 において CYP3A 阻害剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価した。以降の投与サイクル期間中は有効性を検討し、試験期間を通して臨床的安全性を検討した。

本試験は、最初のスクリーニング期（最長 28 日間）、6 サイクルの投与期（サイクル 1［30 日間］の DDI PK 評価期［A 群及び B 群］、サイクル 2～6［1 サイクル 28 日間］）、及び安全性フォローアップ期又は長期継続試験（BGB-3111-LTE1 試験；NCT04170283）へのロールオーバーで構成された。

被験者数（計画時及び解析時）：

約 30 例を予定した。本試験において A 群及び B 群各 13 例の計 26 例を解析した。

診断及び主な選択基準：

適格な患者は、18 歳以上で、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、原発性マクログロブリン血症（WM）又は辺縁帯リンパ腫（MZL）であることが組織学的又は細胞学的に確定されている者とした。また、ECOG パフォーマンスステータススコアが 0 又は 1 である患者、並びに骨髄，腎臓、肝臓及び心臓の機能が適切である患者を適格とした。

不適格患者は以下とした：ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬の投与歴のある患者；ザヌブルチニブ、ジルチアゼム、フルコナゾール、クラリスロマイシン若しくはボリコナゾールに対する過敏症又は禁忌が既知の患者；強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤若しくは誘導剤の長期投与、又はジルチアゼム、クラリスロマイシン、フルコナゾール若しくはボリコナゾールとの併用投与が許容されていない薬剤の長期投与が必要な患者；特定の例外を除き過去 2 年以内に悪性疾患の既往又は活動性の悪性疾患がある患者；組入れ前 6 カ月以内に脳卒中又は頭蓋内出血の既往歴がある患者：重大な心血管疾患の既往歴のある患者；治験責任医師の見解で、治験薬の投与を有害なものにしたり、毒性の解釈若しくは有害事象の解釈をあいまいにしたりする何らかの基礎疾患のある患者。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブ：定常状態のザヌブルチニブの PK 評価のため、サイクル 1 において CYP3A 阻害剤の投与前にザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回投与した。ザヌブルチニブは、80 mg 1 日 2 回で中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール、ジルチアゼム）と併用投与し、80 mg 1 日 1 回で強力な CYP3A 阻害剤（ボリコナゾール、クラリスロマイシン）と併用投与した。

サイクル 1 での PK 評価後、サイクル 2 からサイクル 6 までザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回投与した。

個々の被験者に投与されたザヌブルチニブのロット番号は、BGB-3111-113 試験の CSR Appendix 16.1.6 に示す。

CYP3A 阻害剤：本試験では、臨床推奨用量のフルコナゾール（400 mg 1 日 1 回）、ジルチアゼム（180 mg 1 日 1 回）、ボリコナゾール（200 mg 1 日 2 回）及びクラリスロマイシン（250 mg 1 日 2 回）をそれぞれの米国添付文書（USPI）従い使用した。

投与期間（治療期間）：

疾患進行、同意撤回、死亡、追跡不能、有害事象による中止、又は試験の終了（6 サイクルの終了）のいずれかが発生するまで投与を継続した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

なし

評価基準：

薬物動態：

ザヌブルチニブの PK を特徴付けるために血液検体を採取した。

血漿中ザヌブルチニブ濃度測定用の血液検体は、サイクル 1 の投与 3 日目、投与 10 日目、投与 22 日目（投与前のみ）及び投与 28 日目の以下の時点で採取した：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 時間。実際の投与時刻を記録した。

各検体の実際の採取時刻を分単位まで電子症例報告書（eCRF）に記載し、データベースに記録した。

血漿検体は、K_2EDTA 採血管のヒト血漿を用いてザヌブルチニブの濃度を測定する検証済の液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて解析した。

有効性：

ザヌブルチニブの抗がん活性を全奏効率（ORR）及び奏効までの時間の観点で評価した。MCL、MZL 又は SLL 患者については、非ホジキンリンパ腫の Lugano 分類に従って疾患奏効を評価し、分類した。CLL 患者については、2018 年の慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会ガイドラインに、投与と関連のあるリンパ球増加症についての修正を加えたものに従って疾患奏効を決定した。WM 患者における疾患奏効は、第 6 回国際研究集会で更新されたコンセンサス基準を適用して評価した。

安全性：

安全性評価には、特に注目すべき有害事象のモニタリング並びに臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、凝固検査、免疫グロブリン評価）、バイタルサイン、心電図、ECOG パフォーマンスステータススコア、輸血のベースラインからの変化が含まれた。有害事象は、ICH 国際医薬用語集 v24.0（MedDRA v24.0）に基づき分類した。有害事象及び毒性は、米国国立がん研究所で策定された有害事象共通用語規準第 5.0 版（NCI-CTCAE 第 5.0 版）に従ってグレード付けした。

統計手法：

薬物動態解析：

検証済みのソフトウェアプログラム [redacted]（[redacted] 社、[redacted] 以上）におけるノンコンパートメントモデルを用いて、ザヌブルチニブの血漿中濃度から、可能な場合は以下の PK パラメータを評価した：0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}t}$）、0 時間から 12 時間まで外挿した AUC（$AUC_{0\text{-}12h}$）、0 時間から 24 時間まで外挿した AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）及び見かけの終末相消失半減期（$t_{½}$）。

PK 解析は、可能であれば投与後の実際の血液検体採取時刻を用いて実施した。実際の採取時刻が欠測している場合は、名目上の時刻を用いてその成績を含める科学的妥当性が認められない限り、その検体濃度は欠測値として扱った。

C_{max} 及び T_{max} パラメータは、濃度-時間プロファイルから直接得た。C_{max} が 2 回以上の時点で生じた場合、T_{max} は最初の C_{max} 発生までの到達時間とした。

$AUC_{0\text{-}12h}$ の算出には、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与レジメンの双方で AUC を 12 時間まで外挿し、$AUC_{0\text{-}24h}$ の算出には、1 日 1 回投与レジメンでは投与後 24 時間まで AUC を外挿し、1 日 2 回投与レジメンでは $AUC_{0\text{-}12h}$ の 2 倍として推定した。

CYP3A 阻害剤がザヌブルチニブの PK に及ぼす DDI を調べる目的で、ザヌブルチニブの C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ を評価して、別途 4 つの統計解析を実施した。CYP3A 阻害剤を使用していない投与 3 日目の値を CYP3A 阻害剤の存在下の投与 10 日目及び投与 28 日目の値と比較した。これらの解析を各投与群について別々に実施した。

混合モデルを用いて、自然対数（ln）変換した PK パラメータを解析した。このモデルには、用量を固定効果、被験者をランダム効果として含めた。各解析は、検定と差の適切なデータのあるモデルを用いて別々に実施した。

各 PK パラメータについては個々に、各投与の最小二乗平均（LSM）、被験投与及び参照投与間の LSM の差、及び対応する 90% CI を算出した。次にこれらの値を逆変換し、幾何最小二乗平均値（GLSM）、ザヌブルチニブ + CYP3A 阻害剤のザヌブルチニブ単独に対する GLSM 比、及び対応する 90% CI を求めた。

<u>有効性解析：</u>

有効性解析で主要な集団は安全性解析対象集団であった。

治験責任医師の判定に基づき、ORR、完全奏効（CR）又は代謝学的完全奏効率、及び最良部分奏効（VGPR）以上（WM を対象）の率を要約した。これらの要約について、ベースライン後の奏効評価がない被験者（理由は問わない）はノンレスポンダーとみなした。最良奏効データ（CR、VGPR、部分奏効［PR］、小奏効［MR］、安定、疾患進行、評価不能）を要約した。

奏効までの時間は、ザヌブルチニブの初回投与日から、WM については MR 以上の奏効が最も早く認められるまでの時間（週）、CLL についてはリンパ球増加症を伴う PR 以上の奏効が最も早く認められるまでの時間（週）、他の診断については PR 以上の奏効が最も早く認められるまでの時間（週）と定義した。奏効までの時間は、レスポンダーについてのみ記述的要約統計量（症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）で要約した。

<u>安全性解析：</u>

安全性解析は、すべて安全性解析対象集団に基づき実施した。安全性解析対象集団には、ザヌブルチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。すべての関連するパラメータ（有害事象、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び身体検査を含む）について、該当する場合は、発現率、重症度、ベースライン値からの変化量及び異常値で安全性及び忍容性を評価した。

有害事象は、治験責任医師が CTCAE 第 5.0 版を用いてグレード付けした。報告された有害事象の逐語的記載（治験責任医師が eCRF に記録したとおりの説明）は MedDRA を用いて標準化された器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類した。要約表には治療下で発現した有害事象のみを含めた。治療下で発現した有害事象は、治験薬の初回投与以後から治験薬の中止後 30 日まで又は新たな抗がん治療の開始までのいずれか早く生じた方に発現した有

害事象と定義した。治療下で発現した有害事象又はそれ以外の有害事象も含め、すべての有害事象を被験者データ一覧に示した。

臨床検査成績、バイタルサイン及びそのベースラインからの変化量は、要約統計量（例：連続変数として症例数、平均値、標準偏差、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値；カテゴリカル変数として症例数［%］）を用いて要約した。異常値にはフラグを立てた。

要約－結論

内訳：

計 26 例の被験者を本試験に組入れ、治験薬を投与した（A 群及び B 群、各 13 例）。すべての被験者が投与を中止した。大多数（26 例中 23 例［88.5%］）が投与を中止した理由は、治験実施計画書に従って 6 サイクルの治験薬の投与を完了したためであった。被験者が治験薬の投与を中止したその他の理由は、有害事象、医師の判断及び疾患進行（各 1 例［3.8%］）であった。

すべての被験者が本試験を中止したものとした。大多数（26 例中 21 例［80.8%］）は、試験を完了したため本試験を中止し、長期継続試験（BGB-3111-LTE1）にロールオーバーした。2 例の被験者は試験を完了したが BGB-3111-LTE1 試験にロールオーバーせず、1 例は試験下の疾患のため死亡した。

薬物動態の結果：

- ザヌブルチニブを減量した用量 80 mg 1 日 2 回で中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール及びジルチアゼムと併用投与した結果、ザヌブルチニブの曝露量は、ザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回単剤投与したときと比較して、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ についてはそれぞれ約 88%及び約 62%、用量で補正した C_{max} についてはそれぞれ 81%及び 62%増加した。これは、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ では 1.88 倍及び 1.62 倍の増加、C_{max} では 1.81 倍及び 1.62 倍の曝露量の増加を表す。
- ザヌブルチニブを減量した用量 80 mg 1 日 1 回で強力な CYP3A 阻害剤であるボリコナゾール及びクラリスロマイシンとの併用投与した結果、ザヌブルチニブの曝露量は、ザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回単剤投与したときと比較して、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ についてはそれぞれ約 230%及び約 92%、用量で補正した C_{max} についてはそれぞれ 229%及び 101%増加した。これは、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ では 3.30 倍及び 1.92 倍の増加、C_{max} では 3.29 倍及び 2.01 倍の増加を表す。
- T_{max} 中央値は、ザヌブルチニブを中程度及び強力な CYP3A 阻害剤のいずれかと併用投与したときも、ザヌブルチニブを単剤で投与したときと比較して同等であった。
- 80 mg 1 日 2 回で中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与したとき及び 80 mg 1 日 1 回で強力な CYP3A 阻害剤と併用したときのザヌブルチニブの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は、320 mg の用量で単剤投与したときのザヌブルチニブの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} を超えなかった。

有効性の結果：

- 被験者全体の ORR は 69.2%であり、被験者全体で最も高頻度であった最良奏効は、部分奏効（50.0%）であった。
- 疾患タイプ別では、最も高い ORR は CLL（3 例中 3 例［100%］）及び WM（16 例中 13 例［81.3%］）の被験者で認められた。
- 被験者全体の奏効までの時間中央値は 2.83 カ月であった。奏効までの時間は、すべての疾患タイプ間で同様であった。

安全性の結果：

有害事象：

- 全体で 26 例の被験者のうち 24 例（92.3%）に治療下で発現した有害事象が 1 件以上発現した。
  - 最も多く報告された有害事象は、挫傷（7 例［26.9%］）、背部痛（5 例［19.2%］）、便秘及び好中球減少症（各 4 例［15.4%］）であった。
- 26 例中 9 例（34.6%）にグレード 3 以上の有害事象が 1 件以上発現した。
  - 最も多く報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（3 例［11.5%］）であった。
- 26 例中 17 例（65.4%）にザヌブルチニブと関連のある有害事象が 1 件以上発現した。
  - 最も多く報告されたザヌブルチニブと関連のある有害事象（2 例以上で報告）は、挫傷（5 例［19.2%］）、好中球減少症（3 例［11.5%］）、下痢及び疲労（各 2 例［7.7%］）であった。
- 1 例（3.8%）に COVID-19 に関連のある有害事象が 1 件以上発現した。
- 有害事象の全体的な発現率は A 群と B 群の被験者間で同程度であった。

死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象：

- 治験薬の最終投与から 30 日を経過しないうちに被験者 1 例（3.8%）が死亡した。当該被験者は、試験組入れ時点で MCL のステージ IV であり、グレード 5 の重篤な有害事象である難治性マントル細胞リンパ腫を有することが記録されていた。死因は試験下の疾患と判断された。
- 26 例中 4 例（15.4%）の被験者に合計 6 件の重篤な治療下で発現した有害事象が発現した。
  - 基本語別の重篤な有害事象はそれぞれ 1 例の被験者で発現した。
- 1 例（3.8%）にザヌブルチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。
- 1 例（3.8%）に用量の減量に至った有害事象が発現した。
- 26 例中 3 例（11.5%）に投与の中断に至った有害事象が発現した。
- 全体で、19 例の被験者（73.1%）に特に注目すべき有害事象が 1 件以上発現した。
  - 2 例以上の被験者に発現したカテゴリー別の特に注目すべき有害事象は、出血（大出血 1 例［3.8%］を含む 11 例［42.3%］）、感染症（日和見感染 1 例［3.8%］を含む 8 例［30.8%］）、好中球減少症（5 例［19.2%］）及び血小板減少症（2 例［7.7%］）であった。
  - 高血圧、二次性悪性腫瘍及び貧血のカテゴリーにおいて、特に注目すべき有害事象は各 1 例の被験者に発現した。
  - 心房細動／心房粗動又は腫瘍崩壊症候群のカテゴリーにおいて、注目すべき有害事象を発現した被験者はいなかった。

臨床検査成績及びバイタルサイン：

- 血液学的検査パラメータで、CTCAE 毒性グレードが 2 段階以上悪化した例が 14 例あった。CTCAE 毒性グレードがベースラインから 2 段階以上変化した血液学的パラメータで最も高頻度であったのは好中球減少であった（7 例［26.9%］）。

- 血清生化学検査パラメータで、CTCAE 毒性グレードが 2 段階以上悪化した例が 4 例みられた。2 例以上の被験者で CTCAE 毒性グレードが 2 段階以上悪化した血清生化学パラメータはなかった。
- ベースライン後の Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）値が 500 ms を超えた被験者又はベースラインからの上昇が 60 ms を超えた被験者はいなかった。
- 1 例（3.8%）が、ベースラインから ECOG パフォーマンスが 2 スコア悪化した（ECOG スコアが 0→2）。
- 全体で 7 例（26.9%）が 1 回以上輸血を受けた。輸血の種類はガンマグロブリン及び赤血球（各 4 例［15.4%］）であった。

結論：

本試験の PK の結果から、中程度及び強力な CYP3A 阻害剤と併用投与したとき（ザヌブルチニブの処方情報に従った 2 分の 1 又は 4 分の 1 の用量減量下で）のザヌブルチニブの定常状態の曝露量は、ザヌブルチニブ 320 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量と比べて小さいことが示された。ザヌブルチニブは、本試験における B 細胞性腫瘍の被験者に良好な有効性も示した。ザヌブルチニブの単剤投与及び低用量での中程度及び強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は、B 細胞性腫瘍患者において好ましい安全性及び忍容性プロファイルを示した。安全性の所見はザヌブルチニブの既存の安全性プロファイルとおおむね一致した。結論として、本試験の薬物相互作用の結果は、ザヌブルチニブを中程度又は強力な CYP3A 阻害剤と併用投与するときの投与推奨事項を評価する上で、他の試験からの臨床的安全性、有効性及び薬物相互作用のデータと併せて理解する必要がある。

6.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡 1 件が報告された（表 5 及び表 6）。重篤な有害事象の一覧を被験者別に表 6 に提示する。

表 5： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-113 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Treat-ment	Treatment Start Date	AE SOC/PT/AE Term	AE Start Date (Study Day)/ AE End Date (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE/ Serious AE	Action Taken	AE Relationship	AE Outcome	AE Association [a]	AE Resulted in [b]
[redacted]	A	20[redacted]	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）/ 治療抵抗性マントル細胞リンパ腫/ REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA	20[redacted] (31)/ 20[redacted] (59)/ 29	5/Y/Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	FATAL		2,4

Source: Listing 16.2.7.7 in BGB-3111-113 clinical study report. Data cutoff: 21FEB2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AE, adverse event; SOC, System Organ Class; PT, Preferred Term; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were classified based on MedDRA Version 24.0.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE Version 5.0.
[a] AE Association: 1 – Persistent or significant disability or incapacity, 2 – Congenital anomaly or birth defect.
[b] AE Resulted in: 1 – Important medical event, 2 – Hospitalization, 3 – Life Threatening, 4 – Death.

表 6： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-113 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Treat-ment	Treatment Start Date	AE SOC/PT/AE Term	AE Start Date (Study Day)/ AE End Date (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE/ Serious AE	Action Taken	AE Relationship	AE Outcome	AE Association [a]	AE Resulted in [b]
[redacted]	A	20[redacted]	筋骨格系および結合組織障害/ 頚部痛/ NECK PAIN	20[redacted] (14)/ 20[redacted] (25)/ 12	3/Y/Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED		2
			感染症および寄生虫症/ クリプトコッカス性肺炎/ CRYPTOCOCCAL INFECTION IN THE LUNG	20[redacted] (94)/ Ongoing	3/Y/Y	DRUG WITHDRAWN	RELATED	RECOVERING /RESOLVING		2
[redacted]	A	20[redacted]	神経系障害/ 神経根障害/ NERVE ROOT COMPRESSION	20[redacted] (73)/ Ongoing	3/Y/Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERING /RESOLVING		2
			傷害、中毒および処置合併症/ 転倒/ FALL	20[redacted] (109)/ 20[redacted] (126)/ 18	3/Y/Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED		2
[redacted]	A	20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ ANEMIA	20[redacted] (-17)/ 20[redacted] (-15)/ 3	3/N/Y	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE		2
[redacted]	A	20[redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA	20[redacted] (-9)/ 20[redacted] (-3)/ 7	3/N/Y	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED		2

Patient ID	Treat-ment	Treatment Start Date	AE SOC/PT/AE Term	AE Start Date (Study Day)/ AE End Date (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE/ Serious AE	Action Taken	AE Relationship	AE Outcome	AE Association [a]	AE Resulted in [b]
[redacted]	A	20[redacted]	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）/ 治療抵抗性マントル細胞リンパ腫/ REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA	20[redacted] (31)/ 20[redacted] (59)/ 29	5/Y/Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	FATAL		2,4
[redacted]	B	20[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 外傷性出血/ BLEEDING FROM TRAUMATIC SITE – LEG	20[redacted] (91)/ 20[redacted] (92)/ 2	2/Y/Y	DRUG INTERRUPTED	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED		2

Source: Listing 16.2.7.2 in BGB-3111-113 clinical study report. Data cutoff: 21FEB2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AE, adverse event; SOC, System Organ Class; PT, Preferred Term; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were classified based on MedDRA Version 24.0.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE Version 5.0.
[a] AE Association: 1 – Persistent or significant disability or incapacity, 2 – Congenital anomaly or birth defect.
[b] AE Resulted in: 1 – Important medical event, 2 – Hospitalization, 3 – Life Threatening, 4 – Death.

7. BGB-3111-103 試験（参考資料）

7.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene Aus Pty Ltd	分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*
製品名： BGB-3111		
有効成分名： BGB-3111		

治験の標題：健康成人被験者を対象として、BGB-3111（320 mg 1 日 1 回［QD］）を単回経口投与し、薬物動態に対する食事の影響を評価した、単一施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー第 1 相臨床試験

治験責任医師：Professor [redacted]

治験実施施設：本試験は、オーストラリアの単一の治験実施施設（CMAX という名称の第 1 相施設）において実施された。

公表文献：該当なし

治験期間：	**開発の相：**
最初の組入れ日：2016 年 5 月 25 日 最後の被験者が完了した日：2016 年 7 月 21 日	第 1 相

目的：

主要目的は、高脂肪／高カロリー食（HF-Fed）若しくは低脂肪／低カロリー食（LF-Fed）のいずれかの摂食後又は一晩絶食後の被験者を対象に、BGB-3111 を 320 mg の用量で経口投与したとき、食事が BGB-3111 の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。副次的目的は、摂食状態及び空腹状態で投与した BGB-3111 の安全性及び忍容性を評価することであった。

治験方法：

本試験は、15 例の健康成人被験者を対象に、食事が BGB-3111 の吸収率及び総曝露量の範囲に及ぼす影響を評価する単一施設、無作為化、クロスオーバー試験であった。本試験に組入れる男性及び女性の数にもシーケンスあたりの性別の配分にも制限は設けなかった。投与 1 日目に各被験者を 3 投与シーケンス（HF-fed、LF-fed、又は絶食）の 1 つに無作為に割付けることとした（1 シーケンスあたり被験者 5 例）。

被験者総数	**シーケンス（順番）**	**投与 1 日目**	**投与 8 日目**	**投与 15 日目**
15 例（男/女）（1 シーケンスあたり 5 例）	1	絶食	HF-Fed	LF-Fed
	2	HF-Fed	LF-Fed	絶食
	3	LF-Fed	絶食	HF-Fed

略語：HF-Fed、高脂肪／高カロリー朝食；LF-Fed、低脂肪／低カロリー朝食

被験者は、組入れ前に最長 28 日間のスクリーニングを受け、各投与期の投与前日の夜に治験実施施設に入院し、各投与期の治験薬投与後 24 時間、治験実施施設に留まることとした。安全性上の理由で入院が必要でない限り、次の投与までのウォッシュアウト期間（投与と投与の間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設定した）は退院することとした。被験者は治験薬の最終投与 8～10 日後にフォローアップ来院のために治験実施施設に戻ることが求められた。フォローアップ電話連絡で、治験薬の最終投与 28～32 日後の安全性に関する更新事項を収集した。

投与-1 日目、投与 7 日目及び投与 14 日目：すべての投与シーケンス：

被験者に、投与 1 日目、投与 8 日目及び投与 15 日目に予定された投与の少なくとも 10 時間前から絶食するよう求めた。

投与 1 日目、投与 8 日目及び投与 15 日目：被験者に水を除き一晩絶食してもらい、BGB-3111 320 mg の投与を適切な時刻に熟練した治験スタッフから受けるように指示した。被験者は薬物動態（PK）検体採取のために投与後 24 時間は治験実施施設に留まることになっていた。安全性の評価（心電図［ECG］、バイタルサイン及び有害事象）は PK 検体採取の開始前に行う予定であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験では、症例数 15 例を予定した。合計 18 例の被験者を無作為化し、治験薬を投与した。無作為化した 18 例の被験者全員を安全性解析対象集団に含めた。そのうち 3 シーケンスの投与すべてを完了した 14 例を PK 解析対象集団に含めた。

診断及び主な選択基準：

本試験に適格な被験者は、同意取得時点で 18 歳以上 65 歳以下であること；体格指数（BMI）18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の男性及び女性であること；試験前の既往歴、身体検査及び 12 誘導心電図で健康であることが確認されていること、スクリーニング期の臨床検査結果が基準範囲内である又は治験責任医師から臨床的に許容されていること、スクリーニング時の標準的な血清検査でヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）が陰性であること；スクリーニング時及び入院時の薬物乱用検査及びアルコール検査で陰性であること、非喫煙者であること（元喫煙者はスクリーニングの少なくとも 6 カ月前に禁煙していることとした）；男性被験者はスクリーニングから治験薬の最終投与後 90 日間、医学的に認められている避妊法を使用することに同意したこと；妊娠の可能性のない女性被験者は 12 カ月間無月経であるか外科的に不妊であることとした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

本試験では、BGB-3111 製剤は、含量 80 mg のカプセル剤（0 号の白色不透明のカプセル）として提供された。

ロット番号：[redacted]（[redacted]）

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

投与期間：

被験者の参加期間（最初の被験者のスクリーニングから最後の被験者のフォローアップ期終了まで）は約 2 カ月間で、スクリーニング期（最長 28 日間）、投与期（投与 1 日目、投与 8

日目、投与 15 日目）、フォローアップ期（治験薬の最終投与から 8～10 日後）及び電話連絡によるフォローアップ期（治験薬の最終投与から 28～32 日後）で構成された。

評価基準：

薬物動態：

BGB-3111 の PK 用血液検体採取時点は、各投与期の投与 1 日目、投与 8 日目及び投与 15 日目の以下の時点であった：投与前（投与前 1 時間以内）、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間。

以下の血漿中 PK パラメータをノンコンパートメント解析で算出した：

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-24)}$）
- 投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-last)}$）
- 投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）
- C_{max} 到達時間（T_{max}）
- 終末相血漿中消失半減期（$T_{1/2}$）
- 終末相消失速度定数（λ_z）

安全性：

安全性評価項目は以下のとおりであった：

- 有害事象の発現率
- 臨床検査成績（血液学的検査、血清生化学検査、凝固検査、尿検査）における変化
- 身体検査（評価が必要な身体組織：外観、心血管、呼吸器、胃腸、及び皮膚）における変化（正常、臨床的に意味のない異常、臨床的に意味のある異常）
- バイタルサイン（収縮時血圧［mmHg］、拡張期血圧［mmHg］、体温［℃］、呼吸数［回／分］、心拍数［回／分］）の変化。正確な測定値の他に、評価（正常、臨床的に意味のない異常、臨床的に意味のある異常）も評価項目であった。
- 12 誘導心電図（正常、臨床的に意味のない異常、臨床的に意味のある異常）及び心電図パラメータにおける変化

統計手法：

連続変数の要約統計量はすべて、別途記載がない限り、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて報告した。カテゴリカル変数は、被験者数（パーセント）として要約した。

薬物動態：

<u>血漿中濃度</u>

BGB-3111 の PK 濃度データは、投与シーケンス、食事の状態、投与までの相対的時間、実際の検体採取時刻及び相対的時点からの逸脱時間を含めて、一覧に示した。また、濃度データは、食事の状態、更に投与シーケンス別でも各時点の要約統計量によって要約した。血漿濃度の欠測のない被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値及び変動係数（%）、並びに幾何平均値及び幾何平均値の 95% CI を要約で示した。

<u>薬物動態解析</u>

食事の状態（高脂肪食摂取、低脂肪食摂取、又は空腹状態）が経口投与したときの BGB-3111 の吸収率及び総曝露量の範囲に与える影響を、対数変換した PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{(0\text{-}last)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）のそれぞれについて、個別に分散分析（ANOVA）を実施して推定した。ANOVA モデルには、シーケンス、食事の状態及び期間を固定効果、必要に応じてシーケンス内の入れ子になった被験者をランダム効果として含めた。各食事の状態（高脂肪食摂取、低脂肪食摂取又は空腹状態）の累乗変換後の最小二乗平均（LSM）を幾何平均値として示した。食事状態のすべてのペア（pair-wise）の幾何平均値の比を LSM の累乗の差を用いて算出した。統計解析計画書（SAP）の SAS コードを用いて 90% CI を提示した。モデルによる統計解析の他に、BGB-3111 の PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}last)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、T_{max} 及び $T_{1/2}$）は、食事状態別の要約統計量を用いても要約した。C_{max}、$AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}last)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、及び $T_{1/2}$ については幾何平均値（CV［%］と共に）を要約した。T_{max} については中央値を（範囲をつけて）要約した。PK パラメータ（λ_z 及び補正 R^2［R^2adj］を含める）はすべて、同様に一覧に示した。

安全性：

すべての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。臨床検査、バイタルサイン、心電図データ及び身体検査データの解析には、投与前の欠測していない最後の測定値をベースラインとした。全体の有害事象、治療下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象の発現率を要約した。臨床検査の結果、バイタルサイン及びそのベースラインからの変化量を要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値及び症例数）を用いて要約した。カテゴリカル変数については被験者数（パーセント）を提示した。

要約－結論

薬物動態の結果：

低脂肪食又は高脂肪食のいずれかと BGB-3111 を併用すると、空腹状態での投与と比べて BGB-3111 の薬物動態が変化する。特に、空腹時と比較して C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ の上昇が認められ、低脂肪食との併用で認められた BGB-3111 の曝露量の増加が大きかった。高脂肪食と BGB-3111 の併用で T_{max} 中央値は約 1 時間延長し、いずれの食事摂取状態でも空腹状態に対して $T_{1/2}$ が短縮した。吸収の遅延が原因で、消失期は十分に特徴付けられなかった可能性がある。このため、$T_{1/2}$ に対する変化は慎重に解釈する必要がある。低脂肪食又は高脂肪食のいずれかの摂取と BGB-3111 の投与の併用による全体的な曝露量の変化は、臨床的に意義があるとはみなされず、BGB-3111 を投与する上で食事の制限は必要ないことが示唆される。

高脂肪食と BGB-3111 の投与の併用で、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}last)}$ 及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ が低脂肪食との併用と比較して低下した。高脂肪食と BGB-3111 を併用すると低脂肪食と併用したときと比較して T_{max} はわずかに延長したが、$T_{1/2}$ 値は同程度であった。

安全性の結果：

本試験期間中、合計 18 例の被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で、18 例の被験者のうち 14 例（77.8%）に 40 件の TEAE が報告された。高脂肪食摂取群で 8 例の被験者（53.3%）に 15 件の TEAE が報告され、低脂肪食摂取群では 6 例（37.5%）に 12 件の TEAE が報告された。空腹時群では 8 例（53.3%）に 13 件の TEAE が報告された。

TEAE は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」で最も高頻度で報告された（各 5 例［27.8%］）。基本語別で最も高頻度（被験者全体の 10%以上）で報告された TEAE は、頭痛（4 例［22.2%］）、リンパ節症（3 例［16.7%］）、咽頭炎、カテーテ

ル留置部位疼痛、心電図 QT 延長、挫傷、皮膚擦過傷及び鼻漏（各 2 例［11.1%］）であった。

空腹時群で、被験者 1 例（6.7%）に重度の TEAE の腎盂腎炎が 1 件報告された。高脂肪食又は低脂肪食群では重度の TEAE は報告されなかった。各食事群における TEAE の大多数は、軽度（高脂肪食群の被験者 7 例［46.7%］、低脂肪食群の被験者 4 例［25.0%］、空腹時群の被験者 6 例［40.0%］）又は中等度（高脂肪食群の被験者 1 例［6.7%］、低脂肪食群の被験者 2 例［12.5%］、空腹時群の被験者 1 例［6.7%］）であった。

治験薬と関連ありと評価された TEAE は、空腹時群の被験者（5 例［33.3%］）で高脂肪食群（2 例［13.3%］）又は低脂肪食群の被験者（3 例［18.8%］）よりも多く報告された。

しかし、有害事象が発現した被験者数と関連する食事摂取状態との差はおおむね小さく、本試験において食事が BGB-3111 の忍容性に及ぼす影響について確固たる結論を引き出すことはできない。

死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。全体で 3 例の被験者（16.7%）（それぞれの食事状態から 1 例）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。空腹時群の 1 例（6.7%）が、重度の TEAE の腎盂腎炎が原因で治験薬の投与を中止した。被験者 2 例（高脂肪食群 1 例及び低脂肪食群 1 例）に治験薬の投与中止に至った心電図 QT 延長の TEAE が発現したが、いずれの事象も治験薬と関連はなかった。

結論：

- 低脂肪食と BGB-3111 を併用した場合、BGB-3111 の吸収率（C_{max} で測定）及び吸収範囲（AUC）は、空腹状態と比較して増加した。低脂肪食摂取時と空腹時の C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ の幾何平均値比（90% CI）は、それぞれ 1.51（1.239、1.846）及び 1.12（0.885、1.416）であった。
- 高脂肪食と BGB-3111 の併用は、空腹時での併用に対して同等の BGB-3111 の吸収率（C_{max}）及び範囲（AUC）を示し、PK パラメータの幾何平均比の 90% CI には 1.0 が含まれた。C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ の幾何平均比（高脂肪食摂取時：空腹時）（90% CI）は、それぞれ 1.03（0.845、1.258）及び 0.93（0.726、1.178）であった。
- BGB-3111 を低脂肪食又は高脂肪食と併用した場合に総じてみられた曝露量の変化は、160 mg 1 日 2 回を第 2 相の推奨用量とする上で、臨床的に重大な意味はないと判断された。
- 全体的に、本試験期間中に予期しない安全性に関わる問題は特定されなかった。BGB-3111 320 mg の経口投与は、高脂肪食摂取時、低脂肪食摂取時又は空腹時のいずれの被験者でも安全かつ忍容性は良好であった。

7.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

8. BGB-3111-106 試験（参考資料）

8.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene, Ltd. **製品名：** ザヌブルチニブ **有効成分名：** ザヌブルチニブ（BGB-3111）	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：健康被験者を対象として、ザヌブルチニブを臨床用量より高用量で投与した場合の安全性と忍容性を評価する無作為化、プラセボ対照、単回投与試験（パート A）、次にザヌブルチニブが心臓再分極化に与える影響を評価する無作為化、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー試験（パート B）の 2 パートから成る試験

治験責任医師： [redacted], MD

治験実施施設：Frontage Clinical Services, Inc., Clinical Research Center, 200 Meadowlands Parkway, Secaucus, New Jersey 07094 USA

公表文献：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者の組入れ日：2018 年 1 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2018 年 4 月 16 日	第 1 相

目的：

<u>パート A</u>

- 主要目的は、健康な男女被験者を対象に、臨床用量を超える用量であるザヌブルチニブ 480 mg の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価することであった。
- 副次的目的は、臨床用量を超える用量でのザヌブルチニブの薬物動態（PK）パラメータを評価することであった。

<u>パート B</u>

- 主要目的は、健康な男女被験者を対象に、ザヌブルチニブの単回投与が補正 QT 間隔（Fridericia 補正を用いた QTc［QTcF］）に及ぼす影響をプラセボと比較して評価することであった。
- 副次的目的は、ザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg の単回投与が心拍数（HR）、PR 及び QRS 間隔、ザヌブルチニブの薬物動態（PK）パラメータに及ぼす影響を評価すること、並びにザヌブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。

治験方法：

本試験のパート A は、ザヌブルチニブ 480 mg の単回経口投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。ザヌブルチニブ 480 mg の安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であった場合は、この用量を本試験のパート B の臨床用量を超える用量として用いる予定であった。8 例の被験者を 3:1 の割合で無

作為化し、空腹状態下で 6 例にザヌブルチニブ 480 mg を単回経口投与し、2 例にプラセボを単回経口投与した。4 例から成る初めのコホートに投与し、最初の用量コホートの安全性のレビュー終了後に次のコホートの 4 例に投与を行った。被験者に各期間の投与前日（投与-1 日目）の午前中に治験実施施設に入院してもらい、投与 1 日目の朝に治験薬を投与し、投与後約 48 時間、一連のバイタルサイン、心電図（ECG）及び安全性モニタリングを実施し、投与後 0～48 時間の血漿中のザヌブルチニブ濃度測定用に一連の血液検体を採取した。被験者は、投与 3 日目に安全性手順を完了後、退院した。

本試験のパート B は、無作為化、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー、単回投与、thorough QT（TQT）試験であった。28 例の被験者に、空腹状態で、無作為化した順序（12 通りのうちの 1 つ）で 4 種類の投与をすべて実施した。ザヌブルチニブとプラセボは二重盲検法、モキシフロキサシンは非盲検で、以下に示すとおり投与した：

A. ザヌブルチニブ 160 mg 単回投与（臨床用量）
B. ザヌブルチニブ 480 mg 単回投与（臨床用量を超える用量）
C. ザヌブルチニブにマッチングしたプラセボ
D. 陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg（非盲検）

被験者は、各期間の投与前日（投与-1 日目）の朝に治験実施施設に入院した。投与の約 1 時間前から投与後約 24 時間まで 12 誘導ホルターモニターを用いて心電図の連続記録を行い、心電図データを SD メモリーカードに保存し、盲検解析のために心電図の中央臨床検査機関に送付した。投与 1 日目の朝に治験薬を投与し、投与前から投与後 24 時間まで安全性モニタリング用に連続心電図を取得し、バイタルサインも連続的にモニタリングした。心電図は、連続 PK 検体に時間を対応させ、PK 検体採取前に取得した。血漿中ザヌブルチニブ濃度測定用に投与後 0～24 時間までの連続血液検体を採取した。被験者は、安全性手順を完了後、投与 2 日目に退院した。各期間は 7±2 日間であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

パート A に 8 例の健康被験者を予定して組入れ、投与し、試験を終了した。8 例を安全性解析対象集団に含め、ザヌブルチニブを投与した 6 例を薬物動態解析対象集団に含めた。

パート B には、少なくとも 24 例の評価可能被験者が本試験を完了するように、28 例の健康被験者を予定した。合計 32 例の適格な被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、26 例が 4 通りのすべての治療期間を完了した。32 例を安全性解析対象集団に含め、32 例全員を PK、QT/QTc 及び PK/QTc 解析対象集団に含めた。

診断及び主な選択基準：

BMI が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下で、書面で同意書を提出した 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女を試験参加者として適格とした。女性は、妊娠の可能性がなく、外科的に不妊又は閉経後であることとした。被験者は、心血管疾患、他の重大な医学的症状、又は臨床的に意味のある臨床検査値の異常のエビデンスのない安定した健康状態であることとした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

二重盲検のザヌブルチニブは 80 mg カプセルで提供し、マッチングした二重盲検プラセボカプセルも提供した。

パート A では、ザヌブルチニブ 480 mg 又はマッチングプラセボを 1 投与あたり 6 カプセル投与した。

パート B では、4 期それぞれの期間に以下のいずれかを投与した：

A. ザヌブルチニブ 160 mg 単回投与（臨床用量）：ザヌブルチニブ 2 カプセル及びプラセボ 4 カプセル。
B. ザヌブルチニブ 480 mg 単回投与（臨床用量を超える用量）：ザヌブルチニブ 6 カプセル。
C. ザヌブルチニブにマッチングしたプラセボ：プラセボ 6 カプセル
D. 陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg：モキシフロキサシン 400 mg 錠剤 1 錠

投与期間（治療期間）：

パート A は、21 日間のスクリーニング期、3 日間の治療期及び治験薬の最終投与から約 7 日後のフォローアップ来院で構成された（合計約 31 日間）。パート B は、21 日間のスクリーニング期、1 期あたり 7 日間の 4 治療期、治験薬の最終投与から約 14 日後のフォローアップ来院で構成された（合計約 56 日間）。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

陽性対照の対照薬は、非盲検のモキシフロキサシン 400 mg 錠剤であった。パート B では、4 つの投与期間の 1 つの期間中に投与 D として被験者にモキシフロキサシン 400 mg 錠剤を 1 錠投与した。ザヌブルチニブ 80 mg カプセルにサイズと外観をマッチさせたプラセボカプセルは、上述のとおり、パート A 及びパート B のプラセボ対照として含めた。

評価基準：

主要評価項目 – パート A

主要評価項目は、ザヌブルチニブ投与後に報告された治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率のプラセボとの比較であった。更に、臨床検査値（血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン測定値（血圧、心拍数、呼吸数、口腔温）、12 誘導心電図、及び身体検査所見におけるベースラインからの臨床的に意味のある変化の発現率及び重要性を評価して、安全性及び忍容性を評価した。

ザヌブルチニブ 480 mg の安全性及び忍容性は、ザヌブルチニブ投与に関連のある重篤な有害事象又はグレード 3 以上の有害事象がみられない場合、許容可能（用量制限毒性なし）とみなし、この基準が満たされた場合はこの用量（480 mg）を本試験のパート B における臨床用量を超える用量として使用することとした。

主要評価項目 – パート B

主要評価項目は、プラセボで補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）であった。

副次的評価項目 – パート A

副次的評価項目には、連続血液検体採取及び血漿中ザヌブルチニブ濃度に基づくノンコンパートメント解析を用いて測定した血漿中ザヌブルチニブ PK パラメータ（最高血中濃度［C_{max}］、C_{max} 到達時間［T_{max}］、終末相の消失速度定数［K_{el}］、半減期［$t_{1/2}$］、0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-t}］、0 時間から無限時間までの AUC［AUC_{0-inf}］、見かけの経口クリアランス［CL/F］、及び見かけの分布容積［V_z/F］）を含めた。

副次的評価項目 – パート B

副次的評価項目は以下のとおりであった：

- 心拍数、QTcF、PR 及び QRS のベースラインからの変化量（ΔHR、ΔQTcF、ΔPR 及び ΔQRS）
- プラセボで補正した ΔHR、ΔPR 及び ΔQRS（ΔΔHR、ΔΔPR 及び ΔΔQRS）
- QTcF、心拍数、PR 及び QRS 間隔のカテゴリカル外れ値
- T 波形の頻度及び U 波の有無の変化
- ノンコンパートメント解析を用いたザヌブルチニブ及び主要代謝物（可能であれば）の PK パラメータ

その他の副次的な安全性及び忍容性評価項目には、TEAE の発現率、臨床検査値（血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン測定値（血圧、心拍数、呼吸数及び口腔温）、12 誘導心電図の結果及び身体検査所見におけるベースラインからの臨床的に意味のある変化の発現率及び重要性を含めた。

統計手法：

パート A 及びパート B

パート A 及びパート B の臨床試験データを解析し、別々に報告した。用量制限毒性の可能性を評価し、臨床用量を超える用量としての 480 mg の適切性を評価したパート A の主要な安全性の結果を治験責任医師及び治験依頼者が確認後、本試験のパート B において被験者に投与した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性

被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、投与群別及び安全性集団のすべての被験者（組入れられ、治験薬の投与を受けたすべての被験者）について要約した。

安全性解析

安全性解析はすべて安全性解析対象集団を用いて実施した。治療下で発現した有害事象を投与群別及びすべての被験者（安全性解析対象集団）について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。治療下で発現した有害事象は、重症度別（グレード 1～5）、重篤度別、及び治験薬との関連性別でも要約した。バイタルサイン、心電図パラメータ及び臨床検査成績は、ベースライン値からの変化量を含め、投与群別及び時点別に要約した。QTc 間隔のカテゴリー（絶対 QTc 間隔が>450、>480―び>500 ミリ秒又は QTc のベースラインからの上昇が>30 及び>60 ミリ秒）を時点及び投与群別に要約した。

血漿中濃度及び PK パラメータ

PK 解析対象集団には治験薬（ザヌブルチニブ、モキシフロキサシン）の投与を 1 回以上受け、治験実施計画書からの大きな逸脱がなく、PK パラメータを特徴付ける上で十分な血漿中濃度があるすべての被験者を含めた。

パート A 及びパート B における血漿中濃度及び PK パラメータは、PK 解析対象集団を用いて解析した。血漿中ザヌブルチニブ濃度（パート A 及びパート B）及び血漿中モキシフロキサシン濃度（パート B のみ）を各名目上の時点で被験者ごと及び投与ごとに示し、記述的に要約した。ザヌブルチニブ（パート A 及びパート B）及びモキシフロキサシン（パート B のみ）の平均血漿濃度対時間、並びに個々の被験者の濃度対時間の線形及び片対数スケールプロットを提示した。ザヌブルチニブ及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ（ザヌブルチニブについては C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、K_{el}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F；モキシフロキ

サシンについては C_{max}、AUC_{0-t}、K_{el}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）は、ノンコンパートメント解析を用いて実際の時刻に基づき算出した。

連続心電図解析

QT/QTc 解析対象集団には、ベースラインの測定値及び投与中の測定値（投与後の少なくとも 1 時点の有効な QTcF のベースラインからの変化値［ΔQTcF］）をもつ安全性解析対象集団のすべての被験者を含めた。心電図パラメータの解析には QT/QTc 解析対象集団を用いた。PK/QTc 解析対象集団には、PK 解析対象集団と QT/QTc 解析対象集団の両方に属する、投与後の PK 及び同一の時点の QTcF データの組合せを 1 つ以上もつすべての被験者を含めた。PK/QTc 解析対象集団は曝露-反応解析に用いた。PK/QTc 集団は、ザヌブルチニブ及びモキシフロキサシンについて定義した。

各期間のすべての連続心電図パラメータについて、ベースラインは各期間の投与 1 日目の投与前 3 時点（45 分前、30 分前、15 分前）で取得した心電図の間隔の平均とした。曝露-反応解析は ΔΔQTcF（時間を合わせたプラセボで補正した Δ QTcF）に基づいた。血漿中ザヌブルチニブ濃度とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）との関係性は、初めにザヌブルチニブについて別途解析する線形混合効果モデル法で調べた。以下の 3 つの線形モデルを検討した：

モデル 1：切片のある線形モデル

モデル 2：平均切片を 0 に固定した線形モデル（変動あり）

モデル 3：切片のない線形モデル

時間を合わせたザヌブルチニブの濃度を共変量としてモデルに含め、中心にしたベースラインの QTcF を追加の共変量、該当する場合は被験者を切片及び傾きを含めてランダム効果とした。データに最も適合するモデルを用い、ザヌブルチニブの各用量で観察されたザヌブルチニブの幾何平均 C_{max} 濃度での集団の平均 ΔΔQTcF 及びその対応する両側 90% CI を推定した。観察された幾何平均 C_{max} 濃度で予測された効果の両側 90% CI の上限が 10 ミリ秒未満の場合、ザヌブルチニブに臨床的に重要な QT 効果はないとみなした。

12 誘導ホルターモニターから得られたパート B の連続心電図解析（曝露-反応解析［主要評価項目の解析］を含む）は、[redacted], Inc.社が実施し、独立した [redacted] 統計解析計画書及び [redacted] 試験報告書として別途報告した。この独立した報告書の主要な結果を下記に取り入れる。

要約－結論

試験の終了：

パート A では、8 例の健康な被験者を組入れ、無作為化して治験薬を投与した（ザヌブルチニブ 480 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例）。8 例の被験者全員（100.0%）が治験実施計画書に従って治験投与を完了した。ザヌブルチニブ群の 6 例全員を PK 解析対象集団に含め、8 例の被験者すべてを安全性解析対象集団に含めた。

パート B では、32 例の健康被験者を組入れ、無作為化して治験薬を投与した。合計 26 例の被験者（81.3%）が治験実施計画書に従って治験投与を完了した。32 例全員（100%）を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。また、QT/QTc 解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団にも 32 例全員（100%）を含めた。6 例（18.8%）が本試験を早期に中止した（治験への参加中止を要望した 3 例、中止することが被験者にとって最大の利益であるという治験責任医師の判断に基づき参加を中止した 1 例、治験実施計画書の不遵守 2 例）。

人口統計学的特性：

パート A では、被験者は 20～47 歳の健康な成人男性（8 例、100.0%）であった。全体の平均（標準偏差）年齢は 36.4 歳（10.13）で、平均（標準偏差）BMI は 24.41（3.241）kg/m^2 であった。人種の構成は、黒人／アフリカ系アメリカ人 6 例（75.0%）、白人 2 例（25.0%）であった。

パート B では、被験者は 23～55 歳の健康な成人男性（31 例［96.9%］）及び女性（1 例［3.1%］）であった。全体の平均（標準偏差）年齢は 42.9 歳（8.76）で、平均（標準偏差）BMI は 28.36（2.810）kg/m^2 であった。人種の構成は黒人／アフリカ系アメリカ人 19 例（59.4%）及び白人 13 例（40.6%）であった。

曝露-反応解析の結果：

詳細な薬力学的結果は Cardiac Safety Report（BGB-3111-106 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.12）に記載し、本概要に要約する。ベースラインの心電図パラメータは、投与群間で十分にバランスが取れていた。ザヌブルチニブ 160 mg 群、ザヌブルチニブ 480 mg 群、プラセボ群及びモキシフロキサシン 400 mg 群の被験者それぞれ 28 例、30 例、28 例及び 27 例のデータが利用可能であった。

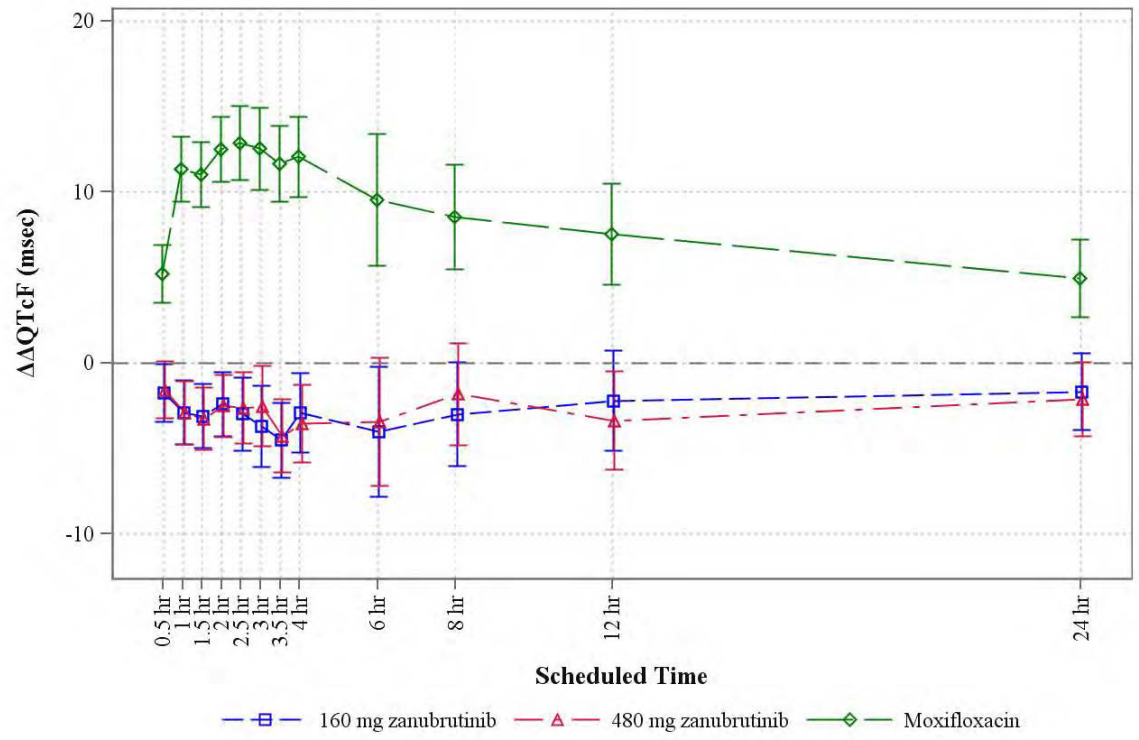
ザヌブルチニブ及びモキシフロキサシン投与中の心拍数の変化は、プラセボ投与中にみられた日中のパターンを密接にたどり、心拍数のベースラインからの変化（ΔHR）の平均差は極めて小さかった。ザヌブルチニブのプラセボで補正した Δ HR の平均（ΔΔHR）は、ザヌブルチニブ 160 mg で−0.4～−3.6 bpm、ザヌブルチニブ 480 mg で 0.7 bpm～−2.9 bpm の範囲で、すべて±5 bpm 未満であった。心拍数が外れ値の被験者はいなかった。

ザヌブルチニブの 2 つの用量及びプラセボで QTc 間隔のわずかな短縮が認められ、ザヌブルチニブの方で平均の QTcF のベースラインからの変化（ΔQTcF）はいくぶん顕著であった。モキシフロキサシンは予想されたレベルの QTc の延長を引き起こした。プラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）はザヌブルチニブのいずれの用量でも極めて小さく、平均値は投与後のすべての時点で−1.6～−4.5 ミリ秒の範囲であり、投与量又は投与時刻との間に明確な関係はなかった（図 1）。ΔΔQTcF の 90% CI の上限は、投与後のいずれの時点でも 1.2 ミリ秒を超えなかった。

モキシフロキサシン投与中の平均 ΔΔQTcF は、投与後 1～4 時間の間は 10 ミリ秒を超え、投与後 2.5 時間の時点で 12.9 ミリ秒（90% CI：10.71～15.02）のピーク効果が認められた。いずれの投与群にも QTcF 値が外れ値（すなわち、QTcF >450～≤480 ミリ秒、>480～≤500 ミリ秒、又はベースラインで認められていない場合は>500 ミリ秒）の被験者はいなかった。ザヌブルチニブ群又はプラセボ群に ΔQTcF が外れ値（すなわち、QTcF のベースラインからの変化量が>30～≤60 ミリ秒又は>60 ミリ秒）である被験者はおらず、モキシフロキサシン群に ΔQTcF が 30 ミリ秒を超えた時点が 1 時点あった。ザヌブルチニブ及びプラセボの投与中に平坦及び二相性の T 波がわずかに観察された。

ザヌブルチニブは心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に影響を及ぼさなかった。平均のプラセボで補正した ΔPR（ΔΔPR）は、ザヌブルチニブ投与後のすべての時点で 5 ミリ秒未満であり、最大値は、ザヌブルチニブ 480 mg で投与後 1.5 時間の 3.7 ミリ秒、ザヌブルチニブ 160 mg では投与後 12 時間の 3.0 ミリ秒であった。プラセボで補正した ΔQRS（ΔΔQRS）平均は、ザヌブルチニブのいずれの用量でも投与後のすべての時点で±1.0 ミリ秒以内であった。PR 又は QRS が外れ値の被験者はいなかった。

図 1： 時点間でのプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化（ΔΔQTcF）– パート B QT/QTc 集団



Source: Figure 14.2.2.3 in Cardiac Safety Report

濃度-QTc 解析結果：

切片のある線形モデルを用いる濃度-QTc 解析では、関係の勾配は小さく、統計学的に有意ではなかった（ng/mL あたり−0.001 ミリ秒［90% CI：−0.0058～0.0035］）。このモデルを使用して予測される ΔΔQTcF への影響はごくわずかであり、予測される 10 ミリ秒を超える QT への影響（ΔΔQTcF）はザヌブルチニブの血漿濃度の観察された約 800 ng/mL までの範囲を通して除外することができる。アッセイの感度は、モキシフロキサシンの QT 反応で示された。

薬物動態の結果：

パート A 及びパート B のザヌブルチニブの PK パラメータの要約表を以下の表 7 に示す。T_{max} には投与後 1.5～2.8 時間の時点で到達した。幾何平均 C_{max} は、160 mg 及び 480 mg の用量で、それぞれ 216 ng/mL 及び 353～406 ng/mL であった。幾何平均 AUC_{0-t} は、160 mg 及び 480 mg の用量でそれぞれ 1160 ng•h/mL 及び 2570～2770 ng•h/mL であった。ザヌブルチニブ 480 mg の単回経口投与後、幾何平均 C_{max} 及び AUC 値は、本試験のパート B におけるザヌブルチニブ 160 mg の単回経口投与と比較して、用量比例をわずかに下回って増加した。パート B の被験者のモキシフロキサシンの PK パラメータの要約表を表 8 に示す。モキシフロキサシンは速やかに吸収され、T_{max} 中央値は投与後 1 時間であった。幾何平均 C_{max}（CV%）は 1960 (24.1) ng/mL であり、幾何平均 AUC_{0-t}（CV%）は 20920 (20.0) ng•h/mL であった。

表 7： ザヌブルチニブの PK パラメータの要約 – 薬物動態解析対象集団

パラメータ	統計量	ザヌブルチニブの用量		
		パート A	パート B	
		480 mg (N=6)	**160 mg (N=28)**	**480 mg (N=30)**
T_{max} (h)	中央値（最小値、最大値）	2.8 (1.0, 3.5)	1.5 (1.0, 6.0)	2.0 (0.5, 6.0)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値（CV%）	353 (33.5)	216 (24.2)	406 (30.7)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	幾何平均値（CV%）	2570 (36.2)	1160 (25.1)	2770 (28.9)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	幾何平均値（CV%）	2670 (39.1)	1230 (23.5)	3060 (25.9)
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値（最小値、最大値）	11 (6.9, 25)	5.3 (2.3, 15)	8.1 (2.8, 46)
CL/F (L/h)	幾何平均値（CV%）	180 (39.2)	126 (29.0)	140 (38.8)
V_z/F (L)	幾何平均値（CV%）	2840 (41.0)	966 (36.7)	1630 (55.8)

表 8： モキシフロキサシンの PK パラメータの要約– 薬物動態解析対象集団

パラメータ	統計量	モキシフロキサシン **400 mg (N=27)**
T_{max} (h)	中央値（最小値、最大値）	1.0 (0.5, 3.5)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値（CV%）	1960 (24.1)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	幾何平均値（CV%）	20920 (20.0)
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値（最小値、最大値）	12 (8.4, 16)

安全性の結果：

全体的に、本試験の被験者においてザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg の経口投与は安全であり、忍容性はおおむね良好であった。試験期間中に、死亡、重篤な有害事象又は重度の有害事象は発現しなかった。有害事象が原因で本試験を中止した被験者はいなかった。ザヌブルチニブ 160 mg の投与と比較して、ザヌブルチニブ 480 mg の投与で用量に関連した有害事象は認められなかった。2 例以上の被験者で報告された個別の有害事象はなかった。

パート A では、2 例の被験者に 5 件の有害事象が報告された（ザヌブルチニブ 480 mg を投与した被験者 1 例の下痢、蛋白尿、血小板減少症及びウイルス感染［いずれも軽度又は中等度］、プラセボを投与した被験者 1 例の軽度の血中クレアチニン増加）。すべての有害事象は治験責任医師から治験薬と関連ありと判定された。

パート B では、12 例の被験者に 24 件の有害事象が報告された。個々の有害事象は 4 つの投与（ザヌブルチニブ 160 mg、ザヌブルチニブ 480 mg、プラセボ、モキシフロキサシン 400

mg）すべてにわたって発現しており、胃腸障害の有害事象（腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良）、代謝および栄養障害の有害事象（高血糖、低リン血症、多飲症）、筋骨格系および結合組織障害の有害事象（背部痛、筋骨格痛、筋肉痛）、神経系障害の有害事象（頭痛及び失神寸前の状態）、腎および尿路障害の有害事象（排尿困難、血尿、蛋白尿）、血液およびリンパ系障害の有害事象（好中球減少症）、一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象（疲労）、感染症および寄生虫症の有害事象（尿路感染）、臨床検査の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、及び皮膚および皮下組織障害の有害事象（皮膚炎）などが含まれた。中等度と判定された尿路感染 1 件を除き、重症度はすべての有害事象で軽度であった。治験責任医師から治験薬と関連なしと判定された皮膚炎と失神寸前の状態を除き、すべての有害事象が治験責任医師から治験薬と関連ありと判定された。

結論：

曝露-反応解析（濃度-QTc 解析を含む）の結論：

ザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg の単回経口投与は、心電図パラメータに臨床的に意味のある影響は及ぼさず、10 ミリ秒を超える QTc 間隔への影響は、観察された血漿濃度範囲内で除外することができる。

薬物動態（PK）の結論：

ザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg の経口投与後、ザヌブルチニブは速やかに吸収された。投与量が 160 mg から 480 mg に 3 倍に増加すると、C_{max} が 1.9 倍に、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 2.5 倍に増加し、用量比例をわずかに下回った。終末相消失半減期は、160 mg と比較して 480 mg でわずかに延長した。

安全性の結論：

本試験においてザヌブルチニブ 160 mg 及び 480 mg の経口投与は安全であり、被験者の忍容性はおおむね良好であった。本試験期間中に死亡、重篤な有害事象又は重度の有害事象は発現しなかった。有害事象が原因で試験を中止した被験者はいなかった。ザヌブルチニブ 480 mg と 160 mg を比較して、用量に関連した有害事象は認められなかった。2 例以上の被験者で報告された個別の有害事象はなかった。試験期間中に安全性についての他の懸念は生じなかった。

全体的結論：

本試験は、ザヌブルチニブを予定する臨床用量の 160 mg で単回経口投与しても、予定する臨床用量を超える用量の 480 mg で単回経口投与しても、QTc 間隔及び他の心電図間隔を含めた心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことを示した。

8.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象が報告された例はなかった。

9. BGB-3111-302 試験（評価資料）

9.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene, Ltd. c/o BeiGene USA, Inc. **製品名：** ザヌブルチニブ **有効成分名：** ザヌブルチニブ	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：

原発性マクログロブリン血症（WM）患者を対象として、有効性及び安全性をブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬 BGB-3111 とイブルチニブの間で比較する無作為化、非盲検、多施設共同第 3 相臨床試験

治験責任医師：[redacted], MD, Peter MacCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital, and The Alfred Hospital

治験担当医師：治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-302 試験の治験総括報告書（CSR）（最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）Appendix16.1.4 に記載する。

治験実施施設：

本試験は、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、英国及び米国）における 60 の治験実施施設にて実施された。

公表文献（参考文献）：

本試験に基づく公表文献一覧は BGB-3111-302 試験の CSR（最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）Appendix16.1.11 に記載する。

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者に投与した日：2017 年 1 月 25 日 最後の被験者が完了した日：2022 年 6 月 21 日	第 3 相

目的：

主要目的（コホート 1）：

- *MYD88*^{MUT} WM 患者におけるザヌブルチニブとイブルチニブの有効性を比較する。

副次的目的（コホート 1）：

- 更に *MYD88*^{MUT} WM 患者におけるザヌブルチニブとイブルチニブの有効性、臨床的有用性、及び抗腫瘍効果を比較する。
- 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.03 版に基づく有害事象の発現率及び重症度を指標として、*MYD88*^{MUT} WM 患者におけるザヌブルチニブとイブルチニブの安全性及び忍容性を比較評価する。

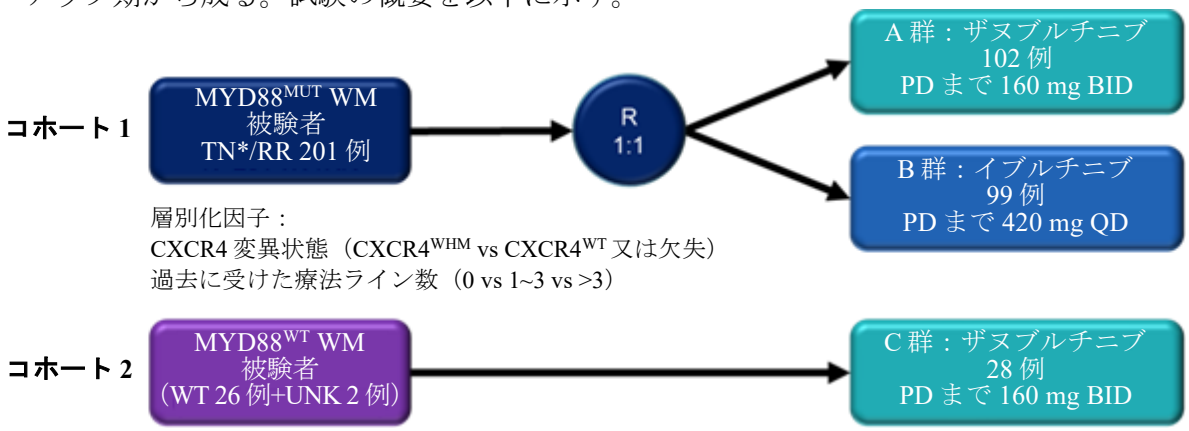
探索的目的：

- *MYD88*^{WT}WM 患者におけるザヌブルチニブの抗がん活性及び安全性を評価する（コホート 2）。
- WM 患者におけるザヌブルチニブの薬物動態（PK）の特徴を明らかにする。
- 血漿交換がザヌブルチニブの PK に及ぼす影響を評価する。
- 欧州がん研究・治療機構の生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-C30）及び EuroQol 5-Dimension 質問票（EQ-5D）を用いて、ザヌブルチニブ又はイブルチニブを投与した *MYD88*^{MUT} WM 患者における生活の質を比較評価する。
- ザヌブルチニブ又はイブルチニブを投与した *MYD88*^{MUT} WM 患者における医療資源の利用を比較評価する。
- 治療不応及び再発を認めた WM 患者の検体を用いて疾患の耐性の機序を検討する。

治験方法：

本試験は、原発性マクログロブリン血症に関する第 7 回国際研究集会（IWWM-7）のコンセンサス基準に基づき、治療を必要とする 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無作為化、非盲検、国際間、第 3 相臨床試験であった。

対象は、未治療患者又は前化学免疫療法に対して再発又は難治性であった患者のいずれかとした。再発は、完全奏効（CR）又は非常に良い部分奏効（VGPR）／部分奏効（PR）を得られたものの、6 カ月以上経ってから疾患進行を認めた患者とした。難治性は、治療開始後 6 カ月以内に治療不能又は疾患進行をきたした患者とした。治療歴のない患者（未治療患者）がコホート 1 の 20%以下を占めた。本試験は、初期スクリーニング期、治療期、及びフォローアップ期から成る。試験の概要を以下に示す。



略語：BID：1 日 2 回、CXCR4：CXC ケモカイン受容体 4 型、*MYD88*^{MUT}：MYD88 変異遺伝子、*MYD88*^{WT}：野生型 MYD88 遺伝子、PD：疾患進行、QD：1 日 1 回、R：無作為化、RR：再発又は難治性、TN：未治療、UNK：不明、vs：対、WHIM：疣贅、低ガンマグロブリン血症、免疫不全、及び骨髄中好中球貯留症候群、WT：野生型
*TN：未治療かつ免疫化学療法に不適（全体集団の最大 20%）

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：コホート 1 に *MYD88*^{MUT} 被験者 210 例（約 188 例［再発／難治性 WM 150 例及び未治療 WM 38 例］を組入れ、ザヌブルチニブ又はイブルチニブ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付け、コホート 2 に *MYD88*^{WT} 被験者約 22 例（再発／難治性例と未治療例の両方）を組入れた。

解析時：

コホート 1：201 例（ザヌブルチニブ群に 102 例［再発／難治性被験者 83 例及び未治療被験者 19 例］及びイブルチニブ群に 99 例［再発／難治性被験者 81 例及び未治療被験者 18 例］を無作為に割付けた）

コホート 2：28 例（再発／難治性被験者 23 例及び未治療被験者 5 例）

診断及び主な選択基準：

適格な患者は、18 歳以上で ECOG パフォーマンスステータス 2 以下、適切な造血機能・腎機能・肝機能を有し、WM の臨床・確定診断に合致し、IWWM-7 のコンセンサス基準に基づく治療基準を 1 つ以上満たし、かつ測定可能病変として血清免疫グロブリン M（IgM）値>0.5 g/dL の者とした。

不適格患者は、7 日以内に抗腫瘍作用を目的としてコルチコステロイドを投与、4 週間以内に化学療法・標的治療・放射線療法のいずれかを施行、治験薬投与 4 週間以内に抗体医薬を投与、治験薬投与 4 週間以内に大手術、以前の抗がん治療からグレード 2 以上の毒性が継続中、臨床的に重要な活動性の心臓血管疾患又は心電図（ECG）異常、Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の延長、WM による中枢神経系浸潤、疾患形質転換の所見、BTK 阻害薬の投与歴、試験組入れの 2 年以内に他の活動性の悪性腫瘍の既往（ただし適切に治療された頚部上皮内癌、限局性基底細胞癌又は皮膚有棘細胞癌、若しくは限局性で手術やその他の方法の局所治療が行われた過去の悪性腫瘍を除く）のいずれかに該当する者とした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブ 160 mg（80 mg × 2 カプセル）、1 日 2 回経口投与

個々の患者に投与した治験薬のロット番号を BGB-3111-302 試験の CSR（最終データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）Appendix16.1.6 に示す。

投与期間（治療期間）：

試験期間中の疾患進行、許容できない毒性若しくは死亡、同意撤回、追跡不能若しくは治験依頼者による試験終了まで連日投与を行った。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

イブルチニブ 420 mg（140 mg × 3 カプセル又は他の適切な剤形）、1 日 1 回経口投与

評価基準：

有効性：

第 6 回 IWWM（IWWM-6）で更新された効果判定基準を改訂して用いて奏効を評価した。髄外病変を考慮に入れた場合と入れない場合療法で奏効を評価した（髄外病変を含む IWWM-6、及び「IgM に基づく」IWWM-6）。カテゴリカルな奏効の定義や、特殊な臨床状況及び臨床検査状況のガイドライン（休薬又は CT スキャンが欠測の場合における効果判定を含む）を BGB-3111-302 CSR（最終データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）Appendix 16.5 に示す。奏効分類は、CR、VGPR、PR、小奏効、安定、及び疾患進行とした。また、治験薬の休薬中は IgM 値の一過性上昇に分類される場合もある。

身体検査（触知可能な病的リンパ節症又は臓器肥大を呈する症例）、臨床検査値の評価、定量的な血清免疫グロブリン検査及び血清免疫電気泳動（デンシトメトリーによる M たん白の定量含む）、放射線学的評価、及び骨髄検査に基づいて効果判定を行った。クリオグロブリン血症又はアミロイドーシスの存在、投薬欠落（イブルチニブ又はザヌブルチニブ）の有無などの交絡因子は考慮に入れられた。

安全性：

安全性評価は、有害事象のモニタリング、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査、免疫グロブリン検査、及び血清電気泳動）、バイタルサイン、身体検査、心電図、ECOG パフォーマンスステータス、不整脈の徴候及び症状の確認、エコー/マルチゲート収集法（MUGA）スキャン、生活の質に関する評価、医療資源の利用、及び B 症状とした。有害事象及び毒性は、NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づいて判定した。

薬物動態：

血漿中ザヌブルチニブ濃度の測定及び PK 解析用として血液検体を採取した。

薬力学：

すべての患者の骨髄検体について遺伝子変異解析を行った（*MYD88* 及び *CXCR4* を含むがこれに限定されるものではない）。

統計手法：

解析対象集団：

コホート 1：

Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団には、コホート 1 の投与群に無作為化した被験者すべてを含めた。

再発／難治性解析対象集団（ITT 解析対象集団のサブセット）には、無作為化した全症例のうち、双方向自動応答技術システムによって 1 種類以上の前治療が確認された被験者を含めた。この集団を有効性解析に使用する主要な解析対象集団とした。

治験実施計画書に基づいた（Per-Protocol）解析対象集団には、ITT 解析対象集団において以下の基準を満たす被験者を含めた：

- 投与量にかかわらず無作為化された投与レジメンを受けた。
- IgM（中央検査機関又は治験実施施設）又は血清たん白質電気泳動検査による M たん白（中央検査機関又は治験実施施設）の有効なベースライン後の測定値を有する。
- 治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった。

治験実施計画書に基づく（Per-Protocol）再発／難治性解析対象集団には、上記基準を満たす「再発／難治性解析対象集団」の被験者を含めた。Per-Protocol 解析対象集団からの除外基準は、主要解析のデータベースロックを行う前に決定して記録した。独立判定委員会（IRC）による副次的評価項目の大奏効率における非劣性試験は、Per-Protocol 再発／難治性解析対象集団及び Per-Protocol 解析対象集団で解析される予定であったものの、実施には至らなかった。

コホート 2：

有効性解析対象集団には、用量を問わずザヌブルチニブの投与を受け、かつ中央検査機関で *MYD88*^{WT} を有すると同定された被験者全員を含めた。

コホート 1 及び 2：

安全性解析対象集団には、用量を問わずザヌブルチニブ又はイブルチニブを投与した被験者全員を含めた。これをすべての安全性解析に使用する解析対象集団とした。

PK 解析対象集団には、ザヌブルチニブ投与後の濃度測定が 1 回以上行われた被験者全員を含めた。

有効性解析：

奏効に関するデータは、コホート 1 は投与群別及び前治療別、コホート 2 は前治療別に要約した。奏効に関するデータには、IRC 及び治験責任医師の判定による全奏効率（ORR）、CR 率、PR 率、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、及び奏効までの時間を含めた。OS、治療不応までの時間、ヘモグロビン濃度及び IgM の改善、及び生活の質の変化についても要約した。

安全性解析：

すべての安全性データは、要約統計量を用いて要約した。

安全性評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、身体検査所見、及び心電図・臨床検査値の変化に基づくものとした。特に注目すべき有害事象は、出血、大出血、心房細動及び/又は心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症、及び貧血と定義した。

薬物動態解析：

血漿中ザヌブルチニブ濃度について、予定された検体採取時点ごとに要約した。本試験で収集されるスパース PK データは、ポピュレーション PK 解析に含めた。

要約－結論（データカットオフ日：2019 年 8 月 31 日）

2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ日までのデータの主要解析の結果を下記に要約する。

コホート 1 に被験者 201 例を無作為に割付けた（イブルチニブ群 99 例及びザヌブルチニブ群 102 例）。合計 37 例（18.4%）が未治療（イブルチニブ群 18 例及びザヌブルチニブ群 19 例）で、合計 164 例（81.6%）が再発／難治性（イブルチニブ群 81 例及びザヌブルチニブ群 83 例）であった。再発／難治性の 2 例には無作為化後に治療を行わなかった（ザヌブルチニブ群の 1 例は有害事象［スクリーニング手順との関連なし］のため、イブルチニブ群の 1 例は疾患進行（ビング・ニール［Bing Neel］症候群）のため）。データカットオフ日時点において、合計 158 例（78.6%）が治験薬の投与を継続中であった（イブルチニブ群 77 例［77.8%］及びザヌブルチニブ群の 81 例［79.4%］）。

最も高頻度であった中止の理由は有害事象（イブルチニブを投与した被験者 9 例［9.1%］、ザヌブルチニブを投与した被験者 4 例［3.9%］）及び疾患進行（イブルチニブを投与した被験者 5 例［5.1%］及びザヌブルチニブを投与した被験者 7 例［6.9%］）であった。全体で、試験中のフォローアップ期間中央値は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群でそれぞれ 19.38 カ月及び 19.47 カ月であった。

コホート 2 に合計 28 例（未治療被験者 5 例及び再発／難治性被験者 23 例）を組入れ、組入れたすべての被験者にザヌブルチニブを投与した。データカットオフ日時点で合計 17 例（60.7%）が治験薬の投与を継続していた。最も高頻度であった治験薬の中止理由は、疾患進行（6 例［21.4%］）及び有害事象（2 例［7.1%］）であった。全体で、試験中のフォローアップ期間中央値は 17.87 カ月（未治療被験者 19.29 カ月、再発／難治性被験者 17.15 カ月）であった。

コホート 1 における全被験者の年齢中央値は 70.0 歳であった。大多数の被験者は、男性（66.7%）、白人（91.0%）であったほか、欧州（59.7%）及びオーストラリア又はニュージーランド（30.8%）の治験実施施設にて割付けられていた。概して、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、年齢を除いて、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群でおおむね同様であった。ザヌブルチニブ群は、イブルチニブ群に比べて 75 歳超又は 65 歳未満の被験者の割合が高かった。

コホート 1 の未治療被験者と再発／難治性被験者の間では、人口統計学的特性及びベースライン時の特性の年齢及び ECOG パフォーマンスステータスに差が認められた。75 歳を超える割合及びパフォーマンスステータスが 1 の割合（0 に比べて）は、未治療の被験者で再発／難治性の被験者に比べて高かった。その他の人口統計学的特性及びベースライン時の特性については、未治療集団及び再発／難治性集団において、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との間でおおむね同様であった。

コホート 2 における全被験者の年齢中央値は 72.0 歳であった。全体的に男性と女性の被験者数は同数であった。大多数の被験者は、白人（96.4%）であったほか、欧州（71.4%）及びオーストラリア／ニュージーランド（21.4%）の治験実施施設で登録されていた。

コホート 1 では、病歴はイブルチニブ群とザヌブルチニブ群の間でおおむね同様であった。初回診断から治験薬の初回投与までの期間中央値は、未治療被験者で 1.26 年、再発／難治性被験者では 5.59 年であった。全体で 74 例（36.8%）が IgM 値 40 g/L 以上であった。合計 154 例（76.6%）（イブルチニブ群 73 例［73.7%］及びザヌブルチニブ群 81 例［79.4%］）が、ベースラインで IRC の判定による髄外病変を認めた。両群の被験者のほとんどが、国際予後予測スコアリングシステムにて中又は高スコアであった（イブルチニブ群 86 例［86.9%］及びザヌブルチニブ群 85 例［83.3%］）。計 181 例（90.0%）（イブルチニブ群 90 例［90.9%］及びザヌブルチニブ群 91 例［89.2%］）が *MYD88*^{MUT}/*CXCR4*^{WT} 遺伝子型を有していた。

投与群間の大きな差は、ザヌブルチニブを投与した被験者で貧血が多かった点にある。ヘモグロビン中央値はイブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べて高く（109.00 g/L 対 102.50 g/L）、ベースラインのヘモグロビンが 110 g/L 以下の割合はザヌブルチニブを投与した被験者でイブルチニブを投与した被験者に比べて高かった（65.7%対 53.5%）。これは、ベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の未治療被験者で最も顕著であり、ザヌブルチニブ群で 84.2%であったのに対し、イブルチニブ群で 55.6%であった。この貧血が、ザヌブルチニブ群におけるベースラインの全体的な血球減少症の率を高めた（ザヌブルチニブ群 69.6%対イブルチニブ群 57.6%）。

コホート 2 では、初回診断からザヌブルチニブの初回投与までの期間の中央値がコホート 1 よりも若干短かった（それぞれ 3.65 年と 4.25 年）。全体で 8 例（28.6%）が IgM 値 40 g/L 以上で、うち 2 例（40.0%）は未治療被験者であった。合計 21 例（75.0%）（未治療 4 例［80.0%］及び再発／難治性 17 例［73.9%］）に、ベースラインで IRC から髄外病変が認められた。

再発／難治性疾患を呈するコホート 1 の 164 例及びコホート 2 の 23 例において、抗がん治療歴の中央値は 1 回であった。コホート 1 の被験者で最も高頻度でみられた抗がん治療歴はリツキシマブ（149 例［90.9%］）、アルキル化剤（139 例［84.8%］）、及びコルチコステロイド（110 例［67.1%］）であり、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群の間で再発／難治性被験者に対する以下の前治療を除いておおむね同様であった：アルキル化剤（ザヌブルチニブ群 88.0%対イブルチニブ群 81.5%）、ステロイド使用（ザヌブルチニブ群 72.3%対イブルチニブ群 61.7%）、ビンカアルカロイド（ザヌブルチニブ群 27.7%対イブルチニブ群 22.2%）、及び幹細胞移植歴のある被験者（ザヌブルチニブ群 3 例対イブルチニブ群 1 例）。コホート 2 の被験者において最も高頻度でみられた抗がん治療歴は、アルキル化剤及びリツキシマブ（各 22 例［95.7%］）、次にコルチコステロイド（17 例［73.9%］）であった。

有効性の結果：

本試験でザヌブルチニブを投与された WM 被験者は高い奏効率を示し、効果の発現が早く、持続性がみられた。

IRC による全体の複合評価及び全体の IgM のみの評価において、VGPR 又は CR を得られた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群でそれぞれ 28.4%及び 19.2%であった。ザヌブルチニブは、IRC の判定では、再発／難治性 WM 被験者における VGPR／CR 率はイブルチニブと比較して有意に高い、という主要評価項目を満たさなかった（両側検定 p = 0.1160）。治験責任医師による全体的な複合評価では、ザヌブルチニブの VGPR／CR 率はイブルチニブと比べて高かった（28.4%対 17.2%、両側検定 p = 0.0437）。

事後解析で、非盲検解析前に決定された非劣性の限界値である−4.5%下で非劣性が達成されたことが示された。VGPR 又は CR 率の差の 95%の下限値は、ITT 解析対象集団では−1.5%、再発／難治性対象集団では−2.5%であり、いずれも限界値を除外した。

IRC と治験責任医師の判定結果の一致率は高かった（最良総合効果についてはザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群でそれぞれ 94.1%及び 94.9%、全体の IgM 評価についてはそれぞれ 99.0%及び 94.9%であった）。

全体の複合評価に従って大奏効を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同程度であり（それぞれ 77.5%及び 77.8%）、未治療被験者と再発／難治性被験者の投与群間においても同様であった。統計学的な非劣性マージンである−12%は達成されなかった。

ザヌブルチニブ群で 12 カ月及び 18 カ月時点の PFS 及び OS に改善傾向がみられた。イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群における被験者全体の全体の複合評価による PFS の無事象率は、12 カ月時点でそれぞれ 87.2%と 89.7%で、18 カ月時点で 83.8%と 85.0%であった。イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群における被験者全体の OS における無事象率は、12 カ月時点でそれぞれ 93.9%と 97.0%で、18 カ月時点で 92.8%と 97.0%であった。

WM 病勢コントロールのマーカーである血清 IgM 値のベースラインからの経時的な低下は、再発／難治性解析対象集団ではザヌブルチニブ群の被験者がイブルチニブ群の被験者と比べて大きかった（両側検定 p = 0.0358）。この評価には、反復測定用の線形混合モデルに基づく確率を使用し、Mantel-Haenszel 検定による経時的な血漿中 IgM 濃度-時間曲線下面積のノンパラメトリックな比較を用いた（両側検定 p = 0.0243）。本結果は ITT 解析対象集団と一致した。

他の病勢コントロール指標（ヘモグロビン濃度の改善、治療を開始するきっかけとなった症状の回復、抗腫瘍効果など）は、ザヌブルチニブ群で一貫して観察され、イブルチニブ群に比べて同等であるか改善がみられた。

両 BTK 阻害薬は、被験者全体において EQ-5D 及び QLQ-C30 の評価に基づいた QOL 評価項目（患者報告アウトカム）をいくらか改善させた。大半の評価でザヌブルチニブ群に大きな改善傾向がみられ、特に深い奏効（VGPR の最良総合効果判定）を得られた被験者における治療 1 年目の解析時にその傾向が強かった。具体的には、EQ-5D スコア及び QLQ-C30 サブスケール（食欲喪失、疲労、身体機能・日常役割機能、呼吸困難を含む）の改善が最も顕著であった。イブルチニブ群の被験者で下痢の有害事象の発現が増加することと一致して、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べて下痢の機能尺度に悪化する傾向がみられた。

治療困難な *MYD88*^{WT} を有する WM 被験者（コホート 2）において、高い ORR（IRC の判定 80.8%、治験責任医師の判定 76.9%）、VGPR/CR 率（IRC 及び治験責任医師の双方で 26.9%）、及び大奏効率（IRC 50.0%、治験責任医師 53.8%）が認められた。

安全性の結果：

ザヌブルチニブは、特に心毒性について、WM 被験者において好ましい安全性及び忍容性プロファイルを示した。コホート 1 では投与期間中央値は約 18.7 カ月であり、相対用量強度の中央値は、ザヌブルチニブを投与した被験者で 97%を超えた。有害事象プロファイルはコホート 1 とコホート 2 の間でおおむね同様であった。未治療被験者と再発／難治性被験者の間で有害事象プロファイルに明らかな差はみられなかった。

コホート 1 の被験者の結果を下記に要約する。

グレード 3 以上の有害事象（58.4%対 63.3%）、死亡に至った有害事象（1.0%対 4.1%）、投与中止（4.0%対 9.2%）、用量減量（13.9%対 23.5%）、休薬（46.5%対 56.1%）、投与と関連のある有害事象（79.2%対 85.7%）の発現率は、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群に比べて低かった。

イブルチニブ群で最も高頻度で報告された有害事象は、下痢（31.6%）、上気道感染（28.6%）、挫傷及び筋痙縮（各 23.5%）であった。ザヌブルチニブ群で最も高頻度で報告された有害事象は、好中球減少症（24.8%）、上気道感染（23.8%）、及び下痢（20.8%）であった。

心房細動（14.3%対 2.0%）、挫傷（23.5%対 12.9%）、下痢（31.6%対 20.8%）、末梢性浮腫（19.4%対 8.9%）、筋痙縮（23.5%対 9.9%）、及び肺炎（12.2%対 2.0%）の発現率は、イブルチニブを投与した被験者でザヌブルチニブを投与した被験者に比べて高かった（10%超の差）。好中球減少症の発現率（24.8%対 12.2%）は、ザヌブルチニブを投与した被験者の方がイブルチニブを投与した被験者に比べて高かった（10%超の差）。

コホート 1 でザヌブルチニブをイブルチニブと比較すると、片側 p 値は、心房細動及び肺炎の発現率でそれぞれ 0.001 未満及び 0.003 未満であった。

グレード 3 以上の有害事象のうち高血圧（11.2%対 5.9%）及び肺炎（7.1%対 1.0%）は、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べて高かった（5%超の差）。一方、グレード 3 以上の好中球減少症（15.8%対 8.2%）は、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群に比べて高かった（5%超の差）。

イブルチニブ又はザヌブルチニブの最終投与後 30 日以内に、それぞれ 5 例（5.1%）及び 1 例（1.0%）の被験者が死亡した。有害事象に起因する死亡は、イブルチニブを投与した被験者 4 例（4.1%）、ザヌブルチニブを投与した被験者 1 例（1.0%）に発現し、5 件の死亡すべてが最終投与日の 30 日以内に発現した。

重篤な有害事象がイブルチニブ群及びザヌブルチニブ群のそれぞれ 40.8%及び 39.6%で報告された。重篤な感染症が、イブルチニブ群で 19 例（19.4%）、ザヌブルチニブ群で 15 例（14.9%）に報告された。重篤な有害事象の肺炎が、イブルチニブ群で 9 例（9.2%）、ザヌブルチニブ群で 1 例（1.0%）に報告された。ザヌブルチニブ群の被験者 8 例（7.9%）で重篤な血液およびリンパ系障害が報告されたのに対し、イブルチニブ群では 2 例（2.0%）であった。好中球減少症又は発熱性好中球減少症の報告がザヌブルチニブを投与した被験者で各 3 例（3.0%）あったのに対し、イブルチニブを投与した被験者では 0 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群のそれぞれ 9.2%及び 4.0%の被験者に報告された。

出血の有害事象の発現率は、イブルチニブを投与した被験者でザヌブルチニブに比べて高かった（59.2%対 48.5%）。イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群で報告された事象は、軽度又は中等度の皮膚粘膜出血（挫傷［23.5%対 12.9%］、鼻出血［19.4%対 12.9%］、血尿［10.2%対 6.9%］、血腫［7.1%対 5.0%］、点状出血［3.1%対 6.9%］、紫斑［6.1% 対 3.0%］）が多数を占めた。出血事象が原因で治験薬の投与を中止した被験者は、イブルチニブ群では 0

例、ザヌブルチニブ群で 1 例であった。大出血事象は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群のそれぞれ 9.2%及び 5.9%で報告された。

心房細動／心房粗動の有害事象を発現した被験者の割合は、イブルチニブを投与した被験者がザヌブルチニブを投与した被験者と比較して高かった（15.3%対 2.0%）。グレード 3 以上の心房細動／心房粗動が発現した被験者は、イブルチニブを投与した被験者で 4 例（4.1%）であったのに対し、ザヌブルチニブ群では 0 例であり、心房細動／心房粗動が原因で治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。心房細動、糖尿病又は高血圧の既往歴などの心房細動の危険因子は、コホート 1 の投与群間でバランスよく分けられていた。心房細動の既往歴のあるザヌブルチニブを投与した被験者 12 例（コホート 1 とコホート 2 の合計）のうち治療中に悪化して有害事象に至った被験者はなく、一方、イブルチニブ群に無作為化された心房細動／心房粗動の既往歴のあった被験者 8 例中 3 例（37.5%）は、心房細動の有害事象を発現した。心房細動の経時的な発現リスクは、ザヌブルチニブを投与した被験者のほうがイブルチニブを投与した被験者よりも低かった。

高血圧の有害事象を発現した被験者の割合は、イブルチニブを投与した被験者がザヌブルチニブを投与した被験者と比較して高かった（17.3%対 10.9%）。イブルチニブを投与した被験者 12 例（12.2%）、ザヌブルチニブを投与した被験者 6 例（5.9%）でグレード 3 以上の高血圧が発現した。高血圧のため投与を中止した被験者はいなかった。高血圧、糖尿病、又は高コレステロール血症の既往歴などの高血圧が発現する危険因子は、コホート 1 の投与群間でバランスよく分けられていた。高血圧の発現リスクは、治療初期は投与群間で同等であったが、経時的にイブルチニブ群の被験者で高くなった。

皮膚癌（基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、ボーエン病、皮膚癌、悪性黒色腫）がイブルチニブを投与した被験者の 9.2%、ザヌブルチニブを投与した被験者の 7.9%に発現し、二次原発悪性腫瘍の大部分を占め、他の二次癌は散発的で孤立した発生であった。二次原発悪性腫瘍が原因で死亡した被験者はいなかった。

腫瘍崩壊症候群の有害事象の報告はなかった。

感染症の発現率はイブルチニブ群とザヌブルチニブ群間で同等であった（それぞれ 67.3%、66.3%）。そのほとんどが、副鼻腔・肺の粘膜感染（上気道感染、鼻咽頭炎、下気道感染、気道感染）、及び尿路（尿路感染）であった。肺炎（12.2%対 2.0%）、限局性感染症（7.1%対 1.0%）、結膜炎（6.1%対 1.0%）、及び口腔ヘルペス（5.1%対 1.0%）は、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べて多くみられた。グレード 3 以上の感染がイブルチニブ群及びザヌブルチニブ群のそれぞれ 19.4%及び 17.8%で報告された。グレード 5 の感染症がイブルチニブを投与した被験者 2 例（敗血症／細菌性敗血症のため死亡）に報告されたのに対し、ザヌブルチニブ群では 1 例も報告されなかった。投与中止に至った感染症が発現した被験者は、イブルチニブ群で 3 例、ザヌブルチニブ群では 0 例であった。

好中球減少症を報告した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比べて高かった（29.7%対 13.3%）。ザヌブルチニブの投与で報告された好中球減少症の発現頻度のほうが高かったものの、重篤な感染症の発現率は投与群間で同等であった（イブルチニブ群 19.4%、ザヌブルチニブ群 14.9%）。貧血及び血小板減少症の発現頻度は、両投与群で同等であった。末梢血球減少症（グレード 3 以上を含む）が治療制限につながることはほとんどなかった。

ザヌブルチニブ投与群の被験者の方がイブルチニブ群に比べてグレード 3 又は 4 の血液学的検査による毒性を認める割合が高かった（38.6%対 26.5%）。これは、主にグレード 3 又は 4

の好中球の減少の割合がザヌブルチニブ群でイブルチニブ投与群に比べて高かった（21.8%対 8.2%）ことによるものであった。

血液生化学検査で評価した各分析物について、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は、カリウム増加（ザヌブルチニブ群の方が高い）及びビリルビン増加（イブルチニブ群の方が高い）を除き、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群間でおおむね同等であった。血清生化学検査によるグレード 3 又は 4 の毒性を認めた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比べて若干高かった（17.8%対 13.3%）。

バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。いずれの投与群の被験者においても、ベースラインと比較して、血清中 IgA 値又は IgG 値に経時的に一貫した傾向はみられなかった。

結論：

有効性が同等か改善されていること、安全性が優れていること、患者報告アウトカムで報告された生活の質で利点が示されたことを踏まえ、全体的なベネフィット・リスクプロファイルから、WM 患者に対してイブルチニブと比べてザヌブルチニブを使用することが支持される。

ザヌブルチニブは、イブルチニブと比較して BTK 選択性及び全身曝露量が有意に高い BTK 阻害薬であり、血中及びリンパ節リンパ球における完全かつ持続的な BTK 阻害作用を有する。第 3 相 BGB-3111-302 試験は、WM を対象にこれまでに実施された最大規模の前向き第 3 相臨床試験の 1 つであり、あらゆる適応症の中でイブルチニブに対してより選択性の高い BTK 阻害薬を比較した最初の試験であった。本試験においてザヌブルチニブを投与した WM 被験者は、奏効が早期に現れ、持続する割合が高いことを示した。Owen 効果判定基準の基礎となる IgM の減少を含む他の病勢コントロール指標は、ザヌブルチニブがイブルチニブと比べて良好であることが示された。BGB-3111-302 試験の安全性解析において新たな安全性の徴候は特定されず、イブルチニブ療法で認められた一部の毒性は、ザヌブルチニブを投与した被験者では（一般集団で）予測される背景を超えて示されなかった（例：心房細動）か、ザヌブルチニブを投与した被験者でイブルチニブを投与した被験者と比較して発現率が低い（例：下痢、出血、高血圧、大出血）かであった。ザヌブルチニブの曝露に関連する毒性は、従来の安全性評価で容易にモニタリング可能であり、一般的に管理可能であり、治療の変更や補助療法で回復可能である。有害事象（グレード 3 以上、重篤、投与と関連のある、投与中止に至った）の発現率及び種類の比較で、WM 患者におけるザヌブルチニブの毒性プロファイルはイブルチニブよりも安全であることが示唆される。

ザヌブルチニブは、未治療及び再発又は難治性並びに *MYD88*^{MUT} 及び *MYD88*^{WT} のいずれの成人 WM 患者の治療においても安全かつ有効である。選択的 BTK 阻害薬として、ザヌブルチニブは、既存の治療選択肢であるイブルチニブと比較して優れた安全性及び忍容性及び同等の有効性を示しており、WM 患者を治療する上で良好なベネフィット・リスクプロファイルを提示する。

要約－結論（最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

最終データベースロック日である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのデータの最終解析の結果を下記に要約する。

内訳

コホート 1 に 201 例の被験者を無作為化した（イブルチニブ群 99 例、ザヌブルチニブ群 102 例）。合計 37 例（18.4%）が未治療（イブルチニブ群 18 例及びザヌブルチニブ群 19 例）、

合計 164 例（81.6%）が再発／難治性（イブルチニブ群 81 例及びザヌブルチニブ群 83 例）であった。再発／難治性 WM の被験者 2 例は無作為化されたが投与を受けなかった（ザヌブルチニブ群の 1 例は有害事象［スクリーニング手順と関連なし］、イブルチニブ群の 1 例は疾患進行［ビング・ニール症候群］が理由であった）。未治療被験者で治験責任医師から標準化学療法が不適切と判断された最も高頻度の理由は、年齢（73.0%）及び心臓の併存疾患（21.6%）であった。

最も高頻度の中止理由は「その他」（イブルチニブを投与した被験者 54 例［54.5%］、ザヌブルチニブを投与した被験者 69 例［67.6%］で、大多数は試験終了によるものであった）、有害事象（イブルチニブを投与した被験者 21 例［21.2%］対ザヌブルチニブを投与した被験者 10 例［9.8%］）及び疾患進行（イブルチニブを投与した被験者 13 例［13.1%］対ザヌブルチニブを投与した被験者 14 例［13.7%］）であった。全体で、フォローアップ期間中央値は、イブルチニブを投与した被験者及びザヌブルチニブを投与した被験者でそれぞれ 48.33 カ月及び 48.39 カ月であった。

コホート 2 に合計 28 例（未治療 5 例及び再発／難治性疾患 23 例）を組入れた。組入れたすべての被験者にザヌブルチニブを投与した。未治療被験者で治験責任医師から標準化学療法に不適切と判定された最も高頻度の理由は年齢（100.0%）であった。治験薬の投与を中止した最も高頻度の理由は、疾患進行（8 例［28.6%］）及び有害事象（6 例［21.4%］）であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性

コホート 1 では、すべての被験者の年齢中央値は 70.0 歳であった。大多数の被験者が男性（66.7%）で、白人（90.5%）であり、欧州（59.7%）又はオーストラリア／ニュージーランド（30.8%）の治験実施施設にて無作為化された。全体で、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、年齢を除き、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群間でおおむね同様であった。ザヌブルチニブ群で 75 歳を超える被験者又は 65 歳以下の被験者の割合がイブルチニブ群と比較して高かった。

コホート 1 では、人口統計学的特性及びベースライン時の特性である年齢及び ECOG パフォーマンスステータスについて未治療被験者と再発／難治性被験者の間で差が認められた。75 歳を超える、パフォーマンスステータスが 1 の被験者の割合は、未治療被験者の方が再発／難治性の被験者と比較して高かった。これを除けば、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、未治療及び再発／難治性疾患の集団内の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の間でおおむね同等であった。

コホート 2 では、すべての被験者の年齢中央値は 72.0 歳であった。全体で被験者は男女同数であった。大多数が白人（96.4%）で、欧州（71.4%）又はオーストラリア／ニュージーランド（21.4%）の治験実施施設にて組入れられた。

コホート 1 においては、最初の診断から治験薬の初回投与までの期間中央値は、未治療被験者及び再発／難治性被験者でそれぞれ 1.26 年及び 5.59 年であった。全体で、被験者の 36.8% の IgM 値が 40 g/L 以上であった。合計 64.2%（イブルチニブ群の 66.7%、ザヌブルチニブ群の 61.8%）の被験者に、ベースライン時に治験責任医師の判定で髄外病変が認められた。両投与群のほとんどの被験者が国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）による中又は高スコアであった（イブルチニブ群 86 例［86.9%］、ザヌブルチニブ群 85 例［83.3%］）。

合計 90.0%の被験者（イブルチニブ群 90.9%、ザヌブルチニブ群 89.2%）が *MYD88*^{MUT}/*CXCR4*^{WT} 遺伝子型を有していた（薬事未承認検査［LDT］アッセイによる）。CXCR4 変異には、入手可能な残りの検体に更に高感度のアッセイ（次世代シーケンシング

［NGS］）を使用した。イブルチニブ群の合計 92 例（*CXCR4*^{WHIM} 20 例 + *CXCR4*^{WT} 72 例）及びザヌブルチニブ群の合計 98 例（*CXCR4*^{WHIM} 33 例 + C*XCR4*^{WT} 65 例）で NGS の結果が得られた。このアッセイによって、活性のある CXCR4 変異を有する被験者の割合がザヌブルチニブ群（32.4%）でイブルチニブ群（20.2%）と比べて高いことが認められた。

ヘモグロビン値中央値は、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群と比べて高く（109.00 g/L 対 102.50 g/L）、ザヌブルチニブを投与した被験者でベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の割合がイブルチニブを投与した被験者と比較して高かった（65.7%対 53.5%）。これは、ベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の未治療被験者で最も顕著であった（イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群でそれぞれ 55.6%及び 84.2%）。この貧血が、ザヌブルチニブ群におけるベースラインの全体的な血球減少症の率を高めた（イブルチニブ群 57.6%対ザヌブルチニブ群 69.6%）。治療を開始するに至った臨床上及び検査上の適応で最も高頻度だったのは、疲労（被験者の 56.7%）及びヘモグロビンが 10 g/dL 以下（被験者の 43.8%）であった。

コホート 2 では、最初の診断からザヌブルチニブの初回投与までの期間の中央値はコホート 1 よりも若干短かかった（中央値 3.65 年対 4.25 年）。未治療被験者 5 例中 2 例（40.0%）を含め、全体では 28 例中 8 例（28.6%）で IgM 値が 40 g/L 以上であった。28 例中計 16 例（57.1%）（未治療の 5 例中 3 例［60.0%］及び再発／難治性疾患のある 23 例中 13 例［56.5%］）にベースラインで治験責任医師によって髄外病変が認められた。治療を開始するに至る臨床および臨床検査上の適応で最も高頻度だったものは、疲労（28 例中 17 例［60.7%］）、B 症状（繰り返す発熱、寝汗、体重減少など）（28 例中 10 例［35.7%］）、及びヘモグロビン 10 g/dL 以下（28 例中 9 例［32.1%］）であった。

再発／難治性の被験者（コホート 1 の 164 例及びコホート 2 の 23 例）の抗がん治療歴の中央値は 1 回であった。コホート 1 の被験者で最も高頻度であった抗がん治療歴は、リツキシマブ（90.9%）、アルキル化剤（85.4%）及びコルチコステロイド（67.7%）であり、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群間で、以下の再発／難治性疾患患者に対する前治療を除いておおむね同等であった：アルキル化剤（イブルチニブ群 81.5%対ザヌブルチニブ群 89.2%）、コルチコステロイド使用（イブルチニブ群 61.7%対ザヌブルチニブ群 73.5%）、ビンカアルカロイド（イブルチニブ群 22.2%対ザヌブルチニブ群 28.9%）、及び幹細胞移植歴のある被験者（イブルチニブ群 1 例のみ対ザヌブルチニブ群 3 例）。コホート 2 の被験者で最も高頻度でみられた抗がん治療歴は、アルキル化剤及びリツキシマブ（23 例中各 22 例［95.7%］）、次にコルチコステロイド（23 例中 17 例［73.9%］）であった。

コホート 1 では、全体で最も高頻度であった解剖治療化学分類（ATC）による薬剤クラスは、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤（24.1%）、抗血栓剤（21.1%）、酸関連障害用製剤（21.1%）及びß遮断薬（20.6%）であった。試験参加前にプロトンポンプ阻害薬（PPI）を投与していた被験者の割合は、イブルチニブ群（17.3%）とザヌブルチニブ群（18.8%）の間でおおむね同等であった。ATC 分類内での前治療薬の使用は、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群間及び未治療 WM と再発／難治性 WM の被験者間で同様であった。

コホート 2 では、未治療被験者のほとんど（5 例中 4 例［80.0%］）及び再発／難治性被験者 23 例すべて（100.0%）が以前に薬剤の投与を受けていた。コホート 1 と同様に、全体で最も高頻度であった前治療薬のクラスは、β遮断薬（35.7%）、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤（28.6%）及び酸関連障害用の製剤（28.6%）であった。試験参加前に PPI の投与を受けた患者の割合は、コホート 2 の被験者（28.6%）の方がコホート 1 の被験者（18.1%）と比べて高かった。

コホート 1 では、ほぼすべての被験者が 1 種類以上の併用薬の投与を受けていた（イブルチニブ群で 98.0%、ザヌブルチニブ群で 99.0%）。両群で最も高頻度で使用された併用薬は、全身投与用の抗菌薬（イブルチニブ群で 81.6%、ザヌブルチニブ群で 80.2%）及び鎮痛剤（イブルチニブ群で 55.1%、ザヌブルチニブ群で 54.5%）であった。次に、イブルチニブ群では酸関連障害用の薬剤（50.0%）、ザヌブルチニブ群では抗血栓剤及び酸関連障害用の薬剤（各 42.6%）であった。

イブルチニブ群では止瀉薬、腸の抗炎症剤／抗感染症薬がより多く使用され（24.5%対 7.9%）、イブルチニブ群で下痢の発現頻度が高かったことと一致した。抗貧血薬がザヌブルチニブ群においてイブルチニブ群と比べて多く使用され（37.6%対 25.5%）、コホート 1 においてザヌブルチニブを投与した被験者のベースラインでヘモグロビン値が低かったことと一致した。イブルチニブ群において治療下で発現した有害事象の心障害の発現率が高いことに伴い、心臓系の治療を要した被験者はイブルチニブ群がザヌブルチニブ群と比べて多かった（21.4%対 10.9%）（ベースラインでは 5.1%対 3.0%であった）。抗痛風薬（40.8%対 22.8%）及び全身投与用のコルチコステロイド（37.8%対 27.7%）はイブルチニブ群でより高頻度に使用され、それぞれの薬剤のベースラインと同様の傾向がみられた（抗痛風薬：10.2%対 5.9%、全身投与用コルチコステロイド：6.1%対 2.0%）。

コホート 2 においても同様の所見が認められた。すべての被験者が併用薬を 1 種類以上投与され、最も高頻度で使用された併用薬の分類は、全身投与用の抗菌薬（82.1%）、続いて鎮痛薬及び酸関連障害用の薬剤（各 53.6%）、全身投与用の抗血栓剤及び抗ウイルス薬（各 50.0%）であった。

有効性の結果：

<u>全体的な有効性解析</u>：フォローアップ期間中央値約 48 カ月で、本試験においてザヌブルチニブを投与した WM 被験者に引き続き臨床的に意味のある有効性が示された。この長期フォローアップ解析は、奏効が両投与群で経時的に深まり続け、投与群間の VGPR/CR 奏効率の差（ザヌブルチニブに対して良好）は被験者全体並びに未治療及び再発／難治性の被験者間で同程度であったことを示した。コホート 1 では、VGPR/CR を達成した被験者の割合は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群でそれぞれ 25.3%及び 38.2%であった。コホート 2（*MYD88*^{WT}）ではこの割合は、CR を達成した被験者 1 例を含め 30.8%であった。大奏効を達成した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群の間でおおむね同程度であり（それぞれ 82.4%及び 80.8%）、投与群の未治療と再発／難治性疾患の被験者の両群間でも同程度であった。

より長期になった奏効期間のフォローアップで、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群において全体的な複合評価に従って大奏効を達成した被験者の 42 カ月時点の無事象率はそれぞれ 75.8%及び 81.1%であり、VGPR/CR を達成した被験者の 30 カ月時点の無事象率はそれぞれ 68.7%及び 91.1%であった。コホート 2 では、ザヌブルチニブに対して奏効を達成した被験者全体において、それぞれの無事象率は 37.5%（42 カ月時点の大奏効）及び 62.5%（30 カ月時点の VGPR/CR）であった。

コホート 1 のザヌブルチニブ群の被験者に PFS 及び OS の改善傾向がみられた。全体の複合評価に基づくイブルチニブ群及びザヌブルチニブ群における被験者全体の 48 カ月時点の PFS の無事象率は、それぞれ 67.3%及び 78.3%であり、ハザード比は 0.63（要約統計 p = 0.1063）であった。再発／難治性疾患のある被験者では、PFS のハザード比は 0.52（要約統計 p = 0.0387）であった。イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の被験者全体に対する 48 カ月時点

での OS の無事象率は、それぞれ 82.7%対 86.4%であった。コホート 2 の被験者全体では、48 カ月時点の無事象率は全体の複合評価に基づき 44.9%であった。

WM 病勢コントロールマーカーである血清 IgM 値のベースラインからの経時的減少は、再発／難治性解析対象集団におけるザヌブルチニブ群の被験者でイブルチニブ群の被験者に比べて大きかった（両側検定 p = 0.0005）。この評価には、反復測定用の線形混合モデル（MMRM）に基づく確率を使用し、Mantel-Haenszel 検定による経時的な血漿中 IgM 濃度-時間曲線下面積（AUC）のノンパラメトリックな比較を用いた（両側検定 p = 0.0381）。本結果は ITT 解析対象集団と一致した。

他の病勢コントロール指標（ヘモグロビン濃度の改善、治療を開始するきっかけとなった症状の回復、抗腫瘍効果など）は、ザヌブルチニブ群で一貫して観察され、イブルチニブ群に比べて同等又は改善がみられた。

生活の質（QOL）指標：いずれの BTK 阻害薬も、被験者全体について QLQ-C30 スケールスコア及び EQ-5D 視覚的アナログスケール（VAS）スコアで評価する患者報告アウトカムを通した健康に関連した QOL を改善した。ザヌブルチニブ群の被験者は、特に深い奏効（最良総合効果が VGPR）を達成した被験者でより大きな改善を示した。EQ-5D スコア及び QLQ-C30 サブスケールスコア（食欲喪失、呼吸困難、疲労、身体機能及び日常役割機能）の改善に関する差において最も顕著であった。イブルチニブ群の被験者における下痢の有害事象の増加に伴い、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べて下痢の機能スコアが悪化した（最小二乗平均投与差−3.64［95% CI：−6.81、−0.47］、p = 0.024）。

***MYD88*^{MUT} WM 患者（コホート 1）を対象とする次世代シーケンシング（NGS）による CXCR4 変異ステータスに従った有効性の結果：**治療がより困難な *MYD88*^{WT} を有する WM 被験者（コホート 2）において、高い ORR（84.6%）、VGPR/CR 率（30.8%）及び大奏効率（65.4%）が認められた。コホート 1 において NGS で CXCR4 変異が既知の被験者では、ザヌブルチニブを投与した *CXCR4*^{MUT} 被験者がイブルチニブを投与した *CXCR4*^{MUT} 被験者と比較して速やかな、深い、より持続的な奏効を示す傾向があった。ORR は CXCR4 のいずれの変異のある投与群間でも同等であったが、*CXCR4*^{MUT} を有するザヌブルチニブを投与した被験者のほうがイブルチニブと比べて数字上高い大奏効率（78.8%対 65.0%）及び VGPR/CR 率（21.2%対 10.0%）を示した。42 カ月時点でのイブルチニブ群及びザヌブルチニブ群における大奏効期間の無事象率は、それぞれ 78.9%対 85.9%（*CXCR4*^{WT}）及び 48.0%対 71.7%（*CXCR4*^{WHIM}）であった。*CXCR4*^{WT} を有する被験者では、全体的な所見と一致して、イブルチニブと比べて VGPR/CR 率が数字上高いことが示された（47.7%対 30.6%）。ザヌブルチニブを投与した被験者がイブルチニブを投与した被験者と比較してより深く、持続性のある奏効を達成したこの傾向は、前療法（未治療及び再発／難治性）及び CXCR4 の変異ステータスに基づくサブグループ間でも一貫して認められた。

安全性の結果：

過去のすべての時点での解析と一致して、ザヌブルチニブは、特に心毒性に関して WM 被験者を対象に好ましい安全性及び忍容性データを示した。コホート 1 では、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の投与期間中央値はそれぞれ約 44.65 カ月及び 46.75 カ月であった。相対用量強度中央値は、イブルチニブを投与した被験者及びザヌブルチニブを投与した被験者で、それぞれ 97.08%及び 98.16%であった。ザヌブルチニブの有害事象プロファイルは、コホート 1 とコホート 2 のザヌブルチニブを投与した被験者の間でおおむね同等であった。

コホート 1 の被験者の結果を以下に要約する。

全体的な有害事象プロファイル：コホート 1 では、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べて多くの被験者に、死亡（7.1%対 3.0%）、投与中止（21.4%対 9.9%）、又は用量減量（26.5%対 16.8%）に至った有害事象が発現した。グレード 3 以上の有害事象のうち肺炎（11.2%対 1.0%）及び高血圧（19.4%対 9.9%）は、イブルチニブ群の被験者にザヌブルチニブ群の被験者と比べて高い割合で発現した（5%超の差）。これに対し、グレード 3 以上の好中球減少症（19.8%対 9.2%）及び貧血（11.9%対 6.1%）は、ザヌブルチニブ群の被験者にイブルチニブ群の被験者に比べて高い割合で発現した（5%超の差）。

イブルチニブを投与した被験者で最も高頻度で報告された（被験者全体の 20%超に発現した）有害事象は、下痢（36.7%）、上気道感染（32.7%）、挫傷及び筋痙縮（各 28.6%）、高血圧及び関節痛（各 24.5%）、末梢性浮腫及び貧血（各 22.4%）、心房細動、鼻出血及び肺炎（各 21.4%）、並びに咳嗽（20.4%）であった。ザヌブルチニブを投与した被験者で最も高頻度で報告された有害事象は、上気道感染（32.7%）、好中球減少症（29.7%）、疲労（25.7%）、関節痛（23.8%）及び下痢（22.8%）であった。

以下の有害事象を発現した被験者はイブルチニブ群の方がザヌブルチニブ群よりも多かった（10%超の差）：下痢（36.7%対 22.8%）、筋痙縮（28.6%対 11.9%）、心房細動（21.4%対 6.9%）及び肺炎（21.4%対 5.0%）。コホート 1 について事後解析でザヌブルチニブとイブルチニブを比較すると、片側 p 値は、心房細動／心房粗動及び肺炎の発現率についてそれぞれ 0.0014 及び 0.0003 であった。好中球減少症の発現率は、コホート 1 でイブルチニブを投与した被験者でザヌブルチニブを投与した被験者と比較して低かった（差は 10%超）（16.3%対 29.7%）。しかし、ザヌブルチニブ群で感染症の発現率が高い傾向はなかった。

未治療と再発／難治性のサブグループ間で有害事象プロファイルに顕著な差は認められなかった。

COVID-19 関連の有害事象が、イブルチニブ群の被験者の 8.2%、ザヌブルチニブ群の被験者の 10.9%に報告された。グレード 3 以上の事象は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の被験者のそれぞれ 3.1%及び 3.0%で報告された。重篤な COVID-19 関連事象がそれぞれ 4.1%及び 3.0%に発現した。COVID-19 関連で、死亡、投与中止又は用量減量に至った有害事象は報告されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な事象：イブルチニブ又はザヌブルチニブの最終投与から 30 日以内にそれぞれ 7 例（7.1%）及び 2 例（2.0%）が死亡した。有害事象による死亡は、イブルチニブを投与した被験者の 4.1%、ザヌブルチニブを投与した被験者の 3.0%に発生し、それぞれ 3.1%及び 2.0%の被験者で最終投与日から 30 日以内に生じた。

重篤な有害事象がイブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の被験者のそれぞれ 51.0%及び 58.4%で報告された。重篤な感染症が発現した被験者は、イブルチニブ群で 30.6%であったのに対し、ザヌブルチニブ群では 20.8%であった。重篤な有害事象である肺炎は、イブルチニブ群の被験者の 14.3%、ザヌブルチニブ群の被験者の 2.0%で報告された。重篤な「血液およびリンパ系障害」の事象は、イブルチニブ群の被験者の 4.1%で報告され、これに対しザヌブルチニブ群では 7.9%であった。好中球減少症又は発熱性好中球減少症がそれぞれザヌブルチニブを投与した被験者の 3.0%で報告され、一方、イブルチニブを投与した被験者での報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の被験者のそれぞれ 21.4%及び 9.9%で報告された。

特に注目すべき有害事象

出血及び大出血：出血の有害事象を発現した被験者の割合は、イブルチニブを投与した被験者の方がザヌブルチニブを投与した被験者と比較して高かった（62.2%対 56.4%）。イブルチ

ニブ群及びザヌブルチニブ群でそれぞれ最も高頻度で報告された出血の有害事象は、皮膚粘膜出血（挫傷［28.6%対 18.8%］、鼻出血［21.4%対 17.8%］、血尿［13.3%対 11.9%］、血腫［9.2%対 5.0%］、結膜出血［6.1%対 5.0%］、紫斑［6.1%対 4.0%］、点状出血［5.1%対 6.9%］）であった。イブルチニブ群の 2 例及びザヌブルチニブの 1 例が、出血の事象（イブルチニブ群では血尿及び心嚢内出血、ザヌブルチニブ群では硬膜下出血）が原因で治験薬の投与を中止した。大出血は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の被験者のそれぞれ 12.2%及び 8.9%で報告された。

心房細動／心房粗動：心房細動／心房粗動の有害事象を発現した被験者の割合は、イブルチニブ群がザヌブルチニブ群と比較して顕著に高かった（23.5%対 7.9%）。グレード 3 以上の心房細動／心房粗動が発現した被験者は、イブルチニブを投与した被験者でザヌブルチニブ群と比べて多かった（8.2%対 2.0%）。心房細動／心房粗動のため治験薬の投与を中止した被験者は、イブルチニブ群で 2 例、ザヌブルチニブ群では 1 例もなかった。心房細動、糖尿病又は高血圧の既往歴などの心房細動／心房粗動の危険因子は、コホート 1 の投与群間でバランスよく分けられていた。コホート 1 では、心房細動又は心房粗動の既往歴のあるザヌブルチニブ群の被験者 10 例の中に、治療中に悪化したり、有害事象に至ったりした例はなかった。一方、イブルチニブ群に無作為化された心房細動の既往歴のある被験者 8 例中 4 例（50.0%）に心房細動の有害事象が発現した。心房細動／心房粗動の経時的な発現リスクは、イブルチニブを投与した被験者の方がザヌブルチニブを投与した被験者よりも高かった。

*高血圧：*特に注目すべき有害事象（AESI）である高血圧が発現した被験者の割合は、イブルチニブを投与した被験者でザヌブルチニブを投与した被験者と比較して高かった（25.5%対 15.8%）。イブルチニブを投与した被験者 20 例（20.4%）及びザヌブルチニブを投与した被験者 10 例（9.9%）に、グレード 3 以上の高血圧が発現した。高血圧が原因で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。コホート 1 では、高血圧、糖尿病又は高コレステロール血症の既往症などの高血圧が発現する危険因子は、投与群間でバランスよく分けられていた。治療初期の高血圧の発現リスクは投与群間で同等であったが、経時的にイブルチニブ群の被験者で高くなった。

*二次原発悪性腫瘍：*皮膚癌（基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、ボーエン病、皮膚癌、ケラトアカントーマ、悪性黒色腫、ステージ 1 の悪性黒色腫、転移性悪性黒色腫、結節性黒色腫）がイブルチニブを投与した被験者の 12.2%及びザヌブルチニブを投与した被験者の 11.9%に発現し、二次原発悪性腫瘍の大部分を占めた。その他の二次原発悪性腫瘍の発現は散発的であり、識別可能な明確なパターン又はグループはみられなかった。ザヌブルチニブを投与した被験者における 1 件の遠隔転移を伴う悪性黒色腫の二次原発悪性腫瘍は致死的であった。

腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群の有害事象は報告されなかった。

*感染症：*特に注目すべき有害事象である感染症の発現率は、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群で同等であった（それぞれ 81.6%及び 80.2%）。そのほとんどが副鼻腔・肺の粘膜感染（上気道感染、上咽頭炎、COVID-19、下気道感染、気道感染）及び尿路（尿路感染）であった。肺炎（21.4%対 5.0%）、限局性感染（11.2%対 2.0%）、結膜炎（7.1%対 2.0%）及び爪感染（6.1%対 0.0%）は、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群と比べて多くみられた。グレード 3 以上の感染症は、イブルチニブ群及びザヌブルチニブ群の被験者のそれぞれ 29.6%及び 23.8%で報告された。イブルチニブを投与した被験者 4 例で致死的な感染症（敗血症及び細菌性敗血症［各 1 例］並びに肺炎［2 例］による死亡）が報告されたのに対し、ザヌブルチニブ群での報告はなかった。投与中止に至った感染症が発現した被験者は、イブルチニブ群で 4 例であったのに対し、ザヌブルチニブ群では 0 例であった。

*血球減少症：*好中球減少症が報告された被験者の割合は、ザヌブルチニブ群がイブルチニブ群と比べて高かった（35.6%対 20.4%）。報告された好中球減少症の発現頻度はザヌブルチニブ群で高かったにもかかわらず、重篤な感染症の割合はイブルチニブ群でザヌブルチニブ群よりも高かった（30.6%対 20.8%）。貧血及び血小板減少症の発現頻度は投与群間で同程度であった。血球減少症（グレード 3 以上を含む）が治療制限につながることはほとんどなかった。

臨床検査成績及びバイタルサイン：血液学的臨床検査によるグレード 3 又は 4 の毒性が発現した被験者の割合は、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群と比較して低かった（32.7%対 49.5%）。これは、主にグレード 3 又は 4 の好中球の減少が報告された割合が、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群よりも低かった（10.3%対 25.7%）ことに起因した。血清生化学検査で評価した各検査項目について、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は、カリウムの増加（ザヌブルチニブ群の割合が高い）及びビリルビンの増加（イブルチニブ群の割合が高い）を除き、イブルチニブ群とザヌブルチニブ群間でおおむね同等であった。血清生化学検査毒性がグレード 3 又は 4 の被験者の割合は、イブルチニブ群でザヌブルチニブ群に比べてわずかに低かった（20.4%対 23.8%）。バイタルサイン又は心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

結論：

有効性が同等か改善されていること、安全性が優れていること、健康に関連した QOL で利点が示されたことを踏まえ、全体的なベネフィット・リスクプロファイルから、成人 WM 患者に対してイブルチニブと比べてザヌブルチニブを使用することが支持される。より長期のフォローアップ期間によって、効果の持続性及び臨床的ベネフィット（ザヌブルチニブ群の被験者でイブルチニブ群の被験者と比較して投与不成功率及び有害事象に起因する投与中止率が低い傾向）が示された。

ザヌブルチニブは、イブルチニブと比較して BTK 選択性及び全身曝露量が有意に高い BTK 阻害薬であり、血中及びリンパ節リンパ球における完全かつ持続的な BTK 阻害作用を有する。第 3 相臨床試験である BGB-3111-302 試験は、WM を対象にこれまでに実施された最大規模の前向き第 3 相臨床試験の 1 つであり、あらゆる適応症においてイブルチニブに対してより選択性の高い BTK 阻害薬を比較した最初の試験であった。本試験においてザヌブルチニブを投与した WM 被験者は、奏効が早期に現れ、持続する割合が高いことを示した。Owen 効果判定基準の基礎となる IgM の減少を含む他の病勢コントロール指標では、ザヌブルチニブ群がイブルチニブ群と比べて良好であることが示された。BGB-3111-302 試験の安全性解析において新たな安全性シグナルは特定されず、イブルチニブ療法で認められた一部の毒性は、ザヌブルチニブ群の被験者では（一般集団で）予測される背景を超えない（例：心房細動）か、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比較して発現率が低い（例：下痢、出血、高血圧、大出血）かのいずれかであった。ザヌブルチニブの曝露に関連する毒性は、従来の安全性評価で容易にモニタリング可能であり、一般的に管理可能であり、治療の変更や補助療法で回復可能である。有害事象（投与と関連のある、投与中止に至った）の発現率及び種類の比較から、WM 被験者におけるザヌブルチニブの毒性プロファイルはイブルチニブよりも安全であることが示唆される。

ザヌブルチニブは、未治療及び再発又は難治性並びに *MYD88*^{MUT} 及び *MYD88*^{WT}、*CXCR4*^{MUT} 又は *CXCR4*^{WT} のいずれの成人 WM 患者の治療においても安全かつ有効である。選択的 BTK 阻害薬として、ザヌブルチニブは、既存の治療選択肢であるイブルチニブと比較して優れた安全性及び忍容性及び同等の有効性を示しており、WM 患者を治療する上で良好なベネフィット・リスクプロファイルを提示する。

9.2. 有害事象

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日までにコホート 1 の被験者及びザヌブルチニブを投与した全被験者で報告された治療下で発現した有害事象（TEAE）をそれぞれ表 33 及び表 34 に要約する。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日までにコホート 1 の被験者及びザヌブルチニブを投与した全被験者で報告された投与と関連のある TEAE をそれぞれ表 35 及び表 36 に要約する。

9.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日までに報告された死亡、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象を被験者別にそれぞれ表 9、表 10、及び表 37 に提示する。

9.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

ザヌブルチニブを投与し死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-302 試験 CSR Section 14.3.3（最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に提示する。

表 9： 死亡の一覧（コホート 1 及びコホート 2）（BGB-3111-302 試験、組入れた全被験者）

Patient ID	Treatment	Cohort	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within 30 Days From Last Dose?
Treatment Type: RR							
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 372*	Day 378*	DEATH UNKNOWN	Y
	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 31*	Day 124*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 535*	Day 597*	OTHER: STREPTOCOCCAL PNEUMONIA DUE TO NEUTROPENIA	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 252*	Day 622*	OTHER: BOWEL CANCER WITH METASTASIS	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 561*	Day 586*	DEATH UNKNOWN	Y
	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 118*	Day 123*	DEATH DUE TO AE	Y
	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 1145*	Day 1467*	DEATH UNKNOWN	N
	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 88*	Day 89*	DEATH DUE TO AE	Y
	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 784*	Day 916*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 588*	Day 1025*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 956*	Day 1029*	DEATH DUE TO OTHER: COVID-19	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 10*	Day 15*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Y
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 68*	Day 620*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 924*	Day 1022*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Ibrutinib	1			20[redacted]	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 79*	Day 286*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 1196*	Day 1291*	DEATH DUE TO AE	N
	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 1073*	Day 1089*	DEATH DUE TO AE	Y

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	Treatment	Cohort	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within 30 Days From Last Dose?
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 1624*	Day 1656*	DEATH DUE TO AE	N
	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 221*	Day 1326*	OTHER: TUMOR LYSIS SYNDROME	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 1284*	Day 1503*	OTHER: PI HAS CLARIFIED DEATH DUE TO MDS	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 630*	Day 715*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 408*	Day 659*	OTHER: COMMUNITY AQUIRED PNEUMONIA	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 472*	Day 967*	OTHER: DEATH DUE TO STROKE + CHEST INFECTION	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 929*	Day 931*	DEATH DUE TO AE	Y
	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 186*	Day 801*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 168*	Day 183*	DEATH DUE TO AE	Y
	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 422*	Day 1062*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
Treatment Type: TN							
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 193*	Day 242*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Ibrutinib	1	20[redacted]	Day 1320*	Day 1333*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Y
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 559*	Day 635*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	N
[redacted]	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 1413*	Day 1525*	DEATH UNKNOWN	N
	Zanubrutinib	1	20[redacted]	Day 50*	Day 146*	DEATH UNKNOWN	N
Treatment Type: RR							
[redacted]	Zanubrutinib	2	20[redacted]	Day 665*	Day 678*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Y
[redacted]	Zanubrutinib	2	20[redacted]	Day 1371*	Day 1391*	DEATH DUE TO AE: COVID-19 related	Y
[redacted]	Zanubrutinib	2	20[redacted]	Day 42*	Day 68*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Y

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	Treatment	Cohort	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within 30 Days From Last Dose?
[redacted]	Zanubrutinib	2	20[redacted]	Day 889*	Day 889*	DEATH DUE TO AE	Y
[redacted]	Zanubrutinib	2	20[redacted]	Day 94*	Day 405*	OTHER: PATIENT DIED IN HIS SLEEP/SUDDEN DEATH	N
Treatment Type: TN							
[redacted]	Zanubrutinib	2	20[redacted]	Day 351*	Day 415*	DEATH DUE TO AE	N

Source: Listing 16.2.7.8 in BGB-3111-302 clinical study report (final database lock date: [redacted] 20[redacted]). Data cutoff: 21JUN2022; Data extraction: [redacted] 20[redacted]; Data Source: ADSL.
Abbreviation(s): RR, relapsed/refractory; TN, treatment I.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88; Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

表 10： 死亡に至った有害事象の一覧（コホート 1 及びコホート 2）（BGB-3111-302 試験、安全性解析対象集団）

AE No.\ Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
7\Yes	20[redacted] (378)\ 20[redacted] (378)\ 1	DEATH OF UNKNOWN ORIGIN\ 死亡\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN\ NONE\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
26\Yes	20[redacted] (586)\ 20[redacted] (586)\ 1	DEATH OF UNKNOWN CAUSE\ 死亡\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ NOT RELATED	NOT APPLICABLE\ NONE\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
13\Yes	20[redacted] \ 20[redacted] (123)\ 44	NEGATIVE GRAM SEPTICAEMIA\ 細菌性敗血症\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ NOT RELATED	MULTIPLE: DRUG WITHDRAWN; DRUG INTERRUPTED\ -\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
4\Yes	20[redacted] (88)\ 20[redacted] (89)\ 2	CARDIOMEGALY\ 心拡大\ 心臓障害	Yes\ 5\ RELATED	DRUG WITHDRAWN\ NON-MEDICATION CONCOMITANT THERAPY OR PROCEDURE\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
4\Yes	20[redacted] (10)\ 20[redacted] (15)\ 6	ACUTE CARDIAC FAILURE\ 急性心不全\ 心臓障害	Yes\ 5\ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED\ -\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
17\Yes	20[redacted] (1189)\ 20[redacted] (1291)\ 103	METASTATIC MELANOMA\ 遠隔転移を伴う悪性黒色腫\	Yes\ 5\ RELATED	DRUG WITHDRAWN\ -\ FATAL

AE No.\ Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
		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）		
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
33\Yes	20[redacted] (1083)\ 20[redacted] (1089)\ 7	SUBDURAL HEMATOMA\ 硬膜下血腫\ 傷害、中毒および処置合併症	Yes\ 5\ RELATED	NOT APPLICABLE\ -\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
56\Yes	20[redacted] (1637)\ 20[redacted] (1656)\ 20	PNEUMONIA\ 肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ NOT RELATED	NOT APPLICABLE\ NON-MEDICATION CONCOMITANT THERAPY OR PROCEDURE\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
11\Yes	20[redacted] (928)\ 20[redacted] (931)\ 4	PNEUMONIA\ 肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ RELATED	MULTIPLE: DRUG WITHDRAWN; DRUG INTERRUPTED\ MULTIPLE: ADMISSION TO LOCAL HOSPITAL\ FATAL
Cohort: 1 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Ibrutinib				
8\Yes	20[redacted] (178)\ 20[redacted] (183)\ 6	SEPSIS\ 敗血症\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN\ -\ FATAL
Cohort: 2 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
16\Yes	20[redacted] (666)\ 20[redacted] (678)\ 13	TRANSFORMED LYMPHOMA\ リンパ腫の転化\ 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）	Yes\ 5\ RELATED	MULTIPLE: DRUG WITHDRAWN; DRUG INTERRUPTED\ -\ FATAL
Cohort: 2 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
11\Yes	20[redacted] (1371)\ 20[redacted] (1391)\ 21	COVID-19 INFECTION\ COVID-19\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ NOT RELATED	MULTIPLE: DRUG WITHDRAWN; DRUG INTERRUPTED\

AE No.\ Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
				NONE\ FATAL
Cohort: 2 Treatment Type: RR Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
29\Yes	20[redacted] (889)\ 20[redacted] (889)\ 1	CARDIAC ARREST\ 心停止\ 心臓障害	Yes\ 5\ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN\ NONE\ FATAL
Cohort: 2 Treatment Type: TN Patient ID: [redacted] Treatment: Zanubrutinib				
35\No	20[redacted] (383)\ 20[redacted] (415)\ 33	DECOMPENSATED HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION\ 心不全\ 心臓障害	Yes\ 5\ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED\ -\ FATAL

Source: Listing 16.2.7.3 in BGB-3111-302 clinical study report (final database lock date: [redacted] 20[redacted]). Data cutoff: 21JUN2022; Data extraction: [redacted] 20[redacted]; Data Source: ADSL, ADAE.
Abbreviation(s): RR, relapsed/refractory; TN, treatment I.
Cohort 1 includes patients with activating mutations in MYD88; Cohort 2 includes patients with wild type and unknown MYD88.
MedDRA Version: 24.0.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (Version 4.03).

10. BGB-3111-111 試験（評価資料）

10.1. 概要

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
BeiGene, Ltd.
c/o BeiGene USA, Inc.</td><td rowspan="3">各治験の要約表
申請資料中の該当箇所：
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>製品名：
ザヌブルチニブ</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
ザヌブルチニブ</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
成熟 B 細胞性腫瘍を有する日本人患者を対象とする第 1／2 相臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師：[redacted]（国立がん研究センター中央病院）
治験担当医師：
治験責任医師及び所属一覧を BGB-3111-111 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：
本試験は、日本の 15 の治験実施施設にて実施された。</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献（参考文献）：
Takeuchi M, Ishikawa T, Shimada K, et al. Interim Safety Analysis of Zanubrutinib in Japanese Patients With Mature B-Cell Malignancies [Oral presentation]. The 84th annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October, 2022; Fukuoka, Japan. Presentation OS3-6B-5</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間（年）：
最初の被験者に投与した日：2020 年 1 月 30 日
最後の被験者が完了した日：継続中</td><td>開発の相：
第 1／2 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
パート 1：日本人の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象に以下の目的を評価した。
主要目的：
• ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
• ザヌブルチニブ 160 mg の単回経口投与及びザヌブルチニブ 160 mg の 1 日 2 回反復経口投与の薬物動態プロファイルを評価する。
副次的目的：
• 薬力学を評価する（例：ブルトン型チロシンキナーゼの占有率）。
• 治験責任医師の判定による全奏効率を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。</td></tr>
</table>

- 治験責任医師の判定による無増悪生存期間、奏効期間及び奏効までの時間を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 全生存を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。

パート 2： *マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、又は原発性マクログロブリン血症を有する日本人患者を対象に以下の目的を評価した。*

主要目的：

- 独立評価委員会の判定による全奏効率を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。

副次的目的：

- ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。
- ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回経口投与の薬物動態プロファイルを評価する。
- 独立評価委員会の判定による完全奏効率を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 独立評価委員会の判定による無増悪生存期間、奏効期間及び奏効までの時間を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 治験責任医師の判定による全奏効率を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 全生存を指標としてザヌブルチニブの有効性を評価する。

治験方法：

本試験は、日本人の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とするザヌブルチニブの第 1/2 相臨床試験である。本試験は 2 パートで構成される。パート 1 では、医師の判断で標準治療の選択肢のないとされる再発又は難治性（R/R）成熟 B 細胞性腫瘍（R/R 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫［CLL/SLL］、R/R マントル細胞リンパ腫［MCL］、R/R 原発性マクログロブリン血症［WM］、R/R 辺縁帯リンパ腫［MZL］、R/R 濾胞性リンパ腫［FL］を含む）の患者 6～9 例を対象にザヌブルチニブの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価する。パート 2 では、以下の 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：R/R MCL（10 例）、未治療（TN）CLL/SLL（5～12 例）、R/R CLL/SLL（5～12 例）、及び未治療又は R/R WM（合計 16～19 例［TN が 13 例及び R/R が 3～6 例］）。

パート 1 の最初の 6 例の各被験者にザヌブルチニブ 160 mg を単回経口投与し、その後 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 160 mg を 1 日 2 回経口投与した。パート 1 では、サイクル 1 の期間中に用量制限毒性（DLT）を評価した。サイクル 1 の期間中及び症例ごとをベースに、治験依頼者の承認を得て、被験者は治験責任医師の判断によって入院することが可能である。DLT は、以下の基準の 1 つ以上に該当し、かつ別の原因（疾患進行、基礎疾患、併存疾患又は併用薬など）によるものではないと定義される毒性又は有害事象である：グレード 4 の好中球減少症が 10 日間を超えて持続する又は発熱若しくは感染を伴うグレード 3 以上の好中球減少症（好中球減少症の DLT を予防するための増殖因子の支持の使用は認めない）；グレード 4 の血小板減少症が 10 日間を超えて持続する又は臨床的に意味のある出血を伴うグレード 3 以上の血小板減少症（輸血が必要なグレード 3 以上の血小板減少症は DLT とみなす）；血行動態不安定に伴うグレード 3 以上の心房細動；グレード 3 以上の出血；グレード 3 以上の日和見感染；1 サイクル内での 14 日間以上の治験薬の中断又は永続的な投与中止に至ったグレード 2 以上の非血

液学的毒性すべて。パート 1 では、被験者が初めの 28 日間の投与を完了する前に薬剤関連の毒性以外の理由で参加を中止し、受けた投与が規定された投与の 75%未満であった場合、補充患者を組入れることができる。

初めの 6 例の被験者に 28 日間投与した後、参加している治験責任医師並びに治験依頼者の社内のメディカル及び安全性担当者から成る安全性モニタリング委員会がこれら 6 例の被験者の安全性及び忍容性データを審査する間、組入れを一時中断した。これらの被験者から得られた PK データは必要に応じて評価した。パート 1 における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、本試験のパート 2 への組入れが開始された。パート 2 では、被験者を 4 つの疾患特異的コホートの 1 つに組入れ、ザヌブルチニブ 160 mg 1 日 2 回の経口投与を継続した。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験には合計 42～62 例の患者を組入れる計画であり、2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日時点で 53 例の被験者を解析した。

診断及び主な選択基準：

同意取得時に 20 歳以上で、CLL/SLL、MCL、WM、MZL 又は FL の診断が確定している、臓器機能が適切な患者を適格とした。パート 1 については、医師の判断によって標準治療の選択肢がない患者を適格とした。MZL 又は FL を有する患者はパート 2 には適格でないものとする。パート 2 では、被験者は R/R MCL、TN 若しくは R/R CLL/SLL、又は TN 若しくは R/R WM のいずれかでなければならない。R/R 疾患は、それぞれのリンパ腫に対する過去の少なくとも 1 つの療法後に再発したか、難治性を示す必要がある。MCL 患者は、直近の治療レジメンで部分奏効（PR）以上を達成することができなかったことが確認されている又は直近の治療レジメン後に進行したことが確認されていることとした。本試験に組入れる被験者は治療の必要な活動性疾患でなければならない。

B 細胞受容体阻害剤（例：ブルトン型チロシンキナーゼ［BTK］、ホスホイノシチド 3 キナーゼデルタ［PI3Kδ］、及び／又は脾臓チロシンキナーゼ［SYK］阻害剤）又は B 細胞性リンパ腫 2 阻害剤（例：ベネトクラクス／ABT-199）による治療歴のない患者；形質細胞新生物、前リンパ球性白血病又はリヒター症候群の既往歴がない患者、現在活動性の臨床的に意味のある心血管疾患がない患者、活動性の感染症（活動性の B 型肝炎若しくは C 型肝炎又は HIV など）がない患者。重度若しくは衰弱性の肺疾患、又は中等度若しくは重度の肝障害のある患者は本試験に不適格とした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

本試験のパート 1 では、ザヌブルチニブ 80 mg カプセル 2 カプセルを食事と関係なく 1 日 1 回（160 mg を 1 日 1 回）経口投与する。24 時間のウォッシュアウト後、ザヌブルチニブ 80 mg カプセル 2 カプセルを食事と関係なく 1 日 2 回（160 mg を 1 日 2 回）経口投与する。パート 2 では、ザヌブルチニブ 80 mg カプセル 2 カプセルを食事と関係なく毎日ほぼ同時刻に水で服用する。投与と投与の間は最低 8 時間空ける。ザヌブルチニブカプセルは、いかなる時も開封、破損又は噛み砕いてはならない。各ロットの被験薬／治験薬の投与を受けた被験者一覧を BGB-3111-111 試験の CSR Appendix 16.1.6 に記載する。

投与期間（治療期間）：

パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、被験者へのザヌブルチニブの投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、死亡、同意の撤回、追跡不能、試験の終了、治験責任医師の判断、又は治験依頼者による試験の中止のいずれかが生じるまで継続する。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：なし

評価基準：

パート 1 のサイクル 1 の投与 1 日目及び投与 2 日目並びにサイクル 2 の投与 1 日目にインテンシブ（集中）PK 検体採取を実施した。パート 2 では、サイクル 1 の投与 1 日目及びサイクル 2 の投与 1 日目にスパース PK 検体採取を実施する。末梢血単核細胞中の BTK 占有率測定用の薬力学的検体は、パート 1 のサイクル 1 の投与 1 日目及び投与 2 日目に実施する。

有効性は、パート 1 では治験責任医師が評価し、パート 2 では独立評価委員会（IRC）及び治験責任医師が評価した。CLL の被験者については、慢性リンパ性白血病に関する 2018 年国際研究集会（iwCLL）のガイドライン（Hallek et al 2018）に治療関連のリンパ球増加症に関する改定を加えて疾患奏効を判定する（Cheson et al 2012）。非ホジキンリンパ腫（NHL）（SLL、MCL、MZL、FL を含む）を有する被験者については、非ホジキンリンパ腫についての Lugano 分類に従って疾患奏効を評価する（Cheson et al 2014）。WM を有する被験者については、WM に関する第 6 回国際研究集会（IWWM、Owen et al 2013）において更新された WM の奏効基準に従って奏効を判定する。

スクリーニング時及び試験中に疾患進行、新たな抗がん治療の開始、同意の撤回、死亡、追跡不能又は試験終了のいずれかが生じるまで、頚部、胸部、腹部及び骨盤部（他の疾患部位があれば加えて）の造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した（BGB-3111-111 試験の CSR Appendix 16.1.1 の治験実施計画書改訂第 4.0 版 Appendix 1 を参照のこと）。造影 CT の代わりに、陽電子放出断層撮影（PET）／CT の統合型検査を実施することができるが、PET／CT の統合型検査の CT が診断にふさわしい質で実施され、特定されたスライス厚／スキャンパラメータに従い、静脈内（IV）造影剤が投与される場合に限る。ベースライン時点で IV 造影剤を用いた CT スキャンが禁忌であった被験者については、スクリーニング期間中及び試験中に、IV 造影剤を使用する CT スキャンの代わりに、頚部、腹部及び骨盤部の磁気共鳴画像検査並びに胸部の造影剤を用いない CT を実施する必要がある。WM 及びベースラインで CT スキャンによる髄外病変のエビデンスを有する被験者については、CT スキャンによる評価を初めの 13 サイクルは 3 サイクルごとに、以降は疾患進行又は髄外病変の完全な回復まで 6 サイクルごとに実施する。

ベースラインで初回投与前の内視鏡検査によって胃腸リンパ腫病変が確認された MCL の被験者については、CR が考えられる時点で、CR を確認するために再度、内視鏡検査を実施する。生検を再度実施できない場合は、病変のクリアランスの継続を明確に記録する PET スキャンで代用することができる。

ベースライン時点でリンパ腫による骨髄病変のある被験者については、骨髄検査を実施し、CR を確認する。

安全性に評価には、有害事象、重篤な有害事象、DLT、臨床検査、身体検査及びバイタルサインを含める。有害事象は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準の最新版（NCI-CTCAE 第 5.0 版）に従って重症度をグレード付けする。CLL/SLL については、CLL 試験における血液学的毒性のグレード尺度（Grading Scale for Hematologic Toxicity）に基づいて血液学的毒性をグレード付けする（Hallek et al 2018）。安全性モニタリング委員会が安全性データを定期的にモニタリングする。パート 1 及びパート 2 の双方においてザヌブルチニブの投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、死亡、同意の撤回、追跡不能、試験の終了、治験責任医師の判断、又は治験依頼者による試験の打ち切りのいずれかが生じるまで継続する。試験期間は、ザヌブルチニブの投与を中止した最後の被験者のザヌブルチニブの最終投与か

ら約 6 カ月後まで、ザヌブルチニブがその被験者の疾患を適応として市販されるまで、又は本試験が治験依頼者によって打ち切りとなるまでのいずれか早く生じた方までとする。

統計手法：

集団：

曝露解析対象集団には、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めた。本曝露解析集団を安全性解析及び有効性解析の両方に用いる。

PK 解析対象集団には、治験実施計画書に従って採取した投与後の PK 検体が 1 つ以上あるすべての被験者を含めた。

DLT 評価可能対象集団には、用量確定のために以下の被験者を含める：

- DLT 期間に予定されていた投与の 75%以上を受けた被験者
- 投与と関連のある毒性が原因で、受けた投与が DLT 期間に予定されていた投与の 75%未満であった被験者
- 該当する DLT 観察期間に DLT 事象を発現した被験者

DLT 評価可能対象集団は、パート 1 で用量確定に用いる主要な解析対象集団とする。

有効性解析：

有効性の解析は疾患の種類別及び試験のパート別に示す。

パート 2 のコホートに対する主要有効性解析は、そのコホートの最後の被験者が治験薬の初回投与を受けてから 6 カ月以上経過後、奏効データが十分に得られた時点で実施する予定とした。

全奏効率（ORR）は、WM 被験者では小奏効以上、CLL 被験者についてはリンパ球増加症を伴う部分奏効（PR-L）以上、MCL 及び SLL 被験者については PR 以上を達成した被験者の粗割合として推定する。

完全奏効率は、CR（CLL については不完全な骨髄回復を伴う完全奏効も加える）を達成した被験者の粗割合として推定する。Clopper-Pearson 法を用いて ORR 及び完全奏効率の 90% CI も示す。WM 被験者については、最良部分奏効（VGPR）／CR 率及び PR 以上と定義される大奏効率も、ORR 及び完全奏効率で採用した方法と同一の方法を用いて推定する場合がある。CLL 被験者についても、PR 以上の割合を推定する場合がある。

奏効期間、無増悪生存期間（PFS）及び全生存（OS）の解析にはカプラン・マイヤー法を用いる。奏効までの時間は、レスポンダーのみの標本中央値及び平均値などの標本統計量で要約する。特定の疾患タイプの PFS、奏効期間及び奏効までの時間の分布を推定する上で被験者数が十分でない場合は、代わりに被験者ごとのリストを作成する場合がある。

<u>パート 2 の WM コホートの主要有効性解析</u>

パート 2 の WM コホートの ORR（主要評価項目）を IRC の判定によって評価し、曝露解析対照集団における TN 被験者及び被験者全体について解析する。

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 は、以下に示す帰無仮説及び対立仮説の下で階層的固定シーケンス手順を用いて比較する：

H_0: ORR = 52%

H_1: ORR > 52%

- 初めに TN WM 被験者について上記の仮説検定を片側有意水準 0.05 で実施する。仮説検定には正確二項検定を実施する。

- TN WM 被験者集団における結果が統計学的に有意な場合（すなわち、得られた片側 p 値が 0.05 以下の場合）、主要目的は達成され、更に WM 被験者全体について片側有意水準 0.05 で検定を実施する。

安全性解析：

安全性解析は、試験のパート、全体、及び疾患の種類別に実施する。

治療下で発現した有害事象はすべて要約する。重篤な有害事象、死亡、治療下で発現したグレード 3 以上の有害事象、治療下で発現した投与と関連のある有害事象、治療下で発現した投与中止／用量減量／投与中断に至った有害事象を要約する。

PK 解析：

PK 解析は、単回投与及び反復投与を別々に、試験のパート別に実施する。パート 1 で収集したインテンシブ PK データは標準的ノンコンパートメント解析を用いて解析する。PK 濃度及びパラメータは要約統計量で要約する。

症例数：

パート 1 とパート 2 を併せて 42～62 例の被験者を組入れる。

パート 1：パート 1 の症例数は 6～9 例とし、この最初の 6 例の安全性の結果を基にする。

パート 2：36～53 例の被験者をパート 2 に組入れる。

MCL 及び CLL/SLL コホート：R/R MCL の被験者 10 例、TN 及び R/R CLL/SLL の被験者各 5～12 例を組入れる。

- コントロール率 30%（臨床的に有意な奏効率の最低閾値）を除外する検出力及び組入れの実行可能性（8～10 施設、組入れスピードは MCL 及び CLL/SLL で 0～1 例／年／治験実施施設、組入れ期間 1.5 年）を考慮し、パート 2 の症例数には、R/R MCL 10 例並びに TN 及び R/R CLL/SLL の患者各 5～12 例を含める。したがって、対応するザヌブルチニブの ORR がそれぞれ 74%、85%、76%の場合、30%のコントロールの ORR を ORR 推定値の正確な 90% CI の下限で除外する検出力はそれぞれ 91%（R/R MCL）、77.6～99.5%（TN CLL/SLL）及び 55.8～95.5%（R/R CLL/SLL）となる。
- 算出した検出力は参照用である。MCL 及び CLL/SLL コホートについては、症例数が少ないことを踏まえ、仮説検定は実施しない。

WM コホート：TN 被験者 13 例及び R/R 被験者 3～6 例を組入れる。本試験の ORR を 91%、ヒストリカル・コントロールの ORR を 52%（Gertz et al 2004）と仮定し、症例数はヒストリカル率との比較の検出力に基づいた。

- TN 被験者集団：13 例の被験者で、検出力 89.5%で正確二項検定を用いて片側有意水準 0.05 で統計学的有意性を示す。
- 被験者全体集団：16～19 例の被験者で、検出力 95～99.5%で正確二項検定を用いて片側有意水準 0.05 で統計学的有意性を示す。

要約－結論

有効性の結果：

2022 年 5 月 10 日のデータカットオフ日時点で、本試験のパート 2 に組入れた 47 例の被験者（CLL/SLL 17 例、WM 19 例、MCL 11 例）を対象に有効性解析を行った。

CLL/SLL 被験者

- 本試験には、高リスクの特徴を複数もつ被験者集団を組入れた（TN CLL/SLL 14 例及び R/R CLL/SLL 3 例）。
  - CLL/SLL 被験者の 23.5%は 75 歳以上であった。
  - CLL 被験者の約 40%の病期は進行期であり（Rai 分類の臨床病期 III［15.4%］及び IV［23.1%］、Binet 分類の病期 C［38.5%］）、SLL 被験者はすべてステージ III（25.0%）又はステージ IV（75.0%）であった。被験者の約 3 分の 1（35.3%）にバルキー病変（最大径 5 cm 以上）があり、約 3 分の 1（35.3%）で腫瘍細胞に未変位免疫グロブリン重鎖可変領域（*IGHV*）を認めた。
  - R/R CLL/SLL の被験者 3 例のうち 2 例は 2 つ以上の治療ラインを受けていた。
- ORR（PR-L 以上）は、IRC による判定では 100%であった。TN CLL/SLL の被験者 14 例及び R/R CLL/SLL の被験者 3 例のうち、14 例（82.4%）が PR を達成し、3 例（17.6%）を PR-L と達成した。効果の発現は早く、全奏効までの期間中央値は、TN 及び R/R 被験者の双方で 2.79 カ月であった。
- 治験責任医師の判定による ORR は、CLL/SLL の被験者全体で 94.1%（90% CI：75.0～99.7%）、TN 被験者及び R/R 被験者でそれぞれ 92.9%（90% CI：70.3～99.6%）及び 100%（90% CI：36.8～100%）であった。IRC と治験責任医師の判定による ORR の一致率は 94.1%であった。
- 奏効は相対的に持続性があり、12 カ月時点で全奏効期間に対して推定される無事象率は、IRC による判定では 87.5%、治験責任医師による判定では 75.0%であった。奏効期間中央値は未到達であった。
- IRC の判定による PFS のフォローアップ期間中央値である 11.2 カ月（TN：11.2 カ月、R/R：16.6 カ月）後、TN 被験者 1 例が進行していた。IRC の判定による PFS 中央値は到達されなかった。6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点で推定された PFS（進行又は死亡）率は、それぞれ 100%（TN：100%、R/R：100%）、100%（TN：100%、R/R：100%）及び 88.9%（TN：85.7%、R/R：100%）であった。治験責任医師による判定では PFS 中央値は未到達で、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点の推定 PFS 率は、それぞれ 100%（TN：100%、R/R：100%）、92.3%（TN：90.9%、R/R：100%）及び 82.1%（TN：77.9%、R/R：100%）であった。
- 本データカットオフ日の時点で CLL/SLL 被験者に死亡例はなかった。OS 中央値は未到達であった。

WM 被験者

- 本試験には複数の高リスクの特徴をもつ被験者集団を組入れた（TN WM 13 例及び R/R WM 8 例）。
  - WM 被験者の 23.8%が 75 歳以上であった。
  - 大多数の被験者が WM 予後スコア（WM Prognostic Score）に従って中等度又は高リスクであった（それぞれ 33.3%及び 47.6%）。
  - 被験者の 28.6%でベースラインの免疫グロブリン M（IgM）値が 40 g/L 以上であった。
  - 38.1%にベースライン時点で髄外病変があり、81.0%がベースラインで骨髄病変を有していた。

– R/R WM 被験者 8 例中 5 例（62.5%）に 2 つ以上の治療ライン歴があった。

- 有効性解析対象の 19 例の被験者では、IRC の判定による ORR（小奏効以上）は、TN WM 被験者で 92.3%、WM 被験者全体で 94.7%であった。TN 被験者の合計 61.5%及び全体被験者の 68.4%が大奏効（PR 以上）を達成した（最良総合効果が VGPR の TN 被験者 15.4%及び全体被験者 31.6%、最良総合効果が PR の TN 被験者 46.2%及び全体被験者 36.8%を含める）。効果の発現は早く、全奏効（小奏効以上）までの時間中央値は 0.95 カ月であった。
- 治験責任医師の評価による ORR は、被験者全体で 94.7%（90% CI：77.4～99.7%）、TN 被験者及び R/R 被検者でそれぞれ 92.3%（90% CI：68.4～99.6%）及び 100%（90% CI：60.7～100%）であった。IRC 及び治験責任医師の判定による全奏効の一致率は 100.0%であった。
- 奏効は相対的に持続性があり、IRC の判定による 12 カ月時点で推定される奏効期間の無事象率は 93.3%であった。奏効期間中央値は未到達であった。総合効果のある 18 例の被験者のうち、進行した被験者は 1 例のみであった。治験責任医師の判定では、12 カ月時点での推定される全奏効の無事象率は、TN 及び R/R WM 被験者の双方で 100%であった。全奏効期間中央値は未到達であった。総合効果のある 18 例の被験者の中に、治験責任医師の判定に基づいて進行又は死亡していた被験者はいなかった。
- IRC の判定による 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）後、進行していた被験者（TN WM）は 1 例（5.3%）のみであり、死亡した被験者はいなかった。IRC の判定による PFS 中央値は未到達であった（TN：未到達、R/R：未到達）。6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点で推定される PFS（進行又は死亡）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%）であった。治験責任医師の判定による PFS 中央値は未到達であった。治験責任医師の判定によって推定された 12 カ月時点の PFS の無事象率は 94.4%（TN：92.3%、R/R：100%）であった。
- データカットオフ日の時点で WM 被験者の 1 例が死亡した。OS 中央値は未到達であった。

<u>MCL 被験者</u>

- 本試験には高リスクの特徴が複数ある被験者集団（R/R MCL 12 例）を組入れた。
  – MCL 被験者の 50%が 75 歳以上であった。
  – 予後不良の特性は、試験組入れ時の疾患ステージが IV である（91.7%）、ベースラインの MCL 国際予後指標（MIPI）スコアが中又は高である（それぞれ 58.3%及び 33.3%）、及び難治性疾患である（25.0%）ことであった。
  – R/R MCL 12 例中 4 例（33.3%）に 2 つ以上の治療ライン歴があった。
- 有効性解析対象の R/R MCL 被験者 11 例における IRC の判定による ORR（PR 以上）は 72.7%（90% CI：43.6～92.1%）であった。8 例（72.7%）が PR を達成した。CR を達成した被験者はいなかった。ほぼすべての被験者で、ベースラインと比較して二方向積和（SPD）が 60%以上減少しており、減少中央値は 100%であった。効果の発現は早く、奏効までの時間中央値は 2.83 カ月であった。
- 治験責任医師の判定による ORR は 81.8%（90% CI：53.0～96.7%）であった。IRC の判定と治験責任医師の判定による ORR の一致率は 90.9%であった。

- 効果は相対的に持続し、12 カ月時点での奏効期間の無事象率は、IRC によって 87.5%及び治験責任医師によって 88.9%と推定された。奏効期間中央値は未到達であった。
- IRC の判定による PFS のフォローアップ期間中央値 11.0 カ月後、2 例（18.2%）が進行し、1 例（9.1%）が進行は認められずに死亡していた。IRC の判定による PFS 中央値は未到達であった。12 カ月時点で推定された PFS（進行又は死亡）率は 72.7%であった。治験責任医師の判定による PFS 中央値は未到達であった。12 カ月時点で推定された PFS 率は 72.7%であった（95% CI：37.1～90.3%）。
- データカットオフ日の時点で MCL 被験者 2 例が死亡していた。OS 中央値は未到達であった。

薬物動態の結果：

ザヌブルチニブは経口投与後、速やかに吸収され、排泄された。本試験の単回投与パート及び反復投与パートの双方で、被験者間の大きなばらつきがみられた。サイクル 1 の投与 1 日目の単回投与後の C_{max} の算術平均値は 504 ± 216 ng/mL で、t_{max} 中央値は 2.5 時間であった。ザヌブルチニブは消失半減期平均 1.7 ± 0.5 時間で消失した。算術平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は 1769 ± 844 ng•h/mL と推定された。単回投与したときの被験者間のばらつき（算術変動係数）は、C_{max} が 42.8%、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 47.7%であった。

サイクル 2 の投与 1 日目の反復投与後の C_{max} の算術平均値は 323 ± 136 ng/mL で、t_{max} 中央値は 2.0 時間であった。ザヌブルチニブは消失半減期平均 1.5 ± 0.4 時間で消失した。$AUC_{0\text{-}24h}$ 算術平均値は 1862 ± 1187 ng•h/mL と推定された。反復投与したときの被験者間のばらつき（算術変動係数）は、C_{max} が 42.2%、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 63.7%であった。

安全性の結果：

日本人の成熟 B 細胞性腫瘍患者へのザヌブルチニブの投与は、好ましい安全性及び忍容性プロファイルを示した（全体的な投与遵守率は高かった）。

- 160 mg の単回投与及び 160 mg 1 日 2 回の反復投与の用量で DLT は認められなかった。
- 曝露解析対象集団において、53 例中 48 例（90.6%）の被験者で 1 件以上の有害事象が報告された。最も高頻度（10.0%以上）で報告された有害事象は、血小板数減少（18.9%）、発熱（13.2%）及び好中球数減少（11.3%）であった。
- 22 例の被験者（41.5%）でグレード 3 以上の有害事象が報告された。最も高頻度（5%以上）で報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少（9.4%）、血小板数減少（9.4%）及び好中球減少症（5.7%）であった。好中球減少症の 2 例は感染症を併発していた。
- 13 例の被験者（24.5%）で以下の重篤な有害事象が報告された：虫垂炎、COVID-19 肺炎、蜂巣炎、クリプトコッカス性肺炎、皮膚血管肉腫、発熱性好中球減少症、リンパ節症、腹痛、胆管炎、敗血症性ショック、腹水、胸水、胃腸炎、肺炎、ボーエン病、中咽頭癌、腫瘍出血、副腎機能不全、下垂体機能低下症、外傷性頭蓋内出血、胃癌、処置後出血（各 1 例で報告）。
- 31 例の被験者（58.5%）が投与と関連のある有害事象を報告した。最も高頻度（10%以上）で報告されたザヌブルチニブと関連のある有害事象は、血小板数減少（13.2%）及び好中球数減少（11.3%）であった。これらの有害事象の大多数は併用薬を使用せずに消失した。

- 1 件の治療下で発現した有害事象は致死性事象であった。R/R MCL 被験者 1 例（081064-003）がザヌブルチニブの最終投与後 30 日以内に敗血症性ショックのため死亡し、治験責任医師の判定によってザヌブルチニブと関連なしとみなされた。
- 投与中止に至った有害事象が 2 例（3.8%）で報告された。14 例（26.4%）がザヌブルチニブの用量の変更（減量／中断）に至った有害事象を報告した。
- 53 例の被験者のうち合計 35 例（66.0%）に特に注目すべき有害事象が発現した。血小板数減少（18.9%）；好中球数減少（11.3%）；貧血、紫斑、高血圧（各 9.4%）が最も多かった特に注目すべき有害事象の大半を占めた。
- 特に注目すべき有害事象のカテゴリーの中で出血が最も高頻度で、21 例（39.6%）で報告された。5 例（9.4%）にグレード 3 以上の出血の事象が発現した。いずれも致死性ではなかった。大出血は多くなく、5 例（9.4%）で報告され、そのうち複数の被験者に抗凝固剤（1 例）、抗血栓薬又は抗血小板薬（各 2 例）の投与歴があった。
- 心房細動及び／又は心房粗動が発現した被験者はいなかった。
- 高血圧が 5 例（9.4%）で報告された（そのうち 2 例には高血圧の既往歴があった）。高血圧の事象の大多数はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 2 の高血圧の既往歴があった被験者 1 例にグレード 3 の高血圧が発現した（治験責任医師の判定によってザヌブルチニブとの関連なし）。
- 二次原発悪性腫瘍が 4 例（7.5%）で報告された。治験責任医師の判定では本事象はいずれもザヌブルチニブとの関連はなかった。
- 治療下で発現した腫瘍崩壊症候群が発現した被験者はいなかった。
- 17 例（32.1%）で感染症（グレードを問わない）が報告され、そのうち 6 例（11.3%）はグレード 3 以上の事象であった。R/R WM 被験者 1 例（[redacted]）で日和見感染が報告された。13 例に抗感染薬及び抗菌薬による治療が行われた。
- 5 例（9.4%）で貧血が報告された。グレード 3 以上の貧血が R/R WM の被験者 1 例で報告された。TN CLL の 2 例及び R/R WM の 1 例では、赤血球の輸血で貧血が管理された。9 例（17.0%）に好中球減少症が発現し、そのうち 8 例はグレード 3 以上であった。血小板減少症が 11 例（20.8%）で報告され、そのうち 5 例はグレード 3 以上であった。
- 最も高頻度で報告された臨床検査値の変化は、アルブミンの減少であった。
- 胆道系事象のいずれも Hy’s Law の基準を満たさなかった。
- Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が 480 ミリ秒を超えた被験者はいなかった。1 例で QTcF 間隔が 450 ミリ秒超 480 ミリ秒以下で、心臓の有害事象を併発は認めなかった。

結論：

ザヌブルチニブは、強力な、特異性の高い、不可逆的な BTK 阻害薬である。ザヌブルチニブはイブルチニブと同様の作用機序を共有する一方で、イブルチニブと比べて特定の薬理学的利点、特により多い全身曝露量及びより高い BTK 選択性を達成する能力に重点をおいて開発された。これらの特性は、BTK 阻害薬の感受性のある B 細胞性腫瘍において、より良好な奏効の深さ、及び改善した安全性及び忍容性につながる可能性がある。

本試験では、CLL/SLL、WM 及び R/R MCL の被験者に対するザヌブルチニブの投与が高い奏効率をもたらした。フォローアップ中央値 6.9～16.1 カ月で、いずれの群でも奏効期間／

PFS／OS 中央値は達成されなかった。成熟 B 細胞性腫瘍の日本人患者を対象とするザヌブルチニブの投与は、全体的に高い投与遵守率で好ましい安全性及び忍容性プロファイルを示した。これらのデータは、より完全な／持続的な BTK 占有率が有効性の結果を向上させる可能性があり、特異性の高さがオフターゲットの阻害に関連する毒性を最小化する可能性があるという仮説を裏付ける。

本第 1/2 相臨床試験のデータは、日本人の CLL/SLL、WM 及び R/R MCL 患者にとってザヌブルチニブが有効かつ安全な BTK 阻害薬になり得ることを示す。安全性及び有効性データは、公表された民族群間で認められたデータと同等である。

10.2. 有害事象

治療下で発現した有害事象及び治療下で発現し投与と関連のある有害事象を、それぞれ器官別大分類別及び基本語別に表 11 及び表 12 に要約する。

10.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 13、表 14、及び表 15 に提示する。

10.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-111 試験 CSR Section 14.3.3 に提示する。

表 11： 治療下で発現した有害事象：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団）

	CLL/SLL			WM			MCL	
System Organ Class Preferred Term	Treatment I (N = 14) n (%)	Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	All (N = 17) n (%)	Treatment I (N = 13) n (%)	Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	All (N = 21) n (%)	Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
Patients With Any TEAE	13 (92.9)	3 (100.0)	16 (94.1)	12 (92.3)	7 (87.5)	19 (90.5)	10 (83.3)	48 (90.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (57.1)	3 (100.0)	11 (64.7)	5 (38.5)	4 (50.0)	9 (42.9)	2 (16.7)	23 (43.4)
紫斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	3 (37.5)	4 (19.0)	0 (0.0)	5 (9.4)
湿疹	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (8.3)	3 (5.7)
点状出血	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
斑状出血	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
紅斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
発疹	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
水疱	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
接触皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
全身性剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
そう痒症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚出血	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
臨床検査	4 (28.6)	1 (33.3)	5 (29.4)	2 (15.4)	5 (62.5)	7 (33.3)	5 (41.7)	19 (35.8)
血小板数減少	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (19.0)	2 (16.7)	10 (18.9)
好中球数減少	2 (14.3)	1 (33.3)	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	1 (8.3)	6 (11.3)
血中クレアチニン増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (5.7)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (8.3)	2 (3.8)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL Treatment I (N = 14) n (%)	CLL/SLL Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	CLL/SLL All (N = 17) n (%)	WM Treatment I (N = 13) n (%)	WM Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	WM All (N = 21) n (%)	MCL Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
リパーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃腸障害	7 (50.0)	3 (100.0)	10 (58.8)	1 (7.7)	3 (37.5)	4 (19.0)	3 (25.0)	17 (32.1)
便秘	3 (21.4)	1 (33.3)	4 (23.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (9.4)
齲歯	1 (7.1)	2 (66.7)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
腹痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
悪心	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
胃炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
歯肉出血	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	7 (50.0)	1 (33.3)	8 (47.1)	3 (23.1)	2 (25.0)	5 (23.8)	3 (25.0)	17 (32.1)
上咽頭炎	1 (7.1)	1 (33.3)	2 (11.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.7)
蜂巣炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
爪の皮膚糸状菌症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
帯状疱疹	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
肺炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
肛門白癬	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
虫垂炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
気管支炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
COVID-19	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
COVID-19肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
外耳蜂巣炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL Treatment I (N = 14) n (%)	CLL/SLL Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	CLL/SLL All (N = 17) n (%)	WM Treatment I (N = 13) n (%)	WM Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	WM All (N = 21) n (%)	MCL Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
胃腸炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
歯肉炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
咽喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
肺膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
クリプトコッカス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
白癬感染	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
足部白癬	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (21.4)	1 (33.3)	4 (23.5)	1 (7.7)	4 (50.0)	5 (23.8)	4 (33.3)	14 (26.4)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (3.8)
間質性肺疾患	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
胸水	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
低酸素症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
肺臓炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	4 (30.8)	3 (37.5)	7 (33.3)	3 (25.0)	13 (24.5)
発熱	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (15.4)	1 (12.5)	3 (14.3)	2 (16.7)	7 (13.2)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (8.3)	2 (3.8)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (3.8)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
全身性浮腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (23.1)	3 (37.5)	6 (28.6)	4 (33.3)	13 (24.5)
背部痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (16.7)	5 (9.4)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (25.0)	3 (14.3)	1 (8.3)	4 (7.5)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (3.8)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (8.3)	2 (3.8)

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL Treatment I (N = 14) n (%)	CLL/SLL Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	CLL/SLL All (N = 17) n (%)	WM Treatment I (N = 13) n (%)	WM Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	WM All (N = 21) n (%)	MCL Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (3.8)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
骨壊死	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
弾発指	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	5 (35.7)	1 (33.3)	6 (35.3)	1 (7.7)	3 (37.5)	4 (19.0)	2 (16.7)	12 (22.6)
貧血	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	5 (9.4)
好中球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (8.3)	3 (5.7)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
溶血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
鉄欠乏性貧血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (21.4)	1 (33.3)	4 (23.5)	2 (15.4)	2 (25.0)	4 (19.0)	1 (8.3)	11 (20.8)
殿部損傷	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
凍瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
前房出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
骨盤骨折	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
処置後出血	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
外傷性頭蓋内出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	3 (25.0)	8 (15.1)
食欲減退	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (16.7)	5 (9.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
高尿酸血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL Treatment I (N = 14) n (%)	CLL/SLL Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	CLL/SLL All (N = 17) n (%)	WM Treatment I (N = 13) n (%)	WM Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	WM All (N = 21) n (%)	MCL Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
低カルシウム血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
低血糖	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
低カリウム血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
低マグネシウム血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
低ナトリウム血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
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）	2 (14.3)	1 (33.3)	3 (17.6)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (8.3)	8 (15.1)
癌疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
ボーエン病	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃癌	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
中咽頭癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚血管肉腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
腫瘍出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼障害	1 (7.1)	1 (33.3)	2 (11.8)	2 (15.4)	3 (37.5)	5 (23.8)	0 (0.0)	7 (13.2)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (12.5)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (5.7)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼瞼障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
網膜症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
神経系障害	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (16.7)	6 (11.3)
頭痛	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (8.3)	4 (7.5)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
感覚鈍麻	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
咬舌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
血管障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	2 (25.0)	3 (14.3)	2 (16.7)	6 (11.3)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (25.0)	3 (14.3)	2 (16.7)	5 (9.4)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
低血圧	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
耳および迷路障害	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (8.3)	5 (9.4)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (8.3)	2 (3.8)
回転性めまい	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL Treatment I (N = 14) n (%)	CLL/SLL Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	CLL/SLL All (N = 17) n (%)	WM Treatment I (N = 13) n (%)	WM Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	WM All (N = 21) n (%)	MCL Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
感音性難聴	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
免疫系障害	1 (7.1)	1 (33.3)	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.7)
免疫反応	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
低γグロブリン血症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
精神障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (8.3)	3 (5.7)
不眠症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
腎および尿路障害	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.7)
血尿	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
蛋白尿	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
肝胆道系障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
肝機能異常	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
内分泌障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
副腎機能不全	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
下垂体機能低下症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
陰茎発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)

Source: Table 14.3.1.2.3.3 in BGB-3111-111 clinical study report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event.
The total column includes 3 patients (2 follicular lymphoma and 1 marginal zone lymphoma patients) in addition to the CLL/SLL, WM, and MCL patients in the exposed analysis set.
Adverse events were classified based on MedDRA Version 24.0.
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 total column.

表 12： 投与と関連のある TEAE：器官別大分類別及び基本語別（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団）

	CLL/SLL			WM			MCL	
System Organ Class Preferred Term	Treatment I (N = 14) n (%)	Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	All (N = 17) n (%)	Treatment I (N = 13) n (%)	Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	All (N = 21) n (%)	Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
Patients With Any Treatment-related TEAE	7 (50.0)	2 (66.7)	9 (52.9)	8 (61.5)	5 (62.5)	13 (61.9)	7 (58.3)	31 (58.5)
臨床検査	3 (21.4)	1 (33.3)	4 (23.5)	1 (7.7)	3 (37.5)	4 (19.0)	3 (25.0)	12 (22.6)
血小板数減少	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (14.3)	1 (8.3)	7 (13.2)
好中球数減少	2 (14.3)	1 (33.3)	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	1 (8.3)	6 (11.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (28.6)	0 (0.0)	4 (23.5)	4 (30.8)	2 (25.0)	6 (28.6)	1 (8.3)	12 (22.6)
紫斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	3 (5.7)
斑状出血	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
紅斑	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
点状出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
発疹	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	1 (8.3)	6 (11.3)
好中球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (8.3)	3 (5.7)
貧血	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (15.4)	1 (12.5)	3 (14.3)	2 (16.7)	6 (11.3)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (8.3)	2 (3.8)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
胃腸障害	1 (7.1)	1 (33.3)	2 (11.8)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (8.3)	5 (9.4)
便秘	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL Treatment I (N = 14) n (%)	CLL/SLL Relapsed/ Refractory (N = 3) n (%)	CLL/SLL All (N = 17) n (%)	WM Treatment I (N = 13) n (%)	WM Relapsed/ Refractory (N = 8) n (%)	WM All (N = 21) n (%)	MCL Relapsed/ Refractory (N = 12) n (%)	Total (N = 53) n (%)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
悪心	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (9.5)	1 (8.3)	4 (7.5)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
間質性肺疾患	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (8.3)	3 (5.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
肺膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
クリプトコッカス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (5.7)
食欲減退	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (3.8)
高尿酸血症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	2 (9.5)	1 (8.3)	3 (5.7)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (16.7)	3 (5.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	2 (16.7)	3 (5.7)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (3.8)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (3.8)
耳および迷路障害	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
回転性めまい	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
低γグロブリン血症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

Source: Table 14.3.1.8.1.3 in BGB-3111-111 clinical study report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event.
The total column includes 3 patients (2 follicular lymphoma and 1 marginal zone lymphoma patients) in addition to the CLL/SLL, WM, and MCL patients in the exposed analysis set.
Adverse events were classified based on MedDRA Version 24.0.

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 total column.
Treatment-related adverse events included those events considered by the investigator to be related to study drug or with missing assessment of the causal relationship.

表 13： 死亡の一覧（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団）

Patient ID	Part /Treatment Type /Diagnosis	Treatment Start Date	Last Dose Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
[redacted]	1/RR/MZL	20[redacted]	Day 63*	Day 399*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death Post 30 Days From Last Dose
[redacted]	2/RR/MCL	20[redacted]	Day 37*	Day 43*	DEATH DUE TO AE	Death Within 30 Days From Last Dose
[redacted]	2/RR/WM	20[redacted]	Day 14*	Day 162*	DEATH DUE TO AE	Death Post 30 Days From Last Dose
	2/RR/MCL	20[redacted]	Day 98*	Day 120*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death Within 30 Days From Last Dose

Source: Listing 16.2.7.9 in BGB-3111-111 clinical study report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: RR, relapsed/refractory; TN, treatment I.

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

表 14： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団）

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?/ Serious AE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 2								
Patient ID: [redacted] (RR MCL)								
Treatment Start Date: 20[redacted]								
SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (43)/ 20[redacted] (43)/ 1	5/Y/Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	2, 3	FATAL		2,3,4
Part 2								
Patient ID: [redacted] (RR WM)								
Treatment Start Date: 20[redacted]								
ANGIOSARCOMA OF THE SKIN OF THE HEAD/ 皮膚血管肉腫/ 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）	20[redacted] (162)/ 20[redacted] (162)/ 1	5/N/Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2, 3	FATAL		4

Source: Listing 16.2.7.5 in BGB-3111-111 clinical study report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AE, adverse event; iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT, Preferred Term; RR, Relapsed/Refractory; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TN, Treatment I.
Adverse events were classified based on MedDRA Version 24.0.
Adverse event grades were evaluated based on iwCLL 2018 Grading Scale for hematological toxicity for CLL/SLL patients; otherwise, adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE Version 5.0.
[a] Other action taken: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure or surgery, 4 = other
[b] AE Association: 1 – Persistent or significant disability or incapacity, 2 – Congenital anomaly or birth defect
[c] AE Resulted In: 1 – Important medical event, 2 – Hospitalization, 3 – Life Threatening, 4 – Death

表 15： 重篤な有害事象の一覧（BGB-3111-111 試験、曝露解析対象集団）

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 1 **Patient ID: [redacted] (RR FL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
OROPHARYNGEAL CANCER/ 中咽頭癌/ 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）	20[redacted] (793)/ Ongoing/	3/Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	2, 3	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		1
Part 1 **Patient ID: [redacted] (RR WM)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
WORSEN OF LYMPH NODE SWELLING/ リンパ節症/ 血液およびリンパ系障害	20[redacted] (386)/ 20[redacted] (408)/ 23	3/Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2	RECOVERED /RESOLVED		1
Part 2 **Patient ID: [redacted] (TN CLL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
TRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE/ 外傷性頭蓋内出血/ 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted] (225)/ 20[redacted] (230)/ 6	3/Y	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	3	RECOVERED /RESOLVED		2
Part 1 **Patient ID: [redacted] (RR MZL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
HYPOXIA/ 低酸素症/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted] (78)/ 20[redacted] (399)/ 322	3/N	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	1	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		2

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 2								
Patient ID: [redacted] (RR WM)								
Treatment Start Date: 20[redacted]								
FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症/ 血液およびリンパ系障害	20[redacted] (35)/ 20[redacted] (43)/ 9	3/Y	RELATED	DRUG INTERRUPTED	2, 3	RECOVERED /RESOLVED		2
CRYPTOCOCCAL PNEUMONIA/ クリプトコッカス性肺炎/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (37)/ 20[redacted] (55)/ 19	3/Y	RELATED	DOSE NOT CHANGED	2, 3	RECOVERED /RESOLVED		2
Part 1								
Patient ID: [redacted] (RR FL)								
Treatment Start Date: 20[redacted]								
MULTI-ORGAN FAILURE/ 多臓器機能不全症候群/ 一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted] (180)/ Ongoing/ -	3/N	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2	RECOVERING/RESOLVING		2
FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症/ 血液およびリンパ系障害	20[redacted] (189)/ Ongoing/ -	3/N	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2	RECOVERING/RESOLVING		2
WOUND INFECTION (RIGHT FOREARM BIOPSY SITE)/ 術後創感染/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (189)/ Ongoing/ -	3/N	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2	RECOVERING/RESOLVING		2
Part 1								
Patient ID: [redacted] (RR MCL)								
Treatment Start Date: 20[redacted]								
WORSENING OF PLEURAL EFFUSION/ 胸水/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted] (2)/ 20[redacted] (10)/ 9	2/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2	RECOVERING/RESOLVING		2

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 2 **Patient ID: [redacted] (RR MCL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
CELLULITIS OF LEG (BOTH)/ 蜂巣炎/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (23)/ 20[redacted] (43)/ 21	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		2
INCREASE OF ASCITES/ 腹水/ 胃腸障害	20[redacted] (23)/ 20[redacted] (43)/ 21	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2, 3	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		2
SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (41)/ 20[redacted] (43)/ 3	4/Y	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	2, 3	FATAL		2,3
SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (43)/ 20[redacted] (43)/ 1	5/Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	2, 3	FATAL		2,3,4
Part 2 **Patient ID: [redacted] (TN CLL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
APPENDICITIS/ 虫垂炎/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (320)/ 20[redacted] (329)/ 10	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2, 3	RECOVERED /RESOLVED		2
Part 2 **Patient ID: [redacted] (TN CLL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
BOWEN'S DISEASE/ ボーエン病/ 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）	20[redacted] (203)/ 20[redacted] (210)/ 8	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2, 3	RECOVERED /RESOLVED		2

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 2 **Patient ID: [redacted] (RR CLL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
EARLY GASTRIC CANCER/ 胃癌/ 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）	20[redacted] (378)/ 20[redacted] (386)/ 9	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	3	RECOVERED /RESOLVED		2
POST-ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION BLEEDING/ 処置後出血/ 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted] (388)/ 20[redacted] (394)/ 7	4/Y	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	2, 3	RECOVERED /RESOLVED		1,2
Part 2 **Patient ID: [redacted] (TN CLL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
ACUTE GASTROENTERITIS/ 胃腸炎/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (30)/ 20[redacted] (50)/ 21	3/Y	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	2	RECOVERED /RESOLVED		2
PITUITARY ADENOMA INTERNAL HEMORRHAGE/ 腫瘍出血/ 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）	20[redacted] (47)/ 20[redacted] (61)/ 15	3/Y	NOT RELATED	MULTIPLE: DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	1	RECOVERED /RESOLVED		2
PANHYPOPITUITARISM/ 下垂体機能低下症/ 内分泌障害	20[redacted] (141)/ 20[redacted] (158)/ 18	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2	RECOVERING/RESOLVING		2
PNEUMONIA/ 肺炎/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (169)/ 20[redacted] (184)/ 16	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	2	RECOVERED /RESOLVED		2
ADRENAL INSUFFICIENCY/ 副腎機能不全/ 内分泌障害	20[redacted] (223)/ 20[redacted] (249)/ 27	4/Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2	RECOVERING/RESOLVING		2

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 2 **Patient ID: [redacted] (RR MCL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
COVID-19 RELATED PNEUMONIA/ COVID-19肺炎/ 感染症および寄生虫症	20[redacted] (268)/ 20[redacted] (275)/ 8	3/Y	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	2, 3	RECOVERED /RESOLVED		2
Part 2 **Patient ID: [redacted] (RR WM)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
ANGIOSARCOMA OF THE SKIN OF THE HEAD/ 皮膚血管肉腫/ 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）	20[redacted] (26)/ 20[redacted] (161)/ 136	3/Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2, 3	FATAL		1
ANGIOSARCOMA OF THE SKIN OF THE HEAD/ 皮膚血管肉腫/ 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）	20[redacted] (162)/ 20[redacted] (162)/ 1	5/N	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2, 3	FATAL		4
Part 2 **Patient ID: [redacted] (RR MCL)** **Treatment Start Date: 20[redacted]**								
TUMOR LYSIS SYNDROME/ 腫瘍崩壊症候群/ 代謝および栄養障害	20[redacted] (99)/ 20[redacted] (120)/ 22	4/N	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	2, 3	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		1

AE Term/PT/SOC	AE Start Date/ (Study Day) AE End Date/ (Study Day)/ Duration (Days)	AE Toxicity Grade/ TEAE?	AE Relationship	Action Taken	Other Action Taken [a]	AE Outcome	AE Assoc.[b]	AE Resulted In.[c]
Part 2								
Patient ID: [redacted] (RR WM)								
Treatment Start Date: 20[redacted]								
ABDOMINAL PAIN/ 腹痛/ 胃腸障害	20[redacted] (40)/ 20[redacted] (41)/ 2	2/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	3	RECOVERED /RESOLVED		2
CALCULOUS CHOLANGITIS/ 胆管炎/ 肝胆道系障害	20[redacted] (280)/ 20[redacted] (285)/ 6	3/Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	3	RECOVERED /RESOLVED		2

Source: Listing 16.2.7.2 in BGB-3111-111 clinical study report. Data cutoff: 10MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: AE, adverse event; iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT, Preferred Term; RR, Relapsed/Refractory; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event; TN, Treatment I.
Adverse events were classified based on MedDRA Version 24.0.
Adverse event grades were evaluated based on iwCLL 2018 Grading Scale for hematological toxicity for CLL/SLL patients; otherwise, adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE Version 5.0.
[a] Other action taken: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure or surgery, 4 = other
[b] AE Association: 1 – Persistent or significant disability or incapacity, 2 – Congenital anomaly or birth defect
[c] AE Resulted In: 1 – Important medical event, 2 – Hospitalization, 3 – Life Threatening, 4 – Death

11. BGB-3111-AU-003 試験（評価資料）

11.1. 概要

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
BeiGene, Ltd., c/o BeiGene Aus Pty, Ltd.
BeiGene, Ltd., c/o BeiGene USA, Inc.</td><td rowspan="3">各治験の要約表
申請資料中の該当箇所：
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>製品名：
ザヌブルチニブ</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
ザヌブルチニブ</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
B 細胞リンパ性悪性疾患患者を対象として、BTK 阻害薬 BGB-3111 の安全性と薬物動態を評価する非盲検、反復投与、用量漸増及び拡大第 1/2 相臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師：
[redacted], MD, Peter MacCallum Cancer Centre, St. Vincent’s Hospital and Royal Melbourne Hospital
治験担当医師：
治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-AU-003 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：
本試験は、6 カ国（オーストラリア、ニュージーランド、イタリア、韓国、英国及び米国）における 24 の治験実施施設にて実施された。</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献（参考文献）：
本試験に関連する公表文献一覧は BGB-3111-AU-003 試験の CSR Appendix 16.1.11 に記載する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間（年）：
最初の被験者に投与した日：2014 年 9 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日：2021 年 3 月 31 日</td><td>開発の相：
第 1/2 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
パート 1
主要目的：
• B 細胞リンパ性悪性疾患患者におけるザヌブルチニブの安全性及び忍容性を明らかにする。
• 継続的に経口投与したときのザヌブルチニブの第 2 相臨床試験の推奨用量及び投与レジメンを決定する。</td></tr>
</table>

副次目的：

- ザヌブルチニブを投与したときの薬物動態を明らかにする。
- ザヌブルチニブを投与したときの末梢血単核球（PBMC）中のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害の程度を明らかにする。
- ザヌブルチニブの予備的な抗腫瘍活性を明らかにする。

探索的目的：

- ザヌブルチニブに対する臨床反応と臨床的要因及びバイオマーカー双方との関係を探索する。
- ザヌブルチニブによる血小板機能の阻害を調べる。
- ザヌブルチニブ投与下の心房細動及び臨床的出血率を特徴付ける。
- さまざまな投与期での宿主 T 細胞及びナチュラルキラー細胞サブセットにおける変化並びに免疫パラメータを測定する。
- 奏効を示さなかった被験者及び疾患が再発した被験者の検体を用いて疾患抵抗性の機序を探索する。

パート 2

主要目的：

- 特定の B 細胞リンパ性悪性疾患患者にザヌブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回のいずれかで経口投与したときの本剤の安全性及び忍容性をさらに評価する。

副次目的：

- 特定の B 細胞リンパ性悪性疾患患者にザヌブルチニブを第 2 相臨床試験の推奨用量で投与したときの予備的な抗腫瘍活性を評価する。
- ザヌブルチニブの薬物動態プロファイルをさらに特徴づける。
- ザヌブルチニブを投与したときの PBMC 中の BTK 阻害の程度を明らかにする。

探索的目的：

- 異なるレジメン（1 日 1 回 vs 1 日 2 回）下でのリンパ節における BTK 阻害の程度を比較する。
- ザヌブルチニブに対する臨床反応と臨床的要因及びバイオマーカー双方との関係を探索する。
- ザヌブルチニブによる血小板機能の阻害及び免疫パラメータの変化をさらに調べる。
- 奏効を示さなかった被験者及び疾患が再発した被験者の検体を用いて疾患抵抗性の機序を探索する。

治験方法：

本試験は、B 細胞リンパ性悪性疾患患者を対象に、ザヌブルチニブの安全性、薬物動態、薬力学及び臨床活性を評価する第 1/2 相、多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増、及びコホート拡大試験であった。本試験は 2 パートで実施された。

パート 1（用量漸増）

本試験のパート 1 は、修正 3+3 用量漸増スキームに従った。用量制限毒性（DLT）の評価期間はザヌブルチニブの投与開始から 21 日間とした。次のコホートの用量及びレジメンの決定には、いずれの用量でも DLT 評価期間を完了した被験者 3 例以上の評価が必要であった。安

全性モニタリング委員会を設置し、それまでの用量の評価から得られたデータを用いて、用量漸増期間中に投与する用量及び投与レジメンを決定した。

ザヌブルチニブの開始用量レジメンは、1 日 1 回 40 mg/day の投与であった。

不耐量が明示された場合は、次に低い用量（最大耐用量）を拡大期（パート 2）の評価用量として予定した。しかし、パート 2 で評価する用量の最終決定前に、安全性モニタリング委員会の判断及び利用可能なデータのレビューに基づき、不耐量と最大耐用量との間の中間の用量を検討することが可能であった。

最大耐用量が明示されなかった場合は、パート 2 において検討する用量及びレジメンは、利用できる薬物動態、薬力学、安全性、忍容性及び予備的有効性データに基づくこととした。

DLT は、ザヌブルチニブの初回投与から 21 日間に発現し、ザヌブルチニブに関連のない原因（例：疾患進行、基礎疾患、併存疾患、又は併用薬）に起因せず、かつ治験実施計画書 Section 4.1.1.1 に記載されている基準（第 8 版、BGB-3111-AU-003 試験の CSR Appendix 16.1.1）に該当したすべての事象と定義した。

パート 2（拡大）

本試験のパート 2 は、13 種類の疾患特異的又は患者特異的コホート（2a～2m）で構成された（計 380 例を登録予定であった）。パート 2 において検討するザヌブルチニブの第 2 相臨床試験の推奨用量は 320 mg（320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回の投与のいずれか）に決定されたが、治験実施計画書第 6 版（2016 年 9 月 9 日）に合わせ、以降パート 2 に組入れたすべての被験者に対しては 160 mg 1 日 2 回のみに修正された。第 6 版（2016 年 9 月 9 日）下では、コホート 2e～2j に組入れられ、ザヌブルチニブ 320 mg 1 日 1 回の投与を受けた被験者は、160 mg 1 日 2 回への切り替えを選択することができた。

パート 2 のコホート及び投与レジメンについての詳細は、治験実施計画書 Section 4.1.2（第 8 版）に記載する。

被験者数（計画時及び解析時）：

パート 1：25 例を計画（最終データベースロック日時点で 17 例を解析した）

パート 2：約 380 例を計画（最終データベースロック日時点で 368 例［パート 2 のみ］及び 385 例［パート 1+パート 2］を解析した）

診断及び主な選択基準：

適格な患者は、18 歳以上であること；ECOG パフォーマンスステータススコアが 2 以下であること；血液学的機能、腎機能及び肝機能が十分であり、以下に示す各コホートの B 細胞性新生物基準に該当することとした：

- 用量漸増：再発又は難治性の世界保健機関（WHO）に定義された B 細胞リンパ性悪性疾患で、1 つ以上の治療ラインを受けた後、それ以上優先順位の高い利用可能な療法がない（バーキットリンパ腫／白血病、形質細胞性骨髄腫、急性リンパ芽球性白血病、リンパ芽球性白血病及び形質芽球性リンパ腫を除く）。
- コホート 2a：再発又は難治性の WHO に定義されたマントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の胚中心 B 細胞（GCB）サブタイプで、生検が可能なリンパ節が 1 個以上ある。

- コホート 2b：再発又は難治性の WHO に定義された DLBCL、非 GCB サブタイプ（Hans のアルゴリズムにより分類）；保存腫瘍組織がある又は DLBCL サブタイプの確定及び探索的バイオマーカー解析のために腫瘍生検を受けることに同意している。
- コホート 2c：再発又は難治性の WHO に定義された慢性リンパ性白血病／小リンパ球性白血病（CLL/SLL）（1 日 2 回の投与スケジュール）
- コホート 2d：再発又は難治性の WHO に定義された原発性マクログロブリン血症（WM）
- コホート 2e：再発又は難治性の WHO に定義された CLL/SLL（1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与スケジュール）
- コホート 2f：IWWM の推奨事項に従って治療が必要な、再発又は難治性の WHO に定義された WM（標準化学療法が不適応な未治療患者を含む）
- コホート 2g：再発又は難治性の WHO に定義された MCL
- コホート 2h：慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会のガイドラインに従った治療の必要な、標準化学療法に不適応な未治療の CLL/SL
- コホート 2i：未治療の MCL で、65 歳以上、Cumulative Illness Rating Scale が 6 ポイント以上で標準化学療法が不適応な患者
- コホート 2j：再発又は難治性の WHO の分類によるヘアリー細胞白血病（HCL）
- コホート 2k：再発又は難治性の WHO に定義された低悪性度リンパ腫（FL、MZL 及び粘膜関連リンパ組織リンパ腫を含む）
- コホート 2l：組織学的に確定された CLL/SLL のリヒター転化（RT）。ザヌブルチニブ以外の BTK 阻害薬の投与歴は許容する；組入れ前に RT であることが組織学的に確定していなければならない。
- コホート 2m：6 カ月以上経過後に大奏効（部分奏効［PR］以上）を達成できなかった B 細胞性腫瘍（それ以外の場合はコホート 2a～2l に適格）；BTK 阻害薬による以前の療法（イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、又は他の BTK 阻害薬による治療）中に進行した；又は有害事象が原因で BTK 阻害薬による治療を中止した。ザヌブルチニブの投与開始までに最低 7 日間のウォッシュアウト期間が必要であった。以前の BTK 阻害薬関連の有害事象はすべてグレード 1 以下に回復していなければならない。

以下に該当する患者は不適格とした：現在リンパ腫又は白血病による中枢神経系病変がある；現在組織学的に形質転換した疾患がある（コホート 2l の被験者を除く）；BTK 阻害薬の投与歴がある（コホート 2l 及び 2m の被験者を除く）；6 カ月以内に同種造血幹細胞移植を受けた又は継続的な免疫抑制を必要とする活動性の移植片対宿主病がある；試験組入れ前 2 年以内に他の活動性悪性疾患歴がある（適切に治療された子宮頸部上皮内がん、皮膚の限局性の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、又は限局的で根治を目的として局所的に治療された［手術又は他の方法］悪性腫瘍は除く）。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

パート 1：ザヌブルチニブの初回用量レジメンは 40 mg 1 日 1 回経口投与であった。被験者コホートで連続的にザヌブルチニブの用量を増量して（すなわち、80 mg 1 日 1 回→160 mg 1 日 1 回→160 mg 1 日 2 回→320 mg 1 日 1 回）投与した。

パート 2：パート 2 の評価に選択された第 2 相臨床試験の推奨用量（1 日の総用量）は 320 mg（320 mg を 1 日 1 回又は 160 mg を 1 日 2 回経口投与）であった。

個々の被験者に投与された治験薬のロット番号は、BGB-3111-AU-003 試験の CSR Appendix 16.1.6 に提示する。

投与期間（治療期間）：

スクリーニング期（28 日間）；疾患進行、不耐容若しくは死亡、同意の撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験の打ち切りまでの連日投与期；治験薬の最終投与から 28 日間の安全性フォローアップ期

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

なし

評価基準：

有効性：

有効性は、すべての被験者については治験責任医師が、MCL 及び MZL の被験者については独立評価委員会（IRC）が、以下に記載する疾患固有の効果判定基準を用いて評価した。治験責任医師により実施された疾患評価は、身体検査所見、臨床検査評価及び放射線学的評価に基づき、ベースラインで骨髄病変のあった被験者における完全奏効（CR）を確定するための骨髄穿刺及び生検を含めた。独立判定の詳細な手順は IRC 憲章（BGB-3111-AU-003 試験の CSR Appendix 16.1.14）に示す。

- CLL/SLL：効果判定は、慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会の改訂版ガイドライン及び非ホジキンリンパ腫の改訂 Lugano 分類に基づいた。
- WM：IWWM-6 で策定された基準に軽微な改訂をして効果を判定した。
- MCL、MZL、FL、DLBCL、RT：非ホジキンリンパ腫のための改訂 Lugano 分類に基づいて効果を判定した。
- HCL：HCL 患者の診断及び管理のためのコンセンサスガイドラインに基づき効果を判定した。

安全性：

安全性の評価には、有害事象のモニタリング、臨床検査（生化学検査、血液学的検査、尿検査、血液凝固検査、免疫グロブリン評価、血清電気泳動検査）、バイタルサイン、身体検査、心電図、ECOG パフォーマンスステータススコア、及び B 症状を含めた。有害事象及び毒性は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.03 版に従ってグレード付けした。

統計手法：

<u>有効性解析：</u>

有効性は、WM 被験者を除き、有効性評価可能解析対象集団（各適応症内のすべての被験者の安全性解析対象集団と同一）を用いて評価した。WM 被験者については、ベースラインの免疫グロブリン M（IgM）（又は M たん白）が 5 g/L 以上で、BTK 阻害薬に対する曝露歴がなく、ザヌブルチニブを 1 回以上投与した安全性解析対象集団のすべての WM 被験者が含まれる WM 有効性評価可能解析対象集団を用いて評価した。

各コホートについて、治験責任医師の判定による有効性の結果（奏効までの時間、最良総合効果及び他の奏効率、奏効期間、無増悪生存期間［PFS］、全生存［OS］など）を要約し

た。奏効率の解析は、以下に示す疾患特異的基準に従って治験責任医師の判定により実施した：

- CLL/SLL：全奏効率（ORR）は、最良総合効果がリンパ球増加症を伴う部分奏効（PR-L）、部分奏効（PR）、結節性 PR、不完全な骨髄回復を伴う完全奏効（Cri）又は CR の被験者の割合と定義した。ORR は、未治療及び再発又は難治性別及び del(17p)変異状態別に要約した。
- WM：WM 有効性評価可能解析集団を用いて、再発又は難治性及び未治療 WM のすべての被験者、異なる遺伝子型の被験者、及び一日の総投与量 320 mg 又は 160 mg 以下を投与した被験者について奏効データを要約した。最良部分奏効（VGPR）又は CR 率は、最良総合効果が VGPR 又は CR を達成した被験者の割合と定義した。大奏効率は、最良総合効果が CR、VGPR 又は PR の被験者の割合と定義した。ORR は、最良総合効果が CR、VGPR、PR 又は小奏効であった被験者の割合と定義した。
- MCL：再発又は難治性及び未治療 MCL のすべての被験者について、及び 1 日の総投与量が 320 mg 又は 160 mg 以下の被験者について奏効データを要約した。ORR は、最良総合効果が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。
- MZL：MZL の被験者全体について並びに節外性、節性及び脾臓 MZL の被験者について奏効データを要約した。ORR は、最良総合効果が CR 又は PR の被験者の割合と定義した。
- 他の B 細胞性腫瘍：FL、DLBCL（非 GCB DLBCL 及び GCB DLBCL を含む）、HCL 及び RT の被験者について奏効データを要約した。各疾患コホートにおける ORR は、最良総合効果が CR 又は PR の被験者の割合と定義した

<u>安全性解析：</u>

パート 1 の安全性の結果を用量別及びレジメン別に以下のように要約した：

- 40 mg 1 日 1 回、80 mg 1 日 1 回、160 mg 1 日 1 回、160 mg 1 日 2 回、320 mg 1 日 1 回及び全体

パート 1 及び 2 を統合した安全性の結果を、以下のとおり、用量及びレジメン別及び B 細胞性腫瘍のタイプ別に要約した：

- 40 mg 1 日 1 回、80 mg 1 日 1 回、160 mg 1 日 1 回、160 mg 1 日 2 回、320 mg 1 日 1 回及び全体
- CLL/SLL（再発又は難治性及び未治療の CLL/SLL を含む）、RT、WM、非ホジキンリンパ腫のサブグループ（MCL、FL、MZL、DLBCL、HCL）及び全体

安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。下記の試験結果の要約においては、安全性解析対象集団を全体集団とも呼ぶ。

安全性データはすべて要約統計量を用いて要約した。安全性の評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、身体検査所見、バイタルサイン、心電図所見、ECOG パフォーマンスステータススコア、及び臨床検査測定値に基づいた。特に注目すべき有害事象は、出血、大出血、心房細動／心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍（皮膚癌を含む）、腫瘍崩壊症候群、感染症（日和見感染を含む）、好中球減少症、血小板減少症及び貧血とした。

要約－結論

パート 1（用量漸増）にさまざまな B 細胞性腫瘍の被験者計 17 例を組入れた。6 例（35.3%）が投与を完了し、長期継続試験に移行（ロールオーバー）した。10 例（58.8%）が

疾患進行により投与を中止し、1 例（5.9%）が有害事象により投与を中止した。パート 1 の被験者の試験中のフォローアップ期間中央値は 42.81 カ月（範囲：1.1～74.0 カ月）であった。

パート 1 及びパート 2 合わせて 385 例を本試験に組入れ、治験薬を 1 回以上投与した。320 mg/day 未満の用量で投与を開始した被験者は 12 例（3.1%）のみであった（全例がパート 1）。

全体で、182 例の被験者（47.3%）が投与を完了し、長期継続試験（BGB-3111-LTE1）に移行し、203 例（52.7%）が治験薬の投与を中止した。投与中止の最も多かった理由は、疾患進行（124 例［32.2%］）及び有害事象（53 例［13.8%］）であった。投与を中止した 25 例は、生存フォローアップのみのために長期継続試験に組入れた。全体集団の被験者のフォローアップ期間中央値は 36.70 カ月（範囲：0.1～74.0 カ月）であった。

疾患のタイプ別でみると、本試験への登録が最も多かったのは CLL/SLL の患者であった（125 例［32.5%］：再発又は難治性 103 例及び未治療 22 例））。続いて、WM（78 例［20.3%］：再発又は難治性 54 例、未治療 24 例）、MCL（57 例［14.8%］：再発又は難治性 37 例、未治療 20 例））、DLBCL（45 例［11.7%］：非 GCB DLBCL 38 例及び GCB DLBCL 7 例）、FL（33 例［8.6%］）、MZL（20 例［5.2%］）、RT（13 例［3.4%］）及び HCL（12 例［3.1%］）であった。

全体集団におけるすべての被験者の年齢中央値は 68.0 歳であった。大多数は男性（71.7%）で、白人（78.7%）であった。ほとんどの被験者の登録時の ECOG パフォーマンスステータススコアは 0（42.3%）又は 1（50.4%）であった。大多数がオーストラリア／ニュージーランドにおける治験実施施設にて登録された。

有効性の結果：

CLL/SLL

再発又は難治性 CLL/SLL 及び未治療 CLL/SLL の被験者において、効果の発現が早く、持続的な高い奏効率が認められた。

- ORR（PR-L 以上）は、再発又は難治性 CLL/SLL 被験者において 94.2%であった。PR 以上の割合及び CR／Cri 率は、それぞれ 90.3%及び 15.5%であった。未治療 CLL/SLL の被験者における ORR 及び PR 以上の割合はいずれも 100%であった。CR／Cri 率は 22.7%であった。
- サブグループによっては症例数が少なかったが、再発又は難治性 CLL/SLL 被験者における ORR は、解析したサブグループ間でおおむね一致した。
- 効果の発現はおおむね早く、奏効（PR-L 以上）までの時間中央値は、再発又は難治性 CLL/SLL 被験者と未治療 CLL/SLL 被験者のいずれにおいても 2.8 カ月であった。
- 投与の状況に関わらず、奏効は持続的であった。再発又は難治性 CLL/SLL 被験者全体では、フォローアップ期間中央値 35.5 カ月（範囲：0.0～65.1 カ月）後、奏効（PR-L 以上）期間中央値は 58.6 カ月（95% CI：52.6 カ月～NE）であった。推定される奏効期間のランドマーク時点到達率は、最初の奏効後 36 カ月の時点で 86.6%であった。未治療 CLL/SLL 被験者では、フォローアップ期間中央値 44.6 カ月（範囲：8.2～59.7 カ月）後、奏効期間中央値は未到達であった。推定される奏効期間のランドマーク時点到達率は、最初の奏効後 36 カ月時点で 81.0%であった。
- 36 カ月時点の PFS 率は、再発又は難治性 CLL/SLL 被験者では 82.8%、未治療 CLL/SLL 被験者では 81.0%であった。
- 36 カ月時点の OS は高く、再発又は難治性 CLL/SLL 被験者では 91.2%、未治療 CLL/SLL 被験者では 90.5%であった。

WM

再発又は難治性及び未治療 WM の被験者において、効果の発現が早く、持続的で高い奏効率が報告された。

- 再発又は難治性群及び未治療グループにおいて VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、それぞれ 51.0%及び 37.5%であった。VGPR 又は CR を達成した被験者の割合は、3 レジメン以上の抗がん療法歴があり、髄外病変のあった被験者での割合とおおむね一致したが、ベースラインの IgM 値が 40 g/L 未満の被験者は IgM 値が 40 g/L 以上の被験者と比べて良好な結果となった。
- 再発又は難治性及び未治療被験者グループの双方が高い大奏効率を達成した（それぞれ 79.6%及び 87.5%）。ORR（小奏効以上）も 2 つのコホートで高かった（それぞれ 93.9%及び 100.0%）。
- 治験薬の投与に対して奏効を達成した被験者の VGPR 又は CR、大奏効及び全奏効の期間中央値は未到達であった。
- 再発又は難治性疾患被験者における VGPR 又は CR、大奏効及び全奏効までの時間中央値は、それぞれ 7.46、2.79 及び 2.79 カ月であった。未治療疾患の被験者における結果は、すべての奏効カテゴリーでおおむね同様であった。
- フォローアップ期間中央値 47.47 カ月（範囲：2.60～68.83 カ月）後、大奏効を達成した再発又は難治性 WM 被験者の 79.2%は、最初の奏効から 24 カ月時点で進行していない又は死亡していなかった。全奏効（77.6%）又は最良奏効 VGPR 又は CR

（76.0%）を達成した再発又は難治性疾患の被験者についても同様の推定無事象率が認められた。フォローアップ期間中央値 36.73 カ月（範囲：0.03～49.48 カ月）後、大奏効を達成した未治療被験者の 89.4%が、最初の奏効から 24 カ月時点で進行していない又は死亡していなかった。全奏効を達成した被験者で認められた無事象率は 86.2%であり、最良奏効が VGPR 又は CR の被験者の無事象率は 100.0%であった。

- 36 カ月時点の推定 PFS 率は、再発又は難治性グループでは 72.9%、未治療コホートでは 81.4%であった。
- WM 有効性評価可能解析対象集団において、ザヌブルチニブによる病勢コントロールのその他の指標（血清中 IgM／M たん白値の連続的な低下、ヘモグロビン濃度の改善、髄外病変の負荷量の減少など）が一貫して認められた。
- フォローアップ期間中央値 51.52 カ月（範囲：4.44～71.89 カ月）で、OS 期間中央値は未到達であった。36 カ月時点の OS 率は 86.0%であった。

MCL

再発又は難治性及び未治療 MCL の被験者において、効果の発現が早い、持続的な高い奏効率が報告された。

- 再発又は難治性 MCL の被験者における ORR（PR 以上）は 86.5%であった。CR 率は 29.7%（37 例中 11 例）であった。未治療 MCL における ORR は 75.0%（20 例中 15 例）で、CR 率は 25.0%であった。症例数は極めて少ないが、療法に対して従来は奏効不良であったサブグループ（複数の治療歴［3 療法ライン以上］のある被験者；非常に高齢な被験者［75 歳以上］）：芽球様亜型、及び MIPI の高リスクスコア、又は難治性疾患のある被験者など）においてさえ奏効率が高い傾向が認められた。
- 奏効の発現は早く、奏効（PR 以上）までの時間中央値は両群とも 2.63 カ月であり、CR までの時間中央値は再発又は難治性の MCL レスポンダーにおいて 2.79 カ月であった。未投与 MCL レスポンダーにおいては、CR までの時間中央値は 5.36 カ月であった。
- 再発又は難治性疾患の被験者では、フォローアップ期間中央値 36.9 カ月（範囲：32.3～42.3 カ月）で奏効（PR 以上）期間中央値は 25.2 カ月（95% CI：12.6 カ月～NE［評価不能］）であった。推定奏効期間 24 カ月時点の無事象率は 51.6%であった。未治療 MCL の被験者では、フォローアップ期間中央値 20.4 カ月（範囲：9.2～47.5 カ月）後、推定奏効（PR 以上）期間中央値は 26.0 カ月（95% CI：25.1 カ月～NE）、24 カ月時点の推定奏効期間のランドマーク時点到達率は 86.7%であった。
- 24 カ月時点での推定される PFS 無事象率は、再発又は難治性 MCL 被験者で 48.9%、未治療 MCL 被験者で 68.4%であった。
- 24 カ月時点の OS 率は、再発又は難治性 MCL 被験者で 69.7%、未治療 MCL 被験者で 75.0%であった。

MZL

MZL の被験者において、効果の発現の早い、持続的な高い奏効が報告された。

- ORR（PR 以上）は 85.0%、CR 率は 20.0%であった。節外性、節性及び脾臓 MZL の被験者の ORR は、それぞれ 88.9%、100.0%、66.7%であった。MZL サブタイプ別の CR 率は、節外性 MZL の被験者で 22.2%、節性 MZL の被験者で 40.0%、脾臓 MZL で CR を達成した被験者はいなかった。

- サブグループの症例数は少ないものの、治療に対して従来は奏効不良であったサブグループ（複数の治療歴［治療ライン 3 つ以上］のある被験者、高リスクの予後因子［ステージ IV の病変及びバルキー病変］のある被験者、節性 MZL の被験者など）においても奏効率が高い傾向が認められた。
- 効果は持続的であり、フォローアップ期間中央値 25.8 カ月（範囲：0.0～55.5 カ月）後、奏効（PR 以上）期間中央値は未到達であった。最初の奏効後 24 カ月の時点で奏効期間のランドマーク時点到達率は 69.9%であった。
- 奏効（PR 以上）までの時間中央値は、全体で 2.9 カ月、節外性 MZL 被検者で 2.8 カ月、節性 MZL の被験者で 5.7 カ月、脾臓 MZL の被験者で 8.6 カ月であった。
- PFS 率は 24 カ月で 60.5%であった。
- OS 率は、12 カ月時点で 100.0%、24 カ月時点で 84.2%であった。

FL

FL の被験者において、効果の発現の早い、持続的な奏効が報告された。

- ORR（PR 以上）は 36.4%、CR 率は 18.2%であった。
- サブグループの症例数は少なかったが、全奏効解析はサブグループ全体でおおむね一致した。特定の要因（年齢区分、濾胞性リンパ腫国際予後指標［FLIPI］スコア、骨髄病変及び難治性疾患）が奏効の違いに関連した。
- フォローアップ期間中央値 31.4 カ月（範囲：8.0～53.1 カ月）後、奏効（PR 以上）期間中央値は到達されず、奏効期間のランドマーク時点到達率は、最初の奏効から 24 カ月の時点で 64.8%であった。
- FL 被験者における奏効（PR 以上）までの時間中央値は 2.7 カ月であった。
- 24 カ月時点の PFS 率は 30.5%であった。
- 24 カ月時点の OS 率は 76.1%であった。

DLBCL

DLBCL の被験者において、大きくはないが臨床的ベネフィットが報告された。

- DLBCL 被験者全体における ORR（PR 以上）は 42.2%であり、CR 率は 24.4%であった。サブタイプ別の ORR は、非 GCB DLBCL 及び GCB DLBCL の被験者でそれぞれ 39.5%及び 57.1%、CR 率は 26.3%及び 14.3%であった。
- 全奏効の解析では、DLBCL 被験者全体及び非 GCB DLBCL 被験者へのザヌブルチニブのおおむね一貫した作用が認められた。予後不良因子（例：IPI スコアが高い、後期ステージである、節外性病変がある、乳酸脱水素酵素［LDH］の増加、過去に受けたレジメン数が多い）のあるサブグループでは、奏効率が低い傾向があった。
- DLBCL 被験者全体における奏効（PR 以上）期間中央値は 14.2 カ月（95% CI：2.8～26.2 カ月）であり、フォローアップ期間中央値は 25.6 カ月（範囲：0.0～50.2 カ月）であった。12 カ月時点及び 24 カ月時点の推定奏効期間のランドマーク時点到達率は、それぞれ 52.9%及び 31.4%であった。非 GCB DLBCL 被験者では、奏効期間中央値は 8.3 カ月（95% CI：2.4～23.4 カ月）で、フォローアップ期間中央値は 25.5 カ月（範囲：0.0～26.2 カ月）であった。無事象率は、12 カ月時点及び 24 カ月時点でそれぞれ 46.2%及び 19.2%であった。GCB DLBCL 被験者における奏効期間中央値は推定できず、無事象率は 24 カ月を通して 75.0%のままであった。

- DLBCL 被験者全体及び非 GCB DLBCL 被験者における奏効（PR 以上）までの時間中央値は 2.8 カ月であった。GCB DLBCL 被験者においては、奏効までの時間中央値は 4.1 カ月であった。
- 非 GCB DLBCL 被験者における PFS 率は、24 カ月時点で 11.5%であった。GCB DLBCL 被験者においては、PFS 率は 30 カ月を通して 42.9%のままであった。
- DLBCL 被験者全体の 24 カ月時点の OS 率は 36.4%であった。24 カ月時点の OS 率は、非 GCB DLBCL 被験者で 30.7%、GCB DLBCL 被験者で 57.1%であった。

RT

RT 被験者において、速やかで持続的な奏効が認められた。

- ORR（PR 以上）は 61.5%、CR 率は 15.4%であった。
- 奏効（PR 以上）期間中央値は 25.4 カ月（95% CI：5.9 カ月～NE）であり、フォローアップ期間中央値は 25.9 カ月（範囲：0.0～29.7 カ月）であった。進行／死亡の推定無事象率は 24 カ月時点で 71.4%であった。
- 奏効（PR 以上）までの時間中央値は 2.7 カ月であった。
- 24 カ月時点の PFS 率は 49.4%であった。
- 24 カ月時点の OS 率は 67.1%であった。

HCL

HCL の被験者において持続的な奏効が報告された。

- ORR（PR 以上）は 58.3%、CR 率は 16.7%であった。
- フォローアップ期間中央値 11.1 カ月（範囲：0.0～53.5 カ月）後、奏効（PR 以上）期間中央値は到達されず、奏効期間のランドマーク時点到達率は、最初の奏効後 24 カ月まで 100.0%であった。
- 奏効（PR 以上）までの時間中央値は 20.5 カ月であった。
- 24 カ月までの PFS 率は 100%のままであった。
- 24 カ月時点の OS 率は 91.7%であった。

安全性の結果：

パート 1 及びパート 2 を統合した被験者すべてについての安全性の結果を示す。ザヌブルチニブは CLL/SLL を含めた B 細胞性腫瘍の被験者において好ましい安全性及び忍容性プロファイルを示した。全体的な有害事象プロファイルは、本試験における CLL/SLL 被験者と他の B 細胞性腫瘍の被験者間でおおむね一致した。

全体的な有害事象プロファイル

- パート 1 では 320 mg/day（検討した最高用量）まで DLT は報告されず、そのため、最大耐用量には到達しなかった。
- 全体集団における 53 例（13.8%）の被験者で、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象の大多数はザヌブルチニブと関連はなかった。
- 全体集団において基本語別で最も発現頻度の高かった有害事象は、上気道感染（41.0%）、挫傷（36.4%）、下痢（27.8%）、咳嗽（27.0%）、疲労（21.0%）、便秘及び発疹（各 20.3%）であった。

- 全体集団において基本語別で最も発現頻度の高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（12.7%）、貧血（9.6%）、肺炎（8.3%）及び高血圧（6.2%）であった。
- 全体集団において基本語別で最も発現頻度の高かった投与に関連のある有害事象は、挫傷（25.5%）及び下痢（10.1%）であった。

死亡及び重篤な有害事象

- 全体集団で計 26 例の被験者（6.8%）で死に至る有害事象が発現した。これらのうち 3 例を除くすべてがザヌブルチニブの投与と関連なしと判定された。
- 全体集団の 208 例（54.0%）で重篤な有害事象が報告された。疾患のタイプ横断的に評価したとき、重篤な有害事象に固有のパターンは認められなかった。全体で最も頻度の高かった基本語別の重篤な有害事象は、肺炎（8.6%）、蜂巣炎及び発熱（各 3.4%）、尿路感染（3.1%）であった。

特に注目すべき有害事象

- 全体集団において 236 例（61.3%）の被験者で出血事象が報告された。大多数の事象は軽度又は中等度の皮膚粘膜出血の事象であった。全体集団において報告頻度が最も高かった事象は、挫傷（36.4%）、血尿（12.2%）、鼻出血（9.6%）及び点状出血（8.6%）であった。5 例（1.3%）が出血により投与の中止を要した。
- 全体集団において大出血はまれであった（20 例［5.2%］）。
- 心房細動／心房粗動が全体集団において 20 例（5.2%）の被験者で報告された。グレード 3 以上の事象は全体集団で 11 例（2.9%）に報告された。心房細動／心房粗動の発現により投与の中止を要した被験者はいなかった。
- 全体集団において 53 例（13.8%）の被験者で高血圧が報告された。グレード 3 以上の事象が全体集団の 24 例（6.2%）で報告された。高血圧のために投与の中止を要した被験者はいなかった。
- 二次原発悪性腫瘍が全体集団において 83 例（21.6%）で報告された。二次原発悪性腫瘍の大半が紫外線誘発性の皮膚癌（15.1%）であり、他の二次原発悪性腫瘍は散発的な孤発事象であった。紫外線誘発性の皮膚癌のほとんどが、オーストラリア／ニュージーランド（皮膚癌の発現率が高いことで知られる地域）の治験実施施設の被験者に発現した。3 件の二次原発悪性腫瘍は致死性であった（胃腺癌、急性骨髄性白血病及び再発皮膚有棘細胞癌各 1 件）。
- 腫瘍崩壊症候群が全体集団において 3 例（0.8%）の被験者で報告され、3 例すべてが疾患進行後のザヌブルチニブ投与中止後に発現した。
- 全体集団の 299 例（77.7%）の被験者で感染症が報告された。全体集団で最も高い頻度で報告された事象は、気道及び尿路に関わる粘膜感染であった。日和見感染はまれで、全体集団の 18 例（4.7%）で報告された。全体集団で 14 例（3.6%）に致死性の感染が報告され、主に肺炎及び敗血症の合併症による死亡であった。全体集団で 15 例（3.9%）に投与中止に至った感染症が発現した。
- 全体集団において貧血が 55 例（14.3%）、好中球減少症が 78 例（20.3%）及び血小板減少症が 51 例（13.2%）の被験者で報告された。グレード 3 以上の貧血が全体集団における 37 例（9.6%）で報告された。グレード 3 以上の好中球減少症が 69 例（17.9%）、グレード 3 以上の血小板減少症が 22 例（5.7%）で報告された。末梢血血球減少症（グレード 3 以上を含む）により投与が制限されることはほとんどなかっ

た。全体集団において、1 例に投与中止に至った貧血が発現し、1 例に投与中止に至った血小板減少症が発現した。

臨床検査及びバイタルサイン

- 全体集団において最も高頻度に発現したベースラインから毒性グレードが 2 段階以上悪化した血液学的パラメータの異常は、好中球の減少、リンパ球の減少、白血球の減少及びリンパ球の増加であった。
- 全体集団において最も高頻度に発現したベースラインから毒性グレードが 2 段階以上悪化した血清生化学検査値の異常は、リン酸塩の減少、血糖の増加、及びアルブミンの減少であった。
- Hy's Law の定義を満たした事象はなかった。
- 全体集団において、Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）の延長の発現頻度は低く、QTcF > 500 ミリ秒が発現した被験者は 2.1%、ベースラインからの QTcF の延長が 60 ミリ秒を超えた被験者は 5.5%であった。再発又は難治性 CLL 被験者 1 例に、QTcF 延長と併せて重篤なうっ血性心不全が発現した。
- 全体集団（WM の被験者を除く）の血清中 IgA、IgG 又は IgM 値にベースラインと比較して経時的な明らかな傾向は認められなかった。

結論：

この第 1/2 相臨床試験により、ザヌブルチニブの投与がさまざまな B 細胞性腫瘍の被験者に対して、頻繁な完全奏効を含む高い奏功率に至り、効果の発現が早く持続的で、現在利用可能な治療や治験中の治療で認められるのと同等又はそれ以上であったことが示された。これらのまれな B 細胞性腫瘍においては治療中に進行することは珍しくなく、利用可能な新規治療が複数あることが重要となる。選択性の高い BTK 阻害薬であるザヌブルチニブは、既存の治療選択肢よりも投与中止率や用量減量率が低く、また心血管への影響、出血、下痢や好中球減少症など投与を制限することが多い有害事象の発現率が低いため、既存の治療選択肢に対して改善された安全性及び忍容性を提供する。以上の結果を踏まえ、ザヌブルチニブは B 細胞性腫瘍患者に対し極めて望ましいベネフィット・リスクプロファイルを提供する。

11.2. 有害事象

パート 1 とパート 2 を診断名別に統合し、治療下で発現した有害事象及び治療下で発現し投与と関連のある有害事象を、それぞれ器官別大分類別及び基本語別に表 38 及び表 39 に要約する。

11.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 16、表 17、及び表 40 に提示する。

11.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-AU-003 試験 CSR Section 14.3.3 に提示する。

表 16： 死亡の一覧（BGB-3111-AU-003 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	TN/RR	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
Disease type: CLL						
[redacted]	TN	[redacted]	Day 901*	Day 901*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 1056*	Day 1349*	OTHER (ADVANCED CLL AS PER PI MEDICAL NOTES)	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 956*	Day 1160*	OTHER (DEATH DUE TO DETERIORATING COMORBIDITY)	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 786*	Day 1480*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 766*	Day 1109*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 225*	Day 407*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 699*	Day 747*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 1230*	Day 1233*	DEATH DUE TO AE: COVID-19 related	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 218*	Day 301*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 637*	Day 1004*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 436*	Day 604*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 464*	Day 995*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 985*	Day 991*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 85*	Day 286*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
Disease type: SLL						
[redacted]	TN	[redacted]	Day 500*	Day 653*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	TN/RR	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
Disease type: WM						
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 153*	Day 857*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 1419*	Day 1432*	DEATH DUE TO AE: COVID-19 related	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 886*	Day 891*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 1632*	Day 1662*	OTHER (E-COLI SEPSIS LEADING TO MULTI ORGAN FAILUR	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 121*	Day 135*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 697*	Day 994*	DEATH DUE TO AE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 165*	Day 692*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 113*	Day 481*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 1235*	Day 1303*	DEATH DUE TO AE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 476*	Day 872*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 550*	Day 594*	DEATH DUE TO AE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 140*	Day 190*	DEATH DUE TO AE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 716*	Day 1162*	OTHER (NEUTROPENIC SEPSIS. SITE STAFF ADVISED BY S	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 394*	Day 790*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
Disease type: MCL						
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 335*	Day 356*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 140*	Day 153*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 111*	Day 193*	OTHER (REFRACTORY SHOCK)	Death 30 days post last dose
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 786*	Day 840*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 85*	Day 170*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	TN	[redacted]20[redacted]	Day 32*	Day 49*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 275*	Day 795*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 388*	Day 1162*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	TN/RR	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 636*	Day 641*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 142*	Day 828*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 535*	Day 1207*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 124*	Day 469*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 84*	Day 734*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 149*	Day 265*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 469*	Day 891*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 469*	Day 556*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 11*	Day 168*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 57*	Day 800*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 119*	Day 281*	OTHER (SEPTIC SHOCK.)	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 548*	Day 574*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 253*	Day 273*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 293*	Day 295*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 56*	Day 59*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 470*	Day 487*	OTHER (PROGRESSIVE DISEASE)	Death within 30 days of last dose
Disease type: MZL						
[redacted]	RR	[redacted]	Day 365*	Day 669*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 599*	Day 618*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 137*	Day 644*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
Disease type: FL						
[redacted]	RR	[redacted]	Day 252*	Day 1134*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	TN/RR	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 29*	Day 55*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 66*	Day 79*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 112*	Day 155*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 343*	Day 1003*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 315*	Day 540*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 233*	Day 250*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 198*	Day 622*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 196*	Day 496*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
Disease type: DLBCL						
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 897*	Day 902*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 252*	Day 1042*	OTHER (NEUTROPENIA SEPSIS WITH RELAPSED DLBCL)	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 18*	Day 31*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 282*	Day 509*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 40*	Day 54*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 196*	Day 221*	DEATH UNKNOWN	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 3*	Day 6*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 58*	Day 77*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 44*	Day 56*	DEATH UNKNOWN	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 161*	Day 359*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 133*	Day 454*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	TN/RR	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 168*	Day 448*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 50*	Day 119*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 7*	Day 108*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 156*	Day 592*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 52*	Day 60*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 46*	Day 302*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 28*	Day 168*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 456*	Day 673*	DEATH UNKNOWN	Death 30 days post last dose
	RR	[redacted]	Day 23*	Day 35*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 314*	Day 336*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
	RR	[redacted]	Day 587*	Day 754*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 168*	Day 168*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
	RR	[redacted]	Day 185*	Day 850*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 37*	Day 80*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 84*	Day 155*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 106*	Day 154*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]	Day 27*	Day 56*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death within 30 days of last dose

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

Patient ID	TN/RR	Treatment Start Date	Treatment End Date	Death Date	Death Cause	Death Within/Post 30 Days From Last Dose
Disease type: RT						
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 162*	Day 257*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 16*	Day 17*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 569*	Day 892*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 105*	Day 128*	DEATH DUE TO AE	Death within 30 days of last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 169*	Day 272*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
Disease type: HCL						
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 732*	Day 811*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose
[redacted]	RR	[redacted]20[redacted]	Day 134*	Day 573*	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE	Death 30 days post last dose

Source: Listing 16.2.7.9 in BGB-3111-AU-003 clinical study report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADAE, ADSL.
Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; HCL, hairy cell leukemia; MCL, mantle cell lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; RT, Richter's transformation; WM, Waldenström's macroglobulinemia.

*新薬承認情報提供時にTreatment Start Dateからの日数に置き換え

表 17： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-AU-003 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	TN \RR	Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
Disease type: CLL						
[redacted]	TN	Yes	20[redacted] (901)\ 20[redacted] (901)\ 1	NEOPLASM-MALIGNANT- RECURRENT SCC RIGHT PERIAURICULAR AREA\ 再発皮膚有棘細胞癌\ 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）	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (1223)\ 20[redacted] (1233)\ 11	INFECTIONS INFESTATIONS-COVID 19\ COVID-19\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (986)\ 20[redacted] (991)\ 6	LUNG INFECTION(INFLUENZA A)\ インフルエンザ性肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Related	Drug Interrupted\ -\ Fatal
		Yes	20[redacted] (986)\ 20[redacted](991)\ 6	MULTI ORGAN FAILURE\ 多臓器機能不全症候群\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn, Drug Interrupted\ None\ Fatal
Disease type: WM						
[redacted]	TN	Yes	20[redacted] (1419)\ 20[redacted] (1432)\ 14	COVID19 INFECTION\ COVID-19\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn, Drug Interrupted\ Non-Medication Concomitant Therapy Or Procedure\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (887)\ 20[redacted] (891)\ 5	FATAL-SEPTIC RIGHT SHOULDER\ 細菌性関節炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal

Patient ID	TN \RR	Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (1658)\ 20[redacted] (1662)\ 5	E. COLI SEPSIS\ 大腸菌性敗血症\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (121)\ 20[redacted] (135)\ 15	WORSENING OF BRONCHIECTASIS\ 気管支拡張症\ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (698)\ 20[redacted] (994)\ 297	THERAPY ASSOCIATED AML\ 急性骨髄性白血病\ 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）	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ None\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (1242)\ 20[redacted] (1303)\ 62	ABDOMINAL CRE SEPSIS\ 腹部敗血症\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	No	20[redacted] (1289)\ 20[redacted] (1303)\ 15	RENAL FAILURE\ 腎不全\ 腎および尿路障害	Yes\ 5\ Not Related	Dose Not Changed\ None\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (526)\ 20[redacted] (594)\ 69	ADENOCARCINOMA OF PYLORI\ 胃腺癌\ 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）	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal

Patient ID	TN \RR	Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (62)\ 20[redacted] (190)\ 129	DISSEMINATED SCEDOSPORIUM INFECTION AND INFECTIOUS OTHER\ スケドスポリウム感染\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
Disease type: MCL						
[redacted]	TN	Yes	20[redacted] (353)\ 20[redacted] (356)\ 4	SEPTIC SHOCK\ 敗血症性ショック\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Not Applicable\ Non-Medication Concomitant Therapy Or Procedure\ Fatal
[redacted]	TN	Yes	20[redacted] (150)\ 20[redacted] (153)\ 4	ACUTE KIDNEY INJURY\ 急性腎障害\ 腎および尿路障害	Yes\ 5\ Not Related	Not Applicable\ -\ Fatal
		Yes	20[redacted] (150)\ 20[redacted] (153)\ 4	TUMOR LYSIS\ 腫瘍崩壊症候群\ 代謝および栄養障害	Yes\ 5\ Not Related	Not Applicable\ -\ Fatal
[redacted]	TN	No	20[redacted] (840)\ 20[redacted] (840)\ 1	DEATH NATURAL CAUSES\ 死亡\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ Not Related	Not Applicable\ None\ Fatal
[redacted]	TN	Yes	20[redacted] (33)\ 20[redacted] (49)\ 17	SEPSIS (NOT SECONDARY TO PROGRESSION)\ 敗血症\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ Other\ Fatal

Patient ID	TN \RR	Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (636)\ 20[redacted] (641)\ 6	LEFT MIDDLE CEREBRAL ARTERY INFARCT\ 脳梗塞\ 神経系障害	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (268)\ 20[redacted] (295)\ 28	LUNG INFECTION(BRONCHO-PNEUMONIA)\ 肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn, Drug Interrupted\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (45)\ 20[redacted] (59)\ 15	WORSENING OF CONGESTIVE CARDIAC FAILURE\ うっ血性心不全\ 心臓障害	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn, Drug Interrupted\ -\ Fatal
Disease type: FL						
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (67)\ 20[redacted] (79)\ 13	BILATERAL PNEUMONIA\ 肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
Disease type: DLBCL						
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (882)\ 20[redacted] (902)\ 21	INTRACEREBRAL MASS LESION\ 中枢神経系病変\ 神経系障害	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ Other\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (9)\ 20[redacted] (31)\ 23	MULTIPLE ORGAN FAILURE\ 多臓器機能不全症候群\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ None\ Fatal

Patient ID	TN \RR	Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (221)\ 20[redacted] (221)\ 1	UNEXPLAINED DEATH\ 死亡\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ Not Related	Dose Not Changed\ None\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (4)\ 20[redacted] (6)\ 3	STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA\ ブドウ球菌性肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ Non-Medication Concomitant Therapy Or Procedure\ Fatal
[redacted]	RR	No	20[redacted] (56)\ 20[redacted] (56)\ 1	UNKNOWN CAUSE OF DEATH\ 死亡\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ Not Related	Not Applicable\ None\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (335)\ 20[redacted] (336)\ 2	MULTI ORGAN FAILURE\ 多臓器機能不全症候群\ 一般・全身障害および投与部位の状態	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (161)\ 20[redacted] (168)\ 8	PNEUMONIA\ 肺炎\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Dose Not Changed\ Other\ Fatal
		Yes	20[redacted] (161)\ 20[redacted] (168)\ 8	SEPTIC SHOCK\ 敗血症性ショック\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ None\ Fatal
Disease type: RT						
[redacted]	RR	Yes	20[redacted] (16)\ 20[redacted] (17)\ 2	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION\ 急性心筋梗塞\ 心臓障害	Yes\ 5\ Not Related	Drug Withdrawn\ -\ Fatal

Patient ID	TN \RR	Treatment Emergent?	AE Start Date (Study Day)\ AE End Date (Study Day)\ Duration (Days)	AE Term\ Preferred Term\ System Organ Class	Serious AE\ AE Tox Grade\ AE Relationship	Action with Study Treatment\ Other Action\ AE Outcome
[redacted]	RR	Yes	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (105)\ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (128)\ 24	BACTEREMIA\ 菌血症\ 感染症および寄生虫症	Yes\ 5\ Related	Drug Withdrawn\ Non-Medication Concomitant Therapy / Procedure, Other(Patient Was Discharged To Hospice), Concomitant Medication\ Fatal

Source: Listing 16.2.7.4 in BGB-3111-AU-003 clinical study report. Data cutoff: 31MAR2021; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADAE, ADSL.
Abbreviations: AE, adverse event; CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; HCL, hairy cell leukemia; MCL, mantle cell lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; RT, Richter's transformation; TEAE, treatment-emergent adverse event; WM, Waldenström's macroglobulinemia.
Includes all TEAEs with CTCAE Grade 5.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (Version 4.03). MedDRA Version 23.0.

12. BGB-3111-210 試験（評価資料）

12.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene (Beijing) Co., Ltd. **製品名：** ザヌブルチニブカプセル **有効成分名：** ザヌブルチニブ（BGB-3111）	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：

再発／難治性の原発性マクログロブリン血症（WM）の中国人被験者を対象とした、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬の BGB-3111 の単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験

治験責任医師：

[redacted], MD, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, China

治験担当医師：

治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-210 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。

治験実施施設：

本試験は中国の治験実施施設 11 カ所で行われ、このうち 10 カ所で被験者を組入れた。

公表文献（参考文献）：

試験に基づいた公表文献の一覧を BGB-3111-210 試験の CSR Appendix 16.1.11 に提示する。

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者の投与日：2017 年 8 月 31 日 最後の被験者の最終来院日：2021 年 1 月 11 日 最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 2 相

目的：

主要目的：

- 再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症の中国人患者を対象として、ザヌブルチニブの有効性を大奏効率に基づいて評価する。大奏効率は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症に関する第 6 回国際研究集会（IWWM-6）で更新された奏効基準（Owen et al 2013; Anderson et al 2012）に従って独立評価委員会（IRC）が完全奏効（CR）、最良部分奏効（VGPR）又は部分奏効（PR）と判定した被験者の割合と定義する。

副次的目的：

- 無増悪生存期間に基づいて、再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者におけるザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 全奏効率に基づいて、再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者におけるザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 大奏効の期間に基づいて、再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者におけるザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 治療のきっかけとなった症状が消失した頻度に基づいて、原発性マクログロブリン血症患者におけるザヌブルチニブの臨床的利益の特徴を解析する。
- 骨髄生検で検出したリンパ形質細胞性リンパ細胞の割合の最大減少に基づいて、再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者にザヌブルチニブを投与したときのリンパ形質細胞性リンパ細胞を伴う骨髄浸潤改善の程度を解析する。
- NCI-CTCAE 第 4.03 版に従った有害事象の頻度及び重症度、並びに有害事象による治験薬の投与中止、減量、中断の割合に基づいて、再発又は難治性ワルデンストレームマクログロブリン血症患者におけるザヌブルチニブの安全性及び忍容性を決定する。

治験方法：

BGB-3111-210 試験は、第 7 回 IWWM（Dimopoulos et al 2014）のコンセンサスガイドラインに基づいて治療が必要とされる基準の 1 項目以上に一致した再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症（WM）の中国人患者を対象とした単一群、多施設共同第 2 相臨床試験であった。試験は、最初のスクリーニング期間（最長 28 日間）、単一群投与期間、及びフォローアップ期間から構成された。

被験者 44 例を組入れ、ザヌブルチニブ、160 mg を 1 日 2 回、28 日のサイクルで経口投与した。ザヌブルチニブ投与は最長 3 年間、若しくは疾患進行又は許容できない毒性、同意の撤回、死亡、追跡不能、治験依頼者による試験の終了のいずれかが生じるまで継続した。

治験薬投与を中止した被験者は、治験薬の投与中止から 7 日以内に投与終了時来院を行い、治験薬の最終投与後 30 日（±7 日）以内に安全性フォローアップ来院を行った。疾患進行以外の理由で治験薬投与を中止した被験者は、疾患進行、同意撤回、死亡、追跡不能、又は治験依頼者による試験終了のうちいずれか早い方まで、有効性の評価を継続することとした。

最終来院後 3 カ月に 1 回電話連絡で被験者の生存状態を確認することとし、この確認は同意撤回、追跡不能、死亡、又は治験依頼者による試験終了まで継続した。治験責任医師又は治験責任医師が指名した者は、ザヌブルチニブの完全中止後に行われた新規の抗がん治療に関する情報を収集することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験では約 40 例を組入れる予定とした。合計 44 例を組入れ、全員に少なくとも 1 回治験薬を投与した。この 44 例が安全性解析対象集団を構成する。有効性の結果を示すために使用された改定安全性解析対象集団には合計 43 例を含めた。注：改定安全性解析対象集団には、安全性解析対象集団の被験者のうち、中央での病理学的検討で WM であることが確認され、ベースラインでの免疫グロブリン M（IgM）（又は M たん白質）が 5 g/L 以上であるすべての被験者を含めた。

診断及び主な選択基準：

WM の診断が組織学的に確認されている（Gertz 2017）18 歳以上の男女の患者。IWWM-7 のコンセンサス基準に従って治療が必要とされる基準の少なくとも 1 項目に一致しており（Dimopoulos et al 2014）、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ののち疾患進行が生じたことが確認されており、標準の化学療法を含むレジメンによる治療ラインを少なくとも 1 回受けた（2 回以上の連続治療サイクルを完了）ことのある患者を適格とした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブ 160 mg（80 mg カプセル 2 カプセル）を食事と関係なく 1 日 2 回経口投与した。本試験で使用したロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（BGB-3111-210 試験の CSR Appendix 16.1.6）であった。

投与期間（治療期間）：

治験薬は連日投与し、投与は最長 3 年間、若しくは疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験終了まで継続した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

反応の評価は、第 6 回 IWWM の奏効基準に従い、修正 Owen 基準と呼ばれる全体統合評価に基づいて行った。この基準には髄外疾患の評価のための画像検査と通常の骨髄評価が組込まれている（Owen et al 2013、及び BGB-3111-210 試験の CSR Appendix 16.1.1 の治験実施計画書第 3.0 版、Appendix 3）。臨床評価と腫瘍の評価は、身体検査、臨床検査（免疫グロブリンの定量）、免疫固定法、画像評価、症状の評価、及び骨髄生検と骨髄穿刺に基づいて行った。

安全性：

安全性の評価は、試験期間を通じ試験のためのすべての来院日に実施した。安全性の評価には、有害事象、臨床検査値のベースラインからの変化（血清化学パラメータ、血液学的パラメータ、尿検査、血清免疫グロブリン［IgM、IgG、IgA］、妊娠、及び B/C 型肝炎）、バイタルサイン、心電図、ECOG パフォーマンスステータス、身体検査などを含めた。

統計手法：

安全性解析対象集団（N = 44）には治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者を含めた。安全性解析は安全性解析対象集団に基づいている。改定安全性解析対象集団（N = 43）には、安全性解析対象集団のうち中央での病理学的検討で WM であることが確認され、ベースラインでの IgM（又は M たん白質）が 5 g/L 以上であるすべての被験者を含めた。この解析対象集団をすべての有効性の解析の基礎としたため、BGB-3111-210 試験の CSR では有効性解析対象集団と呼ぶ。

有効性の解析：

有効性の主要解析の評価項目は、IRC が修正 Owen 基準に基づいて判定した大奏効率であった。治験実施計画書に定義した有効性の主要解析は、最後の被験者に対する治験薬の初回投与から 12 カ月後に行い、データカットオフ日を 2019 年 5 月 8 日とした。IRC での最終検討

は、2019 年 8 月 31 日をデータカットオフ日として実施した。修正 Owen 基準に基づいた治験責任医師による判定は、最終データベースロック日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のものを示す。

有効性の主要評価項目は大奏効率（最良総合効果が PR 以上の被験者の割合と定義）であった。奏効データには、大奏効率、全奏効率（ORR）、VGPR+CR 率、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、奏効までの時間を含めた。

安全性の解析：

治験薬の曝露の程度は要約統計量で要約し、治療下で発現した有害事象の発現率を要約した。特に注目すべき有害事象は、出血、大出血、心房細動及び心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症、並びに貧血などであった。更に、これまで認識されていないまれで潜在的な有害事象を特定するために、器官別大分類として心障害、胃腸障害、肝胆道系障害、腎および尿路障害、皮膚および皮下組織障害、並びに血管障害に該当する有害事象を評価した。

臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化を要約統計量（連続変数については数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、カテゴリカル変数については数［%］）で要約した。一部の血液学的パラメータ及び臨床化学パラメータについては、ベースラインから、ベースライン後に最高重症度グレードへのシフトを要約した。心電図の結果を被験者ごとに一覧で提示した。

要約－結論

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終データベースロック日時点での有効性及び安全性データを下記に要約する。上記のように IRC のデータは、最終検討が行われた 2019 年 8 月 31 日時点のデータである。

最終データベースロック日時点で 44 例を組入れ、ザヌブルチニブを投与していた。フォローアップ期間（試験を中止した被験者では、初回投与日から死亡又は試験終了日までの時間）の中央値は 33.00 カ月（範囲：3.2～36.5 カ月）であった。治験薬中止の主な理由は「その他」（54.5%）であり、次に疾患進行（29.5%）であった。有害事象のために治験薬投与を中止した被験者は 6 例（13.6%）で、このうち 1 例（被験者[redacted]）では、治験責任医師の記載によれば治験薬投与中止（及びその後の死亡）の理由は「原発性マクログロブリン血症進行」であった。この被験者は死亡前にグレード 4 の好中球減少症、アスペルギルス肺炎、及び大細胞転化を示すイムノフェノタイピングの結果があった。1 例は治験責任医師の判断で投与を中止した。試験中止の主な理由（65.9%）は治験依頼者による試験の中止であり、これらの被験者は長期継続試験に移行した。7 例（15.9%）は死亡、6 例（13.6%）は被験者による同意撤回、2 例（4.5%）は追跡不能のため試験を中止した。

有効性の結果：

以下の結果が示すように、本試験に組入れた再発又は難治性 WM 患者はザヌブルチニブの投与から臨床的に意味があるベネフィットを得た：

- 最終データベースロック時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、43 例中 30 例（69.8% ; 95% CI：53.87%～82.82%）は修正 Owen 基準による治験責任医師の判断で大奏効（PR 以上）を達成した。このうち 14 例（32.6%）は VGPR、16 例（37.2%）は PR であった。
- 反応は迅速に現れ、大奏効までの時間の中央値は 2.79 カ月であった（治験実施計画書では、試験中の初回反応評価を投与 12 週時に行うこととした）。

- 被験者数が適切である限り、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性別にあらかじめ定義した患者サブグループ全体にわたって、大奏効率は全般的に同等であった。*MYD88*^{WT}を含み MYD88/CXCR4 変異プロファイルに関わらず、大奏効が達成された。
- 最初に PR 以上を達成した後 12 カ月時点及び 24 カ月時点での無事象率はそれぞれ 82.6%と 75.1%と推定されるように、反応は持続的であった。
- PFS は中央値に達しなかった。12 カ月時点と 24 カ月時点での無事象率は 68.1%と 60.5%と推定された。

2019 年 8 月 31 日のデータカットオフ日の時点における IRC の判定による結果は、上記の結果と一致していた。

安全性の結果：

再発又は難治性 WM の中国人患者において、ザヌブルチニブの安全性及び忍容性プロファイルは良好であった。

全体的な有害事象プロファイル

- 最も高頻度（被験者の 10%以上）で報告された有害事象は、好中球数減少（59.1%）、白血球数減少（31.8%）、血小板数減少、肺炎及び上気道感染（各 29.5%）、下痢（25.0%）、体重増加（22.7%）、関節痛（20.5%）、尿路感染、紫斑、発疹、貧血及び高血圧（各 18.2%）、食欲減退（15.9%）、上咽頭炎、低アルブミン血症、低カリウム血症、咳嗽及び発熱（各 13.6%）、高血糖、ALT 増加、AST 増加、胸部不快感（各 11.4%）などであった。

死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な事象

- 試験中 7 例（15.9%）が死亡し、このうち 2 例の死亡は治験薬の最終投与後 30 日以内、5 例の死亡はフォローアップ期間中（治験薬の最終投与後 30 日超）であった。治験薬の最終投与から 30 日以内に生じた 2 件の死亡はいずれも、有害事象が原因であった。1 例は死因不明と記録され、治験責任医師により、WM の進行及び付随する呼吸不全によるものであり、治験薬と関連のある可能性は低いと判断された。他の死亡は新たな急性 B 型肝炎感染下で生じた多臓器不全であった。治験薬の最終投与から 30 日超経過してから死亡した 5 例のうち 3 例の死亡は疾患進行、1 例の死亡は有害事象（原発性マクログロブリン血症進行）、及び 1 例の死亡は「その他」の理由（重度の肺炎及び呼吸不全）が原因であった。
- 重篤な有害事象が 25 例（56.8%）で報告されたが、予想されないパターンはなかった。最も高頻度（2 例以上）で報告された重篤な有害事象は、肺炎（22.7%）、上気道感染（6.8%）、皮膚感染及び胸水（各 4.5%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（11.4%）で生じたが、2 例以上で報告されたものはなかった。このうち 4 例では重篤であった。
- 有害事象の管理のため 1 例では減量が必要になった。2 例以上で報告された投与中断に至った有害事象は肺炎（13.6%）、血小板数減少（6.8%）、好中球数減少及び網膜出血（各 4.5%）であった。
- ほとんどの被験者（97.7%）で特に注目すべき有害事象が 1 件以上生じた。特に注目すべき有害事象で最も高頻度（10%以上の被験者）で報告されたカテゴリーは感染症（79.5%）、好中球減少症（59.1%）、出血（50.0%）、血小板減少症（29.5%）、高血圧（20.5%）及び貧血（18.2%）であった。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事

象は 32 例（72.7%）で報告された。グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象で最も高頻度（10%以上）で報告されたカテゴリーは、感染症（45.5%）、好中球減少症（31.8%）、血小板減少症（20.5%）、及び高血圧（11.4%）であった。心房細動及び／又は心房粗動、並びに腫瘍崩壊症候群の報告もなかった。

臨床検査の結果とバイタルサイン

- ヘモグロビン濃度が高値の傾向以外には、治療下で一部の血液学的パラメータ及び血清化学パラメータにベースラインから有意な経時的変化はみられなかった。血清トランスアミラーゼ値が軽度又は中程度に上昇した被験者はわずかで、上昇は一過性であり、感染症又は薬剤誘発性肝障害のエビデンスはなかった。
- Hy's Law の定義に一致した事象はなかった。
- Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が延長し、500 msec 超となったという報告はなかった。

全体的な結論：

本試験では、再発又は難治性 WM の中国人患者の治療としてザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与したところ、有効で忍容性も良好であることが示された。有害事象の定性的プロファイルは全般的に BTK 阻害薬の薬剤クラス及び WM の自然経過でみられるプロファイルと一致しており、心房細動／心房粗動の症例はなく、治療下で発現した高血圧（20.5%）及び大出血（4.5%）の発現率は比較的低かった。ザヌブルチニブは選択的 BTK 阻害薬として、既存の治療選択肢と比べ安全性及び忍容性が優れている可能性があり、再発又は難治性 WM 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルの可能性を提供する。

12.2. 有害事象

治療下で発現した有害事象及び治療下で発現し投与と関連のある有害事象を、それぞれ器官別大分類別、基本語別、及び最も重症度の高いグレード別に表 41 及び表 42 に要約する。

12.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 18、表 19、及び表 43 に提示する。

12.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-210 試験 CSR Section 14.3.3 に提示する。

表 18： 死亡の一覧（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Treatment Start Date/ Prescribed Dose	Death Date (Study Day)	Cause of Death
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted] (534)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted] (161)	DEATH DUE TO AE
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted] (98)	DEATH DUE TO AE
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted]	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted] (302)	DEATH DUE TO AE
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted] (991)	OTHER: SEVERE PNEUMONIA AND RESPIRATORY FAILURE
[redacted]	[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	20[redacted] (116)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE

Source: Listing 16.2.7.9 in BGB-3111-210 clinical study report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted] 20[redacted]; Data Source: ADSL, AE, DD, EC.
Abbreviations: BID, twice a day.

表 19： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-210 試験、安全性解析対象集団）

Treatment Start Date/ Prescribed Dose	System Organ Class/ AE Preferred Term/ [AE Term] (AE Sequence Number)	AE Start Date (Study Day)/ AE End Date (Study Day) [Duration (Days)]	AE Toxicity Grade	SAE?	Action Taken	AE Relationship	AE Outcome	AE Assoc. [a]	AE Resulted In [b]
Patient: [redacted]									
[redacted]20[redacted] / 160 mg BID	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）/ ワルデンストローム・マクログロブリン血症 [c] [d]/ [PROGRESSION OF WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA] (17)	20[redacted] (161)/ 20[redacted] (161) [1]	Grade 5: Death related to AE	Yes	Not Applicable	Not Related	Fatal		4
Patient: [redacted]									
[redacted]20[redacted] / 160 mg BID	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ [DEATH WITH UNKNOW REASON] (17)	20[redacted] (98)/ 20[redacted] (98) [1]	Grade 5: Death related to AE	Yes	Not Applicable	Unlikely Related	Fatal		4
Patient: [redacted]									
[redacted]20[redacted] / 160 mg BID	感染症および寄生虫症/ 急性 B 型肝炎/ [ACUTE HEPATITIS B] (8)	20[redacted] (300)/ 20[redacted] (302) [3]	Grade 5: Death related to AE	Yes	Drug Withdrawn	Related	Fatal		2, 4
	一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群/ [MULTIPLE ORGAN FAILURE] (9)	20[redacted] (300)/ 20[redacted] (302) [3]	Grade 5: Death related to AE	Yes	Drug Withdrawn	Related	Fatal		2, 4

Source: Listing 16.2.7.5 in BGB-3111-210 clinical study report. Data cutoff: 11JAN2021; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADAE, EC.
Abbreviations: AE, adverse event; BID, twice a day; NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE, serious AE.
[a] AE Association: 1 – Persistent or significant disability or incapacity, 2 – Congenital anomaly or birth defect.
[b] AE Resulted In: 1- Important medical event, 2 – Hospitalization, 3 – Life Threatening, 4 – Death.
[c] This patient ([redacted]) discontinued study treatment and subsequently died due to "progression of Waldenstrom's Macroglobulinemia" that was reported as an adverse event.
[d] indicates the AE occurred > 30 days after the last dose of study drug or after initiation of new anticancer therapy, whichever came first, for discontinued patients.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (Version 4.03). MedDRA Version: 23.0.

13. BGB-3111-1002 試験（参考資料）

13.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene (Beijing) Co., Ltd. **製品名：** ザヌブルチニブ **有効成分名：** ザヌブルチニブ	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：
B 細胞性リンパ腫の中国人患者を対象として、BTK 阻害薬 BGB-3111 の安全性、忍容性、薬物動態／薬力学を評価する第 1 相臨床試験

治験責任医師：Dr. [redacted], Beijing Cancer Hospital
治験担当医師：治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-1002 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。

治験実施施設：本試験は中国の治験実施施設 4 カ所で行われた。

公表文献（参考文献）：なし

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者の投与日：2016 年 7 月 5 日 最後の被験者の完了日：2020 年 8 月 26 日	第 1 相

目的：

パート I（投与の安全性評価）

主要目的：

- B 細胞性リンパ腫の中国人患者を対象としてザヌブルチニブの安全性及び忍容性を評価し、第 2 相臨床試験の推奨用量を決定する。

副次的目的：

- B 細胞性リンパ腫の中国人患者を対象としてザヌブルチニブを経口により単回投与したときと反復投与したときの薬物動態（PK）の特徴を解析する。
- 末梢血単核細胞のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対するザヌブルチニブの阻害作用を評価する。

探索的目的：

- ザヌブルチニブの抗腫瘍活性を予備的に評価する。

パート II（投与拡大）

主要目的：

- 濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫の患者を対象としてザヌブルチニブの抗腫瘍活性を予備的に評価する。

副次的目的：

- 濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫の患者を対象としてザヌブルチニブの安全性及び忍容性を更に評価する。
- B 細胞性リンパ腫の中国人患者を対象としてザヌブルチニブを経口により単回投与したときと反復投与したときの PK の特性を更に解析する。

探索的目的：

- 臨床反応とザヌブルチニブの関係を探索する。

治験方法：

本試験の目的は、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、薬力学及び有効性を評価すること、及び本試験の結果と BGB-3111-AU-003 試験の結果を合わせて第 2 相臨床試験の推奨用量を決定することであった。この試験の結果に基づいて、低悪性度リンパ腫（濾胞性リンパ腫［FL］及び辺縁帯リンパ腫［MZL］など）患者を対象とした投与拡大試験を行った。

本試験は 2 パート構成で行われた。最初のパートでは安全性、PK 及び薬力学に基づいて投与を評価し、2 番目のパートで投与を拡大した。

パート I（安全性の評価）

非臨床毒性試験の結果、及びオーストラリア、ニュージーランド、米国、韓国、イタリア及び英国で行われた第 1/2 相臨床試験（BGB-3111-AU-003）の結果に基づき、ザヌブルチニブを 1 日あたり 320 mg 投与する 2 レジメン（160 mg を朝晩の 1 日 2 回投与するレジメンと、320 mg を 1 日 1 回投与するレジメン）と「3+3」デザインを採用した。各投与レジメンに適格な患者 3 例を組入れた。まず、3 例中 1 例（1 症例）に用量制限毒性（DLT）が生じた場合、更に 3 例を組入れて観察を続けた。オーストラリアとニュージーランドで行われた臨床試験の予備的な結果では、ザヌブルチニブ 320 mg 投与群の 2 つのレジメンは安全性も忍容性も高かった。最初に組入れた 3 例で DLT が生じなかった場合、又は 6 例中（2 回目に組入れた 3 例を含む）1 例のみに DLT が生じた場合は、ザヌブルチニブ（160 mg 1 日 2 回及び／又は 320 mg 1 日 1 回）の投与は安全で忍容性も良好であると推定した。次に 1 群あたり約 10 例（最初に組入れた患者を含む）となるまで各投与群に新しい患者を募集し、ザヌブルチニブの安全性、忍容性、PK、及び予備的な薬力学を更に評価した。

DLT 観察期間中（投与 1～28 日目）に、最初に組入れた 3 例又は追加で組入れた 3 例を含めた 6 例のうち 2 例以上で DLT が生じた場合には、ザヌブルチニブ（160 mg 1 日 2 回又は 320 mg 1 日 1 回）の投与は最大耐容量を超えていると結論付け、80 mg 1 日 2 回又は 160 mg 1 日 1 回に減量した。新しい各投与群に、適格な患者 3 例を組入れ、再評価することとした。80 mg 1 日 2 回又は 160 mg 1 日 1 回の投与が安全と判断された場合は、治験依頼者及び治験責任医師は得られた安全性データ及び PK データを解析し、中用量投与群（120 mg 1 日 2 回又は 240 mg 1 日 1 回）を設定して試験を行うかどうかについて協議した。160 mg 1 日 1 回の投与も 80 mg 1 日 2 回の投与も忍容性が不良であれば、試験は中止することとした。

試験中に、治験依頼者、治験責任医師及び治験担当医師は、安全性モニタリング委員会を設置し、安全性を継続的に評価する。安全性モニタリング委員会は、以前の用量から得た有効性データに基づき次の投与群の用量とレジメンを決定するか、適格な患者を更に組入れるか、予定外の投与を試験に追加するかを決定し、また、第 2 相臨床試験の推奨用量も決定した。

1 日 2 回投与群では、試験の投与 1 日目には朝の投与のみ行い（1 日量の半量）、24 時間の PK 評価を行った。翌日（投与 2 日目）からは朝、夕 1 回ずつの投与とし、投与間隔は 12±2 時間とした。治験薬は毎日同じ時間に服用することが強く推奨された。

ザヌブルチニブの DLT 観察期間は 28 日間（投与 1～28 日目）、投与観察期間は投与 29 日目から 3 年であった。疾患進行、許容されない毒性、死亡、試験参加の中止、追跡不能、3 年間の投与完了又は治験依頼者による試験中止のいずれか早い時点で、当該被験者は試験を完了したと判断された。

パート II（投与拡大）

FL 又は MZL の中国人患者を対象としてザヌブルチニブの抗腫瘍効果を予備的に更に評価するために、再発又は難治性の FL 又は MZL の患者約 20 例を組入れた。パート II ではパート I で決定された第 2 相臨床試験の推奨用量（160 mg 1 日 2 回）を使用した。

有効性を予備的に評価するために、初回投与から 1 年間は 12 週間に 1 回、その後は 24 週間に 1 回、抗腫瘍活性を評価した。疾患進行がなかった被験者に対しては、許容されない毒性、死亡、疾患進行、同意撤回、リスクがベネフィットを上回り治験責任医師が投与を中止するまで、投与を継続することができた。

被験者数（計画時及び解析時）：

約 40 例（2020 年 10 月 15 日の最終データベースロック日の時点で 44 例が解析されている）。

診断及び主な選択基準：

パート I：1 ライン以上の治療に対して難治性である又は再発した B 細胞性腫瘍（世界保健機関の定義）の患者。B 細胞性腫瘍には、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、原発性マクログロブリン血症（WM）／リンパ形質細胞性リンパ腫、FL、MZL、ヘアリー細胞白血病（HCL）、及び非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を含む。

パート II：FL 又は MZL であり、1 ライン以上の治療に対して難治性である又は再発したと判断された患者。パート II の患者からは最近採取した腫瘍標本を得るか、腫瘍生検を行った。

1. 試験参加に自由意思で同意した 18～75 歳の男女
2. 余命 4 カ月以上
3. ECOG パフォーマンスステータス 0 又は 1

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブの初回投与は、1 日 320 mg（320 mg 1 日 1 回投与又は 160 mg 1 日 2 回投与）とした。1 日 2 回レジメンでは、試験の投与 1 日目には朝の投与のみ行い、投与 2 日目から投与終了まで朝、夕にそれぞれ 160 mg（1 日 2 回）投与した（投与間隔は 12±2 時間が推奨される）。ロット番号は[redacted]、[redacted]、[redacted]、

スクリーニング（28 日間）、連日投与（疾患進行、許容されない毒性又は死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の中止のいずれが生じるまで最長 3 年間）；安全性フォローアップ（最終投与から 30 日以内）、試験完了までの生存フォローアップ。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

なし

評価基準：

有効性：

有効性は、各疾患の腫瘍奏効基準（慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会［iwCLL-CLL］［Hallek et al 2008; Bai and Huang 2015］、米国国立がん研究所の非ホジキンリンパ腫に関する研究集会［NCI-WG-NHL］［Bartlett et al 2014］、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［IWWM-WM］［Owen et al 2013］）に基づいて評価した。

- 全奏効率（ORR）、完全奏効率、部分奏効率：ORR の全奏効は、被験者の最良総合効果と定義した。NHL 被験者では完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）；CLL 被験者では CR、血球数回復が不完全な完全奏効、結節性 PR、PR、リンパ球増加症を伴う部分奏効；WM 被験者では CR、非常に良い部分奏効、PR、又は小奏効とした。ORR は全奏効を達成した被験者の割合、完全奏効率は最良総合効果として CR を達成した被験者の割合、部分奏効率は最良総合効果として PR 以上を達成した被験者の割合と定義した。
- 無増悪生存期間（PFS）：PFS は、治験薬の初回投与日から疾患進行又は死亡（すべての死因）のいずれか早いほうまでの時間（月）と定義した。
- 奏効期間：レスポンダー（全奏効が PR 以上であった被験者）の奏効期間は、レスポンダーの基準に最初に一致した日から、疾患進行又は死亡（すべての死因）が生じた日のいずれか早い方までの期間（日数）と定義した。奏効期間の解析にはレスポンダーのみを含めた。
- 微小残存病変：微小残存病変は CR 被験者のみで測定した。微小残存病変クリアランス率は、すべての CR 被験者のうち微小残存病変が陰性であった被験者の割合と定義した。

薬物動態：

ザヌブルチニブ及び存在する可能性のある主な代謝物の PK プロファイルを理解するために、投与 1 週時の投与 1 日目と投与 2 日目の単回投与後、及び投与 2 週時の投与 1 日目、投与 5 週時の投与 1 日目、及び投与 9 週時の投与 1 日目の反復投与後に PK 用血液検体を採取した。

薬力学：

末梢血単核細胞における BTK 占有率を BTK 阻害のバイオマーカーとして評価した。

安全性：

有害事象、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、心電図、及び ECOG パフォーマンスステータス。

統計手法：

有効性：

予備的な有効性は、試験の探索的目的であった。有効性は適切な評価基準（iwCLL-CLL、NCI-WG-NHL、IWWM-WM）に基づいて評価した。PFS（BGB-3111 開始日から疾患進行又は死亡の最初に確認された日の早い方までと定義）の分布をカプラン・マイヤー法で要約した。PFS の中央値及び 95% CI を推定した。ORR と完全奏効率及び 95% CI を推定した。奏効期間はカプラン・マイヤー法で要約した。

薬物動態：

PK 検体が得られた被験者の解析対象集団には、治験実施計画書及び臨床検査マニュアルに従って PK 検体が 1 つ以上得られているすべての被験者を含めた。解析と報告には実際の採取時点を使用した。集中的 PK プロファイルについては標準のモデルインディペンデント解析で PK パラメータを導出した。更に、本試験から得た PK データ及びその他の試験から得たデータをポピュレーション PK 解析に含めた。

投与 1 週時の投与 1 日目と投与 2 日目及び投与 2 週時の投与 1 日目の集中的 PK プロファイルについては、血漿中ザヌブルチニブ濃度-時間データを要約し、表とグラフの形式で表示した。個別及び平均の血漿中濃度-時間データを投与量ごとに表にプロットした。PK パラメータはモデルインディペンデント解析法で推定し、[redacted]Version[redacted] を使用して計算した。

薬力学：

薬力学解析のための解析対象集団には、パート I の被験者のうち治験実施計画書及び臨床検査マニュアルに従って薬力学検体が 1 つ以上得られている被験者全員を含めた。末梢血単核細胞は、投与 1 週時の投与 1 日目と投与 2 日目及び投与 2 週時の投与 1 日目に採取した。BTK 占有率データは表とグラフの形式に要約し表示した。個別の BTK 占有率-時間データを用量ごとに表にプロットした。

安全性：

有害事象の発現率を要約した。臨床検査、バイタルサイン、身体検査、心電図、及びこれらの検査結果のベースラインからの変化を要約統計量（連続変数については数、平均値、標準偏差、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値；カテゴリカル変数については数［%］など）で要約した。

要約－結論

最終データベースロック日（2020 年 10 月 15 日）の時点で 44 例を組入れ、ザヌブルチニブを投与した。パート I では合計 21 例にザヌブルチニブを投与した。これらの被験者の組織学的サブタイプは CLL/SLL（n = 9）、NHL（CLL/SLL 又は WM サブタイプを含まない）（n = 10）、及び WM（n = 2）であった。これらの被験者のうち 11 例にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与し、10 例に 320 mg を 1 日 1 回投与した。最終データベースロック日の時点で投与を継続している被験者はいなかった。ザヌブルチニブ投与中止の理由は、疾患進行（n = 12）、治験依頼者による試験終了（n = 7）、有害事象（n = 1。NHL 被験者［[redacted]］でグレード 5 の中毒性表皮壊死融解症）、及び治験実施計画書逸脱（n = 1）であった。21 例全員が試験を中止した。

パート II では 23 例にザヌブルチニブを投与し、これらの被験者の組織学的サブタイプは、FL（n = 20）及び MZL（n = 3）であった。最終データベースロック日の時点で投与を継続している被験者はいなかった。ザヌブルチニブ投与中止の理由は、疾患進行（n = 17）、治験依頼者による試験終了（n = 3）、有害事象（n = 1）（被験者 1 例［[redacted]］で人工流産）、治験責任医師の判断（n = 1）、及び「その他」の理由（n = 1）などであった。「その他」の

理由は、被験者[redacted]が DLBCL と診断されたことであり、生検報告書は組入れ後に入手された。

最終データベースロック日の時点で試験は完了しており、投与又は試験を継続している被験者はいなかった。

有効性の結果：

有効性フォローアップの中央値は全体で 44.1 カ月であり、パート I の被験者の方がパート II の被験者よりも長かった（パート I の 160 mg 1 日 2 回コホートでは 44.2 カ月、320 mg 1 日 1 回コホートでは 44.4 カ月；パート II では 27.6 カ月）。ORR は全体で 52.3%、完全奏効率は 18.2%であった。各癌サブタイプ内で傾向はほぼ同じであったが、被験者数が少ないため頑健な推定は得られなかった。奏効までの時間の中央値は全体で 2.8 カ月であった。

PFS の中央値は 16.4 カ月（95% CI：8.1～21.9）であり、12 カ月時点と 24 カ月時点で無事象率はそれぞれ 54.0%と 29.7%であった。

全奏効期間（最良総合効果が、安定以外、疾患進行以外、推定不可能［NE］以外）の中央値は 14.0 カ月であった。全奏効を達成した被験者では進行事象が 15 件生じた。12 カ月時点と 24 カ月時点で全体の無事象率はそれぞれ 65.2%と 43.5%であった。

部分奏効（PR 以上）期間の中央値は 13.9 カ月であった。PR を達成した被験者では進行事象が 14 件生じた。12 カ月時点と 24 カ月時点で全体の無事象率はそれぞれ 59.1%と 40.9%であった。

CLL/SLL 被験者では、有効性フォローアップの中央値は全体で 44.3 カ月であった。ORR は 100%（9 例中 9 例）、完全奏効率は 33.3%（9 例中 3 例）であった。奏効までの時間の中央値は 2.8 カ月、PFS 中央値は 44.3 カ月であった。12 カ月時点と 24 カ月時点で PFS の無事象率はそれぞれ 88.9%と 55.6%であった。全奏効期間の中央値は 41.4 カ月であった。全奏効を達成した被験者 9 例では進行事象が 6 件生じた。12 カ月時点と 24 カ月時点で無事象率はそれぞれ 88.9%と 55.6%であった。部分奏効期間の中央値は 29.0 カ月であった。PR 以上を達成した被験者 8 例では進行事象が 5 件生じた。12 カ月時点と 24 カ月時点で無事象率はそれぞれ 75.0%と 50.0%であった。

FL 被験者では、有効性フォローアップの中央値は全体で 27.7 カ月であった。ORR は 46.2%（26 例中 12 例）、完全奏効率は 15.4%（26 例中 4 例）であった。奏効までの時間の中央値は 2.8 カ月、PFS の中央値は 8.1 カ月であった。12 カ月時点と 24 カ月時点で無事象率はそれぞれ 41.6%と 18.5%であった。全奏効期間の中央値は 11.0 カ月であった。全奏効を達成した 12 例では進行事象が 8 件生じた。12 カ月時点と 24 カ月時点で無事象率はそれぞれ 41.7%と 33.3%であった。全奏効を達成したすべての被験者で少なくとも PR が達成されたため、部分奏効期間の中央値は、全奏効期間の中央値と同じであった。

本試験は、再発又は難治性 B 細胞性リンパ腫の中国人患者においてザヌブルチニブの抗腫瘍活性を示した。全体として ORR の利益の大きさは臨床的に意味がある。更に、8 例が CR を達成した。PFS と奏効期間はザヌブルチニブ投与の臨床的利益を一貫して支持している。

薬物動態の結果：

ザヌブルチニブは 160 mg を経口投与したときも 320 mg を経口投与したときも迅速に吸収され、排出された。単回投与期間でも反復投与期間でも、被験者間に大きなばらつきがみられた。160 mg 及び 320 mg を投与したときの種々の時点で濃度の変動係数（CV%）は、単回投与期間では 35.2～218.3%、反復投与期間では 41.5～156.1%であった。単回投与後の平均濃度プロファイルは、ピーク濃度は投与から約 2 時間後にみられ、投与から 24 時間まで濃度が測

定可能であることを示している。半減期（$t_{1/2}$）は 160 mg 投与群で 2.27 時間、320 mg 投与群で 3.43 時間であった。

160 mg と 320 mg を単回投与したときの被験者間のばらつき（CV%）は、最高血漿中濃度（C_{max}）について 36.4～68.0%、0 時間から投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-8h}）について 37.4～61.8%であった。反復投与段階でも被験者間のばらつきが大きく、CV%は C_{max} については 47.6～57.1%、AUC_{0-8h} については 47.6～57.6%であった。160 mg と 320 mg の投与では単回投与後も反復投与後もザヌブルチニブ曝露量（C_{max}、AUC_{0-8h}）は用量依存的に増加した。C_{max} 又は AUC_{0-8h} に基づいた平均蓄積比は 0.958～1.07 であり、反復投与でも蓄積は限られており、$t_{1/2}$ と一致していることが示された。

投与 5 週時のトラフ（C_{min}）濃度の平均±標準偏差は、160 mg 1 日 2 回投与群で 12.8 ± 17.0 ng/mL、320 mg 1 日 1 回投与群で 1.21 ± 1.72 ng/mL であり、投与 9 週時の平均トラフ濃度はそれぞれ 8.4 ± 8.07 ng/mL と 1.49 ± 1.93 ng/mL であった。

薬力学の結果：

全体として B 細胞性リンパ腫の中国人患者におけるザヌブルチニブの BTK 占有プロファイルは、これまでに中国人以外の患者で観察されたプロファイル（Tam et al 2015）と一致していた。中国人被験者に単回投与したときも反復投与したときも、トラフ時点で末梢血単核細胞の BTK 占有率は完全又は 80%超の占有率が持続していた。

安全性の結果：

最終データベースロック日の時点で 44 例にザヌブルチニブが投与されていた。平均曝露期間は全体で 18.77 カ月であったが、パート II では最終データベースロック日の時点までの試験組入れ期間が短かったため、曝露期間は短かった（9.62 カ月）。合計 15 例（パート I で 5 例、パート II で 10 例）で投与中断が必要となり、このうち 8 例では有害事象が理由であった。試験中に減量が必要になった被験者はいなかった。

全体として 43 例（97.7%）で 1 件以上の有害事象が報告された。臨床検査の器官別大分類に該当する最も高頻度（20%以上）で報告された有害事象は 44 例中 38 例（86.4%）で報告され、好中球数減少（44 例中 24 例、54.5%）は全体に最も高頻度で報告された治験薬と関連のある有害事象であった。この他にこの器官別大分類において高頻度で報告された、治験薬と関連のある有害事象は、白血球数減少（44 例中 14 例、31.8%）及び血小板数減少（44 例中 10 例、22.7%）であった。その他に高頻度で報告された有害事象は貧血（44 例中 16 例、36.4%）、上気道感染（44 例中 15 例、34.1%）、発疹（44 例中 10 例、22.7%）、高尿酸血症（44 例中 9 例、20.5%）、血尿（44 例中 9 例、20.5%）及び肺炎（44 例中 9 例、20.5%）であった。

合計 24 例（54.5%）でグレード 3 以上の有害事象が少なくとも 1 件生じた。最も高頻度で報告されたグレード 3 以上の有害事象は好中球数減少（44 例中 11 例、25.0%）であり、次に貧血（44 例中 5 例、11.4%）、好中球減少症（44 例中 4 例、9.1%）、上気道感染（44 例中 4 例、9.1%）、肺炎（44 例中 3 例、6.8%）、及び白血球数増加（44 例中 3 例、6.8%）であった。

全被験者 44 例のうち 41 例（93.2%）に、治験責任医師が投与に関連すると評価した有害事象が生じた。投与に関連した有害事象として最も高頻度（20%以上）で報告された器官別大分類は臨床検査であり（44 例中 33 例、75.0%）、治験薬に関連した有害事象として全体に最も高頻度で報告されたものは好中球数減少（44 例中 23 例、52.3%）であった。この他に治験薬に関連した有害事象として高頻度で報告されたものは、白血球数減少（44 例中 13 例、

29.5%）、発疹（44 例中 10 例、22.7%）、貧血（44 例中 10 例、22.7%）及び血小板数減少（44 例中 10 例、22.7%）であった。

6 件の死亡が報告され、死因は疾患進行又はその他の理由であった。1 件の死亡はザヌブルチニブの最終投与から 30 日以内に報告され、5 件は 30 日超経過した時点（最終投与から 53、57、88、299、612 日後）に報告された。死亡に至った有害事象として、中毒性表皮壊死融解症が 1 件報告された。

重篤な有害事象が 9 例（20.5%）で報告され、中毒性表皮壊死融解症（1 例）、好中球減少症（1 例）、中耳のコレステリン肉芽腫（1 例）、人工流産（1 例）、リンパ節症（1 例）、椎間板突出と高血糖が 1 例、発熱性好中球減少症と血小板数減少が 1 例、貧血と疲労が 1 例、並びに腹水、胸水、胸膜感染及び肺炎が 1 例であった。

投与中止に至った有意事象は 2 例（4.5%）で報告されたが、減量に至った有害事象はなかった。

特に注目すべき有害事象がほとんどの被験者に生じた。特に注目すべき有害事象で最も高頻度に報告されたものは好中球数減少であった。感染性肝臓事象が 1 例（2.3%）で報告された（非重篤、グレード 2 の B 型肝炎再活性化）。治療下で発現した非重篤なグレード 3 の有害事象として紫斑が 1 例で生じ、大出血の基準に一致した。感染症の有害事象は全体で 26 例（59.1%）に報告された。このカテゴリーで最も高頻度で報告された事象は上気道感染であり、15 例（34.1%）で報告された。感染症に関連したグレード 3 以上の有害事象が合計 8 例（18.2%）に生じた。二次原発悪性腫瘍又は腫瘍崩壊症候群の報告はなかった。パート I の 1 例で有害事象として高血圧事象（グレード 1 とグレード 2）が報告されたが、グレード 3 以上の高血圧事象の報告はなかった。心房細動／心房粗動の報告はなかった。

最も高頻度に報告された臨床検査値変化は好中球数減少であった。Hy’s Law の定義に一致した事象はなかった。2 例で、Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）延長の有害事象が生じた。

結論：

ザヌブルチニブ 320 mg 1 日 1 回及び 160 mg 1 日 2 回の投与は安全で全般的に忍容性も良好であった。本試験の結果は、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を更に評価することを支持した。

13.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡及び重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 20 及び表 44 に提示する。1 例に、死亡に至った有害事象が発現した（表 44）。

表 20： 死亡の一覧（BGB-3111-1002 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Diagnosis	Death Date (Study Day)	Cause of Death
Treatment: Zanubrutinib 160 mg BID (Part I)			
[redacted]	CLL/SLL	[redacted] 20[redacted] (809)	OTHER: UNKNOWN
[redacted]	NHL	[redacted] 20[redacted] (140)	OTHER: DISEASE PROGRESSION+AE#15
Treatment: Zanubrutinib 320 mg QD (Part I)			
[redacted]	NHL	[redacted] 20[redacted] (119)	PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	CLL/SLL	[redacted] 20[redacted] (1372)	PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	NHL	[redacted] 20[redacted] (614)	OTHER: THE FAMILY DECLINED TO PROVIDE A CAUSE OF DEATH. ALL THE MEDICAL RECORDS OF THE PATIENT ARE DISCARDED
Treatment: Zanubrutinib 160 mg BID (Part II)			
[redacted]	FL	[redacted] 20[redacted] (69)	PROGRESSIVE DISEASE

Source: Listing 16.2.7.2 in BGB-3111-1002 clinical study report. Data cutoff: 30Aug2020; Data extraction: 15OCT2020; Data Source: ADSL

14. BGB-3111-206 試験（参考資料）

14.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene (Beijing) Co., Ltd. **製品名：** ザヌブルチニブ **有効成分名：** BGB-3111	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：

再発又は難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）被験者を対象として、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬 BGB-3111 の有効性及び安全性を評価する、単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験

治験責任医師：

[redacted] MD, Peking University Cancer Hospital, No. 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing, China

治験担当医師：

治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-206 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。

治験実施施設：

本試験は中国の治験実施施設 14 カ所で行われ、このうち 13 カ所で被験者を組入れた。

公表文献（参考文献）：

試験に基づいた公表文献の一覧を BGB-3111-206 試験の CSR Appendix 16.1.11 に提示する。

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者の投与日：2017 年 3 月 2 日 最後の被験者の完了日：2020 年 9 月 8 日 最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 2 相

目的：

主要目的：

- 再発又は難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）の診断が中央で確認された患者にザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与し、2014 年改訂の非ホジキンリンパ腫に関する国際研究集会の基準（Cheson et al 2014）（Lugano 分類）に従って独立判定委員会が判定した全奏効率に基づいて有効性を評価する。

副次的目的：

- 独立判定委員会の判定による無増悪生存期間（PFS）、奏効までの時間（TTR）及び奏効期間で、ザヌブルチニブの有効性を評価する。
- 治験責任医師の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。

- 再発又は難治性 MCL 患者におけるザヌブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

- 再発又は難治性 MCL 患者にザヌブルチニブを投与したときの全生存を評価する。
- 一部の腫瘍マーカーとザヌブルチニブの有効性の相関を評価する。
- 再発又は難治性 MCL の中国人患者を対象としてザヌブルチニブの薬物動態（PK）を評価する。

治験方法：

BGB-3111-206 試験は、組織学的に確認された MCL 患者であって、MCL に対する 1 種類以上 5 種類未満の前治療レジメンが奏効しなかった又はその後再発した患者を対象とした単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験であった。本試験は最初のスクリーニング期間（最長 28 日間）、単一群投与期間、及びフォローアップ期間で構成された。

患者約 80 例を組入れ、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回、28 日間のサイクルで継続的に経口投与した。ザヌブルチニブ投与は最長 3 年間、若しくは疾患進行、許容されない毒性、死亡、同意撤回、又は治験依頼者が最終解析のために試験を終了するまで継続した。

有効性のアウトカムは Lugano 分類に従って評価した。スクリーニングでの腫瘍評価では、頚部、胸部、腹部及び骨盤の造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャン（又は磁気共鳴画像法［MRI］）；^{18}フルオロデオキシグルコース（FDG）陽電子放射断層撮影（PET）スキャン；骨髄生検；及び内視鏡／消化管生検（消化管に病変が疑われる患者）などを行った。スクリーニング時に FDG の高集積がみられた場合は、PET 及び CT 又は MRI スキャンを最初の 96 週間は 12 週間に 1 回、その後は 24 週間に 1 回、疾患進行又は試験終了まで行うこととした。PET 又は造影 CT スキャンは、すべての被験者について完全奏効（CR）の確認のために必要であった。内視鏡検査及び骨髄生検は、消化管病変の既往が確認されている又はベースラインで骨髄病変が確認されている被験者で CR の確認のために必要であった。

疾患進行以外の理由で治験薬投与を中止した被験者は、疾患進行、同意撤回、新しい抗がん治療の開始、死亡、追跡不能又は試験終了まで、画像検査を含めた通常の疾患評価を継続することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験には約 80 例を組入れる予定とした。合計 86 例を組入れ、全員に対して治験薬を少なくとも 1 回投与した。試験の解析対象集団は、安全性解析対象集団（n = 86）、改定解析対象集団（n = 85）、及び PK 解析対象集団（n = 20）などであった。

診断及び主な選択基準：

MCL の診断が組織学的に確認され、形態学的エビデンス及びサイクリン D1 と B 細胞マーカーと CD5 同時発現、又は t（11; 14）のエビデンスが確認されている 18～75 歳の男女。直近の治療レジメンで奏効がみられなかった（投与中に疾患安定又は疾患進行）ことが確認されている又は奏効した後に疾患進行したことが確認されている患者、及び MCL に対して 1 種類以上 5 種類未満のレジメンによる前治療を受けている患者を適格とした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブカプセル（1 カプセルあたり 80 mg）160 mg、1 日 2 回経口投与。本試験に使用したロット番号は[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。各被験者に投与した治験薬のロット番号の一覧を BGB-3111-206 試験の CSR Appendix 16.1.6 に提示する。

投与期間（治療期間）：

被験者には、最長 3 年間、又は疾患進行、許容されない毒性、死亡、同意撤回又は治験依頼者による試験終了まで治験薬を連日投与した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

本試験における有効性の主要評価項目は全奏効率（ORR）であり、ORR は、Lugano 分類に従った独立判定委員会（IRC）の判定による部分奏効又は完全奏効を達成した被験者の割合と定義した。有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目は、PFS、奏効までの時間、奏効期間及び全生存（OS）、並びに治験責任医師の判定による ORR などであった。奏効及び疾患進行は、Lugano 分類に従って IRC が中央で判定し、治験責任医師が各治験実施施設で判定した。

安全性：

安全性の評価には、有害事象、臨床検査（血清化学、血液、凝固、脂質パネル、尿検査、血清β-2 ミクログロブリン、血清免疫グロブリン、妊娠検査及び B 型／C 型肝炎検査）、バイタルサイン、心電図、心エコー、ECOG パフォーマンスステータス、及び身体検査などを含めた。

薬物動態：

血液検体を約 20 例から採取しザヌブルチニブの PK を評価した。検体はサイクル 1 とサイクル 2 の投与 1 日目の投与前（投与前 30 分以内）及び投与から 2 時間後（±30 分）と 4～6 時間後に行った。血漿中薬物濃度を予定された採血時点ごとに要約した。

バイオマーカー：

以前の生検（治験薬開始前 2 年以内）で得たホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は少なくとも 5 個の未染色スライドを中央検査室に送り、バイオマーカーを解析した。バイオマーカーには、免疫グロブリン可変領域重鎖の変異と TP53 の異常が含まれるが、これらに限らない。

統計手法：

有効性の解析：

有効性の解析は安全性解析対象集団を対象として行い、治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者を含めた。

<u>有効性の主要解析：</u>

本試験における有効性の主要評価項目は、ORR（Lugano 分類に従った IRC の判定による部分奏効又は完全奏効を達成した被験者の割合と定義）であった。

ORR の点推定値及び両側 Clopper-Pearson 95% CI を算出した。正確二項検定を行って、帰無仮説 H_0（ORR=0.40）を有意水準 0.025（片側）で検定した。最良総合効果は、治験薬開始から、試験終了又は新しい抗がん治療の開始までに記録された最良効果と定義した。ベ

ースライン後の奏効の評価がない被験者（理由を問わない）は、ORR についてノンレスポンダーと判断した。

有効性の副次的解析：

PFS は治験薬の初回投与日から、疾患進行又は死亡（すべての死因）（いずれか早い方）までと定義した。カプラン-マイヤー法を使用して PFS の中央値とその他の四分位値、及び 95% CI を推定した。PFS は IRC 及び治験責任医師が判定した。

奏効期間は、奏効（完全奏効又は部分奏効）の基準に最初に一致した日から疾患進行又は死亡（すべての死因）の日（いずれか早い方）までと定義した。奏効期間の打ち切りルールは PFS の打ち切りルールと同じであった。カプラン-マイヤー法を使用して奏効期間の中央値とその他の四分位値、及び 95% CI を推定した。奏効期間は IRC 及び治験責任医師が評価した。

奏効までの時間は治験薬初回投与から奏効の基準に最初に一致した日までと定義した。奏効までの時間は、レスポンダーのみについて標本統計量（平均値、中央値、標準偏差など）で要約した。奏効までの時間は IRC 及び治験責任医師が判定した。

治験責任医師の判定による ORR の解析には、IRC の判定による ORR の解析と同じ方法を使用した。

有効性の探索的解析：

OS は、治験薬の初回投与日から死亡（すべての死因）までと定義した。試験終了時又は試験を早期に中止した時点（「死亡」以外の理由で試験を中止した被験者）まで生存していた被験者については、試験終了時点で打ち切るか当該被験者の生存が最後に確認された時点で打ち切った。OS は PFS と同様の方法で解析したが、異なった打ち切りルールを使用した。

該当する場合は、特定のサブグループについて、主要評価項目及び一部の副次的評価項目を記述的に要約した。

安全性の解析：

安全性解析対象集団は主要な安全性解析対象集団であり、治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者を含めた。

治験薬の投与期間及び投与量は要約統計量で要約した。治療下で発現した有害事象の発現率を要約した。特に注目すべき有害事象は、出血、心房細動／心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症及び貧血と定義した。臨床検査の結果とバイタルサイン、及びこれらのベースラインからの変化は、要約統計量（連続変数については数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値；カテゴリカル変数については数［%］）で要約した。心電図の異常値を一覧で提示した。ECOG パフォーマンスステータススコアについてベースラインからベースライン後の最も悪い値へのシフトを要約した。

薬物動態：

血漿中薬物濃度を予定された採血時点別に要約した。本試験から得たスパース PK データをポピュレーション PK 解析に含めることとした。

要約－結論

内訳：

最終試験終了日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最終データカットオフ日は 2020 年 9 月 8 日）時点で、合計 86 例を試験に組入れ、全員に治験薬を少なくとも 1 回投与した。試験のフォローアップ

期間の中央値は 35.25 カ月であった。本試験ではすべての被験者が治験薬投与を中止しており、このうち 39 例（45.3%）は長期継続試験に移行してザヌブルチニブ投与を継続した。移行した被験者以外の被験者における治験薬投与中止の主な理由は疾患進行（43.0%）であった。8 例は有害事象のために治験薬投与を中止した。COVID-19 の感染拡大に関連した治験薬投与の中止はなかった。

合計 57%の被験者が長期継続試験に移行した。他の試験中止の主な理由は死亡であった（24.4%）。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性：

被験者の年齢中央値は 60.5 歳（範囲：34～75 歳）であり、全員が中国人であった。半数以上の被験者（77.9%）が男性で、ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスのスコアは 0 又は 1 であった（それぞれ 69.8%、25.6%）。

有効性の結果：

本試験の有効性（IRC による判定を含む）は、試験のフォローアップ期間中央値 24.8 カ月の時点（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）ですでに解析済みである。

ORR 及び最良総合効果について、IRC の判定と治験実施施設の治験責任医師による判定の一致解析を行った。全奏効の一致率は、IRC による判定と治験責任医師による判定が同じであった被験者の割合と定義した。最良総合効果の一致率は、両方による判定区分が同じであった被験者の割合と定義した。

IRC による判定と治験責任医師による判定について、ORR の一致率は 97.7%、最良総合効果の一致率は 82.6%であった。奏効期間の中央値は IRC による判定と治験責任医師による判定で同じであった（いずれも 24.9 カ月）。

以前のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）における ORR の主要評価項目について、IRC による判定と治験責任医師による判定の間で一致率が高かったことから、試験終了時（最後の被験者の完了日：2020 年 9 月 8 日）では治験責任医師による判定のデータのみを解析した。更新したデータは下記のとおりである：

- 本試験には比較的高リスクの集団が含まれていた。
  - 合計 83.7%の被験者がベースライン時でマントル細胞リンパ腫の複合生物学的国際予後指数（MIPI-b）スコアが中程度／高リスクであった。
  - 約半数（52.3%）の被験者は治験責任医師の判定で難治性であった。
  - 半数以上の被験者（74.4%）がステージ IV であり、多くの前治療を受けていた（以前の抗がん治療の中央値は 2）。
- 患者の特性及び疾患の特性は欧米の患者集団とほぼ同じであり、違いは、本試験の被験者の方が若い（年齢中央値は 60.5 歳）という点であった。
- 治験責任医師による判定では ORR は 83.7%と高く（帰無仮説の 40%に対して $p<0.0001$）、CR 率は 77.9%（95% CI：67.7～86.1%）であった。反応は迅速に現れ、奏効までの時間の中央値は 2.73 カ月（範囲：2.5～3.0 カ月）であった。
- 奏効は持続的で、治験責任医師の判定による疾患進行又は死亡が生じたレスポンダーは 72 例中 32 例のみであり、最初の奏効後の進行／死亡無事象率は 24 カ月時点と 30 カ月時点でそれぞれ 63.2%と 57.3%と推定された。
- PFS 中央値は 33.0 カ月（範囲：0.0～38.9 カ月）で、治験責任医師の判定による PFS 無事象率は 30 カ月時点と 36 カ月時点でそれぞれ 50.6%と 47.6%と推定された。

- サブグループ解析では、治験責任医師判定による ORR に基づいた治療のベネフィットは、解析したすべてのサブグループ全体で一致していた。被験者数が非常に少ない一部のサブグループでは変動がみられたが、前治療が多い（3 ライン以上の前治療）被験者、及び MIPI-b リスクスコアが高い被験者など、従来の治療があまり奏効しないサブグループでも奏効率が高い傾向にあった。芽球様細胞変異体のある被験者はわずかではあったが、高い効果がみられた。若年被験者でも奏効率は高く、これは被験者数が少ないサブグループでランダム変動があったためと考えられる。
- 前治療は奏効率に有意な影響を及ぼすことはなく、リツキシマブ、ボルテゾミブ、レナリドミドを使用した前治療の有無に関わらず、ORR はほぼ同じであった。

安全性の結果：

再発又は難治性 MCL 患者にザヌブルチニブを投与したとき、安全性と忍容性のプロファイルは良好であった。

全体の有害事象プロファイル

- ザヌブルチニブ投与の忍容性は全般的に良好で、減量又は中断はほとんどなく、中断してもほとんどが短期間（中央値 7.0 日間）であった。
- 少なくとも 1 件の有害事象が生じた被験者は 96.5%、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象が報告された被験者はそれぞれ 50.0%と 29.1%であった。
- 10%以上の被験者で報告された有害事象は、好中球数減少（46.5%）、上気道感染（38.4%）、発疹（36.0%）、白血球数減少（33.7%）、血小板数減少（32.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.6%）、低カリウム血症及び貧血（各 17.4%）、下痢及び肺炎（各 16.3%）、高血圧（15.1%）、高血糖及び高尿酸血症（各 14.0%）、尿中血陽性（12.8%）、尿路感染及び咳嗽（各 11.6%）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10.5%）であった。
- 5%以上の被験者で報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少（18.6%）、肺炎（12.8%）、血小板数減少及び白血球数減少（各 7.0%）、並びに貧血（5.8%）であった。
- この毒性プロファイルは、ザヌブルチニブについて行われた他の臨床試験及び BTK 阻害薬の薬剤クラス全般でみられるプロファイルと一致しており、また、再発又は難治性 MCL の疾患経過とも一致していた。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な事象

- 21 件の死亡のうち 8 件は治験薬の最終投与から 30 日以内に生じ、死因は有害事象が 6 件、疾患進行の合併症が 2 件であった。有害事象が原因であった死亡 6 件のうち 4 件については、治験責任医師が治験薬と関連のある可能性があると評価した（肺炎、脳出血、及び「不明な原因の感染症下での死因不明の死亡、及び血小板数減少下での死因不明の死亡」の 2 件）。6 件の死亡のうち 1 件は、MCL 進行下で生じた有害事象の結果であった。21 件の死亡のうち、1 件はグレード 3 の治療下で発現した有害事象である真菌性肺炎の悪化で、治験薬の最終投与から 30 日超経過した時点で生じた。
- 2 例以上で報告された重篤な有害事象は、肺炎（10 例）、血小板数減少及び上部消化管出血（各 2 例）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例で生じた。

- 特に注目すべき有害事象が最も高頻度で生じたカテゴリーは感染症（65.1%）であり、グレード 3 以上の事象が 18.6%で報告された。
- 好中球数減少症が 50.0%、グレード 3 以上の好中球数減少症が 19.8%の被験者で報告された。好中球数減少症発現から 30 日以内に生じた感染症は、好中球数減少症が生じた被験者の 30.2%で報告され、ほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であった。血小板数減少症は 39.5%の被験者で報告されたが、グレード 3 以上の事象は 6 例のみであった。貧血が 17.4%の被験者で報告され、このうち 5 例はグレード 3 以上と報告された。
- 出血事象が 36%の被験者で報告された。ほとんどは粘膜及び皮膚に生じた低グレードの出血であった。3 例で 4 件の大出血事象が報告された（1 例は致死的な脳出血、2 例は上部消化管出血［グレード 2、重篤］、及び 1 例は胃腸出血［グレード 2、重篤］）。
- 高血圧（特に注目すべき有害事象）が 14 例（16.3%）で報告され、このうち 4 例には高血圧の既往があった。グレード 3 の高血圧は 3 例に生じた。
- 下痢が 16.3%の被験者で報告され、いずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。
- B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化と一致する臨床所見が 1 例でみられ、HBV-DNA ポリメラーゼ増加が 1 例で生じたが、いずれも抗ウイルス療法とザヌブルチニブの用量調節で効果的に管理された。
- 心房細動、第 2 原発性悪性疾患、腫瘍崩壊症候群及び心室性頻脈性不整脈はみられなかった。
- 重篤性は低いが治療を制限する可能性のある関節痛、筋肉痛及び頭痛などの毒性はまれであり（それぞれ 2.3%、1.2%、4.7%）、いずれの事象もグレード 1 又はグレード 2 であった。

<u>臨床検査の結果とバイタルサイン</u>

- 臨床検査データを解析したところ、新たな安全性シグナルはなかった。
- Hy’s Law の症例はなかった。

全体的な結論：

本第 2 相臨床試験では、少なくとも 1 種類の前治療がある MCL 患者にザヌブルチニブ（160 mg）を 1 日 2 回投与したところ、全体的に高い奏効（CR を含む）が持続的（奏効期間の中央値）であることが示された。ザヌブルチニブは少なくとも 1 種類の前治療がある MCL 成人患者の治療として安全である。ザヌブルチニブは選択的 BTK 阻害薬であり、既存の治療選択肢と比べ安全性と忍容性が向上したと考えられ、再発又は難治性 MCL 患者におけるベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

14.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡及び重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の一覧を被験者別にそれぞれ表 21 及び表 45 に提示する。

表 21： 死亡の一覧（BGB-3111-206 試験、安全性解析対象集団）

Subject ID	Treatment Start Date/ Prescribed Dose	Death Date (Study Day)	Cause of Death
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (149)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (56)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (236)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (338)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (457)	Other Reason: Unknown
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (994)	Other Reason: Uk
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (309)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (801)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (269)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (793)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (53)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (8)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (111)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (300)	Adverse Event
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (182)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (982)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (335)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (594)	Progressive Disease

Subject ID	Treatment Start Date/ Prescribed Dose	Death Date (Study Day)	Cause of Death
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (44)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (246)	Progressive Disease
[redacted]	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (1130)	Progressive Disease

Source: Listing 16.2.1.2 in BGB-3111-206 clinical study report. Data cutoff: 08SEP2020; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL

15. BGB-3111-214 試験（参考資料）

15.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene (Beijing) Co., Ltd. **製品名：** ザヌブルチニブ **有効成分名：** BGB-3111	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：

再発又は難治性辺縁帯リンパ腫患者を対象とした、ザヌブルチニブ（BGB-3111）の非盲検第 2 相臨床試験

治験責任医師：

[redacted], FRACP, FRCPA, MBBS; Monash Medical Centre, Level 4, 246 Clayton Road, Clayton, Victoria, 3168 Australia

治験担当医師：

治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-214 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。

治験実施施設：

本試験は 9 カ国の治験実施施設 31 カ所で行われた。

公表文献（参考文献）：

BGB-3111-214 試験の CSR Appendix 16.1.11 参照

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者の投与日：2019 年 2 月 19 日 最後の被験者の完了日：2022 年 5 月 4 日 最終データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 2 相

目的：

主要目的：

- Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従った独立判定委員会（IRC）の判定による全奏効率（ORR）に基づいて、再発又は難治性辺縁帯リンパ腫（MZL）におけるザヌブルチニブの有効性を評価する。

副次的目的：

- Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従い、再発又は難治性 MZL におけるザヌブルチニブの有効性を以下の尺度で評価する：
  - 治験責任医師の判定による ORR
  - IRC 及び治験責任医師の判定による無増悪生存期間（PFS）
  - 全生存

– IRC 及び治験責任医師の判定による奏効期間
– IRC 及び治験責任医師の判定による奏効までの時間
– 治療失敗までの時間
– MZL に対する次のラインの治療までの時間

- 患者報告アウトカムを評価する。
- ザヌブルチニブの安全性を評価する。
- ザヌブルチニブの薬物動態（PK）パラメータを測定する。

探索的目的：米国国立がん研究所研究集会による奏効基準（Cheson et al 1999）に従った IRC の判定による ORR。

治験方法：

BGB-3111-214 試験は、抗 CD20 ベースのレジメンによる前治療を 1 回以上受けた後、再発又は難治性であった MZL 患者を対象としたザヌブルチニブの非盲検、単一群、多施設共同第 2 相臨床試験である。本試験は、最初のスクリーニング期間（最長 35 日間）、単一群投与期間、及びフォローアップ期間で構成された。被験者にはザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回、28 日サイクルで経口投与した。

有効性アウトカムは、IRC が Lugano 分類に従って判定した。疾患の評価には、疾患に関連する全身症状の評価；リンパ節、肝臓、脾臓の身体検査；臨床検査；頚部、胸部、腹部及び骨盤の造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャン（又は造影剤アレルギーのある被験者は磁気共鳴画像法［MRI］）；^{18}フルオロデオキシグルコース（FDG）陽電子放射断層撮影（PET）スキャン；骨髄生検；内視鏡検査／消化管生検（消化管病変の疑いのある被験者）；及び患者報告によるアウトカム（5-level EQ-5D version［EQ-5D-5L］及び欧州がん研究・治療機構の生活の質に関する質問票-C30［EORTC QLQ-C30］）などを含めた。造影 CT による頚部、胸部、腹部及び骨盤の撮像は、スクリーニング時、試験中の投与 12、24、36、48 週時、その後は疾患進行、同意撤回、死亡、追跡不能又は試験終了のいずれか早い方まで 24 週間に 1 回行った。スクリーニング時に FDG の高集積がみられた被験者（IRC が確認する）に対しては、PET スキャンを試験中の投与 12、24、36、48、72 週時に行い、完全奏効（CR）又は疾患進行の判定を PET スキャンで確認しなければならないとした。内視鏡検査及び骨髄生検は、スクリーニング時に消化器の病変又は骨髄の病変が確認されているすべての被験者で CR を確認するために必要であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験では約 65 例を組入れる予定とした。合計 68 例を組入れ、全員に対して治験薬を少なくとも 1 回投与した。試験の解析対象集団は安全性解析対象集団（n = 68）、有効性解析対象集団（n = 66）、及び PK 解析対象集団（n = 68）などであった。

診断及び主な選択基準：

MZL（脾臓、節性、及び節外性の各サブタイプを含む）の診断が組織学的に確認され、1 ライン以上の治療をすでに受けており（単剤療法又は化学免疫療法として CD20 を標的にした少なくとも 1 回のレジメンなど）、直近の全身療法で部分奏効（PR）以上を達成できなかったこと又は疾患進行がみられたことが確認されている 18 歳以上の男女を適格とした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブカプセル（1 カプセルあたり 80 mg）160 mg を 1 日 2 回経口投与した。本試験に使用した製剤のロット番号及び各被験者に投与したロット番号の一覧を BGB-3111-214 試験の CSR Appendix 16.1.6 に提示する。

投与期間（治療期間）：

ザヌブルチニブの投与は、疾患進行、許容されない毒性、死亡、同意撤回、又は治験依頼者が試験を終了するまで継続した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

本試験の有効性の主要評価項目は ORR であり、ORR は Lugano 分類に従った IRC の判定による最良総合効果が PR 又は CR であった被験者の割合と定義した。有効性の副次的評価項目は、治験責任医師の判定による ORR；FDG の高集積がみられた被験者サブグループで PET-CT 評価データに基づいた ORR；IRC 及び治験責任医師の判定による PFS、奏効期間及び奏効までの時間；全生存（OS）；治療失敗までの時間；MZL に対する次の治療ラインまでの時間；及び患者報告によるアウトカム（EQ-5D-5L 及び EORTC QLQ-C30）などであった。有効性の探索的評価項目は、米国国立がん研究所研究集会による奏効基準（Cheson et al 1999）に従って IRC が判定した ORR（CR + 未確認 CR + PR）であった。

安全性：

安全性の評価には、有害事象、臨床検査（血液、血清化学、血清たん白質電気泳動、血清免疫グロブリン、凝固、B 型／C 型肝炎検査、及び妊娠検査）、バイタルサイン、身体検査、心電図、心機能（スクリーニング、その後は臨床的に必要な場合）、及び ECOG パフォーマンスステータスなどを含めた。

薬物動態：

集中的 PK プロファイリングのために、中国の一部の治験実施施設で最大 15 例から血液検体をサイクル 1 の投与 1 日目（投与前、及び投与から 0.5、1、2、3、4 及び 6 時間［±15 分］後）及びサイクル 1 の投与 28 日目（投与前、及び投与から 2 時間［±15 分］後）に採取した。スパース PK プロファイリングのために、他の治験実施施設で全被験者から血液検体をサイクル 1 の投与 1 日目（投与前、投与から 2 時間［±15 分］後、及び投与から 4～6 時間後）、及びサイクル 1 の投与 28 日目（投与前、及び投与から 2 時間［±15 分］後）に採取した。

統計手法：

有効性の解析：

有効性解析対象集団は、MZL の診断が確認された安全性解析対象集団のすべての被験者（試験に組入れ、治験薬を 1 回以上投与した被験者）とした。有効性の解析は、有効性解析対象集団を対象として実施した。

<u>有効性の主要解析：</u>

本試験の有効性の主要評価項目は ORR であり、ORR は Lugano 分類に従った IRC の判定による最良総合効果が PR 又は CR であった被験者の割合と定義した。ORR の点推定値及び両側

Clopper-Pearson 95% CI を提示した。正確二項検定を行って、帰無仮説 H_0「ORR=30%」を有意水準 0.025（片側）で検定した。

最良総合効果は、ザヌブルチニブ開始からデータカットオフ日までに記録された最良効果と定義した。ベースライン後の奏効の評価がない被験者（理由を問わない）は、この解析についてはノンレスポンダーと判断した。

更に、米国 FDA の要請があった場合には、CT 評価に基づいて IRC が判定した最良総合効果について感度分析を別に行った。

有効性の副次的解析：

治験責任医師が Lugano 分類に従って判定した ORR を主要評価項目の解析と同じ方法で解析した。FDG の高集積がみられた被験者サブグループの ORR は、PET-CT を使った評価データに基づいて主要評価項目の解析と同じ方法で解析した。PFS は、治験薬初回投与から疾患進行又は死亡（すべての死因）のいずれか早い方まで（月単位）と定義した。IRC の判定による PFS と治験責任医師の判定による PFS を算出した。カプラン・マイヤー法を使用して、PFS の中央値及びその他の四分位値を推定した。両側 95% CI は、一般化 Brookmeyer and Crowley 法で log-log 変換で構成した。一部のランドマーク時点における PFS 率及び対応する 95% CI は、Greenwood の式及び log-log 変換で算出した。PFS のフォローアップ期間は、逆カプラン・マイヤー法で決定した。PFS 解析の打ち切りルールは、FDA の「FDA Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」（2018）に従った。更に、CT の評価のみに基づいて IRC が判定した PFS について感度分析を別に行った。

奏効期間は、奏効（CR 又は PR）の基準に一致する反応がみられた最初の日から、疾患進行又は死亡（すべての死因）（いずれか早い方）の日まで（月単位）と定義した。カプラン・マイヤー法を使用して中央値とその他の四分位値、及び 95% CI を推定した。奏効期間の打ち切りルールは、PFS の打ち切りルールと同じとした。奏効期間の解析は、IRC による判定と治験責任医師による判定に基づいて行った。更に、CT の評価のみに基づいて IRC が判定した奏効期間について感度分析を別に行った。

OS は、治験薬の初回投与日から死亡（すべての死因）まで（月単位）と定義した。データカットオフ時点又は試験を早期に中止した時点（「死亡」以外の理由で試験を中止した被験者）まで生存していた被験者については、データカットオフ日の時点か当該被験者の生存が最後に確認された時点で打ち切った。OS は PFS 解析と同じ方法で解析したが、異なった打ち切りルールを使用した。

奏効までの時間は治験薬初回投与から奏効（PR 又は CR）の基準に一致した最初の日まで（月単位）と定義した。奏効までの時間はレスポンダーのみにつき標本統計量を使用して要約した。奏効までの時間は、IRC による判定と治験責任医師による判定に基づいて解析した。

治療失敗までの時間は、治験薬初回投与から治験薬投与中止（理由を問わない）までと定義した（月単位）。治療失敗までの時間は、治験薬投与を中止しなかった被験者についてはデータカットオフ日で打ち切った。治療失敗までの時間の分布は、PFS 解析と同様にカプラン・マイヤー法で要約した。

次のラインの治療までの時間は、治験薬の初回投与から MZL に対する新たな治療の開始までと定義した（月単位）。次のラインの MZL 治療までの時間は、新しい MZL 治療を受けなかった被験者に対しては試験中止又は最後の連絡時点で打ち切った。次のラインの MZL 治療までの時間は、PFS 解析と同様にカプラン・マイヤー法で要約した。

各評価時点での患者報告によるアウトカム（EQ-5D-5L 及び EORTC QLQ-C30）のスコアとベースラインからの変化は、記述的に要約した。EQ-5D-5L については、各評価時点における 5 ドメインについて各レベルの数及び割合も要約した。

該当する場合は、特定のサブグループについて、主要評価項目及び一部の副次的評価項目を記述的に要約した。

有効性の探索的解析：

IRC が国立がん研究所研究集会による奏効基準（Cheson et al 1999）に従って判定した ORR（CR＋未確認 CR＋PR）を主要評価項目と同じ方法で解析した。

安全性の解析：

安全性解析対象集団には、試験に組入れ、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含め、この解析対象集団を使用して安全性、治験実施計画書からの重大な逸脱、人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性、病歴及び特性、以前の抗がん治療及び既往歴を要約した。

治験薬の投与期間及び投与量は、要約統計量（連続変数については数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値；カテゴリカル変数については数［%］）を使用して要約した。治療下で発現した有害事象の発現率を要約した。特に注目すべき有害事象は、出血、心房細動及び心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症及び貧血と定義した。臨床検査の結果、バイタルサインパラメータ及びこれらのベースラインからの変化を要約統計量で要約した。Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の値及びベースラインからの変化を要約した。ECOG パフォーマンスステータスを各評価時点におけるパフォーマンスステータススコア別の患者の数（割合）として要約した。ベースラインから、ベースライン後最も悪いスコアへのシフト表も提示した。

薬物動態：

PK 解析対象集団には、治験実施計画書及び臨床検査マニュアルに従って、投与後に血漿中ザヌブルチニブ濃度検体が 1 つ以上得られている被験者全員を含めた。集中的 PK データについては、個別及び平均の血漿中ザヌブルチニブ濃度-時間データを要約し、表とグラフの形式で表示した。

要約－結論

内訳：

本試験には 68 例を組入れ、全員に対して治験薬を 1 回以上投与した。本試験のフォローアップ期間の中央値は 28.04 カ月（範囲：1.64～32.89 カ月）であった。

合計 31 例（45.6%）が治験薬投与を中止して BGB-3111-LTE1 試験に移行し、この長期継続試験でザヌブルチニブの投与を継続したが、24 例（35.3%）と 5 例はそれぞれ疾患進行と有害事象のために治験薬投与を中止した。

合計で 55.9%の被験者（長期フォローアップの被験者を含め）が BGB-3111-LTE1 試験に移行した。13 例が死亡した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性：

被験者の年齢中央値は 70 歳（範囲：37～95 歳）であり、27.9%の被験者が 75 歳以上であった。男女別にはほぼ同じ割合で（52.9%、47.1%）、半数以上が白人（58.8%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（85.3%）であった。

有効性の結果：

- 本試験にはいくつかの高リスクの特徴を有する患者集団を組入れた：
  - 患者の 27.9%が 75 歳以上
  - 患者の 36.8%で 1 つ以上の標的病変が 5 cm 超
  - 患者の 32.4%が難治性（すなわち直近の治療での最良効果が安定又は疾患進行）
  - 患者の 38.2%が節性 MZL を有する
- これまで受けた全身療法の数の中央値は 2 であり、患者の 27.9%が 3 ライン以上の全身療法を受けていた。
  - 特に CR を達成した 17 例中 13 例（76.5%）は、フォローアップ奏効期間（中央値：24.84 カ月、範囲：2.86～25.79）後にも無増悪で生存していた。
- IRC の判定による ORR は 68.2%（95% CI：55.56～79.11%）であり、帰無仮説（ORR = 30%）より有意に高く（p<0.0001）、試験の主要評価項目を達成した。CR 率は 25.8%であった。反応は迅速に現れ、奏効までの時間の中央値は 2.79 カ月（範囲：1.7～11.1 カ月）であった。
- IRC の判定による ORR と治験責任医師の判定による ORR の一致率は 89.4%であった。
- IRC の判定による ORR は、粘膜関連リンパ組織（MALT）、節性、及び脾臓の MZL サブタイプでそれぞれ 64.0%、76.0%及び 66.7%、不明なサブタイプの MZL で 50.0%であり、CR 率はそれぞれ 40.0%、20.0%、8.3%、不明なサブタイプの MZL で 25.0%であった。
- 最良効果が PR であった 28 例中 12 例は放射線評価で CR であったが、骨髄検査と内視鏡検査の結果が得られていなかった。治験実施計画書では CR を確認するためにこれらの検査が必要とされていた。
- 奏効は比較的持続的で、24 カ月時点での無事象奏効率は 72.9%と推定された。奏効期間は中央値に達しなかった。レスポンダー45 例中 11 例は、フォローアップ期間（中央値：23.36 カ月）後に進行又は死亡と IRC によって判定された。1 件の死亡が、治験実施計画書に記載されていない抗がん治療を開始した後に生じた。
- 有効性解析対象集団の 66 例中 20 例はフォローアップ時間（中央値 27.40 カ月）後に進行又は死亡したと IRC によって判定された。24 カ月時点での PFS 無事象率は 70.9%と推定され、PFS は中央値に達しなかった。
- IRC の判定によるサブグループ解析では、ORR で評価した治療のベネフィットはすべてのサブグループで全般的に一致していた。いくつかのサブグループでは奏効率が全試験対象集団よりも高く、この中には従来治療に対する反応が乏しいサブグループも含まれていた。具体的には、高い奏効率がみられたサブグループは 75 歳以上（94.4%）、男性（83.3%）、最後の抗リンパ腫治療から 2 年超経過（79.3%）、再発（72.1%）、1 つ以上の標的病変が 5 cm 超（79.2%）、節性 MZL サブタイプ（76.0%）、ステージ IV（70.0%）、リツキシマブ単剤療法による前治療（100.0%）、及びリツキシマブ／シクロホスファミド／ビンクリスチン／プレドニゾロン（RCVP）による前治療（80.0%）の各サブグループであった。全般的に奏効は前治療の影響を受けないと考えられた。

- IRC が CT スキャン所見のみに基づいて判定した ORR は 66.7%（95% CI：53.99～77.80%）、CR 率は 24.2%であった。最良効果が安定であった 16 例の大半では全体の腫瘍量が減少したが、PR 又は CR の基準には一致しなかった。これらの被験者のうち 6 例は疾患進行であった。
  - IRC が CT 所見に基づいて判定した ORR は、MALT、節性及び脾臓 MZL のサブタイプでそれぞれ 64.0%、60.0%、91.7%、不明なサブタイプの MZL で 50.0%であり、CR 率はそれぞれ、36.0%、24.0%、0%、不明なサブタイプの MZL で 25.0%であった。
  - PFS 及び奏効期間は中央値に達しなかった。24 カ月時点での PFS 無事象率は 64.9%（95% CI：51.22～75.57%）と推定された。レスポンダーの合計 66.8%（95% CI：46.4～81.0%）は、最初の奏効後 24 カ月時点で無事象と推定された。

薬物動態の結果：

サイクル 1 の投与 1 日目にザヌブルチニブ 160 mg を単回投与した後、11 例から集中的 PK データを得た。ザヌブルチニブは経口投与後、迅速に吸収され、最高濃度（C_{max}）は 316 ± 120 ng/mL、最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 2 時間であった。ザヌブルチニブは終末相の消失半減期平均 1.3 ± 0.5 時間で消失した。サンプリング期間は 6 時間のみであるため、終末相の半減期の解釈は注意が必要である。0 時間から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}6h}$）の算術平均は 882.1 ± 315.0 ng•h/mL と推定された。検体の取扱いに誤りがあった被験者については投与前と投与から 0.5 時間後時点の血漿中濃度を算出し直し、$AUC_{0\text{-}6h}$ を 868.0 ± 304.3 ng•h/mL とした。この被験者について濃度を変更したのち解析したところ、PK パラメータの要約統計量にほとんど影響はなかった。

単回投与後の被験者間のばらつき（算術変動係数）は C_{max} については 38.1%、$AUC_{0\text{-}6h}$ については 35.7%であった。ばらつきを考慮すると、ザヌブルチニブの曝露量は他の試験における曝露量とほぼ同じであった（BGB-3111-1002 試験の CSR Section 11.4.4：N = 34、0 時間から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}8h}$］は 912.7 ± 564.2 ng•h/mL、C_{max} は 319 ± 217 ng/mL であった）。

安全性の結果：

1 種類以上のレジメンですでに治療を受けている再発又は難治性 MZL 被験者にザヌブルチニブを投与したとき、安全性と忍容性のプロファイルは良好で、治療に対するコンプライアンスも全般的に良好であり、治験薬に関連した有害事象のために投与を中止した被験者はいなかった。

- すべての被験者で少なくとも 1 件の有害事象が生じた。
- 10%以上の被験者で報告された有害事象は、挫傷、点状出血、及び紫斑などの小出血事象（それぞれ 23.5%、4.4%、2.9%）；下痢（22.1%）；便秘（17.6%）；発熱及び関節痛（各 14.7%）；上気道感染（13.2%）；腹痛及び背部痛（各 11.8%）；並びに咳嗽、悪心及び血小板減少症（各 10.3%）であった。
- グレード 3 以上の有害事象が 48.5%の被験者で報告された。最も高頻度で報告されたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（6 例［8.8%］）、COVID-19 肺炎（4 例［5.9%］）、肺炎、下痢及び失神（各 3 例［4.4%］）であった。発熱性好中球減少症の報告はなかった。好中球減少症は投与中断（3 例）及び顆粒球コ

ロニー刺激因子（4 例）で管理された。減量又は投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象はなかった。

- 致死的なアウトカムの有害事象が 5 件生じた（冠動脈疾患の病歴がある被験者 1 例で心筋梗塞、2 例で COVID-19 肺炎、1 例で急性骨髄性白血病、及び 1 例で敗血症性脳症）。
- 重篤な有害事象が 30 例（44.1%）で報告された。2 例以上で報告された重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎（4 例）、肺炎及び発熱（各 3 例）並びに失神及び転倒（各 2 例）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象が 5 例で生じた（COVID-19 肺炎が 2 例、及び心筋梗塞、疾患進行による発熱、敗血性症脳症が各 1 例）。治験責任医師はいずれの事象についても治験薬と関連なしと評価した。
- 有害事象のために減量が必要となった被験者はいなかった。
- 投与中断に至った有害事象が合計 36.8%の被験者で生じた。2 例以上で報告されたものは COVID-19 肺炎（4 例）；好中球減少症（3 例）、下痢、下気道感染、肺炎、発熱、失神及び扁桃炎（各 2 例）であった。
- 出血事象が 41.2%の被験者で報告された。抗凝固薬を併用していた 1 例で大出血（胃腸出血）が生じたが、ほとんどの出血事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。治験薬の投与中止に至った出血事象はなかった。合計 40.0%の被験者が抗血栓薬を併用していた。
- 心房細動の既往があった 1 例で、治験薬の最終投与から 21 日後にグレード 3 の心房細動が生じ重篤性の基準に一致したが、治験薬との関連はないと評価された。1 例でグレード 2 の心房粗動が生じ重篤であったが、投与の変更又は中止には至らず、治験薬との関連ありと評価された。
- 二次原発悪性腫瘍（皮膚癌を含む）が 5 例で報告された（基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌及び皮膚基底細胞癌［同じ被験者での報告］、再発膀胱癌及び前立腺癌［同じ被験者での報告］、甲状腺乳頭癌、及び急性骨髄性白血病）。皮膚癌と診断された 2 例は皮膚癌の既往があり、甲状腺乳頭癌の 1 例は甲状腺腫瘤の既往があり、急性骨髄性白血病の 1 例はアルキル化剤による化学療法の治療歴があり、膀胱癌の 1 例は疾患再発があり手術中に前立腺癌が偶然発見された。
- 特に注目すべき有害事象の中で最も高頻度のカテゴリーは感染症であった（55.9%の被験者）。グレード 3 以上の感染症は 15 例（22.1%）で報告され、上記のように感染症 2 件は致死的な転帰であった（いずれも COVID-19 肺炎の合併症）。
- 血小板減少症、好中球数減少症及び貧血の有害事象がそれぞれ 11 例、11 例、4 例で報告された。ほとんどの血球減少症は無症候性であり、治療を制限するものではなかった。
- 1 例で心室性期外収縮（グレード 2）が生じたが同日消失し、治験薬と関連があると評価されたが、治験薬の投与中止又は調節は必要ではなかった。
- 臨床検査データを解析したところ、新たな安全性シグナルはなかった。
- Hy’s Law の症例はなかった。
- 安全性データは全体としてザヌブルチニブについて既知の安全性プロファイル、及び再発又は難治性 MZL 患者の臨床経過と一致していた。

全体的な結論：

全身療法が必要な再発又は難治性 MZL で、化学療法の対象とならない又は以前の化学免疫療法が失敗した患者では、治療選択肢が限られている。ほぼ全員で、適切な奏効が得られない、又は薬剤抵抗性又は許容されない毒性が生じるため再発が生じる。こうした状況から、より効果的で毒性の低いレジメンに対するニーズがある。

ザヌブルチニブは強力で特異性が高く、不可逆的な BTK 阻害薬である。ザヌブルチニブの作用機序はイブルチニブと類似しているが、イブルチニブと比べて特定の薬理学的利点、特により高い全身曝露量とより高い BTK 選択性を達成するように開発されている。これらの特性によって、BTK 阻害薬に対して感受性のある、MZL などの B 細胞性腫瘍で奏効がより深くなり、安全性と忍容性も向上している。

BGB-3111-214 試験の主要解析では、ORR は帰無仮説（ORR = 30%）より有意に高く（$p<0.0001$）、IRC の判定による ORR の改善という主要評価項目を達成した（Opat et al 2020）。フォローアップ（中央値：2 年超）を行って更新した解析では、高い ORR と、24 カ月の奏効率が 72.9%で患者アウトカムも良好であり、24 カ月時点での次のラインの治療までの率は 74.5%（中央値に達していない）及び 24 カ月時点での PFS 率は 70.9%（中央値に達していない）であることが示され、奏効の持続性が確認された。

全体的な安全性データはザヌブルチニブについて既知の安全性プロファイル、及び再発又は難治性 MZL 患者の臨床経過と一致していた。

結論として、この更新した解析（追加のフォローアップ期間は 1 年超）で、再発又は難治性 MZL 患者におけるザヌブルチニブのリスク・ベネフィットプロファイルは良好であることが確認された。

15.2. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 22、表 23、及び表 46 に提示する。

表 22： 死亡の一覧（BGB-3111-214 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Age (years)	Sex	Race	Treatment Start Date	Treatment End Date (Study Day)	Date of Disease Progression by Investigator (Study Day)	Date of Next Line of Anti-cancer Therapy (Study Day)	Date of Death (Study Day)	Cause of Death
[redacted]	7[redacted]	F	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (168)	[redacted]20[redacted] (169)	[redacted]20[redacted] (196)	[redacted]20[redacted] (763)	OTHER: CHRONIC RESPIRATORY FAILURE
[redacted]	6[redacted]	M	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (476)			[redacted]20[redacted] (488)	ADVERSE EVENT
[redacted]	5[redacted]	F	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (83)	[redacted]20[redacted] (83)	[redacted]20[redacted] (98)	[redacted]20[redacted] (596)	OTHER: ACUTE MYELOID LEUKEMIA
[redacted]	9[redacted]	F	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (83)	[redacted]20[redacted] (78)	[redacted]20[redacted] (105)	[redacted]20[redacted] (194)	INDETERMINATE
[redacted]	7[redacted]	M	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (171)	[redacted]20[redacted] (161)	[redacted]20[redacted] (214)	[redacted]20[redacted] (313)	INDETERMINATE
[redacted]	7[redacted]	F	NOT REPORTED	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (427)	[redacted]20[redacted] (444)	[redacted]20[redacted] (464)	[redacted]20[redacted] (808)	INDETERMINATE
[redacted]	5[redacted]	M	NOT REPORTED	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (431)			[redacted]20[redacted] (471)	ADVERSE EVENT
[redacted]	8[redacted]	F	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (217)	[redacted]20[redacted] (163)		[redacted]20[redacted] (421)	DISEASE UNDER STUDY
[redacted]	5[redacted]	M	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (373)			[redacted]20[redacted] (503)	ADVERSE EVENT
[redacted]	7[redacted]	M	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (711)			[redacted]20[redacted] (757)	ADVERSE EVENT

Patient ID	Age (years)	Sex	Race	Treatment Start Date	Treatment End Date (Study Day)	Date of Disease Progression by Investigator (Study Day)	Date of Next Line of Anti-cancer Therapy (Study Day)	Date of Death (Study Day)	Cause of Death
[redacted]	7[redacted]	F	WHITE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (78)	[redacted]20[redacted] (56)	[redacted]20[redacted] (79)	[redacted]20[redacted] (85)	ADVERSE EVENT
[redacted]	6[redacted]	M	ASIAN	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (26)	[redacted]20[redacted] (25)	[redacted]20[redacted] (50)	[redacted]20[redacted] (491)	INDETERMINATE
[redacted]	7[redacted]	M	ASIAN	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] (108)			[redacted]20[redacted] (109)	ADVERSE EVENT

Source: Listing 16.2.7.4 in BGB-3111-214 clinical study report. Data cutoff: 04MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Notes: Age is age at Informed Consent.

表 23： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-214 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID/ Age (years)/ Sex	SOC/PT/ VT	AE Start Date/ (Study Day)/ AE Stop Date/ (Study Day) [a]	TEAE/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Outcome	Other Action Taken [b]	Date of Next Line of Anti-cancer Therapy (Study Day)	Date of Death (Study Day)	COVID-19 Related
[redacted]/6[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]/ (468)/ [redacted]20[redacted]/ (488)	Y/5/ Not Related	Multiple (Drug Withdrawn, Drug Interrupted)/ Fatal	2		[redacted]20[redacted] (488)	Y
[redacted]/5[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]/ (448)/ [redacted]20[redacted]/ (471)	Y/5/ Not Related	Drug Withdrawn/ Fatal	2,3		[redacted]20[redacted] (471)	Y
[redacted]/5[redacted]/M	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）/ 急性骨髄性白血病/ ACUTE MYELOID LEUKEMIA	[redacted]20[redacted]/ (351)/ [redacted]20[redacted]/ (502)	Y/4/ Not Related	Dose Not Changed/ Fatal	1,2		[redacted]20[redacted] (503)	N
		[redacted]20[redacted]/ (503)/ [redacted]20[redacted]/ (503)	Y/5/ Not Related	Dose Not Changed/ Fatal	1,2		[redacted]20[redacted] (503)	N
[redacted]/7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ 敗血症性脳症/ SEPSIS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY	[redacted]20[redacted]/ (724)/ [redacted]20[redacted]/ (757)	Y/5/ Not Related	Drug Withdrawn/ Fatal	2		[redacted]20[redacted] (757)	N
[redacted]/7[redacted]/F	一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群/ MULTI ORGAN FAILURE	[redacted]20[redacted]/ (85)/ [redacted]20[redacted]/ (85)	N/5/ Not Related	Not Applicable/ Fatal		[redacted]20[redacted] (79)	[redacted]20[redacted] (85)	N
[redacted]/7[redacted]/M	心臓障害/ 心筋梗塞 MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]/ (109)/ [redacted]20[redacted]/ (109)	Y/5/ Not Related	Drug Withdrawn/ Fatal	2		[redacted]20[redacted] (109)	N

Source: Listing 16.2.7.3 in BGB-3111-214 clinical study report. Data cutoff: 04MAY2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event; VT, verbatim term.

Notes: Age is age at Informed Consent.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE Version 4.03.
[a] If AE stop date is missing and the ongoing variable in adverse events dataset is yes, please put “Ongoing” after adverse events start date and day.
[b] Other action taken: 1 = blood products transfusion, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure or surgery, 4 = Other.

16. BGB-3111-304 試験（評価資料）

16.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene, Ltd. c/o BeiGene USA, Inc.	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*
製品名： ザヌブルチニブ		
有効成分名： ザヌブルチニブ		

治験の標題：
未治療の慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫の患者を対象として、BGB-3111 とベンダムスチン＋リツキシマブを比較する、国際共同、非盲検、無作為化第 3 相臨床試験

治験責任医師： [redacted], MD. Peter MacCallum Cancer Centre, St. Vincent's Hospital.
治験担当医師：治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-304 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する（データカットオフ日は 2022 年 10 月 31 日）。

治験実施施設：
本試験は、14 カ国と 1 地域（オーストリア、オーストラリア、ベルギー、フランス、イタリア、スペイン、チェコ、ポーランド、スウェーデン、英国、ロシア、米国、中国、ニュージーランド及び台湾）の治験実施施設 153 カ所で実施した。

公表文献（参考文献）：
本試験に関連のある公表文献の一覧を BGB-3111-304 試験の CSR Appendix 16.1.11 に提示する（データカットオフ日は 2022 年 10 月 31 日）。

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の患者の無作為化日：2017 年 10 月 31 日 最後の患者の終了日：データカットオフ（2022 年 10 月 31 日）時点で継続中	第 3 相

目的：
コホート 1（del[17p]のない被験者）において、ザヌブルチニブ（BGB-3111、A 群）とベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R、B 群）の間で比較した有効性及び安全性の目的：

主要目的：

- コホート 1 の投与群間で、独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）に基づいて有効性を比較する。

副次的目的：

- コホート 1 の A 群と B 群の間で以下に基づいて有効性を比較する：
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による全奏効率
  - 全生存

- 独立中央判定及び治験責任医師の判定による奏効期間
- 治験責任医師の判定による PFS
- 患者報告アウトカム

- 中国の実施施設におけるコホート 1/1a の被験者から得たデータを併合し、以下に基づいて A 群と B 群の間で有効性を比較する：
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による PFS
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による全奏効率
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による奏効期間
- C 群としてコホート 2（del[17p]を有する被験者）における有効性を以下に基づいて評価する：
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による全奏効率
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による PFS
  - 独立中央判定及び治験責任医師の判定による奏効期間
- D 群としてコホート 3（del[17p]又は病原性 TP53 変異体を有する被験者）における有効性を以下に基づいて評価する：
  - 治験責任医師の判定による全奏効率
  - 治験責任医師の判定による PFS
  - 治験責任医師の判定による奏効期間
  - D 群における様々な時点での微小残存病変検出不能（感度< 10^{-4}）
- コホート 1 の投与群間で安全性を比較する
- 中国の実施施設で参加したコホート 1/1a の被験者を併合し、安全性を投与群間で比較する
- コホート 2（C 群）における安全性を要約する
- コホート 3（D 群）における安全性を要約する
- ザヌブルチニブの薬物動態を評価する（A 群と C 群）
- ザヌブルチニブとベネトクラクスの薬物動態を評価する（D 群）

探索的目的：

- 以下について評価する：
  - 治験責任医師の判定による無増悪生存期間 2（A 群、B 群、及び C 群）
  - 予後予測因子、効果予測因子、及び再発予測因子となる可能性のあるバイオマーカー
  - 中国の実施施設で参加したコホート 1/1a の被験者を併合し、このプールにおける全生存
  - 中国の実施施設で参加したコホート 1/1a の被験者を併合し、このプールにおける患者報告アウトカム
  - コホート 2 における全生存
  - コホート 2 における患者報告アウトカム
  - コホート 3 における全生存
  - コホート 3 における患者報告アウトカム

- コホート 3 においてザヌブルチニブ及び／又はベネトクラクスを中止した後に、検出可能な微小残存病変が再発するまでの時間

- 以下の項目を検討する：
  - コホート 1/1a における医療資源の使用
  - コホート 2 における医療資源の使用
  - コホート 3 における医療資源の使用

治験方法：

BGB-3111-304 試験（SEQUOIA）は、未治療の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）で 17p 欠失がない患者（コホート 1）を対象として、ザヌブルチニブとベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R）を比較する非盲検、無作為化第 3 相臨床試験である。

有効性の主要評価項目は、コホート 1 における独立中央判定による PFS である。疾患反応は、CLL については 2008 年の慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会（iwCLL）ガイドライン（Hallek et al 2008）に投与と関連のあるリンパ球増加症に関する修正［Cheson et al 2012］を加えたもの、SLL については非ホジキンリンパ腫に関する Lugano 分類［Cheson et al 2014］に従って評価する。

本試験には次のコホートも追加した：

- コホート 1a：このコホートは、中国人集団における更なる解析を支持するために、中国の治験実施施設で組入れた被験者とした。この患者集団はその他の点ではコホート 1 と同じであり、被験者はザヌブルチニブ又は B+R に無作為化した。コホート 1a はコホート 1 の被験者数が目標に達した時点で組入れを開始した。あらかじめ定めたコホート 1a の有効性解析は完了した。2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日時点で、コホート 1a から得たデータとコホート 1 とコホート 2 からの報告は一貫している。
- コホート 2：17p 欠失の染色体異常がありリスクが高い CLL/SLL 被験者：この患者集団はその他の点ではコホート 1 と同じであり、被験者はザヌブルチニブ投与に割付けた。組入れはコホート 1 の組入れと同時に行い、コホート 2 についてあらかじめ定めた被験者数に達するまで継続された。
- コホート 3：17p 欠失の染色体異常がありリスクが高い CLL/SLL 被験者：この患者集団は全般にコホート 1 と同じであるが、ワルファリンによる治療を継続する必要がある患者は除外した点が異なる。リスクが高い染色体異常のない患者も組入れた。コホート 3 は、コホート 2 であらかじめ規定された被験者数に達した後、一部の国及び実施施設で組入れを開始した：患者にはザヌブルチニブ＋ベネトクラクスの併用療法が行われている。コホート 3 は 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ時点で継続していたので、コホート 3 のデータは本資料には含まれていない。

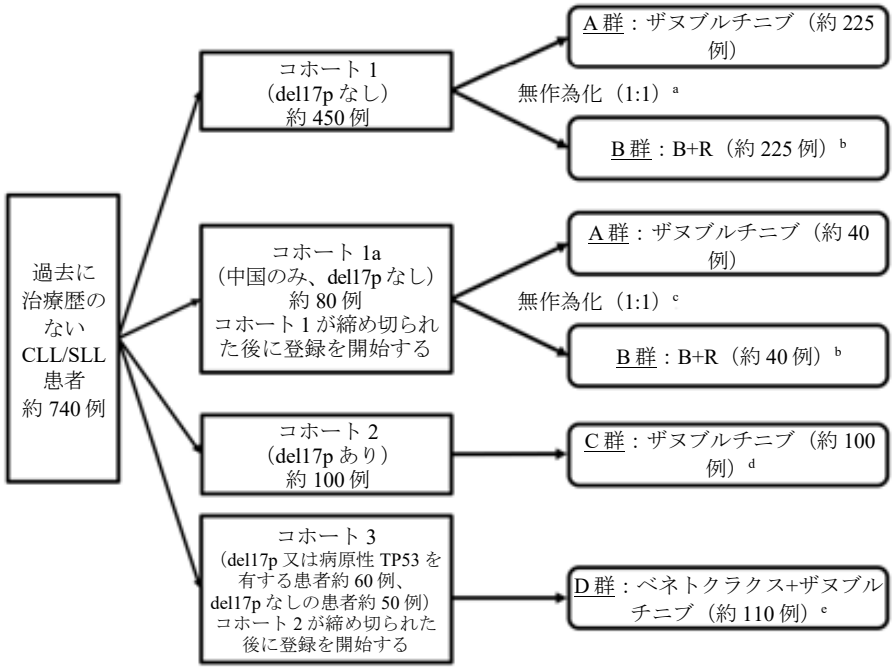
17p 欠失の有無は、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）を使用して中央検査室で評価した。

本試験には次の期間を含めた：スクリーニング；治療；治療後フォローアップ（疾患進行が確認された日まで）、及び長期フォローアップ（生存状態の確認を含む）。

無作為化は中央で行い、コホート 1/1a の被験者を次の治験薬投与のいずれかに（1:1）の割合で割付けた：

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

コホート 2 の患者（C 群）にはザヌブルチニブを投与した。



略語：B+R = ベンダムスチン＋リツキシマブ；CLL = 慢性リンパ性白血病；SLL = 小リンパ球性リンパ腫
a コホート 1 の無作為化は、年齢（65 歳未満 vs.65 歳以上）、Binet 分類（C vs. A 又は B）、IGHV 変異状態（変異あり vs. 変異なし）、及び地理的地域（北米 vs. 欧州 vs. アジア太平洋）に基づいて層別化した。
b B 群の患者は、独立中央判定で疾患進行が確認された場合には次のラインとしてザヌブルチニブにクロスオーバーすることが可能であった。
c コホート 1a についてもコホート 1 と同じ無作為化層別因子を使用して層別化した（ただし地理的領域の因子を除く）。
d コホート 2（C 群）への組入れは、C 群で予定被験者数（約 100 例）に達した時点で締め切られた。
e コホート 3（D 群）への組入れは、C 群への組入れが締め切られた後、一部の国／治験実施施設で開始された。D 群への組入れは、D 群で予定被験者数に達した時点で締め切られた。2021 年 9 月 22 日付の治験実施計画書修正版 5.0 では、コホート 3（D 群）の del(17p)又は病原性 TP53 を有する患者の被験者数が約 80 例から約 60 例に変更され、追加として del(17p)陰性患者約 50 例がコホート 3 に組入れられるようになった。

被験者数（計画時及び解析時）：

予定被験者数：

コホート 1 には約 450 例を無作為化する予定とした。

- コホート 1a：予定被験者数は約 80 例
- コホート 2：予定被験者数は約 100 例
- コホート 3：予定被験者数は約 110 例

解析被験者数：

コホート 1 に 479 例を組入れ、ザヌブルチニブ群（241 例、A 群）又は B+R 群（238 例、B 群）に無作為化した。

- コホート 1a：80 例を無作為化した
- コホート 2：111 例を組入れた
- コホート 3：del(17p)陽性患者 60 例、del(17p)陰性患者 50 例を組入れた

診断及び主な選択基準：

本試験に組入れる成人患者（18 歳以上）は CD20 陽性 CLL 又は SLL の確定診断があり、治療が必要とされていなければならないとし、治療の必要性は以下の少なくとも 1 項目に該当する場合とした：進行性骨髄不全；広範囲、進行性、又は症候性の脾腫；広範囲、進行性又は症候性のリンパ節腫脹；倍加時間が速い進行性リンパ球増加症；又は全身症状。

また同意取得時に 65 歳以上である、又は 65 歳未満の場合には次の 1 項目以上に基づきフルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブ（FCR）ベースの化学免疫療法が適していない必要があった：Cumulative Illness Rating Scale（CIRS）スコア 6 超、クレアチニンクリアランス 70 mL/min 未満、又は重篤な感染症の既往及び／又は過去 2 年間に複数の感染症の既往。また、測定可能な疾患を有している、CLL/SLL に対する全身治療歴がない（1 レジメンの治療を受けたが、14 日間未満で中断されていれば適格とした）、前リンパ球性白血病又はリヒター転化の既往がない、現在活動性の臨床的に重大な心血管疾患がない、及び活動性 B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV を含む活動性の感染症がないなどの要件も求められた。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブ 160 mg（80 mg カプセル 2 個）を 1 日 2 回、連日経口投与。

個別の被験者に投与した治験薬のロット番号は、BGB-311-304 試験の CSR Appendix 16.1.6 に提示する（データカットオフ日は 2022 年 10 月 31 日）。

投与期間（治療期間）：

試験中は、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終了のいずれかの時点まで、治験薬を連日投与した。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ベンダムスチンは 6 サイクルにわたり各サイクルの最初の 2 日間、90 mg/m^2/day を静脈内投与した。

リツキシマブはサイクル 1 に 375 mg/m^2、サイクル 2～6 に 500 mg/m^2 を静脈内投与した。

評価基準：

有効性：

反応は、CLL については iwCLL 基準（Hallek et al 2008）に治療関連のリンパ球増加症に関する修正［Cheson et al 2012］を加えたもの、SLL については非ホジキンリンパ腫に関する Lugano 分類（Cheson et al 2014）に従って評価した。

主要評価項目は、独立中央判定による PFS とした。奏効の評価は独立判定委員会（IRC）が盲検下で行い、治験責任医師も評価を行った。奏効パラメータは、リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫、血中リンパ球数、脊髄穿刺／生検、血小板数、ヘモグロビンレベル及び好中球数などとした。

EQ-5D-5L 及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 を使用した患者報告アウトカムも評価した。

安全性：

安全性の評価には、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などを含めた。重症度の評価は、非血液学的有害事象については有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE） v.4.03、血液学的毒性については Grading Scale for Hematologic Toxicity in CLL

Studies（Hallek et al 2008）に従った。安全性データは独立データモニタリング委員会（DMC）が定期的に検討した。

薬物動態：

A 群（コホート 1/1a）と C 群に割付けた全被験者からスパース薬物動態（PK）検体を採取し、血漿中ザヌブルチニブ濃度を評価した。

バイオマーカー解析：

CLL/SLL の特性は、予後良好に関連のある変異（del[13q]及び免疫グロブリン重鎖可変領域［*IGHV*］の変異）、又は予後不良に関連のある変異（del[17p]、del[11q]、未変異 *IGHV*、*TP53*、*ATM* 及び *NOTCH1* の変異など）を検査して解析した。

統計手法：

解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団には、本試験に組入れ、双方向自動応答技術（IRT）システムで投与群に割付けたすべての被験者を含めた。ITT 解析対象集団は、コホート 1 とコホート 1a の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には、用量を問わず治験薬投与を行ったすべての被験者を含めた。被験者は実際に受けた治療に対応する投与群に含めた。安全性解析対象集団はすべての安全性解析に使用した。
- Per-Protocol 解析対象集団には、用量を問わず治験薬投与を行い、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者を含めた。Per-Protocol 解析対象集団からの除外基準は主要解析のためのデータベースロックまでに決定し、記録した。

主要評価項目

主要評価項目はコホート 1 における独立中央判定による PFS とした。PFS は、無作為化から疾患進行が最初に記録された日又は死亡のいずれか早いほうまでの時間までと定義し、CLL 被験者については iwCLL2008 ガイドライン（治療関連のリンパ球増加症に関する修正及び治験実施計画書の奏効基準で規定したその他の修正を伴う）、SLL 被験者については非ホジキンリンパ腫に関する Lugano 分類に従って評価した。

主要推論では、独立中央判定による PFS を ITT 解析対象集団のコホート 1 の 2 群間で比較し、IRT による無作為化時の層別因子（年齢［65 歳未満 vs. 65 歳以上］、Binet 分類［C vs. A 又は B］、及び *IGHV* 変異状態［変異あり vs. 変異なし］）で層別化したログランク検定を使用した。

コホート 1 において PFS に関し、次の帰無仮説及び対立仮説を使用して、B 群に対する A 群の優越性を検定した：

H_0：ハザード比（HR）（A 群／B 群）= 1

H_a：HR（A 群／B 群）< 1

HR 及び HR の両側 95% CI は、層別化 Cox 回帰モデルで推定した。各群の PFS の分布（12 カ月と 24 カ月など一部の時点について PFS 中央値と PFS 率を含む）は、カプラン・マイヤー法で推定した。

主要解析における PFS の打ち切り規則は、米国食品医薬品局（FDA）の業界向けガイダンス、抗がん剤及び生物製剤の承認のための臨床試験エンドポイント（2018）に従って設定した。

- ベースライン後の腫瘍評価が得られていない被験者は無作為化時点で打ち切り

- 解析時に疾患進行又は死亡がなかった被験者は最後の腫瘍評価時点で打ち切り
- 疾患進行が確認される前に追跡不能となった被験者は、最後の腫瘍評価時点で打ち切り
- 新しい CLL/SLL 抗がん治療を開始した被験者は、新しい治療法導入前の最後の腫瘍評価時点で打ち切り
- 2 回以上連続して疾患評価が得られておらず、その直後に疾患進行が生じた又は死亡した被験者は、疾患評価が得られている期間の最後の腫瘍評価時点で打ち切り

主な副次的評価項目

治験責任医師の判定による PFS、ORR 及び奏効期間を独立中央判定による判定の解析と同じ方法で解析した。

- ORR：ORR は、各投与群で部分奏効（PR。リンパ球増加症を伴う部分奏効を含む）以上を達成した被験者の粗割合として推定した。関連する 95% Clopper-Pearson CI を投与群別に算出した。オッズ比（及び 95% CI）（相対治療効果の尺度）は、層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法で推定した。
- OS：OS についても PFS と同じ方法で、投与群間で比較した。
- 奏効期間：奏効期間の分布（中央値及びその他の四分位数を含む）を投与群別にカプラン・マイヤー法で推定した。
- 患者報告アウトカムは、EORTC QLQ-C30 質問紙及び EQ-5D-5L 質問紙で測定した。スコア及びスコアのベースラインからの変化を要約し、2 投与群間で比較した。

安全性の解析

薬剤への曝露は投与群別及び治験薬別に要約し、期間、用量及び dose intensity を含めた。

有害事象は、治験薬投与期間と治験薬投与期間終了後を合わせて要約し、また、重篤な有害事象、死亡、治療下で発現したグレード 3 以上の有害事象、治療下で発現した投与と関連のある有害事象、治療下で発現して投与中止、減量又は投与中断に至った有害事象も要約した。特に注目すべき有害事象については、カテゴリーと基本語別に要約した。特に注目すべき有害事象には、出血及び大出血、心房細動及び心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症及び血球減少症などを含めた。

薬物動態解析

血液検体を採取し、血漿中ザヌブルチニブ濃度を測定して PK を解析した。

要約－結論（データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）

予定された PFS の中間解析のデータカットオフ日（2021 年 5 月 7 日）までに収集したデータの解析結果を以下に要約する。

コホート 1

2017 年 10 月 31 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに 479 例を無作為化した。内訳はザヌブルチニブ群が 241 例、B+R 群が 238 例であった。無作為化したが治験薬の投与は行わなかった被験者は 12 例で、内訳はザヌブルチニブ群が 1 例、B+R 群が 11 例であった。

ザヌブルチニブ群では 34 例（14.1%）が治験薬投与を中止した。B+R は期間固定の治療であり、データカットオフ日時点ではすべての被験者が投与を中止／完了していた。

試験を中止した被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも低く（22 例［9.1%］vs. 36 例［15.1%］）、いずれの群でも最も高頻度の中止理由は死亡で、それぞれ 16 例（6.6%）と 14 例（5.9%）であった。

コホート 1 の ITT 解析対象集団では、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、全般に両群（いずれも del[17p]を有しない被験者）の間でバランスがとれていた。ザヌブルチニブ群では B+R 群に比べ白人被験者の割合がやや高かった（91.7% vs. 86.6%）。年齢中央値はいずれの群でも 70 歳であり、65 歳以上の被験者の割合はほぼ同等（81.3% vs. 80.7%）であったが、75 歳以上の被験者の割合はザヌブルチニブ群のほうが B+R 群よりもやや高かった（26.1% vs. 22.3%）。

既往歴及び病歴は全般に両群の間でバランスが取れており、感染症および寄生虫症の病歴のある被験者の割合も両群でほぼ同じであった（ザヌブルチニブ群で 29.9%、B+R 群で 29.0%）。

コホート 2

コホート 2 には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの間に 111 例を組入れ、ザヌブルチニブを投与した。

データカットオフ日時点では多くの被験者が治験薬投与を継続していたが、18 例（16.2%）は治験薬を中止していた。

最も高頻度の試験中止理由は死亡（8 例［7.2%］）であり、被験者の申し出は 1 例（0.9%）であった。

コホート 2 のザヌブルチニブ群（del[17p]あり）とコホート 1 のザヌブルチニブ群（del[17p]なし）の間では、地理的地域を除き、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は全般にほぼ同じであった。コホート 2 のザヌブルチニブ群はコホート 1 のザヌブルチニブ群と比べると、アジア太平洋地域で組入れた被験者が多かった（47 例［42.3%］vs. 33 例［13.7%］）。

有効性の結果：

コホート 1

本試験は主要評価項目を達成し、ザヌブルチニブは未治療 CLL 又は SLL の治療薬として有効であることが示された。コホート 1 では、本試験でのフォローアップ期間（中央値 26.1 カ月）の中で、独立中央判定による PFS はザヌブルチニブ群が B+R 群に対し優越性を示し、PFS はザヌブルチニブ群では中央値に至らなかったが、B+R 群では 33.7 カ月であった。この結果は片側 p 値<0.0001 と統計的に有意で、ハザード比は 0.42（95% CI：0.28～0.63）であった。

コホート 1 における独立中央判定による PFS の結果及び副次的評価項目の結果は、ザヌブルチニブが未治療 CLL 又は SLL の治療薬として有効であることを以下のとおり支持する：

- 独立中央判定による ORR はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高く（94.6%［95% CI：91.0～97.1］vs. 85.3%［95% CI：80.1～89.5］）、オッズ比は 3.162（95% CI：1.608～6.220）であった。治験責任医師の判定による ORR もザヌブルチニブ群の方が高く（97.5%［95% CI：94.7～99.1］vs. 88.7% ［95% CI：83.9～92.4］）、オッズ比は 5.220（95% CI：2.084～13.076）であった。
- いずれの群でも OS は中央値に至らず、24 カ月無事象率はほぼ同じであった（ザヌブルチニブ群で 94.3%［95% CI：90.4～96.7］、B+R 群で 94.6%［95% CI：90.6～96.9］）。

- 主要評価項目（PFS）の独立中央判定による解析結果は、PFS に関する複数の感度分析でも支持された。
- ハイリスクサブグループにおいても、独立中央判定による PFS はザヌブルチニブ群の方が長く、del(11q)を有する被験者又は IGHV に変異がない被験者など、治療が困難なサブグループにおけるハザード比はそれぞれ 0.21［95% CI：0.09～.50］と 0.24［95% CI：0.13～0.43］であった。
- 独立中央判定と治験責任医師の判定による PFS の結果は一致率が高く、ハザード比はそれぞれ 0.42（95% CI：0.28～0.63）と 0.42（95% CI：0.27～0.66）であった。
- 患者報告アウトカム：
  - 健康関連の生活の質についても、ザヌブルチニブ群の方が大きな改善がみられた。患者報告アウトカムの報告について、B+R 群と比較してベースラインから投与 24 週時までの変化の最小二乗（LS）平均値は、全般的健康／生活の質（GHS/QoL）（4.9［95% CI：0.9～9.0］）、身体機能（3.5［95% CI：0.6～6.5］）、役割機能（4.1［95% CI：-0.7～9.0］）、疲労（-4.4［95% CI：-8.9～0.1］）、悪心／嘔吐（-4.3［95% CI：-6.8～-1.9］）、及び下痢（-5.7［95% CI：-9.5～-2.0］）であった。投与 12 週時における疼痛について 2 群間の差は 4.5（95% CI：0.0～9.0）と有意であったが、投与 24 週時は有意ではなかった。
  - EQ-5D-5L の視覚的アナログスケール（VAS）の改善は、ザヌブルチニブ群と B+R 群でほぼ同じであり、投与 12 週時ではそれぞれ 4.3（15.17）と 3.5（17.20）、投与 24 週時では 4.5（16.48）と 4.9（18.67）であった。
- 有害事象による治療終了（EOT）を中間事象（ICE）とした PFS 解析

  SAP に規定した主要解析及び感度分析では、有害事象による投与中止は治療方針ストラテジーに従って扱った。このストラテジーでは、ICE の発生にかかわらず PFS を定義した。複合ストラテジー及び仮想ストラテジーを使用した 2 種類の感度分析を追加で行った。
  - 複合ストラテジーでは、ザヌブルチニブ群では 36 事象（14.9%）、B+R 群では 86 事象（36.1%）があった。PFS は、ザヌブルチニブ群では中央値に至らず、B+R 群では 28.6 カ月であり、層別化ハザード比は 0.33（95% CI：0.23～0.49）、片側層別化ログランク検定の p 値<0.0001 であった。
  - 仮想ストラテジーでは、ザヌブルチニブ群では 24 事象（10.0%）、R+B 群では 59 事象（24.8%）があった。PFS は、ザヌブルチニブ群では中央値に至らず、B+R 群では 33.7 カ月であり、層別化ハザード比は 0.31（95% CI：0.19～0.50）、片側層別化ログランク検定の p 値は<0.0001 であった。

<u>コホート 2</u>

- コホート 2 のザヌブルチニブ群では、PFS に関するフォローアップ期間（中央値 27.9 カ月）の間、独立中央判定による PFS は中央値に至らず、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 93.6%、88.9%及び 84.9%であった。治験責任医師の判定による PFS も中央値に至らず、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 94.5%、87.0%及び 82.6%であった。
- ザヌブルチニブ群では、IRC の判定による ORR は 90.0%（95% CI：82.8～ 94.9）、完全奏効（CR）／血液学的回復が不完全な完全奏効（Cri）率は 6.4%（95% CI：2.6～12.7）、治験責任医師の判定による ORR は 96.4%（95% CI：91.0～99.0）、CR/Cri 率は 9.1%（95% CI：4.4～16.1）であった。

- ザヌブルチニブ群ではフォローアップ期間（中央値 30.4 カ月）の間 OS は中央値に至らず、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 96.4%、93.6%及び 90.7%であった。ほとんどの患者はデータカットオフ日の時点で生存しており打ち切られた。
- データカットオフ時点で、ザヌブルチニブ群のレスポンダーは 99 例で、事象が報告されたレスポンダー10 例のうち、疾患進行が報告された被験者は 10 例、死亡が報告された被験者はいなかった。奏効期間のフォローアップ期間の中央値は 25.1 カ月であった。コホート 2 のザヌブルチニブ群では、18 カ月と 24 カ月時点での無事象率はそれぞれ 93.8%と 91.6%であった。

安全性の結果：

未治療 CLL/SLL の治療薬としてのザヌブルチニブは忍容性良好で安全であった。安全性プロファイルは以前の試験と一貫していた。特にザヌブルチニブ群で見られた心房細動又は心房粗動の割合は対照薬群である B+R 群とほぼ同じであり、いずれの群でも心室性不整脈の報告はまれで、突然死の報告はなかった。本試験の B+R 群でみられた安全性プロファイルは、本患者集団を対象としてこれまでに B+R について行われた Alliance A041202 試験（Woyach et al 2018）などで報告されているプロファイルとほぼ同じであった。コホート 1 の安全性解析対象集団では、全体の治療期間中央値は、ベンダムスチン、リツキシマブ及びザヌブルチニブでそれぞれ 5.52 カ月、5.59 カ月及び 26.07 カ月、相対用量強度の中央値は 96.46%、98.74%及び 98.00%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも数値的に小さかった（8.3% vs. 13.7%）。

特に記載のない限り、以下で検討した有害事象は治療下で発現した有害事象と投与後（治験薬投与期間終了後に生じた有害事象）を合わせている。

安全性の結果は以下のとおりである：

全体の有害事象

コホート 1

- 有害事象の発現率はザヌブルチニブ群と B+R 群で全般にほぼ同じであり、経口投与のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬で予想される発現率及び静脈内投与化学療法レジメンで予想される発現率であった。少なくとも 1 件の有害事象が生じた被験者は、B+R 群（B 群）で 218 例（96.0%）、ザヌブルチニブ群（A 群）で 224 例（93.3%）であった。
- 10%以上の被験者で報告され、群間差が 5 ポイント以上でザヌブルチニブ群の方が B+R 群より発現率が高かった最も高頻度の有害事象は、上気道感染（ザヌブルチニブ群で 17.1%、B+R 群で 11.9%）であった。
- 10%以上の被験者で報告され、群間差が 5 ポイント以上で B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも発現率が高かった最も高頻度の有害事象は、悪心（ザヌブルチニブ群で 10.0%、B+R 群で 32.6%）、発熱（7.1% vs. 26.4%）、嘔吐（7.1% vs. 14.5%）、発疹（10.8% vs. 19.4%）、注入に伴う反応（0.4% vs. 18.9%）、好中球減少症（12.9% vs. 45.8%）、貧血（4.6% vs. 18.9%）、血小板減少症（3.8% vs. 13.7%）、及び好中球数減少（2.5% vs. 12.3%）であった。
- グレード 3 以上の有害事象の発現率は全般に、B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった（79.7% vs. 52.5%）。最も高頻度で生じたグレード 3 以上の有害事象は、投与群別に以下のとおりである：

– B+R 群のほうがザヌブルチニブ群よりも発現率が高かった有害事象：好中球減少症（ザヌブルチニブで 9.2%、B+R で 41.4%）、好中球数減少（2.1% vs. 10.6%）、血小板減少症（1.7% vs. 7.0%）、及び発熱性好中球減少症（0.8% vs. 7.5%）。
– ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも発現率が高かった有害事象：高血圧（ザヌブルチニブで 6.3% vs. B+R で 4.8%）。

- 世界的な感染拡大による COVID-19 事象を除いては、ザヌブルチニブの安全性プロファイルで新たな有害事象は特定されなかった。

コホート 2

コホート 2 で少なくとも 1 件の有害事象が生じた被験者は 109 例（98.2%）であった。最も高頻度で報告された有害事象は上気道感染（20.7%）、関節痛及び挫傷（各 19.8%）、下痢（18.0%）、悪心（16.2%）、及び便秘（15.3%）であった。コホート 2 におけるザヌブルチニブの安全性プロファイルは全般に、コホート 1 でザヌブルチニブを投与した被験者とほぼ同じと考えられた。

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

コホート 1

- 2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日の時点で、合計 31 例（B+R 群で 15 例、ザヌブルチニブ群で 16 例）が死亡した（被験者中止電子症例報告書［eCRF］の記録）。B+R 群の 15 例中 1 例で、2021 年 5 月 7 日のデータカットオフ日より前に錯乱状態の有害事象が生じ、データカットオフ日以降にその有害事象で死亡した（死亡日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。いずれの群でも最も高頻度であった死因は有害事象であり、合計 22 例が有害事象のため死亡した（各群 11 例ずつ）。死因が有害事象だった被験者のうち、ザヌブルチニブの最終投与から 30 日以内、若しくはベンダムスチン又はリツキシマブの最終投与から 90 日以内に生じた死亡はそれぞれ 8 例（3.3%）と 6 例（2.6%）であった。死因が有害事象だった被験者のうち、ザヌブルチニブの最終投与から 30 日超、B+R の最終投与から 90 日超が経過してから生じた死亡はそれぞれ 3 例（1.3%）と 5 例（2.2%）であった。
- ザヌブルチニブ群では 4 例（1.7%）が COVID-19 事象、1 例（0.4%）が COVID-19 肺炎で死亡した。B+R 群では有害事象報告期間中に COVID-19 又は COVID-19 肺炎で死亡した被験者はいなかったが、1 例が有害事象報告期間後に COVID-19 のために死亡した。B+R を投与した被験者は全て投与をパンデミック前に終了していたため、B+R を投与したときの COVID-19 死の発現率は本試験では評価できない。
- 重篤な有害事象は、ザヌブルチニブ群（A 群）及び B+R 群（B 群）でそれぞれ 88 例（36.7%）と 113 例（49.8%）に報告された。最も高頻度の重篤な有害事象は、ザヌブルチニブ群で COVID-19（8 例［3.3%］）及び COVID-19 肺炎（7 例［2.9%］）、B+R 群で発熱（17 例［7.5%］）及び発熱性好中球減少症（11 例［4.8%］）であった。
- 治療下で発現して投与中止に至った有害事象の発現率はザヌブルチニブ群（A 群）のほうが B+R 群（B 群）よりも数値的に低かった（8.3% vs. 13.7%）。治療下で発現して投与中止に至った有害事象として最も高頻度であった事象はザヌブルチニブ群で COVID-19、B+R 群で好中球減少症であった（発現率はそれぞれ 2.1%と 1.8%）。
- 治療下で発現した致死的な有害事象のために投与を中止した被験者はザヌブルチニブを投与した被験者で 6 例、B+R を投与した被験者で 3 例であった。致死性事象の内訳は、ザヌブルチニブを投与した被験者では COVID-19（2 例）、肺の悪性新生物、心

内膜炎、COVID-19 と心停止、卒中の出血性変化（各 1 例）、B+R を投与した被験者では腸炎、肺臓炎及びシュードモナス性敗血症（各 1 例）であった。

コホート 2

- コホート 2 では、最も高頻度であった死因は疾患進行であった（4 例［3.6%］）。死亡に至った有害事象は 3 例（2.7%）で報告され、内訳は大動脈解離による無脈性電気活動（1 例）、疾患進行下の腎不全（1 例）及び肺炎（1 例）であった。この群では COVID-19 又は COVID-19 肺炎のために死亡した被験者はいなかった。コホート 2 で、治療下で発現し投与中止に至った有害事象が生じた被験者は 6 例（5.4%）であった。重篤な有害事象は 45 例（40.5%）で報告され、最も高頻度であった事象は肺炎（6 例［5.4%］）、転倒及び心房細動（各 3 例［2.7%］）であった。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、BTK 阻害薬のクラスに関連することが知られている有害事象である。コホート 1 では、特に注目すべき有害事象の発現率は全般に、ザヌブルチニブ群と B+R 群でほぼ同じであった。しかし、個別のカテゴリーでは、B+R 群のほうがザヌブルチニブ群よりも発現率が高かったカテゴリーは貧血、好中球減少症及び血小板減少症であり、ザヌブルチニブ群のほうが B+R 群よりも発現率が高かったカテゴリーは出血であった。特に注目すべき有害事象の曝露量で調整した発現率がザヌブルチニブの方が高かった事象は出血、B+R 群のほうが高かった事象は貧血、好中球減少症及び血小板減少症であった。コホート 1 の結果をカテゴリー別に以下に要約する：

コホート 1

- 心房細動及び心房粗動
  - 心房細動／心房粗動（基本語で心房細動又は心房粗動と報告）の有害事象が生じた被験者は少なく、割合はザヌブルチニブ群と B+R 群でほぼ同じであった（8 例［3.3%］ vs. 6 例［2.6%］）。心房細動及び／又は心房粗動の病歴は全般に両群間でバランスがとれており、心房細動の病歴はザヌブルチニブ群で 241 例中 13 例（5.4%）、B+R 群で 238 例中 24 例（10.1%）、心房粗動の病歴はそれぞれ 0 例と 2 例（0.8%）で報告されていた。
  - グレード 5 の心房細動／心房粗動の有害事象は報告されていない。グレード 3 以上の事象はザヌブルチニブ群で 1 例（0.4%）、B+R 群で 3 例（1.3%）、重篤な事象はそれぞれ 4 例（1.7%）と 1 例（0.4%）で報告された。
- 出血及び大出血
  - 出血の有害事象が生じた被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群より高かったが（108 例［45.0%］ vs. 25 例［11.0%］）、多くの出血事象はいずれの群でもグレード 1 であった（79 例［32.9%］ vs. 16 例［7.0%］）。最も高頻度で報告された事象は挫傷であり、ザヌブルチニブ群の 46 例（19.2%）、B+R 群の 8 例（3.5%）で報告された。
  - 大出血の有害事象が生じた被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群より高かった（12 例［5.0%］ vs. 4 例［1.8%］）。ザヌブルチニブ群では多くの大出血事象（8 例［3.3%］）がグレード 3 であったが、グレード 5 の大出血が 1 例（0.4%）で生じ、B+R 群ではグレード 3 が 3 例（1.3%）、グレード 4 が 1 例（0.4%）であった。血尿はザヌブルチニブ群の 4 例（1.7%）、B+R 群の 1 例（0.4%）で報告された。
  - 重篤な大出血事象が報告された被験者は、ザヌブルチニブ群で 240 例中 8 例（3.3%）、B+R 群で 3 例（1.3%）であった。

- 高血圧
  - 高血圧の有害事象が生じた被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高く（34 例［14.2%］vs. 24 例［10.6%］）、高血圧又は血圧上昇の病歴が報告された被験者はそれぞれ 238 例中 134 例（55.6%）と 235 例中 130 例（54.6%）であった。高血圧事象が生じた被験者のうち、併用薬物療法で事象が消失した被験者は、ザヌブルチニブを投与した被験者で高血圧事象が生じた 34 例のうち 5 例（240 例中 2.1%）、B+R を投与した被験者で高血圧事象が生じた 24 例のうち 3 例（227 例中 1.3%）であった。
  - いずれの投与群でもグレード 4 又はグレード 5 の高血圧事象はなかった。グレード 3 の高血圧はザヌブルチニブ群で 16 例（6.7%）、B+R 群で 12 例（5.3%）に報告され、重篤な高血圧事象はそれぞれ 1 例（0.4%）と 2 例（0.9%）で報告された。
- 感染症
  - 感染症の有害事象が生じた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも数値的に大きかった（149 例［62.1%］ vs. 127 例［55.9%］）。最も高頻度で報告された感染症事象は、ザヌブルチニブ群で上気道感染（17.1%）、COVID-19（8.8%）、尿路感染（7.1%）、上咽頭炎（6.7%）、並びに蜂巣炎、副鼻腔炎及び肺炎（各 5.0%）、B+R 群で上気道感染（11.9%）、尿路感染（8.4%）及び肺炎（8.4%）であった。
  - グレード 5 の感染症の有害事象が報告された被験者は、ザヌブルチニブ群で 6 例（2.5%）、B+R 群で 2 例（0.9%）であった。ザヌブルチニブ群ではグレード 5 の事象として COVID-19 が 4 例（1.7%）、COVID-19 肺炎と心内膜炎がそれぞれ 1 例（0.4%）に生じた。B+R 群では、グレード 5 の有害事象として肺炎と敗血症がそれぞれ 1 例（0.4%）に生じた。
  - 日和見感染の事象が生じた被験者は、ザヌブルチニブ群で 2 例（0.8%）、B+R 群で 4 例（1.8%）であった。
- 二次原発悪性腫瘍
  - 二次原発悪性腫瘍の有害事象が生じた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも数値的に高かった（31 例［12.9%］vs. 20 例［8.8%］）。二次原発悪性腫瘍としては皮膚癌が多く、ザヌブルチニブ群で 16 例（6.7%）、B+R 群で 10 例（4.4%）に報告された。
  - ザヌブルチニブ群では、グレード 4 の二次原発悪性腫瘍が 1 例で生じ、グレード 5 の二次原発悪性腫瘍のため 3 例が死亡した。グレード 3 の二次原発悪性腫瘍はザヌブルチニブを投与した被験者 13 例（5.4%）、B+R を投与した被験者 6 例（2.6%）で報告され、重篤な二次原発悪性腫瘍はそれぞれ 12 例（5.0%）と 9 例（4.0%）で報告された。
- 腫瘍崩壊症候群
  - 腫瘍崩壊症候群が報告された被験者は、B+R 群で 3 例（1.3%）、ザヌブルチニブ群で 0 例（0.00%）であった。グレード 5 の腫瘍崩壊症候群の報告はなく、報告された 3 事象はそれぞれ、グレード 2、グレード 3 及びグレード 4 であった。重篤な腫瘍崩壊症候群は、この特に注目すべき有害事象が生じた B+R 投与の 3 例中 2 例（227 例の 0.9%）で報告された。腫瘍崩壊症候群のために治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
- 血球減少症（貧血、好中球減少症及び血小板減少症など）

– 好中球減少症（基本語で好中球減少症、好中球数減少又は発熱性好中球減少症として報告）が生じた被験者の割合は、B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった（129 例［56.8%］ vs. 38 例［15.8%］）。
– グレード 3 以上の好中球減少症はザヌブルチニブ群で 28 例（11.7%）、B+R 群で 116 例（51.1%）に報告され、重篤な好中球減少症はそれぞれ 3 例（1.3%）と 13 例（5.7%）に報告された。
– グレード 3 以上の貧血、好中球減少症又は血小板減少症の事象が報告された被験者の割合は、B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった。グレード 5 の貧血、好中球減少症、又は血小板減少症は報告されていない。重篤な貧血の有害事象が報告された被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも低く（0.8% vs. 2.2%）、重篤な血小板減少症の割合はほぼ同じであり、重篤な好中球減少症事象の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも低かった（1.3% vs. 5.7%）。

コホート 2

コホート 2 では大多数の被験者（101 例［91.0%］）で、特に注目すべき有害事象が少なくとも 1 件報告された。最も高頻度で報告された特に注目すべき有害事象のカテゴリーは感染症（79 例［71.2%］）、出血（57 例［51.4%］）及び二次原発悪性腫瘍（24 例［21.6%］）であった。大出血事象は 8 例（7.2%）で生じ、最も高頻度で報告された大出血事象は血尿（3 例［2.7%］）であった。日和見感染が生じた被験者はおらず（0.0%）、腫瘍崩壊症候群の報告もなかった。

結論：

この第 3 相臨床試験では、CLL 又は SLL の被験者において IRC の判定による PFS はザヌブルチニブの方がベンダムスチン＋リツキシマブよりも統計学的に有意に改善し、主要評価項目を達成した。この改善は *IGHV* 未変異や del(11q)などのハイリスクサブグループでも維持されており、治験責任医師による判定でも一貫して観察された。全奏効についてもザヌブルチニブの方がベンダムスチン＋リツキシマブよりも優れていた。ハイリスクの遺伝子異常（del[17p]）を有し、非無作為化コホートに組入れられ、ザヌブルチニブが投与された被験者でも、del(17p)のない被験者と同様の PFS 及び反応がみられた。

ザヌブルチニブへの曝露に伴う毒性は従来の安全性評価で容易にモニタリングされ、全般に管理可能であり、治療の修正や支持療法で改善可能である。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与と関連のある有害事象及び投与中止に至った有害事象も含めた有害事象の発現率と種類を比較したところ、未治療 CLL/SLL 被験者における安全性プロファイルはザヌブルチニブの方が B+R よりも優れていることが示唆された。Del(17p)を有する被験者でもザヌブルチニブの安全性プロファイルはほぼ同じと考えられた。重要なこととして、不整脈リスクはザヌブルチニブのほうがベンダムスチン＋リツキシマブより有意に高いわけではなく、試験中に心室性不整脈によると考えられる突然死はなかった。このことは、ザヌブルチニブは第一世代の BTK 阻害薬に伴うオフターゲットのキナーゼ阻害が誘発する心毒性を回避するという仮説を支持する。

ザヌブルチニブによる治療は B+R による治療と比べ、患者報告による健康に関連した QOL をより高め、患者の GHS、身体機能及び役割機能が改善し、疲労、下痢、及び悪心／嘔吐などの症状がより大きく減少した。

上記の結果を総合すると、本試験によって、未治療 CLL/SLL 患者集団においてリスクカテゴリーにかかわらず、ザヌブルチニブの有用性の可能性が強く支持される。

要約 – 結論（データカットオフ日：2022 年 10 月 31 日）

予定された OS の最終解析のために、2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日までに収集したデータの解析結果を以下に要約する。

コホート 1

2017 年 10 月 31 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに 479 例を無作為化した。内訳はザヌブルチニブ群が 241 例、B+R 群が 238 例であった。無作為化したが治験薬の投与は行わなかった被験者は 12 例で、内訳はザヌブルチニブに割付けた被験者が 1 例、B+R に割付けた被験者が 11 例であった。

ザヌブルチニブ群では 60 例（24.9%）が治験薬投与を中止した。B+R は期間固定の治療であり、データカットオフ日の時点ではすべての被験者が投与を中止／完了していた。

試験投与を中止した被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも低く（34 例［14.1%］vs. 59 例［24.8%］）、いずれの群でも最も高頻度の中止理由は死亡で、それぞれ 26 例（10.8%）と 27 例（11.3%）であった。

コホート 1 の ITT 解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、全般に両群（いずれも del[17p]を有しない被験者）の間でバランスがとれていた。ザヌブルチニブ群では B+R 群に比べ白人患者の割合がやや高かった（91.7% vs. 86.6%）。年齢中央値はいずれの群でも 70.00 歳であり、65 歳以上の被験者の割合はほぼ同じ（82.2% vs. 81.9%）であったが、75 歳以上の被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりもやや高かった（26.6% vs. 23.5%）。

既往歴及び病歴は全般に両群の間でバランスが取れており、感染症および寄生虫症の病歴のある被験者の割合も、両群でほぼ同じであった（ザヌブルチニブ群で 29.9%、B+R 群で 29.0%）。

コホート 2

コホート 2 では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに 111 例を組入れ、ザヌブルチニブを投与した。

データカットオフ日の時点では多くの被験者が治験薬投与を継続していたが、33 例（29.7%）は投与中止していた。

最も高頻度の試験中止理由は死亡（13 例［11.7%］）であり、3 例（2.7%）は被験者の申し出によって試験を中止した。

コホート 2 のザヌブルチニブ群（del[17p]あり）とコホート 1 のザヌブルチニブ群（del[17p]なし）の間では、地理的地域を除き、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は全般にほぼ同じであった。コホート 2 のザヌブルチニブ群はコホート 1 のザヌブルチニブ群に比べ、アジア太平洋地域で組入れた被験者が多かった（47 例［42.3%］vs. 33 例［13.7%］）。

有効性の結果：

コホート 1

本試験は主要評価項目を達成し、未治療 CLL 又は SLL 治療薬としてのザヌブルチニブの有効性は、本試験で既に示されている（データカットオフは 2021 年 5 月 7 日）。

延長したフォローアップ期間（中央値 40.1 カ月）の間、コホート 1 において治験責任医師の判定による PFS についてザヌブルチニブの B+R に対する優越性は継続しており（PFS はザヌブルチニブでは中央値に至らず、B+R では 42.2 カ月）、片側 p 値は<0.0001 と統計学的に有意であり、ハザード比は 0.30（95% CI：0.21～0.43）であった。

コホート 1 における治験責任医師の判定による PFS 及び他の副次的評価項目の結果は、未治療 CLL 又は SLL 治療薬としてのザヌブルチニブの有効性を以下のとおり支持する：

- 治験責任医師の判定による ORR はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高く（97.5% ［95% CI：94.7～99.1］vs. 88.7%［95% CI：83.9～92.4］）、オッズ比は 5.220（95% CI：2.084～13.076；p = 0.0001）であった。
- OS はいずれの群でも中央値に至らず、36 カ月無事象率はほぼ同じでザヌブルチニブ群で 90.7%（95% CI：86.2～93.8）、B+R 群で 90.4%（95% CI：85.6～93.6）であった。
- 患者報告アウトカム：
  - 健康に関連した QOL はザヌブルチニブ群の方が大きく改善した。患者報告によるアウトカム評価項目について、ベースラインから投与 24 週時までの変化の LS 平均値について B+R 群との差は、GHS/QoL が 4.9（95% CI：0.9～8.9）、身体機能が 3.8（95% CI：0.9～6.7）、役割機能が 4.7（95% CI：-0.3～9.6）、疲労が-4.7（95% CI：-9.1～-0.3）、悪心／嘔吐が-4.6（95% CI：-7.2～-1.9）、及び下痢が-6.4（95% CI：-10.1～-2.7）であった。EQ-5D-5L VAS 尺度で測定した健康状態について、ベースラインから投与 24 週時までの変化は両群でほぼ同じであり、ザヌブルチニブ群で 4.7（16.67）、B+R 群で 4.3（18.74）であった。

<u>コホート 2</u>

- PFS に関するフォローアップ期間中（中央値は 44.5 カ月）、治験責任医師の判定による PFS は、コホート 2 のザヌブルチニブ群では中央値に至らなかった。12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 94.5%、87.2%及び 84.4%であった。
- ザヌブルチニブ群で治験責任医師の判定による ORR は 97.3%（95% CI：92.2～99.4）、CR/Cri 率は 14.5%（95% CI：8.5～22.5）であった。
- フォローアップ期間の間（中央値は 45.3 カ月）、ザヌブルチニブ群では OS は中央値に至らず、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点での無事象率は 96.4%、93.6%及び 92.7%であった。ほとんどの被験者がデータカットオフ日の時点で生存していたので打ち切った。
- データカットオフ時点でザヌブルチニブ群の 107 例がレスポンダーであった。事象が報告された 21 例のうち、疾患進行が報告された被験者は 16 例、死亡が報告された被験者は 5 例であった。奏効期間のフォローアップ期間の中央値は 41.7 カ月であった。コホート 2 のザヌブルチニブ群では、24 カ月時点と 36 カ月時点での無事象率はそれぞれ 87.7%と 84.6%であった。

<u>安全性の結果：</u>

ザヌブルチニブは未治療 CLL/SLL の治療薬として忍容性も安全性も良好であり、安全性プロファイルは既に公表されている試験と一致していた。特に心毒性プロファイルは、CLL 患者を対象としたイブルチニブの複数の試験における結果と対照的である。Alliance A041202 試験では、グレード 3 以上の心房細動の発現率はイブルチニブのみ群で 8%、ベンダムスチン-リツキシマブ群では 3%であった。イブルチニブ群では心室性不整脈が原因と考えられるいくつかの突然死も報告されたが、ベンダムスチン-リツキシマブ群では報告はなかった。また、イブルチニブ群では高血圧事象が有意に増加した。対照的に、本試験では全般に良好な心毒性プロファイルを示し、本剤とベンダムスチン-リツキシマブ心房細動発現率に有意差はなく、高血圧発現率が数値的にわずかに上昇したのみであった。重要なことであるが、心室性不整脈はまれであり死亡の報告はなかった。本試験の B+R 群における安全性プロファイル

は、B+R をこの患者集団に使用した Alliance A041202 試験などの以前の報告とほぼ同じである（Woyach et al 2018）。コホート 1 の安全性解析対象集団では、全体の治療期間（中央値）は、ベンダムスチン、リツキシマブ及びザヌブルチニブでそれぞれ 5.52 カ月、5.59 カ月及び 43.27 カ月、相対的 dose intensity（中央値）はそれぞれ 96.46%、98.74%及び 97.60%であった。コホート 1 において治療下で発現した有害事象＋治験薬投与期間終了後に発現した有害事象について、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与調節に至った有害事象、投与と関連のある有害事象、投与と関連のあるグレード 3 以上の有害事象、投与と関連のある重篤な有害事象、投与調節に至った投与と関連のある有害事象、及び投与と関連があり投与中止に至った有害事象の発現率は、B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった。治療下で発現して投与中止に至った有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも数値的に高かった（15.0% vs. 13.7%）。

特に記載のない限り、以下で考察するすべての有害事象は治療下で発現した有害事象と治験薬投与期間終了後に生じた有害事象（治療期間後に生じた有害事象）を合わせたものである。

安全性の結果は以下のとおりである：

全体の有害事象

コホート 1

- 有害事象の発現率はザヌブルチニブ群と B+R 群で全般にほぼ同じであり、経口投与 BTK 阻害薬で予想される発現率及び静脈内投与化学療法レジメンで予想される発現率であった。少なくとも 1 件の有害事象が生じた被験者は、B+R 群（B 群）で 221 例（97.4%）、ザヌブルチニブ群（A 群）で 227 例（94.6 例）であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象（被験者の 10%以上）のうち、群間差が 5 ポイント以上でザヌブルチニブ群の方が B+R 群より発現率が高かった有害事象は、COVID-19（ザヌブルチニブ群で 25.4%、B+R 群で 8.4%）であった。COVID-19 事象の数はザヌブルチニブ群の方が多かったが、B+R を投与した被験者はいずれも感染拡大前の 20[redacted] 年 [redacted] 月までに投与が完了していたので、化学免疫療法からの回復後に臨床的に有意な COVID-19 感染を回避できた可能性がある。
- 最も高頻度で報告された有害事象（被験者の 10%以上）のうち、群間差が 5 ポイント以上で B+R 群の方がザヌブルチニブ群より発現率が高かった有害事象は、悪心（ザヌブルチニブ群で 12.9% vs. B+R 群で 32.6%）、便秘（11.3% vs. 19.4%）、発疹（12.1% vs. 19.8%）、発熱（9.6% vs. 26.9%）、注入に伴う反応（0.4% vs. 18.9%）、低血圧（2.9% vs. 10.1%）、好中球減少症（13.3% vs. 45.8%）、好中球数減少（2.9% vs. 12.3%）、貧血（7.1% vs. 20.3%）及び血小板減少症（5.0% vs. 13.7%）であった。
- グレード 3 以上の有害事象の発現率は全般に B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった（81.9% vs. 61.3%）。グレード 3 以上の有害事象で最も高頻度で生じたものは、投与群別に以下のとおりであった：
  - B+R 群の方がザヌブルチニブ群より発現率が高かった事象：好中球減少症（ザヌブルチニブ群で 10.0% vs. B+R 群で 41.4%）、好中球数減少（2.1% vs. 10.6%）、血小板減少症（1.7% vs. 7.0%）及び発熱性好中球減少症（0.8% vs. 7.5%）。
  - ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも発現率が高かった事象：高血圧（ザヌブルチニブ群 8.3% vs. B+R 群 6.2%）、COVID-19（7.5% vs. 1.3%）及び COVID-19 肺炎（5.4% vs. 0.9%）。

- 世界的な感染拡大による COVID-19 事象以外には、ザヌブルチニブの安全性プロファイルで新しい有害事象は特定されなかった。

コホート 2

コホート 2 では、109 例（98.2%）で少なくとも 1 件の有害事象が生じた。最も高頻度で報告された有害事象は、上気道感染（24.3%）、関節痛（23.4%）、及び COVID-19（21.6%）であった。コホート 2 におけるザヌブルチニブの安全性プロファイルは全般に、コホート 1 でザヌブルチニブを投与した被験者における安全性プロファイルとほぼ同じと考えられた。

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

コホート 1

- 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日時点までに死亡した被験者は、合計 53 例（B+R 群で 27 例、ザヌブルチニブ群で 26 例）であった。いずれの群でも最も高頻度の死因は有害事象であり、合計 39 例（B+R 群 20 例、ザヌブルチニブ群 19 例）が有害事象のため死亡した。ザヌブルチニブの最終投与から 30 日以内、若しくはベンダムスチン又はリツキシマブの最終投与から 90 日以内に生じた有害事象のため死亡した被験者はザヌブルチニブ群で 14 例（5.8%）、B+R 群で 6 例（2.6%）であった。ザヌブルチニブの最終投与から 30 日超、又は B＋R の最終投与から 90 日超が経過してから生じた有害事象のために死亡した被験者は、それぞれ 5 例（2.1%）と 14 例（6.2%）であった。
- 死亡に至った有害事象はザヌブルチニブ群で 18 例（7.5%）、B+R 群で 16 例（7.0%）に報告された。ザヌブルチニブ群では、5 例（2.1%）が COVID-19 の有害事象、3 例（1.3%）が COVID-19 肺炎のため死亡した。B+R 群では 2 例（0.9%）が COVID-19 のため死亡し、1 例（0.4%）が COVID-19 肺炎のため死亡した。B+R を投与した被験者ではパンデミック開始前に投与が完了していたため、B+R を投与したときの COVID-19 死亡の発現率は評価できない。
- 重篤な有害事象は、ザヌブルチニブ群（A 群）及び B+R 群（B 群）でそれぞれ 115 例（47.9%）と 123 例（54.2%）に生じた。最も高頻度で生じた重篤な有害事象は、ザヌブルチニブ群（A 群）で COVID-19（16 例［6.7%］）及び COVID-19 肺炎（14 例［5.8%］）、B+R 群（B 群）で発熱（17 例［7.5%］）及び発熱性好中球減少症（11 例［4.8%］）であった。
- 治療下で発現して投与中止に至った有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群（A 群）の方が B+R 群（B 群）よりも数値的に高かった（15.0% vs. 13.7%）。治療下で発現して治験中止に至った有害事象として最も高頻度で生じたものは、ザヌブルチニブ群で COVID-19（2.9%）、B+R 群で好中球減少症（1.8%）であった。
- 治療下で発現した致死的な有害事象のために投与を中止した被験者はザヌブルチニブを投与した被験者で 10 例（4.2%）、B+R を投与した被験者で 3 例（1.3%）であった。致死性事象の内訳はザヌブルチニブを投与した被験者で COVID-19（4 例）、COVID-19 肺炎（2 例）、肺の悪性新生物、心内膜炎、COVID-19 と心停止、肺炎と呼吸不全、及び卒中の出血性変化（各 1 例）などであり、B+R を投与した被験者で腸炎、肺臓炎、及び肺炎とシュードモナス性敗血症（各 1 例）であった。

コホート 2

コホート 2 で最も高頻度の死因は疾患進行であった（5 例［4.5%］）。死亡に至った有害事象は 4 例（3.6%）で報告され、内訳は COVID-19 肺炎、肺炎、大動脈解離による無脈性電気活動、及び疾患進行下での腎不全（各 1 例［0.4%］）であった。この群では COVID-19 によ

る死亡はなかった。コホート 2 では、治療下で発現して投与中止に至った有害事象は 15 例（13.5%）、重篤な有害事象は 59 例（53.2%）に生じ、最も高頻度で生じたものは肺炎（7 例［6.3%］）、COVID-19 肺炎（5 例［4.5%］）、並びに心房細動、転倒（各 4 例［3.6%］）であった。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

特に注目すべき有害事象は、BTK 阻害薬のクラスに関連することが知られている有害事象である。コホート 1 では、特に注目すべき有害事象の発現率は全般にザヌブルチニブ群と B+R 群でほぼ同じであった。個別のカテゴリーで B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも発現率が高かったカテゴリーは貧血、好中球減少症及び血小板減少症であり、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群より発現率が高かったカテゴリーは出血であった。特に注目すべき有害事象のうち、曝露量で調整した発現率がザヌブルチニブの方が高かった事象は出血、感染症及び二次原発悪性腫瘍であり、B+R 群の方が高かった事象は貧血、好中球減少症及び血小板減少症であった。コホート 1 の結果をカテゴリー別に以下に要約する：

<u>コホート 1</u>

- 心房細動及び心房粗動
  - 心房細動及び心房粗動（基本語で心房細動又は心房粗動と報告）の有害事象が生じた被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高かった（12 例［5.0%］vs. 6 例［2.6%］）。心房細動及び／又は心房粗動の病歴は全般に両群間でバランスがとれており、心房細動についてはザヌブルチニブ群で 241 例中 13 例（5.4%）、B+R 群で 238 例中 24 例（10.1%）、心房粗動についてはそれぞれ 0 例と 2 例（0.8%）で報告されていた。
  - グレード 4 又はグレード 5 の心房細動及び心房粗動の有害事象の報告はなかった。グレード 3 以上の事象はザヌブルチニブ群で 3 例（1.3%）、B+R 群で 3 例（1.3%）、重篤な事象はそれぞれ 5 例（2.1%）と 2 例（0.9%）で報告された。
- 出血及び大出血
  - 出血の有害事象が生じた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群より高かった（117 例［48.8%］vs. 28 例［12.3%］）。いずれの群でも多くの出血事象はグレード 1 であった（77 例［32.1%］vs. 19 例［8.4%］）。最も高頻度で報告された事象は挫傷であり、それぞれ 49 例（20.4%）と 8 例（3.5%）で報告された。
  - 大出血の有害事象が生じた被験者の割合も、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高かった（19 例［7.9%］vs. 4 例［1.8%］）。ザヌブルチニブ群の大出血事象の多く（13 例［5.4%］）はグレード 3 であったが、1 例（0.4%）ではグレード 5 の大出血事象が生じた。B+R 群では 3 例（1.3%）がグレード 3、1 例（0.4%）がグレード 4 であった。血尿はザヌブルチニブ群の 6 例（2.5%）、B+R 群の 1 例（0.4%）で報告された。
  - 重篤な大出血事象が報告された被験者は、ザヌブルチニブ群で 240 例中 14 例（5.8%）、B+R 群で 3 例（1.3%）であった。
- 高血圧
  - 高血圧の有害事象が生じた被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも高かった（42 例［17.5%］ vs. 31 例［13.7%］）。高血圧、血圧上昇又は本態性高血圧症について少なくとも 1 件の病歴が報告された被験者は、ザヌブルチニブ群で 239 例中

139 例（58.2%）、B+R 群で 235 例中 135 例（57.4%）であった。高血圧事象が生じた被験者のうち、併用薬で事象が消失した被験者は、ザヌブルチニブ群で 42 例中 6 例、B+R 群で 31 例中 4 例であった。他の事象はいずれも、併用薬を使用せずに消失した。

– いずれの投与群でもグレード 4 又はグレード 5 の高血圧事象はなかった。ザヌブルチニブ群（A 群）の 1 例（0.4%）では、うっ血性心不全及び COVID-19 下でグレード 5 の高血圧性心疾患が報告されたが、この被験者には治験薬投与を開始する前に高血圧の既往があった。グレード 5 の高血圧事象が報告された被験者は B+R 群（B 群）ではいなかった。グレード 3 の高血圧は、ザヌブルチニブ群で 21 例（8.8%）、B+R 群で 15 例（6.6%）に報告され、重篤な高血圧事象はそれぞれ 2 例ずつ（0.8%と 0.9%）に報告された。

- 感染症
  – 感染症のカテゴリーに含まれる有害事象が生じた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方が数値的に高かった（175 例［72.9%］ vs. 142 例［62.6%］）。最も高頻度で報告された感染症事象は、ザヌブルチニブ群では COVID-19（61 例［25.4%］）、上気道感染（42 例［17.5%］）、尿路感染（24 例［10.0%］）、肺炎（20 例［8.3%］）、上咽頭炎（19 例［7.9%］）、COVID-19 肺炎及び副鼻腔炎（各 16 例［6.7%］）、蜂巣炎（14 例［5.8%］）及び下気道感染（12 例［5.0%］）であり、B+R 群では上気道感染（29 例［12.8%］）、肺炎（23 例［10.1%］）、尿路感染（21 例［9.3%］）、COVID-19（19 例［8.4%］）、及び気管支炎（18 例［7.9%］）であった。
  – グレード 5 の感染症の有害事象が報告された被験者は、ザヌブルチニブ群で 11 例（4.6%）、B+R 群で 6 例（2.6%）であった。内訳は、ザヌブルチニブ群では COVID-19 が 5 例（2.1%）、COVID-19 肺炎が 3 例（1.3%）、心内膜炎が 1 例（0.4%）、B+R 群では肺炎が 2 例（0.9%）、敗血症が 1 例（0.4%）などであった。
  – 日和見感染事象が生じた患者は、ザヌブルチニブ群で 6 例（2.5%）、B+R 群で 4 例（1.8%）であった。
- 二次原発悪性腫瘍
  – 二次原発悪性腫瘍の有害事象が生じた被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも数値的に高かった（45 例［18.8%］vs. 28 例［12.3%］）。二次原発悪性腫瘍としては皮膚癌が多く、ザヌブルチニブ群で 26 例（10.8%）、B+R 群で 17 例（7.5%）に報告された。
  – ザヌブルチニブ群ではグレード 4 の二次原発悪性腫瘍が 1 例に生じ、4 例はグレード 5 の二次原発悪性腫瘍のため死亡した。グレード 3 の二次原発悪性腫瘍事象はザヌブルチニブを投与した被験者で 17 例（7.1%）、B+R を投与した被験者で 9 例（4.0%）に報告され、重篤な二次原発悪性腫瘍事象はそれぞれ 14 例（5.8%）と 11 例（4.8%）に報告された。
- 腫瘍崩壊症候群

  腫瘍崩壊症候群が報告された被験者は、B+R 群で 3 例（1.3%）、ザヌブルチニブ群で 0 例であった。グレード 5 の腫瘍崩壊症候群の報告はなく、報告された 3 事象はそれぞれ、グレード 2、グレード 3 及びグレード 4 であった。重篤な腫瘍崩壊症候群は、B+R を投与した被験者で、この特に注目すべき有害事象が生じた 3 例中 2 例（227 例中 0.9%）で報告された。腫瘍崩壊症候群のために投与を中止した被験者はいなかった。
- 血球減少症（貧血、好中球減少症及び血小板減少症など）

- 好中球減少症（基本語では好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症又は好中球減少性敗血症として報告）が生じた被験者の割合は B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった（129 例［56.8%］vs. 40 例［16.7%］）。
- グレード 3 以上の好中球減少症は、ザヌブルチニブ群で 30 例（12.5%）、B+R 群で 116 例（51.1%）に報告され、重篤な好中球減少症はそれぞれ 4 例（1.7%）と 13 例（5.7%）で報告された。
- グレード 3 以上の貧血、好中球減少症又は血小板減少症が報告された被験者の割合は、B+R 群の方がザヌブルチニブ群よりも高かった。グレード 5 の貧血、好中球減少症、又は血小板減少症事象は報告されていない。重篤な貧血の有害事象が報告された被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも低く（0.8% vs. 2.2%）、重篤な血小板減少症の割合は両群の間でほぼ同じであり、重篤な好中球減少症事象が報告された被験者の割合はザヌブルチニブ群の方が B+R 群よりも低かった（1.7% vs. 5.7%）。

コホート 2

コホート 2 では、大半（102 例［91.9%］）の被験者で、特に注目すべき有害事象が少なくとも 1 件生じた。最も高頻度で報告されたカテゴリーは感染症（89 例［80.2%］）、出血（64 例［57.7%］）、及び二次原発悪性腫瘍（27 例［24.3%］）であった。大出血事象は 9 例（8.1%）で生じた。最も高頻度で報告された大出血事象は血尿（2 例［1.8%］）であった。1 例（0.9%）で日和見感染事象が生じ、1 例（0.9%）で腫瘍崩壊症候群（グレード 1）が報告された。

結論：

追加のフォローアップ期間で得たこれらの結果によって、B+R に対するザヌブルチニブの優位性を示した中間解析の結果が確認された。全奏効率はベンダムスチン＋リツキシマブを投与した被験者に対しザヌブルチニブを投与した被験者での改善が続いていた。非無作為化コホートに組入れたハイリスクの遺伝子異常 del(17p)被験者でも、del(17p)を有しない被験者とほぼ同じ PFS 及び反応がみられた。中間解析とは異なり、PFS の利益は *IGHV* 遺伝子変異を有する被験者も全体集団とほぼ同じであった。いずれの投与群でも OS は中央値に至らず、36 カ月無事象率はザヌブルチニブ群と B+R 群でほぼ同じであった。本試験には、OS 解析に影響を及ぼし、今後も影響が継続する可能性がある複数の交絡因子がある。本試験にはクロスオーバーデザインが含まれ、B+R 療法で進行した被験者の生存にザヌブルチニブが好ましい影響を及ぼした可能性がある。ザヌブルチニブに割付けた被験者に比べ B+R に割付けた被験者では B+R の投与を開始しなかった被験者が多く、B+R 群では PFS 事象なしに試験を中止した被験者が多かった。

ザヌブルチニブへの曝露に伴う毒性は従来の安全性評価で容易にモニタリングされ、全般に管理可能であり、治療の変更や支持療法を行うことによって改善可能である。グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与と関連のある有害事象及び投与中止に至った有害事象も含めた有害事象の発現率と種類を比較したところ、未治療 CLL/SLL 被験者における安全性プロファイルはザヌブルチニブの方が B+R よりも良好であることが示唆され、del(17p)を有する被験者でもザヌブルチニブの安全性プロファイルはほぼ同じと考えられた。重要なことであるが、ザヌブルチニブによる不整脈リスクがベンダムスチン＋リツキシマブによる不整脈リスクより有意に高いことはなく、試験中に心室性不整脈によると考えられる死亡例はなかった。このことから、ザヌブルチニブは第一世代の BTK 阻害薬に伴うオフターゲットのキナーゼ阻害が誘発する心毒性とは関連しないという仮説が支持される。

ザヌブルチニブによる治療は B+R による治療と比べ、健康に関連した QOL（HRQoL）を高め、GHS/QoL、身体機能及び役割機能をより大きく改善させ、疲労、下痢、及び悪心／嘔吐などの症状をより大きく減少させた。

上記の結果を総合すると、本試験によって、ザヌブルチニブは未治療 CLL/SLL 患者集団において有用な可能性があり、有用性はリスクカテゴリーにかかわらないことが強く支持される。

16.2. 有害事象

コホート 1 及びコホート 2 の被験者で 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日までに報告された治療下で発現した有害事象、及び治療下で発現した有害事象＋治験薬投与期間終了後に発現した有害事象を併合したデータを表 47 に要約する。また、2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日までに報告された治療下で発現し投与と関連のある有害事象を表 48（コホート 1）及び表 49（コホート 2［C 群］）に要約する。

コホート 1a の被験者で 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日までに報告された治療下で発現した有害事象、及び治療下で発現した有害事象＋治験薬投与期間終了後に発現した有害事象を併合したデータを表 50 に要約する。また、コホート 1a で 2022 年 10 月 31 日のデータカットオフ日までに報告された治療下で発現し投与と関連のある有害事象を表 51 に要約する。

16.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡の一覧を被験者別に表 24（コホート 1）、表 25（コホート 2）、及び表 26（コホート 1a）に提示する。コホート 1 とコホート 1a の各被験者に投与した治験薬を BGB-3111-304 試験 CSR（データカットオフ日：2022 年 10 月 31 日）の Listing 16.2.5.5.1 と Listing 16.2.5.5.2 にそれぞれ提示する。

治療下で発現し死亡に至った有害事象の一覧を、被験者別に表 27（コホート 1）及び表 28（コホート 2）に提示する。コホート 1a では、治療下で発現し死亡に至った有害事象はなかった。

治療下で発現した重篤な有害事象（治療下で発現し死亡に至った有害事象を除く）を表 52（コホート 1）、表 53（コホート 2）、及び表 54（コホート 1a）に提示する。

データはいずれも、2022 年 10 月 31 のデータカットオフ日までに報告されたデータである。

16.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

ザヌブルチニブを投与し死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-304 試験 CSR Section 14.3.3（最終データカットオフ日：2022 年 10 月 31 日）に提示する。

表 24： 死亡の一覧、コホート 1（BGB-3111-304 試験、Intent-to-Treat 解析対象集団）

Patient ID/Age/Sex/Race	Type of Disease	Treatment Start Date	Death Date (study Day)	Cause of Death
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (743)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/8[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1147)	DEATH UNKNOWN: DEATH DURING PALLIATIVE CARE/HOSPICE
[redacted]/8[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (440)	DEATH UNKNOWN: SPECIFIC CAUSE OF DEATH NOT AVAILABLE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (29)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (228)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	SLL	20[redacted]	20[redacted] (1207)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (931)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (776)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1373)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/5[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (866)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/5[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (750)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1419)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1275)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ NOT REPORTED	CLL	20[redacted]	20[redacted] (677)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/8[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1022)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE

Patient ID/Age/Sex/Race	Type of Disease	Treatment Start Date	Death Date (study Day)	Cause of Death
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (714)	OTHER: PATIENT DIED OF SEPTIC SHOCK AFTER THE PROTOCOL REPORTING PERIOD.
[redacted]/8[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (231)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (96)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (205)	DEATH UNKNOWN: DEATH DURING PALLIATIVE CARE/HOSPICE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (697)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1147)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1353)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1047)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1054)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (708)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (655)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (199)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (953)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (624)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/8[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1071)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (383)	DEATH DUE TO AE

Patient ID/Age/Sex/Race	Type of Disease	Treatment Start Date	Death Date (study Day)	Cause of Death
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (11)	DEATH UNKNOWN: SPECIFIC CAUSE OF DEATH NOT AVAILABLE
[redacted]/8[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (781)	DEATH UNKNOWN: SPECIFIC CAUSE OF DEATH NOT AVAILABLE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (869)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (775)	DEATH UNKNOWN: SPECIFIC CAUSE OF DEATH NOT AVAILABLE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	SLL	20[redacted]	20[redacted] (1018)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/8[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (336)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (740)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (976)	DEATH UNKNOWN: SPECIFIC CAUSE OF DEATH NOT AVAILABLE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (41)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1151)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (508)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/5[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (819)	OTHER: COVID-19
[redacted]/8[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (651)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/8[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (51)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (168)	DEATH DUE TO AE

Patient ID/Age/Sex/Race	Type of Disease	Treatment Start Date	Death Date (study Day)	Cause of Death
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1136)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (468)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ NOT REPORTED	CLL	20[redacted]	20[redacted] (785)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/8[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (66)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (611)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (569)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]	20[redacted] (1165)	OTHER: SEPSIS FROM CHEST INFECTION AND ACUTE RENAL FAILURE

Source: Listing 16.2.7.14.1 in BGB-3111-304 clinical study report (data cutoff date: 31 October 2022). Data cutoff: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL
Actual Treatment is presented only if it is different from randomized treatment.
Study Day = relative day with regard to first dose of study treatment, which is Study Day 1.

表 25： 死亡の一覧、コホート 2（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID/Age/Sex/Race	Type of Disease	Treatment Start Date	Death Date (study Day)	Cause of Death
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1409)	DEATH UNKNOWN: DEATH DURING PALLIATIVE CARE/HOSPICE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (723)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (248)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (482)	OTHER: CAUSE OF DEATH WAS MRSA BACTERIUM AND SEPTIC SHOCK
[redacted]/6[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (304)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/5[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (648)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (281)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/6[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1211)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1187)	DEATH UNKNOWN: DEATH DURING PALLIATIVE CARE/HOSPICE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (984)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]/8[redacted]/Female/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (151)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1440)	OTHER: DUE TO SEVERE LEGIONELLA PNEUMONIA
[redacted]/4[redacted]/Male/ WHITE	CLL	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1177)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE

Source: Listing 16.2.7.14.3 in BGB-3111-304 clinical study report (data cutoff date: 31 October 2022). Data cutoff: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL
Actual Treatment is presented only if it is different from randomized treatment.
Study Day = relative day with regard to first dose of study treatment, which is Study Day 1.

表 26： 死亡の一覧、中国の治験実施施設の被験者（コホート 1a）（BGB-3111-304 試験、Intent-to-Treat 解析対象集団）

Patient ID/Age/Sex/Race	Type of Disease	Treatment Start Date	Death Date (study Day)	Cause of Death
[redacted]/6[redacted]/Male/ ASIAN	CLL	20[redacted]	20[redacted] (279)	OTHER: PULMONARY INFECTION AND BLOODSTREAM INFECTION
[redacted]/5[redacted]/Female/ ASIAN	CLL	20[redacted]	20[redacted] (494)	DEATH DUE TO AE
[redacted]/7[redacted]/Male/ ASIAN	CLL	20[redacted]	20[redacted] (298)	DEATH DUE TO PROGRESSIVE DISEASE

Source: Listing 16.2.7.14.2 in BGB-3111-304 clinical study report (data cutoff date: 31 October 2022). Data cutoff: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL
Actual Treatment is presented only if it is different from randomized treatment.
Study Day = relative day with regard to first dose of study treatment, which is Study Day 1.

表 27： 死亡に至った TEAE の一覧、コホート 1（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）

Patient/ Age (y)/Sex [a]	SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious
[redacted]/ 6[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ Lung Infection	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (741)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (743)	Yes/Grade 5: Death related to AE	RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	4	FATAL	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ Progressive Respiratory Failure	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (741)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (743)	Yes/Grade 5: Death related to AE	RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	4	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	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）/ 肺の悪性新生物/ Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps) - Other, Lung Cancer	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (15)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (29)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	胃腸障害/ 下痢/ Diarrhea	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (178)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (228)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ NOT RELATED/ NOT RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ Covid-19	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (754)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (776)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	感染症および寄生虫症/	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (657)/	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/	2	FATAL	Yes

Patient/ Age (y)/Sex [a]	SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious
	COVID-19 肺炎/ Covid-19 Pneumonia	2020-11-01 (677)		NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE			
[redacted]/ 8[redacted]/M	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）/ 再発肺扁平上皮癌/ Relapse Of Lung Squamous Carcinoma	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (231)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (231)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	胃腸障害/ 腸炎/ Enterocolitis	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (59)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (96)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ RELATED/ RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	心臓障害/ 急性心筋梗塞/ Acute Myocardial Infarction	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (697)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (697)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
	心臓障害/ 心原性ショック/ Cardiogenic Shock	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (697)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (697)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19 肺炎/ Covid-19 Pneumonia	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1046)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1047)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/F	感染症および寄生虫症/ COVID-19 肺炎/ Covid 19 Pneumonia	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1054)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (1054)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	4	FATAL	Yes

Patient/ Age (y)/Sex [a]	SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious
[redacted]/ 7[redacted]/F	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ Sars-Cov-2 Infection	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (690)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (708)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	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）/ 遠隔転移を伴う扁平上皮癌/ Metastatic Squamous Cell Carcinoma Of Unknown Primary	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (655)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (655)	Yes/Grade 5: Death related to AE	RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ Sepsis	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (198)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (199)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ RELATED/ RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	心臓障害/ うっ血性心不全/ Congestive Cardiac Failure	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (953)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (953)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
	心臓障害/ 高血圧性心疾患/ Hypertensive Heart Disease	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (953)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (953)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ Covid 19	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (620)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (624)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes

Patient/ Age (y)/Sex [a]	SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious
	心臓障害/ 心停止/ Cardiac Arrest	20[redacted] (624)/ 20[redacted] (624)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ Covid 19	20[redacted] (380)/ 20[redacted] (383)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺臓炎/ Suspected Pneumonitis - Diagnosis Unknown	20[redacted] (10)/ 20[redacted] (11)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ RELATED/ RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	4	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	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）/ 肺扁平上皮癌/ Squamous Cell Carcinoma Of The Lung	20[redacted] (869)/ 20[redacted] (869)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ 心内膜炎/ Endocarditis	20[redacted] (29)/ 20[redacted] (41)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	4	FATAL	Yes
[redacted]/ 8[redacted]/F	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ Respiratory Failure	20[redacted] (50)/ 20[redacted] (51)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ NOT RELATED/ NOT RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	3	FATAL	Yes

Patient/ Age (y)/Sex [a]	SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious
	心臓障害/ 心血管不全/ Circulatory Insufficiency	20[redacted] (51)/ 20[redacted] (51)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ NOT RELATED/ NOT RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/F	胃腸障害/ 下痢/ Diarrhoea	20[redacted] (166)/ 20[redacted] (168)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ NOT RELATED/ NOT RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ Covid 19 Infection	20[redacted] (1136)/ 20[redacted] (1136)	Yes/Grade 5: Death related to AE	RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/F	神経系障害/ 卒中の出血性変化/ Multiple Embolic Strokes With Haemorrhagic Transformation Of Subset	20[redacted] (463)/ 20[redacted] (468)	Yes/Grade 5: Death related to AE	RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
[redacted]/ 8[redacted]/F	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ Pneumonia	20[redacted] (47)/ 20[redacted] (66)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ NOT RELATED/ RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes
	感染症および寄生虫症/ シュードモナス性敗血症/ Pseudomonas Sepsis	20[redacted] (47)/ 20[redacted] (66)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT APPLICABLE/ NOT RELATED/ RELATED/ NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes

Source: Listing 16.2.7.3.1 in BGB-3111-304 clinical study report (data cutoff date: 31 October 2022). Data cutoff: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL, ADAE
Abbreviations: PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event; VT, verbatim term.

Patient/ Age (y)/Sex [a] SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious

[a] Age is age at Informed Consent; Sex M = Male, F = Female.
[b] When stop date is missing then 'Ongoing' status is shown.
[c] Other action taken: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = non-medication concomitant therapy or procedure, 4 = other.
Study Day = relative day with regard to first dose of study treatment, which is Study Day 1.

表 28： 死亡に至った TEAE の一覧、コホート 2（BGB-3111-304 試験、安全性解析対象集団）

Patient/ Age (y)/Sex [a]	SOC/PT/VT	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day) [b]	TEAE/ CTCAE Grade	Relationship: Zanu/Rit/Ben/Ven	Study Drug Action Taken: Zanu/Rit/Ben/Ven	Zanu Other Action Taken [c]	Outcome	Serious
[redacted]/ 7[redacted]/M	心臓障害/ 無脈性電気活動/ Pulseless Electrical Activity Cardiac Arrest	20[redacted] (723)/ 20[redacted] (723)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	3	FATAL	Yes
	血管障害/ 大動脈解離/ Aortic Dissection	20[redacted] (723)/ 20[redacted] (723)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	3	FATAL	Yes
[redacted]/ 7[redacted]/M	腎および尿路障害/ 腎不全/ Renal Failure	20[redacted] (269)/ 20[redacted] (281)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	4	FATAL	Yes
[redacted]/ 6[redacted]/M	感染症および寄生虫症/ COVID-19 肺炎/ Covid-19 Pneumonitis	20[redacted] (1211)/ 20[redacted] (1211)	Yes/Grade 5: Death related to AE	NOT RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	1	FATAL	Yes
[redacted]/ 8[redacted]/F	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ Pneumonia	20[redacted] (146)/ 20[redacted] (151)	Yes/Grade 5: Death related to AE	RELATED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	2	FATAL	Yes

Source: Listing 16.2.7.3.3 in BGB-3111-304 clinical study report (data cutoff date: 31 October 2022). Data cutoff: 31Oct2022; Data extraction: [redacted]20[redacted]; Data Source: ADSL, ADAE

Abbreviations: PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, treatment-emergent adverse event; VT, verbatim term.

[a] Age is age at Informed Consent; Sex M = Male, F = Female.

[b] When stop date is missing then 'Ongoing' status is shown.

[c] Other action taken: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = non-medication concomitant therapy or procedure, 4 = other.

Study Day = relative day with regard to first dose of study treatment, which is Study Day 1.

17. BGB-3111-305 試験（評価資料）

17.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene, Ltd. c/o BeiGene USA, Inc. **製品名：** ザヌブルチニブ **有効成分名：** ザヌブルチニブ	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*

治験の標題：
再発／難治性慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫患者を対象として、ザヌブルチニブ（BGB-3111）とイブルチニブを比較する無作為化第 3 相臨床試験

治験責任医師： [redacted], MD, PhD, Dana-Farber Cancer Institute （BGB-3111-305 治験総括報告書［CSR］［データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日］）
治験担当医師：治験責任医師及び治験分担医師の一覧は BGB-3111-305 試験の CSR（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）Appendix 16.1.4 に提示する。

治験実施施設：
本試験は、15 カ国（オーストラリア、ベルギー、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、米国）における 113 の治験実施施設にて実施された。

公表文献（参考文献）：
本試験に関連する公表文献の一覧を BGB-3111-305 試験の CSR（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）Appendix 16.1.11 に示す。

治験期間（年）：	**開発の相：**
最初の被験者の無作為化日：2018 年 11 月 1 日 最後の被験者の完了日：データカットオフ日（2022 年 8 月 8 日）時点で進行中	第 3 相

目的：
主要目的：

- 治験責任医師の判定による全奏効率（ORR）を指標としてザヌブルチニブの有効性をイブルチニブと比較する。

副次目的：

- 以下を指標として、ザヌブルチニブの有効性をイブルチニブと比較する：
  - 治験責任医師の判定及び独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）
  - 独立中央判定による ORR
  - 独立中央判定による奏効期間

- 治験責任医師の判定による奏効期間
- 投与不成功までの時間
- 独立中央判定によるリンパ球増加症を伴う部分奏効（PR）（PR-L）以上の割合
- 全生存
- 患者報告アウトカム（PRO）

- ザヌブルチニブの安全性をイブルチニブと比較する。

探索的目的：

- 臨床アウトカム（例：ORR、PFS、奏効期間、全生存、PR 率）と予後予測・効果予測バイオマーカー（微小残存病変［MRD］を含む）の間の相関関係を評価する。
- ザヌブルチニブの薬物動態（PK）を評価する。

治験方法：

本試験は、再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象にザヌブルチニブをイブルチニブと比較評価する進行中の第 3 相無作為化臨床試験である。本試験には約 600 例の患者を組入れる計画であった。有効性の主要評価項目は、治験責任医師の判定による ORR である。主要解析を裏付ける上で、独立中央判定による ORR も解析する。疾患奏効は、CLL 患者については、慢性リンパ性白血病に関する改訂版 2008 年国際研究集会ガイドライン（Hallek et al 2008）治療関連のリンパ球増加症に関する修正［Cheson et al 2012］を加えたものに従い、SLL 患者については非ホジキンリンパ腫に対する Lugano 分類［Cheson et al 2014］に従って評価した。PR-L 以上の奏効率は、有効性の副次評価項目として評価した。

被験者はザヌブルチニブ群（160 mg を 1 日 2 回経口投与）又はイブルチニブ群（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。

無作為化は、年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上）、地理的地域（中国 vs 中国以外）、難治性の状態（あり vs なし）及び del(17p)/*TP53* 変異状態（あり vs なし）で層別化した。

ザヌブルチニブ又はイブルチニブの投与は非盲検で行った。治験薬の投与は、疾患進行又は治験実施計画書に規定された事象のいずれかが発生するまで継続した（BGB-3111-305 試験の CSR［データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日］Appendix 16.1.1）。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

約 600 例の RR CLL/SLL 患者をザヌブルチニブ群又はイブルチニブ群のいずれかに 1:1 の割合で無作為化する計画であった。

無作為化：

合計 652 例の被験者を無作為化し（ザヌブルチニブ群 327 例、イブルチニブ群 325 例）、そのうち 648 例に試験治療を行った（1 群あたり 324 例）。

解析時：

Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団に基づく解析には、無作為化された 652 例の被験者すべてを含めた。安全性解析は、投与を受けた安全性解析対象集団の 648 例の被験者に基づいて実施した。

BGB-3111-305 試験の CSR（データカットオフ日 2020 年 12 月 31 日）に記載しているように、予定された中間解析で、最初の 415 例の無作為化された被験者を対象に有効性の主要評

価項目を解析した。これらの被験者のうち 207 例はザヌブルチニブ群、208 例はイブルチニブ群に割付けられていた。

診断及び主な選択基準：

慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会（iwCLL）の基準を満たし CLL 又は SLL であることが確定診断された患者で、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：進行性の骨髄機能不全；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腫脹；倍加時間が速い進行性のリンパ球増加症；又は全身症状。18 歳以上で、CLL／SLL に対する過去の全身療法の少なくとも 1 回に対して再発又は難治性を示し、CLL／SLL に対する以前の療法の最終投与から無作為化までの経過期間が 14 日を超えていること、及び測定可能病変（長径が 1.5 cm を超えるリンパ節が 1 個以上あり、2 方向の直交径が測定可能か又は最長直交径が 10 mm を超える節外病変と定義）があることとした。また、前リンパ球性白血病歴又はリヒター転化歴がなく、現在活動性の臨床的に意味のある心血管疾患がなく、HIV 感染若しくは B 型又は C 型肝炎による活動性感染がないこととした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブ 160 mg（80 mg × 2 カプセル）を 1 日 2 回経口投与。

個々の被験者に投与した治験薬のロット番号は BGB-3111-305 試験の CSR（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）Appendix 16.1.6 に示す。

投与期間（治療期間）：

試験期間中の疾患進行、許容できない毒性の発現若しくは死亡、同意の撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験打切りまで連日投与を行った。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与。

評価基準：

有効性：

全奏効は以下の基準に従って判定した：

- CLL 被験者： iwCLL 基準（Hallek et al 2008）に投与と関連のあるリンパ球増加症（Cheson et al 2012）を追加したもの
- SLL 被験者：コンピュータ断層撮影（CT）をベースとした治療効果判定を用いた非ホジキンリンパ腫のための Lugano 分類（Cheson et al 2014）

奏効は独立中央判定及び治験責任医師の判定の双方によって評価した。進行が確定された場合は、治験依頼者によって投与の継続が承認されない限り、治験薬の投与中止が必要であった。

健康に関連した QOL の包括的な評価尺度（EQ-5D-5L）及び欧州がん研究・治療機構の生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-C30）を用いて患者報告アウトカム（PRO）を評価した。

安全性：

安全性評価には、有害事象のモニタリング、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、心電図（ECG）、ECOG パフォーマンスステータス、不整脈の徴候及び症状の確認、心臓の機能を含めた。有害事象及び毒性は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.03 版に従ってグレード付けした。

薬物動態：

PK 解析のための血漿ザヌブルチニブ濃度の測定用に血液検体を採取した。

バイオマーカー解析：

スクリーニングの血液検体を用い、予後バイオマーカーのための染色体異常の評価及び以下の染色体の異常を含めた被験者の層別化を行った：del(17p)、del(11q)、13 番染色体長腕（13q）上の D13S319 領域マーカー、12 トリソミー。これらは、専門の中央検査機関を使用して蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法で評価した。

SLL 被験者については、中央検査機関での del(17p) FISH 検査用に、スクリーニング時の骨髄検体も採取した。投与中止に至った疾患進行の時点で採取した検体は、薬剤抵抗性マーカーを特定する遺伝子変異研究に使用した。

微小残存病変（MRD）解析用に血液及び骨髄検体を採取した。

統計手法：

解析対象集団及び有効性解析（データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日）

予定された ORR の中間解析における、2020 年 12 月 31 日のデータカットオフ日までの有効性及び安全性データの解析について下記に要約する。

解析対象集団

- ITT 解析対象集団には無作為化されたすべての被験者を含めた。ITT 解析対象集団は、奏効評価項目の中間解析を除き、主要な有効性解析対象集団とした。中間解析はあらかじめ明記されたとおり、無作為化された初めの 415 例の被験者に基づき、ORR、奏効期間及び PR-L 以上の割合を含んだ。
- 安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者すべてを含めた。被験者は、実際に受けた投与と一致する投与群に含めた。安全性解析対象集団は、心房細動／心房粗動の発現率の中間解析（中間解析のためにあらかじめ明記されたとおり、無作為化された初めの 415 例のうち治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者に基づいた）を除き、すべての安全性解析に用いた。

主要評価項目

主要評価項目は、治験責任医師の判定による ORR（PR 以上［完全奏効（CR）又は不完全な骨髄回復を伴う完全奏効（CRi）＋ PR ＋結節性 PR と定義］）であった。判定には、CLL 被験者については投与と関連のあるリンパ球増加症（Cheson et al 2012）についての改定を加えた「改訂版」2008 年 iwCLL ガイドライン（Hallek et al 2008）、SLL 被験者については非ホジキンリンパ腫に対する Lugano 分類（Cheson et al 2014）が用いられた。有効性の主要評価項目は治験責任医師による判定に従ったが、主要解析を裏付ける上で、独立中央判定による ORR も解析した。

主要評価項目である治験責任医師の判定による ORR の主要仮説検定の目的は、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性を示すことであった。非劣性試験の帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりである：

- H_{0NI}：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）≤0.8558
- H_{aNI}：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）>0.8558

415 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に中間解析を 1 回実施した。最終解析は、600 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に実施される。

中間解析又は最終解析のいずれかの時点で非劣性が示された場合は、更にザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性試験を層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル（Cochran-Mantel-Haenszel）検定を用いて実施する。優越性試験の帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりである：

- $H_{0\ SUP}$：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）≤1
- $H_{a\ SUP}$：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）>1

非劣性試験及び優越性試験のモニタリング限界値は、Lan-DeMets の消費関数で概算した O'Brien-Fleming 法の限界値に基づいた。モニタリングの限界値は、実際の情報分数（中間解析及び最終解析時点での ORR に対する被験者数［それぞれ 415 例及び 652 例］）に基づき調整した。ORR の片側有意水準を中間解析時 0.005 及び最終解析時 0.0235 とした優越性試験は、カイ二乗検定の p 値のカットオフ値それぞれ 0.0099 及び 0.0469 に相当する。

副次的評価項目

主な副次的評価項目は、治験責任医師の判定による PFS 及び心房細動／心房粗動の発現率であった。

主な副次評価項目である PFS は、無作為化から治験責任医師の判定による疾患進行又は死亡が最初に記録された日のうち初めに生じた方までの期間と定義した。主な副次的評価項目は治験責任医師による評価であったが、副次的評価項目の解析を裏付ける上で独立中央判定による PFS も解析した。

他の副次的評価項目には、奏効期間、治療不成功までの時間、PR-L 以上の割合、全生存（OS）及び PRO の主な結果（EORTC-QLQ-C30［全般的健康／生活の質（GHS／QOL）、身体機能、役割機能、疲労、悪心／嘔吐、疼痛、下痢］及び EQ-5D-5L）を含めた。

解析対象集団及び有効性解析（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）

予定された ORR の最終解析における、2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日までに入手した有効性及び安全性データの解析について下記に要約する。

解析対象集団

- ITT 解析対象集団には、無作為化されたすべての被験者を含めた。ITT 解析集団を有効性解析の主要な解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回でも受けたすべての被験者を含めた。被験者は実際に受けた投与と一致する投与群に含めた。安全性解析対象集団はすべての安全性解析に用いた。
- 治験実施計画書に基づく（Per-Protocol）解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回でも受け、かつ治験実施計画書の重大な逸脱がなかった被験者を含めた。Per-Protocol 解析対象集団からの除外基準は、主要評価項目についての中間解析のデータベースロック前に決定し、記録した。

主要評価項目

主要評価項目は、治験責任医師の判定による ORR（PR 以上［CR/CRi + PR + 結節性 PR と定義］）であり、判定には、CLL 患者については投与と関連のあるリンパ球増加症についての改訂を加えた「改訂版」2008 年 iwCLL ガイドライン、SLL 患者については非ホジキンリンパ腫の Lugano 分類を用いた。有効性の主要評価項目は治験責任医師による判定に従ったが、主要解析を裏付ける上で、独立中央判定による ORR も解析した。

主要評価項目である治験責任医師の判定による（米国及び中国については独立中央判定による）ORR に対する主要仮説検定の目的は、ザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性を示すことであった。非劣性に対する帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりである：

- H_{0NI}：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）≤0.8558
- H_{aNI}：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）>0.8558

415 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に中間解析を 1 回実施した。最終解析は、600 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に実施した。

中間解析又は最終解析のいずれかの時点で非劣性が示された場合は、更に層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いてザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性を調べる。優越性試験の帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりである：

- $H_{0\,SUP}$：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）≤1
- $H_{a\,SUP}$：奏効比（ザヌブルチニブ/イブルチニブ）>1

非劣性試験及び優越性試験のモニタリングの限界値は、Lan-DeMets の消費関数で概算した O'Brien-Fleming 法の限界値に基づいた。モニタリングの限界値は、実際の情報分数（中間解析及び最終解析時点の ORR に対する被験者数［それぞれ 415 例及び 652 例］）に基づき調整した。ORR の片側有意水準を中間解析時に 0.005 及び最終解析時に 0.0235 とする優越性試験は、カイ二乗検定の p 値のカットオフ値それぞれ 0.0099 及び 0.0469 に相当する。

副次評価項目

主な副次的評価項目は、治験責任医師の判定による PFS 及び心房細動／心房粗動の発現率であった。主要目的である ORR における非劣性が示された場合、205 件の事象が認められるまで PFS のフォローアップを継続する（試験開始から 45 カ月後と推定）。

主な副次評価項目である PFS は、無作為化から治験責任医師の判定による疾患進行又は死亡のいずれか早く生じた方が最初に確認された日までの期間と定義した。主な副次的評価項目は治験責任医師の判定による PFS であったが、副次的評価項目の解析を裏付ける上で独立中央判定による PFS も解析した。

他の副次評価項目には、奏効期間、治療不成功までの時間、PR-L 以上の割合、OS 及び PRO の主な結果（EORTC-QLQ-C30 の全般的健康／生活の質［GHS／QOL］、身体機能、役割機能、疲労、悪心／嘔吐、疼痛、下痢及び EQ-5D-5L）を含めた。

解析対象集団及び有効性の解析（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）

予定された PFS の最終解析（目標約 205 件の PFS 事象）における、2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日までに入手した有効性及び安全性データの解析について下記に要約する。

解析対象集団

- ITT 解析対象集団には無作為化されたすべての被験者を含めた。ITT 解析対象集団を有効性解析の主要な解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者すべてを含めた。被験者は実際に受けた投与と一致する投与群に含めた。すべての安全性解析に安全性解析対象集団を用いた。
- Per-Protocol 解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回でも受け、かつ治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者を含めた。Per-Protocol 解析対象集団からの除外基準は、データベースロック前に決定し、記録した。

主要評価項目

主要評価項目は、治験責任医師の判定による ORR（PR 以上［CR/CRi + PR + 結節性 PR と定義］）であり、判定には、CLL 被験者については投与と関連のあるリンパ球増加症についての改訂を加えた「改訂版」2008 年 iwCLL ガイドライン、SLL 被験者については非ホジキンリンパ腫に対する Lugano 分類を用いた。

主要評価項目である治験責任医師の判定による（米国及び中国については独立中央判定による）ORR の主要な仮説検定は、奏効比尺度（ザヌブルチニブ／イブルチニブ）に基づく非劣性マージン 0.8558 でザヌブルチニブのイブルチニブに対する非劣性を示すことであった。

中間解析 1 回は、415 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に実施した。最終解析は、600 例の被験者が無作為化されてから約 12 カ月後に実施した。

中間解析又は最終解析のいずれかの時点で非劣性が示された場合は、層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いてザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性を更に調べる。

非劣性試験及び優越性試験のモニタリングの限界値は、Lan-DeMets の消費関数で概算した O'Brien-Fleming 法の限界値に基づき、実際の情報分数（ORR に対する中間解析及び最終解析時点の被験者数［それぞれ 415 例及び 652 例］）に基づき調整した。

副次的評価項目

主な副次評価項目は、治験責任医師の判定による無増悪生存期間（PFS）及び心房細動／心房粗動の発現率であった。ORR についてのザヌブルチニブの優越性が達成された場合、PFS を解析し、事前に設定された有意水準 0.04996 と比較することとした。

PFS は、無作為化から治験責任医師の判定による疾患進行又は死亡（いずれか早く生じた方）が初めて確認された日までと定義した。主な副次的評価項目の解析を裏付ける上で、独立中央判定による PFS も解析した。米国及び中国においては、独立中央判定による PFS を、規制当局の決定を支持するために用いられる主な副次評価項目とする。

その他の副次評価項目には、奏効期間、治療不成功までの時間、PR-L 以上の率、OS 及び PRO の主な結果（EORTC-QLQ-C30 の GHS/QOL、身体機能、役割機能、疲労、悪心／嘔吐、疼痛、下痢及び EQ-5D-5L）を含めた。

安全性解析及び PK 解析（3 つのデータカットオフ）

安全性解析

すべての有害事象をモニタリングし、記録することによって安全性を評価し、NCI-CTCAE 第 4.03 版でグレード付けした。特に注目すべき有害事象を定義し、カテゴリー及び基本語別（出血、大出血、心房細動／心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症及び血球減少症）に要約した。安全性評価には、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査及び心電図所見も用いた。要約統計量を用いて実際の投与群別にすべての安全性データを解析した。

薬物動態の解析

ポピュレーション PK 解析を実施し、本試験から得た血漿中ザヌブルチニブ濃度を既存のモデルに含めた。見かけの全身クリアランス及び濃度-時間曲線下面積（AUC）などの PK パラメータは、ポピュレーション PK 解析から得た。

曝露-反応（有効性又は安全性評価項目）解析を実施した。

要約－結論（データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日）

2020 年 12 月 31 日のデータカットオフ日までに収集した中間解析用データに基づき実施された解析の結果を下記に要約する。

2018 年 11 月 1 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、652 例の被験者を無作為化した（ザヌブルチニブ群に 327 例、イブルチニブ群に 325 例）。415 番目の被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に無作為化された。初めに無作為化された 415 例の被験者のうち、207 例はザヌブルチニブ群に、208 例はイブルチニブ群に無作為化された。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は ITT 解析対象集団を用いて要約した。初めに無作為化された 415 例の被験者の成績は、無作為化されたすべての被験者の成績と同様であった。4 例の被験者は、無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった（ザヌブルチニブ群に割付けられた被験者 3 例及びイブルチニブ群に割付けられた被験者 1 例）。これらの 4 例の被験者はすべて初めの 415 例の無作為化被験者内であった。

データカットオフ時点で大多数の被験者が治験薬の投与を継続していた。投与を中止した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（31 例［9.5%］）がイブルチニブ群（61 例［18.8%］）と比べて低かった。最も高頻度の投与中止理由は有害事象であり、ザヌブルチニブ群の 23 例（7.0%）及びイブルチニブ群の 35 例（10.8%）で報告された。

また、試験の中止率もザヌブルチニブ群の被験者（22 例［6.7%］）でイブルチニブ群の被験者（35 例［10.8%］）よりも低かった。いずれの群においても死亡が最も高頻度の試験中止理由であり、ザヌブルチニブの被験者 15 例（4.6%）及びイブルチニブ群の被験者 23 例（7.1%）で報告された。

ITT 解析対象集団及び無作為化された最初の 415 例の被験者における人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、性別を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむねバランスが取れていた。既往歴、病歴及び全身抗がん治療歴は両群間でおおむねバランスが取れており、無作為化された最初の 415 例の被験者で用いられたものと一貫した。

ITT 解析対象集団においてザヌブルチニブ群（34.9%）はイブルチニブ群（28.6%）と比較して女性被験者の割合が大きかった。無作為化された最初の 415 例の被験者においても、女性被験者の割合はザヌブルチニブ群（31.4%）でイブルチニブ群（25.0%）と比較して大きかった。

既往歴及び／又は併存疾患は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同様であった。最も高頻度で報告された既往歴及び／又は併存疾患は、ザヌブルチニブ群の被験者 159 例（48.6%）及びイブルチニブ群の被験者 154 例（47.4%）で報告された高血圧であった。高コレステロール血症、高脂血症、2 型糖尿病、胃食道逆流性疾患、良性前立腺肥大症及び胆石症もいずれかの群の 10%以上の被験者で報告された。

感染症および寄生虫症、出血歴及び新生物の既往歴のある被験者の割合は両群間でおおむね同様であった。いずれの群においても心房細動が最も高頻度で報告された心障害の既往歴であった（ザヌブルチニブ群 4.9%及びイブルチニブ群 5.8%）。好中球減少症又は出血の既往歴があった被験者の割合は、ザヌブルチニブ群がイブルチニブ群と比べて低かった。

ITT 解析集団において、最初の診断から無作為化までの期間中央値は、ザヌブルチニブ群で 83.3 カ月、イブルチニブ群で 82.0 カ月であった。被験者の大多数は CLL であり（ザヌブルチニブ群の 96.0%及びイブルチニブ群の 95.1%）、Binet 分類の病期 B（ザヌブルチニブ群で 45.0%、イブルチニブ群で 47.4%）又は病期 C（ザヌブルチニブ群で 41.0%、イブルチニブ群で 36.9%）であった。SLL の被験者はザヌブルチニブ群の 4.0%及びイブルチニブ群の 4.9%を占めた。del(17p)（ザヌブルチニブ群［13.8%］vs イブルチニブ群［15.4%］）、del(11q)（ザ

ヌブルチニブ群［27.8%］vs イブルチニブ群［27.1%］）、*TP53* 変異（ザヌブルチニブ群［15.3%］vs イブルチニブ群［13.8%］）、免疫グロブリン重鎖可変領域（*IGHV*）未変位（ザヌブルチニブ群［70.0%］vs イブルチニブ群［72.0%］）などの遺伝子変異は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同様であった。

被験者の大多数が過去の何らかの治療ラインで化学免疫療法を受けていた（ザヌブルチニブ群の 79.5%及びイブルチニブ群の 75.7%）。使用頻度が最も高かった抗がん治療は、抗 CD20 抗体（ザヌブルチニブ群の 83.8%、イブルチニブ群の 82.5%）、アルキル化剤（ベンダムスチン以外）（ザヌブルチニブ群の 83.8%、イブルチニブ群の 79.7%）、プリン類縁体（ザヌブルチニブ群の 54.4%、イブルチニブ群の 51.7%）、ベンダムスチン（ザヌブルチニブ群の 25.7%、イブルチニブ群の 29.2%）であった。

有効性の結果：

本試験はその主要評価項目を達成し、本試験において再発又は難治性 CLL/SLL 患者の治療に対するザヌブルチニブの有効性が示された。ザヌブルチニブは、治験責任医師の判定による ORR においてイブルチニブに対する優越性を示し（78.3% vs 62.5%）、最初に無作為化された 415 例の被験者についてあらかじめ設定された両側有意水準 0.0099 に対し、両側 p 値は統計学的に有意な 0.0006 であった。奏効比は 1.25（95% CI：1.10～1.41）であった。

最初に無作為化された 415 例の被験者における独立中央判定による ORR は、ザヌブルチニブ群の被験者（76.3%［95% CI：69.9～81.9］）でイブルチニブ群（64.4%［95% CI：57.5～70.9］）の被験者と比べて高かった。奏効比は 1.17（95% CI：1.04～1.33）であり、あらかじめ設定された片側有意水準 0.005 に対して統計学的に有意な片側 p 値<0.0001 で非劣性マージン 0.8558 に対してイブルチニブに対する非劣性が示された。優越性に対する両側 p 値は 0.0121 で、あらかじめ設定された中間解析の両側有意水準 0.0099 をわずかに上回った。

初めに無作為化された 415 例の被験者において、予後的により治療の困難な del(17p)及び／又は *TP53* 変異を有する被験者サブグループを含め、解析したすべてのサブグループで、治験責任医師の判定による ORR はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも高いことが認められた。治験責任医師の判定による ORR のサブグループ解析は、女性被験者（独立中央判定によるリスク差：1.2［95% CI：−13.6、15.9］、治験責任医師の判定によるリスク差：13.8［95% CI：−1.7～29.4］）を除き、独立中央判定による ORR と一致した。

IRC と治験責任医師の判定による PR 以上の最良総合効果の一致率の高さが、ザヌブルチニブ群 94.2%及びイブルチニブ群 93.3%で認められた。

ITT 解析対象集団における治験責任医師の判定による PFS に対するザヌブルチニブとイブルチニブとを比較したハザード比は 0.47（95% CI：0.29～0.76）であった。12 カ月の無事象率は、ザヌブルチニブ群（93.3%）でイブルチニブ群（83.1%）と比べて高かった。独立中央判定による PFS についても同様の結果が認められた。

初めに無作為化された 415 例の被験者においては、治験責任医師の判定による PR-L 以上の被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（183 例［88.4%］）でイブルチニブ群（169 例［81.3%］）と比べて高かった。

ITT 解析対象集団において、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群のいずれでも OS 中央値に到達せず、データカットオフ日時点でフォローアップ期間中央値は、ザヌブルチニブ群で 13.8 カ月、イブルチニブ群で 13.6 カ月であった。12 カ月間の無事象率は、ザヌブルチニブ群で 96.2%、イブルチニブ群で 92.6%であった。

調整した EORTC QLQ-C30 質問票の記入率は高かった。調整した記入率は、ベースライン時点でザヌブルチニブ群 96.0%、イブルチニブ群 96.0%；サイクル 7 時点でザヌブルチニブ群

88.2%、イブルチニブ群 87.2%；サイクル 13 時点でザヌブルチニブ群 93.2%、イブルチニブ群 91.8%であった。ザヌブルチニブを投与した被験者はイブルチニブ群の被験者と比較して、GHS/QOL（サイクル 7：3.45［95% CI：0.29～6.61］）、身体機能（サイクル 7：2.63［95% CI：0.19～5.08］、疲労（サイクル 7：−2.95［95% CI：−6.07～0.17］）及び下痢（サイクル 13：−2.50［95% CI：−5.24～0.23］）を含め、EORTC QLQ-C30 においてより良い改善を報告した。EQ-5D-5L 視覚アナログスケール（VAS）スコアにおけるベースラインからの平均変化は、サイクル 13 時点までザヌブルチニブ群の被験者のほうがイブルチニブ群の被験者と比較して一貫してより良い改善を示した。

安全性の結果：

安全性の評価は、各群 324 例の被験者を含めた安全性解析対象集団を用いて実施した。ザヌブルチニブは、再発又は難治性 CLL/SLL 患者の治療において忍容性があり、かつ安全である。心毒性について、イブルチニブと比較してザヌブルチニブの好ましい安全性プロファイルが示された。ザヌブルチニブを投与した被験者の治療期間中央値は 13.503 カ月、イブルチニブを投与した被験者の治療期間中央値は約 12.830 カ月であった。相対的用量強度の中央値はザヌブルチニブ群で 99.722%、イブルチニブ群で 99.821%であった。有害事象、重篤な有害事象、用量減量に至った有害事象が 1 回以上発現した発現率はザヌブルチニブ群の被験者でイブルチニブ群の被験者と比べて低く、投与中止に至った有害事象の発現率もザヌブルチニブ群で低かった。安全性解析対象集団についての安全性の成績を以下に要約する：

<u>全体的な有害事象プロファイル</u>

ザヌブルチニブ群においてイブルチニブ群と比べて報告された頻度が低かった有害事象（差が 5%以上）は、下痢（ザヌブルチニブ群 11.7% vs イブルチニブ群 18.8%）、筋痙縮（ザヌブルチニブ群 2.5% vs イブルチニブ群 9.6%）及び心房細動（ザヌブルチニブ群 1.5% vs イブルチニブ群 7.4%）であった。

ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比べて報告された頻度が低かった他の有害事象には、貧血（11.7% vs 13.9%）、関節痛（8.0% vs 11.4%）、発疹（6.8% vs 8.3%）、肺炎（6.2% vs 8.0%）、疲労（6.2% vs 7.7%）、頭痛（5.2% vs 8.0%）、四肢痛（3.4% vs 5.6%）及び嘔吐（2.2% vs 5.6%）であった。

ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比べて報告された頻度が高かった有害事象（差が 5%以上）は、上気道感染（14.8% vs 10.5%）、好中球減少症（14.8% vs 11.7%）、高血圧（12.3% vs 9.6%）、挫傷（11.1% vs 7.7%）、咳嗽（8.6% vs 5.6%）、点状出血（8.0% vs 3.7%）、尿路感染（7.4% vs 6.2%）、鼻出血（6.8% vs 4.9%）、浮動性めまい（6.8% vs 3.7%）及び好中球数減少（6.5% vs 5.2%）であった。

安全性解析対象集団におけるグレード 3 以上の有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同等であった。ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群で最も高頻度で発現したグレード 3 以上の有害事象は、それぞれ以下のとおりであった：

- 好中球減少症：10.2% vs 8.6%
- 高血圧：8.0% vs 5.2%
- 好中球数減少：3.7% vs 3.7%
- 肺炎：3.4% vs 4.6%

世界的な感染拡大から生じた COVID-19 事象を除き、ザヌブルチニブの安全性プロファイルに特定された新たな有害事象はなかった。

<u>死亡、他に重篤な有害事象及び他の重要な有害事象</u>

2020 年 12 月 31 日のデータカットオフ日時点で、合計 38 例の被験者が死亡した（ザヌブルチニブ群 15 例［4.6%］、イブルチニブ群 23 例［7.1%］）。いずれの群においても有害事象が最も高頻度の死因であり、ザヌブルチニブを投与した被験者の 8 例（2.5%）及びイブルチニブを投与した被験者の 11 例（3.4%）で報告された。ザヌブルチニブ群の 8 例のうち、1 例を除く被験者の死亡はすべて治験薬の最終投与から 30 日以内に発現した。1 例は、肺炎が悪化し、治験薬の最終投与後 30 日を経過した後に死亡した。イブルチニブ群の 11 例のうち 9 例は治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、2 例は治験薬の最終投与後 30 日を経過した後に新たな致死性事象を発現した（「治療下で発現した」とはみなされなかった）。

COVID-19 及び COVID-19 肺炎は、両群において最も高頻度で死亡に至った有害事象であり、ザヌブルチニブ群 3 例（3 例とも COVID-19 と報告）及びイブルチニブ群 5 例（COVID-19 が 2 例、COVID-19 肺炎が 3 例と報告）で報告された。

重篤な有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同程度であった。心障害に関連のある重篤な有害事象はイブルチニブ群の 14 例（4.3%）で報告され、これに対し、ザヌブルチニブ群において心障害に関連のある重篤な有害事象が報告された被験者は 2 例のみであった（1 例は心房粗動、もう 1 例は心不全）。

投与中止に至った有害事象の発現率は、イブルチニブ群（10.5%）よりもザヌブルチニブ群（6.5%）の方が低かった。投与中止に至った心障害は、イブルチニブ群の 8 例（2.5%）で報告され（心房細動を報告した被験者 3 例を含む）、一方、ザヌブルチニブ群において心障害が原因で投与を中止した被験者はいなかった。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

安全性解析対象集団における特に注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現率は、心房細動及び心房粗動（ザヌブルチニブ群：1.9% vs イブルチニブ群：8.0%）、大出血（ザヌブルチニブ群：1.9% vs イブルチニブ群：3.1%）、好中球減少症（ザヌブルチニブ群：21.3% vs イブルチニブ群：17.3%）及びグレード 3 以上の感染症（ザヌブルチニブ群：11.4% vs イブルチニブ群：13.9%）を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同等であった。

曝露量で調整した特に注目すべき有害事象は、心房細動及び心房粗動（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 0.16 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 0.79 人）、大出血（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 0.17 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 0.30 人）、下痢（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 1.17 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 2.16 人）及び感染症（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 6.56 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 8.43 人）を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同等であった。結果をカテゴリー別に以下に要約する：

感染症

感染症の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（152 例［46.9%］）においてイブルチニブ群（166 例［51.2%］）と比べて数字的に低かった。最も高頻度で報告された感染症事象は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群でそれぞれ、上気道感染（14.8% vs 10.5%）、肺炎（6.2% vs 8.0%）、尿路感染（7.4% vs 6.2%）であった。

ザヌブルチニブ群の 11 例（3.4%）及びイブルチニブ群の 9 例（2.8%）が感染症事象のため死亡した。グレード 3 以上の感染症事象は、ザヌブルチニブ群の 37 例（11.4%）及びイブルチニブ群の 45 例（13.9%）で報告された。重篤な感染症事象は、ザヌブルチニブ群の 35 例（10.8%）及びイブルチニブ群の 41 例（12.7%）で報告された。

日和見感染は、ザヌブルチニブ群の 2 例（0.6%）（いずれもグレード 5）、イブルチニブ群の 3 例（0.9%）で報告された。

ザヌブルチニブ群の 2 例の被験者に B 型肝炎再活性化が生じた。ザヌブルチニブ群のいずれの B 型肝炎再活性化も、データカットオフ日の時点では消失していた。ザヌブルチニブを投与した被験者 2 例は、B 型肝炎再活性化が発現したため投与を中断した。

出血及び大出血

出血の大多数は、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群の双方でグレード 1 であった（それぞれ 72 例［22.2%］vs 65 例［20.1%］）。挫傷が最も高頻度で報告された有害事象であった。グレード 1 の挫傷はザヌブルチニブ群の 26 例（8.0%）の被験者、イブルチニブ群の 19 例（5.9%）の被験者で報告された。

大出血の有害事象を発現した被験者の割合はザヌブルチニブ群（6 例［1.9%］）がイブルチニブ群（10 例［3.1%］）と比べて低かった。

グレード 3 以上の大出血の事象は、ザヌブルチニブ群の被験者の 6 例（1.9%）、イブルチニブ群の被験者の 7 例（2.2%）で報告された。ザヌブルチニブ群の 4 例（1.2%）が重篤な事象を報告し、イブルチニブ群の 7 例（2.2%）は重篤と判定された大出血を発現し、うち 1 件は致死性事象であった（中枢神経系出血）であった。

高血圧

高血圧又は血圧上昇として報告された高血圧の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（42 例［13.0%］）とイブルチニブ群（40 例［12.3%］）で同等であった。高血圧又は血圧上昇の既往歴がザヌブルチニブ群では 42 例中 26 例、イブルチニブ群では 40 例中 25 例で報告された。ザヌブルチニブを投与した被験者 42 例中 24 例及びイブルチニブを投与した被験者 40 例中 27 例が高血圧の事象に対する治療を受けた。

グレード 4 又は 5 の高血圧を報告した被験者はいなかった。グレード 3 の高血圧の事象がザヌブルチニブ群の 27 例（8.3%）及びイブルチニブ群の 24 例（7.4%）で報告された。重篤な高血圧事象は各群 1 例（0.3%）で報告された。

心房細動及び心房粗動

統計解析計画書にあらかじめ記載されたとおり、心房細動／心房粗動に関するザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性は、無作為化された最初の 415 例の被験者に限定した安全性解析対象集団を用いて検討した。報告された心房細動／心房粗動の発現率は、ザヌブルチニブ群の被験者（5 例［2.5%］）がイブルチニブ群の被験者（21 例［10.1%］）と比べて有意に低かった。2 群間の発現率の差は−7.7%（95% CI：−12.3～−3.1%）であり、p = 0.0014 であった。

安全性解析対象集団において、心房細動／心房粗動が発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（6 例［1.9%］）のほうがイブルチニブ群（26 例［8.0%］）と比べて低かった。心房細動又は心房粗動の既往歴のある被験者は 2 群間でおおむね等しく、ザヌブルチニブ群で 19 例、イブルチニブ群で 19 例であった。

グレード 5 の心房細動／心房粗動は報告されなかった。グレード 3 又はグレード 4 の心房細動／心房粗動は、ザヌブルチニブ群で 3 例の被験者（0.9%）及びイブルチニブ群で 5 例の被験者（1.5%）で報告された。重篤な心房細動／心房粗動の事象はザヌブルチニブ群の 1 例（0.3%）及びイブルチニブ群の 5 例（1.5%）に報告された。

二次原発悪性腫瘍

二次原発悪性腫瘍の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（19 例［5.9%］）とイブルチニブ群（16 例［4.9%］）間で同程度であった。

二次原発悪性腫瘍の大多数は皮膚癌であった。これらの皮膚癌はザヌブルチニブ群の 8 例（2.5%）及びイブルチニブ群の 12 例（3.7%）で報告され、皮膚有棘細胞癌（ザヌブルチニブ群 5 例 vs イブルチニブ群 7 例）、基底細胞癌（2 例 vs 4 例）、ボーエン病（1 例 vs 4 例）及び再発皮膚有棘細胞癌（ザヌブルチニブ群 1 例）が含まれた。イブルチニブを投与した非再発性皮膚癌の 8 例中 3 例は、治験投与開始から 3 カ月以内に発現し、それらの皮膚癌は治験薬の投与開始前に存在したが診断されなかった可能性が示唆される。ザヌブルチニブ群の 2 件の非再発性皮膚癌のいずれも治験薬の投与開始から 3 カ月以内に発現したものではなかった。

関連する既往歴の有無にかかわらず、被験者に二次原発悪性腫瘍の有害事象が報告された。皮膚癌については、ザヌブルチニブを投与した被験者では皮膚癌が発現した 8 例中 6 例に同タイプの皮膚癌の既往歴があり、一方、イブルチニブを投与した被験者では皮膚癌が発現した 12 例中 4 例に同タイプの皮膚癌の既往歴があった。

ザヌブルチニブを投与した被験者では、皮膚癌以外の二次原発悪性腫瘍が発現した 12 例のうち 2 例が再発であった。いずれの被験者も、皮膚癌以外の悪性新生物の既往歴があった（1 例は喉頭癌の再発、もう 1 例は結腸癌の再発）。ザヌブルチニブ群において再発性ではない皮膚癌以外の二次原発悪性腫瘍の被験者は 10 例であった。これらの 10 例のうち 1 例は治験薬の投与開始から 3 カ月以内に口腔内扁平上皮癌が発現したため、この悪性腫瘍は治験薬の投与開始前から存在していたが診断されなかった可能性があることが示唆される。他の 9 例の非再発性悪性腫瘍は、治験薬の投与開始から 3 カ月を経過した後に発現した（膀胱移行上皮癌 2 例；結腸腺癌、肺扁平上皮癌、脈絡膜黒色腫、子宮内膜腺癌、神経内分泌腫瘍、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、子宮内膜癌と甲状腺癌の既往歴のある乳管内増殖性病変のある被験者各 1 例）。

イブルチニブを投与した被験者では、皮膚癌以外の二次原発悪性腫瘍が発現した 5 例はすべて、治験薬の投与開始から 3 カ月を経過した後にその皮膚癌以外の二次原発悪性腫瘍が発現した。しかし、胸腺腫の既往歴のあった被験者 1 例は悪性胸腺腫の再発であった。他の 4 例の皮膚癌以外の二次原発悪性腫瘍は、肺腺癌 1 例、肛門扁平上皮癌 1 例、結腸癌 1 例及び血管筋脂肪腫の既往歴のある嫌色素性腎細胞癌の被験者 1 例であった。

グレード 4 又はグレード 5 の二次原発悪性腫瘍の有害事象は発現しなかった。グレード 3 の二次原発悪性腫瘍の事象がザヌブルチニブ群の 10 例（3.1%）及びイブルチニブ群の 5 例（1.5%）の被験者で報告された。重篤な二次原発悪性腫瘍の有害事象が、ザヌブルチニブ群の 10 例（3.1%）及びイブルチニブ群の 6 例（1.9%）で報告された。

腫瘍崩壊症候群

グレード 4 の腫瘍崩壊症候群がザヌブルチニブ群の被験者 1 例（0.3%）で報告され、重篤とみなされた。イブルチニブ群では、2 例（0.6%）でグレード 3 の腫瘍崩壊症候群の報告があった。

血球減少症（貧血、好中球減少症、血小板減少症を含む）

好中球減少症の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（69 例［21.3%］）でイブルチニブ群（56 例［17.3%］）よりも高かった。

グレード 3 以上の好中球減少症は、ザヌブルチニブ群で 45 例（13.9%）、イブルチニブ群で 41 例（12.7%）の被験者で報告された。グレード 3 以上の好中球減少症が発現した被験者のうち、ザヌブルチニブ群の 45 例中 7 例及びイブルチニブ群の 41 例中 10 例がベースラインで

好中球数が 1.5×10^9/L 未満であった。ザヌブルチニブ群の 34 例及びイブルチニブ群の 27 例が本事象に対して顆粒球コロニー刺激因子製剤の投与を受けた。好中球減少症の事象は、ザヌブルチニブ群の 69 例の被験者うち 54 例（78.2%）及びイブルチニブ群の 59 例の被験者のうち 41 例（69.5%）で消失したと報告された。ザヌブルチニブ群 9 例及びイブルチニブ群 9 例の被験者に、グレード 3 以上の好中球減少症が発現している間に感染症の有害事象が報告された。

グレード 5 の貧血、好中球減少症又は血小板減少症は報告されなかった。貧血及び血小板減少症について報告された発現率は両投与群で同程度であった。グレード 3 以上の貧血、好中球減少症又は血小板減少症が発現した割合は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同程度であった。重篤な貧血、好中球減少症又は血小板減少症が発現した割合もザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同程度であった。

<u>臨床検査値の評価</u>

いずれの投与群においてもサイクル 16 まで血液学的パラメータ又は血清生化学パラメータのいずれにも、絶対リンパ球数を除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの投与群でも絶対リンパ球数の平均値はベースラインからサイクル 2 まで増加し、その後サイクル 19 まで一貫して減少した。これらの変化は安全性の懸念事項とはみなされなかった。

好中球の減少と白血球の増加が、両投与群で認められたベースラインから毒性グレードが 2 段階以上変化した最も高頻度の血液学的パラメータの異常であった。これらの事象の中で、好中球の減少の発現率はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群に比べて高かった。

評価した血清生化学検査の各分析物で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は、カリウム減少（ザヌブルチニブ群での割合が大きい）及びビリルビン増加（イブルチニブ群での割合が大きい）を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群でおおむね同等であった。

ベースラインの免疫グロブリン M（IgM）及び IgG 濃度は、イブルチニブ群のほうがザヌブルチニブ群よりも数字上高かった。いずれの投与群の被験者にも IgA、IgM 又は IgG 値にベースラインと比較して有意な変化は認められなかった。

<u>バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察事項</u>

いずれの投与群においてもベースラインからの臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

ザヌブルチニブ群の評価可能な被験者 323 例中 2 例（0.6%）及びイブルチニブ群の評価可能な被験者 317 例中 1 例（0.3%）に、ベースライン後の Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が 500 ミリ秒を超える測定値が 1 回以上発現した。ザヌブルチニブ群の 323 例の評価可能被験者のうち 6 例（1.9%）及びイブルチニブ群の評価可能被験者 317 例のうち 5 例（1.6%）でベースラインからの QTcF の 60 ミリ秒を超える最大の延長がみられた。

すべての被験者のベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは、本試験の組入れ基準で必要とされたとおり 0～2 であった。パフォーマンスステータスのベースラインからの変化は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同様であった。

結論：

再発又は難治性 CLL/SLL へのザヌブルチニブの投与は、イブルチニブと比べて有意に高い、より優れた奏効率をもたらした。治療困難な del(17p)/*TP53* 変異を含めた分子サブグループにおいても ORR が高かった。PFS はイブルチニブと比較して著しく延長し、他の副次的評価項目（奏効期間、治療不成功までの時間、OS 及び生活の質）は、ザヌブルチニブで改善すると

いう一貫したパターンを示した。ザヌブルチニブの投与によって、心房細動及び他の心臓毒性、下痢並びに筋骨格系および結合組織障害の発現率はイブルチニブと比較して有意に低かった。好中球減少症の発現頻度はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも高かったが、全グレード及びグレード 3 以上の感染症の発現率はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも低かった。これらのデータは、イブルチニブと比べて、より完全な／持続的なブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有が有効性の結果を改善する可能性があり、高い選択性がオフターゲットの阻害関連毒性を最小化する可能性があるという仮説を裏付ける。再発又は難治性 CLL/SLL 患者の治療においてザヌブルチニブのベネフィット・リスク評価は好ましいものである。

要約－結論（データカットオフ日：2021 年 12 月 1 日）

予定された ORR の最終解析において、2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日までに収集されたデータの解析の結果を下記に要約する。

2018 年 11 月 1 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、652 例の被験者を無作為化した（ザヌブルチニブ群に 327 例、イブルチニブ群に 325 例）。被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は ITT 解析対象集団を用いて要約した。4 例の被験者は無作為化されたが、治験薬の投与を受けなかった（ザヌブルチニブ群に割付けられた被験者 3 例及びイブルチニブ群に割付けられた被験者 1 例）。

データカットオフ時点で大多数の被験者が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与を中止した被験者は、ザヌブルチニブ群（327 例中 63 例［19.3%］）がイブルチニブ群（325 例中 108 例［33.2%］と比べて少なかった。最も高頻度の投与中止理由は有害事象であり、ザヌブルチニブ群の被験者の 45 例（13.8%）及びイブルチニブ群の被験者の 59 例（18.2%）で報告された。

本試験を中止した被験者は、ザヌブルチニブ群（327 例中 47 例［14.4%］）でイブルチニブ群（325 例中 68 例［20.9%］）よりも少なかった。いずれの群においても最も高頻度の本試験の中止理由は死亡であった（ザヌブルチニブ群 33 例［10.1%］及びイブルチニブ群 40 例［12.3%］）。

ITT 解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、性別を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむねバランスが取れていた。女性被験者の割合がザヌブルチニブ群（114 例［34.9%］）でイブルチニブ群（93 例［28.6%］）と比べて高かった。既往歴、病歴及び全身抗がん治療歴は両群間でおおむねバランスが取れていた。

既往歴及び／又は併存疾患はザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同様であった。最も高頻度で報告された既往歴及び／又は併存疾患は高血圧であり、ザヌブルチニブ群で 160 例（48.9%）、イブルチニブ群で 156 例（48.0%）の被験者で報告された。良性前立腺肥大症、胆石症、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、高脂血症及び 2 型糖尿病も、いずれかの群において被験者の 10%以上で報告された。

感染症および寄生虫症又は新生物の既往歴のある被験者の割合は投与群間で同等であった。いずれの群でも心房細動及び／又は心房粗動が最も高頻度に報告された心障害の既往歴であった（両群とも 5.8%）。好中球減少症又は出血の既往歴があった被験者の割合は、ザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも低かった。

ITT 解析対象集団において、最初の診断から無作為化までの期間中央値は、ザヌブルチニブ群で 83.5 カ月、イブルチニブ群で 82.0 カ月であった。大多数の被験者は Binet 分類の病期 B（ザヌブルチニブ群 45.3%、イブルチニブ群 47.4%）又は病期 C（ザヌブルチニブ群 40.7%、イブルチニブ群 36.9%）の CLL を有していた（ザヌブルチニブ群では 96.0%、イブルチニブ

群では 95.1%）。SLL の被験者は、ザヌブルチニブ群の 4.0%及びイブルチニブ群の 4.9%を占めた。Del(17p)（ザヌブルチニブ群［13.8%］vs イブルチニブ群［15.4%］）、del(11q)（ザヌブルチニブ群［27.8%］vs イブルチニブ群［27.1%］）、*TP53* 変異（ザヌブルチニブ群［15.3%］vs イブルチニブ群［13.8%］）、*IGHV* 未変位（ザヌブルチニブ群［73.1%］vs イブルチニブ群［73.5%］）などの遺伝子変異は、2 投与群間で同様であった。

被験者の大多数が過去に化学免疫療法を受けていた（ザヌブルチニブ群の 79.5%及びイブルチニブ群の 76.0%）。使用頻度が最も高かった抗がん治療は、抗 CD20 抗体（ザヌブルチニブ群の 83.8%、イブルチニブ群の 82.8%）、アルキル化剤（ベンダムスチン以外）（ザヌブルチニブ群の 83.8%、イブルチニブ群の 79.7%）、プリン類縁体（ザヌブルチニブ群 54.4%、イブルチニブ群 51.7%）、ベンダムスチン（ザヌブルチニブ群 25.7%、イブルチニブ群 29.2%）であった。

有効性の結果：

ORR の中間解析時に再発又は難治性 CLL/SLL 被験者への投与に対する主要評価項目である治験責任医師の判定による ORR において優越性を達成後、ORR の本最終解析において、治験責任医師の判定による ORR は引き続きザヌブルチニブ群がイブルチニブ群と比べて高く（79.5% vs 71.1%）、奏効比は 1.12（95% CI：1.02～1.22）及び記述的両側 p 値は 0.0133 であった。

独立中央判定による ORR は、ザヌブルチニブ群の被験者（80.4%［95% CI：75.7～84.6%］）でイブルチニブ群の被験者（72.9%［95% CI：67.7～77.7%］）と比較して高く、イブルチニブに対する優越性を示し、あらかじめ設定された有意水準 0.0469 と比べて統計学的に有意な両側 p = 0.0264 であった。奏効比は 1.10（95% CI：1.01～1.20）であった。

治験責任医師の判定による ORR は、del(17p)及び／又は *TP53* 変異を有するより治療困難な被験者サブグループを含め、解析したほぼすべてのサブグループにおいてザヌブルチニブ群の方が高かった。サブグループ解析の独立中央判定による ORR は、治験責任医師の判定による ORR と一致した。

IRC と治験責任医師による判定との一致率は高かった。PR 以上の最良総合効果については、この一致率はザヌブルチニブ群で 95.4%、イブルチニブ群で 92.6%であった。

PFS 中央値は、フォローアップ期間中央値 22.1 カ月でいずれの群でも未到達であった。ITT 解析対象集団において、治験責任医師の判定による PFS をザヌブルチニブとイブルチニブで比較したハザード比は 0.55（95% CI：0.39～0.76）であった。24 カ月の無事象率は、ザヌブルチニブ群（78.4%）がイブルチニブ群（63.6%）と比べて高かった。独立中央判定による PFS でも同様の結果がみられた。

治験責任医師の判定による最良総合効果が PR-L 以上であった被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（89.3%）がイブルチニブ群（81.8%）と比較して高かった。独立中央判定による PR-L 以上の最良総合効果でも同様の結果がみられた。

データカットオフ時点で、OS 中央値はザヌブルチニブ群においてもイブルチニブ群においても未到達であり、フォローアップ期間中央値はザヌブルチニブ群で 24.9 カ月、イブルチニブ群で 24.6 カ月であった。ザヌブルチニブ群で 33 例（10.1%）が死亡し、イブルチニブ群で 40 例（12.3%）が死亡した。ザヌブルチニブのイブルチニブに対する OS のハザード比は 0.80（95% CI：0.50～1.28）であった。24 カ月の無事象率は、ザヌブルチニブ群で 88.5%、イブルチニブ群で 85.9%であった。

EORTC QLQ-C30 の調整した記入率（各群について所定の時点で質問票を記入した被験者数を本試験の被験者数で除した数と定義）は、ベースラインでザヌブルチニブ群 96.3%及びイ

ブルチニブ群 96.0%であり、サイクル 7 時点でザヌブルチニブ群 89.6%及びイブルチニブ群 87.3%、サイクル 13 時点でザヌブルチニブ群 93.6%及びイブルチニブ群 91.9%であった。ザヌブルチニブを投与した被験者で、イブルチニブを投与した被験者と比較して GHS/QOL（サイクル 7：8.17［95% CI：6.25～10.10］）において臨床的に意味のある改善が報告された。EORTC QLQ-C30 の他の症状サブスケールの改善もザヌブルチニブ群で高かったが、群間の差はわずかであった。EQ-5D-5LVAS スコアのベースラインからの変化量の平均で、サイクル 13 まで一貫してザヌブルチニブ群の被験者がイブルチニブ群の被験者と比べて改善したことが示された。

安全性の結果：

安全性の評価は、各群 324 例の被験者から成る安全性解析対象集団を用いて実施した。ザヌブルチニブは再発又は難治性 CLL/SLL を有する被験者の治療において忍容性があり、かつ安全で、本解析のフォローアップ期間の長期化に伴う新たな安全性の徴候は認められなかった。特に心臓毒性に関して、イブルチニブと比較してザヌブルチニブの好ましい安全性プロファイルが示された。投与期間の中央値は、ザヌブルチニブの投与を受けた被験者で 23.819 カ月、イブルチニブの投与を受けた被験者で約 17.725 カ月であった。相対用量強度の中央値は、ザヌブルチニブ群で 99.230%、イブルチニブ群で 98.976%であった。ザヌブルチニブ群の被験者は、イブルチニブ群の被験者と比較して、1 件以上の有害事象の発現率は同等であり、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、用量変更に至った有害事象及び投与と関連のある有害事象の発現率は低かった。安全性解析対象集団の安全性の結果を以下に要約する：

<u>全体的な有害事象プロファイル</u>

ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比較して報告された発現率が低かった有害事象（差が 5%以上）には、下痢（ザヌブルチニブ群 13.9% vs イブルチニブ群 21.9%）、心房細動（ザヌブルチニブ群 4.0% vs イブルチニブ群 11.1%）、及び筋痙縮（ザヌブルチニブ群 2.8% vs イブルチニブ群 12.3%）が含まれた。上気道感染の事象は、イブルチニブ群よりもザヌブルチニブ群で発現率が高かった（ザヌブルチニブ群 17.9% vs イブルチニブ群 12.7%、差が 5%以上）。

グレード 3 以上の有害事象の全体的な発現率は、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも低かった。ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群における最も高頻度のグレード 3 以上の有害事象は以下のとおりである：

- 好中球減少症：14.2% vs 13.9%
- 高血圧：12.7% vs 10.2%
- 好中球数減少：4.3% vs 4.0%
- COVID-19 肺炎：4.3% vs 3.1%
- COVID-19：4.0% vs 2.2%
- 肺炎：4.0% vs 7.4%

世界的な感染拡大から生じた COVID-19 の事象を除き、ザヌブルチニブの安全性プロファイルで新たな有害事象は特定されなかった。

<u>死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象</u>

2021 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、合計 73 例の被験者が死亡した（ザヌブルチニブ群で 324 例中 33 例［10.2%］、イブルチニブ群で 324 例中 40 例［12.3%］）。いずれの投与群でも最も高頻度の死因は有害事象であり、ザヌブルチニブを投与した被験者の 19 例

（5.9%）及びイブルチニブを投与した被験者の 22 例（6.8%）で報告された。有害事象のため死亡したザヌブルチニブ群の 19 例のうち、15 例の死亡は治験薬の最終投与から 30 日以内に発現した。4 例は、治験薬の最終投与後 30 日を経過した後に死亡した。有害事象のため死亡したイブルチニブ群の 22 例のうち、18 例は治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡し、4 例は治験薬の最終投与から 30 日を経過後に新たな致死性事象を発現した（うち 3 例に発現した新たな致死性事象は「治療下で発現した」とはみなされなかった）。

COVID-19 及び COVID-19 肺炎は、最も高頻度で死亡に至った有害事象であった。致死的な転帰の COVID-19 及び／又は COVID-19 肺炎がザヌブルチニブ群の 8 例（2.5%）、イブルチニブ群の 9 例（2.8%）で報告された。

重篤な有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群（32.1%）でイブルチニブ群（43.5%）よりも低かった。心障害に関連する重篤な有害事象がイブルチニブ群の 324 例中 22 例（6.8%）で報告されたのに対し、ザヌブルチニブ群では 324 例中 6 例（1.9%）にすぎなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群（13.0%）でイブルチニブ群（17.6%）よりも低かった。投与中止に至った心障害は、ザヌブルチニブの被験者に 1 例（0.3%）及びイブルチニブ群の被験者 324 例中 12 例（3.7%）で報告された。

特に注目すべき有害事象

安全性解析対象集団では、全グレード及びグレード 3 以上の特に注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現率は、著しい差を示した心房細動及び心房粗動（4.6%［ザヌブルチニブ群］vs 12.0%［イブルチニブ群］）を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同等であった。以下の事象カテゴリーでは両群間で認められた差はわずかであった：好中球減少症（26.9%［ザヌブルチニブ群］vs 23.8%［イブルチニブ群］）、グレード 3 以上の感染症（18.5% vs 22.5%）、血小板減少症（11.1% vs 15.1%）。

特に注目すべき有害事象の曝露量で調整した発現率は、心房細動及び心房粗動を除き、群とイブルチニブ群間で同等であった（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 0.23 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 0.69 人）、大出血（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 0.15 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 0.24 人）、下痢（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 0.76 人 vs ブルチニブ群：100 人月あたり 1.44 人）、感染症（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 5.19 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 6.65 人）及び日和見感染（ザヌブルチニブ群：100 人月あたり 0.09 人 vs イブルチニブ群：100 人月あたり 0.15 人）。結果をカテゴリー別に以下に要約する：

感染症

*感染症*の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 196 例［60.5%］）でイブルチニブ群（324 例中 207 例［63.9%］よりも低かった。最も高頻度で報告された*感染症*の事象は、上気道感染（ザヌブルチニブ群 17.9% vs イブルチニブ群 12.7%）、肺炎（8.3% vs 10.8%）、COVID-19（11.4% vs 7.1%）、尿路感染（9.0% vs 7.7%）及び気管支炎（2.2% vs 5.2%）であった。

ザヌブルチニブ群の 324 例中 17 例（5.2%）及びイブルチニブ群の 324 例中 16 例（4.9%）が感染症の事象のため死亡した。グレード 3 以上の感染症の事象は、ザヌブルチニブ群の 324 例中 60 例（18.5%）及びイブルチニブ群の 324 例中 73 例（22.5%）で報告された。重篤な感染症はザヌブルチニブ群の 324 例中 58 例（17.9%）及びイブルチニブ群の 324 例中 66 例（20.4%）で報告された。

日和見感染がザヌブルチニブ群の 324 例中 6 例（1.9%）（致死性事象 2 件）及びイブルチニブ群の 324 例中 9 例（2.8%）で報告された。

出血及び大出血

出血事象の大多数は、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群のいずれの群でもグレード 1 であった（各群 324 例中 79 例［24.4%］）。最も高頻度で報告された有害事象は挫傷であった。グレード 1 又は 2 の挫傷が、ザヌブルチニブ群の 324 例中 43 例（13.3%）、イブルチニブ群の 324 例中 33 例（10.2%）から報告された。

大出血の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 10 例［3.1%］）でイブルチニブ群（324 例中 14 例［4.3%］）と比較して低かった。

グレード 3 以上の大出血の事象がザヌブルチニブ群の 324 例中 10 例（3.1%）及びイブルチニブ群の 324 例中 12 例（3.7%）で報告された。ザヌブルチニブ群の 324 例中 7 例（2.2%）及びイブルチニブ群の 324 例中 11 例（3.4%）の事象は重篤であった。致死性事象は各群 324 例中 2 例（0.6%）で報告された（ザヌブルチニブ群における大動脈瘤破裂及び脳出血、並びにイブルチニブ群における中枢神経系出血及び硬膜下血腫）。

高血圧

高血圧（高血圧、血圧上昇又は収縮期高血圧と報告された）の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 63 例［19.4%］）とイブルチニブ群（324 例中 64 例［20.4%］）間で同等であった。高血圧又は血圧上昇の既往歴は、ザヌブルチニブ群の 63 例中 43 例、イブルチニブ群の 66 例中 42 例で報告された。高血圧の事象に対し、ザヌブルチニブを投与した被験者 63 例中 35 例及びイブルチニブを投与した被験者 66 例中 43 例が治療を受けた。

グレード 4 又はグレード 5 の高血圧の有害事象の報告はなかった。グレード 3 の高血圧は、ザヌブルチニブ群の 324 例中 42 例（13.0%）及びイブルチニブ群の 324 例中 41 例（12.7%）の被験者で報告された。重篤な高血圧の事象が各群 324 例中 1 例（0.3%）で報告された。

心房細動及び心房粗動

安全性解析対象集団において、あらかじめ規定されている安全性評価項目である心房細動／心房粗動の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 15 例［4.6%］）でイブルチニブ群（324 例中 39 例［12.0%］、両側 $p = 0.0006$）よりも低かった。心房細動及び／又は心房粗動の既往歴は 2 群間でおおむね同様であり、両群 19 例（5.8%）で報告された。

グレード 4 又はグレード 5 の心房細動／心房粗動の有害事象は報告されなかった。グレード 3 の心房細動／心房粗動は、ザヌブルチニブ群の被験者 324 例中 8 例（2.5%）及びイブルチニブ群の被験者 324 例中 12 例（3.7%）で報告された。重篤な心房細動／心房粗動の事象が報告されたのは、ザヌブルチニブ群で 324 例中 2 例（0.6%）、イブルチニブ群で 324 例中 8 例（2.5%）であった。

二次原発悪性腫瘍

二次原発悪性腫瘍の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 33 例［10.2%］）とイブルチニブ群（324 例中 32 例［9.9%］）間で同等であった。

二次原発悪性腫瘍の大多数を皮膚癌が占めた。皮膚癌は、ザヌブルチニブ群の 324 例中 17 例（5.2%）、イブルチニブ群の 324 例中 22 例（6.8%）で報告された。ザヌブルチニブを投与した被験者 3 例及びイブルチニブを投与した被験者 5 例の皮膚癌は、治験薬の投与開始から 3 カ月以内に発現しており、これらの皮膚癌は治験薬の投与開始前に存在していたが診断されなかった可能性がある。皮膚癌以外の二次原発悪性腫瘍は、ザヌブルチニブを投与した被験者 16 例及びイブルチニブを投与した被験者 10 例で報告された。

グレード 5 の二次原発悪性腫瘍は、ザヌブルチニブ群の 324 例中 2 例（0.6%）及びイブルチニブ群の 324 例中 1 例（0.3%）に発現した。グレード 4 の事象は報告されなかった。グレード 3 の二次原発悪性腫瘍は、ザヌブルチニブ群では 324 例中 16 例（4.9%）、イブルチニブ群では 324 例中 9 例（2.8%）で報告された。重篤な二次原発悪性腫瘍の事象は、ザヌブルチニブ群の 324 例中 19 例（5.9%）及びイブルチニブ群の 324 例中 12 例（3.7%）の被験者で報告された。

腫瘍崩壊症候群

ザヌブルチニブ群の 1 例（0.3%）に腫瘍崩壊症候群が報告され、グレード 4 で、重篤と判定された。イブルチニブ群での報告はなかった。

血球減少症（貧血、好中球減少症、血小板減少症を含む）

好中球減少症の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 87 例［26.9%］）でイブルチニブ群（324 例中 77 例［23.8%］）と比べて高かった。血小板減少症の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（324 例中 36 例［11.1%］）でイブルチニブ群（324 例中 49 例［15.1%］）と比べて低かった。貧血は、両投与群で同程度の発現率であった。

グレード 3 以上の好中球減少症がザヌブルチニブ群の 324 例中 60 例（18.5%）及びイブルチニブ群の 324 例中 59 例（18.2%）の被験者で報告された。グレード 3 以上の好中球減少症が発現したザヌブルチニブ群の 60 例中 8 例及びイブルチニブ群の 59 例中 13 例は、ベースラインの好中球数が 1.5×10^9/L 未満であった。ザヌブルチニブ群の 324 例中 45 例（13.9%）及びイブルチニブ群の 324 例中 42 例（13.0%）は、本事象に対して顆粒球コロニー刺激因子製剤による治療を受けた。好中球減少症の事象は、ザヌブルチニブ群の 87 例中 73 例（83.9%）及びイブルチニブ群の 77 例中 62 例（80.5%）で消失したと報告された。

グレード 5 の貧血、好中球減少症又は血小板減少症事象の報告はなかった。グレード 3 以上の貧血、好中球減少症又は血小板減少症が発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群で同等であった。貧血、好中球減少症又は血小板減少症の重篤な有害事象を発現した被験者の割合もザヌブルチニブ群とイブルチニブ群で同等であった。

臨床検査値の評価

いずれの投与群でも投与終了時来院まで、リンパ球絶対数を除き、血液学的検査又は血清生化学検査パラメータのいずれにも臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの投与群においてもリンパ球絶対数の平均値はベースラインからサイクル 2 まで増加し、その後サイクル 19 まで一貫して減少した。これらの変化は安全性上の懸念事項とはみなされなかった。

好中球の減少と白血球の増加は、両投与群においてベースラインからの毒性グレードの 2 段階以上の変化が最も高頻度で認められた血液学的パラメータの異常であった。これらの事象のうち、好中球の減少はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比較して高かった。

評価した各血清生化学分析物でベースラインから毒性グレードが 2 段階以上悪化した被験者の割合は、以下を除いて、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群でおおむね同等であった：カリウム減少（ザヌブルチニブ群での割合が大きい）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（イブルチニブ群での割合が大きい）、ビリルビン増加（イブルチニブ群での割合が大きい）及びリン酸塩減少（ザヌブルチニブ群での割合が大きい）。

ベースラインでの IgM 及び IgG の濃度中央値は 2 群間で類似していた。ベースラインの IgA 濃度はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも高かった。いずれの投与群の被験者にも IgA、IgM 又は IgG 値にベースラインと比較して有意な変化は認められなかった。

<u>バイタルサイン及び安全性に関する他の観察事項</u>

両群において投与期間中に体重が増加する傾向があった。いずれの投与群でもバイタルサインにベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ザヌブルチニブ群の 323 例の評価可能な被験者中 4 例（1.2%）及びイブルチニブ群の 318 例の評価可能な被験者中 1 例（0.3%）に、ベースライン後に QTcF が 500 ミリ秒を超える測定値が 1 回以上発現した。これらの 5 例の被験者すべてに、既往歴、併用薬又は有害事象に基づく潜在的な交絡因子があった。ザヌブルチニブ群の評価可能な被験者 323 例中 11 例（3.4%）及びイブルチニブ群の評価可能な被験者 318 例中 8 例（2.5%）では、ベースラインからの QTcF の最大の延長が 60 ミリ秒を上回った。

すべての被験者が、本試験の組入れ基準で必要とされたとおり、ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは 0～2 であった。ベースラインからの ECOG パフォーマンスステータスの変化は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同様であった。

結論：

再発又は難治性 CLL/SLL へのザヌブルチニブの投与は、イブルチニブと比べて有意に高い奏効率をもたらした。治療困難な del(17p)/*TP53* 変異を含めた分子サブグループにおいても、ORR はザヌブルチニブ群の方が高かった。PFS はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比較して著しく延長した。他の副次的評価項目（奏効期間、治療不成功までの時間、OS）は、ザヌブルチニブ投与でイブルチニブと比較してより改善するという一貫したパターンを示した。GHS/QOL のより大きな改善を指標とする健康に関連した QOL に、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比べて臨床的に意味のある差が認められた。他の症状で報告された改善はザヌブルチニブ群でわずかに大きかった。ザヌブルチニブの投与による心房細動及び他の心臓毒性、下痢並びに筋骨格系および結合組織障害の発現率はイブルチニブと比較して有意に低かった。好中球減少症の発現頻度はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも少し高かったが、 全グレード及びグレード 3 以上の感染症の発現率はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも低かった。これらのデータは、より完全な／持続的な BTK の占有率が有効性の結果を改善する可能性があり、イブルチニブと比較して、高い選択性がオフターゲットの阻害関連毒性を最小化する可能性があるという仮説を裏付ける。再発又は難治性 CLL/SLL 患者の治療においてザヌブルチニブのベネフィット・リスク評価は好ましいものである。

要約－結論（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）

予定された PFS の最終解析における、2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日までに収集されたデータの解析の結果を下記に要約する。

データカットオフ時点で大多数の被験者が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与を中止した被験者は、ザヌブルチニブ群（26.3%）がイブルチニブ群（41.2%）と比べて少なかった。最も高頻度の投与中止理由は有害事象であり、ザヌブルチニブ群の被験者の 16.2%及びイブルチニブ群の被験者の 22.8%で報告された。

本治験を中止した被験者はザヌブルチニブ群（20.5%）の方がイブルチニブ群（26.2%）よりも少なかった。両群において死亡が試験中止の最も高頻度の理由であり、ザヌブルチニブ群の 48 例（14.7%）及びイブルチニブ群の 60 例（18.5%）の被験者で報告された。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同様であった。既往歴、病歴及び全身抗がん治療歴は、両群間でおおむねバランスが取れていた。

既往症及び／又は併存疾患はザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同様であった。最も高頻度で報告された既往症及び／又は合併症は高血圧で、ザヌブルチニブ群の被験者の 48.9%及びイブルチニブ群の被験者の 48.3%で報告された。良性前立腺肥大症、胆石症、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、高脂血症及び 2 型糖尿病もいずれかの群の 10%以上の被験者で報告された。

感染症および寄生虫症又は新生物の既往歴のある被験者の割合は投与群間で同等であった。いずれの群においても心房細動及び／又は心房粗動が最も高頻度に報告された心臓障害の既往歴であった（両群とも 5.8%）。好中球減少症又は出血の既往歴のある被験者はザヌブルチニブ群がイブルチニブ群と比べて低かった。

最初の診断から無作為化までの期間中央値は、ザヌブルチニブ群で 83.5 カ月、イブルチニブ群で 82.0 カ月であった。被験者の大多数は CLL（ザヌブルチニブ群の 96.0%及びイブルチニブ群の 95.1%）を有しており、Binet 分類の病期 B（ザヌブルチニブ群で 45.3%、イブルチニブ群で 47.4%）又は病期 C（ザヌブルチニブ群で 40.7%、イブルチニブ群で 36.9%であった。SLL 被験者はザヌブルチニブ群の 4.0%及びイブルチニブ群の 4.9%を占めた。Del(17p)（ザヌブルチニブ群［13.8%］vs イブルチニブ群［15.4%］）、del(11q)（ザヌブルチニブ群［27.8%］vs イブルチニブ群［27.1%］）、*TP53* 変異（ザヌブルチニブ群［15.3%］vs イブルチニブ群［13.8%］）、*IGHV* 未変位（ザヌブルチニブ群［73.1%］vs イブルチニブ群［73.5%］）などの遺伝子変異は、2 投与群間で同様であった。

被験者の大多数に化学免疫療法歴があった（ザヌブルチニブ群の 79.5%及びイブルチニブ群の 76.0%）。使用頻度が最も高かった抗がん治療は、抗 CD20 抗体（ザヌブルチニブ群の 83.8%、イブルチニブ群の 82.8%）、アルキル化剤（ベンダムスチン以外）（ザヌブルチニブ群の 83.8%、イブルチニブ群の 79.4 %）、プリン類縁体（ザヌブルチニブ群 54.4%、イブルチニブ群 52.0%）、ベンダムスチン（ザヌブルチニブ群 25.7%、イブルチニブ群 28.9%)であった。

有効性の結果：

治験責任医師の判定による PFS ではザヌブルチニブがイブルチニブに対して優越性を示した（統計学的に有意な両側 p = 0.0024 及びハザード比［HR］0.65［95% CI：0.49～0.86］）。ザヌブルチニブ群では PFS 中央値に到達せず、イブルチニブ群では 34.2 カ月であった。24 カ月の無事象率は、ザヌブルチニブ群（78.4%）の被験者がイブルチニブ群の被験者（65.9%）と比較して高かった。

同様に、独立中央判定による PFS についても、統計学的に有意な両側 p = 0.0024 及び HR = 0.65（95% CI：0.49～0.86）でザヌブルチニブがイブルチニブに対して優越性を示した。また、PFS 中央値もザヌブルチニブ群は到達せず、イブルチニブ群では 35.0 カ月であった。24 カ月の無事象率は、ザヌブルチニブ群の被験者（79.5%）がイブルチニブ群の被験者（67.3%）と比べて高かった。

治験責任医師の判定及び独立中央判定の双方による PFS のサブグループ解析の結果は、より治療が困難な del(17p) 及び／又は *TP53* 変異を有する被験者サブグループを含めた ITT 解析対象集団の全体的な結果と一致した。

ORR についてのザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性は、治験責任医師の判定及び独立中央判定の双方によって以前の解析時に示された。最終の PFS 解析に相当する 2022 年 8 月 8 日の最新のデータカットオフの記述的 ORR の結果は、引き続きザヌブルチニブのイブルチニブに対する優越性を示している。

治験責任医師の判定による ORR は、ザヌブルチニブ群の被験者（83.5%［95% CI：79.0～87.3%］）でイブルチニブ群の被験者（74.2%［95% CI：69.0～78.8%］）と比較して引き続き高く、奏効比は 1.12（95% CI：1.04～1.22）及び記述的両側 p 値は 0.0035 であった。

独立中央判定による ORR も、ザヌブルチニブ群の被験者（86.2%［95% CI：82.0～89.8%］）でイブルチニブ群の被験者（75.7%［95% CI：70.7～80.3%］）と比べて高く、奏効比は 1.14（95% CI：1.05～1.22）であり、記述的両側 p 値は 0.0007 であった。

治験責任医師の判定及び独立中央判定の双方による奏効に対する ORR のサブグループ解析の結果は、del(17p)及び／又は *TP53* 変異を有するより治療困難な被験者のサブグループを含めた ITT 解析対象集団についての全体的な結果と一致した。

独立中央判定による最良総合効果が PR-L 以上と評価された被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（91.7%）でイブルチニブ群（83.1%）と比べて高かった。治験責任医師の判定による PR-L 以上の最良総合効果でも同様の結果が認められた（ザヌブルチニブ群 89.9% vs イブルチニブ群 82.5%）。

データカットオフ日の時点で、各群のフォローアップ期間中央値は約 33 カ月で、いずれの群でも OS 中央値は到達されなかった。ザヌブルチニブ群では 48 例（14.7%）が死亡し、イブルチニブ群では 60 例（18.5%）が死亡した。OS のザヌブルチニブのイブルチニブに対するハザード比（HR）は 0.76（95% CI：0.51～1.11）であった。24 カ月の無事象率は、ザヌブルチニブ群の被験者で 88.7%、イブルチニブ群の被験者で 85.9%であった。

ザヌブルチニブを投与した被験者は、イブルチニブ群の被験者と比べて GHS／QOL における臨床的に意味のある改善を報告した（サイクル 7 時点での投与差の推定平均値：3.00［95% CI：0.23～5.77］）。EORTC QLQ-C30 の他の症状サブスケールにおける改善も、ザヌブルチニブ群のほうが高かった。EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの平均変化は、サイクル 13 までのザヌブルチニブ群の被験者がイブルチニブ群の被験者と比べて一貫して大きな改善を示した。

安全性の結果：

安全性の評価は、各群 324 例の被験者から成る安全性解析対象集団を用いて実施した。ザヌブルチニブは、再発又は難治性 CLL/SLL 被験者の治療において忍容性があり、かつ安全で、本解析におけるフォローアップ期間の長期化に伴う新たな安全性上の徴候は認められなかった。特に心臓毒性に関して、ザヌブルチニブのイブルチニブと比べて好ましい安全性プロファイルが示された。投与期間の中央値は、ザヌブルチニブの投与を受けた被験者で 28.419 カ月、イブルチニブの投与を受けた被験者で 24.312 カ月であった。相対用量強度の中央値は、ザヌブルチニブ群で 98.676%、イブルチニブ群で 98.633%であった。ザヌブルチニブ群の被験者は、イブルチニブ群の被験者と比較して、1 件以上の有害事象の発現率は同等であり、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、用量変更に至った有害事象及び投与と関連のある有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は低かった。安全性解析対象集団の安全性の結果を以下に要約する：

<u>全体的な有害事象プロファイル</u>

有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同程度であった（98.1% vs 99.1%）。2 群間（ザヌブルチニブ群 vs イブルチニブ群）で発現率の差が 5%以上あった有害事象は、COVID-19（23.1% vs 17.9%）、上気道感染（21.0% vs 14.2%）、下痢（16.0% vs 24.1%）、心房細動（4.6% vs 12.3%）及び筋痙縮（3.1% vs 12.7%）であった。

グレード 3 以上の有害事象の全体的な発現率は、イブルチニブ群よりもザヌブルチニブ群の方が低かった。ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群において最も高頻度（5%以上）であっ

たグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（16.0% vs 13.9%）、高血圧（14.8% vs 11.1%）、COVID-19 肺炎（7.1% vs 4.0%）、COVID-19（6.8% vs 4.9%）、肺炎（5.9% vs 8.0%）及び好中球数減少（5.2% vs 4.3%）であった。

<u>死亡、他の重篤な有害事象、及び他の重大な有害事象</u>

死亡に至った有害事象がザヌブルチニブ群の 10.2%及びイブルチニブ群の 11.1%に報告され、いずれの群においても死亡の大半は感染症（6.8%）によるものであった。COVID-19 及び COVID-19 肺炎 が最も高頻度で死亡に至った有害事象であり、ザヌブルチニブ群の被験者の合計 3.7%及びイブルチニブ群の 4.7%で報告された。

重篤な有害事象の発現率はザヌブルチニブ群（42.0%）でイブルチニブ群（50.0%）よりも低かった。心障害に関する重篤な有害事象が、ザヌブルチニブ群の被験者 1.9%、イブルチニブ群の被験者 7.7%で報告された。

投与中止に至った有害事象の発現率は、ザヌブルチニブ群（15.4%）でイブルチニブ群（22.2%）よりも低かった。ザヌブルチニブ群の被験者 1 例（0.3%）及びイブルチニブ群の被験者 14 例（4.3%）で投与中止に至った心障害が報告された。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

全グレード及びグレード 3 以上の特に注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現率は、著しい差がみられた心房細動及び心房粗動（グレードを問わない）（5.2%［ザヌブルチニブ］vs 13.3%［イブルチニブ］）を除き、発現率の差は 5%未満で、2 群間で同様であった。

特に注目すべき有害事象の曝露量で調整した発現率は、心房細動及び心房粗動（100 人月あたり 0.20 vs 0.60 人）及び感染症（100 人月あたり 5.18 vs 6.61 人）を除き、2 群間で同等であった。心房細動及び心房粗動並びに感染症の発現率は、ザヌブルチニブ群の方がイブルチニブ群よりも低かった。結果はカテゴリー別に以下のとおり要約する：

感染症

感染症の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群で 71.3%、イブルチニブ群で 73.1%であった。最も高頻度（いずれかの群で 10%以上）で報告された感染症の事象は、ザヌブルチニブ群及びイブルチニブ群でそれぞれ COVID-19（23.1% vs 17.9%）、上気道感染（21.0% vs 14.2%）及び肺炎（10.5% vs 12.3%）であった。

各群 324 例中 22 例（6.8%）が感染症事象のため死亡した。グレード 3 以上の感染症事象は、ザヌブルチニブ群の 26.5%及びイブルチニブ群の 28.1%の被験者で報告された。重篤な有害事象の感染症がザヌブルチニブ群の 24.7%及びイブルチニブ群の 25.3%の被験者で報告された。

*日和見感染*がザヌブルチニブ群の 324 例中 7 例（2.2%）（致死性事象 2 件）及びイブルチニブ群の 324 例中 10 例（3.1%）（致死性事象なし）で報告された。

出血及び大出血

出血の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（42.3%）とイブルチニブ群（41.4%）で同程度であった。挫傷が最も高頻度で報告されたグレード 1 又はグレード 2 のいずれかの有害事象であり、ザヌブルチニブ群の被験者の 13.6%及びイブルチニブ群の被験者の 10.5%で報告された。

大出血（部位を問わない重篤若しくはグレード 3 以上の出血、又はグレードを問わない中枢神経系出血）の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（3.7%）がイブルチニブ群（4.3%）と比較して低かった。

グレード 3 以上の出血事象がザヌブルチニブ群の被験者 3.4%及びイブルチニブ群の被験者 3.7%で報告され、ザヌブルチニブ群の被験者 2.8%及びイブルチニブ群の被験者 3.4%が重篤であった。致死性事象は各群において 324 例中 2 例（0.6%）で報告された。

高血圧

高血圧（MedDRA 標準検索式［SMQ］狭域検索）の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（76 例［23.5%］）とイブルチニブ群（74 例［22.8%］）間で同等であった。高血圧の有害事象を発現したザヌブルチニブ群の 76 例中 45 例及びイブルチニブ群の 74 例中 45 例の被験者で高血圧（SMQ）に関連する既往歴が報告された。

グレード 4 又はグレード 5 の高血圧の有害事象の報告はなかった。グレード 3 の高血圧はザヌブルチニブ群の被験者 15.1%及びイブルチニブ群の被験者 13.6%で報告された。重篤な高血圧は、ザヌブルチニブ群の被験者 0.6%及びイブルチニブ群の被験者 0.3%で報告された。

心房細動及び心房粗動

心房細動／心房粗動の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群（17 例［5.2%］）がイブルチニブ群（43 例［13.3%］）に比べて低かった。心房細動／心房粗動が発現した被験者のうち、ザヌブルチニブ群の 17 例中 3 例（17.6%）及びイブルチニブ群の 43 例中 5 例（11.6%）には心房細動／心房粗動の既往歴があった。

グレード 4 又はグレード 5 の心房細動／心房粗動の報告はなかった。グレード 3 の心房細動／心房粗動はザヌブルチニブ群の被験者 2.5%及びイブルチニブ群の被験者 4.0%で報告された。重篤な心房細動／心房粗動は、ザヌブルチニブ群の 0.6%及びイブルチニブ群の 2.8%の被験者で報告された。

二次原発悪性腫瘍

二次原発悪性腫瘍の有害事象を発現した被験者の割合はザヌブルチニブ群（12.3%）及びイブルチニブ群（13.3%）で同程度であった。二次原発悪性腫瘍の大多数は皮膚癌であり、ザヌブルチニブ群の被験者の 6.5%、イブルチニブ群の被験者の 8.6%で報告さた。

グレード 5 の二次原発悪性腫瘍 はザヌブルチニブ群の被験者 324 例中 3 例（0.9%）に発現し、イブルチニブ群では発現しなかった。グレード 4 の事象の報告はなかった。グレード 3 の二次原発悪性腫瘍はザヌブルチニブ群の 5.9%及びイブルチニブ群の 5.2%で報告された。重篤な二次原発悪性腫瘍はザヌブルチニブ群の 7.4%、イブルチニブ群の 5.9%で報告された。

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群はザヌブルチニブ群の 1 例（0.3%）で報告され、グレード 4 で重篤とみなされた。イブルチニブ群での報告はなかった。

血球減少症（貧血、好中球減少症、血小板減少症を含む）

貧血

貧血（グレードを問わない）（ザヌブルチニブ群 15.4% vs イブルチニブ群 16.4%）、グレード 3 以上の貧血（2.2% vs 2.5%）及び重篤な貧血（1.2% vs 0.9%）の有害事象を発現した被験者の割合は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同程度であった。グレード 4 又はグレード 5 の貧血の有害事象は報告されなかった。

好中球減少症

全グレードの好中球減少症（ザヌブルチニブ群で 95 例［29.3%］vs イブルチニブ群で 79 例［24.4%］）及びグレード 3 以上の好中球減少症（68 例［21.0%］vs 59 例［18.2%］）が発現

した被験者の割合は、イブルチニブ群と比較してザヌブルチニブ群で高かった。重篤な好中球減少症が各群 2 例の被験者（0.6%）で報告された。グレード 5 の好中球減少症の報告はなかった。

好中球減少症（グレードは問わない）が発現した被験者のうち、ザヌブルチニブ群の 14.8%及びイブルチニブ群の 13.0%が顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の治療を受けた。好中球減少症の事象は、ザヌブルチニブ群の 95 例中 81 例（85.3%）及びイブルチニブ群の 79 例中 62 例（78.5%）の被験者で消失した。

グレード 3 以上の好中球減少症が発現した被験者（臨床検査結果に組込まれた）のうち、グレード 3 以上の特に注目すべき有害事象の感染症の発現率は、ザヌブルチニブ群（9.3%）がイブルチニブ群（12.7%）と比較して数字上低かった。

血小板減少症

全グレードの血小板減少症（ザヌブルチニブ群 13% vs イブルチニブ群 15.4%）及びグレード 3 以上の血小板減少症（3.4% vs 5.2%）が発現した被験者の割合は、イブルチニブ群と比較して、ザヌブルチニブ群の被験者で低かった。重篤な血小板減少症の事象がザヌブルチニブ群の 3 例（0.9%）及びイブルチニブ群の 2 例（0.6%）の被験者で報告された。グレード 5 の血小板減少症の報告はなかった。

臨床検査値の評価

いずれの投与群においても投与終了時来院までに、絶対リンパ球数を除き、血液学的パラメータ又は血清生化学パラメータのいずれにも臨床的に重要な変化は認められなかった。絶対リンパ球数の平均値はベースラインからサイクル 2 まで増加し、その後は、ザヌブルチニブ群ではサイクル 25 まで、イブルチニブ群ではサイクル 28 まで一貫して減少した。これらの変化は安全性の懸念事項とはみなされなかった。

好中球減少及び白血球増加は、両投与群においてベースラインから毒性グレードの 2 段階以上の変化が最も高頻度で認められた血液学的パラメータの異常であった。これらの事象のうち、好中球減少の発現率はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比較して高かった。

評価した血清生化学分析物について、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は、ナトリウム減少（ザヌブルチニブ群の方が高い）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（イブルチニブ群の方が高い）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（イブルチニブ群の方が高い）、ビリルビン増加（イブルチニブ群の方が高い）、ブドウ糖増加（ザヌブルチニブ群の方が高い）及びリン酸塩減少（ザヌブルチニブ群の方が高い）を除き、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間でおおむね同等であった。

ベースラインでの IgM 及び IgG の濃度中央値は 2 群間で類似していた。ベースラインの IgA 濃度はザヌブルチニブ群でイブルチニブ群よりも高かった。いずれの投与群の被験者にも IgA、IgM 又は IgG 値にベースラインと比較して有意な変化は認められなかった。

バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察事項

両群において投与期間中に体重が増加する傾向があった。いずれの投与群でもバイタルサインにベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ザヌブルチニブ群の評価可能な被験者 323 例中 4 例（1.2%）及びイブルチニブ群の評価可能な被験者 318 例中 1 例（0.3%）で、ベースライン後に QTcF が 500 ミリ秒を超える測定値が 1 回以上発現した。これらの 5 例の被験者すべてが、既往歴、併用薬又は有害事象に基づく潜在的な交絡因子を有していた。ザヌブルチニブ群の評価可能な被験者 323 例中 14 例（4.3%）

及びイブルチニブ群の評価可能な被験者 318 例中 9 例（2.8%）では、ベースラインからの QTcF の最大の延長が 60 ミリ秒を上回った。

ベースラインからの ECOG パフォーマンスステータスの変化は、ザヌブルチニブ群とイブルチニブ群間で同様であった。

結論：

再発又は難治性 CLL/SLL 被験者へのザヌブルチニブの投与は、治験責任医師の判定及び独立中央判定の双方による有意な PFS の延長及び ORR の上昇から明らかなとおり、イブルチニブと比較して優れた有効性を示した。PFS 及び ORR はいずれも、del(17p)及び／又は *TP53* 変異を有する治療困難な被験者サブグループを含めたすべての主要サブグループ間で高かった。他の副次的有効性評価項目（奏効期間、治療不成功までの時間、OS を含む）は、ザヌブルチニブの投与によってイブルチニブと比べて大きな改善を示すという一貫したパターンを示した。GHS/QOL のより大きな改善を指標とする健康に関連した QOL に、ザヌブルチニブ群でイブルチニブ群と比べて臨床的に意味のある差が認められた。他の症状で報告された改善はザヌブルチニブ群でわずかに大きかった。更に、ザヌブルチニブの安全性プロファイルはイブルチニブと比較して好ましく、投与中止率が低く、心臓事象の発現率が、死亡例が少ないことを含め、低かった。これらのデータは、ザヌブルチニブが、経口バイオアベイラビリティ、好ましい薬物相互作用特性、及び BTK に対する高い選択性を含め、薬理学的特性が最適化された効力のある、かつ選択的な BTK 阻害薬であることを裏付ける。好ましいベネフィット・リスクプロファイルをもつザヌブルチニブは、BTK 阻害薬未治療の再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対する新たな標準治療になる可能性があることが示された。

17.2. 有害事象

両方の投与群で 2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日までに報告された治療下で発現した有害事象及び治療下で発現し投与と関連のある有害事象をそれぞれ表 55 及び表 56 に要約する。

17.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

2022 年 8 月 8 日のデータカットオフ日までにいずれかの投与群で報告された死亡、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 29、表 30 及び表 57 に提示する。各被験者に投与した治験薬を BGB-3111-305 試験 CSR（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）の Listing 16.2.5.1 に提示する。

17.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

ザヌブルチニブを投与し死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-305 試験 CSR Section 14.3.3（データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日）に提示する。

表 29： 死亡の一覧（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Primary Cause of Death	Death Within 30 Days of Last Dose
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 55*	Day 75*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 444*	Day 1028*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 66*	Day 66*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 420*	Day 524*	INDETERMINATE	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 1136*	Day 1138*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 901*	Day 1040*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 245*	Day 265*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 754*	Day 755*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 272*	Day 293*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 104*	Day 175*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 799*	Day 849*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 175*	Day 189*	INDETERMINATE	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 261*	Day 329*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 1116*	Day 1116*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 132*	Day 355*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 616*	Day 623*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 735*	Day 773*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 38*	Day 49*	ADVERSE EVENT	Yes

*新薬承認情報提供時にFirst Dose Dateからの日数に置き換え

Patient ID	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Primary Cause of Death	Death Within 30 Days of Last Dose
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 338*	Day 358*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 161*	Day 171*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 339*	Day 489*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 992*	Day 1041*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 661*	Day 931*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 36*	Day 53*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 254*	Day 389*	INDETERMINATE	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 252*	Day 988*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 491*	Day 500*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 691*	Day 1037*	INDETERMINATE	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 452*	Day 453*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 883*	Day 1094*	INDETERMINATE	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 962*	Day 963*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 552*	Day 575*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 493*	Day 530*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 808*	Day 815*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 427*	Day 428*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 101*	Day 102*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 27*	Day 47*	ADVERSE EVENT	Yes

*新薬承認情報提供時にFirst Dose Dateからの日数に置き換え

Patient ID	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Primary Cause of Death	Death Within 30 Days of Last Dose
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 122*	Day 136*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 260*	Day 601*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 903*	Day 906*	INDETERMINATE	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 482*	Day 490*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 752*	Day 767*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 678*	Day 748*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 126*	Day 135*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 420*	Day 476*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 481*	Day 491*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 9*	Day 17*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 563*	Day 963*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 631*	Day 807*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 756*	Day 769*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 490*	Day 497*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 504*	Day 844*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 69*	Day 98*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 123*	Day 201*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 571*	Day 584*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 14*	Day 21*	ADVERSE EVENT	Yes

*新薬承認情報提供時にFirst Dose Dateからの日数に置き換え

Patient ID	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Primary Cause of Death	Death Within 30 Days of Last Dose
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 418*	Day 427*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 225*	Day 237*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 921*	Day 921*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 606*	Day 606*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 672*	Day 673*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 753*	Day 859*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 329*	Day 665*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 138*	Day 195*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 317*	Day 330*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 370*	Day 373*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 464*	Day 469*	INDETERMINATE	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 444*	Day 469*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 431*	Day 446*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 244*	Day 461*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 140*	Day 165*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 81*	Day 274*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 672*	Day 683*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 943*	Day 945*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 12*	Day 64*	DISEASE UNDER STUDY	No

*新薬承認情報提供時にFirst Dose Dateからの日数に置き換え

Patient ID	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Primary Cause of Death	Death Within 30 Days of Last Dose
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 154*	Day 162*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 988*	Day 989*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 193*	Day 213*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 65*	Day 65*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 126*	Day 148*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 391*	Day 395*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 407*	Day 581*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 133*	Day 472*	INDETERMINATE	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 92*	Day 231*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 375*	Day 399*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 196*	Day 353*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 193*	Day 264*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 108*	Day 152*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 89*	Day 93*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 3*	Day 15*	INDETERMINATE	Yes
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 175*	Day 321*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 131*	Day 196*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 183*	Day 374*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]20[redacted]	Day 438*	Day 528*	DISEASE UNDER STUDY	No

*新薬承認情報提供時にFirst Dose Dateからの日数に置き換え

Patient ID	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Primary Cause of Death	Death Within 30 Days of Last Dose
[redacted]	[redacted]	Day 590*	Day 618*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]	Day 112*	Day 823*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]	Day 80*	Day 89*	DISEASE UNDER STUDY	Yes
[redacted]	[redacted]	Day 55*	Day 88*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]	Day 552*	Day 593*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]	Day 550*	Day 562*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]	Day 779*	Day 800*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]	Day 212*	Day 259*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]	Day 458*	Day 461*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]	Day 18*	Day 465*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]	Day 411*	Day 462*	ADVERSE EVENT	No
[redacted]	[redacted]	Day 453*	Day 459*	ADVERSE EVENT	Yes
[redacted]	[redacted]	Day 398*	Day 771*	DISEASE UNDER STUDY	No
[redacted]	[redacted]	Day 661*	Day 696*	ADVERSE EVENT	No

Source: Listing 16.2.8.1 in BGB-3111-305 clinical study report (data cutoff date: 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted].

*新薬承認情報提供時にFirst Dose Dateからの日数に置き換え

表 30： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-305 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (75)/ [redacted] 20[redacted] (75)	感染症および寄生虫症/ インフルエンザ/ INFECTION, INFLUENZA A	Yes/ 5/ RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted] 20[redacted] (75)/ [redacted] 20[redacted] (75)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 5/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (1028)/ [redacted] 20[redacted] (1028)	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）/ 肺腺癌/ SECONDARY CANCER - NON-SMALL CELL LUNG CANCER - ADENOCARCINOMA	Yes/ 5/ RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (66)/ [redacted] 20[redacted] (66)	心臓障害/ 心停止/ CARDIAC ARREST	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (524)/ [redacted] 20[redacted] (524)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (1138)/ [redacted] 20[redacted] (1138)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID - 19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (1040)/ [redacted] 20[redacted] (1040)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (265)/ [redacted]20[redacted] (265)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群/ MULTI-ORGAN FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (754)/ [redacted]20[redacted] (755)	傷害、中毒および処置合併症/ 硬膜下血腫/ LARGE LEFT SUBDURAL HEMATOMA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (293)/ [redacted]20[redacted] (293)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (175)/ [redacted]20[redacted] (175)	血液およびリンパ系障害/ リンパ節症/ LEFT AXILLARY LYMPHADENOPATHY	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (849)/ [redacted]20[redacted] (849)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA (ETIOLOGY UNKNOWN)	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (189)/ [redacted]20[redacted] (189)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH (UNDERLYING EVENT UNKNOWN)	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (329)/ [redacted]20[redacted] (329)	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）/ 神経内分泌癌/ SECOND MALIGNANCY NEURO-ENDOCRIN TUMOR - LEFT CERVICAL	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (1116)/ [redacted] 20[redacted] (1116)	心臓障害/ 心停止/ CARDIAC ARREST	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (355)/ [redacted] 20[redacted] (355)	腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE RENAL FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (623)/ [redacted] 20[redacted] (623)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ FEVER	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (773)/ [redacted] 20[redacted] (773)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群/ MULTI-ORGAN FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (49)/ [redacted] 20[redacted] (49)	感染症および寄生虫症/ 真菌性肺炎/ FUNGAL PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;5/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (358)/ [redacted] 20[redacted] (358)	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）/ 神経内分泌癌/ HEPATIC LOCALIZATION OF POORLY DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE CARCINOMA (NEC G3)	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (171)/ [redacted] 20[redacted] (171)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 倦怠感/ GENERAL DISORDERS OTHER: GENERALLY UNWELL	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (489)/ [redacted]20[redacted] (489)	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）/ 骨髄異形成症候群/ MYELODYSPLASTIC SYNDROME	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (1041)/ [redacted]20[redacted] (1041)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONITIS	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (931)/ [redacted]20[redacted] (931)	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）/ 急性骨髄性白血病/ ACUTE MYELOID LEUKEMIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (389)/ [redacted]20[redacted] (389)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH WITH UNKNOWN REASON	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (988)/ [redacted]20[redacted] (988)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (500)/ [redacted]20[redacted] (500)	感染症および寄生虫症/ 気道感染/ RESPIRATORY TRACT INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (1037)/ [redacted]20[redacted] (1037)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH WITH UNKNOWN CAUSE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (453)/ [redacted] 20[redacted] (453)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;5/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (1094)/ [redacted] 20[redacted] (1094)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH WITH UNKNOWN CAUSE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (963)/ [redacted] 20[redacted] (963)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺水腫/ PULMONARY EDEMA WITH FATAL OUTCOME	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (575)/ [redacted] 20[redacted] (575)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted] 20[redacted] (575)/ [redacted] 20[redacted] (575)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3;4/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (530)/ [redacted] 20[redacted] (530)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (815)/ [redacted] 20[redacted] (815)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (428)/ [redacted]20[redacted] (428)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (102)/ [redacted]20[redacted] (102)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (47)/ [redacted]20[redacted] (47)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (136)/ [redacted]20[redacted] (136)	心臓障害/ 心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;3;5/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (136)/ [redacted]20[redacted] (136)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ PNEUMONIA POSSIBLE COVID-19	Yes/ 5/ RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;3;4/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (601)/ [redacted]20[redacted] (601)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ UNKNOWN CAUSE OF DEATH	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (906)/ [redacted]20[redacted] (906)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH OF UNKNOWN ORIGIN	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (490)/ [redacted]20[redacted] (490)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (767)/ [redacted]20[redacted] (767)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 RELATED PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (736)/ [redacted]20[redacted] (748)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (135)/ [redacted]20[redacted] (135)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID - 19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (476)/ [redacted]20[redacted] (476)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 RELATED PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (476)/ [redacted]20[redacted] (476)	神経系障害/ 脳血管発作/ LEFT SIDE STROKE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (476)/ [redacted]20[redacted] (476)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症/ PLUMONARY EMBOLISM	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (491)/ [redacted] 20[redacted] (491)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ SARS-COV-2 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 3/ FATAL
	Yes	[redacted] 20[redacted] (491)/ [redacted] 20[redacted] (491)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (17)/ [redacted] 20[redacted] (17)	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3;4/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (963)/ [redacted] 20[redacted] (963)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (807)/ [redacted] 20[redacted] (807)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (769)/ [redacted] 20[redacted] (769)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (497)/ [redacted] 20[redacted] (497)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID -19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (844)/ [redacted]20[redacted] (844)	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (98)/ [redacted]20[redacted] (98)	肝胆道系障害/ 肝不全/ LIVER FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
	No	[redacted]20[redacted] (98)/ [redacted]20[redacted] (98)	肝胆道系障害/ 肝炎/ HEPATITIS	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (201)/ [redacted]20[redacted] (201)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;4/ FATAL
	No	[redacted]20[redacted] (201)/ [redacted]20[redacted] (201)	感染症および寄生虫症/ カンジダ性肺炎/ CANDIDA TROPICANS PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;4/ FATAL
	No	[redacted]20[redacted] (201)/ [redacted]20[redacted] (201)	感染症および寄生虫症/ 細菌性肺炎/ BACTERIAL PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;4/ FATAL
	No	[redacted]20[redacted] (201)/ [redacted]20[redacted] (201)	代謝および栄養障害/ 悪液質/ CACHEXIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3;4/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (584)/ [redacted]20[redacted] (584)	神経系障害/ 虚血性脳卒中/ ISCHEMIC STROKE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (15)/ [redacted]20[redacted] (21)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (21)/ [redacted]20[redacted] (21)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (427)/ [redacted]20[redacted] (427)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (237)/ [redacted]20[redacted] (237)	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SCHOCK	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (921)/ [redacted]20[redacted] (921)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ SARS-COV-2 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (606)/ [redacted]20[redacted] (606)	血管障害/ 大動脈瘤破裂/ REPTURED AORTIC ANEURYSM	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (673)/ [redacted]20[redacted] (673)	心臓障害/ 急性心不全/ ACUTE HEART FAILURE OF UNKNOWN CAUSE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (859)/ [redacted]20[redacted] (859)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID-19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (665)/ [redacted]20[redacted] (665)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ UNKNOWN CAUSE OF DEATH	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (195)/ [redacted]20[redacted] (195)	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ ANEMIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 4/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (330)/ [redacted]20[redacted] (330)	神経系障害/ 中枢神経系出血/ BLEEDING INTO THE CNS - NO FURTHER INFORMATION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 5/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (373)/ [redacted]20[redacted] (373)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ SARS-COV-2 INFECTION (PNEUMONIA)	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (469)/ [redacted]20[redacted] (469)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH OF UNKNOWN CAUSES	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (469)/ [redacted]20[redacted] (469)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ PNEUMONIA DUE TO COVID 19	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (446)/ [redacted] 20[redacted] (446)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID 19 INFECTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 3/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (461)/ [redacted] 20[redacted] (461)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID19	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted] 20[redacted] (165)/ [redacted] 20[redacted] (165)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群/ MULTI ORGAN FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
	Yes	[redacted] 20[redacted] (165)/ [redacted] 20[redacted] (165)	感染症および寄生虫症/ 細菌性下気道感染/ ACINETOBACTER BAUMANNII INFECTION OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted] 20[redacted] (165)/ [redacted] 20[redacted] (165)	感染症および寄生虫症/ シュードモナス性肺炎/ PNEUMONIA CAUSED BY PSEUDOMONAS LUTEOLA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3;4/ FATAL
	Yes	[redacted] 20[redacted] (165)/ [redacted] 20[redacted] (165)	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted] 20[redacted] (274)/ [redacted] 20[redacted] (274)	感染症および寄生虫症/ COVID-19/ COVID19	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;4/ FATAL
	No	[redacted] 20[redacted] (274)/ [redacted] 20[redacted] (274)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (683)/ [redacted]20[redacted] (683)	心臓障害/ うっ血性心筋症/ DILATED CARDIOMYOPATHY	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (945)/ [redacted]20[redacted] (945)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID19 PNEUMONITIS	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (945)/ [redacted]20[redacted] (945)	感染症および寄生虫症/ 細菌性肺炎/ BACTERIAL PNEUMONIA	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (64)/ [redacted]20[redacted] (64)	感染症および寄生虫症/ クリプトコッカス性肺炎/ CRYPTOCOCCAL PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (162)/ [redacted]20[redacted] (162)	胃腸障害/ 大腸炎/ COLITIS	Yes/ 5/ RELATED	NOT APPLICABLE/ 2;3;4/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (162)/ [redacted]20[redacted] (162)	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	Yes/ 5/ RELATED	NOT APPLICABLE/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (989)/ [redacted]20[redacted] (989)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONITIS	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (206)/ [redacted]20[redacted] (213)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 倦怠感/ MALAISE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (206)/ [redacted]20[redacted] (213)	肝胆道系障害/ 黄疸/ UNSPECIFIED JAUNDICE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (206)/ [redacted]20[redacted] (213)	筋骨格系および結合組織障害/ 運動性低下/ DECREASED MOBILITY	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (65)/ [redacted]20[redacted] (65)	心臓障害/ 心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (148)/ [redacted]20[redacted] (148)	血液およびリンパ系障害/ リンパ節症/ NEW PALPABLE LYMPHADENOPATHY	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (395)/ [redacted]20[redacted] (395)	代謝および栄養障害/ 高カルシウム血症/ HYPERCALCAEMIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (472)/ [redacted]20[redacted] (472)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH UNEXPLAINED	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (231)/ [redacted]20[redacted] (231)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ LUNG INFECTION	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (399)/ [redacted]20[redacted] (399)	感染症および寄生虫症/ 感染/ AN INFECTION WITH AN UNDEFINED LESION(UNKNOWN ETIOLOGY)	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (152)/ [redacted]20[redacted] (152)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PULMONARY INFECTION	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (93)/ [redacted]20[redacted] (93)	神経系障害/ 脳梗塞/ CEREBRAL INFARCTION	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (15)/ [redacted]20[redacted] (15)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ UNEXPLAINED DEATH	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (196)/ [redacted]20[redacted] (196)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNEA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (528)/ [redacted]20[redacted] (528)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疲労/ SIGNIFICANT FATIGUE	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
	No	[redacted]20[redacted] (528)/ [redacted]20[redacted] (528)	一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ GENERAL ACHING	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (618)/ [redacted]20[redacted] (618)	傷害、中毒および処置合併症/ 頭蓋脳損傷/ BRAIN TRAUMA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 2;3/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (618)/ [redacted]20[redacted] (618)	神経系障害/ 脳出血/ CEREBRAL HEMORRHAGE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2;3/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (823)/ [redacted]20[redacted] (823)	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (89)/ [redacted]20[redacted] (89)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ TERMINAL BILATERAL PNEUMONIA UKNKNOWN ETIOLOGY	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (88)/ [redacted]20[redacted] (88)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ TERMINAL BILATERAL PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (593)/ [redacted]20[redacted] (593)	感染症および寄生虫症/ 細菌性敗血症/ BACTERIAL SEPSIS	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
	Yes	[redacted]20[redacted] (593)/ [redacted]20[redacted] (593)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ IN BILATERAL PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (562)/ [redacted]20[redacted] (562)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID19 - PNEUMONIA	Yes/ 5/ RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (800)/ [redacted]20[redacted] (800)	腎および尿路障害/ 急性腎障害/ PRERENAL ACUTE RENAL FAILURE	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 1/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (259)/ [redacted]20[redacted] (259)	感染症および寄生虫症/ 心内膜炎/ INFECTIOUS ENDOCARDITIS	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (459)/ [redacted]20[redacted] (461)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (465)/ [redacted]20[redacted] (465)	血液およびリンパ系障害/ リンパ節症/ INCREASED LYMPHADENOPATHY (SIGNIFICANT IN THE RIGHT AXILLA)	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (462)/ [redacted]20[redacted] (462)	感染症および寄生虫症/ COVID-19肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN;DRUG INTERRUPTED/ 2/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (459)/ [redacted]20[redacted] (459)	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ BILATERAL PNEUMONIA (UNKNOWN ETIOLOGY)	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2/ FATAL

Patient ID	Treatment Emergent	AE Start Date (Study Day)/ AE Stop Date (Study Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ CTCAE Grade/ Relationship	Study Drug Action Taken/ Other Action[a]/ Event Outcome
[redacted]	No	[redacted]20[redacted] (747)/ [redacted]20[redacted] (771)	代謝および栄養障害/ 食欲減退/ ANOREXIA	Yes/ 5/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ 1/ FATAL
[redacted]	Yes	[redacted]20[redacted] (696)/ [redacted]20[redacted] (696)	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）/ 結腸腺癌/ INTESTINAL TYPE ADENOCARCINOMA OF COLON WITH METASTASIS OF LIVER	Yes/ 5/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 2;3/ FATAL

Source: Listing 16.2.7.7 in BGB-3111-305 clinical study report (data cutoff date: 08 August 2022). Data cutoff: 08AUG2022. Data extraction: [redacted]20[redacted].
[a] Other action taken: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure or surgery, 4 = blood products transfusion, 5 = other.

18. BGB-3111-205 試験（評価資料）

18.1. 概要

治験依頼者名： BeiGene (Beijing) Co., Ltd. **製品名：** ザヌブルチニブカプセル **有効成分名：** ザヌブルチニブ（BGB-3111）	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所： 分冊番号： ページ：	*（審査当局使用欄）*
治験の標題： 再発又は難治性慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）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 BGB-31111 の安全性及び有効性を評価する、単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験		
治験責任医師： [redacted], MD, PhD, Jiangsu Province Hospital, No. 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, China **治験担当医師：** 治験責任医師及び治験分担医師の一覧を BGB-3111-205 試験の治験総括報告書（CSR）Appendix 16.1.4 に提示する。		
治験実施施設： 本試験は中国の治験実施施設 12 カ所で行われ、このうち 11 カ所で被験者を組入れた。		
公表文献（参考文献）： 試験に基づいた公表文献の一覧を BGB-3111-205 試験の CSR Appendix 16.1.11 に提示する。		
治験期間（年）： 最初の被験者の投与日：2017 年 3 月 9 日 最後の被験者の完了日：2020 年 9 月 10 日 最終データカットオフ日：2020 年 9 月 11 日 最終データベースロック日：2020 年 10 月 16 日		**開発の相：** 第 2 相
目的： 主要目的： • 再発又は難治性慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫の患者を対象として、独立判定委員会（IRC）の判定に基づいて、ザヌブルチニブ、160 mg、1 日 2 回経口投与の有効性を評価する。評価には、慢性リンパ性白血病患者については慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会（iwCLL）の修正ガイドライン（Hallek et al 2008; Hallek et al 2012; Hallek et al 2013）に従った全奏効率（完全奏効［血球数回復が不完全な完全奏効を含む］、部分奏効［結節性部分奏効を含む］、及びリンパ球増加症を伴う部分奏効）、小リンパ球性リンパ腫患者については、小リンパ球性リンパ腫患者		

に対する悪性リンパ腫の奏効基準（改訂版）（Cheson et al 2014）に従った完全奏効及び部分奏効を使用する。
副次的目的： • IRC の判定によるザヌブルチニブの有効性を評価する。無増悪生存期間、奏効期間、及び奏効までの時間で測定する。 • 治験責任医師の判定によるザヌブルチニブの有効性を評価する。全奏効率で評価する。 • 再発又は難治性慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫患者にザヌブルチニブ、160 mg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 探索的： • ザヌブルチニブの有効性を全生存で評価する。 • 一部の病理的特徴及び分子的特徴と疾患抵抗性及び有効性のアウトカムの相関を評価する。 • ザヌブルチニブの薬物動態の特徴を解析する。
治験方法： BGB-3111-205 試験は、1 種類以上の前治療レジメンがある再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験であった。本試験は最初のスクリーニング期間（最長 28 日間）、投与期間、及びフォローアップ期間から構成された。 約 80 例を組入れ、ザヌブルチニブ、160 mg を 1 日 2 回、28 日のサイクルで反復経口投与する予定とした。被験者には、最長 3 年間、又は疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、又は治験依頼者による試験の終了のいずれか早い方の時点まで投与を行うこととした。治験薬投与中止時には、中止から 7 日以内に投与終了時来院を行った。すべての被験者について、治験薬の最終投与から 30±7 日間有害事象のフォローアップを行った。すべての治療下で発現した有害事象及び重篤な有害事象について、消失するか安定するまでフォローアップした。 投与に対する反応は、外部の IRC 及び治験実施施設の治験責任医師が、CLL 患者に対する iwCLL のガイドライン（Hallek et al 2008）及び SLL 患者に対する悪性リンパ腫の奏効基準（改訂版）（Cheson et al 2014）に従って判定した。評価には、画像検査（コンピュータ断層撮影［CT］又は核磁気共鳴画像法［MRI］）を含め、画像検査の頻度は最初の 48 週間は 12 週間に 1 回、その後は疾患進行又は試験終了のいずれか早い方まで 24 週間に 1 回とした。 安全性の評価には、有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）の種類、発現率、重症度、重篤度及び治験薬との関連性、並びに血液学的パラメータ、一部の血清化学パラメータ、血清免疫グロブリン値、バイタルサイン、身体検査、及び心電図（ECG）のベースラインからの変化などを含めた。有害事象の重症度と臨床検査パラメータは、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.03 版、及び iwCLL 基準に基づいて適宜評価した。 被験者（場合によって被験者の保護者）には、試験のための最終来院から同意撤回、追跡不能、死亡又はこの解析のためのデータカットオフ日まで 3 カ月に 1 回電話連絡し、生存状態のフォローアップを行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験では約 80 例を組入れる予定とした。合計 91 例を組入れ、全員に治験薬を 1 回以上投与した。試験の解析対象集団は、安全性解析対象集団（n = 91）、Per-Protocol 解析対象集団（n = 80）、及び PK 解析対象集団（n = 13）などであった。

診断及び主な選択基準：

再発又は難治性 CLL/SLL の確定診断があり、少なくとも 1 ラインの前治療を受けており、修正 iwCLL ガイドラインに従って治療の必要性がある 18 歳以上の男女の患者とした。

被験薬の用量及び投与方法、ロット番号：

ザヌブルチニブカプセル 80 mg を 1 回 160 mg、1 日 2 回経口投与する。本試験に使用したロット番号は [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] であった。

投与期間（治療期間）：

被験者には疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、又は治験依頼者による試験の終了のいずれか早いほうまで、連日投与を継続した。投与期間は最長で 41.4 カ月であった。

対照薬の用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

本試験の有効性の主要評価項目は、全奏効率（ORR）（IRC による判定）であった。全奏効率は、CLL 被験者では CLL 患者のための修正 iwCLL ガイドラインに従った部分奏効（PR）、結節性部分奏効、リンパ球増加症を伴う部分奏効（PR-L）、完全奏効（CR）、又は骨髄回復が不完全な完全奏効と定義し、SLL 被験者では悪性リンパ腫の奏効基準（改訂版）に従った CR 及び PR と定義した。

有効性の副次的及び探索的評価項目は、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、奏効までの時間（IRC による判定）、ORR（治験実施施設の治験責任医師による判定）、及び全生存（OS）とした。

安全性：

安全性の評価には、有害事象、及び臨床検査値のベースラインからの変化（臨床化学、血液学的パラメータ、尿検査、血清免疫グロブリン、妊娠検査、B/C 型肝炎の血清学的検査、バイタルサイン、心電図、ECOG パフォーマンスステータス、及び身体検査などを含めた。

薬物動態：

血液検体を約 20 例から採取し、治験薬及び／又は治験薬の主な代謝物の薬物動態（PK）パラメータを評価することとした。検体は以下の時点で採取する予定とした：サイクル 1 の投与 1 日目とサイクル 2 の投与 1 日目の投与前（投与前 30 分以内）、投与後 2 時間（±30 分）、及び投与後 4～6 時間。

バイオマーカー：

スクリーニング時に全血採取して、以下の項目を解析した：免疫グロブリン重鎖可変領域（*IGHV*）の変異状態、*TP53* の変異、細胞遺伝学（蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション）による del(13q)、del(11q)、del(17p)及び 12 トリソミー（検出対象はこれらに限らない）。

統計手法：

安全性解析対象集団（n = 91）には、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。本文書で報告するすべての有効性及び安全性解析は、安全性解析対象集団に基づいている。

Per-Protocol 解析対象集団（n = 80）には、治験薬を 1 回以上投与し、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者を含めた。

PK 解析対象集団（n = 13）には、投与後の PK 濃度が 1 データ以上得られているすべての被験者を含めた。

有効性の解析：

有効性の主要解析：

本試験における有効性の主要解析は、IRC の判定による ORR とし、評価は CLL 被験者では修正 iwCLL ガイドライン、SLL 被験者では悪性リンパ腫の奏効基準（改訂版）に従った。

この患者集団では、最近の試験に基づいてヒストリカルコントロールにおける ORR は約 32%と想定された（Furman et al 2014; Sorensen et al 1997）。正確二項検定を行い、帰無仮説 H_0「有意水準を片側 0.025 としたとき、安全性解析対象集団における ORR は 0.32」を検定した。得られた片側 p 値が 0.025 以下のときには、ザヌブルチニブ単剤はヒストリカルコントロールと比べ ORR が統計的に有意に高く、ザヌブルチニブ単剤はヒストリカルコントロールよりも優位であると結論付ける。ORR について、関連する両側 95% Clopper-Pearson CI を算出して、割合の推定値の正確性を評価した。

最良総合効果は治験薬投与のサイクル 1 の投与 1 日目から、データカットオフまで又は新しい抗がん治療を受けるまでに記録された最良効果と定義した。CR を達成した被験者の割合及び対応する Clopper-Pearson 95% CI を提示し、PR 以上の割合も算出した。

有効性の副次的解析：

治験責任医師の判定による ORR の解析は、IRC の判定による ORR の解析について記述した方法と同じ方法を使用して行った。

PFS は IRC の判定による。PFS は、治験薬投与のサイクル 1 の投与 1 日目から、疾患進行又は任意の原因による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。治験責任医師の判定による PFS は感度分析として解析した。PFS の中央値、及び 3 カ月と 6 カ月などの一部の時点における PFS 率など、PFS の分布もカプラン・マイヤー法で記述的に要約した。PFS の中央値及びその他の四分位数の 95% CI を Brookmeyer の方法で生成し、一部の時点における PFS 率の 95% CI を Greenwood 式で生成した。

レスポンダー（CR、骨髄回復が不完全な完全奏効、結節性部分奏効、PR、又は PR-L）の奏効までの時間は、治験薬投与のサイクル 1 の投与 1 日目から、レスポンダーの基準に一致する反応がみられた最初の日までと定義した。奏効までの時間は、レスポンダーのみについて平均値、中央値及び標準偏差などの標本統計量で要約した。奏効までの時間は IRC の判定による。

全奏効の期間は、CR、骨髄回復が不完全な完全奏効、結節性部分奏効、PR、又は PR-L が達成された最初の日から、疾患進行が客観的に確認された最初の日又はいずれかの原因による死亡が生じた日までと定義した。奏効期間は IRC の判定による。奏効期間の打ち切りルールは、PFS 打ち切りルールに従った。奏効期間の分布は、PFS の解析に使用した方法と同じ方法で記述的に要約した。

有効性の探索的解析；

OS は、治験薬投与のサイクル 1 の投与 1 日目から死亡日（原因を問わない）までの期間と定義した。最終データ解析カットオフ日時点で生存していた又は追跡不能になった被験者は、当該被験者が生存していたことが知られている最後の日で右側を打ち切った。OS の分布（四分位数を含む）は、カプラン・マイヤー法で記述的に要約した。

治験薬に対する臨床反応と、一部の病理学的特徴及び分子的特徴（del[13q]、del[11q]、del[17p]、12 トリソミー、*IGHV* 変異及び *TP53* 異常など）を相関させた。探索的バイオマーカー解析の詳細は、別の文書に要約することとした。

安全性の解析

治験薬の投与期間及び投与量を要約統計量で要約した。治療下で発現した有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現率を要約した。特に注目すべき有害事象は、BTK 阻害薬の薬剤クラスについて既知又は理論上の毒性プロファイルに基づいて定義し、出血（大出血を含む）、心房細動又は心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症、貧血などを含めた。臨床試験の結果及びバイタルサインのベースラインからの変化も要約統計量で要約した（連続変数については数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値；カテゴリカル変数については数［%］）。特に注目すべき臨床検査パラメータのうち一部のグレード 3 以上のパラメータについては、数（%）を要約した。心電図パラメータ及び ECOG パフォーマンスステータススコアについて、各来院時のベースラインからの変化を記述的に要約した。

薬物動態：

血漿中薬物濃度は、予定された採取時点別に要約した。本試験で採取した血液検体から決定したスパース PK データをポピュレーション PK 解析に含めた。

要約－結論

ベースラインでの人口統計学的特性及び疾患の特性：

最終データカットオフ日（2020 年 9 月 11 日）時点で、中国人被験者合計 91 例（82 例は CLL、9 例は SLL）を試験に組入れた。年齢中央値は 61.0 歳（範囲：35～87 歳）で、半数以上（65.9%）が 65 歳未満、半数以上（57.1%）が男性であった。

組入れた被験者のほとんどは、予後不良因子を 1 因子以上有していた。ほとんどの被験者は臨床ステージが進行期であった（CLL 被験者では Binet 分類病期 C が 67.1%、Rai 分類病期 III 又は IV が 67.1%；SLL 被験者では病期 IV が 77.8%）。全被験者の半数以上（56.0%）で *IGHV* に変異がみられなかった。全被験者の約 4 分の 1 は、del(17p)、del(11q)、及び／又は *TP53* 変異などの細胞遺伝学的予後不良因子を 1 因子以上有していた。すべての被験者のうち約半数が 2 ライン以上の抗がん治療を受けており、79.1%が直近の全身療法に対して抵抗性であった。CLL/SLL の診断からの経過時間中央値は 39.43 カ月（範囲：3.2～185.1 カ月）であった。

治験薬への曝露と被験者の内訳：

すべての被験者に治験薬を 1 回以上投与した。最終データカットオフ日時点で、すべての被験者が投与と試験を中止した。治験薬投与中止の理由は、15 例が疾患進行、14 例が有害事象、1 例が治験責任医師の判断、及び 1 例が投与を続けることに対する同意撤回であった。残りの 60 例は長期継続試験である BGB-3111-LTEl（NCT04170283）に移行し、ザヌブルチニブの投与を継続した。投与期間の中央値は 33.35 カ月（範囲：0.2～41.4 カ月）であった。

すべての被験者が本試験（BGB-3111-205）を中止した。このうち 12 例は治験依頼者が試験を終了した後に長期フォローアップから離脱し、11 例が死亡し、5 例が同意を撤回し、3 例が追跡不能となり、60 例が前記の長期継続試験に移行した。フォローアップ期間の中央値は 33.91 カ月（範囲：0.8～41.4 カ月）であった。

有効性の結果：

以下の所見が示すように、被験者はザヌブルチニブ投与から統計的に有意かつ臨床的に意味のある利益を得た：

- IRC の判定による ORR は 87.9%と高く、試験の主要評価項目を達成した。完全奏効率は 6.6%であった。
- サブグループ解析では、IRC の判定による ORR の利益は、あらかじめ定義したすべてのサブグループで全般に観察された。このサブグループには、これまで治療に対して反応が不良であったサブグループ（細胞遺伝学的異常のある被験者など）も含まれる。
- 反応は迅速に現れ、反応までの時間の中央値は 2.79 カ月であった。
- 反応は持続的であった
  - フォローアップ期間（中央値：30.7 カ月）に奏効期間は中央値に達していなかった。24 カ月と 36 カ月の推定無事象奏効率はそれぞれ 83.4%と 69.9%であった。
  - 本試験では PFS は中央値に達しなかった。24 カ月と 36 カ月の推定無事象率はそれぞれ 80.5%と 68.1%であった。
  - 本試験では OS は中央値に達しなかった。24 カ月と 36 カ月の推定 OS はそれぞれ 89.8%と 86.5%であった。
- 治験責任医師の判定による奏効率、PFS、奏効までの時間、奏効期間は IRC の判定と同様の傾向であった。

安全性の結果：

以下の結果が示すように、再発又は難治性 CLL/SLL 患者にザヌブルチニブを投与したとき、全般に忍容性は良好であった：

被験者全員に 1 件以上の有害事象が生じたが、ほとんどは投与レジメンを変更することなく管理された：

  - 治験実施計画書に指定された投与量である 160 mg、1 日 2 回の投与から減量する必要が生じた被験者は 8 例（8.8%）、有害事象のために投与を 1 回以上中断する必要が生じた被験者は 42 例（46.2%）であった。
  - 有害事象のために、治験薬の完全中止が必要となった被験者は 14 例（15.4%）であった。治験薬投与中止となった有害事象のうち 2 例以上で生じたものは、肺炎（n = 4）と B 型肝炎（n = 2）のみであった。
- 20%以上の被験者で報告された有害事象は、好中球数減少（76.9%）、上気道感染（56.0%）、血小板数減少及び血尿（各 42.9%）、肺炎（37.4%）、貧血（35.2%）、紫斑（34.1%）、低カリウム血症（30.8%）、高血糖（28.6%）、咳嗽、白血球数減少及び二酸化炭素増加（各 25.3%）、並びに下痢（22.0%）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、全般に BTK 阻害薬の薬剤クラスで知られている毒性プロファイル及び再発又は難治性 CLL/SLL 患者集団の自然経過に一致していた。

- 重度（グレード3）又は生命を脅かす（グレード4）の有害事象及び／又は重篤性の基準に一致する有害事象として最も高頻度の事象は感染症であり、特に気道感染（上気道感染、肺炎、気管支炎）であった。ほとんどは効果的に管理されて適切に消失し、減量や投与中止の必要性はなかった。
- ベースラインからシフトして異常となった血液学的パラメータを要約した。傾向はベースラインから悪化した異常と一致していた。79.1%の被験者で、いずれかのグレードの好中球数減少が生じ、47.3%でグレード3又はグレード4の減少；53.8%でいずれかのグレードの血小板数減少が生じ、7.7%でグレード3又はグレード4の減少：33.0%でいずれかのグレードのヘモグロビン減少が生じ、グレード3の減少は1例（1.1%）のみであった。
- 特に注目すべき有害事象としては、心房細動が1件生じたが心房粗動はなかった。二次原発悪性腫瘍が5例で報告されたが（胃腺癌が2例、結腸癌が1例、乳癌が1例、直腸癌が1例）、いずれも治験薬と関連がある可能性はない又は関連がないと判断された。
- 2例で大出血が生じた。新たに診断された結腸癌の状況下での胃腸出血（グレード3、関連なし）、及び外傷後頭蓋内出血（グレード2、重篤、関連があるかもしれない）であった。
- この他の特に注目すべき有害事象（好中球減少症、血小板減少症、貧血、軽度又は中等度の出血、感染症及び高血圧）の頻度及び重症度は、種々のB細胞性腫瘍（原発性マクログロブリン血症［WM］、マントル細胞リンパ腫［MCL］など）を対象としたザヌブルチニブの臨床試験で報告された頻度及び重症度と全般的に一致していた。実質的にすべての事象が保存療法又は適切な支持療法による介入（抗感染療法、血液製剤、顆粒球コロニー刺激因子又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子による支持）で管理され、治験薬レジメンの調整の必要性はほとんどない又は全くなかった。
- 合計9例でB型肝炎再活性化／感染が生じた。このうち5例は、見かけ上、以前のB型肝炎ウイルス（HBV）感染の再活性化であり、3例はベースラインではB型肝炎コア抗体（HBcAb）血清反応陰性であったが、試験中に急性B型肝炎新規発症と一致する所見があった（ただし、ベースラインでB型肝炎表面抗体［HBsAb］陽性であった1例［被験者[redacted]］のエビデンスは確定的ではない）。残りの1例（[redacted]）ではベースライン時にB型肝炎ウイルスのすべてのマーカーが血清反応陰性であったが、死因が特定されない死亡の直前に軽度のHBV感染のエビデンスがあった。
- 試験中、11例（12.1%）が死亡した。3例は試験46日目までに死亡した。これらの被験者のうち、1例の死亡は心肺不全の合併症、1例の死亡は心不全、肺炎、呼吸不全が原因であった。いずれの死亡も最初の奏効評価以前に生じた。3例目は試験46日目に疾患進行下で多臓器不全症候群の合併症で死亡した。8例が試験197日目以降に死亡し、2例は疾患進行の合併症、4例はグレード5の有害事象で死亡し、2例の死因は不明であった。グレード5の有害事象（肺炎）が生じた1例は、疾患進行下で死亡が生じた。
- 一部の血液学的パラメータ及び血清化学パラメータについてベースラインからの変化を評価したところ、新たな安全性シグナルは示されなかった。少数の被験者で血清トランスアミナーゼ値が一過性に軽度又は中程度に上昇したが、いずれも感染性の病因又は薬剤誘発性の肝障害（Hy's Law）のエビデンスはなかった。

- バイタルサイン、心電図、身体検査所見、ECOG パフォーマンスステータスの評価では、新たな安全性シグナルはみられず、妊娠の報告もなかった。

全体的な結論：

結論として、再発又は難治性 CLL/SLL の中国人患者を対象としたこの第 2 相臨床試験では、ザヌブルチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与すると迅速で深く、持続的な反応が誘発されることが示された。再発又は難治性 CLL/SLL の中国人患者の管理において、ザヌブルチニブ投与の安全性プロファイルは良好であった。

18.2. 有害事象

治療下で発現した有害事象及び治療下で発現し投与と関連のある有害事象を、それぞれ器官別大分類別及び基本語別に表 58 及び表 59 に要約する。

18.3. 死亡及び重篤な有害事象の一覧

死亡、死亡に至った有害事象、及びその他の重篤な有害事象の一覧を被験者別にそれぞれ表 31、表 32、及び表 60 に提示する。

18.4. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

死亡した又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を、BGB-3111-205 試験 CSR Section 14.3.3 に提示する。

表 31： 死亡の一覧（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）

Patient ID	Type of Disease	Treatment Start Date/ Prescribed Dose	Death Date (Study Day)	Cause of Death
[redacted]	SLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (197)	Progressive Disease
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (24)	Adverse Event
[redacted]	SLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (667)	Other Reason: Unknown
[redacted]	SLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (1045)	Progressive Disease
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (46)	Progressive Disease
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (514)	Other Reason: Respiratory Failure
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (43)	Adverse Event
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (528)	Adverse Event
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (662)	Adverse Event
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (487)	Other Reason: The Cause of Death is not Clear
[redacted]	CLL	20[redacted]/ 160 mg BID	20[redacted] (760)	Adverse Event

Source: Listing 16.2.1.2 in BGB-3111-205 clinical study report. Data cutoff: 11SEP2020; Data extraction: [redacted] 20[redacted]; Data Source: ADSL

表 32： 死亡に至った有害事象の一覧（BGB-3111-205 試験、安全性解析対象集団）

Treatment Start Date/ Prescribed Dose	System Organ Class/ AE Preferred Term/ [AE Term]	AE Start Date (Study Day)/ AE End Date (Study Day) [Duration (Days)]	AE Toxicity Grade	SAE?	Action Taken	AE Relationship	AE Outcome	AE Assoc.[a]	AE Resulted In [b]
Patient: [redacted] (CLL)									
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	心臓障害/ 心不全/ [HEART FAILURE] (39)	[redacted] 20[redacted] (23)/ 20[redacted] (24) [2]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Drug Withdrawn	Unlikely Related	Fatal		4
	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ [PULMONARY INFECTION (POSITIVE FOR MYCOPLASMA PNEUMONIAE, A LITTLE INFLAMMATION OF THE LEFT LUNG)] (42)	[redacted] 20[redacted] (23)/ 20[redacted] (24) [2]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Drug Withdrawn	Unlikely Related	Fatal		4
	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ [RESPIRATORY FAILURE] (43)	[redacted] 20[redacted] (23)/ 20[redacted] (24) [2]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Drug Withdrawn	Unlikely Related	Fatal		4
Patient: [redacted] (CLL)									
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群/ [SYSTEMIC FAILURE] (14)	[redacted] 20[redacted] (46)/ 20[redacted] (46) [1]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Not Applicable	Not Related	Fatal		4
Patient: [redacted] (CLL)									
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	心臓障害/ 心肺不全/ [CARDIOPULMONARY FAILURE] (5)	[redacted] 20[redacted] (43)/ 20[redacted] (43) [1]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Drug Withdrawn	Unlikely Related	Fatal		1,2,3,4
Patient: [redacted] (CLL)									
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ [LUNG INFECTION] (12)	[redacted] 20[redacted] (460)/ 20[redacted] (528) [69]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Drug Interrupted	Possibly Related	Fatal		2.4
Patient: [redacted] (CLL)									

Treatment Start Date/ Prescribed Dose	System Organ Class/ AE Preferred Term/ [AE Term]	AE Start Date (Study Day)/ AE End Date (Study Day) [Duration (Days)]	AE Toxicity Grade	SAE?	Action Taken	AE Relationship	AE Outcome	AE Assoc.[a]	AE Resulted In [b]
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ [LUNG INFECTION] (35)	[redacted] 20[redacted] (662)/ 20[redacted] (662) [1]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Drug Interrupted/ Drug Withdrawn	Possibly Related	Fatal		4
Patient: [redacted] (CLL)									
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ [DEATH DUE TO UNKNOWN CAUSE] (88)	[redacted] 20[redacted] (487)/ 20[redacted] (487) [1]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Not Applicable	Not Related	Fatal		4
Patient: [redacted] (CLL)									
[redacted] 20[redacted] / 160 mg BID	傷害、中毒および処置合併症/ 脳ヘルニア/ [CEREBRAL HERNIA] (26)	[redacted] 20[redacted] (760)/ 20[redacted] (760) [1]	Grade 5: Death Related to AE	Yes	Not Applicable	Unlikely Related	Fatal		4

Source: Listing 16.2.7.2 in BGB-3111-205 clinical study report. Data cutoff: 11SEP2020; Data extraction: [redacted] 20[redacted]; Data Source: ADAE, EC
[a] AE Association: 1 - Persistent or significant disability or incapacity, 2 - Congenital anomaly or birth defect
[b] AE Resulted In: 1- Important medical event, 2 - Hospitalization, 3 - Life Threatening, 4 - Death.

19. 参考文献

Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, Version 2. 2013. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(10):1211-9.

Bai B, Huang HQ. Individualized management of follicular lymphoma. Chin Clin Oncol. 2015;4(1):7.

Bartlett NL, LaPlant BR, Qi J, et al. Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory follicular lymphoma: preliminary results of a Phase 2 Consortium (P2C) Trial. Blood. 2014;124(21):800.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244.

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

Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. 2014; J Clin Oncol. 2014;32:3059-68.

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

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.

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

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

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

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes [e letter]. June 4, 2012.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy [e letter]. 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.

Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma: initial results of the MAGNOLIA (BGB-3111-214) trial. Blood. 2020;136(Suppl 1):28-30.

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

Sorensen JM, et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. J Clin Oncol. 1997;15(2):458-65.

Tam CS, 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;126:832.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Eng J Med. 2018;379(26):2517-28.