

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 可逆的非共有結合型ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

ピルトブルチニブ錠

ジャイパーカ[®]錠 50 mgジャイパーカ[®]錠 100 mgJaypirca[®] Tablets

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ジャイパーカ錠 50 mg:1 錠中ピルトブルチニブとして 50 mg ジャイパーカ錠 100 mg:1 錠中ピルトブルチニブとして 100 mg
一般名	和名:ピルトブルチニブ(JAN) 洋名:Pirtobrutinib(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2024 年 6 月 24 日 薬価基準収載年月日:2024 年 8 月 15 日 販売開始年月日:2024 年 8 月 21 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社 販売元:日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/

本 IF は 2025 年 9 月改訂(第 3 版、効能変更)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	13
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	39
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	39
2. 一般名	4	2. 薬理作用	39
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	52
5. 化学名(命名法)又は本質	5	1. 血中濃度の推移	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	63
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	63
III. 有効成分に関する項目	6	4. 吸収	64
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	64
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝	66
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	68
		8. トランスポーターに関する情報	68
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	69
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	69
2. 製剤の組成	7	11. その他	70
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	71
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 警告内容とその理由	71
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由	71
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	71
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	71
9. 溶出性	8	5. 重要な基本的注意とその理由	71
10. 容器・包装	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用	73
12. その他	9	8. 副作用	75
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80
		10. 過量投与	80

11. 適用上の注意	80
12. その他の注意	81
IX. 非臨床試験に関する項目	82
1. 薬理試験	82
2. 毒性試験	83
X. 管理的事項に関する項目	87
1. 規制区分	87
2. 有効期間	87
3. 包装状態での貯法	87
4. 取扱い上の注意	87
5. 患者向け資材	87
6. 同一成分・同効薬	87
7. 国際誕生年月日	87
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	87
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	88
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	88
11. 再審査期間	88
12. 投薬期間制限に関する情報	88
13. 各種コード	88
14. 保険給付上の注意	88
XI. 文献	89
1. 引用文献	89
2. その他の参考文献	90
XII. 参考資料	91
1. 主な外国での発売状況	91
2. 海外における臨床支援情報	94
XIII. 備考	96
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	96
2. その他の関連資料	96

略語表

略語	略語内容
ABC-DLBCL	活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	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-inf}	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-inf,u}	0時間から無限時間まで外挿した非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	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-t,u}	0時間から最終定量可能時点までの非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性蛋白質
BID	1日2回(投与)
BOR	最良総合効果
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
C481	481位システイン(BTKにおいて共有結合箇所)
C481S	C481がセリンに置き換わる変異
CI	信頼区間
CL/F	見かけのクリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
CL _R	腎クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	定常状態における最高血漿中濃度
C _{max,u}	非結合型最高血漿中濃度
C _{min,ss}	定常状態における最低血漿中濃度
CNS	中枢神経系
CR	完全奏効
CRi	骨髄の回復が不完全な完全奏効
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロムP450
DLBCL	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	推定糸球体ろ過率
EFS	無イベント生存期間
FBS	ウシ胎児血清
FISH	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
HEK	ヒト胎児腎細胞
hERG	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC ₅₀	50%阻害濃度
IC ₉₀	90%阻害濃度
IgM	免疫グロブリンM
IRC	独立評価委員会

略語	略語内容
ITT	intent to treat
iwCLL	international workshop on CLL
K_D	平衡解離定数
K_m	ミカエリス定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法
MCL	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	医薬品規制調和国際会議(ICH)国際医薬用語集
MTD	最大耐量
MZL	辺縁帯リンパ腫
NCI	米国国立がん研究所
NE	評価不能
NHL	非ホジキンリンパ腫
NOEL	無影響量
NONMEM	非線形混合効果モデル
nPR	リンパ結節を伴う部分奏効
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核細胞
PD	病勢進行
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P糖蛋白質
PLC γ 2	ホスホリパーゼC- γ 2
POC	対照に対する割合
PR	部分奏効
PR-L	リンパ球増加を伴う部分奏効
PS	Performance Status
PT	MedDRA基本語
Q/F	見かけのコンパートメント間クリアランス
QD	1日1回(投与)
QTc	心拍数で補正したQT間隔
QTcF	Fridericia法を用いた補正QT間隔
Δ QTc	ベースラインからのQTc間隔の変化量
$\Delta \Delta$ QTcF	プラセボで補正したベースラインからのQTcF間隔の変化量
rCYPs	組み換えヒトシトクロムP450
RP2D	第II相推奨用量
SD	安定
SLL	小リンパ球性リンパ腫
SOC	MedDRA器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TTBR	最良効果までの期間
TTNT	次治療までの期間
TTR	奏効までの期間
Vc/F	見かけの中心分布容積

略語	略語内容
Vp/F	見かけの末梢分布容積
Vz/F	終末相での見かけの分布容積
WM	原発性マクログロブリン血症
Y223	BTKのSH3ドメイン内の223位のチロシン残基

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジャイパーカ[一般名:ピルトブルチニブ]は、Loxo Oncology, Inc.が開発を始め、その後米国イーライリリー・アンド・カンパニーが開発が移管されたブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)に対して可逆的な非共有結合型の阻害作用を有する^{1,2)}経口投与可能な BTK 阻害剤である。

BTK は、B 細胞抗原受容体及びサイトカイン受容体を介したシグナル伝達に関わる蛋白質であり、B 細胞内での BTK シグナルは、B 細胞の増殖、遊走、走化性及び接着に必要な伝達経路を活性化する^{3,4)}。

可逆的非共有結合型 BTK 阻害剤であるピルトブルチニブは、BTK の Cys481 (C481)に共有結合する既存の BTK 阻害剤とは異なり、ATP 結合ポケット内の複数のアミノ酸に非共有結合することで BTK キナーゼ活性を阻害し、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる^{1,2)}。

マンツル細胞リンパ腫(MCL)は B 細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL)の 1 つであり、リンパ節濾胞のマンツル層を構成する B 細胞と同じ細胞表面形質を有する腫瘍である^{5,6)}。MCL は、再発を繰り返す難治性の予後不良な疾患である⁵⁾。また、慢性リンパ性白血病(CLL)及び小リンパ球性リンパ腫(SLL)は根治困難な B 細胞性 NHL であり、CLL 及び SLL は WHO の分類上では同一疾患で臨床像が異なるものとされ、同様に治療される疾患である^{7,8,9)}。CLL は、当初は緩徐な経過をたどるケースもあるが、進行した場合や最初に進行性 CLL と診断された場合はその後急速に進行することがあり¹⁰⁾、また一次治療に抵抗性の場合の予後は不良である^{11,12)}。

ピルトブルチニブは、2019 年に BTK 阻害剤の前治療歴がある再発又は難治性の MCL 及び CLL/SLL を含む B 細胞性 NHL^{注)}を対象に安全性と有効性を検討するための、国際共同第 I/II 相臨床試験(用量反応探索試験を含む:BRUIN-18001 試験)を開始した。さらに、2021 年には共有結合型 BTK 阻害剤の前治療歴がある CLL/SLL^{注)}を対象に、ピルトブルチニブの有効性及び安全性を評価する初めての無作為化実薬対照試験として、ピルトブルチニブ単剤投与と idelalisib+リツキシマブ併用投与又はベンダムスチン+リツキシマブ併用投与を比較する国際共同第 III 相臨床試験(BRUIN-CLL-321 試験)を開始した。BRUIN-18001 試験は検証的臨床試験ではないが、本試験の結果、米国では 2023 年 1 月に BTK 阻害剤を含む少なくとも 2 ラインの全身療法後の再発又は難治性の MCL、2023 年 12 月に BTK 阻害剤及び BCL-2 阻害剤を含む少なくとも 2 ラインの治療後の CLL 又は SLL を効能又は効果として迅速承認された。また、欧州では 2023 年 10 月に単剤療法として BTK 阻害剤の治療後の再発又は難治性の MCL を効能又は効果として承認された。本邦においても BRUIN-18001 試験において有効性及び安全性が検討された結果、2024 年 6 月に「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫」の効能又は効果で承認された。なお、本承認を裏付ける解析は、BRUIN-18001 試験の 3 つのデータカットオフ日の中間データに基づいている。

さらにピルトブルチニブは、BRUIN-CLL-321 試験の結果に基づき、2025 年 3 月に欧州で「BTK 阻害剤の前治療歴がある再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」に対する適応追加が承認された。本邦においても BRUIN-CLL-321 試験の有効性及び安全性が検討された結果、2025 年 9 月に「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」に対する適応追加が承認された。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ピルトブルチニブは、BTK に対して可逆的な非共有結合型の阻害作用を有する^{1,2)}経口投与可能な BTK 阻害剤である。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- (2) B 細胞性 NHL 患者を対象とした国際共同第 I/II 相臨床試験(用量反応探索試験を含む: BRUIN-18001 試験)の第 II 相パート(第 I 相パートの患者を含む^{※1)})の疾患コホートにおいて、主要評価項目である奏効率 (ORR)^{※2}は、以下のとおりであった。

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性 MCL 患者

(承認された効能又は効果の疾患群)

- ・ MCL 患者^{※3}65 例では、ORR は 56.9% (95%CI: 44.0%、69.2%) であり、完全奏効 (CR) が 20.0%、部分奏効 (PR) が 36.9% であった。(データカットオフ①)
- ・ 日本人 MCL 患者 8 例では、奏効例数 (CR 又は PR) は 4 例 (95%CI: 15.7%、84.3%) であり、CR、PR それぞれ 2 例であった。(データカットオフ③)

芽球様細胞性 MCL の ORR は、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないが、本邦での製造販売承認申請後に当局より求められて実施し、承認審査の過程で評価された。

- ・ 芽球様細胞性 MCL 患者^{※4}15 例では、ORR は 46.7% (95%CI: 21.3%、73.4%) であり、CR が 6.7%、PR が 40.0% であった。(データカットオフ②)

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

- (3) 共有結合型 BTK 阻害剤の前治療歴がある CLL/SLL 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BRUIN-CLL-321 試験) では主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS)^{※5} において、対照群^{※6} とピルトブルチニブ群^{※7} の間に有意な差が認められた (ハザード比 [95%CI]: 0.583 [0.383~0.887]、層別 Cox 比例ハザードモデル、 $p=0.0105$ 、層別ログランク検定、層別因子: 17p 欠失の有無及びベネトクラスの前治療歴の有無)

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (4) 重大な副作用として、感染症、出血及び骨髄抑制が報告されている。主な副作用は、下痢、疲労、挫傷等が報告されている。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

※1 第 I 相パートに登録し、第 II 相パートの適格基準を満たした患者は、第 II 相パートの有効性解析の対象とした。

※2 Lugano 治療効果判定基準に基づく独立評価委員会 (IRC) 評価

※3 本解析対象集団には、日本人及び芽球様細胞性 MCL は含まれない。なお、一部承認された用法及び用量外の症例が含まれる。

※4 本解析対象集団には、一部承認された用法及び用量外の症例が含まれる。

※5 iwCLL 2018 基準に基づく IRC 評価

※6 idelalisib (本邦未承認)+リツキシマブ併用投与又はベンダムスチン+リツキシマブ併用投与

※7 ピルトブルチニブ単独投与

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、1日1回経口投与する青色三角形(50 mg錠)又は青色円形(100 mg錠)のフィルムコーティング錠である。

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
感染症 出血 骨髄抑制	不整脈 二次性悪性腫瘍	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、 評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジャイパーカ[®]錠 50 mg

ジャイパーカ[®]錠 100 mg

(2) 洋名

Jaypirca[®] Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ピルトブルチニブ(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Pirtobrutinib(JAN)

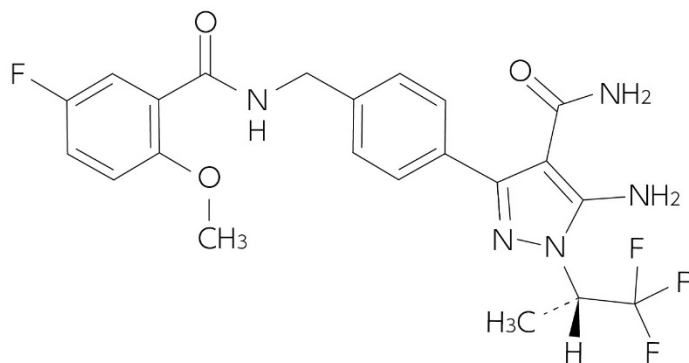
pirtobrutinib(INN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤:-tinib

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$

分子量: 479.43

5. 化学名(命名法)又は本質

和名: 5-アミノ-3-[4-[(5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド)メチル]フェニル]-1-[(2*S*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド(JAN)

洋名: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl]-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY3527727、LOXO-305

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色～褐色の固体である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)及びアセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:191°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa:2 以下

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	結果	
長期保存試験	30°C/65%RH、36 ヶ月	ポリエチレン袋 + アルミ袋	規格内	
加速試験	40°C/75%RH、6 ヶ月	ポリエチレン袋 + アルミ袋	規格内	
苛酷試験	温度及び湿度	70°C/20%RH、21 日	無包装	規格内
		70°C/75%RH、21 日	無包装	規格内
	光	総照度:約 300 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー:約 1500 W・hr/m ²	無包装	規格内

測定項目:性状、純度試験、含量など

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法

定量法:液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ジャイパーカ錠 50 mg	ジャイパーカ錠 100 mg
性状・剤形		青色三角形のフィルムコーティング錠	青色円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量		長径: 約 9.4 mm 短径: 約 9.0 mm 厚さ: 約 3.9 mm 重量: 約 237 mg	直径: 約 10 mm 厚さ: 約 5.9 mm 重量: 約 473 mg

(3) 識別コード

販売名	ジャイパーカ錠 50 mg	ジャイパーカ錠 100 mg
識別コード	Lilly <i>Lilly</i> 6902	Lilly <i>Lilly</i> 7026

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジャイパーカ錠 50 mg	ジャイパーカ錠 100 mg
有効成分	1 錠中ピルトブルチニブとして 50 mg	1 錠中ピルトブルチニブとして 100 mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色 2 号アルミニウムレーキ	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	結果	
長期保存試験	30°C/65%RH、24 ヶ月	PTP 包装	規格内	
加速試験	40°C/75%RH、6 ヶ月	PTP 包装	規格内	
苛酷試験	温度及び湿度	40°C/11%RH、6 ヶ月	開放	規格内
		40°C/75%RH、6 ヶ月	開放	規格内
	光	総照度:約 120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー:約 200 W・hr/m ²	開放	規格内

測定項目:性状、純度試験、溶出性、含量など

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ジヤイパーカ錠 50 mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]

〈ジヤイパーカ錠 100 mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) × 3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート及びアルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

○他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

<効能又は効果の設定理由>

本剤の効能又は効果は、他の共有結合型の BTK 阻害剤(イブルチニブ等)に対して抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL 患者を対象として実施された日本を含む国際共同第 I/II 相臨床試験(BRUIIN-18001 試験)及び共有結合型 BTK 阻害剤の前治療歴がある CLL/SLL 患者を対象として実施された日本を含む国際共同第 III 相臨床試験(BRUIIN-CLL-321 試験)から得られた有効性及び安全性成績に基づき設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、他の共有結合型の BTK 阻害剤(イブルチニブ等)に対して抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL 患者にピルトブルチニブを経口投与したときの有効性及び安全性を検討した BRUIIN-18001 試験から得られた成績及び母集団薬物動態モデルを用いてシミュレートした結果に基づき設定した。

BRUIIN-18001 試験の第 I 相パートから得られた薬物動態、有効性及び安全性のデータに基づき、ピルトブルチニブの第 II 相推奨用量(RP2D)を 200 mg 1 日 1 回投与(QD)と決定し、この用量を BRUIIN-18001 試験の第 II 相パートのすべての被験者の開始用量として選択した。

母集団薬物動態モデルを用いてシミュレートした各投与量のピルトブルチニブの薬物動態プロファイルを、*in vitro* での蛋白結合率で調整した BTK に対する 90%阻害濃度(IC₉₀)と比較した。RP2D かつ推奨市販開始用量である 200 mg QD では、96%の被験者で、投与間隔(24 時間)を通して BTK 阻害率が 90%を超えると予測された。したがって、MCL 患者に対して 200 mg QD の推奨開始用量でピルトブルチニブを経口投与することは、広範かつ持続的に BTK が阻害され、治療上のベネフィットが得られると考えた。

BRUIIN-18001 試験において、他の共有結合型の BTK 阻害剤による前治療歴のある MCL 患者にピルトブルチニブを投与したときの有効性は以下のとおりであった[J-PAS(日本の申請の有効性の主要解析対象集

団)、IRC 評価による]。なお、J-PAS を構成する被験者は、第 I 相パートでは開始用量が限定されておらず (25~300 mg QD)、第II相パートでは開始用量として 200 mg QD の経口投与を受けた。J-PAS の被験者の大半 (52/65 例、80.0%) は投与開始時からピルトブルチニブ 200 mg QD を投与していた。

- ・ORR: 56.9% (37/65 例、95%CI: 44.0%、69.2%)
- ・奏効期間 (DOR) 中央値: 未到達 [95%CI: 8.31 カ月、評価不能 (NE)] (追跡調査期間中央値: 9.1 カ月)
-最初の奏効から 9、12 及び 18 カ月時に奏効が持続していた割合は 67.2%、67.2%及び 57.6%であった。
- ・全生存期間 (OS) 中央値: 未到達 (95%CI: 13.34 カ月、NE) (追跡調査期間中央値: 16.46 カ月)
-12 及び 18 カ月時点の OS 率は 66.0%及び 58.9%であった。

前述のように、ORR の点推定値は高く (56.9%)、ORR の 95%CI の下限値の推定値 (44.0%) は事前に設定した閾値 (20%) を十分に超えていたことから、ピルトブルチニブ投与で意味のあるベネフィットが得られたと考えた。また、DOR の結果よりピルトブルチニブによる効果の持続性が示された。

ピルトブルチニブの安全性評価には、BRUIN-18001 試験の第 I 相パート又は第 II 相パートに組み入れられ、開始用量にかかわらずピルトブルチニブ単独投与を 1 回以上受けたすべての被験者 (MCL、CLL/SLL 及び他の NHL の患者) 725 例が含まれた OMTSAS (日本の申請の安全性の主要解析対象集団) を用いた。OMTSAS では、最悪重症度がグレード 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は、340 例 (46.9%) であり、グレード 3 は 245 例 (33.8%)、グレード 4 は 95 例 (13.1%) であった。OMTSAS でよく認められた (5%以上の被験者で発現) グレード 3 又は 4 の有害事象 [MedDRA 基本語 (PT)] は、好中球数減少 (77 例、10.6%)、好中球減少症 (62 例、8.6%) 及び貧血 (56 例、7.7%) であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は 149 例 (20.6%) であり、好中球数減少 (43 例、5.9%) 及び好中球減少症 (37 例、5.1%) が比較的多かった。これらの有害事象は、BTK 阻害剤で知られている一般的な副作用又は疾患関連の合併症として知られているものであり、本試験で発現時には支持療法や治験薬の一時的な休薬などで管理可能であったことから、ピルトブルチニブの良好な忍容性が示された。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によりグレード^{注)}3以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又はグレード1以下に回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

注)グレードはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回目	200 mg
2回目	100 mg
3回目	50 mg
4回目	投与中止

(解説)

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する臨床成績が得られていないため設定した。

7.2 BRUIN-18001 試験では、有害事象が起因となり治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 5.1% (OMTSAS、37/725 例)であり、2回以上の減量が行われた被験者は 1.5%(11/725 例)であった。有害事象が起因となり治験薬の投与中止に至った被験者は 6.2%(45/725 例)であり、ピルトブルチニブ投与により起きる有害事象の多くが、支持療法、並びにピルトブルチニブの休薬及び減量により効果的に管理されていた。以上の試験結果を踏まえ、実臨床において活用可能な医学的に重要な基準を定めた用量調節の目安を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

試験番号	試験の相	対象*1 (日本人/外国人)	評価 / 参考	試験デザイン	試験の主な目的
LOXO-BTK-20007	I	健康被験者 パート1 4例 (外国人) パート2 5例 (外国人)	○	非盲検、非無作為化、2パート試験	パート1 [¹⁴ C]-標識ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときのマスバランス及び消失経路の検討、代謝物の同定及び特性の評価 パート2 ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与とともに[¹⁴ C]-標識ピルトブルチニブ 100 μg 未満(約 1 μCi: マイクロトレーサー)を静脈内投与したときのピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティの評価、並びに[¹⁴ C]-標識ピルトブルチニブ及び総放射能の尿中及び糞中排泄率の評価
LOXO-BTK-20014	I	健康被験者 10例 (外国人)	○	非盲検、無作為化、2群3期クロスオーバー試験	ピルトブルチニブを空腹時単回経口投与及び食後単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する食事の影響の評価 プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール)の反復投与後にピルトブルチニブを投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する胃内 pH 変化の影響の評価
LOXO-BTK-20009	I	健康被験者 20例 (外国人)	○	非盲検、無作為化、2群クロスオーバー試験	ピルトブルチニブを空腹時単回経口投与及び食後単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する食事の影響の評価
LOXO-BTK-21050	I	健康被験者 28例 (外国人)	○	非盲検、無作為化、2群クロスオーバー試験	ピルトブルチニブ単回経口投与による、臨床試験用の製造ロットのピルトブルチニブ錠剤(R ロット錠、Reference)と市販用製剤の溶出速度の遅い製造ロットのピルトブルチニブ錠剤(T ロット錠、Test)の相対的バイオアベイラビリティの評価
LOXO-BTK-20017	I	健康被験者 24例 (外国人)	○	非盲検、単回投与、用量漸増試験	ピルトブルチニブを単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の評価
LOXO-BTK-20012	I	肝機能正常被験者、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者 36例 (外国人)	○	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験	軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者、並びに肝機能正常の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の評価
LOXO-BTK-20013	I	腎機能正常被験者又は重度の腎機能障害を有する被験者 16例 (外国人)	○	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験	腎機能障害を有する被験者、並びに腎機能正常の対照被験者にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性の評価

試験番号	試験の相	対象*1 (日本人/外国人)	評価 / 参考	試験デザイン	試験の主な目的
LOXO-BTK-20006	I	健康被験者 27 例 (外国人) ・パート 1:15 例 ・パート 2:12 例	○	非盲検、2 期、固定投与順の 2 パート試験	パート1 イトラコナゾール(強力な CYP3A4 阻害剤)の反復経口投与がピルトブルチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価 パート2 リファンピシン(強力な CYP3A4 誘導剤)の反復投与がピルトブルチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価
LOXO-BTK-20008	I	健康被験者 15 例 (外国人)	○	非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験	ピルトブルチニブの反復経口投与がミダゾラムの単回経口投与時及び単回静脈内投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価
LOXO-BTK-20010	I	健康被験者 16 例 (外国人)	○	非盲検、2 期、固定投与順、薬物相互作用試験	ピルトブルチニブの反復経口投与がプローブ薬剤カクテルを単回経口投与したときのカフェイン(CYP1A2 基質)及び代謝物のパラキサンチン、S-ワルファリン(CYP2C9 基質)及びオメプラゾール(CYP2C19 基質)の薬物動態に及ぼす影響を評価
LOXO-BTK-20016	I	健康被験者 16 例 (外国人)	○	非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験	ピルトブルチニブの反復経口投与がレパグリニドの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価
LOXO-BTK-20021	I	健康被験者 16 例 (外国人)	○	非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験	ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与がジゴキシン(P-gp 基質)の反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の評価
J2N-MC-JZNW	I	健康被験者 31 例 (外国人)	○	非盲検、固定投与順、薬物相互作用試験	ピルトブルチニブ単回及び反復経口投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響の評価
LOXO-BTK-20011	I	健康被験者 31 例 (外国人)	○	部分的二重盲検(ピルトブルチニブとプラセボの二重盲検、モキシフロキサシンは非盲検)、無作為化、プラセボ及び陽性対照、単回投与、3 期クロスオーバー試験	ピルトブルチニブの臨床用量を上回る用量による QTc 間隔に対する影響の評価

試験番号	試験の相	対象*1 (日本人/外国人)	評価 / 参考	試験デザイン	試験の主な目的
BRUIN-18001	I/II	<p>【単剤療法】 組織学的に確認された B 細胞性悪性腫瘍 (CLL/SLL、WM、NHL など) を有し、併用又は連続的に投与を受けた 2 種類以上の標準治療が無効又は不耐であった患者、あるいは BTK 阻害剤の初回治療が承認されている場合は、BTK 阻害剤を含む 1 種類の治療による前治療歴がある患者 725 例*3 (日本人 22 例)</p> <p>【併用療法】 組織学的に確認された再発又は難治性の CLL/SLL を有し、ベネトクラクスが適切なサルベージ療法となる患者又はベネトクラクスとリツキシマブ併用が適切なサルベージ療法となる患者 25 例 (外国人)</p>	◎	<p>以下のパートで構成される非盲検、多施設共同、国際共同試験*2</p> <p>【単剤療法】 第 I 相の用量漸増パート及び用量拡大パート</p> <p>日本での第 I 相パート</p> <p>第 II 相パート</p> <p>【併用療法】 第 Ib 相パート</p>	<p>【単剤療法】 <第 I 相パート> 用量漸増パート及び用量拡大パート 前治療歴のある CLL/SLL 又は B 細胞性 NHL 患者におけるピルトブルチニブ経口剤の MTD 及び RP2D の決定</p> <p>日本での第 I 相パート 日本国外で決定されたピルトブルチニブの RP2D の安全性プロファイル及び忍容性の日本人患者での確認</p> <p><第 II 相パート> ピルトブルチニブの抗腫瘍活性 (IRC による ORR) の予備的な評価</p> <p>【併用療法】 <第 Ib 相パート> ピルトブルチニブとベネトクラクスの併用、及びピルトブルチニブとベネトクラクス及びリツキシマブの併用の安全性の評価</p>
BRUIN-CLL-321	III	<p>共有結合型 BTK 阻害剤の前治療歴があり、iwCLL 2018 基準の治療開始規準に該当する CLL/SLL 患者 238 例 (日本人 3 例)</p> <p>・ピルトブルチニブ群 119 例 (日本人 3 例)</p> <p>・対照群 (idelalisib+リツキシマブ投与群及びベンダムスチン+リツキシマブ投与群) 119 例 (外国人)</p>	◎	<p>無作為化、非盲検、多施設共同、第 III 相、国際共同臨床試験</p>	<p>ピルトブルチニブの単剤投与の PFS を、試験担当医師が選択した idelalisib+リツキシマブ併用投与又はベンダムスチン+リツキシマブ併用投与と比較</p>

BTK: ブルトン型チロシンキナーゼ、CLL: 慢性リンパ性白血病、CYP: シトクロム P450、IRC: 独立評価委員会、MTD: 最大耐量、NHL: 非ホジキンリンパ腫、P-gp: P 糖蛋白質、RP2D: 第 II 相推奨用量、ORR: 奏効率、SLL: 小リンパ球性リンパ腫、WM: 原発性マクログロブリン血症

*1 例数は組入れ例数又は投与例数を記載した。

*2 実施国: 米国、フランス、イタリア、ポーランド、英国、スウェーデン、スイス、オーストラリア、日本、韓国

*3 データカットオフ②

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 単回投与試験[海外第1相試験(LOXO-BTK-20017試験)](外国人データ)¹³⁾

目的: 外国人健康被験者にピルトブルチニブを単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン	第I相、非盲検、単施設、単回投与、用量漸増試験
対象	18~55歳の健康被験者 24例(各コホート6例)
試験方法	<p>本試験は以下の4コホートとし、コホートごとに設定した用量のピルトブルチニブを各コホートのDay1に10時間以上の絶食下で単回経口投与し、投与後4時間は絶食とした。各被験者は1コホートのみに参加し、各コホートでは被験者6例の評価を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1:ピルトブルチニブ 300 mg ・コホート2:ピルトブルチニブ 600 mg ・コホート3:ピルトブルチニブ 800 mg ・コホート4:ピルトブルチニブ 900 mg
結果	<p><解析対象> 治験薬の投与を受けた24例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象が4例(16.7%)に4件報告された。 ・各コホートで報告された有害事象は、300 mgコホートで1例(16.7%)に1件(頭痛)、900 mgコホートで3例(50.0%)に3件(点状出血1件、頭痛2件)であり、重症度はいずれもグレード1で、処置なく消失した。900 mgコホートの1件の頭痛を除く3件の有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 ・死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。 ・臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。 <p><薬物動態> 「VII. 1. (2) 1) 健康成人における単回投与[海外第1相試験(LOXO-BTK-20017試験)](外国人データ)」の項参照</p>

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

② 反復投与試験[国際共同第I/II相試験(BRUI-18001試験)](日本人及び外国人データ)(中間報告)

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

2) QT/QTc評価試験

海外第I相試験(LOXO-BTK-20011 試験)(外国人データ)¹⁴⁾

目的:外国人健康被験者を対象に、臨床用量より高用量のピルトブルチニブ 900 mg の単回経口投与が心拍数で補正した QT(QTc)間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照(モキシフロキサシン)と比較して評価する。

試験デザイン	第I相、部分的二重盲検(ピルトブルチニブとプラセボの二重盲検、モキシフロキサシンは非盲検)、無作為化、プラセボ及び陽性対照、単回投与、3期クロスオーバー試験																																	
対象	18~55歳の健康被験者 31例																																	
試験方法	<p>本試験は3期の投与期に、以下の3種類の治験薬を8時間以上の絶食下で単回経口投与し、投与後6時間は絶食とした。被験者は6種類の投与順序のいずれかに無作為割付され、投与A、B及びCの各1回の投与を受けた。各期の投与間の休薬期間は10日以上とした。なお、検討したピルトブルチニブの投与量(900 mg)で得られたピルトブルチニブ濃度は、推奨用量である200 mg QDで得られる定常状態下の濃度の約2倍に相当した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与A:ピルトブルチニブ 900 mg単回経口投与 投与B:ピルトブルチニブのプラセボ単回経口投与 投与C:モキシフロキサシン 400 mg単回経口投与 <p style="text-align: center;">治験薬の投与順序</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">投与期</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">投与順序</td> <td>1(N=5)</td> <td>投与A</td> <td>投与B</td> <td>投与C</td> </tr> <tr> <td>2(N=6)</td> <td>投与B</td> <td>投与C</td> <td>投与A</td> </tr> <tr> <td>3(N=5)</td> <td>投与C</td> <td>投与A</td> <td>投与B</td> </tr> <tr> <td>4(N=5)</td> <td>投与A</td> <td>投与C</td> <td>投与B</td> </tr> <tr> <td>5(N=5)</td> <td>投与C</td> <td>投与B</td> <td>投与A</td> </tr> <tr> <td>6(N=5)</td> <td>投与B</td> <td>投与A</td> <td>投与C</td> </tr> </tbody> </table>			投与期			1	2	3	投与順序	1(N=5)	投与A	投与B	投与C	2(N=6)	投与B	投与C	投与A	3(N=5)	投与C	投与A	投与B	4(N=5)	投与A	投与C	投与B	5(N=5)	投与C	投与B	投与A	6(N=5)	投与B	投与A	投与C
				投与期																														
		1	2	3																														
投与順序	1(N=5)	投与A	投与B	投与C																														
	2(N=6)	投与B	投与C	投与A																														
	3(N=5)	投与C	投与A	投与B																														
	4(N=5)	投与A	投与C	投与B																														
	5(N=5)	投与C	投与B	投与A																														
	6(N=5)	投与B	投与A	投与C																														
結果	<p><解析対象> 治験薬の投与を受けた31例全例を安全性解析対象集団に含めた。このうち1例は1期目のプラセボ単回経口投与後に有害事象が認められ試験を中止したため、ピルトブルチニブ及びモキシフロキサシンの投与は受けていない。</p> <p><QTc間隔に及ぼす影響></p> <ul style="list-style-type: none"> ピルトブルチニブ及びプラセボ投与後のQTc間隔のベースラインからの変化量(ΔQTc)の最小二乗平均値は、同様のパターンで推移した。 治療効果に依存した切片を仮定する線形モデルを用いて、血漿中ピルトブルチニブ濃度と、Fridericia法を用いた補正QT(QTcF)間隔のプラセボ補正後のベースラインからの変化量(ΔQTcF)との関係を解析した結果、血漿中ピルトブルチニブ濃度の傾き(推定値)は非常に緩く[0.00017 msec/ng/mL (90%CI: 0.000013, 0.000336; p=0.0764)]、治療効果の切片は-1.76 msec (90%CI: -2.797, -0.715; p=0.0056)であった。25100 ng/mLまでの血漿中ピルトブルチニブ濃度の範囲で、ΔQTcFの90%CIの上限は10 msecを超えなかった。また、投与後のいずれの時点でも、ΔQTcFは10 msecを超えないことが示された。 ピルトブルチニブと同様に解析した結果、血漿中モキシフロキサシンの濃度とQTc間隔の傾きは正の関係を示し、統計学的に有意であった[0.0061 msec/ng/mL (90%CI: 0.00509, 0.00716; p<0.0001)]。血漿中モキシフロキサシン濃度のピーク時の幾何平均値(1786.5 ng/mL)で、QTcF間隔に対する予測効果[12.07 msec(90%CI: 10.74, 13.41); p=0.0805]の90%CIの下限は5 msec超であり、分析法の感度が適切であることが確認された。 <p>以上より、25100 ng/mLまでの血漿中ピルトブルチニブ濃度の範囲で、臨床的に意味のあるQTcF間隔の変化(>10 msec)は認められず、ピルトブルチニブ曝露量とQTc間隔の変化の間にも相関は認められなかった。</p>																																	

結果 (続 き)	<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象は、16例(51.6%)に30件報告された。ピルトブルチニブ900 mg、プラセボ、モキシフロキサシン400 mgの投与でそれぞれ12例(40.0%)15件、6例(19.4%)8件、4例(13.3%)7件の有害事象が報告された。これらの有害事象の重症度はすべてグレード1であった。同一被験者でのALT増加1件及びAST増加1件の有害事象(プラセボ投与後)が試験終了時に回復中であったのを除き、有害事象はすべて試験終了時までには消失した。試験終了時までには消失した有害事象のうち、便秘1件(モキシフロキサシン投与後)及び頭痛1件(モキシフロキサシン投与後)を除く他の有害事象は、すべて処置なく消失した。 ・試験中止に至った有害事象は、1例(1期目のプラセボ単回経口投与後にALT増加及びAST増加)に認められた。これらの有害事象は、いずれも重症度はグレード1で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。(2期目の治験薬投与は実施せず、2期目のDay11に試験を中止した。) ・死亡、重篤な有害事象の報告はなかった。 ・臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図又は身体所見に臨床的に意義のある所見は認められなかった。
---------------	---

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第 I/II 相試験(BRUIIN-18001 試験)¹⁵⁾(日本人及び外国人データ)(中間報告)

目的: BTK 阻害剤の標準治療に対して抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL にピルトブルチニブを経口投与したときの有効性と安全性を検討する。

試験デザイン	以下のパートで構成される第I/II相、非盲検、多施設共同試験 【単剤療法】第I相の用量漸増パート及び用量拡大パート、日本での第I相パート、第II相パート 【併用療法】第Ib相パート																										
対象	<p>標準治療に抵抗性又は不耐容のMCLを含むB細胞性NHL及びCLL/SLL患者 データカットオフ①:【単剤療法】618例(日本人13例) データカットオフ②:【単剤療法】725例(日本人22例) 【併用療法】25例(外国人のみ) データカットオフ③:【単剤療法】29例(日本人のみ)</p> <p style="text-align: center;">各コホートの対象被験者概要</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">第I相:ピルトブルチニブ単剤療法での用量漸増及び用量拡大</td> </tr> <tr> <td>用量レベル</td> <td>NHL又はCLL/SLL (ピルトブルチニブを25、50、100、150、200、250又は300 mg QDで投与)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">第II相:ピルトブルチニブ単剤療法</td> </tr> <tr> <td>コホート1</td> <td>BTK阻害剤の前治療歴のある非芽球様細胞性MCL</td> </tr> <tr> <td>コホート2</td> <td>BTK阻害剤を含む2ライン以上の治療による前治療歴のあるCLL/SLL</td> </tr> <tr> <td>コホート3</td> <td>前治療歴のないCLL/SLL</td> </tr> <tr> <td>コホート4</td> <td>前治療歴があるがBTK阻害剤による治療歴のないCLL/SLL</td> </tr> <tr> <td>コホート5</td> <td>BTK阻害剤の前治療歴のある原発性マクログロブリン血症(WM)</td> </tr> <tr> <td>コホート6</td> <td>BTK阻害剤の前治療歴のある辺縁帯リンパ腫(MZL)</td> </tr> <tr> <td>コホート7</td> <td>分類不能な被験者(上記コホート1~6に分類されないCLL/SLL又はNHL、リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度NHL、芽球様細胞性MCL、もしくは中枢神経系(CNS)浸潤又は原発性CNSリンパ腫の既往がある被験者)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">第Ib相*:ピルトブルチニブ併用療法パート</td> </tr> <tr> <td>A群</td> <td>再発又は難治性のCLL/SLL (ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与)</td> </tr> <tr> <td>B群</td> <td>再発又は難治性のCLL/SLL (ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与)+リツキシマブ</td> </tr> </table> <p>* 米国のみで実施しており、日本では第Ib相は実施していない。</p>	第I相:ピルトブルチニブ単剤療法での用量漸増及び用量拡大		用量レベル	NHL又はCLL/SLL (ピルトブルチニブを25、50、100、150、200、250又は300 mg QDで投与)	第II相:ピルトブルチニブ単剤療法		コホート1	BTK阻害剤の前治療歴のある非芽球様細胞性MCL	コホート2	BTK阻害剤を含む2ライン以上の治療による前治療歴のあるCLL/SLL	コホート3	前治療歴のないCLL/SLL	コホート4	前治療歴があるがBTK阻害剤による治療歴のないCLL/SLL	コホート5	BTK阻害剤の前治療歴のある原発性マクログロブリン血症(WM)	コホート6	BTK阻害剤の前治療歴のある辺縁帯リンパ腫(MZL)	コホート7	分類不能な被験者(上記コホート1~6に分類されないCLL/SLL又はNHL、リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度NHL、芽球様細胞性MCL、もしくは中枢神経系(CNS)浸潤又は原発性CNSリンパ腫の既往がある被験者)	第Ib相*:ピルトブルチニブ併用療法パート		A群	再発又は難治性のCLL/SLL (ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与)	B群	再発又は難治性のCLL/SLL (ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与)+リツキシマブ
第I相:ピルトブルチニブ単剤療法での用量漸増及び用量拡大																											
用量レベル	NHL又はCLL/SLL (ピルトブルチニブを25、50、100、150、200、250又は300 mg QDで投与)																										
第II相:ピルトブルチニブ単剤療法																											
コホート1	BTK阻害剤の前治療歴のある非芽球様細胞性MCL																										
コホート2	BTK阻害剤を含む2ライン以上の治療による前治療歴のあるCLL/SLL																										
コホート3	前治療歴のないCLL/SLL																										
コホート4	前治療歴があるがBTK阻害剤による治療歴のないCLL/SLL																										
コホート5	BTK阻害剤の前治療歴のある原発性マクログロブリン血症(WM)																										
コホート6	BTK阻害剤の前治療歴のある辺縁帯リンパ腫(MZL)																										
コホート7	分類不能な被験者(上記コホート1~6に分類されないCLL/SLL又はNHL、リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度NHL、芽球様細胞性MCL、もしくは中枢神経系(CNS)浸潤又は原発性CNSリンパ腫の既往がある被験者)																										
第Ib相*:ピルトブルチニブ併用療法パート																											
A群	再発又は難治性のCLL/SLL (ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与)																										
B群	再発又は難治性のCLL/SLL (ピルトブルチニブとベネトクラクスを併用投与)+リツキシマブ																										
主な選択基準	<p>すべての被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)のPerformance Status(PS)が0~2の患者(日本人はECOG PSが0~1の患者)。 ・年齢18歳以上の患者(日本人は年齢20歳以上の患者)。 <p style="text-align: right;">など</p>																										

<p>主な選択基準 (続 き)</p>	<p>第I相の用量漸増パート及び用量拡大パート、並びに第II相パート(単剤療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に確認されたB細胞性悪性腫瘍(GLL/SLL、WM、NHLなど)を有し、併用又は連続的に投与を受けた2種類以上の標準治療が無効であった、もしくは不耐となった患者、あるいはBTK阻害剤が初回治療として承認されている場合は、BTK阻害剤を含む1種類の治療法による前治療歴がある患者。 <p style="text-align: right;">など</p> <p>第II相パート(単剤療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1のMCL: 非芽球様細胞性MCLと確定診断され、サイクリンD1又はt(11;14)の過剰発現のいずれかの記録を有し、BTK阻害剤を含む治療による前治療歴がある患者。 ・コホート2のCLL/SLL: international workshop on CLL (iwCLL)2018基準を用いてCLL/SLLと確定診断され、BTK阻害剤を含む2種類以上の治療による前治療歴がある患者。 ・コホート3のCLL/SLL: iwCLL2018基準を用いてCLL/SLLと確定診断され、前治療歴がない患者。 ・コホート4のCLL/SLL: iwCLL2018基準を用いてCLL/SLLと確定診断され、前治療歴はあるがBTK阻害剤による治療歴がない患者。 ・コホート5のWM: WMと確定診断され、MYD88変異の記録を有し、BTK阻害剤を含む治療による前治療歴がある患者。 ・コホート6のMZL: MZLと確定診断され、BTK阻害剤を含む治療による前治療歴がある患者。 ・コホート7: (別段の規定がなければ)コホート1~6に分類されないCLL/SLL又はNHLと定義された患者。これには、CLL/SLL、リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度NHL、芽球様細胞性MCL、もしくはCNS浸潤又は原発性CNSリンパ腫の既往がある患者を含めた。治験依頼者が試験終了前にコホート2~4の組入れを選択的に中止した場合、ピルトブルチニブの後期相の試験への参加が不適格である又はアクセスができないCLL/SLL患者は、本コホートへの組入れを適格とした。コホート7への組入れには、1種類以上の前治療を受けた患者又は臨床的ベネフィットが確認された使用可能な承認済みの治療法がない患者であることを条件とした。なお、BTK阻害剤による治療歴のないMCL患者は除外した。 <p style="text-align: right;">など</p> <p>第Ib相(併用療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・A群(ピルトブルチニブ及びベネトクラクス併用): 組織学的に確認された再発又は難治性のCLL/SLLを有し、ベネトクラクスが適切なサルベージ療法となる患者。 ・B群(ピルトブルチニブ、ベネトクラクス及びリツキシマブ併用): 組織学的に確認された再発又は難治性のCLL/SLLを有し、ベネトクラクスとリツキシマブ併用が適切なサルベージ療法となる患者。
<p>主な除外基準</p>	<p>すべての被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬又は抗がん剤治療は、ピルトブルチニブの投薬開始予定前の少なくとも半減期の5倍の期間又は14日間(いずれか短い方)が経過していること。モノクローナル抗体医薬の投与は、その4週間前に中止しなければならない。また、他の全身用抗がん剤治療の併用は禁止する。 ・ピルトブルチニブの投与開始予定前4週間以内に大手術を受けた患者。 ・治験薬の初回投与前7日以内に、緩和目的の照射野を限定した放射線療法を受けた患者。骨髄の30%超に対して放射線療法を受けた患者又は全脳照射を受けた患者では、治験薬の初回投与の4週間前までに完了している必要がある。 <p style="text-align: right;">など</p>
<p>試験方法</p>	<p>第I相の用量漸増パート及び用量拡大パート(単剤療法)</p> <p>CLL/SLL又はNHL患者にピルトブルチニブを25、50、100、150、200、250又は300 mg QDの範囲で漸増し、経口投与した。投与サイクルは28日間とし、同一被験者での漸増を可能とした。用量漸増は、各用量コホートの6例のうち最初の3例での用量制限毒性(DLT)評価を行う従来の「3+3」デザインを用いて、最大耐量(MTD)に達するまで又は適切な用量に達したと判断されるまで実施した。MTDは各用量コホートに組み入れられた最初の6例のうちDLT発現が1例以下であった最高用量とした。</p> <p>用量拡大パートでは、安全性がすでに確認されている用量レベルへの被験者の組入れ(backfill組入れ)を可能とし、追加の安全性、薬物動態及び予備的な有効性の評価を行い、RP2Dを決定した。臨床的に重大な有害事象(例として、忍容できないグレード2以上の有害事象又はベースラインがグレード2以上の場合はベースラインから1グレード以上の変化)が発現した場合、治験薬の一時的な休薬(最大28日間)か減量[回復後の再開時、サイクル1: 50 mgずつ最大3回、サイクル2以降: 投与量の半量へ最大2段階(200 mg→100 mg→50 mg)]が選択可能であった。</p> <p>日本での第I相パート(推奨用量の確認)</p> <p>海外での第I相用量漸増パートでRP2Dを決定し、安全性プロファイルを評価後、日本での推奨用量の適切性の確認を従来の「3+3」デザインを用いて実施した。投与サイクルは28日間とし、用量漸増</p>

試験方法
(続 き)

は実施せず、海外の結果で決定したRP2Dであるピルトブルチニブ200 mg QDを経口投与し、安全性及び薬物動態プロファイルを評価した。RP2Dが日本での推奨用量として確認された後、本試験での第I相用量拡大パート又は第II相パートに追加の日本人被験者を組み入れた。

第II相パート(単剤療法)(実施・継続中)

CLL/SLL又はNHL患者を、上記項目の「対象」で記載した表「各コホートの対象被験者概要」で示した7つの疾患コホートのいずれかに組み入れ、RP2Dであるピルトブルチニブ200 mg QDを経口投与した。投与量は、体重又は体表面積にかかわらず固定用量とした。投与サイクルは28日間として、投与は病勢進行(PD)、忍容できない毒性又は他の中止理由に該当するまで継続した。投与継続により被験者が臨床的ベネフィットを得ていると治験担当医師が判断し、かつ治験依頼者が投与継続を承認した場合、PDが確定した被験者の治験薬投与の継続を可能とした。臨床的に重大な有害事象が発現した場合、治験薬の一時的な休薬(最大28日間)か減量[回復後の再開時、投与量の半量へ最大2段階(200 mg→100 mg→50 mg)]が選択可能であった。

治験薬の最終投与から約4週間後に安全性追跡調査を実施した。また、その後の抗がん治療及び生存状況などを評価するため、最長2年まで3ヵ月ごとに電話による長期追跡調査を実施した。

第I相及び第II相パートの組入れ基準は同様で、すべての被験者の疾患評価基準、抗腫瘍効果の評価の頻度及び方法は一貫していたため、第I相パートで投与を受けた被験者で、第II相パートの疾患コホートのいずれかの組入れ基準に該当する被験者は、該当する疾患コホートの有効性解析の対象とした。

第Ib相パート(併用療法)(実施中)

再発又は難治性のCLL/SLL患者に、A群はベネトクラクス併用、B群はベネトクラクス+リツキシマブ併用下で、RP2Dであるピルトブルチニブ200 mg QDを経口投与した。投与サイクルは28日間として、投与はPD、忍容できない毒性又は他の中止理由に該当するまで継続した。

MCL

第I相パート(用量漸増・用量拡大)
ピルトブルチニブ: 25, 50, 100, 150, 200, 250及び300mgQD

B細胞性NHL患者

MTD/RP2D

日本人B細胞性NHL患者

第II相パート
ピルトブルチニブ: 200mg QD

B細胞性NHL患者
以下の7つのコホート
いずれかに登録

コホート1	BTK阻害剤を含む前治療歴がある非芽球様細胞性MCL患者
コホート2	BTK阻害剤を含む2剤以上の前治療歴があるCLL/SLL患者
コホート3	前治療歴がないCLL/SLL患者
コホート4	BTK阻害剤による治療歴のない前治療歴があるCLL/SLL患者
コホート5	BTK阻害剤を含む前治療歴があるWM患者
コホート6	BTK阻害剤を含む前治療歴があるMZL患者
コホート7	分類不能な患者(コホート1～6に分類されないCLL/SLL又はNHL。リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度NHL、芽球様細胞性MCL、もしくはCNS浸潤又は原発性CNSリンパ腫の既往がある患者を含む)



<p>評価項目</p>	<p>第I相パート(単剤療法) 主要評価項目: MTD及びRP2D 副次的評価項目: ・有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査値及び生化学検査値の変化量、身体所見、バイタルサイン、心電図 ・ピルトブルチニブの血漿中濃度及びピルトブルチニブの薬物動態パラメータ ・治験担当医師評価によるORR</p> <p>第II相パート(単剤療法) <有効性> 主要評価項目: IRC評価によるORR 副次的評価項目: ・治験担当医師評価によるORR、IRC評価及び治験担当医師評価による最良総合効果(BOR)、DOR、奏効までの期間(TTR)、最良効果までの期間(TTBR)及びPFS・OS 抗腫瘍活性の有効性基準は、MCLを含むNHLではLugano治療効果判定基準⁽⁶⁾を使用し、CLL/SLLではiwCLLを使用した。</p> <p><安全性> 有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査値及び生化学検査値の変化量、身体所見、バイタルサイン、心電図</p> <p><薬物動態> ピルトブルチニブの血漿中濃度、ピルトブルチニブの薬物動態パラメータ</p> <p>第Ib相パート(併用療法) 主要評価項目: 有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査値及び生化学検査値の変化量、身体所見、バイタルサイン、心電図 副次的評価項目: ・ピルトブルチニブ、ベネトクラクス及びリツキシマブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ・治験担当医師評価によるORR、BOR、DOR、PFS</p>
<p>解析方法</p>	<p><解析対象> 有効性の解析対象集団 <u>J-PAS(データカットオフ①): 日本の申請の有効性の主要解析対象集団</u> 本試験の第I相パートに組み入れられ、かつ以下の基準を含む第II相パートのコホート1の基準を満たした被験者(ピルトブルチニブの開始用量が200 mg QD以外の症例を含む)、並びに以下の基準を満たし第II相パートのコホート1に組み入れられピルトブルチニブの開始用量がRP2Dの200 mg QDの被験者のうち、最初の65例(投与開始順)を含む。 ・組織学的に確認された非芽球様細胞性MCLを有し、BTK阻害剤を含む治療による前治療歴がある患者 ・Lugano基準を用いて評価したベースラインの測定可能病変を有する患者 ・1回以上のピルトブルチニブ単独投与を受けた患者</p> <p><u>J-MEAS(データカットオフ③): 日本人を対象とした追加解析対象集団</u> J-PASに基づく有効性の主解析に日本人が含まれないことから、本試験の第II相パートのコホート1に組み入れられ、以下の基準を満たした日本人被験者の最初の8例(ピルトブルチニブの初回投与順)を含む。 ・組織学的に確認された非芽球様細胞性MCLを有し、BTK阻害剤を含む治療による前治療歴がある患者 ・Lugano基準を用いて評価したベースラインの測定可能病変を有する患者 ・1回以上のピルトブルチニブ単独投与を受けた患者 なお、以下の基準のいずれかに該当する患者はJ-MEASから除外した。 ・データカットオフ①時点でベースライン後の疾患評価が1回以上実施されていた患者 ・ベースライン後の疾患評価がデータカットオフ①以降であり、その結果を統計解析計画書補遺(J-SAP)の最終化前に治験依頼者が確認可能であった患者</p>

<p>解析方法 (続 き)</p>	<p><u>芽球様細胞性MCL患者(データカットオフ②):製造販売承認申請後に当局より求められて承認審査の過程で評価された集団</u></p> <p>J-PASには芽球様細胞性MCL患者が含まれていないことから、本試験の第I相又は第II相パートに組み入れられ、ピルトブルチニブを1回以上投与された、BTK阻害剤による前治療歴を有する芽球様細胞性MCL患者の集団である。</p> <p>安全性の解析対象集団</p> <p><u>OMTSAS(データカットオフ②):日本の申請の安全性の主要解析対象集団</u></p> <p>ピルトブルチニブ単独投与を1回以上受けたMCL、CLL/SLL及び他のNHLのすべての患者を含む。5つの安全性の解析対象集団のうち、最も対象被験者数が多い最も総括的な解析対象集団である。</p> <p><u>MSAS(データカットオフ②)</u></p> <p>ピルトブルチニブ単独投与を1回以上受けたすべてのMCLの患者を含む。OMTSASのうちMCLの患者に限定した解析対象集団である。</p> <p><u>MSAS-PBI-200(データカットオフ②)</u></p> <p>ピルトブルチニブ単独投与を1回以上受けたすべてのMCLの患者のうち、BTK阻害剤を含む前治療歴があり、本試験の開始用量として単剤療法でピルトブルチニブ200 mg QDを投与された患者に限定した解析対象集団である。</p> <p><u>J-OMTSAS(データカットオフ③):日本の申請のためのOMTSAS解析対象集団</u></p> <p>日本人を対象としたOMTSASである。日本の施設で組み入れられ、ピルトブルチニブ単独投与を1回以上受けたMCL、CLL/SLL及び他のNHLのすべての患者を含む。</p> <p><u>J-MSAS(データカットオフ③):日本の申請のためのMSAS解析対象集団</u></p> <p>日本人を対象としたMSASである。日本の施設で組み入れられ、ピルトブルチニブ単独投与を1回以上受けたMCLの患者を含む。</p> <p><有効性></p> <p>ORRを算出し、その正確な95%CIを推定した。コホート1(BTK阻害剤の前治療歴のある非芽球様細胞性MCL)では、被験者にピルトブルチニブを投与したときの真のORRを40%以上と仮定した。J-PASの被験者数65例では、ORRの正確な95%CIの下限が20%を超える検出力は92%であると推定された。過去の臨床試験でBTK阻害剤の前治療歴のない進行性MCLに単剤療法を行った他の薬剤のORRが20~30%であることから、ORRのCIの下限が20%を上回ればBTK阻害剤の前治療に抵抗性を示したMCLに対して臨床的に意味があると考えられた。</p> <p>J-MEASのORRの点推定値が、主解析と同様の閾値ORR20%を上回ることを示すことで、主解析と日本人集団の結果とのORRの一貫性評価を行った。</p> <p>DOR、TTR、PFS及びOSについて、Kaplan-Meier法を用いた。DORは、CR又はPRをBORとした被験者を対象に算出した。DORは、最初に記録された奏効(CR又はPR)の時点を開始日として、PD又は何らかの原因による死亡の記録日までの期間(月数)と定義した。</p> <p>なお、芽球様細胞性MCLのORRは、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないが、日本での製造販売承認申請後に当局より求められて承認審査の過程で評価された。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象はMedDRA第24.0版を用いてコーディングした。有害事象は、MedDRA器官別大分類(SOC)及びPTごとに発現例数及び発現割合を要約した。</p>
<p>結 果</p>	<p><解析対象></p> <p><u>データカットオフ①J-PAS:65例(日本人0例)</u></p> <p>J-PASでの、ピルトブルチニブの投与開始時の用量は、25 mg QD(3例)、100 mg QD(2例)、150 mg QD(1例)、200 mg QD(52例)、250 mg QD(2例)及び300 mg QD(5例)であった。投与開始時の用量が50 mg QDであった被験者はなかった。データカットオフ時点で、J-PASの65例のうち、54例(83.1%)が1回以上のピルトブルチニブ200 mg QDの投与を受け、61例(93.8%)がピルトブルチニブ200 mg以上のQDの投与を受けた。</p> <p><u>データカットオフ②OMTSAS:725例(日本人22例)、MSAS:164例(日本人10例)、MSAS-PBI-200:137例(日本人9例)</u></p> <p>OMTSAS及びMSASにおけるピルトブルチニブの投与開始時の用量は、25 mg QD(OMTSAS:5例、</p>

<p>結果 (続き)</p>	<p>MSAS: 3例、以下同順)、50 mg QD (6例、0例)、100 mg QD (9例、3例)、150 mg QD (20例、1例)、200 mg QD (640例、148例)、250 mg QD (25例、3例) 及び300 mg QD (20例、6例)であった。 データカットオフ時点で、OMTSASの725例のうち、655例(90.3%)が1回以上のピルトブルチニブ200 mg QDの投与を受け、699例(96.4%)がピルトブルチニブ200 mg以上のQDの投与を受けた。</p> <p><u>データカットオフ③(日本人のみ)</u> J-MEAS: 8例、J-OMTSAS: 29例、J-MSAS: 12例 J-MEAS、J-OMTSAS及びJ-MSASでは全例がピルトブルチニブの開始用量として200 mg QDの投与を受けた。</p> <p><MTD/RP2Dの決定> 第I相用量漸増及び用量拡大パート(単剤療法) 第I相用量漸増パートでは、DLTは認められず、MTDに到達しなかった。200 mg QDによる用量拡大パートの開始が決定された。第I相パートまでに得られた薬物動態、有効性及び安全性のデータ、並びに非臨床モデルで予測された標的での十分な阻害濃度に達すると考えられる薬物動態プロファイルに基づき、ピルトブルチニブのRP2Dを200 mg QDとし、第II相パートの用量として用いた。</p> <p>日本での第I相パート(推奨用量の確認) 第I相パートに組み入れられた日本人被験者において、DLTの発現が認められていないことが確認された。日本人に対しても同様のRP2Dで、日本人特有な安全性上の懸念はないと考えられた。</p> <p><有効性> 第II相パート(単剤療法): 全体集団 J-PASの結果を示す。(データカットオフ①) <u>主要評価項目</u> ・IRC評価によるORR IRC評価によるORRは、56.9%(37/65例、95%CI: 44.0%、69.2%)であった。 IRC評価によるORRの95%CIの下限値は44.0%で、臨床的に意味がある閾値として事前に設定した20%を上回った。</p> <p><u>副次的評価項目</u> ・治験担当医師評価によるORR 治験担当医師評価によるORRは、47.7%(31/65例、95%CI: 35.1%、60.5%)であった。</p> <p>・BOR IRC評価によるBORは、CRが13例(20.0%)、PRが24例(36.9%)及び安定(SD)が9例(13.8%)であった。 治験担当医師評価によるBORは、CRが16例(24.6%)、PRが15例(23.1%)及びSDが12例(18.5%)であった。</p> <p style="text-align: center;">表 IRC評価及び治験担当医師評価によるBOR及びORR(J-PAS: データカットオフ①)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">IRC評価 (N=65)</th> <th style="text-align: center;">治験担当医師評価 (N=65)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BOR、n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td style="text-align: center;">13(20.0)</td> <td style="text-align: center;">16(24.6)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td style="text-align: center;">24(36.9)</td> <td style="text-align: center;">15(23.1)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td style="text-align: center;">9(13.8)</td> <td style="text-align: center;">12(18.5)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td style="text-align: center;">10(15.4)</td> <td style="text-align: center;">13(20.0)</td> </tr> <tr> <td>NE</td> <td style="text-align: center;">9(13.8)</td> <td style="text-align: center;">9(13.8)</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n(%)</td> <td style="text-align: center;">37(56.9)</td> <td style="text-align: center;">31(47.7)</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td style="text-align: center;">44.0, 69.2</td> <td style="text-align: center;">35.1, 60.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>・DOR IRC評価によるDORの中央値(95%CI)は未到達(8.31ヵ月、NE)であった。奏効例37例中10例にイベント(PD又は死亡)が確認された。奏効例の最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は9.10ヵ月であった。最初の奏効から9、12及び18ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合(95%CI)は、67.2%(45.3%、81.9%)、67.2%(45.3%、81.9%)及び57.6%(31.5%、76.8%)であった。 治験担当医師評価によるDORの中央値(95%CI)は17.94ヵ月(6.47ヵ月、NE)であった。奏効例31例</p>		IRC評価 (N=65)	治験担当医師評価 (N=65)	BOR、n(%)			CR	13(20.0)	16(24.6)	PR	24(36.9)	15(23.1)	SD	9(13.8)	12(18.5)	PD	10(15.4)	13(20.0)	NE	9(13.8)	9(13.8)	ORR			n(%)	37(56.9)	31(47.7)	95%CI	44.0, 69.2	35.1, 60.5
	IRC評価 (N=65)	治験担当医師評価 (N=65)																													
BOR、n(%)																															
CR	13(20.0)	16(24.6)																													
PR	24(36.9)	15(23.1)																													
SD	9(13.8)	12(18.5)																													
PD	10(15.4)	13(20.0)																													
NE	9(13.8)	9(13.8)																													
ORR																															
n(%)	37(56.9)	31(47.7)																													
95%CI	44.0, 69.2	35.1, 60.5																													

<p>結果 (続 き)</p>	<p>中10例にイベント(PD又は死亡)が確認された。奏効例の最初の奏効からの追跡調査期間の中央値は12.06ヵ月であった。最初の奏効から9、12及び18ヵ月時点で奏効が持続した被験者の割合(95%CI)は、それぞれ69.1%(47.2%、83.4%)、62.8%(39.5%、79.2%)及び47.1%(16.7%、72.8%)であった。</p> <p>・TTR及びTTBR IRC評価によるTTRの中央値(最小値～最大値)は1.84ヵ月(1.64～7.52ヵ月)であった。また、IRC評価によるTTBRの中央値(最小値～最大値)は1.87ヵ月(1.64～16.36ヵ月)であった。 治験担当医師評価によるTTRの中央値(最小値～最大値)は1.87ヵ月(0.36～9.66ヵ月)であった。また、治験担当医師評価によるTTBRの中央値(最小値～最大値)は1.91ヵ月(0.36～15.64ヵ月)であった。</p> <p>・PFS IRC評価によるPFSの中央値(95%CI)は6.90ヵ月(3.98ヵ月、NE)であった。6、9、12及び18ヵ月時点のPFS率(95%CI)は、それぞれ51.4%(36.8%、64.2%)、45.7%(30.9%、59.3%)、45.7%(30.9%、59.3%)及び36.9%(21.2%、52.6%)であった。 治験担当医師評価によるPFSの中央値(95%CI)は5.55ヵ月(3.71ヵ月、19.94ヵ月)であった。6、9、12及び18ヵ月時点のPFS率(95%CI)は、それぞれ46.2%(32.3%、59.0%)、41.0%(27.2%、54.3%)、41.0%(27.2%、54.3%)及び37.6%(23.7%、51.5%)であった。</p> <p>・OS OSは中央値に達しなかった(95%CI:13.34ヵ月、NE)。追跡調査期間の中央値の16.46ヵ月時点で、65例中20例(30.8%)に死亡が確認された。6、9、12及び18ヵ月時点のOS率(95%CI)は、それぞれ84.1%(72.4%、91.1%)、72.9%(58.7%、82.9%)、66.0%(51.1%、77.4%)及び58.9%(42.2%、72.3%)であった。</p> <p><有効性> 第II相パート:芽球様細胞性MCL患者:製造販売承認申請後に当局より求められて承認審査の過程で評価された集団 本試験の第I相又は第II相パートに組み入れられ、ビルトブルチニブを1回以上投与された、BTK阻害剤による前治療歴を有する芽球様細胞性MCL患者15例の結果を示す。(データカットオフ②) <u>評価項目</u> ・IRC評価によるORR(事後解析) IRC評価によるORRは、46.7%(7/15例、95%CI:21.3%、73.4%)であり、CRが6.7%(1/15例)、PRが40.0%(6/15例)であった。</p> <p><安全性> 第II相パート(単剤療法):全体集団 OMTSAS、MSAS及びMSAS-PBI-200の結果を示す。(データカットオフ②) ・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">表 有害事象の要約(全体集団:データカットオフ②)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>OMTSAS (N=725)</th> <th>MSAS (N=164)</th> <th>MSAS-PBI-200 (N=137)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すべての有害事象</td> <td>681(93.9)</td> <td>146(89.0)</td> <td>122(89.1)</td> </tr> <tr> <td>グレード3又は4の有害事象</td> <td>340(46.9)</td> <td>65(39.6)</td> <td>57(41.6)</td> </tr> <tr> <td>治験薬の投与中止に至った有害事象</td> <td>45(6.2)</td> <td>15(9.1)</td> <td>12(8.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>255(35.2)</td> <td>55(33.5)</td> <td>51(37.2)</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>45(6.2)</td> <td>11(6.7)</td> <td>10(7.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">発現例数(発現割合%)</p> <p>・MSAS及びMSAS-PBI-200での有害事象の発現割合、並びにグレード3又は4の割合は、OMTSASと概ね同様で、明らかな傾向の違いは認められなかった。 ・15%以上の被験者に発現した有害事象(PT)は、OMTSASでは疲労26.3%(191例)、下痢22.1%(160例)、挫傷19.0%(138例)、MSASでは疲労29.9%(49例)、下痢21.3%(35例)、呼吸困難16.5%(27例)、MSAS-PBI-200では疲労27.0%(37例)、下痢19.0%(26例)、呼吸困難16.1%(22例)、貧血15.3%(21例)であった。 ・治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、OMTSASでは58.3%(423例)、MSASでは63.4%(104例)、MSAS-PBI-200では64.2%(88例)であった。そのうち、5%以上の被験者に発現した有害事象(PT)は、OMTSASでは挫傷12.6%(91例)、疲労8.8%(64例)、下痢8.6%(62例)、好</p>		OMTSAS (N=725)	MSAS (N=164)	MSAS-PBI-200 (N=137)	すべての有害事象	681(93.9)	146(89.0)	122(89.1)	グレード3又は4の有害事象	340(46.9)	65(39.6)	57(41.6)	治験薬の投与中止に至った有害事象	45(6.2)	15(9.1)	12(8.8)	重篤な有害事象	255(35.2)	55(33.5)	51(37.2)	死亡に至った有害事象	45(6.2)	11(6.7)	10(7.3)
	OMTSAS (N=725)	MSAS (N=164)	MSAS-PBI-200 (N=137)																						
すべての有害事象	681(93.9)	146(89.0)	122(89.1)																						
グレード3又は4の有害事象	340(46.9)	65(39.6)	57(41.6)																						
治験薬の投与中止に至った有害事象	45(6.2)	15(9.1)	12(8.8)																						
重篤な有害事象	255(35.2)	55(33.5)	51(37.2)																						
死亡に至った有害事象	45(6.2)	11(6.7)	10(7.3)																						

<p>結果 (続 き)</p>	<p>中球数減少7.0%(51例)、好中球減少症6.5%(47例)、MSASでは疲労22.0%(36例)、下痢12.2%(20例)、挫傷9.8%(16例)、呼吸困難9.1%(15例)、筋肉痛8.5%(14例)、血小板数減少6.7%(11例)、貧血及び咳嗽 各6.1%(10例)、MSAS-PBI-200では疲労20.4%(28例)、下痢10.2%(14例)、挫傷及び筋肉痛 各9.5%(13例)、呼吸困難8.0%(11例)、貧血及び血小板数減少 各7.3%(10例)、咳嗽5.8%(8例)、好中球数減少5.1%(7例)であった。疲労以外では、MSAS及びMSAS-PBI-200での因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、OMTSASと明らかな傾向の違いはなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5%以上の被験者に認められたグレード3又は4の有害事象(PT)は、OMTSASでは好中球数減少10.6%(77例)、好中球減少症8.6%(62例)、貧血7.7%(56例)、MSASでは好中球数減少8.5%(14例)、肺炎7.9%(13例)、血小板数減少5.5%(9例)、MSAS-PBI-200では肺炎及び好中球数減少 各8.8%(12例)、貧血及び血小板数減少 各5.8%(8例)であった。 ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたグレード3又は4の有害事象は、OMTSASでは20.6%(149例)、MSASでは21.3%(35例)、MSAS-PBI-200では21.9%(30例)であった。そのうち、1%以上の被験者に認められた有害事象(PT)は、OMTSASでは好中球数減少5.9%(43例)、好中球減少症5.1%(37例)、貧血1.8%(13例)、発熱性好中球減少症及び肺炎 各1.2%(9例)、血小板数減少1.1%(8例)、白血球増加症及びリパーゼ増加 各1.0%(7例)であった。 ・死亡の最も多かった原因はPDであり、OMTSASでは11.9%(86例)、MSASでは12.8%(21例)、MSAS-PBI-200では14.6%(20例)であった。OMTSASでは、2例以上に認められた死亡に至った有害事象(PT)はCOVID-19肺炎1.2%(9例)、COVID-19 0.8%(6例)、呼吸不全0.6%(4例)、呼吸困難、多臓器機能不全症候群、肺炎、敗血症及び敗血症性ショック 各0.3%(2例)、MSAS及びMSAS-PBI-200では呼吸不全が1.2%(2例)及び1.5%(2例)であった。また、OMTSASで治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った有害事象(PT)は、4例4件(呼吸不全、壊死性肺炎、COVID-19肺炎、エンテロコッカス・フェシウムに関連した敗血症性ショック)であり、MSAS及びMSAS-PBI-200では認められなかった。 ・重篤な有害事象のうち、1%超の被験者に認められた重篤な有害事象(PT)は、OMTSASでは肺炎4.7%(34例)、COVID-19肺炎3.9%(28例)、COVID-19 2.3%(17例)、発熱性好中球減少症1.8%(13例)、貧血1.7%(12例)、発熱及び敗血症 各1.5%(11例)、急性腎障害1.4%(10例)、MSASでは肺炎7.9%(13例)、COVID-19肺炎3.0%(5例)、敗血症及び胸水 各1.8%(3例)、COVID-19、急性腎障害及び呼吸不全 各1.2%(2例)、MSAS-PBI-200では肺炎8.0%(11例)、COVID-19肺炎3.6%(5例)、非心臓性胸痛、胸水及び敗血症 各2.2%(3例)、急性腎障害、白血球増加症及び呼吸不全 各1.5%(2例)であった。 <p>治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、OMTSASでは5.7%(41例)、MSASでは4.9%(8例)、MSAS-PBI-200では4.4%(6例)であった。そのうち、1%超に発現が認められた重篤な有害事象(PT)は、OMTSASでは肺炎及び発熱性好中球減少症 各1.1%(8例)、MSASでは肺炎1.8%(3例)、MSAS-PBI-200では肺炎1.5%(2例)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、2例以上に認められた有害事象(PT)は、OMTSASではCOVID-19肺炎0.6%(4例)、COVID-19及び骨髄異形成症候群 各0.4%(3例)、肺炎、敗血症及び扁平上皮癌 各0.3%(2例)、MSASでは肺炎1.2%(2例)、MSAS-PBI-200では肺炎1.5%(2例)であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、OMTSASでは2.1%(15例)、MSASでは3.0%(5例)、MSAS-PBI-200では2.2%(3例)に認められたが、2例以上の被験者に発現した単一のPTの有害事象は認められなかった。 <p><有効性:日本人> 第II相パート(単剤療法):日本人集団 J-MEASの結果を示す。(データカットオフ③) J-MEASの結果は、概してJ-PASの結果と類似しており、全体集団と日本人集団との結果の一貫性が示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IRC評価によるORRは、50.0%(4/8例、95%CI: 15.7%、84.3%)であった。IRC評価によるORRの点推定値は、事前に設定した20%を上回った。 ・治験担当医師評価によるORRは、50.0%(4/8例、95%CI: 15.7%、84.3%)であった。 ・IRC評価及び治験担当医師評価によるBORは、ともにCR及びPRが各2例(25.0%)であった。 ・IRC評価による奏効例(CR+PR)4例の最初のCR又はPR(いずれか早い方)までの期間(最小値~最大値)は、1.84~1.87ヵ月であった。 ・IRC評価によるBORがCRであった2例のDORは、それぞれ7.39及び11.99ヵ月であった。また、IRC評価によるBORがPRであった2例のDORは、それぞれ3.71及び5.55ヵ月であった。 ・奏効例4例のうち、DORが3.71ヵ月の1例は、データカットオフ時点で、ピルトブルチニブ投与継続中であった。
-----------------------	---

結果
(続き)

表 IRC評価及び治験担当医師評価によるBOR及びORR(J-MEAS:データカットオフ③)

	IRC評価 (N=8)	治験担当医師評価 (N=8)
BOR, n(%)		
CR	2(25.0)	2(25.0)
PR	2(25.0)	2(25.0)
SD	3(37.5)	3(37.5)
PD	1(12.5)	1(12.5)
ORR		
n(%)	4(50.0)	4(50.0)
95%CI	15.7, 84.3	15.7, 84.3

<安全性:日本人>

第II相パート(単剤療法):日本人集団

J-OMTSAS及びJ-MSASの結果を示す。(データカットオフ③)

・有害事象の発現割合は以下のとおりであった。

表 有害事象の要約(日本人集団:データカットオフ③)

	J-OMTSAS (N=29)	J-MSAS (N=12)
すべての有害事象	29(100)	12(100)
グレード3又は4の有害事象	15(51.7)	7(58.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3(10.3)	1(8.3)
重篤な有害事象	8(27.6)	5(41.7)
死亡に至った有害事象	0	0

発現例数(発現割合%)

- ・J-OMTSAS及びJ-MSASの有害事象の発現割合、並びにグレード3又は4の割合は、それぞれOMTSAS及びMSASの結果との明らかな傾向の違いは認められなかった。J-OMTSAS及びJ-MSASでは、それぞれOMTSAS及びMSASよりも高い割合でAST増加[J-OMTSAS:17.2%(5例)、J-MSAS:16.7%(2例)、以下同順]、ALT増加[13.8%(4例)、8.3%(1例)]が認められた。J-OMTSASでのAST増加の1件を除き、因果関係が否定されなかったが、すべての症例で非重篤であり、用量調節の必要がなく、本剤の投与が継続できていた。
- ・20%以上の被験者に発現した有害事象(PT)は、J-OMTSASでは貧血24.1%(7例)、血小板数減少20.7%(6例)、J-MSASでは血小板数減少50.0%(6例)、発熱33.3%(4例)、貧血及び発疹 各25.0%(3例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、J-OMTSASでは82.8%(24例)、J-MSASでは83.3%(10例)であった。そのうち、J-OMTSAS及びJ-MSASのいずれの解析対象集団においても10%以上の被験者に発現した有害事象(PT)は、貧血[J-OMTSAS:13.8%(4例)、J-MSAS:25.0%(3例)、以下同順]、血小板数減少[10.3%(3例)、25.0%(3例)]、発疹[10.3%(3例)、25.0%(3例)]、白血球数減少[10.3%(3例)、16.7%(2例)]であった。
- ・2例以上の被験者に認められたグレード3又は4の有害事象(PT)は、J-OMTSASでは貧血、好中球数減少及び白血球数減少 各10.3%(3例)、肺炎、好中球減少症及び低カリウム血症 各6.9%(2例)、J-MSASでは肺炎16.7%(2例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できないと判断されたグレード3又は4の有害事象は、J-OMTSASでは37.9%(11例)、J-MSASでは50.0%(6例)であった。そのうち、2例以上の被験者に認められた有害事象(PT)は、J-OMTSASでは好中球数減少、白血球数減少、肺炎 各6.9%(2例)、J-MSASでは肺炎16.7%(2例)であった。
- ・死亡に至った有害事象は認められなかった。J-OMTSAS及びJ-MSASでそれぞれ死亡が5例(17.2%)及び4例(33.3%)認められたが、いずれも死亡の原因はPDであった。
- ・J-OMTSASでは、8例(27.6%)に1件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち5例(17.2%)に発現した重篤な有害事象9件は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象として肺炎が2例(6.9%)に認められたが、他の重篤な有害事象はいずれも1例のみであった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象(PT)は、肺炎(2例)、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、胆嚢炎、発熱性好中球減少症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び口内炎であった。J-MSASでは、5例(41.7%)に1件以上の重篤な有害事象が発現した。このうち4例(33.3%)に発現した重篤な有害事象8件は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象として肺炎が2例(16.7%)に認められたが、他の重篤な有害事

結果 (続 き)	<p>象はいずれも1例のみであった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象(PT)は、肺炎(2例)、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、胆嚢炎、発熱性好中球減少症、及びニューモシチス・イロペチ肺炎であった。</p> <p>・治験薬の投与中止に至った有害事象(PT)は、J-OMTSASでは胆嚢炎、クリプトコッカス症及び多形紅斑 各3.4%(1例)、J-MSASでは胆嚢炎8.3%(1例)であり、すべての症例で治験薬との因果関係が否定されなかった。</p>
---------------	--

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験(BRUIN-CLL-321 試験)¹⁷⁾(日本人及び外国人データ)

目的:共有結合型 BTK 阻害剤による前治療歴を有する CLL/SLL 患者において、ピルトブルチニブの単剤投与と、治験担当医師が選択した idelalisib+リツキシマブ併用投与又はベンダムスチン+リツキシマブ併用投与を比較する。

試験デザイン 対 象	<p>無作為化、非盲検、多施設共同、第Ⅲ相、国際共同臨床試験</p> <p>共有結合型BTK阻害剤[既承認薬(イブルチニブ又はアカラブルチニブ)又は治験薬]による前治療歴があり、iwCLL 2018基準における診断及び治療開始規準を満たすCLL/SLL患者238例(日本人3例)</p> <p>iwCLL 2018基準で示された治療開始規準¹⁸⁾</p> <p>以下の項目のいずれかに該当すれば、活動性(active disease)とし、治療を考慮する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 骨髄不全の出現もしくは増悪(通常Hb<10 g/dL又は血小板<10万/μL) 2) 左肋骨弓下6 cm以上の脾腫、進行性又は症候性の脾腫 3) 長径10 cm以上のリンパ節塊、進行性又は症候性のリンパ節腫脹 4) 2か月以内に50%を超える進行性リンパ球増加、6か月以下のリンパ球倍加時間 5) 副腎皮質ステロイド抵抗性の自己免疫性貧血や血小板減少症 6) 症候性又は機能的な問題を生じる節外病変(皮膚、腎臓、肺、脊髄など) 7) CLLに起因する以下のいずれかの症状のあるとき <ol style="list-style-type: none"> ① 減量によらない過去6か月以内の10%以上の体重減少 ② 労働や日常生活が困難である(ECOG PS 2以上)の倦怠感 ③ 感染症の所見なしに2週間以上続く38°C以上の発熱 ④ 感染症の所見なしに1か月以上続く寝汗
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組入れ時点で18歳以上の患者(日本人は年齢20歳以上の患者)。 ・iwCLL 2018基準の定義に従って、CLL/SLLの診断が施設内検査報告書により確認された患者。 ・治療の必要性に関してiwCLL2018基準の治療開始規準に一致する患者。 ・蛍光<i>in situ</i>ハイブリダイゼーション(FISH)法に基づき、17p欠失状態(野生型又は欠失)が既知の患者。 ・治験薬又は既承認薬にかかわらず、共有結合型BTK阻害剤の単剤投与又は他剤との併用療法を受けたことがある患者。受けた前治療の数に制限はない。 ・十分な臓器機能を有する患者。 <p style="text-align: right;">など</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・登録の前からびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)、前リンパ球性白血病、又はホジキンリンパ腫へのRichter形質転換が既知の患者又はその疑いがある患者。 ・CLL/SLLによるCNS病変を有していることが既知の患者又はその疑いがある患者。 ・前治療のBTK阻害剤で大出血イベントが認められた患者。 ・治験薬の投与開始予定の4週間以内に大手術を受けた患者。 ・過去60日以内の同種又は自家幹細胞移植、もしくはキメラ抗原受容体発現T細胞療法による治療歴がある患者。 ・非共有結合型(可逆的)BTK阻害剤の前治療歴がある患者。 <p style="text-align: right;">など</p>

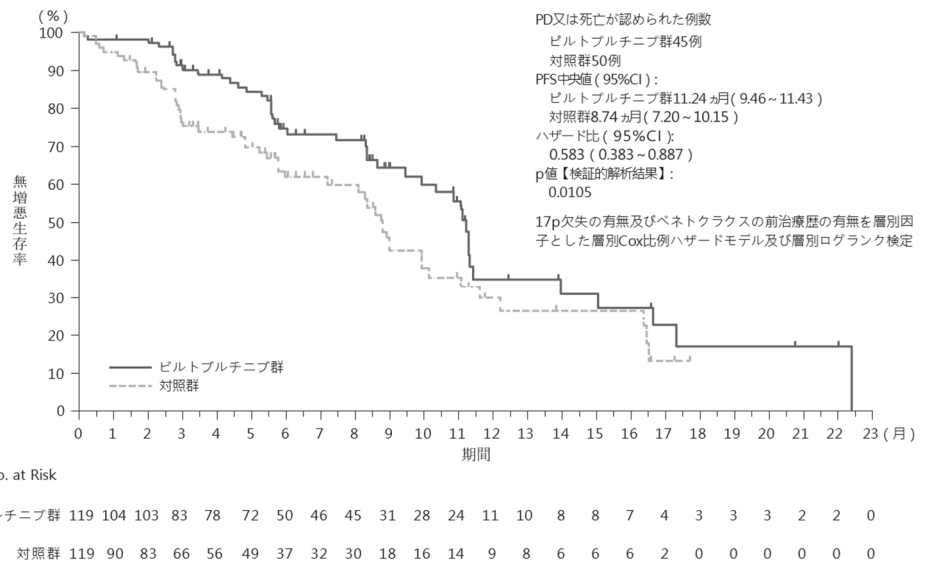
<p>試験方法</p>	<div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: right;">idelalisibは本邦未承認</p> <p>17p欠失の有無及びベネトクラスの前治療歴の有無を層別因子として、患者を、ピルトブルチニブを投与する群(ピルトブルチニブ群)あるいはidelalisib+リツキシマブ併用療法又はベンダムスチン+リツキシマブ併用療法を行う群(対照群)に1:1の比率で無作為に割付けた。なお、対照群に割付けられた際に、各患者がidelalisib+リツキシマブ併用療法又はベンダムスチン+リツキシマブ併用療法のどちらを行うかは、治験担当医師が無作為割付け前のスクリーニング期間中に決定した。この際、選択可能な治療は実施国で承認されている薬剤に限られ、日本で選択可能な治療はベンダムスチン+リツキシマブ併用療法のみであった。</p> <p>ピルトブルチニブ群では、ピルトブルチニブ200 mgを1日1回経口投与し、投与サイクルは28日間とした。投与は病勢進行(PD)又は許容できない毒性を認めるまで継続した。</p> <p>対照群でidelalisib+リツキシマブ併用療法を行う患者では、投与サイクルを28日間とし、idelalisibは150 mgを1日2回経口投与し、リツキシマブはサイクル1のDay1に375 mg/m²、その後は500 mg/m²を2週間ごとに4回、さらに4週間ごとに3回、計8回まで静脈内投与した。投与はPD又は許容できない毒性を認めるまで投与を継続した。</p> <p>対照群でベンダムスチン+リツキシマブ併用療法を行う患者では、投与サイクルを28日間、最長6サイクルまでとし、ベンダムスチンはサイクル1~6のDay1及びDay2に70 mg/m²を静脈内投与し、リツキシマブはサイクル1のDay1に375 mg/m²、サイクル2~6のDay1に500 mg/m²を静脈内投与した。投与はPD又は許容できない毒性を認めるまで投与を継続した。</p> <p>対照群の患者は、IRCによりPDが確認された場合、クロスオーバーによるピルトブルチニブの投与が任意で認められた。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目:PFS^{*1*2} 重要な副次評価項目:OS その他の副次評価項目:ORR^{*1*2}、DOR^{*1*2}、無イベント生存期間(EFS)^{*1}、次治療までの期間(TTNT)等 *1 iwCLL 2018基準に基づく判定、*2 IRC評価</p> <p><安全性> 有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与状況、相対用量強度等</p>
<p>解析方法</p>	<p><解析対象集団> intent to treat(ITT)解析対象集団 データカットオフ時点 無作為化されたすべての患者238例(日本人3例を含む)。 ・ピルトブルチニブ群119例(日本人3例を含む) ・対照群119例(外国人のみ) -idelalisib+リツキシマブ投与患者82例 -ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者37例</p> <p>安全性解析対象集団 データカットオフ時点 無作為化され、治験薬の投与(部分的投与を含む)を1回以上受けたすべての患者225例(日本人3例を含む)。 ・ピルトブルチニブ群116例(日本人3例を含む) ・対照群109例(外国人のみ)</p>

<p>解析方法 (続 き)</p>	<p>-idelalisib+リツキシマブ投与患者77例 -ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者32例</p> <p><u>クロスオーバー解析対象集団</u> データカットオフ時点 ITT解析対象集団のうち、対照群に無作為化され、クロスオーバーによりピルトブルチニブの投与を1回以上受けた患者29例。</p> <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ゲートキーピング法を用いて、IRC評価によるPFS及びOSの仮説を検定し、全体の第一種の過誤確率を両側の有意水準0.05で制御することとした。IRC評価によるPFSは両側の有意水準を0.05として検定し、帰無仮説が棄却された場合に、OSの検定を行うこととした。IRC評価によるPFSの主要解析時点では、OSの追跡調査期間が短いことから、OSは公式な検定は行わず、中間解析として記述的な要約を2回(PFS最終解析時及び有効性・安全性データのスナップショット更新時)実施した。なお、OSが評価されることを考慮し、本記述的解析には片側の有意水準として0.00001を割り当てた。その後、OSの最終解析では、片側の有意水準を0.02498として検定することとした。 <p>ゲートキーピング法を用いたIRC評価によるPFS及びOSの検定手順</p> <pre> graph TD A[IRC評価によるPFS 両側検定におけるp<0.05 に該当するか否か?] -- No --> B{{終了}} A -- Yes --> C[OSの中間解析1 記述的な要約のみ*] C --> D[OSの中間解析2 記述的な要約のみ*] D --> E[OSの最終解析 片側検定における p<0.02498 に該当するか否か?] E -- No --> F{{終了}} E -- Yes --> G[OSの最終解析] </pre> <p>* 観察期間が短いため形式上のα割当値0.00001を適用 検定はいずれも層別化ログランク検定(層別因子:17p 欠失の有無及びベネトクラスの前治療歴の有無)</p> <ul style="list-style-type: none"> ピルトブルチニブ群でのIRC評価によるPFSの中央値を28ヵ月、対照群でのIRC評価によるPFSの中央値を14ヵ月と仮定した下で(ハザード比:0.5)、第一種の過誤確率を5%に制御し、両側検定を用いて帰無仮説を棄却するための検出力を約90%担保するためには、約88件のPFSイベントが必要となる。登録期間が12ヵ月、主要解析時点までの脱落が約10%と想定し、必要患者数を約250例とした。 IRC評価によるPFSの解析は、IRC評価によるPFSイベントが約88件認められた時点で実施することとした。 クロスオーバーによりピルトブルチニブの投与を受けた対照群の患者では、OS関連の解析を除き、ITT解析対象集団又は安全性解析対象集団を対象としたすべての解析で、クロスオーバー前に収集されたデータのみを含めた。OSの解析は、クロスオーバー期間を含む全期間でITT解析対象集団を対象に実施した。 ITT解析対象集団を対象に、PFSについて、患者背景(年齢、性別、人種、地域、前治療ライン数、がん療法/ベネトクラス/BTK阻害剤の治療歴、共有結合型BTK阻害剤による前治療の中止理由、組織型、病期、ECOG PS、腫瘍サイズ、β2ミクログロブリン、17p欠失、11q欠失、IGHV変異、Complex Karyotype、TP53変異、対照群で投与された治験薬)別のサブグループ解析が事前に規定され、forest plotで示した。 ITT解析対象集団を対象に、有効性の解析を実施した。 IRC評価によるPFS、OS、TTNT、EFS及びDORの検定は、両側の有意水準0.05で行い、投与群間の比較には無作為割付けの因子で層別した層別ログランク検定を用いた。また、無作為割付けの因子で層別した層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比及びその95%CIを推定した。さらに、Kaplan-Meier法を用いてKaplan-Meier曲線、中央値、及び特定の時点での割合及びその95%CIを推定した。 DORはiwCLL 2018基準で奏効(BORとしてCR、CRi、nPR、又はPRを達成、及びBORとしてCR、CRi、nPR、PR、又はPR-Lを達成)が認められた患者を対象に解析を行った。 ORRは、次の抗がん治療の開始時又は開始前に、iwCLL 2018基準で奏効が認められた患者数
-------------------------	---

<p>解析方法 (続 き)</p>	<p>を、各投与群に無作為化された合計患者数で除した値と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORRの両側の95%CIは二項分布に基づく正確な信頼区間(Clopper-Pearson法)で算出し、ORRの投与群間の比較は、両側の有意水準0.05で行い、無作為割付けの因子で層別した層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。 • EFSは、無作為化の実施日から治験担当医師評価でPDが認められた日、新たにCLL/SLLの治療を開始した日、毒性により治験薬の投与を中止した日、又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。 • TTNTは、無作為化の実施日からCLL/SLLの次の全身抗がん治療の開始日(クロスオーバーによりピルトブルチニブの投与を受けた対照群の患者の場合はピルトブルチニブの初回投与日)又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い日までの期間と定義した。 <p><安全性> 有害事象はMedDRA第26.0版を用いてコーディングした。有害事象は、SOC及びPTごとに発現例数及び発現割合を要約した。</p>
<p>結 果</p>	<p><解析対象> ITT解析対象集団には238例が含まれ、ピルトブルチニブ群に119例が、対照群に119例が無作為割付けされた。</p> <p>治験薬の投与を受けた患者はピルトブルチニブ群で116例、対照群で109例であった。対照群で治験薬の投与を受けた109例のうち、77例がidelalisib+リツキシマブを、32例がベンダムスチン+リツキシマブを投与された。</p> <p>データカットオフ(2023年8月29日)の時点で、治験薬の投与を継続している患者は、ピルトブルチニブ群で79例(66.4%)、対照群で35例(29.4%) (idelalisib+リツキシマブ投与患者: 30例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者: 5例)であった。治験薬の投与を中止した患者は、ピルトブルチニブ群で37例(31.1%)、対照群で74例(62.2%) (idelalisib+リツキシマブ投与患者: 47例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者: 27例)であった。ピルトブルチニブ群の3例(2.5%)及び対照群の10例(8.4%) (idelalisib+リツキシマブ投与患者: 5例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者: 5例)は、治験薬の投与を1回も受けなかった。</p> <p>対照群に無作為割付けされた119例のうち、idelalisib+リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブの投与を受け、対照群からクロスオーバーした患者は29例(24.4%)であった。PDが認められ、クロスオーバーの対象となった患者のうち、実際にクロスオーバーした患者の割合は64.4%(29/45例)であった。対照群からクロスオーバーした29例のうち、7例(24.1%)がクロスオーバー後に開始したピルトブルチニブの投与を中止した。中止理由の内訳は、死亡が3例(10.3%)、有害事象が2例(6.9%)、並びにPD及びその他が各1例(3.4%)であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。データカットオフ時点で、対照群からクロスオーバーした29例のうち22例(75.9%)は、クロスオーバー後に開始したピルトブルチニブ単剤投与を継続していた。</p> <p>大部分の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性はピルトブルチニブ群と対照群の間で類似していた。</p> <p><有効性>(ITT解析対象集団)データカットオフ時点 <u>主要評価項目</u> • PFS IRC評価によるPFSの中央値(95%CI)は、ピルトブルチニブ群11.24ヵ月(9.46~11.43)、対照群8.74ヵ月(7.20~10.15)であった。ピルトブルチニブ群では、対照群と比較してPD又は死亡のリスクが41.7%低下し、PFSにおいてピルトブルチニブ群と対照群の間に有意な差があることが検証された(ハザード比[95%CI]: 0.583[0.383~0.887]、層別Cox比例ハザードモデル、p=0.0105、層別ログランク検定)。フォローアップ期間中央値(95%CI)は、ピルトブルチニブ群8.31ヵ月(5.85~9.00)、対照群6.05ヵ月(4.83~8.34)であった。 層別因子: 17p欠失の有無及びベネトクラクスの前治療歴の有無</p>

結果
(続き)

PFSのKaplan-Meier曲線

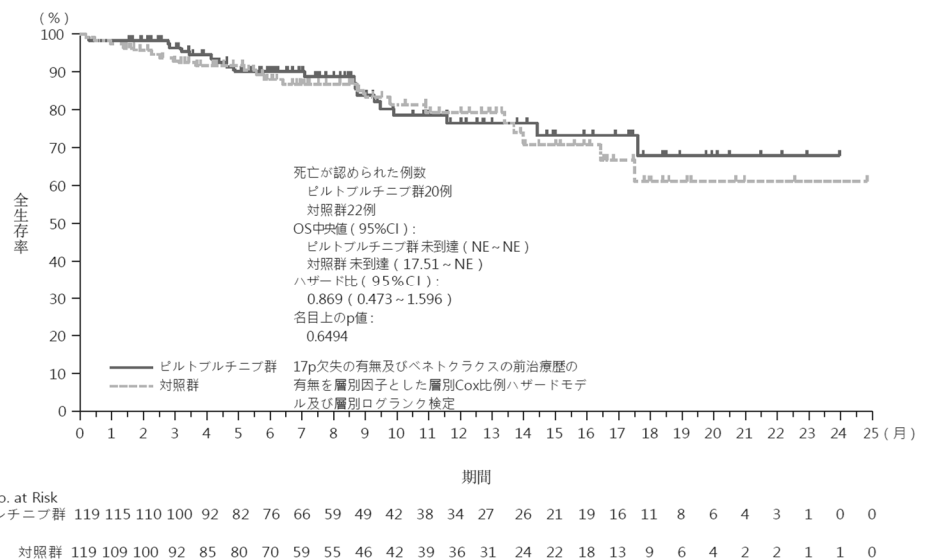


重要な副次評価項目

・OS

OSは、データカットオフ時点ではフォローアップ期間が短いことから公式な検定は行わずに、IRC評価によるPFSの主要解析後に記述的中間解析として評価しており、記述的な要約のみとした。本記述的解析には片側の有意水準として0.00001を割り当てた。
 OS中央値(95%CI)は、ビルトブルチニブ群で未到達(NE~NE)、対照群で未到達(17.51~NE)であった。フォローアップ期間中央値(95%CI)は、ビルトブルチニブ群8.94ヵ月(7.43~10.97)、対照群8.57ヵ月(6.67~11.04)であった。

OSのKaplan-Meier曲線



その他の副次評価項目

・ORR

BORがPR以上(CR+CRi+nPR+PR)を奏効としたIRC評価によるORR(95%CI)は、ビルトブルチニブ群31.1%(22.93~40.23)、対照群29.4%(21.42~38.46)であった。また、BORがPR以上及びPR-L(CR+CRi+nPR+PR+PR-L)を奏効としたIRC評価によるORR(95%CI)は、ビルトブルチニブ群38.7%(29.87~48.02)、対照群30.3%(22.17~39.35)であった。試験期間中央値(最小値~最大値)は、ビルトブルチニブ群7.89ヵ月(0.07~23.98)、対照群6.90ヵ月(0.03~24.84ヵ月)であった。

結果
(続 き)

最良総合効果 (BOR) 及びORR

	ピルトブルチニブ群 (n=119)	対照群 (n=119)
BOR、n (%)		
CR	2 (1.7)	5 (4.2)
CRi	1 (0.8)	0
nPR	0	0
PR	34 (28.6)	30 (25.2)
PR-L	9 (7.6)	1 (0.8)
SD	48 (40.3)	35 (29.4)
非PD	1 (0.8)	3 (2.5)
NED	0	0
PD	6 (5.0)	17 (14.3)
不明	12 (10.1)	14 (11.8)
N/A	6 (5.0)	14 (11.8)
ORR (CR+CRi+nPR+PR)		
n	37	35
割合 (95%CI) *1、%	31.1 (22.93~40.23)	29.4 (21.42~38.46)
名目上のp値*2	0.7918	
PR-Lを含むORR (CR+CRi+nPR+PR+PR-L)		
n	46	36
割合 (95%CI) *1、%	38.7 (29.87~48.02)	30.3 (22.17~39.35)
名目上のp値*2	0.1786	

NED: 疾患の所見なし、N/A: 該当なし

ベースライン時のみ評価データを有しその後の有効な評価データがない場合、BORはN/Aとした。

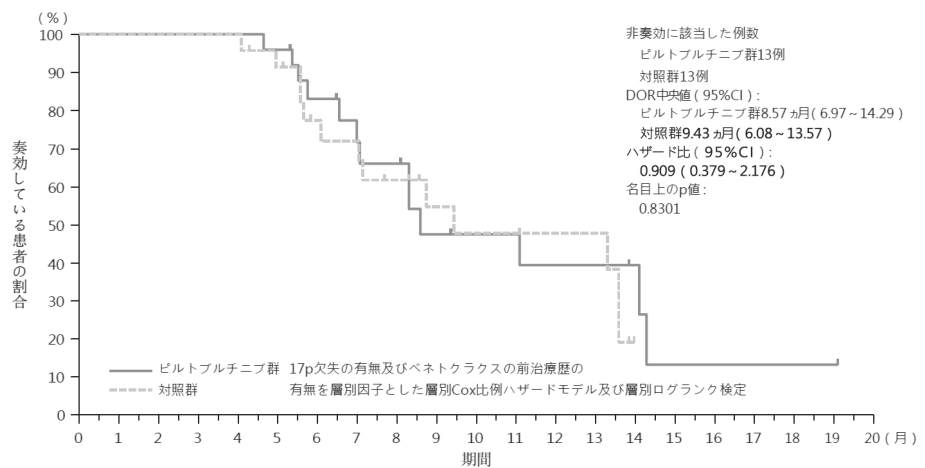
*1 二項分布に基づく正確な信頼区間 (Clopper-Pearson)

*2 17p欠失の有無及びベネトクラスの前治療歴の有無を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

・DOR

BORがPR以上 (CR+CRi+nPR+PR) の患者におけるIRC評価によるDORの中央値 (95%CI) は、ピルトブルチニブ群8.57ヵ月 (6.97~14.29)、対照群9.4 3ヵ月 (6.08~13.57) で、フォローアップ期間中央値 (95%CI) は、ピルトブルチニブ群6.47ヵ月 (5.32~11.07)、対照群8.28ヵ月 (4.27~11.07) であった。

BORがPR以上の患者におけるDORのKaplan-Meier曲線、奏効例 (n=72)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ピルトブルチニブ群	37	37	37	30	26	25	16	13	12	7	6	6	4	4	3	1	1	1	1	1	0
対照群	35	35	34	28	25	21	15	14	11	8	7	7	5	5	0	0	0	0	0	0	0

・EFS

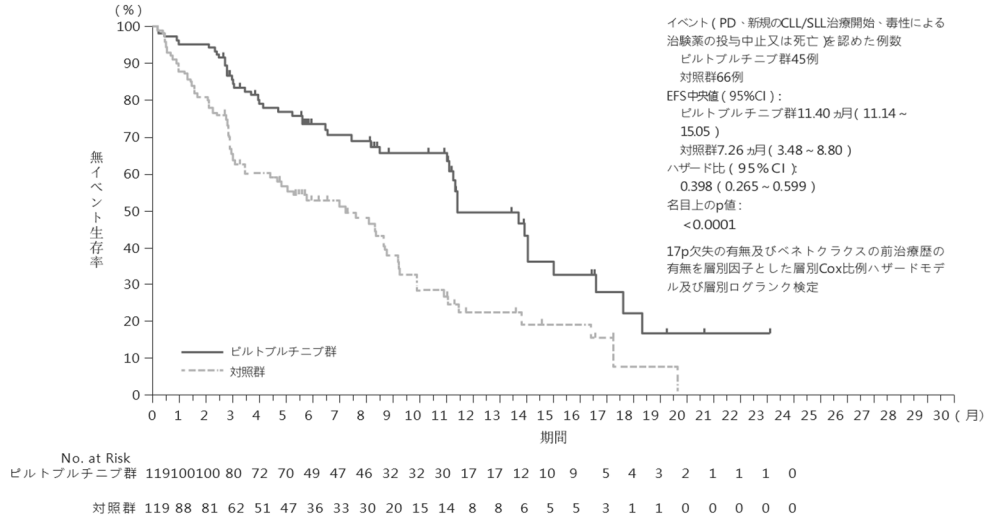
治験担当医師評価によるEFSの中央値 (95%CI) は、ピルトブルチニブ群11.40ヵ月 (11.14~15.05)、対照群7.26ヵ月 (3.48~8.80) で、フォローアップ期間中央値 (95%CI) は、ピルトブルチニブ群8.28ヵ月 (5.82~10.35)、対照群8.34ヵ月 (5.72~11.76) であった。ピルトブルチニブ群では、対照群に対す

結果
(続き)

るイベント(PD、新規のCLL/SLL治療開始、毒性による治験薬の投与中止又は死亡)発症ハザード比(95%CI)が0.398(0.265~0.599)となり(層別Cox比例ハザードモデル)、EFSの延長に有意差が認められた(名目上のp値、 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。

層別因子: 17p欠失の有無及びベネトクラスの前治療歴の有無

EFSのKaplan-Meier曲線



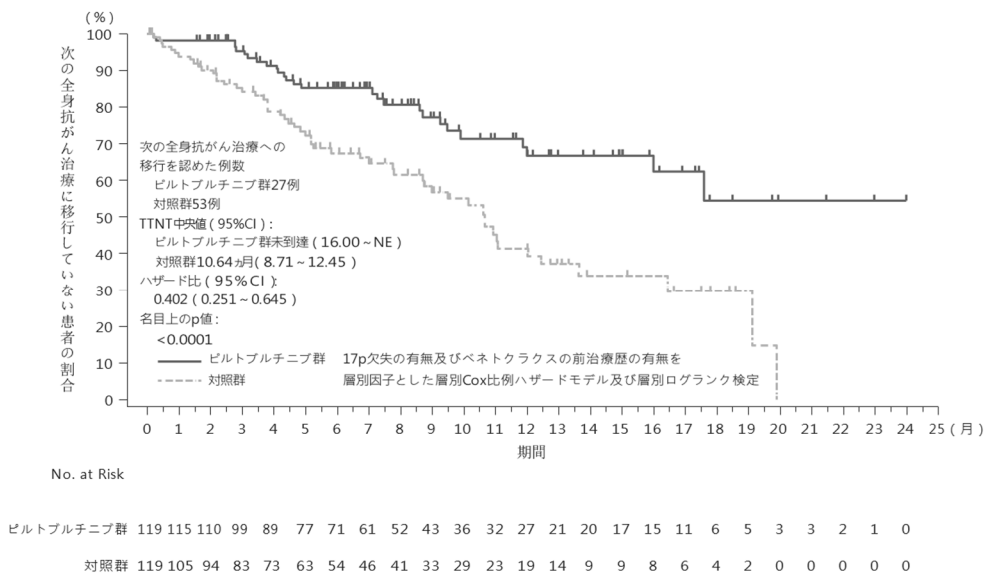
・TTNT

治験担当医師評価によるTTNTの中央値(95%CI)は、ビルトブルチニブ群で未到達(16.00~NE)、対照群で10.64ヵ月(8.71~12.45)、フォローアップ期間中央値(95%CI)は、ビルトブルチニブ群8.44ヵ月(7.03~10.51)、対照群8.97ヵ月(6.67~11.99)であった。

ビルトブルチニブ群では、対照群に対する全身抗がん治療の次治療移行のハザード比(95%CI)が0.402(0.251~0.645)となり(層別Cox比例ハザードモデル)、全身抗がん治療の次治療移行リスクに有意差が認められた(名目上のp値、 $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)。

層別因子: 17p欠失の有無及びベネトクラスの前治療歴の有無

TTNTのKaplan-Meier曲線



<安全性>(安全性解析対象集団)データカットオフ時点

有害事象発現割合は、ビルトブルチニブ群で87.9%(102例/116例)、対照群で96.3%(105例/109例)、対照群のidelalisib+リツキシマブ投与患者で96.1%(74例/77例)、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者で96.9%(31例/32例)であった。

結果
(続き)

主な有害事象一覧(ピルトブルチニブ群又は対照群における発現割合が10%以上)

	グレード*	ピルトブルチニブ群(n=116)	対照群		
			対照群全体(n=109)	idelalisib+リツキシマブ投与患者(n=77)	ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者(n=32)
全有害事象	全グレード	102(87.9)	105(96.3)	74(96.1)	31(96.9)
	グレード 3/4	45(38.8)	59(54.1)	42(54.5)	17(53.1)
	グレード 5	7(6.0)	10(9.2)	7(9.1)	3(9.4)
貧血	全グレード	21(18.1)	18(16.5)	10(13.0)	8(25.0)
	グレード 3/4	12(10.3)	6(5.5)	4(5.2)	2(6.3)
好中球減少症	全グレード	19(16.4)	15(13.8)	9(11.7)	6(18.8)
	グレード 3/4	15(12.9)	12(11.0)	8(10.4)	4(12.5)
肺炎	全グレード	18(15.5)	9(8.3)	8(10.4)	1(3.1)
	グレード 3/4	14(12.1)	5(4.6)	5(6.5)	0
	グレード 5	2(1.7)	2(1.8)	2(2.6)	0
下痢	全グレード	16(13.8)	26(23.9)	24(31.2)	2(6.3)
	グレード 3/4	0	1(0.9)	1(1.3)	0
発熱	全グレード	13(11.2)	26(23.9)	24(31.2)	2(6.3)
	グレード 3/4	1(0.9)	1(0.9)	1(1.3)	0
末梢性浮腫	全グレード	12(10.3)	6(5.5)	5(6.5)	1(3.1)
	グレード 3/4	0	0	0	0
COVID-19	全グレード	11(9.5)	19(17.4)	16(20.8)	3(9.4)
	グレード 3/4	0	4(3.7)	4(5.2)	0
	グレード 5	2(1.7)	1(0.9)	1(1.3)	0
頭痛	全グレード	11(9.5)	15(13.8)	12(15.6)	3(9.4)
	グレード 3/4	1(0.9)	0	0	0
悪心	全グレード	11(9.5)	22(20.2)	13(16.9)	9(28.1)
	グレード 3/4	1(0.9)	0	0	0
咳嗽	全グレード	9(7.8)	15(13.8)	13(16.9)	2(6.3)
	グレード 3/4	0	0	0	0
疲労	全グレード	9(7.8)	15(13.8)	11(14.3)	4(12.5)
	グレード 3/4	1(0.9)	1(0.9)	1(1.3)	0
好中球数減少	全グレード	8(6.9)	17(15.6)	9(11.7)	8(25.0)
	グレード 3/4	5(4.3)	13(11.9)	8(10.4)	5(15.6)
嘔吐	全グレード	6(5.2)	16(14.7)	10(13.0)	6(18.8)
	グレード 3/4	0	0	0	0
AST 増加	全グレード	5(4.3)	13(11.9)	13(16.9)	0
	グレード 3/4	0	2(1.8)	2(2.6)	0
食欲減退	全グレード	4(3.4)	11(10.1)	8(10.4)	3(9.4)
	グレード 3/4	1(0.9)	0	0	0
ALT 増加	全グレード	3(2.6)	17(15.6)	16(20.8)	1(3.1)
	グレード 3/4	0	9(8.3)	9(11.7)	0
体重減少	全グレード	3(2.6)	12(11.0)	9(11.7)	3(9.4)
	グレード 3/4	0	0	0	0
注入に伴う反応	全グレード	0	18(16.5)	8(10.4)	10(31.3)
	グレード 3/4	0	3(2.8)	1(1.3)	2(6.3)

n(%)

MedDRA ver. 26.0

* グレードが不明の場合は全グレードに含めた。グレードは、肝機能検査値の評価ではCTCAE Version 4.03、それ以外はCTCAE ver. 5.0に準じた。

重篤な有害事象は、ピルトブルチニブ群36例、対照群39例、対照群のidelalisib+リツキシマブ投与患者28例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者11例に認められた。2例以上に認められた事象は、ピルトブルチニブ群では肺炎が15例、COVID-19肺炎が3例、貧血、COVID-19、心不全、発熱が各2例、対照群では肺炎が7例、COVID-19が5例、COVID-19肺炎が4例、発熱、発熱性好中球

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>減少症、注入に伴う反応が各3例、呼吸不全、血小板減少症、尿路感染が各2例、idelalisib+リツキシマブ投与患者では肺炎が7例、COVID-19が5例、COVID-19肺炎、発熱が各3例、発熱性好中球減少症、呼吸不全、尿路感染が各2例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者では注入に伴う反応が2例であった。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象は、ピルトブルチニブ群で12例、対照群で26例、対照群のidelalisib+リツキシマブ投与患者で23例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者で3例に認められた。2例以上に認められた事象は、ピルトブルチニブ群ではCOVID-19、COVID-19肺炎が各2例、対照群ではALT増加が3例、COVID-19、肺炎、下痢、高カルシウム血症、発疹が各2例、idelalisib+リツキシマブ投与患者ではALT増加が3例、COVID-19、肺炎、下痢、発疹が各2例に認められ、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者では2例以上の事象は認められなかった。</p> <p>死亡に至った有害事象は、ピルトブルチニブ群で7例、対照群で10例、対照群のidelalisib+リツキシマブ投与患者で7例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者で3例に認められた。その内訳は、ピルトブルチニブ群ではCOVID-19、COVID-19肺炎、肺炎が各2例、多臓器機能不全症候群が1例、対照群では肺炎が2例、COVID-19、COVID-19肺炎、胸痛、心停止、外傷性気胸、腫瘍性圧迫、呼吸不全、血腫が各1例、idelalisib+リツキシマブ投与患者では肺炎が2例、COVID-19、胸痛、外傷性気胸、呼吸不全、血腫が各1例、ベンダムスチン+リツキシマブ投与患者ではCOVID-19肺炎、心停止、腫瘍性圧迫が各1例であった。</p>
------------------------	--

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 海外第 I 相試験 (LOXO-BTK-20013 試験) (外国人データ)¹⁹⁾

目的: 腎機能障害を有する被験者にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を、対応させた腎機能正常の対照被験者と比較する。

試験デザイン	第I相、多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間、単回投与試験
対象	年齢18～75歳 16例 慢性腎臓病疫学 (CKD-EPI) 式を用いて算出した推定糸球体ろ過率 (eGFR) に基づいて分類した被験者の詳細は以下のとおりである。 ・腎機能正常の対照被験者 (eGFR: ≥ 90 mL/min/1.73 m ²): 8例 ・重度の腎機能障害を有する被験者 (eGFR: < 30 mL/min/1.73 m ²): 8例
試験方法	初めにスクリーニング時及び入院時のeGFRに基づき、被験者を重度の腎機能障害を有する被験者群及び対応させた腎機能正常の対照被験者群に組み入れ、Day1にピルトブルチニブ200 mgを単回経口投与した。 重度の腎機能障害を有する被験者でピルトブルチニブの薬物動態に有意な変化が認められた場合、軽度の腎機能障害を有する被験者、中等度の腎機能障害を有する被験者又は両方を登録することとした。
結果	腎機能正常の対照被験者群と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者群でピルトブルチニブの薬物動態又は安全性に対する臨床的に重要な影響が認められなかったため、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の組入れは行わなかった。 <解析対象> 16例全例が治験薬の投与を受け、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。 <薬物動態> 「VII. 10. (1) 腎機能障害被験者での薬物動態[海外第I相試験 (LOXO-BTK-20013試験)] (外国人データ)」の項参照 <安全性> ・有害事象は4例 (25.0%) に6件 [腎機能正常の対照被験者群: 1例1件 (嘔吐)、重度の腎機能障害を有する被験者群: 3例5件 (下痢2件、嘔吐、蜂巣炎、血栓性静脈炎 各1件、以下同順)] 認められ、これらの重症度は、グレード1が3件 (1例1件、2例2件)、グレード2が3件 (0、2例3件) であった。 ・治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、2例3件 [腎機能正常の対照被験者群: 1例1件 (嘔吐)、重度の腎機能障害を有する被験者群: 1例2件 (下痢、嘔吐)] に認められた。 ・有害事象はすべて試験終了時までには消失した。 ・死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。 ・臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図又は身体所見に基づく安全性上の問題は認められなかった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 海外第I相試験(LOXO-BTK-20012試験)(外国人データ)²⁰⁾

目的:肝機能障害を有する被験者にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を、対応させた肝機能正常の対照被験者と比較する。

試験デザイン	第I相、多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間、単回投与試験
対象	年齢18～75歳 36例 Child-Pugh分類に基づいて分類した被験者の詳細は以下のとおりである。 ・肝機能正常の対照被験者:14例 ・軽度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類A:スコア5～6) 8例 ・中等度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類B:スコア7～9) 8例 ・重度の肝機能障害を有する被験者(Child-Pugh分類C:スコア10～15) 6例
試験方法	スクリーニング時及び入院時(試験開始時)のChild-Pughスコアに基づき、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者、並びに対応させた肝機能正常の対照被験者を、上記項目の「対象」で記載したいずれかの群に組み入れ、Day1にピルトブルチニブ200 mgを単回経口投与した。
結果	<解析対象> 36例全例が治験薬の投与を受け、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。 <薬物動態> 「VII. 10. (2) 肝機能障害被験者での薬物動態[海外第I相試験(LOXO-BTK-20012試験)](外国人データ)」の項参照 <安全性> ・有害事象は6例(16.7%)に6件[肝機能正常の対照被験者群:3例3件(SARS-CoV-2検査陽性2件、下痢1件)、軽度の肝機能障害を有する被験者群:2例2件(便秘及び頭痛 各1件)、重度の肝機能障害を有する被験者群:1例1件(便秘1件)]が認められた。これらの有害事象の重症度はすべてグレード1(軽度)であった。 ・治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は1例1件に認められ、肝機能正常の対照被験者に発現した下痢であった。 ・有害事象はすべて試験終了時までには消失した。 ・肝機能正常の対照被験者2例は、SARS-CoV-2検査陽性の有害事象のため、試験を中止した。これらの有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。 ・死亡、重篤な有害事象は認められなかった。 ・臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図又は身体所見に基づく安全性上の問題は認められなかった。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<特定使用成績調査(実施中)>

目的:本調査は、本剤の使用実態下における他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL あるいは CLL/SLL 患者の不整脈及び二次性悪性腫瘍の累積発現割合を把握することを主な目的として実施する。

調査方式	中央登録方式
対象	他のBTK阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のMCLあるいはCLL/SLL患者
目標症例数	45例(安全性解析対象症例として)
実施期間	5年(登録期間:4年、ただしCLL/SLL患者は2025年12月から登録開始予定、観察期間:52週、ただし本剤投与中止時は中止後4週又は後治療開始までのいずれか早い日まで)
安全性検討事項	不整脈、二次性悪性腫瘍

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

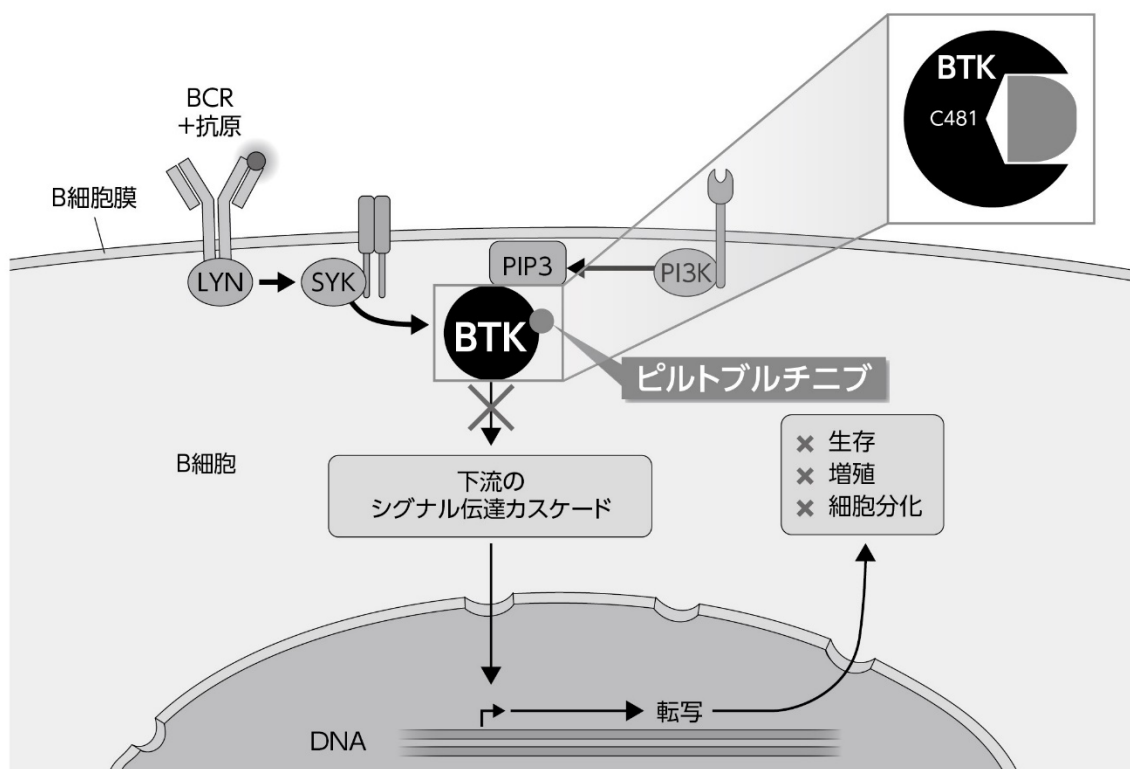
一般名：イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ（本邦では未承認）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1、2、4、21、22、23)}

ピルトブルチニブは、B細胞に発現するB細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるBTKに対する阻害作用を有する低分子化合物である。ピルトブルチニブは、野生型BTK及び共有結合型のBTK阻害剤に対して耐性となるC481変異を有するBTKに非共有結合し、BTKのキナーゼ活性を可逆的に阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

① BTK 及び BTK C481S に対するピルトブルチニブの阻害活性 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

ヒト BTK に対するピルトブルチニブの阻害作用を評価する。

<方法>

完全長の野生型 BTK 及び BTK C481S 変異体を用いて、放射性標識 ATP キナーゼアッセイによりピルトブルチニブの BTK 及び BTK C481S 阻害活性を評価した。アッセイは各酵素のミカエリス定数 (K_m) 値に相当する ATP 濃度で実施した。

<結果>

ピルトブルチニブは BTK 及び BTK C481S を阻害し、50%阻害濃度 (IC_{50}) 値はそれぞれ 3.15 及び 1.42 nM であった。これらのデータから、ピルトブルチニブは BTK 及び BTK C481S のキナーゼ活性を強力に阻害することが示された。

表 ピルトブルチニブの BTK 及び BTK C481S 阻害作用

キナーゼ	ATP 濃度 (μM)	ピルトブルチニブ IC_{50} (平均値±標準偏差、nM)
BTK	$K_m=50$	3.15±1.32
BTK C481S	$K_m=15/50^*$	1.42±0.60

n=12

* ATP 濃度は、BTK C481S のロットの違いにより、10 検体で 15 μM 、2 検体で 50 μM を用いた。

② ピルトブルチニブの BTK 及び BTK C481S に対する阻害様式 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

ピルトブルチニブの BTK 阻害作用に対する ATP の影響を Lineweaver-Burk 解析²⁴⁾を用いて検討する。

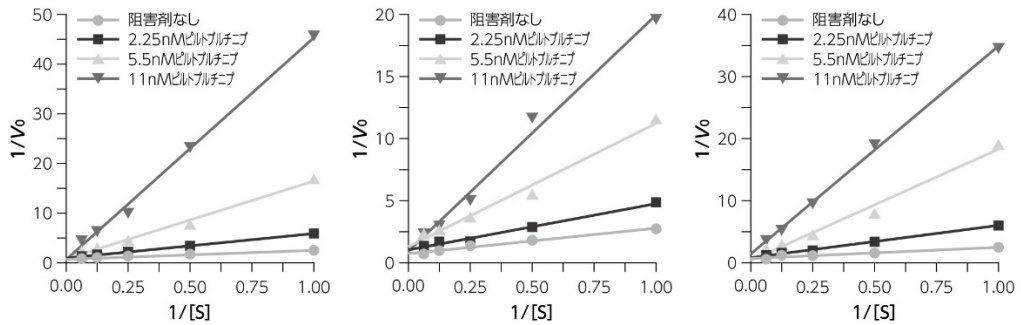
<方法>

キナーゼ活性は均一時間分解蛍光 KinEASE チロシンキナーゼアッセイを用いて測定した。反応速度を測定するため、BTK 及び BTK C481S をピルトブルチニブ (濃度範囲: 0~11 nM) 存在下でインキュベートした後、ATP (最終濃度範囲: 1~16 μM) 及びビオチン標識チロシンキナーゼ基質を添加した。5~60 分間インキュベートしてキナーゼを反応させた後、検出試薬を加えて反応を停止させ、マルチモードプレートリーダーで測定した。時間に対して活性 (%) をプロットすることにより酵素反応速度を算出した。Lineweaver-Burk プロットでは、この速度の逆数を ATP 濃度の逆数に対してプロットした。

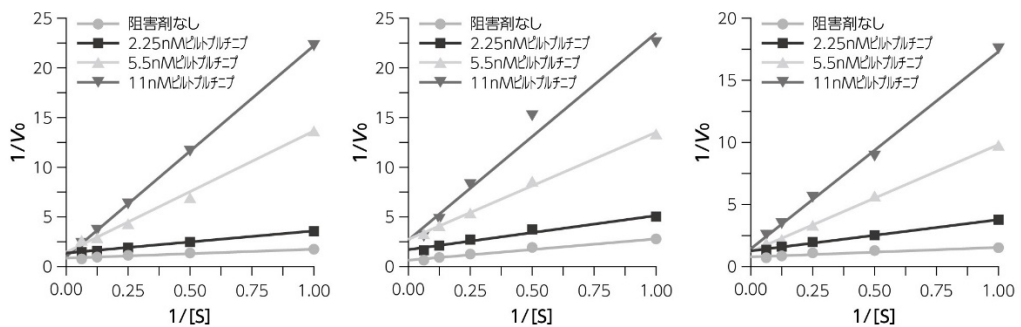
<結果>

BTK 及び BTK C481S の Lineweaver-Burk プロットでは、プロットの直線が Y 軸で交差した。これらの結果から、ピルトブルチニブは BTK 及び BTK C481S に対する ATP 競合的阻害剤であることが示された。

BTK Lineweaver-Burk プロット



BTK C481S Lineweaver-Burk プロット



各キナーゼについて 3 回の独立した実験を実施した。

V_0 =反応初速度

[S]=基質(ATP)濃度

図 BTK 及び BTK C481S での ATP とピルトブルチニブとの競合に関する Lineweaver-Burk 解析

③ BTK 及び BTK C481 耐性変異体に対するピルトブルチニブの結合能 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

ピルトブルチニブの BTK 並びに BTK C481S、C481R 及び C481T に対する結合反応速度及び親和性を表面プラズモン共鳴アッセイにより評価する。

<方法>

ビオチン標識 BTK 蛋白質をそれぞれストレプトアビジンセンサーチップに固定化し、漸増濃度(4.1~333 nM)のピルトブルチニブで処理し、その後ランニングバッファーを用いて解離相のモニタリングを実施した。BTK 及び BTK C481S(n=3)並びに BTK C481R 及び BTK C481T(n=1)で得られたセンサーグラムから、解離相における指数関数的な減少が認められたため、可逆的阻害剤の速度定数を求めるための 1:1 の結合モデルに適合させた。

<結果>

ピルトブルチニブの BTK 並びに BTK C481S、C481R 及び C481T に対する平衡解離定数(K_D)値はそれぞれ 1.0、1.7、0.4 及び 0.2 nM であり、解離半減期はそれぞれ 2.6、1.9、7.5 及び 28 時間であった。これらの結果から、ピルトブルチニブは BTK 及び BTK C481 置換変異体に対して同程度の親和性を保持していることが示された。また、解離速度定数の値から、BTK 及びその変異体に対するピルトブルチニブの結合は可逆的で非共有結合性であることが裏付けられた。

表 BTK 及び BTK C481 置換変異体に対するピルトブルチニブの結合動態

ピルトブルチニブ		k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (nM)	$t_{1/2}$ (時間)	平均 K_D (nM)	平均 $t_{1/2}$ (時間)
BTK(野生型)	試行 1	6.0×10^4	5.3×10^{-5}	0.8	3.6	1.0	2.6
	試行 2	7.5×10^4	9.7×10^{-5}	1.3	2.0		
	試行 3	1.1×10^5	8.6×10^{-5}	0.8	2.2		
BTK C481S	試行 1	2.7×10^4	7.2×10^{-5}	2.6	2.6	1.7	1.9
	試行 2	1.3×10^5	2.1×10^{-4}	1.5	1.1		
	試行 3	9.9×10^4	9.6×10^{-5}	1.0	2.0		
BTK C481R	試行 1	5.9×10^4	2.6×10^{-5}	0.4	7.5	N/A	N/A
BTK C481T	試行 1	3.1×10^4	6.8×10^{-6}	0.2	28	N/A	N/A

k_a : 結合速度定数、 k_d : 解離速度定数、 K_D : 平衡解離定数 (k_d/k_a)、N/A: 該当なし、 $t_{1/2}$: 解離半減期 ($\ln 2/k_d$)

④ BTK 又は BTK C481 耐性変異体を一過性に発現させた細胞における BTK リン酸化阻害作用 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

細胞での BTK リン酸化活性に対するピルトブルチニブの阻害作用を評価する。

<方法>

ヒト胎児腎細胞 (HEK293) に、BTK 並びに BTK C481S、C481T、C481R 又は C481G をコードする発現コンストラクトを導入した。一連の濃度 (最終濃度: 0.1~300 nM) のピルトブルチニブ、イブルチニブ又はアカラブルチニブで細胞を 2 時間処理し、BTK の主要な自己リン酸化部位である、BTK の SH3 ドメイン内の 223 位のチロシン残基 (Y223)²⁵⁾ のリン酸化を測定することにより BTK リン酸化活性を評価した。BTK Y223 リン酸化シグナルを総 BTK に対して正規化し、対照 (ジメチルスルホキシド処置) と比較した相対値から IC₅₀ 値を算出した。

<結果>

ピルトブルチニブ、イブルチニブ及びアカラブルチニブは、細胞での BTK の自己リン酸化に対してほぼ同程度の阻害作用を示し、ピルトブルチニブの IC₅₀ 値は 3.9 ± 1.6 nM であった。BTK C481S、C481T、C481G 及び C481R 発現細胞でのピルトブルチニブの IC₅₀ 値は下表のとおりであった。これらのデータから、ピルトブルチニブは細胞での BTK 及び BTK C481 耐性変異体の自己リン酸化を阻害することが示された。

表 野生型又は各種耐性変異を有する BTK の自己リン酸化に対するピルトブルチニブ、イブルチニブ及びアカラブルチニブの阻害作用

耐性変異	ピルトブルチニブ IC ₅₀ (nM)	n	イブルチニブ IC ₅₀ (nM)	n	アカラブルチニブ IC ₅₀ (nM)	n
なし*1	3.9 ± 1.6	3	1.9、2.0	2	9.3、15	2
C481S*1、3	9.0、7.2	2	120	1	>300、>300	2
C481T*1、3	4.8、9.5	2	146、>300	2	270、>300	2
C481G*2、3	17、11	2	>300	1	>300	1
C481R*2、3	9.0、16	2	>300	1	>300	1

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値、*1: ウェスタンブロット法により測定、*2: ECL 法により測定、*3: 481 番目のシステイン (C) がセリン (S)、スレオニン (T)、グリシン (G) 又はアルギニン (R) に置換

⑤ BTK 及び BTK C481S を安定的に発現させた細胞における BTK リン酸化阻害作用 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

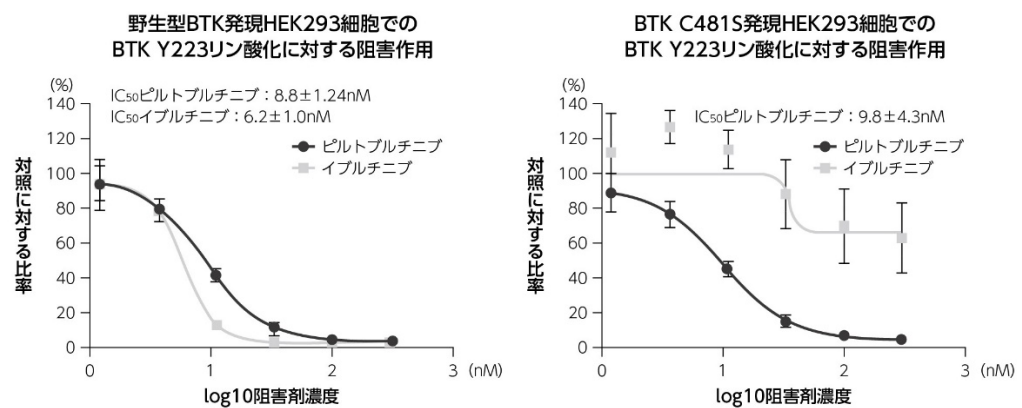
BTK 及び BTK C481S 変異体蛋白質を安定的に発現する HEK293 細胞でのピルトブルチニブ及びイブルチニブの阻害活性を評価する。

<方法>

一連の濃度のピルトブルチニブ又はイブルチニブで細胞を 2 時間処理し、BTK Y223 リン酸化活性をウェスタンブロットング法で評価した。BTK Y223 リン酸化シグナルを総 BTK に対して正規化し、対照(ジメチルスルホキシド処置)と比較した相対値から、IC₅₀ 値を算出した。

<結果>

ピルトブルチニブは、BTK 及び BTK C481S をそれぞれ安定的に発現させた HEK293 細胞に対して同程度に BTK Y223 リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 8.8 及び 9.8 nM であった。イブルチニブの BTK に対する IC₅₀ 値は 6.2 nM であり、ピルトブルチニブと同程度の活性であった。一方、BTK C481S 変異体に対するイブルチニブの IC₅₀ 値は 300 nM 超であり、これはピルトブルチニブの IC₅₀ 値の 30 倍を超える値であった。これらのデータから、ピルトブルチニブは、HEK293 細胞に安定的に発現させた BTK 及び BTK C481S の自己リン酸化を阻害することが示された。



データ及び IC₅₀ 値は平均値±標準偏差で示す。

図 BTK 又は BTK C481S を安定的に発現させた HEK293 細胞での BTK Y223 リン酸化に対するピルトブルチニブ及びイブルチニブの阻害作用

⑥ ヒトリンパ腫細胞株での細胞シグナル伝達に対するピルトブルチニブの作用 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

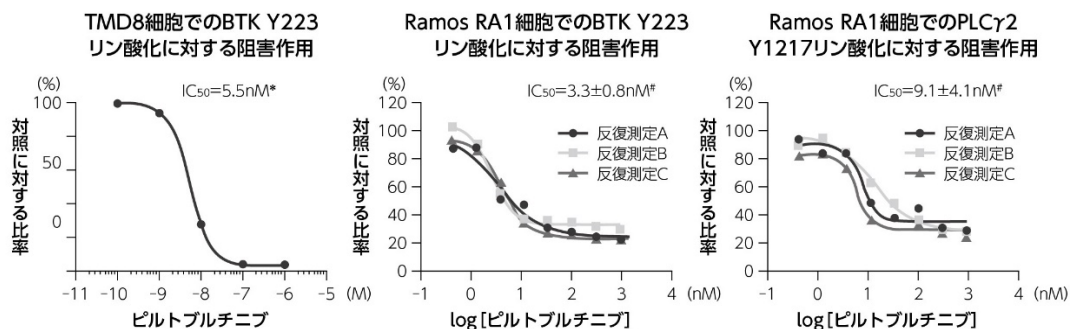
ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株である TMD8 細胞株及び Ramos RA1 細胞株を用いて、BTK 依存性の細胞シグナル伝達に対するピルトブルチニブの作用を検討する。

<方法>

TMD8 細胞は、一連の濃度のピルトブルチニブとともに 30 分間インキュベートした後、リン酸化 BTK Y223 についてウェスタンブロットで分析した。Ramos RA1 細胞は、一連の濃度のピルトブルチニブとともに 2 時間インキュベートした後、抗 IgM で刺激し、リン酸化 BTK Y223 及びリン酸化ホスホリパーゼ C- γ 2 (PLC γ 2) Y1217 についてウェスタンブロットで分析した。

<結果>

ピルトブルチニブは TMD8 及び Ramos RA1 細胞での BTK Y223 リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.2 及び 3.3 nM であった。また、ピルトブルチニブは Ramos RA1 細胞で PLC γ 2 Y1217 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ 値は 9.1 nM であった。これらのデータから、ピルトブルチニブはヒト B 細胞性リンパ腫細胞株での BTK シグナル伝達を阻害することが示された。



* 1 つの独立した試行で得られた濃度反応曲線及び IC₅₀ 値を示す。

IC₅₀ 値は平均値 ± 標準偏差で示す。

図 ヒトリンパ腫細胞株での BTK Y223 リン酸化及び PLC γ 2 Y1217 リン酸化に対するピルトブルチニブの阻害作用

⑦ ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株の細胞増殖に対するピルトブルチニブの作用 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

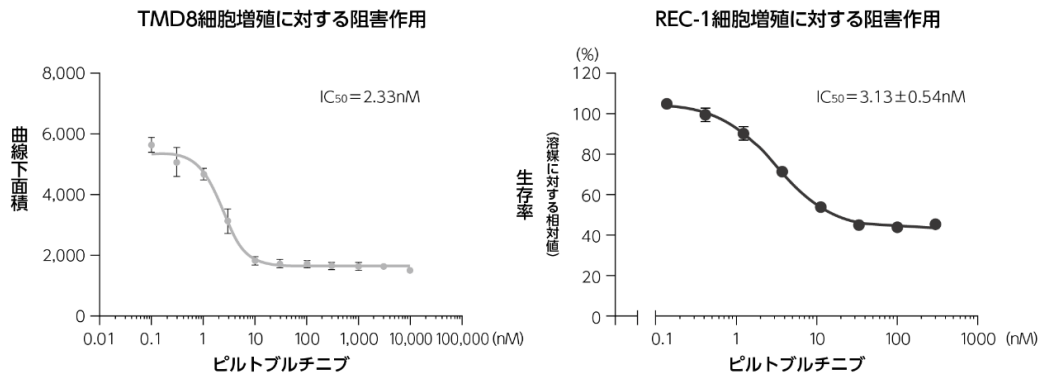
ヒト DLBCL 由来 TMD8 細胞株及びヒト MCL 由来 REC-1 細胞株を用いて、ピルトブルチニブの抗増殖活性を評価する。また、BTK を発現していないヒト急性 T 細胞性白血病細胞株の Jurkat 細胞²⁶⁾を用いて、非特異的細胞傷害を評価する。

<方法>

TMD8 細胞は 0.1~10000 nM の濃度範囲のピルトブルチニブで処理し、Cell Imaging System を用いて、細胞密度のリアルタイム評価を行った。REC-1 細胞は、ピルトブルチニブ(最終濃度範囲:0.14~300 nM)とともに 72 時間インキュベートした後、CellTiter-Glo 試薬を添加して細胞を溶解し、発光をマルチモードプレートリーダーで測定し、シグナルを溶媒対照の値に対して正規化した。また、非特異的細胞傷害は、レサズリン蛍光アッセイで細胞生存性を測定することにより評価した。

<結果>

ピルトブルチニブは TMD8 及び REC-1 細胞の増殖を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.33 及び 3.13 nM であった。以上より、ピルトブルチニブは DLBCL 及び MCL 細胞株モデルのいずれについても細胞増殖を阻害することが示された。また、ピルトブルチニブは、検討した最高濃度の 1 μ M でも Jurkat 細胞の生存性に影響を及ぼさなかったことから、BTK 非発現細胞株をピルトブルチニブで処理しても非特異的な細胞傷害は生じないことが示された。



REC-1 細胞に対する相対的 IC₅₀ 値は平均値±標準偏差で示す (n=3)。

図 TMD8 及び REC-1 細胞増殖に対するピルトブルチニブの阻害作用

⑧ ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) 及び全血中の B 細胞活性化に対するピルトブルチニブの阻害作用及び細胞での可逆性の確認 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

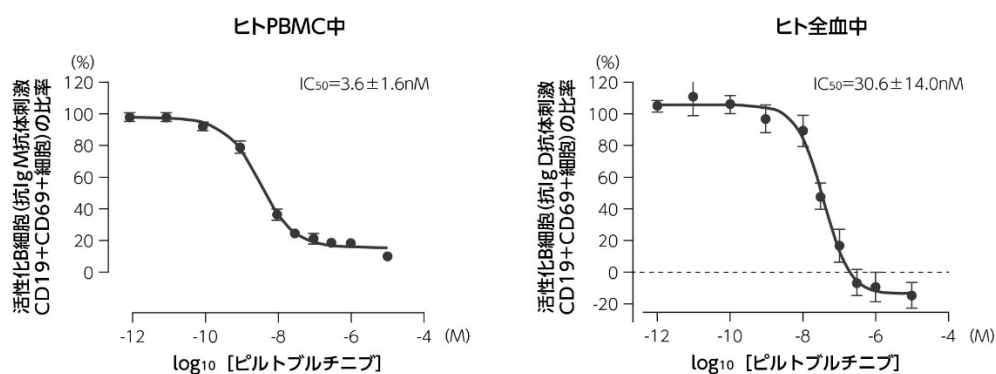
ヒト PBMC 及び全血中の B 細胞の活性化に対するピルトブルチニブの阻害作用を、抗 IgM 抗体又は抗 IgD 抗体による刺激で CD69 が陽性になった CD19+B 細胞の比率を指標に^{27, 28)} 評価する。次に、ピルトブルチニブの結合の可逆性を、ウォッシュアウト法を用いた B 細胞活性化アッセイで検討する。

<方法>

B 細胞の活性化に対するピルトブルチニブの阻害作用は、複数のドナーから採取したヒト PBMC 又は全血を一連の濃度のピルトブルチニブとともに 1 時間インキュベートし、PBMC は抗 IgM 抗体、全血は抗 IgD 抗体により B 細胞抗原受容体を活性化し、活性化 B 細胞の比率をフローサイトメトリーで測定した。さらに、結合の可逆性は、PBMC をピルトブルチニブとともにプレート上で 1 時間インキュベートした後、洗浄を 6 回繰り返して非結合のピルトブルチニブを除去し、その後 B 細胞を前述と同様に活性化して分析した。

<結果>

ピルトブルチニブは PBMC 及び全血中の B 細胞の活性化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.6 及び 30.6 nM であった。ヒト全血について血漿蛋白結合率 95.8% (「VII. 5. (6) 血漿蛋白結合率」の項参照) で補正すると、IC₅₀ 値の 30.6 nM は血漿中非結合型ピルトブルチニブ濃度 1.3 nM に相当する。また、PBMC とピルトブルチニブをインキュベートした後、ウォッシュアウトしたプレートでのピルトブルチニブによる B 細胞活性化阻害率は、最高濃度の 10 μM でも 10%未満であったことから、BTK に対するピルトブルチニブの結合は可逆的であることが示唆された。



値は平均値±標準偏差で示す (PBMC: n=4、全血: n=7)。

図 ヒト PBMC 及び全血中の B 細胞活性化に対するピルトブルチニブの阻害作用

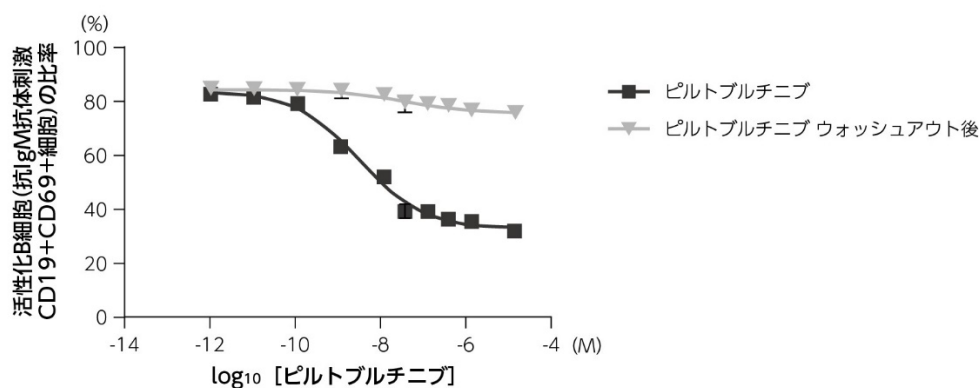


図 ウォッシュアウト法によるヒト PBMC 中の B 細胞活性化に対するピルトブルチニブ阻害作用の可逆性

⑨ ヒト PBMC でのピルトブルチニブによる BTK 占有率 (*in vitro*)¹⁾

<目的>

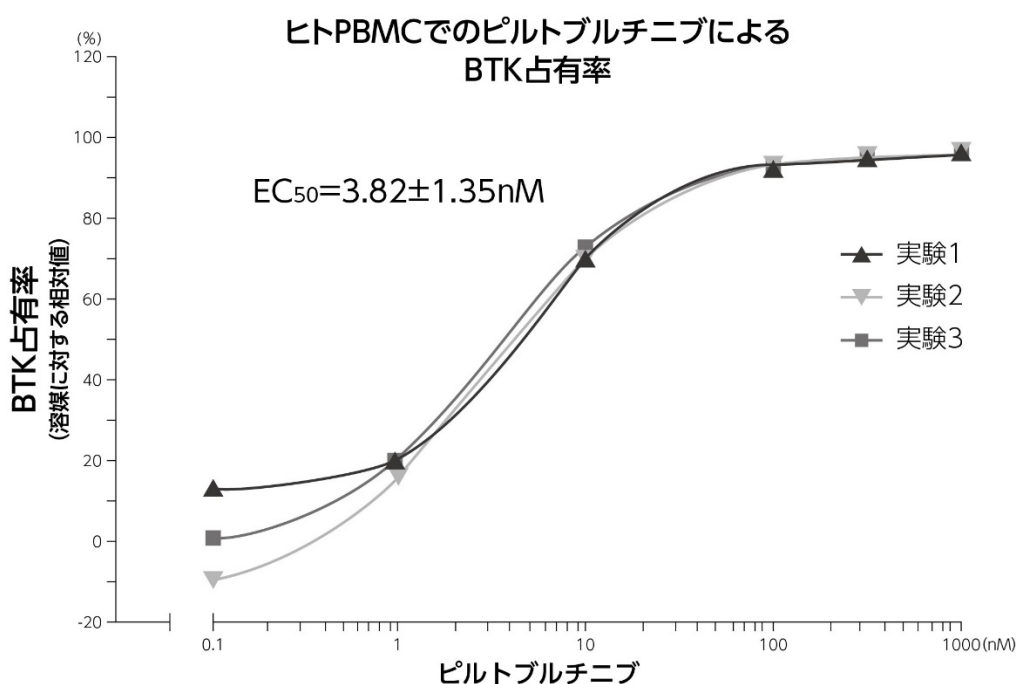
ヒト PBMC におけるピルトブルチニブの BTK 占有率を蛍光標識したピルトブルチニブ由来分子を用いて評価する。

<方法>

健康ドナーから採取した新鮮なヒト全血から PBMC を分離し、ウシ胎児血清 (FBS) 添加培地に懸濁し、最終濃度範囲 0.1~1000 nM のピルトブルチニブとともに 2 時間インキュベートした。その後、LOX-00023040 (共有結合型で、細胞透過性の蛍光色素分子結合ピルトブルチニブ由来分子) を蛍光プローブとして添加し、PBMC 中の非占有 BTK を標識した。1 時間インキュベートした後、細胞を洗浄して溶解し、溶解物を回収し、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、蛍光ゲルスキャンニングで解析した。ゲルバンドの蛍光シグナルから背景値を減じて定量し、バンド量の値を溶媒対照データに対して正規化し、溶媒対照 (非占有 BTK が 100% と設定) と比較した BTK の非占有率を算出した。

<結果>

ピルトブルチニブはヒト PBMC の BTK を濃度依存的に占有し、平均 EC_{50} 値は 3.82 nM であった。この値をピルトブルチニブの FBS での蛋白結合率 15.2%で補正すると、非結合型ピルトブルチニブ濃度 3.24 nM に相当する。ピルトブルチニブの平均 BTK 占有率は 300 nM の濃度で 95%を超え、1000 nM では 97%超であった。これらのピルトブルチニブ濃度を FBS 蛋白結合率で補正すると、平均 BTK 占有率が 95%となる 300 nM は、非結合型ピルトブルチニブ濃度 254 nM に相当し、この値は臨床推奨用量 200 mg QD での血漿中非結合型ピルトブルチニブ $C_{min,ss}$ の 198 nM と同程度であった。また、1000 nM を FBS 蛋白結合率で補正すると、非結合型ピルトブルチニブ濃度 850 nM に相当し、この値は臨床推奨用量 200 mg QD での血漿中非結合型ピルトブルチニブ $C_{max,ss}$ (567 nM)の約 1.5 倍であった。



EC_{50} 値は平均値±標準偏差で示す。

図 ヒト PBMC でのピルトブルチニブによる濃度依存的な BTK 占有率

⑩ BTK 以外のキナーゼに対するピルトブルチニブの作用 (*in vitro*)¹⁾

a. キナーゼアッセイでの非標的キナーゼに対するピルトブルチニブの作用

<目的>

ピルトブルチニブの BTK 以外の 370 種類のヒト野生型キナーゼに対する阻害プロファイルを、放射性標識 ATP アッセイを用いて検討する。

<方法>

スクリーニングアッセイは、各キナーゼの K_m 値相当の ATP 濃度で実施し、ピルトブルチニブの濃度は 1 μ M とした。このスクリーニングアッセイで阻害率 50%超[対照に対する割合 (POC)の値が 50%未満]であったキナーゼ及び TEC (イブルチニブの既知のオフターゲット²⁹⁾)に対するピルトブルチニブの阻害活性を放射性標識 ATP アッセイ(各キナーゼの K_m 値に近い ATP 濃度を使用)で精査し IC_{50}

値を求めた。

<結果>

POC 値が 50 未満であったのは、BTK を除く 370 種類のキナーゼのうち 8 種類 (ERBB4、MEK2、BRK、MEK1、TXK、CSK、YES1、FYN) のみであった。この結果から、ピルトブルチニブは、検討した BTK 以外の 370 種類のキナーゼの 98% と比較して、BTK に高い選択性 (300 倍以上) を示すことが示唆された。

表 キナーゼアッセイでの非標的キナーゼに対するピルトブルチニブの作用

キナーゼ	K _m [ATP] (μ M)	POC (%) [ピルトブルチニブ]=1 μ M	N	ピルトブルチニブ IC ₅₀ (nM)	N	BTK と 比較した倍数
BTK	50	1.8 \pm 0.40	4	3.2 \pm 1.3	12	1
ERBB4/HER4	2.5	2.6 \pm 0.66	4	13 \pm 2.5	2	4.2
BRK	100	10 \pm 0.37	4	54 \pm 3.0	2	17.2
MEK2	1	7.6 \pm 0.61	4	83 \pm 5.4	2	26.3
MEK1	2.5	12 \pm 1.6	4	147 \pm 5.7	2	46.7
YES/YES1	50	39 \pm 0.55	4	157 \pm 4.2	2	49.8
TXK	30	20 \pm 0.67	4	209 \pm 13	2	66.3
CSK	50	34 \pm 0.52	4	552 \pm 50	2	175.2
TEC	10	65 \pm 1.1	4	1230 \pm 256	12	391.8
FYN	30	49 \pm 2.0	4	1710 \pm 184	2	542.9

データは平均値 \pm 標準偏差で示す。

b. 細胞アッセイでの BTK 及び BTK 以外のキナーゼに対するピルトブルチニブの作用

<目的>

スクリーニングアッセイで POC 値が 50 未満であったキナーゼ (ERBB4、MEK2、BRK、MEK1、TXK、CSK、YES1、FYN) 及び TEC の 9 種類のキナーゼについて、細胞におけるキナーゼ活性に対するピルトブルチニブの阻害作用を検討する。

<方法>

細胞における BTK、BRK、TXK、YES1、CSK、FYN 及び TEC へのピルトブルチニブの結合の評価では、それぞれのキナーゼ-NanoLuc ルシフェラーゼ融合蛋白質を導入した HEK293 細胞において、キナーゼ-NanoLuc に可逆的に結合する細胞浸透性蛍光トレーサーの結合と競合させるのに必要なピルトブルチニブの濃度を測定し、IC₅₀ 値を算出した。

ERBB4 のアゴニストに対するピルトブルチニブの競合作用の評価では、タグ付加 ERBB4 受容体チロシンキナーゼ及びタグ付加 SH2ドメインを共発現する PathHunter[®]細胞を用いて、ERBB4 に対するピルトブルチニブの細胞活性を定量した。

MEK1 及び MEK2 に対するピルトブルチニブの活性の評価では、MEK1 及び MEK2 の基質である ERK1 及び ERK2 のリン酸化状態を指標に、2 種類のヒトがん細胞株 (HCT116 及び A375) を用いて、様々な濃度のピルトブルチニブ (濃度範囲: 0.0001 ~ 20 μ M) とともにインキュベートし、リン酸化 ERK1/2 を有する細胞数を測定した。

<結果>

ピルトブルチニブの IC₅₀ 値は、BTK、TEC 及び BRK に対してそれぞれ 0.66、70.46 及び 360.47 nM であり、一方、TXK、YES1、CSK 及び FYN に対しては、検討した最高濃度の 5 μ M を超える値であった。ERBB4 に対する IC₅₀ 値は、検討した最高濃度の 10 μ M を超える値であり、ピルトブルチニブは

細胞アッセイで ERBB4 活性を阻害しないことが示唆された。HCT116 及び A375 細胞に対するピルトブルチニブの IC₅₀ 値はそれぞれ 12.6 及び 3.79 μM であった。これらの結果から、ピルトブルチニブは MEK1 及び MEK2 の細胞内活性を阻害しないと考えられた。

表 細胞アッセイでの BTK 及び BTK 以外のキナーゼに対するピルトブルチニブの作用

キナーゼ	N	IC ₅₀ (平均値±SD, nM)	BTKと 比較した倍数*1	評価指標
BTK	3	0.66±0.34	1	トレーサーの競合的置換
TEC	3	70.46±20.30	106.8	トレーサーの競合的置換
BRK/PTK6	3	360.47±198.56	546.2	トレーサーの競合的置換
TXK	3	>5000*2	>7600	トレーサーの競合的置換
YES1	3	>5000*2	>7600	トレーサーの競合的置換
CSK	3	>5000*2	>7600	トレーサーの競合的置換
FYN	3	>5000*2	>7600	トレーサーの競合的置換
ERBB4	2	>10000*2	N/D	C 末端テールのリン酸化
MEK1/MEK2	3	12600±2400	N/D	ERK1/2 のリン酸化 (HCT116 細胞)
MEK1/MEK2	3	3790±1310	N/D	ERK1/2 のリン酸化 (A375 細胞)

N/D=算出せず、SD=標準偏差

*1 BTK と比較した倍数は、NanoBRET™ 競合的置換アッセイで評価したキナーゼについて算出した。

*2 データ値が IC₅₀ の曲線に適合しない場合は、検討した最高濃度を用いて平均値を推定した。

2) *In vivo* 試験

① ヒト B 細胞性リンパ腫異種移植モデルでのピルトブルチニブの効果(マウス)¹⁾

<目的>

マウス腫瘍モデルにおいて、ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株の増殖に対するピルトブルチニブの作用を検討する。

<方法>

細胞増殖は B 細胞抗原受容体及び BTK シグナル伝達経路の慢性的活性化に依存していることが示されており^{30, 31)}、ヒト活性化 B 細胞様(ABC)-DLBCL 由来の OCI-Ly10 及び TMD8 細胞株並びに MCL 由来の REC-1 細胞株を用いて、腫瘍異種移植試験を実施した。

OCI-Ly10 モデルでは、雄の NOD SCID マウスの後背部に OCI-Ly10 細胞を皮下移植し、体積が約 150~200 mm³ になるまで増殖させた。マウスを腫瘍体積で無作為化して各用量群に割り付け、ピルトブルチニブ[10 又は 50 mg/kg BID(1 日 2 回投与)、1 群 12 例]又は溶媒(1 群 10 例)を 28 日間経口投与した。投与期間中及び投与期間終了後 35 日間にわたり、腫瘍体積を週 3 回測定した。

TMD8 モデルでは、雌の Balb/c SCID マウスの側腹部に TMD8 細胞を皮下移植し、平均腫瘍体積が 400 mm³ に達するまで 19 日間増殖させた。マウスを腫瘍体積で無作為化して各用量群に割り付け、ピルトブルチニブ(15 又は 30 mg/kg BID、1 群 10 例)を 18 日間又は溶媒(1 群 10 例)を 14 日間経口投与した。試験期間中、腫瘍体積は週 3 回測定した。

REC-1 モデルでは、雌の無胸腺ヌードマウスの側腹部に REC-1 細胞を皮下移植し、平均腫瘍体積が 150 mm³ に達するまで 18 日間増殖させた。マウスを腫瘍体積で無作為化して各用量群に割り付け、ピルトブルチニブ(10、30 又は 50 mg/kg BID、1 群 6 例)又は溶媒(1 群 10 例)を 21 日間経口投与した。試験期間中、腫瘍体積は週 2 回測定した。

<結果>

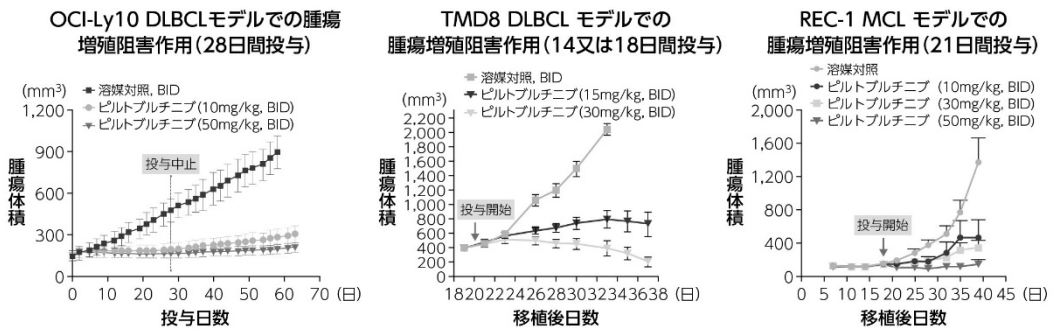
OCI-Ly10 モデルで、ピルトブルチニブは腫瘍増殖を用量依存的に阻害し、投与 28 日目の 10 及び 50 mg/kg BID 群での阻害率はそれぞれ 88%及び 95%であった。ピルトブルチニブ投与中止後における腫瘍の再増殖は軽度であり、投与中止 30 日後での 10 及び 50 mg/kg 群の腫瘍増殖阻害率はそれぞれ 83%及び 93%と維持されていた。

TMD8 異種移植モデルでは、ピルトブルチニブは腫瘍増殖を用量依存的に阻害し、投与 14 日目の 15 及び 30 mg/kg 群での阻害率はそれぞれ 61%及び 81%であった。投与開始時の腫瘍体積と比較したとき、投与 18 日目に 30 mg/kg 群で-51%の腫瘍退縮が認められた。

REC-1 異種移植モデルでは、ピルトブルチニブは腫瘍増殖を阻害し、投与 21 日目の 10 及び 30 mg/kg BID 群での阻害率はそれぞれ 80%及び 84%であり、50 mg/kg BID 群では投与開始時より-11%の腫瘍退縮が認められた。

3 種類のリンパ腫異種移植試験のすべての投与群で忍容性は良好であり、投与に関連する死亡は認められなかった。

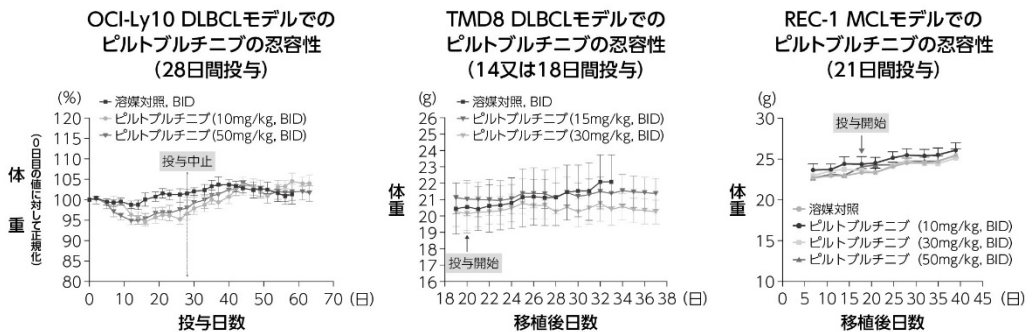
総合すると、これらのデータから、ピルトブルチニブは 2 種類のヒト ABC-DLBCL 細胞株 (OCI-Ly10 及び TMD8 細胞株) 及び 1 種類のヒト MCL 細胞株 (REC-1 細胞株) を用いたマウス異種移植腫瘍モデルで腫瘍増殖を阻害するとともに、良好な忍容性を示すことが明らかになった。



データは平均値±標準偏差で示す。

データは平均値±標準誤差で示す。 データは平均値±標準誤差で示す。

図 ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株異種移植腫瘍モデルでの腫瘍増殖に対する阻害作用



データは平均値±標準誤差で示す。

データは平均値±標準偏差で示す。 データは平均値±標準誤差で示す。

図 ヒト B 細胞性リンパ腫細胞株異種移植腫瘍モデルでのピルトブルチニブの忍容性

② ヒト DLBCL BTK C481S 異種移植モデルでのピルトブルチニブの効果(マウス)¹⁾

<目的>

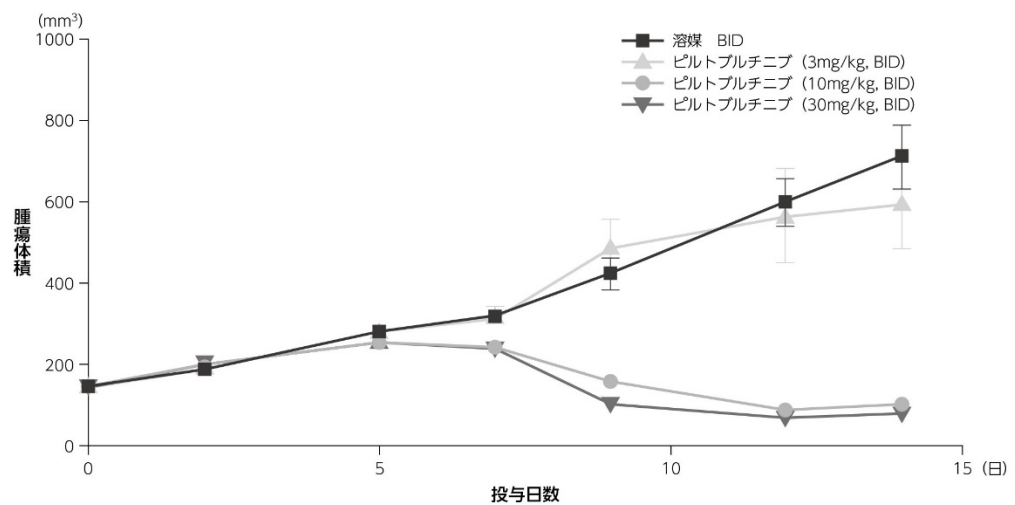
ヒト DLBCL 由来の BTK C481S 発現 TMD8 細胞を用いた異種移植モデルにおいて、ピルトブルチニブの効果进行评估する。

<方法>

雌の Balb/c SCID マウスの側腹部にヒト DLBCL 由来の BTK C481S 発現 TMD8 細胞を移植し、平均腫瘍体積が 150 mm³ になるまで 12 日間増殖させた。マウスを腫瘍体積で無作為化し、ピルトブルチニブ(3、10 又は 30 mg/kg BID、1 群 10 例)又は溶媒(1 群 14 例)を 14 日間経口投与した。試験期間中、腫瘍体積は週 2~3 回測定した。

<結果>

ピルトブルチニブを 10 及び 30 mg/kg BID の用量で投与したとき、溶媒対照と比較して用量依存的な腫瘍増殖阻害が認められた。投与開始時の腫瘍体積と比較したとき、投与 14 日目には 10 及び 30 mg/kg BID 群でそれぞれ-29%及び-48%の腫瘍退縮が認められた。これらのデータから、ピルトブルチニブは BTK C481S 発現 DLBCL モデルで腫瘍増殖を阻害し、腫瘍退縮を誘導することが示された。



データは平均値±標準誤差で示す。

図 BTK C481S 発現 TMD8 異種移植モデルでの腫瘍増殖に対する阻害作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度³²⁾

健康成人及び血液悪性腫瘍患者の両方において、 t_{max} はおよそ 2 時間であり、AUC の増加は線形を示し、定常状態にはおよそ 5 日で達した。

1) 健康成人における単回投与[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20017 試験)](外国人データ)¹³⁾

外国人健康成人 24 例(各用量:6 例)にピルトブルチニブ 300、600、800 及び 900 mg を単回経口投与したときの、ピルトブルチニブの薬物動態を評価した。

300~900 mg の用量範囲では、 AUC_{0-inf} は投与量に比例して増加した。 C_{max} は 300~900 mg の用量範囲では用量比を下回り、300~800 mg の用量範囲では投与量に比例して増加した。

消失半減期($t_{1/2}$)及び見かけのクリアランス(CL/F)はいずれの用量でも概ね同様の値であった。

表 健康成人にピルトブルチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	300 mg	600 mg	800 mg	900 mg
例数	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	6600(28.7)	9050(65.9)	13700(32.8)	13000(27.1)
t_{max} 注) (hr)	3.25(1.50-7.00)	2.75(2.00-4.00)	3.00(2.50-7.00)	4.01(2.50-9.00)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	144000(30.1)	260000(100)	382000(16.9)	492000(26.9)
$t_{1/2}$ (hr)	19.0(28.4)	20.2(7.71)	21.9(16.3)	20.7(11.2)
CL/F(L/hr)	2.08(30.1)	2.31(100)	2.10(16.9)	1.83(26.9)
Vz/F(L)	57.0(23.5)	67.1(96.2)	66.1(26.4)	54.7(23.2)

幾何平均値(変動係数%)

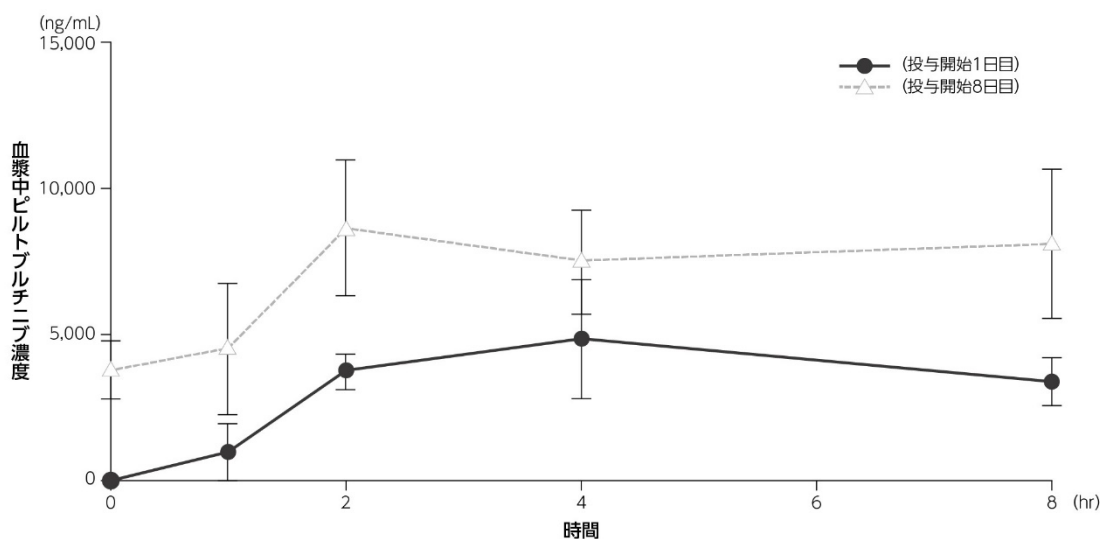
AUC_{0-inf} : 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけのクリアランス、Vz/F: 終末相での見かけの分布容積

注) 中央値(最小値-最大値)

2) 血液悪性腫瘍患者における反復投与[国際共同第 I/II 相試験(BRUIN-18001 試験)]³³⁾

ピルトブルチニブを血液悪性腫瘍患者に対して 25~300 mg QD で反復投与したとき、ピルトブルチニブの曝露量(AUC 及び C_{max})は投与量に比例して増加した。AUC に基づく累積係数[幾何平均値(変動係数%)]は 1.63(26.7%)であった(外国人データ)。

日本人の再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者 3 例にピルトブルチニブ 200 mg QD を反復経口投与したときの初回投与後(投与開始 1 日目)及び定常状態(投与開始 8 日目)での血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



データは平均値±標準偏差で示す。

図 ピルトブルチニブ 200 mg QD 反復経口投与したときの初回投与及び定常状態での血漿中濃度推移

表 ピルトブルチニブ 200 mg QD 反復経口投与したときの初回投与及び定常状態での薬物動態パラメータ

	初回投与(投与開始 1 日目)	定常状態(投与開始 8 日目)
例数	3	3
C_{max} (ng/mL)	5060 (30.6)	8610 (28.1)
t_{max} 注 1) (hr)	4.02 (2.00-4.15)	7.55 (2.05-7.75)
AUC 注 2) (ng·hr/mL)	26500 (29.0)	142000 (25.5)

幾何平均値(変動係数%)

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積

注 1) 中央値(最小値-最大値)

注 2) 投与開始 1 日目は投与後 0~8 時間の AUC、投与開始 8 日目は投与間隔(24 時間)の AUC

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 高脂肪食の影響[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20009 試験)](外国人データ)³⁴⁾

外国人健康成人 20 例を対象にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時及び高脂肪の朝食(800~1000 kcal の高カロリー食)後に単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価した。その結果、高脂肪の食後投与は、空腹時投与と比較して、ピルトブルチニブの C_{max} が 22.5%減少し、AUC には影響がなかった。食後投与の t_{max} は 1 時間延長したが、個々の被験者の両投与条件間の t_{max} には重なりがみられた。両投与群の $t_{1/2}$ は同様であった。

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時の薬物動態パラメータに及ぼす
高脂肪食の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	20	83900	0.927 (0.800, 1.07)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	20	77800	
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	20	85100	0.929 (0.805, 1.07)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	20	79000	
C _{max} (ng/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	20	4200	0.775 (0.672, 0.893)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	20	3250	

AUC_{0-t}: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-inf}: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

② 標準食の影響[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20014 試験)](外国人データ)³⁵⁾

外国人健康成人 10 例を対象にピルトブルチニブ 200 mg を空腹時及び標準食後に単回経口投与したときのピルトブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価した。その結果、標準食後投与は、空腹時投与と比較して、ピルトブルチニブの C_{max} が約 20%減少し、AUC には影響がなかった。食後投与の t_{max} は 0.5 時間延長したが、個々の被験者の両投与条件間の t_{max} には重なりがみられた。両投与群の t_{1/2} は同様であった。(「VII. 1. (4) 2) ⑦オメプラゾール[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20014 試験)](外国人データ)」の項参照)

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時の薬物動態パラメータに及ぼす
標準食の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	55100	0.943 (0.879, 1.01)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	10	51900	
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	89400	0.952 (0.871, 1.04)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	10	85100	
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	90200	0.954 (0.874, 1.04)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	10	86100	
C _{max} (ng/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	5450	0.796 (0.678, 0.935)
	ピルトブルチニブ 200 mg(食後)	10	4340	

AUC₀₋₂₄:0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-t}: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-inf}: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

2) 併用薬の影響

① リファンピシン[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)³⁶⁾

外国人健康成人 12 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとリファンピシン(強い CYP3A 誘導剤)を経口投与し、リファンピシン反復投与がピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

第 1 期

・Day1 :ピルトブルチニブ 200 mg を単独単回投与

第 2 期

・Day8 :ピルトブルチニブ 200 mg とリファンピシン 600 mg QD を併用投与

・Day9 から Day16 :リファンピシン 600 mg QD

・Day17 :ピルトブルチニブ 200 mg とリファンピシン 600 mg QD を併用投与

・Day18 から Day23 :リファンピシン 600 mg QD

<結果>

ピルトブルチニブ単独単回投与時に対するリファンピシン反復併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 71%及び 42%減少した。(「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率」及び「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ薬物動態パラメータに及ぼすリファンピシン反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	12	79700	0.289 (0.267, 0.312)
	ピルトブルチニブ 200 mg+リファンピシン 600 mg QD	12	23000	
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	12	80600	0.293 (0.271, 0.316)
	ピルトブルチニブ 200 mg+リファンピシン 600 mg QD	12	23600	
C_{max} (ng/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	12	4480	0.576 (0.537, 0.617)
	ピルトブルチニブ 200 mg+リファンピシン 600 mg QD	12	2580	

AUC_{0-t} : 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-inf} : 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

② レパグリニドに対する影響[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20016 試験)](外国人データ)³⁷⁾

外国人健康成人 16 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとレパグリニド(CYP2C8 の基質)を経口投与し、ピルトブルチニブ投与がレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

第 1 期

・Day1 :レパグリニド 0.5 mg を単独単回投与

第 2 期

・Day2 から Day11 :ピルトブルチニブ 200 mg QD

・Day12 :ピルトブルチニブ 200 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与

<結果>

レパグリニド単回単回投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時のレパグリニドの AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 130%及び 98%増加した。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

表 レパグリニド単回経口投与時のレパグリニド薬物動態パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	レパグリニド 0.5 mg (単独)	16	9.59	2.32 (1.87, 2.87)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+レパグリニド 0.5 mg	16	22.2	
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	レパグリニド 0.5 mg (単独)	16	9.79	2.30 (1.86, 2.84)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+レパグリニド 0.5 mg	16	22.5	
C_{max} (ng/mL)	レパグリニド 0.5 mg (単独)	16	6.88	1.98 (1.62, 2.43)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+レパグリニド 0.5 mg	16	13.6	

AUC_{0-t} : 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-inf} : 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

③ ジゴキシンの影響 [海外第 I 相試験 (LOXO-BTK-20021 試験)] (外国人データ)³⁸⁾

外国人健康成人 16 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとジゴキシン [P 糖蛋白質 (P-gp) の基質] を経口投与し、ピルトブルチニブ投与がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

- ・Day1 : ジゴキシン 0.25 mg BID を単独投与 (負荷投与)
- ・Day2 から Day7 : ジゴキシン 0.25 mg QD を単独投与
- ・Day8 から Day16 : ピルトブルチニブ 200 mg QD とジゴキシン 0.25 mg QD を併用投与

<結果>

ジゴキシン単回反復投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時のジゴキシンの AUC_{tau} 及び C_{max} はそれぞれ 35%及び 55%増加した。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

表 ジゴキシン反復経口投与時のジゴキシン薬物動態パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	ジゴキシン 0.25 mg (単独)	16	14.7	1.35 (1.29, 1.42)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+ジゴキシン 0.25 mg QD	15	19.9	
C_{max} (ng/mL)	ジゴキシン 0.25 mg (単独)	16	1.57	1.55 (1.35, 1.78)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+ジゴキシン 0.25 mg QD	15	2.44	
CL_R (L/hr)	ジゴキシン 0.25 mg (単独)	16	8.35	0.878 (0.841, 0.917)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+ジゴキシン 0.25 mg QD	15	7.33	

AUC_{tau} : 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、 CL_R : 腎クリアランス

④ ロスバスタチンに対する影響[海外第 I 相試験(J2N-MC-JZNW 試験)](外国人データ)³⁹⁾

外国人健康成人 31 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとロスバスタチン[乳癌耐性蛋白質(BCRP)の基質]を経口投与し、ピルトブルチニブ投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

- ・Day1 :ロスバスタチン 20 mg を単回単回投与
- ・Day6 :ロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg を併用投与
- ・Day7 から Day12 :ピルトブルチニブ 200 mg QD
- ・Day13 :ロスバスタチン 20 mg とピルトブルチニブ 200 mg を併用投与
- ・Day14 から Day17 :ピルトブルチニブ 200 mg QD

<結果>

ロスバスタチン単回単回投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時(Day13)のロスバスタチンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 140%及び 146%増加した。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

表 ロスバスタチン単回経口投与時のロスバスタチン薬物動態パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比(90%CI)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	ロスバスタチン 20 mg (Day1)	30	86.6	2.40 (2.21, 2.62)
	ロスバスタチン 20 mg+ピルトブルチニブ 200 mg (Day13)	30	208	
C_{max} (ng/mL)	ロスバスタチン 20 mg (Day1)	31	9.45	2.46 (2.20, 2.75)
	ロスバスタチン 20 mg+ピルトブルチニブ 200 mg (Day13)	30	23.2	

AUC_{0-inf} : 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

⑤ オメプラゾール、カフェイン、S-ワルファリンに対する影響[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20010 試験)](外国人データ)⁴⁰⁾

外国人健康成人 16 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとオメプラゾール(CYP2C19 の基質)、カフェイン(CYP1A2 の基質)及び S-ワルファリン(CYP2C9 の基質)をカクテル基質として経口投与し、ピルトブルチニブ投与がカクテル基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

第 1 期

- ・Day1 :カクテル基質[オメプラゾール 40 mg、カフェイン 200 mg 及び S-ワルファリン 10 mg(ワルファリンとして)]をビタミン K10 mg とともに単回投与

第 2 期

- ・Day6 から Day14 :ピルトブルチニブ 200 mg QD
- ・Day15 :カクテル基質及びビタミン K10 mg とピルトブルチニブ 200 mg を併用投与
- ・Day16 から Day19 :ピルトブルチニブ 200 mg QD

<結果>

オメプラゾール単回単回投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時のオメプラゾールの AUC (AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}) 及び C_{max} はそれぞれ 56%及び 49%増加した。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

カフェイン単回単回投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時のカフェインの AUC (AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}) はわずかに(約 4~6%)低下し、ワルファリン単回単回投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時の S-ワルファリンの AUC (AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}) はわずかに(約 11%)増加した。

表 オメプラゾール単回経口投与時のオメプラゾール薬物動態パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	オメプラゾール 40 mg	16	1990	1.56 (1.35, 1.81)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+オメプラゾール 40 mg	16	3110	
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	オメプラゾール 40 mg	16	2000	1.56 (1.35, 1.80)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+オメプラゾール 40 mg	16	3120	
C_{max} (ng/mL)	オメプラゾール 40 mg	16	901	1.49 (1.31, 1.70)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+オメプラゾール 40 mg	16	1350	

AUC_{0-t} : 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-inf} : 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

表 カフェイン単回経口投与時のカフェイン薬物動態パラメータに及ぼすピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	カフェイン 200 mg	16	39100	0.957 (0.928, 0.986)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+カフェイン 200 mg	16	37400	
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	カフェイン 200 mg	16	42600	0.940 (0.905, 0.976)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+カフェイン 200 mg	16	40000	
C_{max} (ng/mL)	カフェイン 200 mg	16	5060	0.986 (0.926, 1.05)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+カフェイン 200 mg	16	4990	

AUC_{0-t} : 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-inf} : 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

表 ワルファリン単回経口投与時の S-ワルファリン薬物動態パラメータに及ぼす
ピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	ワルファリン 10 mg	16	17300	1.11 (1.08, 1.14)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+ワルファリン 10 mg	16	19200	
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	ワルファリン 10 mg	16	20100	1.11 (1.08, 1.14)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+ワルファリン 10 mg	16	22400	
C _{max} (ng/mL)	ワルファリン 10 mg	16	585	1.02 (0.974, 1.06)
	ピルトブルチニブ 200 mg QD+ワルファリン 10 mg	16	595	

AUC_{0-t}: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-inf}: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

⑥ ミダゾラムに対する影響[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20008 試験)](外国人データ)⁴¹⁾

外国人健康成人 15 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとミダゾラム(CYP3A の基質)を経口又は静脈内投与し、ピルトブルチニブ投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

第 1 期

- ・Day1 :ミダゾラム 0.25 mg(1 mg/mL 溶液を 0.25 mL)を単回単回静脈内投与
- ・Day3 :ミダゾラム 0.5 mg(2 mg/mL シロップを 0.25 mL)を単回単回経口投与

第 2 期

- ・Day5 から Day14 :ピルトブルチニブ 200 mg QD
- ・Day15 :ピルトブルチニブ 200 mg を経口投与とミダゾラム 0.25 mg(1 mg/mL 溶液を 0.25 mL)を静脈内投与
- ・Day16 :ピルトブルチニブ 200 mg QD
- ・Day17 :ピルトブルチニブ 200 mg とミダゾラム 0.5 mg(2 mg/mL シロップを 0.25 mL)を併用経口投与

Day5、14、15 及び 17 は、ピルトブルチニブの投与 10 時間以上前から投与後 4 時間までの間は絶食とした。Day6 から 13 及び Day16 は、ピルトブルチニブの投与 2 時間以上前から投与後 1 時間までの間は絶食とした(臨床検査の実施日を除く)。

<結果>

ミダゾラム 0.5 mg 単回単回経口投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時のミダゾラムの AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、それぞれ 70%及び 58%増加した。ミダゾラム 0.25 mg 単回単回静脈内投与時に対するピルトブルチニブ反復併用投与時のミダゾラムの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、わずかに(13%及び 12%)増加した。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

表 ミダゾラム単回経口投与時のミダゾラム薬物動態パラメータに及ぼす
ピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	ミダゾラム 0.5 mg 経口	15	4.81	1.73 (1.57, 1.90)
	ピルトブルチニブ 200 mg+ミダゾラム 0.5 mg 経口	15	8.30	
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	ミダゾラム 0.5 mg 経口	15	5.31	1.70 (1.55, 1.86)
	ピルトブルチニブ 200 mg+ミダゾラム 0.5 mg 経口	15	9.01	
C _{max} (ng/mL)	ミダゾラム 0.5 mg 経口	15	2.33	1.58 (1.40, 1.78)
	ピルトブルチニブ 200 mg+ミダゾラム 0.5 mg 経口	15	3.68	

AUC_{0-t}: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-inf}: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

表 ミダゾラム単回静脈内投与時のミダゾラム薬物動態パラメータに及ぼす
ピルトブルチニブ反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	ミダゾラム 0.25 mg IV	15	8.89	1.13 (1.05, 1.22)
	ピルトブルチニブ 200 mg+ミダゾラム 0.25 mg IV	15	10.1	
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	ミダゾラム 0.25 mg IV	15	9.62	1.12 (1.04, 1.21)
	ピルトブルチニブ 200 mg+ミダゾラム 0.25 mg IV	15	10.8	
C _{max} (ng/mL)	ミダゾラム 0.25 mg IV	15	6.96	0.993 (0.834, 1.18)
	ピルトブルチニブ 200 mg+ミダゾラム 0.25 mg IV	15	6.91	

AUC_{0-t}: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-inf}: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

⑦ オメプラゾール[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20014 試験)](外国人データ)³⁵⁾

外国人健康成人 10 例を対象に、次の投与方法を投与順序 A/B/C 及び B/A/C の二通りでピルトブルチニブとオメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)を経口投与し、オメプラゾール反復投与後の胃内 pH 変化が空腹時のピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

投与 A

Day1 又は Day8 :ピルトブルチニブ 200 mg を単回単回投与^{注1)}

投与 B

Day1 又は Day8 :ピルトブルチニブ 200 mg を単回単回投与^{注2)}

投与 C

・Day15 から Day17 :オメプラゾール 40 mg QD^{注3)}

・Day18 :オメプラゾール 40 mg とピルトブルチニブ 200 mg を併用投与^{注1)}

注 1) 10 時間以上の絶食下で実施し、投与後 4 時間以上は絶食とした。

注 2) 標準食の朝食の摂取開始から約 30 分後に投与した。

注 3) 8 時間以上の絶食下で実施し、投与約 1 時間後に標準食の朝食を摂取した。

* 本試験では、投与 A と投与 B より食事の影響(「VII. 1. (4) 1) ②標準食の影響[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20014 試験)](外国人データ)」の項参照)、投与 A と投与 C よりオメプラゾールによるピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<結果>

ピルトブルチニブ単独単回投与時に対するオメプラゾール反復併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 11%及び 1%増加した。

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ薬物動態パラメータに及ぼすオメプラゾール反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	89400	1.11 (1.02, 1.22)
	ピルトブルチニブ 200 mg+オメプラゾール 40 mg (空腹時)	10	99600	
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	90200	1.11 (1.02, 1.22)
	ピルトブルチニブ 200 mg+オメプラゾール 40 mg (空腹時)	10	101000	
C_{max} (ng/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(空腹時)	10	5450	1.01 (0.858, 1.18)
	ピルトブルチニブ 200 mg+オメプラゾール 40 mg (空腹時)	10	5490	

AUC_{0-t} :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-inf} :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

⑧ イトラコナゾール[海外第 I 相試験 (LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)³⁶⁾

外国人健康成人 12 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとイトラコナゾール(強い CYP3A 阻害剤)を経口投与し、イトラコナゾール投与がピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

第 1 期

・Day1 :ピルトブルチニブ 200 mg を単独単回投与

第 2 期

・Day8 :イトラコナゾール 200 mg BID

・Day9 から Day11 :イトラコナゾール 200 mg QD

・Day12 :ピルトブルチニブ 200 mg とイトラコナゾール 200 mg を併用投与

・Day13 から Day18 :イトラコナゾール 200 mg QD

<結果>

ピルトブルチニブ単独単回投与時に対するイトラコナゾール反復併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、それぞれ 49%及び 4%増加した。(「VII. 6. (2) 代謝に關与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率」の項参照)

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ薬物動態パラメータに及ぼす
イトラコナゾール反復併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	15	80000	1.48 (1.39, 1.58)
	ピルトブルチニブ 200 mg+イトラコナゾール 200 mg QD	12	119000	
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	15	80800	1.49 (1.40, 1.58)
	ピルトブルチニブ 200 mg+イトラコナゾール 200 mg QD	12	120000	
C _{max} (ng/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	15	4000	1.04 (0.951, 1.13)
	ピルトブルチニブ 200 mg+イトラコナゾール 200 mg QD	12	4150	

AUC_{0-t}: 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-inf}: 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

⑨ リファンピシン[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)³⁶⁾

外国人健康成人 12 例を対象に、次の投与方法でピルトブルチニブとリファンピシン(P-gp 阻害剤)を単回経口投与し、リファンピシン投与がピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

<投与方法>

「VII. 1. (4) 2) ①リファンピシン[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)」の項参照

<結果>

ピルトブルチニブ単回投与時に対するリファンピシン併用投与時のピルトブルチニブの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 3.2%及び 7.1%減少した。(「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照)

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時のピルトブルチニブ薬物動態パラメータに及ぼす
リファンピシン併用併用経口投与の影響評価

パラメータ	投与方法	例数	幾何最小 二乗平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	12	50200	0.968 (0.935, 1.00)
	ピルトブルチニブ 200 mg+リファンピシン 600 mg	12	48600	
C _{max} (ng/mL)	ピルトブルチニブ 200 mg(単独)	12	4480	0.929 (0.867, 0.996)
	ピルトブルチニブ 200 mg+リファンピシン 600 mg	12	4170	

AUC₀₋₂₄: 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

⑩ 中程度の CYP3A 誘導剤(LOXO-305-DMPK-064 解析)⁴²⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ピルトブルチニブ(200 mg QD)単回投与時に対するエファビレンツ(600 mg QD)、ボセンタン(125 mg BID)又はモダフィニル(400 mg QD)併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.51 及び 0.67、0.73 及び 0.80 並びに 0.80 及び 0.86 と推定された。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

⑪ 弱い CYP3A 誘導剤(LOXO-305-DMPK-064 解析)⁴²⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ピルトブルチニブ(200 mg QD)単独投与時に対するモダフィニル(200 mg QD)併用投与時のピルトブルチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.86 及び 0.90 と推定された。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析(「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁴³⁾

消失速度

母集団薬物動態モデルのパラメータに基づき、血液悪性腫瘍患者でのピルトブルチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 18.8 時間と推定された。

(4) クリアランス⁴³⁾

血液悪性腫瘍患者の母集団薬物動態解析の結果、ピルトブルチニブを 25~300 mg 経口投与したときのピルトブルチニブの見かけの平均クリアランスは 2.02 L/hr であった。

(5) 分布容積⁴³⁾

血液悪性腫瘍患者の母集団薬物動態解析の結果、ピルトブルチニブを 25~300 mg 経口投与したときのピルトブルチニブの見かけの平均分布容積は 32.8 L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析⁴³⁾

(1) 解析方法

NONMEM(非線形混合効果モデル)を用いた母集団薬物動態解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

MCL を含む B 細胞性 NHL 及び CLL/SLL 患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験(BRUIIN-18001 試験)において、開始用量(25~300 mg)にかかわらずピルトブルチニブ単独投与を 1 回以上受けたすべての被験者

のうち 1 つ以上の評価可能な薬物動態検体及び十分な投与履歴を有するすべての被験者(595 例)の中間カットオフデータ(データカットオフ②)を用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、クリアランス[CL/F 及び見かけのコンパートメント間クリアランス(Q/F)]並びに分布容積[見かけの中心分布容積(V_c/F)及び見かけの末梢分布容積(V_p/F)]に対する体重に加え、CL/F 及び V_c/F に対する血清アルブミン、並びに CL/F に対する eGFR が、薬物動態モデルの統計学的に有意な共変量として同定された。ただし、国際共同第 I/II 相試験(BRUIIN-18001 試験)で得られた体重(35.7~152.5 kg)、腎機能[正常:121 例(20.3%)、軽度:304 例(51.1%)、中等度:166 例(27.9%)、重度:4 例(0.7%)]及び血清アルブミン(19.0~56.5 g/L)の範囲内での薬物動態に及ぼす影響は、ピルトブルチニブの典型的な薬物動態のばらつきの範囲内であった。また、年齢(27~95 歳)、性別(男性:394 例、女性:201 例)、人種及び民族は、ピルトブルチニブの薬物動態に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

4. 吸収

絶対的バイオアベイラビリティ(外国人データ)⁴⁴⁾

外国人健康成人男性 5 例にピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与した 2 時間後に、約 1 μ Ci の放射性マイクローラー含有する[¹⁴C]-標識ピルトブルチニブ 100 μ g 未満を単回静脈内投与したときの、ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 85.5%であった。

吸収の pH 依存性(外国人データ)³⁵⁾

オメプラゾール反復投与による胃内 pH の上昇は、空腹時にピルトブルチニブを単回経口投与したときの薬物動態に影響を及ぼさなかった。(「VII. 1. (4) 2) ⑦オメプラゾール[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20014 試験)](外国人データ)」の項参照)

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考:ラット>⁴⁵⁾

雄有色ラット(Long Evans)に[¹⁴C]-標識ピルトブルチニブを 35 mg/kg(200 μ Ci/kg)の用量で単回経口投与したとき、[¹⁴C]-標識ピルトブルチニブ関連放射能は脳に速やかに分布し、投与後 1 時間までに測定可能な濃度が認められたが、投与後 24 時間までに定量下限未満に低下した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球移行率 (*in vitro*)⁴⁶⁾

ヒトの新鮮血を用いてピルトブルチニブの血漿からの血球移行性を評価した結果、ヒトでのピルトブルチニブの平均血液/血漿濃度比は 0.79 であった。

その他の組織への移行性 <参考:ラット>⁴⁵⁾

雄有色ラット (Long Evans) に [¹⁴C]-標識ピルトブルチニブを 35 mg/kg (200 μ Ci/kg) の用量で単回経口投与したとき、 [¹⁴C]-標識ピルトブルチニブ関連放射能は広範囲に分布した。ほとんどの組織で放射能濃度は投与後 1 又は 2 時間に最高値を示したが、膀胱では投与後 8 時間、盲腸、食道及び大腸内容物では投与後 4 ~ 12 時間に最高値に達した。食道、消化管及び膀胱以外に、 [¹⁴C]-標識ピルトブルチニブの経口投与により高い放射能濃度が認められた組織は、精巣上体、肝臓、ブドウ膜、有色皮膚及び精巣であった。ブドウ膜及び肝臓を除くすべての組織で、放射能濃度は投与後 168 時間までに定量下限 (178 ng eq/g) 未満に低下した。投与後 168 時間の時点でブドウ膜及び肝臓に残存していた放射能濃度はそれぞれ、294 及び 262 ng eq/g であった。眼のブドウ膜に分布する傾向が認められたことから、 [¹⁴C]-標識ピルトブルチニブ関連放射能はメラニン含有眼組織に分布することが示唆された。ブドウ膜での t_{1/2} は 66.4 時間と算出され、放射能濃度は経時的に低下し、投与後 168 時間には定量下限近くまで低下した。また、 [¹⁴C]-標識ピルトブルチニブ関連放射能は精巣に速やかに分布し、投与後 1 時間までに測定可能な濃度が認められたが、投与後 24 時間までに定量下限未満に低下した。

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁷⁾

(*in vitro*)

ピルトブルチニブとヒト血漿、ヒト血清アルブミン、ヒト α 1-酸性糖蛋白質及びヒト肝マイクロソームとの結合を、0.5 ~ 50 μ M の濃度のピルトブルチニブで評価したときの結果は以下のとおりであり、検討した蛋白との結合率は、ピルトブルチニブの濃度に依存しないことが示唆された。

ヒト血漿	ヒト血漿中での蛋白結合率は96%であった。
ヒト血清アルブミン	生理的濃度 (40 mg/mL) のヒト血清アルブミンでの蛋白結合率は、97.78 ~ 98.04%であった。
ヒト α 1-酸性糖蛋白質	0.5 mg/mLヒト α 1-酸性糖蛋白質での蛋白結合率は21.02 ~ 31.04%、2 mg/mLヒト α 1-酸性糖蛋白質での蛋白結合率は47.05 ~ 55.32%であった。
ヒト肝マイクロソーム	0.5 mg/mLヒト肝マイクロソーム (1 μ Mピルトブルチニブとインキュベート) での蛋白結合率は、平均で15.17%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁴⁾

(外国人データ)

ピルトブルチニブのヒトでの主な代謝経路は、酸化、加水分解及び直接グルクロン酸抱合である。外国人健康男性 4 例に¹⁴C-標識ピルトブルチニブ約 200 mg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの血漿中の未変化体ピルトブルチニブは循環血中の放射性物質の 86.7%であった。経口投与後 0~96 時間に採取した検体をプールして評価したとき、血漿検体中に 3 種類の微量代謝物(M1:酸化的ピラゾール開環代謝物、M2:直接 N-グルクロニド代謝物及び M4:モノオキシグルクロニド代謝物)が観察され、それぞれ循環血中の放射能の 7.8%、3.3%及び 2.3%(いずれも平均値)であった。M4 代謝物(ピラゾール環の窒素の酸化に続くグルクロン酸抱合によるモノオキシグルクロン酸抱合体代謝物)は循環血中の微量代謝物であり、主に尿中に排泄される。経口投与後 0~96 時間の M2 代謝物(ピラゾール環上の主要アミノ基の直接グルクロン酸抱合体代謝物)は、尿中に最も多く認められるピルトブルチニブ関連物質であり、その割合は投与放射能の 20.3~24.1%であった。

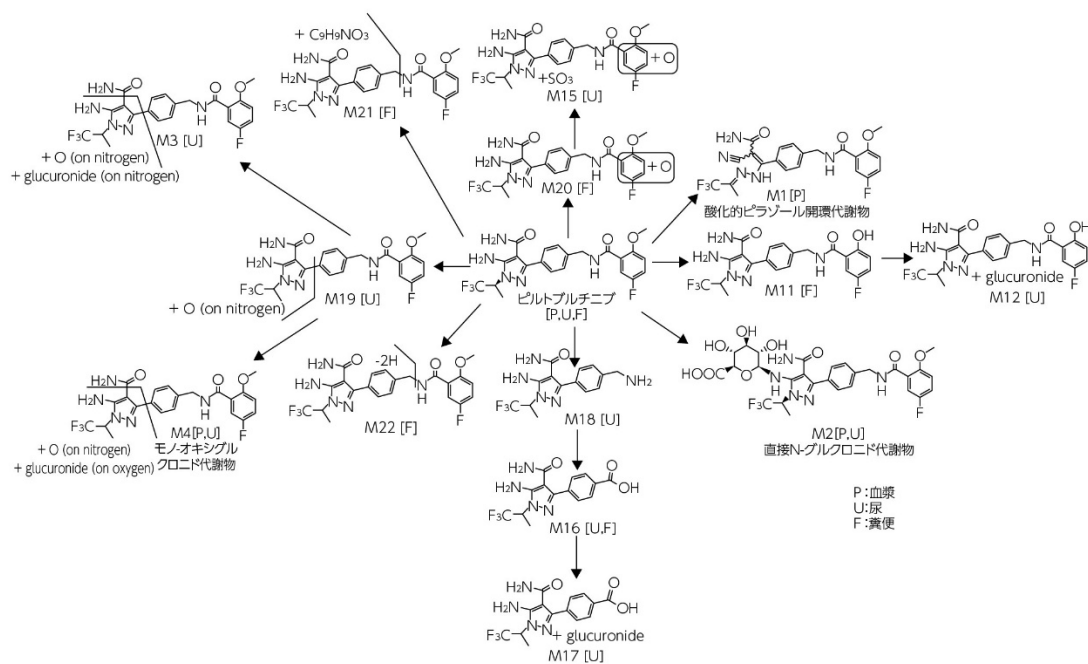


図 ピルトブルチニブの推定生体内代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)⁴⁸⁾

組み換えヒトシクロム P450(rCYPs) (rCYP1A2、rCYP2B6、rCYP2C8、rCYP2C9、rCYP2C19、rCYP2D6、rCYP2E1、rCYP2J2、rCYP3A4 及び rCYP3A5)とヒト肝ミクロソームを用いて、ピルトブルチニブの代謝に関連する CYP を特定し、ピルトブルチニブの代謝に対する CYP を介した肝クリアランスの寄与の程度を評価した。分析には、液体クロマトグラフータンデム型質量分析法(LC-MS/MS)を用いた。また、12 種類の rUGT パネル(UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15、UGT2B17)、並びにヒトの腸管、肝臓及び腎臓のミクロソームを用いてピルトブルチニブからピルトブルチニブの代謝物である M2 の生成に関わる UGT 酵素及び組織を特定した。M2 濃度の測定には LC-MS/MS を用いた。その結果、ピルトブルチニブは CYP3A4、UGT1A8 及び UGT1A9 により不活性代謝物に代謝されることが確認された。

(外国人データ)³⁶⁾

外国人健康成人 12 例を対象として、イトラコナゾール(強い CYP3A 阻害剤)及びリファンピシン(強い CYP3A 誘導剤)の反復経口投与が、ピルトブルチニブの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、ピルトブルチニブの AUC 及び C_{max} は、イトラコナゾール併用ではそれぞれ 49%及び 4%増加、リファンピシン併用では 71%及び 42%減少した。(「VII. 1. (4) 2) ①リファンピシン[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)」及び「VII. 1. (4) 2) ③イトラコナゾール[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)」の項参照)

2) 代謝酵素阻害 (*in vitro*)⁴⁹⁾

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A)の基質を用いて、各 CYP 分子種に対するピルトブルチニブの阻害作用及び時間依存的阻害作用を検討した。その結果、ピルトブルチニブは CYP2C8、2C9 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した。ピルトブルチニブは CYP2B6、2C19 及び 2D6 基質の代謝に対しても阻害作用を示したものの、検討された最高濃度(60 μM)における阻害率はそれぞれ 30%、51%及び 22%であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、ピルトブルチニブは明確な阻害作用を示さなかった。また、ピルトブルチニブは CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、ピルトブルチニブは明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

3) 代謝酵素誘導 (*in vitro*)⁴⁹⁾

ピルトブルチニブ存在下で、ヒト初代培養肝細胞を用いて CYP1A2、2B6、2C19、3A4 及び 3A5 の mRNA 発現量及び酵素活性、並びに CYP2C8、2C9 及び 2D6 の mRNA 発現量を検討した。その結果、ピルトブルチニブは CYP2B6、2C19 及び 3A4 並びに CYP3A5 の mRNA 発現に対して誘導作用、CYP2B6 及び 2C19 の酵素活性に対して誘導作用を示した。一方、その他の CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性に対して、ピルトブルチニブは明確な誘導作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁴⁵⁾

(*in vitro*)

ピルトブルチニブのヒト血漿中の主要代謝物である M1 の BTK に対する作用を放射性標識 ATP キナーゼアッセイで検討した結果、ATP が K_m 値に相当する濃度 のとき、M1 の IC_{50} 値は $5 \mu M$ を上回っていたことから、本代謝物は BTK 活性を阻害しないことが示された。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

7. 排泄⁴⁴⁾

(外国人データ)

外国人健康成人 4 例に¹⁴C-標識ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、投与量の 37.3% (未変化体 18.2% を含む) が糞便中に排泄され、57.0% (未変化体 10% を含む) が尿中に排泄された。投与された放射能の大部分 (90.8%) は、投与後 120 時間までに排泄物中に回収され、投与後 360 時間までの尿中及び糞中全体での放射能回収率の平均値は 94.3% であった。

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*)⁵⁰⁾

ピルトブルチニブは P-gp 及び BCRP の基質である。また、ピルトブルチニブは、P-gp 及び BCRP を阻害したが、臨床的に意味がある濃度で OAT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。

(外国人データ)^{38, 39)}

ピルトブルチニブと P-gp の基質であるジゴキシンを併用したときの、ジゴキシンの薬物動態への影響を評価した結果、ピルトブルチニブ 200 mg QD の反復投与により、ジゴキシンの AUC_{tau} は 35%、 C_{max} は 55% 増加し、腎クリアランスは 12% 低下した。この結果から、ピルトブルチニブが腎近位尿細管の P-gp を阻害していると考えられ、腸管の P-gp の阻害作用は弱いと考えられた。(「VII. 1. (4) 2) ③ジゴキシンの影響 [海外第 I 相試験 (LOXO-BTK-20021 試験)] (外国人データ)」の項参照)

また、ピルトブルチニブと、BCRP の基質であるロスバスタチンを併用したときの、ロスバスタチンの薬物動態への影響を評価した結果、ピルトブルチニブ 200 mg QD の反復投与により、ロスバスタチンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 140% 及び 146% 増加した。この結果から、ピルトブルチニブに BCRP の阻害作用があることが示唆された。(「VII. 1. (4) 2) ④ロスバスタチンに対する影響 [海外第 I 相試験 (J2N-MC-JZNW 試験)] (外国人データ)」の項参照)

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

9. 透析等による除去率

該当資料なし(透析患者における薬物動態は検討していない。)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害被験者での薬物動態[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20013 試験)](外国人データ)¹⁹⁾

腎機能正常被験者 (eGFR : ≥ 90 mL/min/1.73 m²)、重度の腎機能障害を有する被験者 (eGFR : < 30 mL/min/1.73 m²) 各 8 例を対象に、ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者に比べて重度の腎機能障害を有する被験者では、ピルトブルチニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 32% 及び 36% 高かった。また、重度の腎機能障害を有する被験者での t_{1/2} は 37.8 時間であり、腎機能正常被験者 (21.9 時間) に比べて長かった。ピルトブルチニブの C_{max} には、重度の腎機能障害による影響は認められなかった。非結合型ピルトブルチニブでも同様の結果が認められた。腎機能正常被験者と重度の腎機能障害を有する被験者の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータを比較した結果、非結合型ピルトブルチニブの AUC_{0-inf, u} 及び C_{max, u} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.34 及び 0.825 であった。なお、重度の腎機能障害がピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす影響が軽微であったため、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の登録を行わなかった。(「V. 5. (5) 1 海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20013 試験)(外国人データ)」の項参照)

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブ薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響評価

パラメータ	腎機能障害の程度	例数 ^{注)}	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比(90%CI)
AUC _{0-t, u} (ng·hr/mL)	正常(対照)	7	2960	1.31(0.998, 1.71)
	重度	7	3870	
AUC _{0-inf, u} (ng·hr/mL)	正常(対照)	7	3010	1.34(1.02, 1.77)
	重度	7	4040	
C _{max, u} (ng/mL)	正常(対照)	7	133	0.825(0.635, 1.07)
	重度	7	110	

注) 重度の腎機能障害を有する1例は、嘔吐のため解析から除外された。両群の比較は、1:1でマッチングし、実施した。

AUC_{0-t, u}: 0時間から最終定量可能時点までの非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf, u}: 0時間から無限時間まで外挿した非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積

(2) 肝機能障害被験者での薬物動態[海外第 I 相試験(LOXO-BTK-20012 試験)](外国人データ)²⁰⁾

肝機能正常被験者 14 例、軽度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 A) 8 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例、重度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 C) 6 例を対象に、ピルトブルチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、ピルトブルチニブの AUC (AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}) は、肝機能正常被験者に比べて、軽度の肝機能障害を有する被験者では同様であり、中等度の肝機能障害を有する被験者及び重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 15% 及び約 21% 減少した。またピルトブルチニブの C_{max} は、肝機能正常被験者に比べて、中等度の肝機能障害を有する被験者では同様であり、軽度の肝機能障害を有する被験者及び重度の肝機能障害を有する被験者で、それぞれ 20% 増加及び 24% 減少した。

ピルトブルチニブの非結合型分率は肝機能障害の重症度に伴い増加した。ピルトブルチニブの曝露量パラメータを非結合型分率で補正したとき、肝機能正常被験者と肝機能障害を有する被験者の非結合型ピルト

ブルチニブの曝露量に関する薬物動態パラメータ(AUC_{0-t,u}、AUC_{0-inf,u}及びC_{max,u})に明らかな差異は認められなかった。t_{max}の中央値は、肝機能障害を有する被験者と肝機能正常被験者の間で類似していた。t_{1/2}の幾何平均値は肝機能障害の重症度に伴ってわずかに短縮し、肝機能正常被験者よりも肝機能障害を有する被験者でピルトブルチニブのGL/Fがわずかに高かったことと一貫した。

肝機能正常被験者と肝機能障害を有する被験者の非結合型ピルトブルチニブの薬物動態パラメータを比較した結果、肝機能正常被験者に対する軽度の肝機能障害、中等度の肝機能障害、重度の肝機能障害を有する被験者の非結合型ピルトブルチニブのAUC_{0-inf}及びC_{max}の幾何平均値の比は、それぞれ1.16及び1.39、0.956及び1.11、1.05及び1.00であった。(「V. 5. (5) 2) 海外第I相試験(LOXO-BTK-20012試験)(外国人データ)」の項参照)

表 ピルトブルチニブ単回経口投与時の非結合型ピルトブルチニブ薬物動態パラメータに及ぼす肝機能障害の影響評価

パラメータ	肝機能障害の程度 ^{注1)}	例数 ^{注2)}	幾何最小二乗平均値	幾何平均値の比(90%CI)
AUC _{0-t,u} (ng・hr/mL)	正常(対照)	8	2330	1.16(0.856, 1.57)
	軽度	8	2710	
	正常(対照)	8	2530	0.953(0.723, 1.26)
	中等度	8	2410	
	正常(対照)	6	2310	1.04(0.791, 1.38)
	重度	6	2410	
AUC _{0-inf,u} (ng・hr/mL)	正常(対照)	8	2360	1.16(0.857, 1.58)
	軽度	8	2740	
	正常(対照)	8	2550	0.956(0.725, 1.26)
	中等度	8	2440	
	正常(対照)	6	2330	1.05(0.793, 1.38)
	重度	6	2440	
C _{max,u} (ng/mL)	正常(対照)	8	95.4	1.39(1.10, 1.77)
	軽度	8	133	
	正常(対照)	8	106	1.11(0.831, 1.48)
	中等度	8	118	
	正常(対照)	6	110	1.00(0.747, 1.35)
	重度	6	111	

注1) Child-Pugh分類、注2) 両群の比較は、1:1でマッチングし、実施した。
AUC_{0-t,u}:0時間から最終定量可能時点までの非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-inf,u}:0時間から無限時間まで外挿した非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(解説)

患者の安全確保及び適正使用の観点から設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、術前術後の 3～5 日程度は本剤の投与中断を考慮すること。[11.1.2 参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[11.1.3 参照]

(解説)

BRUIN-18001 試験においてこれらの事象が認められたため、検査及び観察の必要性について設定した。

8.1 消化管出血及び頭蓋内出血を含む重篤な副作用があらわれることがあり、出血による死亡例が報告されている。本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する場合は、術前術後の 3～5 日程度は本剤の投与の中断を考慮すること。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.2 本剤との因果関係が否定できない好中球減少症関連事象、血小板減少症関連事象、貧血関連事象及び発熱性好中球減少症は、280 例中それぞれ 32 例(11.4%)、19 例(6.8%)、19 例(6.8%)及び 2 例(0.7%)であった。好中球減少症、貧血、血小板減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の治療期間中は定期

的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること⁵¹⁾。[9.5 参照]

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、避妊ガイダンスに基づいて、妊娠可能な女性への注意喚起として設定した。

3 ヶ月間までの反復投与毒性試験において、雌雄生殖器への影響は認められなかった。（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

受胎能に関する試験は行っていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。生殖発生毒性試験(ラット)において、器官形成期の妊娠ラットに本剤を投与したところ臨床曝露量^{注)}に相当する用量で胎児体重の減少、胚胎児の死亡及び催奇形性(腎臓欠損・形態異常・位置異常・小型化、尿管欠損、卵巣位置異常、子宮形態異常、胸骨分節形態異常)が認められている⁵¹⁾。[9.4、9.6 参照]

注)臨床推奨用量を投与時の定常状態の AUC

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、器官形成期の妊娠ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量で胎児体重の減少、胚胎児死亡及び催奇形性(腎臓欠損・形態異常・位置異常・小型化、尿管欠損、卵巣位置異常、子宮形態異常、胸骨分節形態異常)が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起として設定した。（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

(解説)

本剤の乳汁中への移行、授乳された乳児への影響及び授乳産生への影響を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意喚起として設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験結果は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8、CYP2C19、CYP3A、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン エファビレンツ等 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン ダビガランエテキシラート エベロリムス等 [16.7.4参照]		本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン イマチニブ サラゾスルファピリジン等 [16.7.5参照]		本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール ジアゼパム ランソプラゾール等 [16.7.6参照]		本剤がCYP2C19を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤(経口剤) ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等 [16.7.7参照]		本剤が主に消化管におけるCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

これらの薬剤との併用により、本剤又は併用薬の血中濃度が上昇又は低下するおそれがあるため設定した。「VII. 1. (4) 2) ①リファンピシン[海外第I相試験(LOXO-BTK-20006 試験)](外国人データ)」、「VII. 1. (4) 2) ②レパグリニドに対する影響[海外第I相試験(LOXO-BTK-20016 試験)](外国人データ)」、「VII. 1. (4) 2) ③ジゴキシンに対する影響[海外第I相試験(LOXO-BTK-20021 試験)](外国人データ)」、「VII. 1. (4) 2) ④ロスバスタチンに対する影響[海外第I相試験(J2N-MC-JZNW 試験)](外国人データ)」、「VII. 1. (4) 2) ⑤オメプラゾール、カフェイン、S-ワルファリンに対する影響[海外第I相試験(LOXO-BTK-20010 試験)](外国人データ)」、「VII. 1. (4) 2) ⑥ミダゾラムに対する影響[海外第I相試験(LOXO-BTK-20008 試験)](外国人データ)」及び「VII. 1. (4) 2) ⑩中程度のCYP3A誘導剤(LOXO-305-DMPK-064 解析)」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

肺炎(3.6%)等があらわれることがある。

11.1.2 出血

消化管出血(0.7%)、頭蓋内出血(頻度不明)等の出血があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少症(11.4%)、血小板減少症(6.8%)、貧血(6.8%)、発熱性好中球減少症(0.7%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

(解説)

本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を企業中核データシート(CCDS)の記載を参考に設定した。なお、事象の頻度は国際共同第 I / II 相試験(BRUIIN-18001 試験)における MCL 患者及び国際共同第 III 相試験(BRUIIN-CLL-321 試験)における CLL/SLL 患者のうち、本剤を投与された患者のデータに基づき算出した。「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照) なお、BRUIIN-CLL-321 試験で、治験担当医師が選択した化学療法(idelalisib+リツキシマブの併用又はベンダムスチン+リツキシマブの併用)を受けたのち、クロスオーバーして本剤を投与された患者のデータは含めていない。

臨床試験における副作用発現時の対処法については「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

11.1.1 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.2 本剤投与中に異常が認められた場合は血小板減少症の有無を判断し、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。投与対象患者の選択においては、臨床試験における選択基準及び除外基準を参考に投与の可否を慎重に判断すること。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.3 本剤との因果関係が否定できない好中球減少症関連事象、血小板減少症関連事象、貧血関連事象及び発熱性好中球減少症は、280 例中それぞれ 32 例(11.4%)、19 例(6.8%)、19 例(6.8%)及び 2 例(0.7%)であった。本剤投与中に異常が認められた場合は、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
副作用分類	10%以上	5～10%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害		リンパ球増加症	
胃腸障害	下痢		悪心、腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		末梢性浮腫
感染及び寄生虫症			上気道感染、尿路感染
傷害、中毒及び処置合併症		挫傷	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛
神経系障害			頭痛
腎及び尿路障害			血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血
皮膚及び皮下組織障害		発疹	点状出血
心臓障害			心房細動、心房粗動
血管障害			血腫

(解説)

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

◆副作用頻度一覧表

BRUIN-18001 試験 (MSAS、N=164) 及び BRUIN-CLL-321 試験 (ピルトブルチニブ群の安全性解析対象集団、N=116) の併合解析

器官別大分類 基本語	Total (N=280)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
有害事象発現例数 (%)	165 (58.9)	63 (22.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (20.0)	6 (2.1)
疲労	42 (15.0)	5 (1.8)
発熱	7 (2.5)	0 (0.0)
無力症	5 (1.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (1.1)	0 (0.0)
悪寒	2 (0.7)	0 (0.0)
粘膜出血	2 (0.7)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)
小結節	1 (0.4)	1 (0.4)
浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)
腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	48 (17.1)	3 (1.1)
下痢	28 (10.0)	0 (0.0)
悪心	11 (3.9)	1 (0.4)
口内炎	7 (2.5)	1 (0.4)
便秘	6 (2.1)	0 (0.0)
腹痛	5 (1.8)	0 (0.0)
腹部膨満	3 (1.1)	0 (0.0)
消化不良	2 (0.7)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N=280)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
嘔吐	2 (0.7)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.4)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)
直腸出血	1 (0.4)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	47 (16.8)	29 (10.4)
好中球減少症	20 (7.1)	16 (5.7)
貧血	19 (6.8)	8 (2.9)
血小板減少症	7 (2.5)	3 (1.1)
白血球増加症	4 (1.4)	4 (1.4)
リンパ球増加症	3 (1.1)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)
白血球減少症	2 (0.7)	1 (0.4)
内出血発生の増加傾向	1 (0.4)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)
赤血球増加症	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	39 (13.9)	22 (7.9)
好中球数減少	14 (5.0)	13 (4.6)
血小板数減少	12 (4.3)	4 (1.4)
リンパ球数増加	8 (2.9)	4 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.8)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	4 (1.4)	0 (0.0)
白血球数減少	4 (1.4)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	3 (1.1)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.7)	0 (0.0)
リンパ球数減少	2 (0.7)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (0.7)	1 (0.4)
抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.4)	0 (0.0)
心電図QT延長	1 (0.4)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
グロブリン減少	1 (0.4)	0 (0.0)
リパーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	34 (12.1)	12 (4.3)
肺炎	10 (3.6)	8 (2.9)
上気道感染	8 (2.9)	0 (0.0)
尿路感染	6 (2.1)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.7)	1 (0.4)
膿疱性皮疹	2 (0.7)	0 (0.0)
四肢膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.4)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.4)	0 (0.0)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)
感染	1 (0.4)	1 (0.4)

器官別大分類 基本語	Total (N=280)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)
口腔感染	1 (0.4)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.4)	0 (0.0)
尿道炎	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	29 (10.4)	2 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	5 (1.8)	0 (0.0)
点状出血	4 (1.4)	0 (0.0)
発疹	4 (1.4)	1 (0.4)
そう痒症	3 (1.1)	0 (0.0)
脱毛症	2 (0.7)	0 (0.0)
水疱	2 (0.7)	0 (0.0)
斑状出血	2 (0.7)	0 (0.0)
多汗症	2 (0.7)	0 (0.0)
寝汗	2 (0.7)	0 (0.0)
紫斑	2 (0.7)	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚出血	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	28 (10.0)	1 (0.4)
筋肉痛	16 (5.7)	0 (0.0)
関節痛	6 (2.1)	0 (0.0)
筋痙縮	4 (1.4)	0 (0.0)
背部痛	3 (1.1)	0 (0.0)
側腹部痛	2 (0.7)	0 (0.0)
関節腫脹	2 (0.7)	0 (0.0)
峠径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.4)	0 (0.0)
頸部痛	1 (0.4)	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (9.3)	2 (0.7)
呼吸困難	16 (5.7)	1 (0.4)
咳嗽	11 (3.9)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	5 (1.8)	0 (0.0)
鼻出血	2 (0.7)	0 (0.0)
鼻閉	2 (0.7)	0 (0.0)
急性間質性肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)
喀血	1 (0.4)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.4)	0 (0.0)
胸水	1 (0.4)	1 (0.4)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N=280)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
気道うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	25 (8.9)	2 (0.7)
頭痛	11 (3.9)	1 (0.4)
錯感覚	5 (1.8)	1 (0.4)
浮動性めまい	4 (1.4)	0 (0.0)
感覚鈍麻	4 (1.4)	0 (0.0)
味覚不全	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	19 (6.8)	0 (0.0)
挫傷	18 (6.4)	0 (0.0)
転倒	1 (0.4)	0 (0.0)
ワクチン接種合併症	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害	10 (3.6)	2 (0.7)
心房細動	2 (0.7)	1 (0.4)
心不全	2 (0.7)	1 (0.4)
狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)
心房粗動	1 (0.4)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)
心膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)
心室固有調律	1 (0.4)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)
心室性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)
心室性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害	10 (3.6)	1 (0.4)
結膜出血	4 (1.4)	1 (0.4)
ドライアイ	3 (1.1)	0 (0.0)
霧視	2 (0.7)	0 (0.0)
眼出血	1 (0.4)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.4)	0 (0.0)
網膜出血	1 (0.4)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	8 (2.9)	0 (0.0)
高尿酸血症	4 (1.4)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.4)	0 (0.0)
脱水	1 (0.4)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	8 (2.9)	1 (0.4)
高血圧	3 (1.1)	0 (0.0)
低血圧	3 (1.1)	1 (0.4)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)
血腫	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害	3 (1.1)	0 (0.0)
低γグロブリン血症	2 (0.7)	0 (0.0)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (1.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N=280)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)
血尿	1 (0.4)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	2 (0.7)	0 (0.0)
不眠症	2 (0.7)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0 (0.0)
前耳介嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.4)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	1 (0.4)
胆嚢炎	1 (0.4)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.4)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0 (0.0)
陰茎静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)

事象名: MedDRA/J ver26.0

データカットオフ: 2023年8月29日 (BRUIN-CLL-321 試験)、2022年1月31日 (BRUIN-180011 試験)

MSAS = MCL Safety Analysis Set

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP の誤飲対策について注意喚起するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。

(解説)

臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告があるため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(イヌ)において、臨床曝露量未満に相当する用量で角膜への影響(角膜混濁、上皮単細胞壊死、びらん、潰瘍等)が認められている⁵¹⁾。

(解説)

反復投与毒性試験(イヌ)において、臨床曝露量未満に相当する用量で角膜への影響(角膜混濁、上皮単細胞壊死、びらん、潰瘍等)が認められているため設定した。(「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁾

In vitro hERG(ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)試験、イヌを用いた単回投与心血管系安全性薬理試験、並びにラット及びイヌを用いた安全性薬理評価(心血管系、呼吸系及び中枢神経系)を組み込んだ反復投与毒性試験を実施した。

試験項目	動物種/系統 (性別及び動物数)	投与期間/ 投与経路	投与量 又は濃度	結果
心血管系				
hERGチャンネル電流	hERGチャンネル発現 ヒトHEK293細胞株 (n=3/群)	<i>in vitro</i>	0、3、10、30、100 μ M	hERGチャンネルを阻害し、 そのIC ₅₀ 値は32 μ M (15 μ g/mL)であった。
心電図、心拍数、 血圧	イヌ/ビーグル (雄4/群)	単回経口投与	0、5、20、60 mg/kg	影響なし NOEL=60 mg/kg
心電図、心拍数、 血圧	イヌ/ビーグル (雌雄各5/群)	BID、28日間 反復経口投与	0、10/5 ^a 、30/10 ^b 、 90/60 ^c mg/kg	30/10 mg/kg投与群で QTc延長(6.3%)が認めら れた。
心電図、心拍数	イヌ/ビーグル (雌雄各4/群)	BID、15週間 反復経口投与	0、0.5、2.5、5 mg/kg	影響なし
呼吸系				
呼吸数	イヌ/ビーグル (雌雄各5/群)	BID、28日間 反復経口投与	0、10/5 ^a 、30/10 ^b 、 90/60 ^c mg/kg	影響なし
中枢神経系				
機能観察総合評 価法、自発運動量	ラット/ Sprague Dawley (雌雄各15/群)	BID、28日間 反復経口投与	雄:0、50、150、500 mg/kg 雌:0、20、60、175 mg/kg	影響なし

BID: 1日2回、HEK293細胞: ヒト胎児腎細胞、hERG: ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子、NOEL: 無影響量

a 30/10 mg/kg投与群の用量を10/5 mg/kg投与群の開始用量と同じ用量まで減量したため、十分な曝露量比を維持するため、11日目の午前投与から5 mg/kg BIDに減量した。

b 一般状態の変化が認められたため、12日目の午後投与から10 mg/kg BIDに減量した。

c 一般状態の変化が認められたため、6日目の午前投与から60 mg/kg BIDに減量した。

(3) その他の薬理試験¹⁾

ピルトブルチニブの潜在的オフターゲット活性を検出する目的で、膜貫通型及び可溶性受容体、イオンチャンネル、モノアミントランスポーター及び酵素を含む 44 種類の標的に対し、放射性リガンド結合アッセイ並びに酵素及び取込みアッセイを用いて評価した。ピルトブルチニブは 1 μ M の濃度で評価した。その結果、評価した受容体及び酵素に対する 50%以上の結合又は明らかな阻害活性は認められなかった。

2. 毒性試験⁵¹⁾

(1) 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性試験は実施しておらず、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における初回投与後の結果並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験の結果に基づき、本剤の急性毒性及び概略の致死量を評価した。ラットにおける急性症状としてラットを用いた *in vivo* 小核試験において粗毛及び立毛が認められ、イヌにおいて急性症状は認められなかった。以上より、経口投与における概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 2,000 mg/kg 超及び 90 mg/kg 超と判断した。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 28 日間及び 3 ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。ラット及びイヌに共通した主な異常所見として、リンパ系器官及び組織のリンパ球減少、T 細胞依存性抗体反応低下、並びに赤血球数低値が認められた。また、ラットでは脾臓の出血、炎症、腺房萎縮等、イヌでは消化管及び肺の炎症・出血、角膜混濁、びらん、潰瘍等が認められた。

ラットを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験における無毒性量は雄で 100 mg/kg/日、雌で 600 mg/kg/日と判断し、当該用量を反復投与したときの本剤の曝露量 (AUC_{0-24}) は、19,100 ng·hr/mL (雄) 及び 369,000 ng·hr/mL (雌) であり、臨床曝露量*と比較して、雄で 1 倍未満及び雌で 4 倍であった。イヌを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験における無毒性量は 5 mg/kg/日と判断し、当該用量を反復投与したときの本剤の曝露量 (AUC_{0-24}) は 15,600 ng·hr/mL であり、臨床曝露量*と比較して 1 倍未満であった。

* 国際共同第 I/II 相試験 (BRUIN-18001 試験) において、MCL 患者等に本剤 200 mg QD を投与した際の母集団薬物動態解析に基づく本剤の定常状態における AUC_{0-24} (91,300 ng·hr/mL)

表 反復投与毒性試験

動物種/ 系統 (n/群)	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量
ラット/ Sprague Dawley (雌雄各 15)	経口	28 日間 + 回復 28 日間	雄: 0*1、100、 300、1,000 雌: 0*1、40、 120、350	<p>≥100(雄)/40(雌): 血中カリウム低値、血中 ALT 高値、脾臓重量低値、腸管膜リンパ節赤血球貪食・洞内赤血球、脾臓出血・混合細胞性炎症・腺房萎縮・線維化・色素沈着(雌雄)、体重増加量低値(雄)</p> <p>≥300(雄)/120(雌): 脾臓白脾髄リンパ球減少(雌雄)、体重低値(雄)、血中クロール高値、血中総タンパク低値(雌)</p> <p>1,000/350: 摂餌量低値(雄)、赤血球数・白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数低値、腸管膜リンパ節リンパ球減少(雌)</p> <p>回復期間終了後: 回復性あり</p>	雄: 1,000 雌: 350
ラット/ Sprague Dawley (雌雄各 10)	経口	3 カ月間	雄: 0*1、100、 1,000 雌: 0*1、120、 600	<p>≥100(雄)/120(雌): 血中クレアチンキナーゼ・カリウム低値、脾臓重量低値・リンパ球数低値・細胞密度低下、血中・脾臓 B 細胞相対比率低値・T 細胞相対比率高値、T 細胞依存性抗体反応低下、リンパ節赤血球貪食、脾臓出血・腺房及びランゲルハンス島炎症・腺房萎縮・線維化・色素沈着(雌雄)、血中グロブリン低値、A/G 比高値、脾臓腺房混合細胞性炎症(雌)</p> <p>1,000(雄)/600(雌): 血中総ビリルビン高値(雌雄)、体重低値、体重増加量低値、血中グロブリン低値、脾臓小型化、脾臓血管・血管周囲炎症(雄)、血中尿素窒素・総タンパク低値(雌)</p>	雄: 100 雌: 600
イヌ/ ビーグル (雌雄各 5)	経口	28 日間 + 回復 28 日間	雌雄: 0*1、 20/10*2、 60/20*2、 180/120*3	<p>死亡又は屠殺例 180: 雄 5/5 例、雌 5/5 例 脱水、体温上昇、粘液便、赤色便、体重・体重増加量・摂餌量低値、白血球数・血小板数低値、血中アルブミン低値、腸管膜リンパ節リンパ球減少、肺赤色化・混合細胞性炎症・出血、直腸混合細胞性炎症(雌雄)、盲腸赤色化・混合細胞性炎症・壊死・出血、骨髓細胞密度低下、直腸出血(雄)、活動性低下、肺隆起部位、結腸混合細胞性炎症・壊死・出血・腸重積(雌)</p> <p>生存例 ≥20: 血中フィブリノゲン・コレステロール高値、リンパ球数低値、脾臓白脾髄・腸管関連リンパ組織リンパ球減少、リンパ節赤血球貪食・洞内赤血球・混合細胞浸潤(雌雄)、赤血球数低値、胸腺リンパ球減少(雄) ≥60: 嘔吐、無形便、好中球数・単球数低値(雌雄)、活動性低下(雄)、赤血球数・好酸球数低値、胸腺リンパ球減少(雌)</p> <p>回復期間終了後: 回復性あり</p>	20/10*2
イヌ/ ビーグル (雌雄各 4)	経口	3 カ月間	0*1、1、5、 10	<p>≥1: 血中 B 細胞絶対数及び相対比率低値・T 細胞絶対数及び相対比率高値、T 細胞依存性抗体反応低下、腸管関連リンパ組織リンパ系細胞密度低下(雌雄)、血中無機リン低値(雄)</p> <p>≥5: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、腸管膜リンパ節リンパ系細胞密度低下(雌)</p> <p>10: 腸管膜リンパ節リンパ系細胞密度低下、角膜混濁・上皮有糸分裂増加・上皮過形成・上皮単細胞壊死・びらん・潰瘍・間質線維化・間質混合細胞浸潤(雄)、血中アルブミン・総タンパク低値(雌)</p>	5

*1: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液、*2: 一般状態の悪化により投与 12 日目から 60 mg/kg 群を 20 mg/kg/日に減量したことを考慮し、投与 11 日目から 20 mg/kg 群を 10 mg/kg/日に減量、*3: 一般状態の悪化により投与 6 日目から 120 mg/kg/日に減量したが、忍容性が認められず投与 13 日目に全例屠殺

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験を実施した。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験において異数性誘発性に起因すると考えられる小核誘発性が認められたものの、ラットを用いた *in vivo* 小核試験の結果は陰性であったこと等から、本剤の遺伝毒性の懸念は低いと考えられた。

表 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	S9 -	0* ¹ 、33.3、100、333、1,000、3,333、5,000 μ g/plate	陰性	
		S9 +	0* ¹ 、33.3、100、333、1,000、3,333、5,000 μ g/plate		
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9 - (4 時間)	0* ¹ 、50、120、150 μ g/mL	陽性
			S9 - (24 時間)	0* ¹ 、5、12、16 μ g/mL	陽性
			S9 + (4 時間)	0* ¹ 、50、100、225 μ g/mL	陽性
			S9 - (24 時間)	0* ¹ 、1.25、2.5、5.0、12、16 μ g/mL	陽性* ³
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット(Sprague Dawley)、 単回経口、骨髄	0* ² 、250、500、1,000、2,000 mg/kg	陰性	

*1:ジメチルスルホキシド、*2:0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液、*3:FISH 法において、小核のセントロメア染色が高頻度で認められた。

(4) がん原性試験

本剤は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験を実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験を実施した。胎児に対する毒性所見として、腎臓、尿路、卵巣、子宮及び骨格の奇形、並びに腎臓、尿路及び骨格の変異が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験における無毒性量は 150 mg/kg/日と判断し、当該用量を反復投与したときの本剤の曝露量(AUC₀₋₂₄)は 106,000 ng·hr/mL であり、臨床曝露量*と比較して 1.2 倍であった。

表 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量
胚・胎児発生に関する予備試験	雌 ラット/ Sprague Dawley	経口	妊娠 6～ 17 日	0*1、50、 150、750、 1,000	母動物 1,000: なし 胚・胎児 ≥ 750: 胎児体重低値、腎臓形態異常*2・小型化*2・ 乳頭欠損*3・乳頭小型化*3、尿管拡張*3 750: 腎臓位置異常*2 1,000: 全胚吸収、早期吸収胚数・後期吸収胚数・ 総吸収胚数・着床後胚損失率高値、腎臓欠損*2、 尿管欠損*2、卵巣位置異常*2、子宮形態異常*2、胸 骨分節形態異常*2、腰椎弓分離骨化部位*3	母動物 (一般毒性): 1,000 胚・胎児: 150

*1: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液、*2: 奇形所見、*3: 変異所見

* 国際共同第 I/II 相試験 (BRUIN-18001 試験) において、MCL 患者等に本剤 200 mg QD を投与した際の母集団薬物動態解析に基づく本剤の定常状態における AUC_{0-24} (91,300 ng·hr/mL)

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

1) 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験を実施した。当該試験成績から、本剤は光毒性を示さないと考えられた。

表 光安全性試験

試験系	試験方法	結果
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*、0.100、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100、 178 μ g/mL で 90 分処理の後、UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (25 J/cm ²) を 30 分照射	光刺激係数: 算出できない 平均光作用: -0.04、0.013 光毒性なし

*: ジメチルスルホキシド

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ジャイパーカ[®]錠 50 mg、ジャイパーカ[®]錠 100 mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ピルトブルチニブ 劇薬

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: 有り

くすりのしおり: 有り

その他患者向け資材: 有り

ジャイパーカで治療を始める方へ

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2023年1月27日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジャイパーカ [®] 錠 50 mg	2024年6月24日	30600AMX00143	2024年8月15日	2024年8月21日
ジャイパーカ [®] 錠 100 mg	2024年6月24日	30600AMX00144	2024年8月15日	2024年8月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

2025 年 9 月 19 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年:2024 年 6 月 24 日~2032 年 6 月 23 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジャイパーカ [®] 錠 50 mg	4291084F1027	4291084F1027	1297157010101	622971501
ジャイパーカ [®] 錠 100 mg	4291084F2023	4291084F2023	1297164010101	622971601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | PMID |
|---|------------|
| 1) 社内資料:ピルトブルチニブの薬理試験(2024年6月24日承認、CTD2.6.2) | |
| 2) Gomez EB, et al. Blood. 2023; 142(1):62-72. | (36796019) |
| 3) Weber ANR, et al. Front Immunol. 2017; 8:1454. | (29167667) |
| 4) Ponader S, et al. J Clin Oncol. 2014;32(17): 1830-1839. | (24778403) |
| 5) Rai S, et al. Adv Ther. 2022; 39(10):4792-4807. | (35984628) |
| 6) 日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版; 金原出版; 2023, p266-269. | |
| 7) Eichhorst B, et al. Ann Oncol. 2015; 26(Suppl5): v78-84. | (26314781) |
| 8) Zelenetz AD, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2015; 13: 326-362. | (25736010) |
| 9) Wierda WG, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2024; 22: 175-204. | (38626800) |
| 10) Chiorazzi N, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021; 11: a035220. | (32229611) |
| 11) Woyach JA, et al. Blood. 2015; 126: 471-477. | (26065659) |
| 12) Maddocks KJ, et al. JAMA Oncol. 2015; 1: 80-87. | (26182309) |
| 13) 社内資料:外国人健康被験者を対象としたピルトブルチニブの第 I 相試験(LOXO-BTK-20017 試験) | |
| 14) 社内資料:ピルトブルチニブの QT/QTc 評価(LOXO-BTK-20011 試験) | |
| 15) 社内資料:ピルトブルチニブの第 I/II 相試験(LOXO-BTK-18001 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.16、審査報告書) | |
| 16) Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 2014; 32(27):3059-3068. | (25113753) |
| 17) 社内資料 ピルトブルチニブの第 III 相試験(BRUI-CLL-321 試験)(2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2) | |
| 18) Hallek M, et al. Blood. 2018; 131: 2745-2760. | (29540348) |
| 19) 社内資料:様々な重症度の腎機能障害を有する被験者におけるピルトブルチニブの薬物動態(LOXO-BTK-20013 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.8) | |
| 20) 社内資料:様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるピルトブルチニブの薬物動態(LOXO-BTK-20012 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.7) | |
| 21) Wen T, et al. Leukemia. 2021; 35(2):312-332. | (33122850) |
| 22) Wang E, et al. N Engl J Med. 2022; 386(8):735-743. | (35196427) |
| 23) Schultze MD, et al. Ann Pharmacother. 2024[Epub ahead of print]. | (38235739) |
| 24) Lineweaver H, et al. J Am Chem Soc. 1934; 56(3):658-666. | |
| 25) Park H, et al. Immunity. 1996; 4(5):515-525. | (8630736) |
| 26) Kitanaka A, et al. Blood. 1998; 91(3):940-948. | (9446655) |
| 27) Treanor B. Immunology. 2012; 136(1):21-27. | (22269039) |
| 28) Haerzschel A, et al. Ann Hematol. 2016; 95(12):1979-1988. | (27542958) |
| 29) Estupiñán HY, et al. Front Cell Dev Biol. 2021; 9:630942. | (33777941) |
| 30) Davis RE, et al. Nature. 2010; 463(7277):88-92. | (20054396) |
| 31) Rauert-Wunderlich H, et al. Br J Haematol. 2016; 173(3):394-403. | (26914495) |
| 32) 社内資料:健康被験者と血液悪性腫瘍患者でのピルトブルチニブの薬物動態(2024年6月24日承認、CTD2.7.2.1.2.1) | |
| 33) 社内資料:日本人の血液悪性腫瘍患者でのピルトブルチニブの薬物動態(2024年6月24日承認、CTD2.7.2.3.2.3.1) | |

- 34) 社内資料:ピルトブルチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響(LOXO-BTK-20009 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.4)
- 35) 社内資料:ピルトブルチニブ薬物動態に及ぼす食事の影響及びオメプラゾールとの相互作用(LOXO-BTK-20014 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 36) 社内資料:ピルトブルチニブとイトラコナゾール及びリファンピシンの相互作用(LOXO-BTK-20006 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.9)
- 37) 社内資料:ピルトブルチニブとレパグリニドの相互作用(LOXO-BTK-20016 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.12)
- 38) 社内資料:ピルトブルチニブとジゴキシンの相互作用(LOXO-BTK-20021 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.13)
- 39) 社内資料:ピルトブルチニブとロスバスタチンの相互作用(J2N-MC-JZNW 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.14)
- 40) 社内資料:ピルトブルチニブとプローブ薬カクテルの相互作用(LOXO-BTK-20010 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.11)
- 41) 社内資料:ピルトブルチニブとミダゾラムの相互作用(LOXO-BTK-20008 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.10)
- 42) 社内資料:ピルトブルチニブの生理学的薬物動態解析(LOXO-305-DMPK-064 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.2.2.4.3、審査報告書)
- 43) 社内資料:ピルトブルチニブの母集団薬物動態解析(LOXO-305-DMPK-081 解析)
- 44) 社内資料:ピルトブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験(LOXO-BTK-20007 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 45) 社内資料:ピルトブルチニブの非臨床薬物動態試験
- 46) 社内資料:ピルトブルチニブのヒト血液中/血漿中濃度比(LOXO-305-DMPK-009 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)
- 47) 社内資料:ピルトブルチニブのヒト血漿蛋白結合率(LOXO-305-DMPK-060 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.2.2.1.1.3)
- 48) 社内資料:ピルトブルチニブの代謝(LOXO-305-DMPK-040 試験、LOXO-305-DMPK-065 試験)(2024年6月24日承認、CTD2.7.2.2.1.2.2、2.7.2.2.1.2.3)
- 49) 社内資料:ピルトブルチニブとヒト肝マイクロソームの相互作用
- 50) 社内資料:ピルトブルチニブと薬物トランスポーターの相互作用
- 51) 社内資料:ピルトブルチニブの毒性試験(2024年6月24日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

○他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

○他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

【用法及び用量】

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

外国における発売状況(2025年8月)

国名	米国												
販売名	JAYPIRCA												
会社名	Eli Lilly and Company												
承認年月日	2023年1月27日												
剤形	Film-coated tablets (50 mg, 100 mg)												
含量	50 mg: blue, arc-triangle shaped, film-coated tablet 100 mg: blue, round, film-coated tablet												
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Mantle Cell Lymphoma JAYPIRCA[®] is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor.</p> <p>1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma JAYPIRCA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor.</p>												
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Recommended Dosage The recommended dosage of JAYPIRCA is 200 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Advise patients of the following: • Swallow tablets whole with water. Do not cut, crush, or chew tablets. • Take JAYPIRCA at the same time each day. JAYPIRCA may be taken with or without food. • If a dose of JAYPIRCA is missed by more than 12 hours, do not make up the dose and take the next dose as scheduled.</p> <p>2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions Recommended dosage modifications of JAYPIRCA for adverse reactions are presented in Table 1 [<i>see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, and 5.4)</i>].</p> <p style="text-align: center;">Table 1: Recommended Dosage Modification of JAYPIRCA for Adverse Reactions</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Adverse Reaction</th> <th>Occurrences Requiring Dosage Modification</th> <th>Modification (Starting Dosage: 200 mg once daily)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4"> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 or greater non-hematologic toxicity^a • Absolute neutrophil count < 1 to 0.5x10⁹/L with fever and/or infection • Absolute neutrophil count < 0.5x10⁹/L lasting 7 or more days • Platelet count < 50 to 25x10⁹/L with bleeding • Platelet count < 25x10⁹/L </td> <td>First occurrence</td> <td>Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at original dosage (200 mg once daily)^a.</td> </tr> <tr> <td>Second occurrence</td> <td>Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 100 mg once daily.</td> </tr> <tr> <td>Third occurrence</td> <td>Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 50 mg once daily.</td> </tr> <tr> <td>Fourth occurrence</td> <td>Discontinue JAYPIRCA.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dose modification is not recommended for asymptomatic lymphocytosis. Asymptomatic lipase increase may not necessarily warrant dose modification. ^a Evaluate the benefit-risk before resuming treatment at the same dose for a Grade 4 non-hematological toxicity.</p> <p>2.3 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment For patients with severe renal impairment (eGFR 15–29 mL/min), reduce the JAYPIRCA dose to 100 mg once daily if the current dose is 200 mg once daily otherwise reduce the dose by 50 mg. If the current dosage is 50 mg once daily, discontinue JAYPIRCA [<i>see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. No dosage adjustment of JAYPIRCA is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (eGFR 30–89 mL/min).</p> <p>2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A Inhibitors Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors with JAYPIRCA [<i>see Drug Interactions (7.1), Clinical</i></p>	Adverse Reaction	Occurrences Requiring Dosage Modification	Modification (Starting Dosage: 200 mg once daily)	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 or greater non-hematologic toxicity^a • Absolute neutrophil count < 1 to 0.5x10⁹/L with fever and/or infection • Absolute neutrophil count < 0.5x10⁹/L lasting 7 or more days • Platelet count < 50 to 25x10⁹/L with bleeding • Platelet count < 25x10⁹/L 	First occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at original dosage (200 mg once daily) ^a .	Second occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 100 mg once daily.	Third occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 50 mg once daily.	Fourth occurrence	Discontinue JAYPIRCA.
Adverse Reaction	Occurrences Requiring Dosage Modification	Modification (Starting Dosage: 200 mg once daily)											
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 or greater non-hematologic toxicity^a • Absolute neutrophil count < 1 to 0.5x10⁹/L with fever and/or infection • Absolute neutrophil count < 0.5x10⁹/L lasting 7 or more days • Platelet count < 50 to 25x10⁹/L with bleeding • Platelet count < 25x10⁹/L 	First occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at original dosage (200 mg once daily) ^a .											
	Second occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 100 mg once daily.											
	Third occurrence	Interrupt JAYPIRCA until recovery to Grade 1 or baseline; restart at 50 mg once daily.											
	Fourth occurrence	Discontinue JAYPIRCA.											

用法及び用量 (続き)	<p><i>Pharmacology (12.3)</i>. If concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the JAYPIRCA dose by 50 mg. If the current dosage is 50 mg once daily, interrupt JAYPIRCA treatment for the duration of strong CYP3A inhibitor use. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor for 5 half-lives, resume the JAYPIRCA dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A inhibitor.</p> <p>2.5 Dosage Modifications for Concomitant Use with CYP3A Inducers Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A inducers with JAYPIRCA [<i>see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. If concomitant use with moderate CYP3A inducers is unavoidable and the current dosage of JAYPIRCA is 200 mg once daily, increase the dose to 300 mg. If the current dosage is 50 mg or 100 mg once daily, increase the dose by 50 mg.</p>
----------------	--

国名	欧州
販売名	Jaypirca 50 mg film-coated tablets Jaypirca 100 mg film-coated tablets
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
承認年月日	2023年10月30日
剤形	Film-coated tablets (50 mg, 100 mg)
含量	50 mg: blue, arc-triangle shaped, film-coated tablet 100 mg: blue, round, film-coated tablet
効能又は効果	<p>Jaypirca as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have been previously treated with a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor.</p> <p>Jaypirca as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have been previously treated with a BTK inhibitor.</p>
用法及び用量	<p>Jaypirca therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in the use of anticancer therapies.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose is 200 mg pirtobrutinib once daily (QD).</p> <p>Jaypirca dosing should be interrupted until recovery to Grade 1 or baseline when the patient experiences the following event:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Grade 3 neutropenia with fever and/or infection · Grade 4 neutropenia lasting ≥ 7 days · Grade 3 thrombocytopenia with bleeding · Grade 4 thrombocytopenia · Grade 3 or 4 non-haematologic toxicity <p>Asymptomatic lymphocytosis is not regarded as an adverse reaction, and patients experiencing this event should continue taking Jaypirca.</p> <p>In the clinical studies, adverse events in a limited number of patients were managed by dose reduction (see section 5.1).</p> <p>Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p><i>Missed dose</i> If more than 12 hours have passed after a patient has missed a dose, the patient should be instructed to take the next dose at its scheduled time; an additional dose should not be taken. If vomiting occurs, the patient should not take an additional dose but continue with the next scheduled dose.</p> <p><u>Method of administration</u> Jaypirca is for oral use.</p> <p>The tablet should be swallowed whole with a glass of water to ensure consistent performance (patients should not chew, crush, or split tablets before swallowing) and can be taken with or without food. Patients should take the dose at approximately the same time every day.</p>

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること⁴³⁾。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。生殖発生毒性試験(ラット)において、器官形成期の妊娠ラットに本剤を投与したところ臨床曝露量^{注)}に相当する用量で胎児体重の減少、胚胎児の死亡及び催奇形性(腎臓欠損・形態異常・位置異常・小型化、尿管欠損、卵巣位置異常、子宮形態異常、胸骨分節形態異常)が認められている⁴³⁾。[9.4、9.6 参照]

注)臨床推奨用量を投与時の定常状態の AUC

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年6月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies, JAYPIRCA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on JAYPIRCA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. In an animal reproduction study, administration of pirtobrutinib to pregnant rats during organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including structural abnormalities, altered fetal growth, and embryo-fetal mortality, at maternal exposures approximately 3-times those in patients at the recommended daily dose of 200 mg (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In an embryo-fetal development study in rats, pregnant animals were administered oral doses of pirtobrutinib at up to 500 mg/kg twice daily during the period of organogenesis. Doses \geq 375 mg/kg twice daily caused decreased fetal body weights and increased incidence of malformations and variations in the urinary tract (including absent or abnormal ureters and kidneys), reproductive tract (malpositioned ovaries and misshapen uterus), and bone (misshapen sternbrae). At 500 mg/kg twice daily, total resorption was observed. At 375 mg/kg twice daily in rats, the maternal systemic exposures (AUC) were approximately 3 times the human exposure at 200 mg once daily.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of pirtobrutinib in human milk or the effects on the breastfed child or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose.</p>

	<p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential Based on findings from animal studies, JAYPIRCA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating JAYPIRCA.</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with JAYPIRCA and for one week after the last dose.</p>
<p>欧州のSPC (2025年4月)</p>	<p><u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u> Based on findings in animals and the genotoxicity of pirtobrutinib (see section 5.3), pirtobrutinib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for 5 weeks after the last dose of Jaypirca. Men are advised to use an effective method of contraception and not father a child during treatment and for 3 months after the last dose of Jaypirca (see section 4.4).</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data from the use of Jaypirca in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Jaypirca should not be used during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether pirtobrutinib is excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Jaypirca and for one week after the last dose of Jaypirca.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effect of pirtobrutinib on human fertility.</p>

<小児等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2024年6月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of JAYPIRCA have not been established in pediatric patients.</p>
<p>欧州のSPC (2025年4月)</p>	<p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Jaypirca in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・患者向け資料: ジャイパーカで治療を始める方へ

