

## 審査報告書

平成 30 年 4 月 26 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] イムブルピカカプセル 140 mg  
[一 般 名] イブルチニブ  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 11 月 21 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有するカプセル剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 339 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号)  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の未治療の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

1. ~~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)
2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

(取消線部削除)

### [用法及び用量]

1. ~~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)  
通常、成人にはイブルチニブとして 420 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. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫  
通常、成人にはイブルチニブとして 560 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。

(取消線部削除)

[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。

## 審査報告(1)

平成30年3月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] イムブルピカカプセル 140 mg
- [一般名] イブルチニブ
- [申請者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成29年11月21日
- [剤形・含量] 1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有するカプセル剤
- [申請時の効能・効果] 1. 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）  
2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫  
(取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] 1. 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）  
通常、成人にはイブルチニブとして 420 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. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫  
通常、成人にはイブルチニブとして 560 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。  
(取消線部削除)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....21

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

CLL、SLL等の多くのB細胞性腫瘍の発症、増殖及び進展にBCRシグナル伝達経路が関与している (Nat Immunol 2011; 12: 933-40等)。また、B細胞に発現するケモカイン受容体 (CXCR4、CXCR5等) を介するシグナル伝達経路は、B細胞の遊走、接着及びホーミングに関与している (Immunity 2007; 26: 93-104)。

本薬は、米国 Celera Genomics 社により創製された、B細胞に発現する BCR 及びケモカイン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示す低分子化合物である。本薬は、BTK の活性部位である 481 番目のシステイン残基と共有結合し、BTK 活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると推測されている。

本邦において、本薬は、2016年3月に「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）」、2016年12月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

未治療のCLL/SLLに対する本薬の臨床開発として、海外において、米国Pharmacyclics社により、未治療のCLL/SLL患者を対象とした第Ⅲ相試験（1115試験）が2013年3月から実施された。

米国では、1115試験を主要な臨床試験成績として、2015年9月に本薬の未治療のCLLに関する承認申請が行われ、2016年3月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).」を効能・効果として承認された。その後、PCI-32765CLL3001試験<sup>1)</sup>を主要な臨床試験成績として、2015年11月に本薬のSLLに関する承認申請が行われ、2016年5月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL).」に効能・効果に変更された。EUでは、1115試験を主要な臨床試験成績として、2015年10月に本薬の未治療のCLLに関する承認申請が行われ、2016年5月に「IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).」を効能・効果として承認された。

なお、2018年2月時点において、本薬は、未治療CLL/SLLに関する効能・効果にて、75の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（1001試験）が2015年6月から実施された。

今般、1115試験及び1001試験を主要な試験成績として、未治療のCLL/SLLに係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2014年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(26薬)第339号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

<sup>1)</sup> 再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした本薬、ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用投与の海外第Ⅲ相試験

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬物動態試験に関する資料」として、本薬の代謝に関する試験成績が提出されており、当該資料に基づき、本薬の *in vitro* 代謝について考察されている。

機構は、提出された資料から、本薬の代謝に関する申請者の考察は初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験成績については、初回承認時等に評価済みであるとされている。本申請において、ヒトにおける主要代謝物である M21（末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体）及び M34（ピペリジン環の酸化的開環及び第一級アルコールへの還元体）の生成が確認された代謝活性化系による、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、陰性の結果が得られた。

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する新たな問題は認められていないと判断した。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 6.1 臨床薬理試験

健康成人における本薬の PK は、本薬単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時について検討された。

##### 6.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.1 : 1005 試験<2016 年 2 月～3 月>）

健康成人 20 例（PK 解析対象は 20 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 560 mg QD を第 1 及び 7 日目に経口投与するとともに、オメプラゾール 40 mg QD を第 3～7 日目に経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.3750 [0.2635, 0.5338] 及び 0.9249 [0.7784, 1.0990] であり、オメプラゾールとの併用により本薬の  $AUC_{last}$  に対する明確な影響は認められなかった一方で、 $C_{max}$  は低値を示した。しかしながら、以下の点等を考慮すると、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

- CLL/SLL 患者に本薬 420 mg QD を反復経口投与した臨床試験<sup>2)</sup> 及び MCL 患者に本薬 560 mg QD を反復経口投与した臨床試験<sup>3)</sup> の成績に基づき、CLL/SLL 患者及び MCL 患者における C<sub>max</sub> のそれぞれの四分位点で 4 群に分割し、各曝露量群の奏効率を比較した。その結果、CLL/SLL 患者及び MCL 患者における奏効率は、各曝露量群 (C<sub>max</sub> (ng/mL) の範囲 : CLL/SLL 患者では 6.64 以上 49.35 以下、49.35 超 77 以下、77 超 129 以下、及び 129 超 702 以下、MCL 患者では 7.1 以上 56.85 以下、56.85 超 99.9 以下、99.9 超 156 以下、及び 156 超 598 以下) の間で明確な差異は認められなかったこと。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の PK に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1001	I	未治療の CLL/SLL	8	本薬 420 mg QD を経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	1115	III	未治療の CLL/SLL	273 ①137 ②136	①本薬 420 mg QD を経口投与 ②CLB 0.5 mg/kg Q2W を経口投与	有効性 安全性
参考	海外	1005	I	健康成人	20	本薬 560 mg QD を第 1 及び 7 日目に経口投与、並びにオメプラゾール 40 mg QD を第 3~7 日目に経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内臨床試験

##### 7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2、5.3.5.2.1-3 : 1001 試験 <2015 年 7 月~実施中 [データカットオフ : ■■■ 年 ■■ 月 ■ 日] >)

未治療の CLL/SLL 患者<sup>4)</sup> (目標症例数 : 最大 10 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 420 mg QD を連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 8 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

<sup>2)</sup> PCYC-1102-CA 試験、PCYC-1112-CA 試験、1115 試験、PCYC-1117-CA 試験、PCI-32765CLL3001 試験及び PCYC-04753 試験。

<sup>3)</sup> PCYC-1104-CA 試験、PCI-32765MCL2001 試験、PCI-32765MCL3001 試験及び PCYC-04753 試験。

<sup>4)</sup> 20 歳以上 70 歳以下の患者の場合は、フルダラビン投与の適応とならない患者とされた。

本試験計画時は、本薬の安全性評価を主な目的として6例を組み入れる予定とされていたが、当該6例の組入れ終了後の■■■年■月■日付で、有効性を副次的に評価することを目的とした治験実施計画書の改訂が行われ、当該改訂により目標症例数が最大10例に変更<sup>5)</sup>され、有効性の評価のための閾値奏効率が33.3%と設定された<sup>6)</sup>。

有効性について、IWCLL基準（Blood 2008; 111: 5446-56）に基づく治験責任医師判定による奏効率<sup>7)</sup>は、表2のとおりであった。

表2 最良総合効果及び奏効率  
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、■■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	8例
CR	1 (12.5)
PR	5 (62.5)
PR with lymphocytosis	2 (25.0)
SD	0
PD	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	6 (75.0 [34.9, 96.8])

安全性について、本薬投与期間中の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 1115 試験<2013年3月~2015年5月>)

未治療のCLL/SLL患者<sup>8)</sup> (目標症例数: 272例)を対象に、本薬の有効性及び安全性をCLB (本邦未承認)と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外88施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬420mg QDを連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。CLB群では、初回用量としてCLB1回0.5mg/kgを1日1回、Q2Wで経口投与することとされ、耐受可能であれば0.8mg/kgまで増量できることとされた。また、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り最大24回まで投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された273例 (本薬群137例、CLB群136例)のうち、GCP不遵守が認められた1施設で登録された4例を除く269例 (本薬群136例、CLB群133例)がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与された267例 (本薬群135例、CLB群132例)が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたIWCLL基準 (Blood 2008; 111: 5446-56)に基づくIRC判定によるPFSの結果<sup>9)</sup>は、表3及び図1のとおりであり、CLB群に対する本薬群の優越性が検証された。

<sup>5)</sup> 閾値奏効率及び期待奏効率をそれぞれ33.3%及び80%と仮定し、有意水準両側0.05及び検出力80%としたとき、必要な症例数は8例と算出され、脱落例を考慮し、最大10例とされた。

<sup>6)</sup> CLL患者を対象としたフルダラビン単独投与の国内臨床試験 (臨床血液 1999; 40: 1236-44)における未治療例の奏効率 (33.3%)を参考に設定された。

<sup>7)</sup> SLLはIWG基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86)に基づき評価することとされたが、SLL患者は組み入れられなかった。

<sup>8)</sup> 組入れ対象は、FCR投与の適応とならず、かつ17p欠失を有さない65歳以上の患者 (65歳以上70歳以下の場合は、①クレアチニンクリアランス70mL/min未満、②血小板数10万/μL未満又はヘモグロビン10g/dL未満、③臨床的に明らかな自己免疫性溶血性貧血又は免疫性血小板減少症を有する、又は④ECOG PS 1又は2に該当する患者)とされた。

<sup>9)</sup> 全登録患者が12カ月間以上の治験薬投与期間又は追跡調査期間を完了し、①81件のイベントが認められた時点、又は②最終患者が無作為化されてから15カ月経過した時点のいずれか早い時点で実施する計画とされ、②の時点で解析が実施された。

表3 PFSの解析結果 (ITT集団、IRC判定、■■■■年■月■日データカットオフ)

	本薬群	CLB群
例数	136	133
死亡又は増悪数 (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	18.92 [14.1, 22.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.161 [0.091, 0.283]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: ECOG PS (0-1、2)、Rai 病期分類 (II以下、III又はIV) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、

\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.05

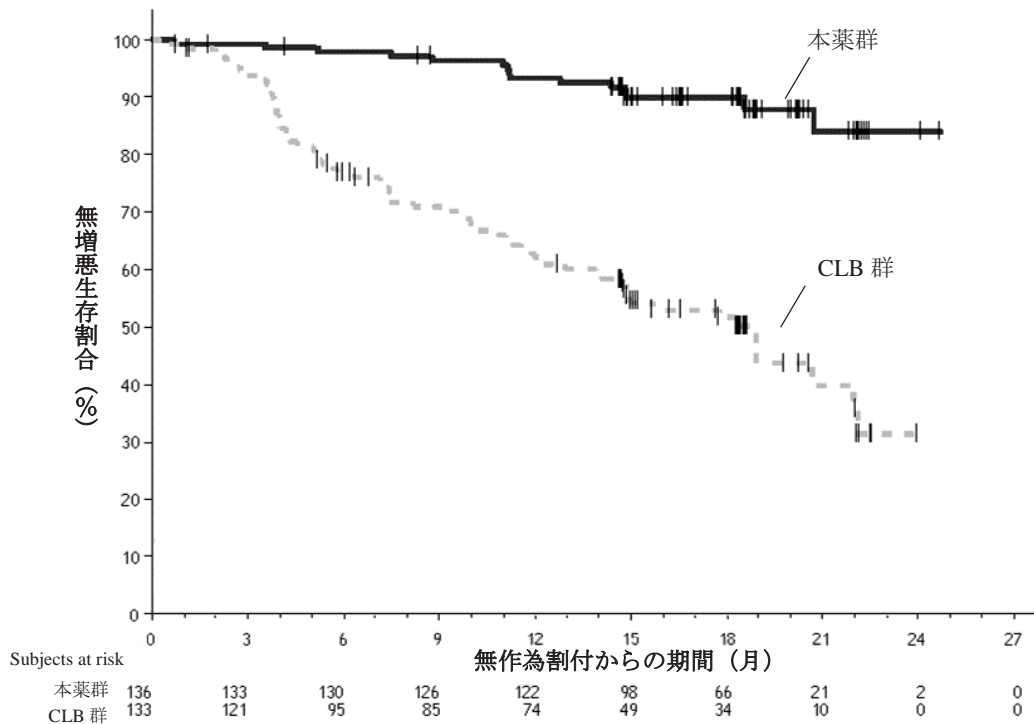


図1 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、IRC判定、■■■■年■月■日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後から30日以内の死亡は、本薬群 2/135 例 (1.5%)、CLB 群 1/132 例 (0.8%) に認められた。死因は、本薬群で原因不明 2 例、CLB 群で疾患進行 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験として、以下の試験が提出され (6.1.1 参照)、当該試験において、治験期間中又は投与終了後から30日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 1005 試験<2016年2月~3月>)



## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1115 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（1001 試験）を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、1115 試験における対照群について、以下のように説明している。

1115 試験を計画した 2013 年当時、NCCN ガイドライン（v.1.2013）等において、1115 試験の対象患者に対する標準的な治療の一つとして CLB が推奨されていたことから、1115 試験の対照群として CLB 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1115 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

未治療の CLL/SLL に対する主な治療目的は、症状の改善及び病勢進行の遅延であり、PFS の延長は、症状の改善及び病勢進行の遅延だけでなく、次治療開始までの期間を延長することが期待でき、臨床的意義があると考えことから、1115 試験における主要評価項目として PFS を設定した。なお、有効性の効果判定について、SLL 患者に対する有効性の効果判定には悪性リンパ腫の判定基準を用いることが推奨されているものの（Blood 2008; 111: 5446-56）、悪性リンパ腫の効果判定基準として用いられる IWG 基準と IWCLL 基準の差異<sup>10)</sup>を考慮すると、IWCLL 基準に基づく判定は IWG 基準に基づく判定よりも保守的な判定と考えることから、CLL 及び SLL いずれも IWCLL 基準に基づき評価することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の CLL/SLL 患者に対する治療は延命を期待して行われることから、本薬の有効性をより厳密に評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS の延長が得られることに臨床的意義があるとする旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。以上より、本薬の有効性評価においては、1115 試験で主要評価項目とされた IRC 判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

<sup>10)</sup> 主な差異は、①IWCLL 基準では 2 カ月以上間隔を空けた 2 回の評価でいずれも PR 基準に達した場合に PR と判定する一方で、IWG 基準では 1 回の評価で PR と判定すること、②IWCLL 基準では画像評価に加え血液検査所見も効果判定に用いられる一方で、IWG 基準では画像評価による判定のみであること、及び③IWCLL 基準では CT のみの画像評価である一方で、IWG 基準では画像評価に CT に加え PET も採用していることである。

また、1115 試験における SLL 患者に対する有効性の効果判定基準について、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

1115 試験において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、CLB 群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.2.1 参照)。なお、1115 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、(i) IRC 判定による奏効率、(ii) OS、(iii) IRC 判定による EFS、(iv) 血小板数の持続的改善率、(v) ヘモグロビンの持続的改善率、(vi) MRD 陰性化率及び (vii) FACIT-Fatigue スコアの臨床的に意義のある改善率の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされた。上記 (v) の解析までは統計学的な有意差が認められたものの、上記 (vi) の解析では統計学的な有意差が認められなかった。

感度解析として実施された、治験責任医師判定による PFS の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 PFS の解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、■■■年■月■日データカットオフ)

	本薬群	CLB 群
例数	136	133
死亡又は増悪数 (%)	9 (6.6)	70 (52.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	15.0 [10.2, 18.9]
ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup>	0.086 [0.043, 0.172]	
p 値 (両側) <sup>*2</sup>	<0.0001	

\*1: ECOG PS (0-1, 2)、Rai 病期分類 (II 以下、III 又は IV) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、

\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

副次評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであり、OS について統計学的に有意な延長が認められた。

表 5 OS の解析結果 (ITT 集団、■■■年■月■日データカットオフ)

	本薬群	CLB 群
例数	136	133
死亡 (%)	3 (2.2)	17 (12.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] <sup>*1</sup>	0.163 [0.048, 0.558]	
p 値 (両側) <sup>*2</sup>	0.0010	

\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 非層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.05

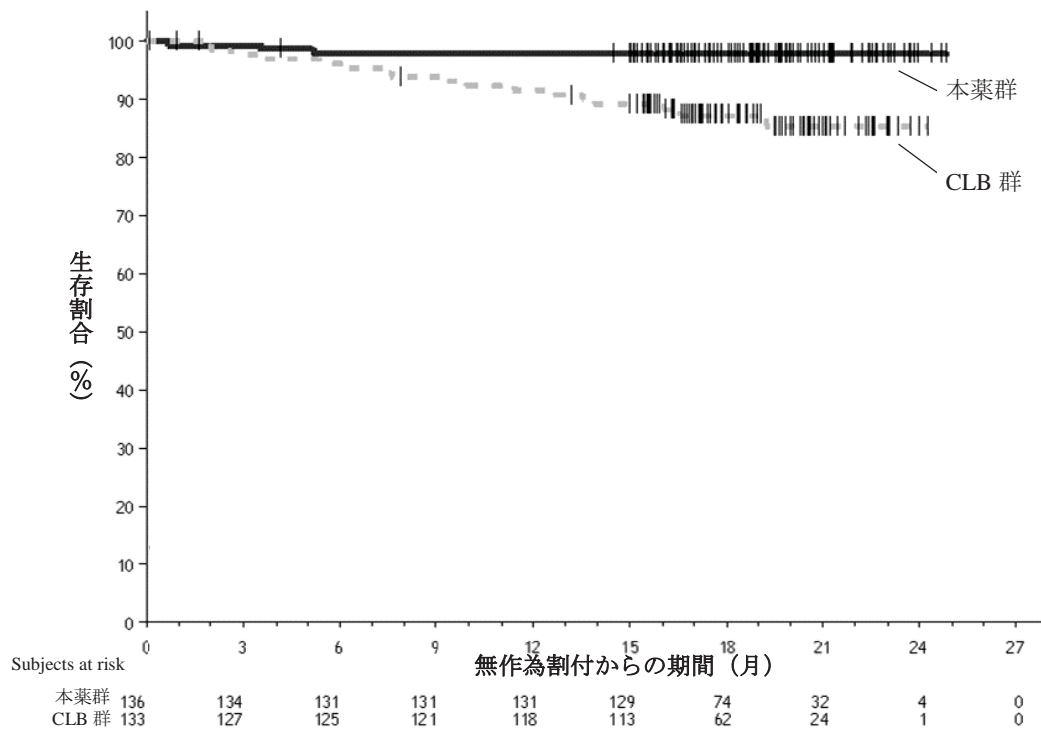


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、■■■■年■■月■■日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①1115試験の主要評価項目とされたIRC判定によるPFSについて、CLB群に対する本薬群の優越性が示されたこと、②副次評価項目の一つとされたOSについて、CLB群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたこと等から、1115試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

1001試験の計画時には、本薬の安全性評価を主な目的として6例を組み入れる予定であったが、当該6例の組入れ終了後に、有効性を副次的に評価することを目的とした治験実施計画書の改訂を行い、奏効率の閾値(33.3%)を設定するとともに、目標症例数を最大10例に変更した。その結果、有効性の解析対象におけるIWCLL基準に基づく治験責任医師判定による奏効率<sup>11)</sup>の95%CIの下限值は上記の閾値を上回ったことから(7.1.1.1参照)、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

なお、1115試験のITT集団におけるIWCLL基準に基づくIRC判定による奏効率<sup>12)</sup>は、本薬群及びCLB群において、それぞれ82.4%(112/136例)及び35.3%(47/133例)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①1001試験における有効性の評価は副次的な位置付けであること、②1001試験は非盲検非対照試験であり、かつ上記の有効性の評価は試験開始後に変更されたこと等から、当該試験において、本薬の奏効率の95%CIの下限值が上記の奏効率の閾値を超えたことのみに基づき本薬の有効性を説明することには限界があると考えられる。しかしながら、日本人患者を対象とした1001試験で認められた本薬の奏効率

<sup>11)</sup> 最良総合効果がCR又はPRであった被験者の割合。

<sup>12)</sup> 最良総合効果がCR、CRi、nPR又はPRであった被験者の割合。

は、1115 試験での本薬群の奏効率と比較して、明確な差異は認められなかったこと等も考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症<sup>13)</sup>、腫瘍崩壊症候群、過敏症、Stevens-Johnson 症候群、肝不全、肝機能障害及び間質性肺疾患）（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg」、「平成 28 年 2 月 18 日付け審査報告書（2） イムブルビカカプセル 140 mg」及び「平成 28 年 10 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の CLL/SLL 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1115 試験及び 1001 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（1115 試験、1001 試験）

	例数 (%)		
	1115 試験		1001 試験
	本薬群 135 例	CLB 群 132 例	
有害事象	133 (98.5)	124 (93.9)	8 (100)
Grade 3 以上の有害事象	89 (65.9)	68 (51.5)	3 (37.5)
死亡に至った有害事象	3 (2.2)	4 (3.0)	0
重篤な有害事象	55 (40.7)	33 (25.0)	3 (37.5)
投与中止に至った有害事象	14 (10.4)	30 (22.7)	0
休薬に至った有害事象	65 (48.1)	58 (43.9)	4 (50.0)
減量に至った有害事象	13 (9.6)	25 (18.9)	1 (12.5)

1115 試験の本薬群で発現率が 15%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

<sup>13)</sup> 微小血管内で白血球が凝集・停滞することにより、脳、肺等の臓器に悪影響を及ぼす白血球増加症に伴う症状。

表 7 本薬群で発現率が 15%以上の有害事象 (1115 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 135 例		CLB 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	133 (98.5)	89 (65.9)	124 (93.9)	68 (51.5)
胃腸障害				
下痢	57 (42.2)	5 (3.7)	22 (16.7)	0
悪心	30 (22.2)	1 (0.7)	52 (39.4)	1 (0.8)
便秘	21 (15.6)	1 (0.7)	21 (15.9)	0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	23 (17.0)	3 (2.2)	23 (17.4)	2 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	41 (30.4)	1 (0.7)	50 (37.9)	7 (5.3)
末梢性浮腫	25 (18.5)	2 (1.5)	12 (9.1)	0
発熱	23 (17.0)	0	19 (14.4)	2 (1.5)
眼障害				
眼乾燥	23 (17.0)	0	6 (4.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	22 (16.3)	2 (1.5)	9 (6.8)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	30 (22.2)	0	20 (15.2)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	25 (18.5)	8 (5.9)	27 (20.5)	11 (8.3)
好中球減少症	21 (15.6)	14 (10.4)	30 (22.7)	24 (18.2)

1115 試験の本薬群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び基底細胞癌各 5 例 (3.7%)、低ナトリウム血症 3 例 (2.2%)、気管支肺炎、大腸菌性敗血症、下気道感染、尿路感染、前立腺癌、扁平上皮癌、心房細動、心房粗動、胸水、貧血、発熱性好中球減少症、死亡、片側失明及び高血圧各 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の肺炎及び発熱性好中球減少症各 2 例、大腸菌性敗血症、心房細動、心房粗動、高血圧各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。1115 試験の本薬群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、心房細動及び死亡各 2 例 (1.5%) であった。このうち、心房細動 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

1115 試験において、CLB 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢 (本薬群 : 57 例 (42.2%)、CLB 群 : 22 例 (16.7%)、以下、同順)、眼乾燥 (23 例 (17.0%)、6 例 (4.5%)) 及び高血圧 (19 例 (14.1%)、0 例) であった。CLB 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (6 例 (4.4%)、0 例)、下痢 (5 例 (3.7%)、0 例)、肺炎 (5 例 (3.7%)、2 例 (1.5%))、腹痛 (4 例 (3.0%)、1 例 (0.8%))、血小板数減少 (4 例 (3.0%)、1 例 (0.8%))、低ナトリウム血症 (4 例 (3.0%)、0 例) 及び蜂巣炎 (3 例 (2.2%)、0 例) であった。CLB 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、基底細胞癌 (5 例 (3.7%)、0 例)、肺炎 (5 例 (3.7%)、2 例 (1.5%)) 及び低ナトリウム血症 (3 例 (2.2%)、0 例) であった。CLB 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、斑状丘疹上皮疹 (4 例 (3.0%)、0 例)、下痢 (4 例 (3.0%)、0 例) 及び尿路感染 (3 例 (2.2%)、0 例) であった。CLB 群と比較して本薬群で 2%以上高かった投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、1001 試験及び 1115 試験の本薬群の結果に基づき、以下のように説明している。

外国人患者（1115 試験の本薬群）と比較して日本人患者（1001 試験）で発現率が 30%以上高かった有害事象は、血小板数減少（日本人患者 6 例（75.0%）、外国人患者 7 例（5.2%）、以下、同順）、リンパ球数増加（4 例（50.0%）、1 例（0.7%））及び鼻咽頭炎（3 例（37.5%）、10 例（7.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（2 例（25.0%）、2 例（1.5%））及び肺感染（2 例（25.0%）、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった休薬に至った有害事象は、肺炎（2 例（25.0%）、3 例（2.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。なお、発現率に一定の差異が認められた上記の血球数の変動に関連する有害事象（血小板数減少（全 Grade）、リンパ球数増加（全 Grade）及び好中球数減少（Grade 3 以上）について、日本人患者（1001 試験）及び外国人患者（1115 試験の本薬群）における血液学的検査値に基づく発現率は、それぞれ 100%及び 47.4%、87.5%及び 57.0%、並びに 25.0%及び 28.1%であった。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

1115 試験において、本薬群で発現率が高かった有害事象及び CLB 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要と考える。また、検討された日本人症例数は極めて限られており、未治療の CLL/SLL 患者における本薬の安全性の国内外差について結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。しかしながら、当該事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であること等から、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な経験と知識を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の CLL/SLL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。

機構は、以下の項では、本一変申請後（2017 年 12 月 20 日）に、米国の添付文書で新たに注意喚起された心室性不整脈に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 心室性不整脈

申請者は、心室性不整脈の発現状況について、以下のように説明している。

心室性不整脈に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.20.0）の「心室性頻脈性不整脈（狭域）」に該当する事象を集計した。

■■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日時点で主解析又は最終解析を完了した 21 の臨床試験<sup>14)</sup>において、本薬が投与された 1,981 例について、心室性不整脈は 15 例（0.8%：心室性期外収縮 8 例、心室性頻脈 3 例、心室性不整脈 2 例、トルサード ド ポアント、心室細動及び心室粗動各 1 例（重複あり））に認められた。当該臨床試験において、重篤な心室性不整脈は 2 例（心室性頻脈、心室細動及び心室粗動各 1 例（重複あり））に認められ、このうち、心室細動及び心室粗動が認められた 1 例は心室粗動により死亡に至ったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>14)</sup> PCI-32765-JPN-101 試験、PCI-32765CLL3002 試験、PCI-32765LYM1003 試験、PCI-32765MCL2002 試験、PCI-32765CLL3001 試験、PCI-32765DBL1002 試験、PCI-32765FLR2002 試験、PCI-32765MCL2001 試験、PCI-32765MCL3001 試験、PCYC-04753 試験、PCYC-1102-CA 試験、PCYC-1104-CA 試験、PCYC-1106-CA 試験、PCYC-1108-CA 試験、PCYC-1109-CA 試験、PCYC-1112-CA 試験、1115 試験、PCYC-1117-CA 試験、PCYC-1118E 試験、PCYC-1121-CA 試験及び PCYC-1129-CA 試験。

上記以外の臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験（■■■年■月■日データカットオフ）において、心室性不整脈は120例に認められた。重篤な心室性不整脈は100例（心室性頻脈42例、心室細動25例、心室性期外収縮14例、心室性不整脈12例、心細動8例、トルサード・ド・ポアント4例、心室性頻脈性不整脈3例（重複あり））に認められ、うち、93例（心室性頻脈37例、心室細動24例、心室性期外収縮14例、心室性不整脈12例、心細動7例、トルサード・ド・ポアント4例及び心室性頻脈性不整脈3例（重複あり））は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った心室性不整脈は、8例（心室性頻脈5例、心室性不整脈2例及び心室細動1例）に認められ、うち、5例（心室性頻脈3例、心室性不整脈2例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、上記の2つの集計において、重篤な心室性不整脈が認められた患者45/102例（44.1%）及び本薬との因果関係が否定できない死亡に至った心室性不整脈が認められた患者2/5例（40%）は心疾患等の併存疾患のない患者であった。

現時点において、本薬投与による心室性不整脈発現のリスク因子は不明であることから、引き続き情報収集を行い、新たな知見等が得られた場合には、注意喚起等の必要な対応について検討を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

不整脈は既承認の添付文書等において注意喚起されている既知の有害事象であること等から、心室性不整脈も含めた不整脈の発現には引き続き注意する必要がある。したがって、国内外の臨床試験等における心室性不整脈の発現状況も含めて、添付文書等により適切に情報提供することが適切であると判断した。

また、本薬投与による心室性不整脈発現のリスク因子について、新たな情報が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、1115試験における対照薬がCLBであった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することが適切であると判断した。

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における、未治療のCLL/SLLに対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドラインに本薬に関する記載はなかった。

#### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2018) : 17p 欠失又は *TP53* 変異を有さない未治療の CLL/SLL のうち、① 重大な併存疾患によりプリンアナログ製剤に不耐容の患者、②65 歳未満かつ重大な併存疾患を有する患者及び③65 歳以上の患者については、本薬の投与が推奨され (Category 1<sup>15)</sup> )、また、65 歳未満かつ重大な併存疾患を有さない患者については、本薬は治療選択肢の一つとして推奨される (Category 2A<sup>16)</sup> )。17p 欠失又は *TP53* 変異を有する未治療の CLL/SLL 患者においては、患者の年齢等にかかわらず、本薬の投与は治療選択肢の一つとして推奨される (Category 2A<sup>16)</sup> )。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v78-84 及び eUpdate (2017 年 6 月 27 日版) ) : 17p 欠失又は *TP53* 変異を有さない未治療の CLL/SLL 患者のうち、併存疾患を有する場合は、本薬の投与が推奨される。17p 欠失又は *TP53* 変異を有する未治療の CLL/SLL 患者の場合は、患者の健康状態にかかわらず、本薬の投与が推奨される。
- 米国 NCI-PDQ (2018 年 2 月 7 日版) : 未治療の CLL/SLL 患者、特に 17p 欠失を有する予後不良の患者に対して、本薬の投与が推奨される。

#### <教科書>

- Williams Hematology, 9<sup>th</sup> edition (The McGraw-Hill Education. 2016, USA) : 未治療の CLL を対象に、本薬と化学免疫療法を比較する複数の臨床試験が実施中である。17p 欠失を有する未治療の CLL に対して本薬の投与が推奨される。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer. 2014, USA) : 65 歳以上の未治療の CLL/SLL 患者を対象とした第 I b/ II 相試験において認められた奏効率は 71% (22/31 例) であった。また、主な毒性は下痢と悪心であったが、概ね Grade 2 以下であった (Lancet Oncol 2014; 15: 48-58)。

申請者は、未治療の CLL/SLL に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。フルダラビンを含む化学療法の適応とならず、かつ 17p 欠失を有さない未治療の CLL/SLL 患者を対象とした 1115 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、1115 試験の対象から除外された①フルダラビンを含む化学療法の適応となる未治療の CLL/SLL 患者、及び②17p 欠失を有する未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬の投与については、それぞれ以下のように考える。

- 17p 欠失及び 17p 欠失と同様に予後不良因子とされている *TP53* 変異を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者において本薬の有効性が報告されていること (N Engl J Med 2014; 371: 213-23、Lancet Oncol 2016; 17: 1409-18 等) から、当該遺伝子変異を有する未治療の CLL/SLL 患者においても本薬の有効性は期待できる。
- 未治療の CLL 患者において、フルダラビンを含む化学療法は CLB に対して OS の延長を示さなかったことが報告されている (Lancet 2007; 370: 230-9) 一方で、1115 試験の結果、本薬は CLB に対して OS の延長を示したこと (7.R.2.3 参照) 等から、フルダラビンを含む化学療法の適応となる未治療の CLL/SLL 患者においても本薬は治療選択肢の一つとして位置付けられる。

<sup>15)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>16)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。



機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1115 試験の対照薬である CLB は本邦で未承認であることから、日本人の CLL/SLL 患者に対する 1115 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるが、下記の点等を考慮すると、本薬は 1115 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- CLB は海外においてフルダラビンを含む化学療法の適応とならない未治療の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとされていること。
- フルダラビンを含む化学療法の適応とならない CLL/SLL の日本人患者を対象とした 1001 試験において一定の奏効例が認められたこと。

一方、未治療の CLL/SLL のうち、フルダラビンを含む化学療法の適応となる患者及び 17p 欠失を有する患者を対象に、本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対する本薬の臨床的位置付けは不明であると考ええる。

以上より、1115 試験における対照薬は本邦未承認の CLB であったこと、及び 1115 試験に組み入れられた患者がフルダラビンを含む化学療法の適応とならず、かつ 17p 欠失を有さない未治療の CLL/SLL 患者であった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.4.2 組織型について

申請者は、未治療の CLL 及び SLL 別の本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

1115 試験における IRC 判定による PFS の部分集団解析の結果は表 8 のとおりであった。SLL 患者集団と全体集団との間で PFS の結果は異なる傾向が認められたものの、SLL 患者数が限られていることから、当該結果に基づき SLL 患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考ええる。

表 8 組織型別の PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、■■■年■月■日データカットオフ)

	CLL 集団		SLL 集団	
	本薬群	CLB 群	本薬群	CLB 群
例数	123	126	13	7
死亡又は増悪数 (%)	12 (9.8)	63 (50.0)	3 (23.1)	1 (14.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	17.7 [12.1, 20.7]	NE [14.8, NE]	NE [2.6, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.127 [0.068, 0.236]		1.624 [0.169, 15.62]	
p 値 (両側) *2	<0.0001		0.6715	

\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：非層別 log-rank 検定

また、1115 試験における CLL 患者及び SLL 患者における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。SLL 患者数が限られていることから、両患者集団の安全性の評価には限界があるものの、CLL 集団と比較して SLL 集団で、本薬群において、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率は高い傾向が認められた。しかしながら、SLL 患者で認められた死亡に至った有害事象は本薬との因果関係が否定されており、かつ重篤な有害事象の多くが本薬との因果関係が否定されている

こと等を踏まえると、CLL 患者と SLL 患者の間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

表9 CLL 及び SLL 別の安全性の概要 (1115 試験)

	例数 (%)			
	本薬群		CLB 群	
	CLL 集団 122 例	SLL 集団 13 例	CLL 集団 125 例	SLL 集団 7 例
有害事象	121 (99.2)	12 (92.3)	118 (94.4)	6 (85.7)
Grade 3 以上の有害事象	80 (65.6)	9 (69.2)	64 (51.2)	4 (57.1)
死亡に至った有害事象	1 (0.8)	2 (15.4)	4 (3.2)	0
重篤な有害事象	47 (38.5)	8 (61.5)	31 (24.8)	2 (28.6)
投与中止に至った有害事象	12 (9.8)	2 (15.4)	30 (24.0)	0
休薬に至った有害事象	60 (49.2)	5 (38.5)	56 (44.8)	2 (28.6)
減量に至った有害事象	12 (9.8)	1 (7.7)	24 (19.2)	1 (14.3)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1115 試験における SLL 患者数は限られていることから、当該試験成績に基づき、SLL 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、SLL 患者においても CLL 患者と同様に本薬の臨床的有用性は期待できると考えることから、本薬の効能・効果から SLL を除外する必要はないと判断した。

- 1115 試験の全体集団において、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。
- SLL と CLL は同一の細胞の腫瘍であり、両者は同一の疾患として同様に治療されていること (NCCN ガイドライン (v.2.2018) 等)。
- 既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL/SLL において、SLL 患者においても本薬の臨床的有用性が認められていること (「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルピカカプセル 140 mg」参照)。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはイブルチニブとして 420 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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、既承認の効能・効果と同一の内容が設定されていた。

なお、本一変申請後 (平成 30 年 3 月 20 日付け) に添付文書が改訂され、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた以下の旨については、本薬とボリコナゾール又はエリスロマイシンの薬物相互作用を検討した臨床試験 (PCI-32765LYM1003 試験) の結果に基づき、エリスロマイシンに関する記載が削除された。

- ボリコナゾール又はエリスロマイシンと併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはイブルチニブとして 420 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。再開する場合には、下表の目安を参考に減量又は中止すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回	1 日 1 回 420 mg
2 回	1 日 1 回 280 mg
3 回	1 日 1 回 140 mg
4 回	投与中止

- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬と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。
- ポリコナゾールと併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

国内外において、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL/SLL に対する本薬の用法・用量は 420 mg QD 投与と設定されていること等を考慮し（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg」参照）、1115 試験及び 1001 試験においても当該用法・用量を設定した。1115 試験及び 1001 試験の結果、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬の用量調節の目安について、以下のように説明している。

1115 試験及び 1001 試験では、副作用が発現した場合の本薬の休薬・減量・中止基準が規定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、当該試験での設定に基づき、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に用量調節の目安を設定した。ただし、1115 試験及び 1001 試験では、血液毒性についての休薬基準は主に Grade 4 の事象の発現時とされていたが、再発又は難治性の CLL/SLL に係る承認審査時において、日本人患者における血液毒性の発現率が外国人患者と比較して高かったことを踏まえ、Grade 3 以上の血液毒性発現時に休薬する旨の用量調節の目安が設定されたことから（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg」参照）、当

該事象発現時の用量調節については、未治療の CLL/SLL においても再発又は難治性の CLL/SLL と同一の内容を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、未治療の CLL/SLL 患者を対象に本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討等を踏まえ、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点において、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 1115 試験及び 1001 試験の結果から、新たに注意喚起を要する有害事象は認められなかったこと (7.R.3 参照)。
- 既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL/SLL 及び再発又は難治性の MCL に関する製造販売後調査が実施されており、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第 I 相試験 (1001 試験)

有害事象は 8/8 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 8/8 例 (100.0%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)	
	8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	3 (37.5)
胃腸障害		
下痢	3 (37.5)	0
便秘	2 (25.0)	0
胃炎	2 (25.0)	0
口内炎	2 (25.0)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	3 (37.5)	0
蜂巣炎	2 (25.0)	1 (12.5)
肺感染	2 (25.0)	2 (25.0)
肺炎	2 (25.0)	1 (12.5)
上気道感染	2 (25.0)	0
臨床検査		
血小板数減少	6 (75.0)	0
リンパ球数増加	4 (50.0)	0
好中球数減少	2 (25.0)	2 (25.0)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	2 (25.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	3 (37.5)	0
倦怠感	2 (25.0)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	2 (25.0)	0
筋骨格系及び結合組織障		
関節痛	2 (25.0)	0
筋肉痛	2 (25.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
転倒	2 (25.0)	0
精神障害		
不眠症	2 (25.0)	0

重篤な有害事象は 3/8 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、筋肉内出血、肺感染、蜂巣炎及び大腿骨頸部骨折各 1 例 (12.5%) であった。このうち、肺炎、筋肉内出血及び肺感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (1115 試験)

有害事象は本薬群 133/135 例 (98.5%)、CLB 群 124/132 例 (93.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 114/135 例 (84.4%)、CLB 群 101/132 例 (76.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 135 例		CLB 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	133 (98.5)	89 (65.9)	124 (93.9)	68 (51.5)
胃腸障害				
下痢	57 (42.2)	5 (3.7)	22 (16.7)	0
悪心	30 (22.2)	1 (0.7)	52 (39.4)	1 (0.8)
嘔吐	18 (13.3)	0	27 (20.5)	1 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	41 (30.4)	1 (0.7)	50 (37.9)	7 (5.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	30 (22.2)	0	20 (15.2)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	25 (18.5)	8 (5.9)	27 (20.5)	11 (8.3)
好中球減少症	21 (15.6)	14 (10.4)	30 (22.7)	24 (18.2)

重篤な有害事象は、本薬群 55/135 例 (40.7%)、CLB 群 33/132 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び基底細胞癌各 5 例 (3.7%)、低ナトリウム血症 3 例 (2.2%)、気管支肺炎、大腸菌性敗血症、下気道感染、尿路感染、前立腺癌、扁平上皮癌、心房細動、心房粗動、胸水、貧血、発熱性好中球減少症、死亡、片側失明及び高血圧各 2 例 (1.5%)、CLB 群で発熱 5 例 (3.8%)、肺炎、胸水、失神、貧血、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の肺炎及び発熱性好中球減少症各 2 例、大腸菌性敗血症、心房細動、心房粗動、高血圧各 1 例、CLB 群の発熱 3 例、肺炎、失神、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 14/135 例 (10.4%)、CLB 群 30/132 例 (22.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で心房細動及び死亡各 2 例 (1.5%)、CLB 群で好中球減少症及び血小板減少症各 4 例 (3.0%)、溶血性貧血、汎血球減少症及び発熱各 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の心房細動 2 例、CLB 群の好中球減少症 4 例、血小板減少症 3 例、汎血球減少症 2 例、溶血性貧血、発熱各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第 I 相試験 (1005 試験)

有害事象は本薬単独投与時 5/20 例 (25.0%)、本薬/オメプラゾール投与時 5/20 例 (25.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時 4/20 例 (20.0%)、本薬/オメプラゾール投与時 2/20 例 (10.0%) に認められた。本薬単独投与時又は本薬/オメプラゾール投与時で発現率が 10%以上の有害事象は、本薬単独投与時で頭痛 2 例 (10.0%)、本薬/オメプラゾール投与時で背部痛 2 例 (10.0%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の CLL/SLL 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は未治療の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 26 日

### 申請品目

[販 売 名]            イムブルビカカプセル 140 mg  
[一 般 名]            イブルチニブ  
[申 請 者]            ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日]        平成 29 年 11 月 21 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1115 試験) において、主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく独立評価委員会判定による PFS について、CLB 群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果の承認時において注意が必要と判断された事象(出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、Stevens-Johnson 症候群、肝不全、肝機能障害及び間質性肺疾患)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の CLL/SLL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、1115 試験における対照薬は本邦未承認の CLB であったこと、及び



1115 試験に組み入れられた患者がフルダラビンを含む化学療法の適応とならず、かつ 17p 欠失を有さない未治療の CLL/SLL 患者であったことを記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはイブルチニブとして 420 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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。再開する場合には、下表の目安を参考に減量又は中止すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回	1 日 1 回 420 mg
2 回	1 日 1 回 280 mg
3 回	1 日 1 回 140 mg
4 回	投与中止

- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬と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。
- ボリコナゾールと併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>出血</li> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>不整脈</li> <li>過敏症</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>眼障害</li> <li>肝不全、肝機能障害</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>二次性悪性腫瘍</li> <li>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</li> <li>肝機能障害患者への使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球症</li> <li>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における再発又は難治性の CLL/SLL 患者での有効性</li> <li>使用実態下における再発又は難治性の MCL 患者での有効性</li> </ul>		

今般の一変申請において変更なし

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>再発又は難治性の MCL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>再発又は難治性の MCL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1-1、CTD 5.3.5.2.1-2、CTD 5.3.5.2.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 38 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

1. ~~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）~~
2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

[用法・用量]（取消線部削除）

1. ~~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）~~  
通常、成人にはイブルチニブとして 420 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. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫  
通常、成人にはイブルチニブとして 560 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。

[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。

[警告]（変更なし）

本剤は、緊急時に十分に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。

[禁忌]（変更なし）

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 中等度以上の肝機能障害のある患者

- 3) ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

- 1) **Grade 3** <sup>注)</sup> 以上の副作用が発現した場合には、**Grade 1** 以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 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	
	慢性リンパ性白血病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回 420 mg	1日1回 560 mg
2回	1日1回 280 mg	1日1回 420 mg
3回	1日1回 140 mg	1日1回 280 mg
4回	投与中止	

- 2) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 3) 本剤と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。
- 4) ボリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして 140 mg を 1日1回経口投与すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLB	Chlorambucil	クロラムブシル
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
CR	complete response	完全奏効
CRi	CR with incomplete blood count recovery	血液数の回復を伴わない完全寛解
CXCR	C-X-C motif chemokine receptor	C-X-C モチーフ ケモカイン受容体
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event-free survival	無事象生存期間
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Chronic lymphocytic leukemia:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	
FCR		フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用
GCP	Good Clinical Practice	
ITT	intent-to-treat	
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	CLL 国際ワークショップ
IWG	International Working Group	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRD	minimum residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (v.1.2013)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas Version1.2013	
NCCN ガイドライン (v.2.2018)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version2.2018	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimable	推定不能

略語	英語	日本語
nPR	nodular partial response	結節性部分寛解
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	Preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
Q2W	quaque 2 weeks	2週間に1回
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standardized MedDRA query	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
1001 試験		54179060LEU1001 試験
1005 試験		PCI-32765CLL1005 試験
1115 試験		PCYC-1115-CA 試験
17p 欠失		17番染色体短腕欠失
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会編
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
本薬		イブルチニブ
本薬/オメプラゾール		本薬及びオメプラゾールの併用