目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BTK	Bruton’s tyrosine kinase（ブルトン型チロシンキナーゼ）
CLL	chronic lymphocytic leukemia（慢性リンパ性白血病）
SLL	small lymphocytic lymphoma（小リンパ球性リンパ腫）

2.2 緒言

PCI-32765（以下，イブルチニブ）はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の強力な低分子阻害剤であり，BTK 活性部位のシステイン残基（Cys-481）に共有結合して酵素活性を持続的に阻害する。イブルチニブと Cys-481 との間で形成される共有結合は安定性が高い。イブルチニブは慢性リンパ性白血病（CLL）患者において BTK 活性を阻害することにより，CLL 細胞の生存場所であるリンパ節及び骨髄の微小環境において，B 細胞受容体（BCR）及びケモカイン刺激によるインテグリンを介した腫瘍細胞の接着を阻害する。これにより，腫瘍細胞が生存するリンパ節及び骨髄などの組織から循環血液への CLL 細胞の離脱を導くとともに，ケモカインを介するこれら組織への CLL 細胞の集積を阻害し，腫瘍が退縮すると考えられる。なお，現在世界保健機関（WHO）では CLL と小リンパ球性リンパ腫（SLL）は同じ基礎疾患に起因している同じ疾患として分類されている。

イブルチニブは，マントル細胞リンパ腫（MCL），CLL/SLL，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），濾胞性リンパ腫（FL），ワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）及び多発性骨髄腫（MM）を含む種々の B 細胞性腫瘍の治療薬として開発している，経口投与の抗がん剤である。

ヒトでの最初の試験である海外第 I 相試験（PCYC-04753 試験）で，CLL/SLL 患者を含む再発性 B 細胞腫瘍患者に対して奏効が認められた。この試験結果に基づき，CLL/SLL について海外第 Ib/II 相試験である PCYC-1102-CA 試験を実施し，さらに第 III 相試験である PCYC-1112-CA 試験を実施した。いずれの試験でも再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対しイブルチニブ 420 mg/日の有効性が認められ，安全性プロファイルは許容可能であった。米国では，2014 年 2 月に accelerated approval process (subpart H)のもと，PCYC-1102-CA 試験の成績に基づき米国食品医薬品局（FDA）より承認（accelerated approval）され，その後 PCYC-1112-CA 試験の成績に基づき，2014 年 7 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy」及び「chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion」の適応で承認（full approval）を取得した。

欧州においても 2013 年 10 月に承認申請が行われ，2014 年 10 月に「treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy, or in first line in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy」の効能・効果で承認された。

本邦では 2012 年 9 月より，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とし，イブルチニブを投与した時の安全性及び忍容性を評価する目的で，多施設共同，非盲検，用量漸増の第 I 相試験である PCI-32765-JPN-101 試験を実施した。また，副次目的として抗腫瘍効果も評価した。全奏効率の比較から，イブルチニブ 420 mg/日を投与した日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者でも，外国人患者での臨床試験結果と同様の有効性が認められ，臨床的に意義のある改善が示された。また，イブルチニブ 420 mg/日の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは許容可能であった。

以上のとおり，イブルチニブ 420 mg/日の投与は日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対しても海外と同様に臨床的に意義のある有効性が期待できると考えられ，多くの有害事象は臨床的に管理可能であると考えられることから，「再発又は難治性の CLL/SLL」を申請効能・効果として，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。