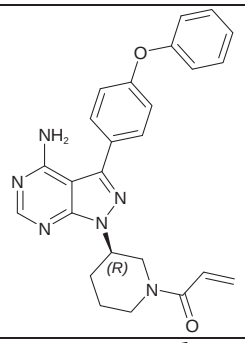
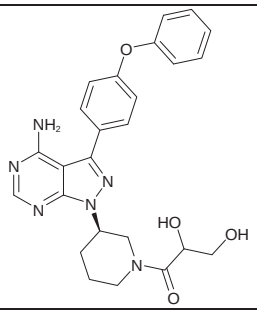
目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類及び申請効能・効果 5
2.5.1.2 開発の科学的根拠 5
2.5.1.3 CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）の概要 7
2.5.1.4 既治療の CLL/SLL の管理及び予後 8
2.5.1.5 臨床開発経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 製剤設計 17
2.5.2.2 経口バイオアベイラビリティ 17
2.5.2.3 食事の影響 17
2.5.2.4 被験者間及び被験者内変動 18
2.5.2.5 生物薬剤学の結論 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 イブルチニブ（及び主要代謝物）の薬物動態特性 19
2.5.3.1.1 吸収 19
2.5.3.1.2 分布及びたん白結合 20
2.5.3.1.3 代謝 20
2.5.3.1.4 消失 21
2.5.3.2 内因性要因の影響 21
2.5.3.3 外因性要因の影響 22
2.5.3.4 薬物相互作用 22
2.5.3.5 薬力学 23
2.5.3.6 薬物動態／薬力学関係 23
2.5.3.7 臨床薬理学の結論 24
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 試験対象集団 25
2.5.4.2 試験デザイン 27
2.5.4.3 統計学的手法 30
2.5.4.4 主な有効性の結果の比較 31
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 36
2.5.4.6 長期投与時の有効性 36
2.5.4.7 特別な集団における有効性 37
2.5.5 安全性の概括評価 40
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 40
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 40
2.5.5.3 有害事象 41
2.5.5.4 器官別の評価 44

2.5.5.5 臨床検査値及びその他の安全性パラメータの評価 48
2.5.5.6 1112 試験の EAIR 49
2.5.5.7 投与量と有害事象との関連性 50
2.5.5.8 長期投与時の安全性 51
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性 51
2.5.5.10 世界における市販後使用経験 52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 ベネフィット 54
2.5.6.2 リスク 55
2.5.6.3 リスク管理 57
2.5.6.4 用量－反応及び用量－毒性関係，最適な用量の範囲及び投与方法 58
2.5.6.5 まとめ 58
2.5.7 参考文献 61

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬
PCI-45227（JNJ-54243761）	ジヒドロジオール体（M37）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time）
BCR	B 細胞受容体（B cell receptor）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CI	信頼区間（confidence interval）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
C_{max}	最高血液中又は血漿中濃度（maximum blood or plasma concentration）
CR	完全奏効（complete response）
CrCL	クレアチニン・クリアランス（creatinine clearance）
CT	コンピューター断層撮影法（computed tomography）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
Cys	システイン残基（cysteine residue）
del 11q	11q 染色体の長腕欠損（deletion of the long arm of chromosome 11q）
del 17p	17p 染色体の短腕欠損（deletion in the short arm of chromosome 17p）
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma）
EAIR	曝露期間により調整した有害事象の発現割合（exposure-adjusted incidence rates）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FL	濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma）
HR	ハザード比（hazard ratio）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）

略号又は略称	名称及び内容
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	国際ワーキンググループ（International Working Group）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NHL	非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PBMC	末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cells）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
P-gp	P-糖たん白質（P-glycoprotein）
PLCγ	ホスホリパーゼ Cγ（phospholipase-C gamma）
PMDA	医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PR	部分奏効（partial response）
PRL	リンパ球増加症を伴う部分奏効（partial response with lymphocytosis）
PS	performance status
PT	基本語（Preferred Term）
QTc	QT interval (time between the start of the Q wave and the end of the T wave in an ECG reading) corrected for heart rate
SD	安定（stable disease）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
SOC	器官別大分類（system organ class）
t_{max}	最高血液中又は血漿中濃度到達時間（time to the maximum blood or plasma concentration）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 薬理学的分類

イブルチニブはB細胞腫瘍を対象として開発した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活性部位に共有結合して酵素活性を持続的に阻害する。分子量は440.50 g/mole（脱水物換算）である。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

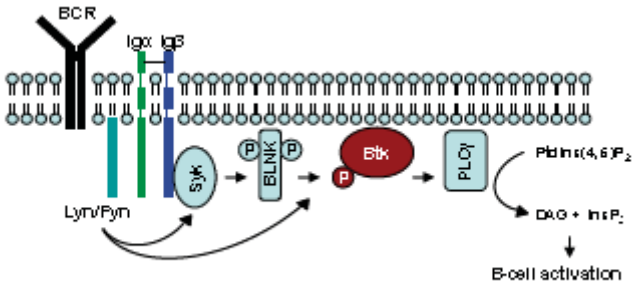
申請効能・効果は，「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫」である。本適応症で推奨されるイブルチニブの用法・用量は420 mg（3 × 140 mgカプセル）1日1回投与である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 薬理学的根拠

正常なB細胞及び多くのB細胞腫瘍のいずれにおいても，B細胞の発生及び維持はB細胞受容体（BCR）を介したシグナル伝達によってコントロールされている。このシグナルは，Lyn，脾臓チロシンキナーゼ（Syk）及びBTKを含む多くの細胞質たん白チロシンキナーゼにより伝達される。抗原がBCRに結合後，これらのチロシンキナーゼによりB細胞の生存，細胞周期の進行及び抗体産生に不可欠な下流の因子が活性化される[1),2)]。選択的なBTK阻害は，BCR活性化に起因するB細胞リンパ腫又は白血病等の疾患に対する新たな治療アプローチとなる。BCRへの抗原結合後にBTKは細胞膜に移行し，上流のSrcキナーゼファミリーであるLyn及びFyn[3),4)]，並びにアダプター分子のB細胞リンカーたん白質（BLNK）に結合したSyk[5)]により活性化される。その後，BTKはホスホリパーゼCγ (PLCγ) 2をリン酸化して活性化し[6)]，Ca^{2+}の動員並びに発癌経路であるマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK），Akt（たん白質キナーゼBとしても知られる）及び核内因子κB（NF-κB）の活性化を誘導する[7),8)]（図2.5.1-1）。

BTKは，抗原の結合によるBCRからのシグナル伝達経路への関与に加え，他のB細胞表面受容体であるケモカイン受容体（CXCR4及びCXCR5等）からのシグナル伝達経路にも関与している[9),10),11)]。BTKを欠損している（プレ）B細胞では，ケモカインCXCL12又はCXCL13による，B細胞の遊走及び組織へのホーミングに不可欠なインテグリンを介する接着及び遊走，並びにin vivoでのリンパ組織へのホーミングが起こらない。BTKは，インテグリンを介する接着及び遊走の制御において中心的な役割を担っているため，リンパ系組織の微小環境へのB細胞遊走及びホーミングを制御することを目的とした治療の標的分子として期待される【2.4.2.1.1項参照】。



BCR = B 細胞受容体；BLNK = B 細胞リンカーたん白質；BTK = ブルトン型チロシンキナーゼ；DAG = ジアセチルグリセロール；Ig = 免疫グロブリン；$INsP_3$ = イノシトール 1,4,5-三リン酸；P = リン酸基；PLCγ = ホスホリパーゼ Cγ；$PtdIns(4,5)P_2$ = ホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸；Syk = 脾臓チロシンキナーゼ

図 2.5.1-1 抗原結合による BCR 活性化に応答した BTK の活性化

2.5.1.2.2　イブルチニブの作用機序

イブルチニブは BTK 活性部位のシステイン残基（Cys-481）に共有結合し[12)]，BTK 活性を持続的に阻害する。イブルチニブの作用機序を以下に要約する。

BTK の標的阻害

- イブルチニブは，BTK 活性部位の Cys-481 との間で共有結合を形成する[12)]。
- イブルチニブは，極めて強力な BTK 阻害薬であり，50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.39 nmol/L である。

抗腫瘍効果

- イブルチニブは，腫瘍性 B 細胞において BCR 及びケモカイン受容体のシグナル伝達経路を阻害する。
- イブルチニブは，in vitro でインテグリン依存性の B 細胞の遊走及び接着を阻害する。
- イブルチニブは，患者の正常 B 細胞に有害な影響を及ぼすことなく，組織からの腫瘍性 B 細胞の離脱を促進し，これらの細胞の組織へのホーミングを抑制する。

このように，イブルチニブは BTK 阻害の機序を介して，BCR 及びケモカインにより制御される腫瘍性 B 細胞の組織微小環境への遊走及びホーミングを妨げることにより，いくつかの B 細胞腫瘍の原因を阻害することができる。

各種キナーゼに対するイブルチニブの阻害作用を検討した生化学的試験の結果から，治療用量で不可逆的に阻害される可能性のある BTK 以外のたん白質キナーゼのうち，最も影響を受けると考えられるのは，Itk，ErbB4/HER4，Blk，Bmx/Etk，Txk，Tec 及び EGFR であると考えられる。また，イブルチニブは少数の非標的キナーゼ（Fgr，Lck，Csk，Brk 及び Yes/YES1）に対して可逆的な阻害作用を示す［IC_{50} < 15 nmol/L（< 6.6 ng/mL）］。しかし，イブルチニブの代謝クリアランスは速く，可逆的に阻害される代表的なキナーゼである Lck で示されたように，可逆的な阻害剤は解離速度も速いと推測されるため， in vivo で可逆的なキナーゼ阻害が生じたとしても持

続期間は短いと考えられる【2.6.2.6.2.1 項参照】。イブルチニブの蛍光プローブを用いたアッセイにより，標的である BTK の持続的な占有が示されている【2.7.2.2.1.2 項参照】。

なお，イブルチニブを 420～560 mg の用量で 1 日 1 回経口投与したとき持続的に BTK を阻害する一方で，血中からは速やかに消失する。

2.5.1.2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）におけるイブルチニブの使用の妥当性

CLL 細胞の維持及び増殖の促進には，内因性の発癌性病変よりも，白血病の微小環境からの外部シグナルが重要である[13),14),15)]。組織の微小環境における種々の外部刺激のうち，特にリンパ組織における BCR の活性化及びシグナル伝達[15)]が中心的な機序であるが，BCR 活性化の正確な機序及び内因性の抗原は依然として明らかではない[16),17)]。

非臨床試験では，CLL 細胞をイブルチニブに曝露すると，アポトーシスの誘導及び種々の外因性刺激（CD40L，BAFF，IL-6，IL-4，TNFα，フィブロネクチン，間質細胞との接触）による細胞生存率の低下がみられた[8)]。イブルチニブは，in vitro と in vivo の両方で，CLL 細胞の生存，DNA 合成並びに組織へのホーミングに関与するケモカイン（CXCL12，CXCL13）による遊走を顕著に阻害し，CLL 細胞による BCR 依存性ケモカイン（CCL3，CCL4）の分泌を抑制した[18)]。CLL 細胞の養子移入 TCL1 マウスモデルにイブルチニブを経口投与すると，最初にリンパ球増加が誘発された後，肝脾腫大の縮小を伴う血中リンパ球数の大幅な減少が生じた。これらの所見は，組織ホーミング／接着の阻害並びに CLL 細胞の増殖及び生存の抑制に一致している。

2.5.1.3 CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）の概要

CLL は，骨髄及び二次リンパ器官におけるモノクローナル成熟 B 細胞（$CD5^{+}CD23^{+}$）の蓄積を特長とする進行性の血液疾患であり，診断には，末梢血で 5,000/μL 以上の B リンパ球が認められる必要がある[19)]。欧米では CLL の発症率は年間 10 万人に 4 人であり[20)]，成人白血病で最も発症が多い疾患である。欧州での診断時の年齢の中央値は 72 歳，55 歳未満で診断されるのは患者の 10%程度であり，年齢とともに CLL の発生率の急激な増加がみられる[20)]。SLL は，リンパ節腫脹及び／又は脾腫が認められるが末梢血中のリンパ球増加（5,000/μL 以上）が認められない疾患であり，CLL 及び SLL ともに同じ基礎疾患に起因しているものと考えられ[20)]，CLL と SLL は一般的に同様の治療が行われている[21)]。また，世界保健機関（WHO）でも CLL と SLL は同じ疾患として分類されており，CLL/SLL と表記されている。

CLL の臨床経過には個人差があり，無症状でリンパ球増加のみを示すものからリンパ管や骨髄造血器を含む侵攻性疾患を併発するものまで症状が多岐にわたる。CLL/SLL の病態の管理について最新のガイドラインでは，CLL/SLL の治療の指標として有用な生物学的パラメータは 17p 染色体短腕欠損（del 17p），p53，及び 11q 染色体長腕欠損（del 11q）を有することとされている[22)]。特に，再発や死亡のリスクが高まる del 17p を有する患者では，平均余命の中央値は初回の治療から 2～3 年であり，この患者集団に対する標準治療は存在しない[20),22),23)]。診断時に del 17p を有する CLL/SLL 患者は少数であるが，継続的化学療法により増加し，再発患者では 30～50%が del 17p を有する[23),24)]。この染色体異常は，後続のサルベージ療法に耐性となる機能的 p53 の欠失をもたらす。

本邦では，CLL/SLL 患者の総数は，非ホジキンリンパ腫（NHL）の 1～2%であると報告されており[25),26)]，厚生労働省患者調査（平成 23 年）では，本邦における CLL の総患者数は 2,000 人と報告されている[27)]。CLL は高齢者に多く発症し，診断時の年齢の中央値は約 70 歳であり，男性に多い（男女比 2:1）[28),29)]。発症までの経過に個人差が大きく，一般的には緩やかな経過をたどって進行し，無症状のリンパ球増加にて診断された場合は生存期間の中央値が約 12 年と長いが[29)]，末期には Richter 症候群といわれる悪性度の高い NHL に移行し，急激な経過をたどることもある[30)]。また，CLL は続発性免疫不全による易感染性の出現もある重篤な疾病である[30)]。CLL の分子レベルでの発生原因は明らかとなっていない点が多いが，del 17p 及び del 11q などの染色体異常，IgVH 遺伝子変異陰性，CD38 陽性，又は ZAP-70 陽性が認められる場合は予後が不良である[31)]。

2.5.1.4 既治療の CLL/SLL の管理及び予後

最も重要な予後因子である del 17p を有する場合，ほぼすべての治療で奏効率が低くなり，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）が短くなる[20),32)]。最新の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[32)]によると，ファーストラインの治療で再発する又は効果がない患者に対する後治療には，del 17p の有無が考慮されている。例えば，アレムツズマブ（CLL の適応については欧州やカナダでは 2012 年に市場から撤退，日本では 2014 年 9 月に CLL の適応で承認取得）や同種幹細胞移植（allo-SCT）は，del 17p を有する患者に推奨されている。また，再発した患者や，ファーストライン治療に抵抗性を示す患者に対する後治療の選択は，年齢，前治療の奏効持続期間，前治療の種類，治療に対する忍容性，疾患関連症状，及び分子生物学的な高リスクの特徴を含む種々の要因に依存する。実際に治療の選択は多くの要因に影響され，del 17p を有する患者を含む幅広い患者層への投与が可能な，許容できる安全性プロファイルを有する有効な治療が必要とされている。

CLL/SLL に対する根治療法は存在せず，現在利用可能な治療法は再発及び／又は毒性（例えば，進行性の免疫制御不全，感染症リスクの増加，及び重度の血液毒性）が認められるため制限がある。治療レジメンが増えるに従い効果が得られる患者は減少し，利用可能な治療に対する抵抗性が高まる[33),34)]。SCT は根治が期待できる治療法であるが，高齢患者又は重大な合併症を有する患者には推奨されないため，この治療を受けることができる患者はわずかである[35),36)]。

1 年以上（免疫化学療法の場合は 2～3 年）の PFS の後に再発した，del 17p を有さない患者は，治療への反応が良好であると考えられ，前治療で使用された薬剤も治療選択肢の一つとなる[20),32)]。これとは対照的に，短期間で再発するか，ファーストライン治療に抵抗性を示す患者は治療が困難であり，特に高齢の場合や，合併症を有する場合，高リスクの細胞遺伝学的異常を有する場合には治療が困難である。強力な免疫化学療法後に疾患進行を来した患者は予後不良の傾向があり，特にフルダラビンをベースとする併用療法が 2～3 年以内に無効になった患者は予後不良である[37)]。また，高齢患者及び合併症を有する患者では，併用免疫化学療法のレジメンを許容できない，又は，転帰が不良である。

本邦では再発又は難治性 CLL 患者に対し，2014 年 9 月に承認されたヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体であるアレムツズマブや，オファツムマブ，シクロホスファミド，フルダラビン等の単剤療法及び併用療法などが使用可能であるが[38),39),40)]，治療選択肢は海外に比べ限られてい

る[31),32),41)]。これらの治療で根治を期待することは出来ず[42)]，再発・再燃を繰り返し，最終的には死亡に至る。このように標準的治療法は確立されておらず，また本邦では治療選択肢に限りがあることから，新しい作用機序を有する新規薬剤の導入が望まれている。

2.5.1.5 臨床開発経緯

2.5.1.5.1 海外での臨床開発

CLL/SLL に対するイブルチニブの臨床開発に際し，イブルチニブ単剤，抗 CD20 抗体又はベンダムスチン及びリツキシマブとの併用療法の複数の臨床試験が実施された。再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象の完了した臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。

04753 試験はヒトでの最初の試験であり，第 I 相，非盲検，多施設共同，16 例の CLL/SLL 患者を含む再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例を対象とし，イブルチニブ 1.25～12.5 mg/kg の用量漸増又は 560 mg/日（固定用量）を経口投与した。04753 試験では，すべての腫瘍のサブタイプに対して奏効が認められ，CLL/SLL 患者では 75.0%の奏効率であった。04753 試験の結果に基づき，第 Ib/II 相の 1102 試験を実施した。1102 試験は，非盲検，非ランダム化，多施設共同試験であり，患者集団別（未治療又は再発／難治）及びイブルチニブの用量別（420 mg 又は 840 mg）による 6 コホートで構成された。1102 試験の主な解析対象は，イブルチニブ 420 mg の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 51 例であった。その後，検証的試験として第 III 相の 1112 試験を実施した。1112 試験は，非盲検，ランダム化，多施設共同試験であり，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とし，イブルチニブの安全性及び有効性をオファツムマブと比較検討した。

米国では，イブルチニブは 2014 年 2 月に accelerated approval process (subpart H)のもと，1102 試験の成績に基づき「chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy」の適応で米国食品医薬品局（FDA）より承認（accelerated approval）された。その後，再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象としてイブルチニブとオファツムマブの有効性及び安全性を比較検討する第 III 相，非盲検，ランダム化，多施設共同試験である 1112 試験の成績に基づき，2014 年 7 月に以下の適応で承認（full approval）を取得した。

- chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy
- chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion

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。

表 2.5.1-1 再発又は難治性 CLL/SLL におけるイブルチニブの完了した海外臨床試験の概要

試験番号（試験の相）	試験デザイン\対象集団\治験薬	主要評価	被験者数
PCYC-1112-CA（第 III 相）	ランダム化，非盲検，多施設共同 1 レジメン以上の前治療に抵抗性であった CLL/SLL 患者 イブルチニブ 420 mg/日又はオファツムマブ	有効性，安全性	391 例
PCYC-1102-CA（第 Ib/II 相）	非ランダム化，非盲検，多施設共同 未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者 イブルチニブ 2 用量（420 mg/日又は 840 mg/日）	有効性，安全性	132 例
PCYC-04753（第 I 相）	多施設共同，非盲検，用量漸増 再発性 B 細胞腫瘍患者，CLL 又は WM 患者 用量漸増コホート：イブルチニブを 1.25 から 12.5 mg/kg/日まで 28 日間投与後，7 日間休薬（35 日/1 サイクル）。 連日投与コホート：イブルチニブ 8.3 mg/kg/日又は 560 mg/日の固定用量	MTD，PK，薬力学，安全性	66 例 （CLL/SLL: 16 例）

CLL = chronic lymphocytic leukemia; PK = pharmacokinetics; SLL = small lymphocytic lymphoma; WM = Waldenström's macroglobulinemia; MTD = maximum tolerated dose

2.5.1.5.2 国内での臨床開発

日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とし，イブルチニブを投与したとき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，非ランダム化用量漸増の第 I 相試験である JPN-101 試験を実施した。コホート 1 は単回投与期（140 mg を単回投与後 72～168 時間のウォッシュアウトを経て 280 mg を単回投与）及び反復投与期（420 mg/日をサイクル 1 で 35 日間連日投与し，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして連日投与）で構成した。コホート 2 の被験者登録はコホート 1 の忍容性が確認された後に開始した。コホート 2 ではサイクル 1 で 560 mg/日を 35 日間連日投与し，サイクル 2 以降は 28 日間を 1 サイクルとして連日投与した。コホート 1 の 420 mg/日の連日投与で忍容性が認められたことから，成熟 B 細胞腫瘍の中でも海外推奨用量が 420 mg/日である CLL 及び SLL に対象を限定し，420 mg/日の日本人患者での安全性及び忍容性を評価するため，CLL/SLL コホートを追加した（表 2.5.1-2）。なお、2.5.1.5.4 項に示したとおり医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談の上，再発又は難治性の日本人 CLL/SLL 患者でのイブルチニブの有効性の評価が可能となるよう統計的手法等を新たに設定し，治験実施計画書を変更した。

JPN-101 試験での再発又は難治性 CLL/SLL 患者でイブルチニブ 420 mg/日を投与した患者でも良好な忍容性が認められ，海外試験と同様に有効性及び許容可能な安全性プロファイルが示唆された。

2.5.1.5.3 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 4 試験及び参考資料 6 試験で構成した。評価資料 4 試験の内訳は，第 I 相試験が 2 試験，第 Ib/II 相試験が 1 試験，及び第 III 相試験が 1 試験である（表 2.5.1-2）。また，参考資料は，すべて第 I 相試験である（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-2 評価資料の一覧

試験番号 （試験の相） [添付資料番号]	試験デザイン\対象集団\治験薬	主要な評価項目	被験者数
PCI-32765-JPN-101 （第 I 相） [5.3.3.2.1-1]	非ランダム化，非盲検，多施設共同 再発性成熟 B 細胞腫瘍患者 コホート 1：再発又は難治性 B 細胞腫瘍患者を対象として 140 mg 及び 280 mg を単回投与後，420 mg/日を連日投与 コホート 2：再発又は難治性 B 細胞腫瘍患者を対象として 560 mg/日を連日投与 CLL/SLL コホート：再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象として 420 mg/日を連日投与	安全性，忍容性，PK，薬力学，抗腫瘍効果	投与例数：15 例 有効性解析対象集団：再発又は難治性 CLL/SLL 11 例（420 mg/日 8 例，560 mg/日 3 例） コホート 1（420 mg/日）： 3 例（2 例*） コホート 2（560 mg/日）： 6 例（3 例*） CLL/SLL コホート（420 mg/日）： 6 例（6 例*） *：再発又は難治性 CLL/SLL 患者数
PCYC-1112-CA （第 III 相） [5.3.5.1.1-1]	ランダム化，非盲検，多施設共同 1 レジメン以上の前治療に抵抗性であった CLL/SLL 患者 オファツムマブ群 ：合計 12 回投与 Week 1：300 mg IV を 1 回 Week 2~8：2000 mg IV を週 1 回 Week 12~24：2000 mg IV（4 週ごと） イブルチニブ群 ：420 mg/日を経口投与	有効性，安全性，忍容性	登録例数・有効性解析対象集団（ITT）：391 例 －イブルチニブ群 195 例 －オファツムマブ群 196 例 投与例数：386 例 －イブルチニブ群 195 例 －オファツムマブ群 191 例
PCYC-1102-CA （第 Ib/II 相） [5.3.5.2.1]	非ランダム化，非盲検，多施設共同 未治療並びに再発又は難治性 CLL/SLL 患者 2 用量のイブルチニブ（420 mg/日又は 840 mg/日）	有効性，安全性，PK，薬力学，食事の影響	投与例数：132 例 有効性解析対象集団：420 mg/日投与の再発又は難治性 CLL/SLL 51 例（コホート 6 除く）
PCYC-04753 （第 I 相） [5.3.5.2.2]	多施設共同，非盲検，用量漸増 再発性 B 細胞腫瘍患者 用量漸増コホート：イブルチニブを 1.25 から 12.5 mg/kg/日まで 28 日間投与後，7 日間休薬（35 日/1 サイクル）。 連日投与コホート：イブルチニブ 8.3 mg/kg/日又は 560 mg/日の固定用量	MTD，PK，薬力学，安全性，抗腫瘍効果	投与例数：66 例 有効性解析対象集団：再発又は難治性 CLL/SLL 16 例

CLL = chronic lymphocytic leukemia; PK = pharmacokinetics; SLL = small lymphocytic lymphoma; MTD = maximum tolerated dose

表 2.5.1-3 参考資料の一覧

試験番号 （試験の相） [添付資料番号]	試験デザイン\対象集団\治験薬	主要な評価項目	被験者数
PCI-32765CLL1004 （第 I 相） [5.3.3.1.2]	非盲検，単施設，単回投与 健康成人男性 イブルチニブ 140 mg 溶液	吸収，代謝及び排泄経路，安全性	6 例
PCI-32765CLL1002 （第 I 相） [5.3.3.1.1]	非盲検，単施設 健康成人男性 DDI コホート：イブルチニブ 40 mg カプセルを 1 日目に 3 カプセル，7 日目に 1 カプセル経口投与。ケトコナゾール 200 mg を 4～9 日目に 2 錠/日，経口投与 探索的コホート：イブルチニブ 70 mg 溶液を単回経口投与	ケトコナゾール併用時の PK	21 例 （DDI コホート：18 例，探索的コホート：3 例）
PCI-32765CLL1010 （第 I 相） [5.3.3.1.4]	非盲検，単施設 健康成人 イブルチニブ 560 mg/日を 1 及び 11 日目に経口投与。リファンピシン 600 mg/日を 4 及び 13 日目に経口投与	リファンピシン併用時の PK	18 例
PCI-32765CLL1001 （第 I 相） [5.3.3.1.3]	ランダム化，非盲検，単施設，単回投与，4 期クロスオーバー 健康成人 イブルチニブ 420 mg 及び 840 mg	食事の影響	52 例
PCI-32765CLL1011 （第 I 相） [5.3.1.1.1]	非盲検，単施設，2 期クロスオーバー 健康成人 A：イブルチニブ 560 mg 経口投与 B：イブルチニブ 560 mg 経口投与及びオレンジジュース又は糖分を含む飲料 C：グレープフルーツジュース及びイブルチニブ 140 mg 経口投与 A～C のイブルチニブ経口投与 2 時間後に $^{13}C_6$PCI-32765 100 μg 静脈内投与	絶対的バイオアベイラビリティ	8 例
PCI-32765CLL1006 （第 I 相） [5.3.3.3.1]	非ランダム化，非盲検，多施設共同，単回投与 イブルチニブ 140 mg 経口投与	肝機能障害患者における PK	30 例

PK = pharmacokinetics; DDI = drug to drug interaction

2.5.1.5.4　規制当局によるガイダンス及び助言

国内における再発又は難治性の CLL/SLL に対するイブルチニブの開発に際し，PMDA と[redacted]を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。本相談では，再発又は難治性の CLL/SLL の適応取得を目的としたイブルチニブの承認申請にあたり，[redacted]以下の助言を得た。なお，対面助言の議事録は 1.13 項に添付した。

- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

これらの助言に基づき，JPN-101 試験における[redacted]，[redacted]することにより，[redacted]で承認申請することについて PMDA の了解を得た。

また，イブルチニブは本邦における CLL/SLL に対する未充足医療ニーズを満たし，医療上の必要性は高いと判断したため，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に希少疾病用医薬品指定の申し込みを行い，2014 年 6 月 11 日に指定された。

参考文献

1） Khan WN. Regulation of B lymphocyte development and activation by Bruton’s tyrosine kinase. Immunol Res. 2001;23(2-3):147-56.

2） Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell. 1993;72(2):279-90.

3） Afar DE, Park H, Howell BW, et al. Regulation of Btk by Src family tyrosine kinases. Mol Cell Biol. 1996;16(7):3465-71.

4） Cheng G, Ye ZS, Baltimore D. Binding of Bruton's tyrosine kinase to Fyn, Lyn, or Hck through a Src homology 3 domain-mediated interaction. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1994;91(17):8152-5.

5） Baba Y, Hashimoto S, Matsushita M, et al. BLNK mediates Syk-dependent Btk activation. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2001;98(5):2582-6.

6） Humphries LA, Dangelmaier C, Sommer K, et al. Tec kinases mediate sustained calcium influx via site-specific tyrosine phosphorylation of the phospholipase Cgamma Src homology 2-Src homology 3 linker. J Biol Chem. 2004;279(36):37651-61.

7） Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2010;107(29):13075-80.

8） Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. Blood. 2011;117(23):6287-96.

9） de Gorter DJ, Beuling EA, Kersseboom RK, et al. Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cγ2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing. Immunity. 2007;26(1):93-104.

10） Ortolano S, Hwang IY, Han SB, et al. Roles for phosphoinositide 3-kinases, Bruton's tyrosine kinase, and Jun kinases in B lymphocyte chemotaxis and homing. Eur J Immunol. 2006;36(5):1285-95.

11） Spaargaren M, Beuling EA, Rurup ML, et al. The B cell antigen receptor controls integrin activity through Btk and PLCgamma2. J Exp Med. 2003;198(10):1539-50.

12） Pan Z, Scheerens H, Li SJ, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton’s tyrosine kinase. ChemMedChem. 2007;2(1):58-61.

13） Patten PE, Buggins AG, Richards J, et al. CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by the tumor microenvironment. Blood. 2008;111(10):5173-81.

14） Ghia P, Caligaris-Cappio F. The indispensable role of microenvironment in the natural history of low-grade B-cell neoplasms. Adv Cancer Res. 2000;79:157-73.

15） Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;117(2):563-74.

16） Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;352(8):804-15.

17） Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118(16):4313-20.

18） Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. Blood. 2012;119(5):1182-9.

19） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute - Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

20） Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6, vi50-4.

21） Abbott BL. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. Oncologist. 2006; 11(1): 21-30.

22） Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol. 2013;24(3):561-76.

23） Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010:481-8.

24） Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab as salvage therapy for heavily pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118(8):2085-93.

25） Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008;58(3):174-82.

26） 悪性リンパ腫の病理組織像. 独立行政法人. 国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス Available at http://ganjoho.jp/public/cancer/data/ML_histology.html Accessed 19 Sep 2014.

27） 厚生労働省患者調査. 総患者数，疾病基本分類別. 平成 23 年.: 第 97 表. Available at http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075 Accessed 19 Sep 2014.

28） 薄井紀子. リンパ性白血病（急性・慢性）. 臨床血液; 2012; 53(2):164-75.

29） 奈良信雄, 訳. ハーバード大学テキスト.血液疾患の病態生理: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2012: 218-21.

30） 医療情報科学研究所, 編. 病気がみえる vol.5 血液. 第 1 版: メディックメディア; 2008: 128-9.

31） 木崎昌弘, 編. 白血病・リンパ腫・骨髄腫.今日の診断と治療. 第 4 版: 中外医学社; 2011:445-54.

32） National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2014. NCCN.org

33） Hillmen P. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011:104-9.

34） Maddocks KJ, Lin TS. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. J Hematol Oncol. 2009;2:29.

35） Gribben JG, O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):544-50.

36） Gribben JG. Stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;15(1 Suppl):53-8.

37） Brown JR. The treatment of relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:110-8.

38） アーゼラ®点滴静注液 100 mg, アーゼラ®点滴静注液 1000 mg. 添付文書（2013 年 3 月, 第 1 版）

39） フルダラ®静注用 50 mg. 添付文書（2013 年 1 月改訂）

40） 注射用エンドキサン®100mg, 注射用エンドキサン®500mg. 添付文書（2013 年 3 月改訂）

41） 有吉寛, 総監修. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012: メディカルレビュー社; 2012.

42） Lu K, Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia. J Hematol Oncol. 2012; 5:55.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

イブルチニブの生物薬剤学試験として，再発又は難治性の CLL/SLL 患者（n=16）を対象とした 1102 試験及び健康被験者（n=43）を対象とした PCI-32765CLL1001 試験（CLL1001 試験）でイブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価した。また，健康被験者（n=8）を対象とした PCI-32765CLL1011 試験（CLL1011 試験）でイブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.5.2.1 製剤設計

イブルチニブは，140 mg 含量の経口投与用 0 号硬カプセルとして製剤化されている。イブルチニブの開発初期の製剤は，[redacted]（[redacted]社）にて製造され，その後，[redacted]（[redacted]社）に製造が移管された。現在は，[redacted]社で製造されたイブルチニブ製剤を実施中の臨床試験で使用している。なお，in vitro 溶出データより，これらの 2 施設で製造された製剤は同様の溶出プロファイルを有することが示された。【2.7.1.1.1.1 項参照】

2.5.2.2 経口バイオアベイラビリティ

ヒト由来の Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験より，イブルチニブの細胞膜透過性は高いことが示された。イブルチニブは水及び水性緩衝液にほとんど溶けないが，ヒトマスバランス試験である PCI-32765CLL1004 試験（CLL1004 試験）より，消化管からほぼ完全に吸収されることが示された。水性溶媒における原薬の低い溶解性及び高い細胞膜透過性から，イブルチニブは Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス 2 の化合物に分類される。【2.7.1.1.1.2 項参照】

健康被験者にイブルチニブを絶食時（一晩絶食後［少なくとも投与前 10 時間］に経口投与し，その後 4 時間絶食）に単回経口投与したときの 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）に基づくイブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 2.9%（90%信頼区間［CI］＝2.12～3.94）であった。また，健康被験者にイブルチニブを食前 30 分に単回経口投与したときのイブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 7.6%（90% CI = 6.41～9.03）であった。【2.7.1.2.1 項参照】

2.5.2.3 食事の影響

イブルチニブを食後 30 分に経口投与したときの曝露量は，食前 30 分又は食後 2 時間での投与条件での曝露量と同程度であった。イブルチニブを食後に経口投与したときの曝露量は絶食時の約 2 倍であったが，食後投与でも良好な安全性プロファイルであったことを考慮し，イブルチニブは食事摂取の制限なく投与することができると考えられた。【2.7.1.3.2.3 項参照】

2.5.2.4 被験者間及び被験者内変動

イブルチニブの薬物動態パラメータの平均値は試験間で一致していたが，被験者間変動は大きかった。CLL/SLL 患者を対象とした試験（JPN-101 試験及び 1102 試験）において，最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の被験者間変動は 48～110%の範囲であった。健康被験者では，C_{max} 及び AUC_{last} の被験者間変動は 50%を超えていた。食事の影響試験である CLL1001 試験でみられた被験者内変動は，C_{max} 及び AUC_{last} で 27～43%の範囲であった。母集団薬物動態解析のデータに基づいて推定した B 細胞性腫瘍患者での被験者間変動は，C_{max} 及び AUC_{24} ともに約 60%であり，ノンコンパートメント解析より算出した健康被験者での被験者間変動と同程度であった。【2.7.1.3.3 項参照】

2.5.2.5 生物薬剤学の結論

イブルチニブの生物薬剤学試験成績より，以下の生物薬剤学的特性が確認された。

- イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは絶食時及び食前 30 分投与でそれぞれ 2.9%及び 7.6%である。
- イブルチニブは食事摂取の制限なく投与することができる。
- イブルチニブの薬物動態の被験者間変動は大きく，CLL/SLL 患者での曝露量の被験者間変動は 48～110%である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者 135 例（CLL1001 試験［カプセル剤を使用］，PCI-32765CLL1002 試験（CLL1002 試験）［カプセル剤及び経口液剤を使用］，PCI-32765CLL1004 試験（CLL1004 試験）［放射標識経口液剤を使用］，PCI-32765CLL1006 試験（CLL1006 試験）［カプセル剤を使用］，PCI-32765CLL1010 試験（CLL1010 試験）［カプセル剤を使用］及び CLL1011 試験［カプセル剤及び注射液剤を使用］）及び B 細胞性腫瘍患者 405 例（JPN-101 試験［n=15］，04573 試験［n=64］，1102 試験［n=131］及び 1112 試験［n=195］）を対象に，イブルチニブの薬物動態及び薬力学特性を検討した【2.7.2.1.2.1 項参照】。なお，母集団薬物動態解析においては，マントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象とした PCYC-1104-CA 試験（1104 試験）より得られた薬物動態成績も含めてモデル構築を行っており，当該成績を含めた結果を示す。

健康被験者におけるイブルチニブの単回経口投与量は 70～840 mg であり，ケトコナゾール併用時では 40 mg，グレープフルーツジュース併用時は 140 mg，リファンピシン併用時では 560 mg であった。また，B 細胞性腫瘍患者を対象とした臨床試験におけるイブルチニブの反復経口投与量は，04753 試験では 1.25～12.5 mg/kg/日（40～1400 mg/日）又は 560 mg/日，JPN-101 試験では 420 mg/日及び 560 mg/日，1102 試験では 420 mg/日及び 840 mg/日，1112 試験では 420 mg/日であった。これらの試験デザイン，実施した薬物動態及び薬力学評価，並びにそれらの結果は【2.7.2 項】に記載している。

これらの試験では，未変化体イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の両方を定量した。PCI-45227 は実験動物及びヒトで認められている主要なジヒドロジオール代謝物であり，BTK に対してイブルチニブの約 1/15 の可逆的阻害作用を示す。PCI-45227 は BTK に対して共有結合せず，その血漿中濃度はイブルチニブの濃度と同じ範囲内にあるため，その BTK に対する作用は臨床的に重要ではないと考えられる。【2.6.2.2.3 項参照】

2.5.3.1 イブルチニブ（及び主要代謝物）の薬物動態特性

イブルチニブの曝露量は個体間変動が大きく，C_{max} 及び AUC の変動係数（CV）は健康被験者で 50%超，B 細胞性腫瘍患者では母集団薬物動態解析のデータに基づく推定で約 60%であった【2.7.2.3.1.4 項参照】。JPN-101 試験，1102 試験及び 1112 試験におけるイブルチニブ反復経口投与後の薬物動態は，イブルチニブ及びジヒドロジオール代謝物 PCI-45227 ともに，同試験における単回経口投与後の薬物動態と同様であった【2.7.2.3.1 項参照】。

2.5.3.1.1 吸収

イブルチニブは経口投与後に速やかに吸収され，B 細胞性腫瘍患者及び健康被験者における最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 1～3 時間であった【2.7.2.2.1 項参照】。イブルチニブを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは低い【2.5.2.2 項参照】が，健康被験者を対象としたヒトのマスバランス試験（CLL1004 試験）の結果より，イブルチニブ（未変化体）の糞中排泄はごくわずかであり，酸化代謝物（肝臓及び消化管での代謝）が多く認められたこと，及び還元体（消化管中の細菌叢による代謝）は認められなかったことから，イブルチニブは消化

管から完全に吸収されることが示唆された【2.7.2.2.1.1 項参照】。そのため，低い絶対的バイオアベイラビリティは初回通過効果が大きいことに起因すると考えられた。

CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420～840 mg（140 mg カプセルを 3～6 個）を食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後に 1 日 1 回経口投与したとき，t_{max} の中央値は約 2 時間であり【2.7.2.2.1.2 (3)項参照】，曝露量（AUC）は高脂肪の朝食後 30 分に経口投与したときと同程度であった。【2.5.2.3 項参照】

イブルチニブの薬物動態プロファイルは B 細胞性腫瘍のサブタイプにかかわらず，同様であった。1 日 1 回反復経口投与後の蓄積は 2 倍未満であった【2.7.2.3.1 項参照】。用量比例性の評価を目的とした臨床試験は実施していないが，イブルチニブの曝露量は用量にほぼ比例して増加することが示唆された【2.7.2.3.1.5 項参照】。

2.5.3.1.2 分布及びたん白結合

ヒト血漿たん白に対するイブルチニブの in vitro での可逆的結合率は 97.3%であり，50～1000 ng/mL の範囲で濃度依存性は認められなかった【2.7.2.1.1.3 項参照】。1102 試験における定常状態でのみかけの分布容積は大きく（約 10,000 L）【2.7.2.3.2.3 項参照】，これは母集団薬物動態解析の結果【2.7.2.2.1.4 項参照】及びイブルチニブ 100 μg を静脈内投与時の定常状態での分布容積が 683 L と大きいことと一致していた。この結果から，イブルチニブの末梢組織への広範囲な分布及び血液中の高分子への結合又はそのいずれかが示唆された。血液中濃度/血漿中濃度比は 0.74～0.82 であった【2.7.2.1.1.3 項参照】。

2.5.3.1.3 代謝

イブルチニブは広範に代謝される（CLL1004 試験）。In vitro 試験の結果から，イブルチニブの 3 つの主要代謝経路に関与する主なミクロソーム酵素はチトクローム P450（CYP）3A4 であり，同酵素によりジヒドロジオール代謝物の PCI-45227 が生成されることが示された。CYP3A を介するその他 2 つの特定された代謝経路は，（1）末端フェニル基の水酸化，及び（2）ピペリジン環の酸化的開環であった【2.7.2.3.2.4 (1)項参照】。

肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験の結果から，CYP2D6，CYP1A，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 はイブルチニブの代謝に関与しないことが示された【2.7.2.3.2.4 (1)項参照】。ヒトマスバランス試験（CLL1004 試験）において，遺伝子型解析で CYP2D6 の poor metabolizer に分類された 2 例は，extensive metabolizer に分類された 4 例と同様の曝露量及び代謝パターンを示した【2.7.2.3.3.8 項参照】。このため，CYP2D6 の遺伝子型が異なる患者において特別な使用上の注意をする必要はない。

肝機能障害を有する被験者を対象にイブルチニブ 140 mg を単回経口投与した臨床薬理試験（CLL1006 試験）の結果より，軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者（それぞれ Child-Pugh 分類の A，B 及び C）での非結合型イブルチニブの AUC は正常肝機能被験者に比べ，それぞれ 4.1，9.8 及び 13 倍高値であった【2.7.2.2.1.3 (1)項参照】。 軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する推奨用量は 280 mg 及び 140 mg である。重度の肝機能障害患者へのイブルチニブの投与は推奨されない。

2.5.3.1.4 消失

CLL/SLL 患者に 1 日 1 回の経口投与後，イブルチニブは血漿中より速やかに消失した。絶対的バイオアベイラビリティを検討した臨床薬理試験（CLL1011 試験）において，イブルチニブを静脈内投与したときの全身クリアランスは絶食時及び食後投与で，それぞれ 62 及び 76 L/h であった。初回通過効果が大きいため，みかけのクリアランス（CL/F）は大きく，絶食時及び食後投与で，それぞれ約 2000 及び 1000 L/h であった。イブルチニブの血漿中濃度は 2 相性に低下し，母集団薬物動態解析より推定した最終相での消失半減期は約 15 時間であったが，機能的半減期（functional half-life）は 5～6 時間であった【2.7.2.2.1.5 項参照】。

マスバランス試験（CLL1004 試験）の結果より，放射能の主な排泄経路は糞中であった。投与した放射能の約 90%が 168 時間以内に回収され，その大部分（約 80%）が糞中に排泄された（尿中排泄は約 8%）。イブルチニブ（未変化体）は糞中に排泄された放射能の約 1%であり，尿中には検出されず，投与量の残りは代謝物として回収された。【2.7.2.2.1.1 項参照】

腎機能障害被験者を対象としたイブルチニブの臨床試験は実施しておらず，重度の腎機能障害又は透析中の患者でのデータもない。すべての第 II/III 相試験において，軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者が登録され，母集団薬物動態解析に含めた【2.7.2.3.3.5 項参照】。イブルチニブの腎クリランスは小さいため，軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上）を有する患者での用量調整の必要はない。

2.5.3.2 内因性要因の影響

母集団薬物動態解析より，イブルチニブの薬物動態に対する種々の内因性要因（年齢，性別，体重及び臨床検査値［例：トランスアミナーゼ，クレアチニンクリアランス等］）の影響を評価した。04753 試験，1102 試験及び 1104 試験でイブルチニブを投与した 245 例のデータからは，これらのいずれの共変量についても有意な影響は示されなかった【2.7.2.3.3 項参照】。65 歳以上の高齢患者でのイブルチニブの有効性及び安全性成績が確認されていること，年齢はイブルチニブのクリアランスに対し有意に影響しないことが示唆されることより，高齢者での用量調整の必要はない。

臨床試験に登録したほとんどの被験者が白人であったため，母集団薬物動態解析において，イブルチニブの薬物動態に対する人種／民族の影響は検討しなかった。しかし，日本人患者（JPN-101 試験）で CLL/SLL 患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときのイブルチニブの曝露量は外国人患者（1102 試験）での曝露量と大きく異ならなかった。【2.7.2.3.3.6 項参照】

2.5.3.3 外因性要因の影響

外因性要因（ハーブ製品，食事，喫煙，飲酒等）の影響は検討していない【2.7.2.3.4 項参照】。

2.5.3.4 薬物相互作用

イブルチニブは，CYP3A4 によりほぼ完全に代謝されることから，CYP3A で代謝される薬物や，CYP3A の阻害剤又は誘導剤との併用により薬物相互作用が生じる可能性がある。薬物相互作用に関する試験結果を以下に示す。

2.5.3.4.1 イブルチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬物

CLL1002 試験において，健康被験者に強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールを併用投与したとき，用量で規格化したイブルチニブの曝露量は C_{max} で 29 倍，AUC_{last} で 24 倍に増加した【2.7.2.2.1.4 (1)項参照】。また，グレープフルーツジュースとの併用投与では，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 3.5 倍及び 2 倍増加した【2.7.2.2.1.4 (3)項参照】。しかし，1102 試験において，弱い又は中等度の CYP3A 阻害剤の併用投与を受けた患者の曝露量（AUC）は，阻害剤の併用投与を受けなかった患者での曝露量の範囲内であり，大きな差がないことが示された【2.7.2.3.5.1 (1)項参照】。中等度又は強力な CYP3A 阻害剤を投与した患者での安全性に関する臨床データから，毒性の増大は示されなかった【2.7.4.5.2.2 項参照】。健康被験者での生理学的薬物動態（PBPK）モデルに基づき，中程度及び強力な阻害剤との相互作用についてシミュレーションした結果，AUC はそれぞれ非絶食条件下で 2 倍未満から 10.5 倍増加し，絶食条件下においては 14 倍まで増加させる可能性があることが示された【2.7.2.3.5.1 (1)項参照】。

イブルチニブと強力な CYP3A 阻害剤の併用は避けるべきである。しかし，ベネフィットがリスクを上回っていて，強力な CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合は，イブルチニブの用量を 140 mg に減量するか，又は投与を中断する（7 日以内）必要がある。中等度の CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合は，阻害剤の使用期間はイブルチニブの用量を 140 mg に減量する。グレープフルーツやセビリアオレンジは中等度の CYP3A 阻害成分を含むことから，イブルチニブ治療中はこれらを避ける必要がある。

2.5.3.4.2 イブルチニブの血漿中濃度を低下させる可能性のある薬物

健康被験者を対象に，イブルチニブ 560 mg を単独で経口投与後，イブルチニブをリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回投与と併用投与した CLL1010 試験において，イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 1/13（92%低下）及び 1/10（90%低下）以下に減少した【2.7.2.2.1.4 (2)項参照】。健康被験者での PBPK モデルに基づき，シミュレーションした結果，中等度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ及び強力な誘導剤であるカルバマゼピンはイブルチニブの曝露量をそれぞれ 41%及び 83%低下させる可能性があることが示された【2.7.2. 3.5.1 (2)項参照】。これらの結果から，イブルチニブと強力な CYP3A4 誘導剤の併用は避けるべきであり，CYP3A 誘導作用の弱い他の薬物の使用を検討する必要がある。

2.5.3.4.3 イブルチニブとの併用により血漿中濃度が変化する可能性のある薬物

In vitro 試験より，イブルチニブは CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の弱い阻害剤であることが示された。イブルチニブのジヒドロジオール代謝物 PCI-

45227 は，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2D6 の弱い阻害剤である。イブルチニブ及び PCI-45227 ともに，in vitro で CYP 分子種に対し，弱い誘導作用しか示さない【2.7.2.3.5.2 項参照】。このため，イブルチニブが CYP により代謝される薬物と臨床的に重要な薬物相互作用を示すとは考えられない。

In vitro 試験より，イブルチニブは P-糖たん白質（P-gp）の基質ではないが，軽度の阻害剤であることが示された。イブルチニブが P-gp の基質との間で全身性の薬物相互作用を示す可能性は低いものの，イブルチニブが治療用量投与後に消化管の P-gp を阻害する可能性は否定できない【2.7.2.3.5.2 項参照】。臨床データは得られていないが，ジゴキシン等の治療域の狭い P-gp の基質は，消化管における薬物相互作用を避けるため，イブルチニブ投与前後 6 時間以上をあけて服薬するべきである。

2.5.3.5 薬力学

04753 試験，1102 試験及び JPN-101 試験では，薬力学検討として，イブルチニブの投与前後に被験者の末梢血単核細胞（PBMC）における BTK 活性部位の占有率を測定（ex vivo プローブアッセイを用いて細胞溶解液中の薬物に結合していない遊離 BTK 量を測定）した【2.7.2.1.2.3 (1)項参照】。

04753 試験の結果により，2.5 mg/kg/日以上の用量のイブルチニブを投与した患者では，投与 4 時間後及び 24 時間後に 90%を超える占有率が達成されることが示された。投与 24 時間後の BTK 活性部位占有率は，1.25 mg/kg/日コホートを除くすべてのコホートで 90%超であり，これは血漿中イブルチニブ濃度と乖離していた。イブルチニブは比較的速やかに血漿中より消失するにも関わらず，このように薬力学的作用が持続するのは，PBMC における BTK への共有結合による阻害のためと考えられる【2.7.2.2.1.2 (2)項参照】。

1102 試験及び JPN-101 試験の結果により，イブルチニブ 420 mg 以上の用量での BTK 活性部位占有率の中央値は，サイクル 1 の Day 1 の投与 24 時間後（単回投与）及び Day 8 の投与前（反復投与）を含むサイクル 1 の投与期間中で 90%を超えていることが確認された。BTK 活性部位占有率は，治療歴（未治療，再発又は難治性）及びイブルチニブの用量に無関係であった【2.7.2.2.1.2 (1)及び 2.7.2.2.1.2 (3)項参照】。

Thorough QT 試験は現在実施中であるが，JPN-101 試験，04753 試験及び 1102 試験の一環として心血管安全性を評価した結果，QT/心拍数で補正した QT（QTc）間隔延長を示す所見は認められなかった【2.7.2.2.2 項参照】。

2.5.3.6 薬物動態／薬力学関係

第 II 相試験の用量選択の目安とするため，ヒトを対象とする最初の試験（04753 試験）で，PBMC を用いて BTK 活性部位占有率を探索的に測定し，イブルチニブの曝露量と薬力学の関係を検討した。その結果，420～560 mg/日の用量では，PBMC の BTK 活性部位が 24 時間にわたってほぼ完全（>90%）に占有されることが示唆された【2.7.2.3.6.1 項参照】。この結果より，これらのイブルチニブの用量を 1 日 1 回投与することで十分な標的阻害が得られることが示唆される

ため，再発又は難治性の CLL/SLL 患者での推奨用量（420 mg/日）が裏付けられる。同様の結果が JPN-101 試験でも得られた。

2.5.3.7 臨床薬理学の結論

イブルチニブの臨床薬理試験成績より，以下の薬物動態及び薬力学的特性が確認された。

- 経口投与したイブルチニブは消化管より速やかに吸収され，曝露量は用量にほぼ比例して増加する。1 日 1 回反復経口投与後の蓄積はわずかである。
- イブルチニブのヒト血漿たん白に対する可逆的結合率の高さ（97.3%）及び定常状態での分布容積の大きさより，イブルチニブの末梢組織への広範囲な分布及び血液中の高分子への結合又はこのいずれかが示唆される。
- イブルチニブは，主に CYP3A4 により広範に代謝される。このため，CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤を併用している患者については，用量調節や併用薬の変更等が必要である。
- イブルチニブは経口投与後，速やかな消失を示す。マスバランス試験の結果，放射能は投与量の約 80%が糞中，約 8%が尿中に排泄され，投与量の大部分が代謝物として回収される。
- イブルチニブの腎クリランスは小さく，未変化体の尿中排泄はほとんど認められない。このため，軽度又は中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 超）では，用量調節の必要はない。
- 軽度，中等度及び重度の肝機能障害被験者での非結合型イブルチニブの AUC は正常肝機能被験者に比べ，それぞれ 4.1，9.8 及び 13 倍増加する。このため，軽度及び中等度の肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類の A 及び B）に対する推奨開始用量は，280 mg/日及び 140 mg/日である。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）には，イブルチニブの投与は推奨しない。
- CLL/SLL 患者でイブルチニブ投与による QT/QTc 間隔延長を示す所見は認められない。
- B 細胞性腫瘍患者を対象に実施した 3 試験（04753 試験，1102 試験及び 1104 試験）を用いた母集団薬物動態解析より，年齢及び性別は，統計学的に有意な共変量ではない。イブルチニブの薬物動態プロファイルは B 細胞性腫瘍のサブタイプにかかわらず同様である。また，日本人と外国人でのイブルチニブの曝露量に明らかな差は認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

イブルチニブの再発又は難治性 CLL/SLL に対する有効性を，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を含む国内及び海外臨床 4 試験［海外第 III 相試験（1112 試験），国内第 I 相試験（JPN-101 試験），海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）及び海外第 I 相試験（04753 試験）］で評価した。

主要な有効性評価は 4 試験における再発又は難治性 CLL/SLL 患者での有効性解析対象集団のうち，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた被験者（1112 試験：イブルチニブ群 195 例，JPN-101 試験：8 例，1102 試験：51 例）に基づき記載した。また，04753 試験 16 例の結果は，至適用量の設定に用いた。再発又は難治性 CLL/SLL に対するイブルチニブの有効性評価に用いた臨床試験を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験

実施地域	開発の相	試験番号	有効性評価に用いたデータカットオフ日又は試験完了日		評価/参考資料	資料番号
海外	第 III 相	PCYC-1112-CA	2013 年 11 月 [redacted] 日	継続中	評価	5.3.5.1.1-1
国内	第 I 相	PCI-32765-JPN-101	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	継続中	評価	5.3.3.2.1-1
海外	第 Ib/II 相	PCYC-1102-CA	2012 年 12 月 [redacted] 日 [1)]	完了	評価	5.3.5.2.1
	第 I 相	PCYC-04753	2012 年 7 月 [redacted] 日 [1)]	完了	評価	5.3.5.2.2

1) PCYC-1102-CA 及び PCYC-04753 試験は完了しており，継続投与試験である PCYC-1103-CA 試験でイブルチニブの投与を継続可能とした。

2.5.4.1　試験対象集団

1112 試験では，1 レジメン以上の前治療に抵抗性であった再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした。JPN-101 試験では，1 レジメン以上の前治療に対して不応又は不耐で他に有効な標準治療がない CLL/SLL，MCL 及び濾胞性リンパ腫（FL）を含む再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした。1102 試験では，未治療の CLL/SLL 患者，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした。04753 試験では，CLL/SLL，MCL，FL 並びにワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）等のリンパ形質細胞性リンパ腫を含む再発性 B 細胞腫瘍患者を対象とした。

主要な有効性評価試験として用いた 4 試験に登録された患者のうち，表 2.5.4.1-1 に示す集団を主たる有効性解析対象集団として，本申請では再発又は難治性 CLL/SLL 患者を評価した。

表 2.5.4.1-1 本申請で用いた各試験での主たる有効性解析対象集団

試験番号	主たる有効性解析対象集団	定義
PCYC-1112-CA	ITT 集団	ランダム化されたすべての被験者
PCI-32765-JPN-101	抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団 [1)]	イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な腫瘍評価が 1 つ以上あるすべての被験者
PCYC-1102-CA	全投与集団	イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者
PCYC-04753[2)]	全投与集団	イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者

1) JPN-101 試験の抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団は，全投与集団と同一であった。
2) 治験総括報告書での有効性解析対象集団は，治験実施計画書に適合した解析対象集団（イブルチニブを 1 回以上投与し 1 回以上抗腫瘍効果の判定を行った被験者）であった。

2.5.4.1.1 海外第 III 相試験（1112 試験）

【2.7.3.2.1 項，2.7.3.3.2.2 項参照】

1112 試験の評価対象集団は，1 レジメン以上の前治療に抵抗性であり，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance Status（PS）が 0 又は 1，2008 年の International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）ガイドライン[4)] での定義に 1 つ以上当てはまる治療を必要とする活動性の疾患を有し，プリンアナログ療法による治療又は再治療が適切ではないと考えられる CLL/SLL 患者である。また，コンピューター断層撮影法（CT）で測定可能病変を有し，治験実施計画書で定義された臨床検査値の基準に適合する患者を対象とした。

1112 試験には 391 例の患者が登録され，このうちイブルチニブ群（420 mg/日）に 195 例，オファツムマブ群に 196 例が割り付けられた。これらの患者のうち 386 例が治験薬を 1 回以上投与された（イブルチニブ群：195 例，オファツムマブ群：191 例）。

1112 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，おおむね投与群間で同様であった。イブルチニブ群の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：30.0～86.0 歳，65 歳以上が 60.5%）であり，多くが男性（66.2%）及び白人（89.2%）であり【2.7.3.3.2.2 (1) 1）項参照】，試験全体では CLL/SLL の疫学データと一致していた[1)]。多くの被験者はベースライン時に進行性の疾患を有し，イブルチニブ群では Rai 分類 III 期が 11.8%，IV 期が 44.1%であった。また，5 cm 以上の bulky disease を有していた被験者は 63.6%であった【2.7.3.3.2.2 (2) 1）項参照】。いずれの投与群でもすべての被験者が 1112 試験の選択基準に適合し，1 レジメン以上の CLL/SLL に対する治療を受けていた。前治療のレジメン数の中央値は，イブルチニブ群が 3 レジメン，オファツムマブ群が 2 レジメンであった【2.7.3.3.2.2 (3) 1）項参照】。

以上のとおり，1112 試験の被験者集団の人口統計学的特性及び疾患特性は市販後にイブルチニブが投与されると予想される再発又は難治性 CLL/SLL の患者集団と同様の傾向を示すことから，すべての再発又は難治性 CLL/SLL 患者にイブルチニブの有効性が期待される。

2.5.4.1.2 国内第 I 相試験（JPN-101 試験）

【2.7.3.2.2 項，2.7.3.3.2.2 項参照】

JPN-101 試験の評価対象集団は，1 レジメン以上の前治療に対して不応又は不耐で他に有効な標準治療がなく，ECOG PS が 0 又は 1， WHO 分類で CLL/SLL，MCL 及び FL を含む再発性成熟 B 細胞腫瘍と診断された患者である。本資料内では，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例（コホート 1：2 例，CLL/SLL コホート：6 例）について記載した。

420 mg/日を投与した 8 例の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：45～78 歳）であり，被験者の 62.5%が 65 歳以上であった。性別は，男女ともに 50.0%であった【2.7.3.3.2.2 (1) 2）項参照】。420 mg/日を投与した 8 例のうち 6 例が CLL，2 例が SLL であった。CLL 患者 6 例におけるベースラインの Rai 分類は，III 期が 1 例，IV 期が 2 例，High risk が 1 例であった。SLL 患者 2 例のベースラインの Ann Arbor ステージはいずれも IV 期であった。ベースラインの ECOG PS は，0 が 5 例（62.5%），1 が 3 例（37.5%）であった【2.7.3.3.2.2 (2) 2）項参照】。420 mg/日を投与した 8 例すべてが前治療を受けており，そのうち 6 例（75.0%）が 3 レジメン以上の前治療歴を有していた【2.7.3.3.2.2 (3) 2）項参照】。

以上のとおり，国内試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者数は少ないものの，主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，1112 試験とおおむね同様であった。

2.5.4.1.3 海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）

【2.7.3.2.3 項，2.7.3.3.2.2 項参照】

1102 試験は，未治療並びに再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした。

本資料内では，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 51 例（コホート 1 及びコホート 4）に基づき評価し，記載した。420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 51 例の年齢の中央値は 68.0 歳であり，多くが性別では男性（72.5%），人種では白人（94.1%）であり【2.7.3.3.2.2 (1) 3）項参照】，患者の 54.9%が Rai 分類 III 期又は IV 期の進行期であった【2.7.3.3.2.2 (2) 3）項参照】。

2.5.4.1.4 海外第 I 相試験（04753 試験）

【2.7.3.2.4 項，2.7.3.3.2.2 項参照】

04753 試験は，リンパ腫に対する 1 レジメン以上の前治療が無効で，他に有効な標準治療がなく，WHO 分類で CLL/SLL，MCL，FL 並びに WM 及び DLBCL 等のリンパ形質細胞性リンパ腫を含む，再発性 B 細胞腫瘍患者を対象とした。

本資料内では，イブルチニブを投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例に基づき評価し，記載した。04753 試験で投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，1102 試験とおおむね同様であった【2.7.3.3.2.2 (2) 3）項参照】。年齢の中央値は 65.5 歳であり，ほとんどの被験者が男性（75.0%）及び白人（93.8%）であった。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 用法・用量

1102 試験で検討したイブルチニブ 420 mg の 1 日投与量は，第 I 相試験である 04753 試験の薬力学，薬物動態及び臨床の結果を考慮して設定した。04753 試験では，イブルチニブの最大耐量（MTD）には到達せず，CLL/SLL 患者 16 例で 2.5 mg/kg/日以上のイブルチニブの用量で許容可能な安全性プロファイル及び良好な臨床効果が認められた。投与間隔を通して 2.5 mg/kg/日以上の用量で BTK の完全占有が認められたが，イブルチニブの曝露量に大きな被験者間変動が認められた【2.7.2.3.6.3 項参照】。このため，1102 試験では BTK の完全占有が達成可能な曝露量となる最低用量の 420 mg/日（体重 80 kg の被験者で約 5 mg/kg）を選択し，また，第 III 相試験の用量選択の一助となる CLL/SLL 患者の用量-反応関係の情報を得るために更に高い用量である 840 mg/日を検討した。また，04753 試験では，用量漸増コホート及び連日投与コホートのいずれも MTD に達しなかったため，1102 試験での評価には連日投与を選択した。

1112 試験で用いた用法・用量（イブルチニブ 420 mg/日投与）は，04753 試験及び 1102 試験での薬物動態，薬力学及び臨床評価に基づき決定した。CLL 患者では，より高用量でも安全性が認められたが，420 mg/日の用量で忍容性が良好でかつ有効性が示されたため，420 mg/日が至適用

量であると考えられた。04753 試験及び 1102 試験では，420 mg/日を超える用量で奏効の向上や PFS が改善するような傾向は認められなかった。

2.5.4.2.2 1112 試験

1112 試験は，1 レジメン以上の治療に抵抗性であり，プリンアナログ療法による治療又は再治療が適切ではないと考えられる再発又は難治性 CLL/SLL 患者における，イブルチニブの安全性及び有効性をオファツムマブと比較検討するランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相試験である。本試験は，ガイドラインや FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）との相談で得られた臨床試験デザイン，統計学的原則，エンドポイントの選択，安全性及び有効性の評価に関する助言に適応させるようデザインされた。1112 試験で再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対して，オファツムマブを対照薬として使用する適切性は NCCN や European Society for Medical Oncology（ESMO）ガイドラインで支持されている[2),3)]。オファツムマブは添付文書に基づき，2,000 mg（初回は 300 mg）で投与された。

2.5.4.2.3 JPN-101 試験

JPN-101 試験は，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とし，イブルチニブの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学及び抗腫瘍効果を評価するイブルチニブの用量漸増，非盲検，多施設共同，第 I 相試験である。本試験の主な選択基準は，WHO 分類に従い CLL/SLL，MCL 及び FL を含む再発性成熟 B 細胞腫瘍と診断された患者であること，測定可能病変を有する患者であること，1 レジメン以上の前治療に対して不応又は不耐で他に有効な標準治療がない患者であること，ECOG PS が 0 又は 1 の患者であることとした。イブルチニブは，疾患進行，耐容不能な毒性の発現又はその他の理由に該当するまで投与を継続した。被験者が投与を中止した時点で後観察期を開始した。イブルチニブ投与中に疾患進行が認められなかった被験者では，疾患進行を確認するため最終投与後 2～3 カ月ごとに最長 6 カ月間追跡調査した。

2.5.4.2.4 1102 試験

1102 試験は，CLL/SLL 患者にイブルチニブを 2 用量（420 mg/日及び 840 mg/日の固定用量）で連日投与した場合の安全性，有効性及び薬物動態を評価するために実施した非盲検，非ランダム化，第 Ib/II 相試験である。被験者は，疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで投与を継続した。疾患進行が認められる前に中止した被験者については，疾患進行が認められるまで疾患の状態を追跡調査した。疾患進行が認められることなく 28 日間の投与サイクルを最低限必要な数（コホート 1～5 は 12 サイクル，コホート 6 は 6 サイクル）完了した被験者に対しては，長期継続試験（PCYC-1103-CA 試験）で投与を継続可とし，奏効及び安全性のモニタリングを継続した。さらに，1102 試験の終了時に投与を継続していた被験者をその時点で長期継続試験に移行させた。

2.5.4.2.5 04753 試験

04753 試験は，イブルチニブを経口投与したときの安全性及び MTD を確立すること，イブルチニブを経口投与したときの薬物動態を検討すること，並びに BTK の薬物占有率，標的酵素及び B 細胞機能のバイオマーカーへの影響を含む薬力学パラメータを測定することを主要目的とし，再発性 B 細胞腫瘍患者を対象として最初に実施された，非盲検，非ランダム化，用量漸増の第 I

相試験である。5 段階の用量レベル（1.25～12.5 mg/kg）のいずれか一つを 1 サイクル 35 日間中 28 日間連日投与し，蛍光プローブアッセイで BTK の完全占有が認められた用量レベルより 3 段階上回る用量まで増量することを目標とした。また，7 日間の休薬期間を設けない 35 日連日投与コホートとして，8.3 mg/kg/日の継続投与コホート，560 mg/日の固定用量コホート及び DLBCL-ABC サブタイプを対象とした 560 mg/日コホートを追加した。合計 66 例が 8 つのコホートに組み入れられた。多くの被験者（36.4%）が長期継続試験である PCYC-1103-CA 試験でイブルチニブの投与を継続した。BTK 完全占有は 2.5 mg/kg/日の用量レベル（最小占有量）から観察された。12.5 mg/kg/日のコホートは，本試験における最高用量コホートであった。最高 12.5 mg/kg/日までの用量漸増コホート及び 560 mg/日での連日投与コホートでは，イブルチニブは MTD に到達しなかった。

2.5.4.2.6 有効性の評価項目及び評価方法

2.5.4.2.6.1 1112 試験

1112 試験における奏効及び疾患進行の評価は，2008 年の IWCLL ガイドライン[4)] の基準に従った。その後に明確化された基準では，治療に関連したリンパ球増加症に対する取扱い[5)] も考慮し，被験者はベースライン時に 1 つだけ測定可能な，腫瘍量を定義したグループ A の基準を満たし，このパラメータで 50%を超える改善が認められた場合は部分奏効（PR）となる状態であるとされ[6)]，本資料内ではリンパ球増加症を伴う PR（PRL）と定義した。本試験での独立評価委員会（IRC）による奏効の判定は，リンパ節及び脾臓の適切な部位の奏効を確認するために，2 回以上の CT スキャンを含む奏効の確認をすることとした。CT スキャンを含む奏効及び疾患進行の評価は，12 週ごとに実施した。

1112 試験での有効性や有効性評価及び解析に関連する項目は，腫瘍領域での臨床開発で標準と認められているものと一致しており，PFS， OS 及び全奏効率（ORR）も含まれた。PFS の分布及び OS は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

2.5.4.2.6.2 JPN-101 試験

JPN-101 試験の有効性評価である抗腫瘍効果は，CT スキャン，血液学的検査及び骨髄生検（任意）の結果に基づき治験担当医師が評価した。

抗腫瘍効果は，CLL 患者に対しては 2008 年の IWCLL ガイドライン[4)] を，SLL 患者に対しては国際ワーキンググループ（IWG）の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」[7)] を用いて治験担当医師が評価した。

抗腫瘍効果判定基準に基づき，ORR，奏効到達期間，奏効持続期間，PFS，疾患進行に至るまでの期間及び死亡に至るまでの期間について有効性解析を行った。

2.5.4.2.6.3 1102 試験

1102 試験における奏効及び疾患進行の評価は，CLL 患者は 2008 年の IWCLL ガイドライン[4)]，SLL 患者は IWG 改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」[7)] に従って治験担当医師が実施した。ただし，後に出された 2012 年の IWCLL ガイドライン[5)] に従い，CLL 患者に対しては，治療に関連するリンパ球増加症は疾患進行とみなさないこととした。

1102 試験での有効性や有効性評価及び解析に関連する項目は，腫瘍領域での臨床開発で標準と認められているものと一致しており，ORR，奏効到達期間，奏効持続期間，PFS 及び OS も含まれた。

なお，抗腫瘍効果は治験担当医師による評価としたが，1102 試験の ORR については FDA の要求に基づき，IRC 判定に基づく ORR も評価した。IRC 判定に基づく ORR は，1102 試験の IRC Charter に記載されたガイドライン並びに治験実施計画書に従い，IRC が独立して評価した。本資料内では，1112 試験の IRC の有効性データと比較可能なように，IRC 評価の ORR を，治験担当医師評価の ORR に合わせて記載した。

2.5.4.2.6.4 04753 試験

抗腫瘍効果の評価は，IWG の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」[7]，2008 年の IWCLL のガイドライン[4] 又はワルデンストローム・マクログロブリン血症の統一的な効果判定基準（Uniform Response Criteria in Waldenström’s Macroglobulinemia）[8] に基づき，治験担当医師が行った。

04753 試験での有効性の評価項目は，ORR 及び PFS とした。ORR は，治験担当医師により最良効果として完全奏効（CR）又は PR と評価された被験者（奏効例）の割合と定義した。最良効果は，最初の奏効評価から試験終了又は新たな抗がん剤治療開始までのどちらか早いほうまでに認められた最良効果とした。PFS は，治験薬投与開始日から疾患進行又は死亡のうちいずれか先に認められた事象までの時間として定義した。

2.5.4.3 統計学的手法

2.5.4.3.1 1112 試験

イブルチニブの治療効果は，2 因子の層別ランダム化因子（難治性疾患及び del 17p の有無）で調整した層別ログランク検定を用いて，PFS 及び OS についてオファツムマブと比較した。2 因子の層別ランダム化因子によって層別された，Cox 回帰モデルに基づくハザード比（HR）（イブルチニブ／オファツムマブ）及びその 95%CI を算出した。ORR は比率で表示し，投与群間比較のため Fisher の直接確率検定を用いて評価した。

1112 試験における多重性の調整は，試験ごとの第一種の過誤の確率を両側 0.05 に維持するために閉検定手順を用いた。詳細は 2.7.3.2.1 (2) 3)項に記載した。【2.7.3.2.1 (2) 3) 項参照】すべての副次評価項目は，主要評価項目の PFS が統計学的に有意であった場合にのみ解析することとした。副次評価項目は，以下に示す階層順に従って実施した。

1. OS
2. IRC 判定による ORR
3. FACIT-Fatigue（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue）
4. 血液学的改善

なお，中間解析時に，独立データモニタリング委員会（DMC）が主要評価項目である PFS 及び主要な副次評価項目である OS を満たしたことを全会一致で合意したため，FDA 及び EMA に

報告後，フォローアップを継続中にランダム化比較期間を早期に終了し，この中間解析を 1112 試験の最終解析とした。

2.5.4.3.2 JPN-101 試験

ORR は，抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団のうち，抗腫瘍効果が CR 又は PR となった被験者（奏効例）の割合とした。日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者での有効性解析の評価では，正確二項分布を用いて両側 95%CI を算出し，その下限値がこの無効値（20%）を超えることをもってイブルチニブが有効であると判断することとした。再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした海外第 Ib/II 相試験（1102 試験）の ORR 約 75%に基づくと，被験者数を 8 例とした場合の検出力は 89%となる。感度分析として，全投与集団に対する ORR も集計した。

2.5.4.3.3 1102 試験

この試験では，コホート間での推計統計学的な比較は実施しなかった。ORR は，正確二項分布に基づく 95% CI とともに示した。Kaplan-Meier 法を用いて奏効持続期間，PFS 及び OS の分布を推定し，奏効到達期間については連続値を記述的に要約した。

2.5.4.3.4 04753 試験

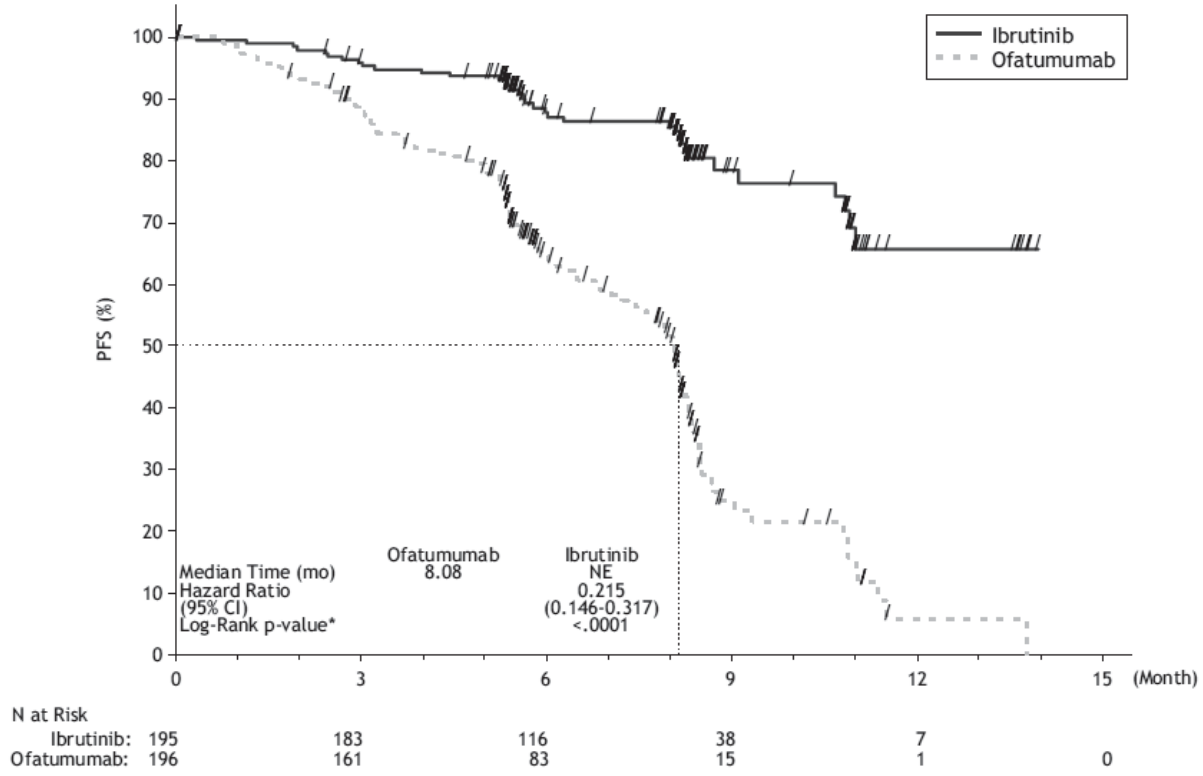
2.5.4.2.6.4 項に記載した評価に関連する抗腫瘍効果判定ガイドラインを用いて，奏効が認められた被験者数及びその割合（最良効果は，PR 以上とする）を集計した。奏効率の点推定値及び 95%CI を算出した。PFS の生存分布は，Kaplan-Meier プロットにより示し，中央値及び 95%CI は，Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

2.5.4.4 主な有効性の結果の比較

2.5.4.4.1 PFS

1112 試験の主要評価項目である PFS は，IRC の判定により対照薬のオファツムマブに対するイブルチニブの優越性が示されている。HR が 0.215 であったことから疾患進行又は死亡のリスク低下率は 78.5%であり，イブルチニブのオファツムマブに対する優越性が認められた［HR：0.215；95%CI（0.146～0.317），p<0.0001］【図 2.5.4.4-1 及び 2.7.3.3.4.1 項参照】。イブルチニブ群ではイベント率が低かったため，PFS の中央値に到達しなかったが，オファツムマブ群の PFS の中央値は 8.1 カ月であった。また，試験期間の中央値はそれぞれ，9.6 カ月及び 9.2 カ月であった。Kaplan-Meier 推定に基づく PFS が 6 カ月以上であった被験者の割合は，イブルチニブ群の方がオファツムマブ群よりも高かった（それぞれ 87.8%及び 64.6%）。

本試験でのオファツムマブの PFS の中央値（8.1 カ月）は，これまでに報告されている中央値と類似しており[9)]，治験実施計画書で用いられた仮定と一致している。補足的な PFS の感度分析（治験担当医師の評価による PFS，他の抗がん剤治療をイベントとして考慮，疾患進行や死亡に至る前に他の抗がん剤治療が開始された時点での打ち切り，非層別解析等）の結果は主要解析で認められた結果と一貫しており，主要解析から得られた知見の頑健性が示された【2.7.3.3.4.1 項参照】。



CI, confidence interval. PFS, progression-free survival. *stratified log-rank p-value.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1112-CA/Unblind/Programs/f_pfs_km_curve.sas lgau Created on: 12FEB14:21:15:56
参照元：Study 1112 CSR Figure 14.2.1.1.1

図 2.5.4.4-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（1112 試験）

JPN-101 試験では，420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち，耐容不能な毒性により 1 例が投与を中止したが，残り 7 例は PR 又は安定（SD）と評価されカットオフ時点でイブルチニブ投与を継続していた（PR：5 例，SD：2 例）。Kaplan-Meier 推定による PFS の解析において，この 7 例は打ち切り例とした。420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例の投与中止例を除く PFS は，約 6 カ月以上であった【2.7.3.3.4.1 (2) 項参照】。

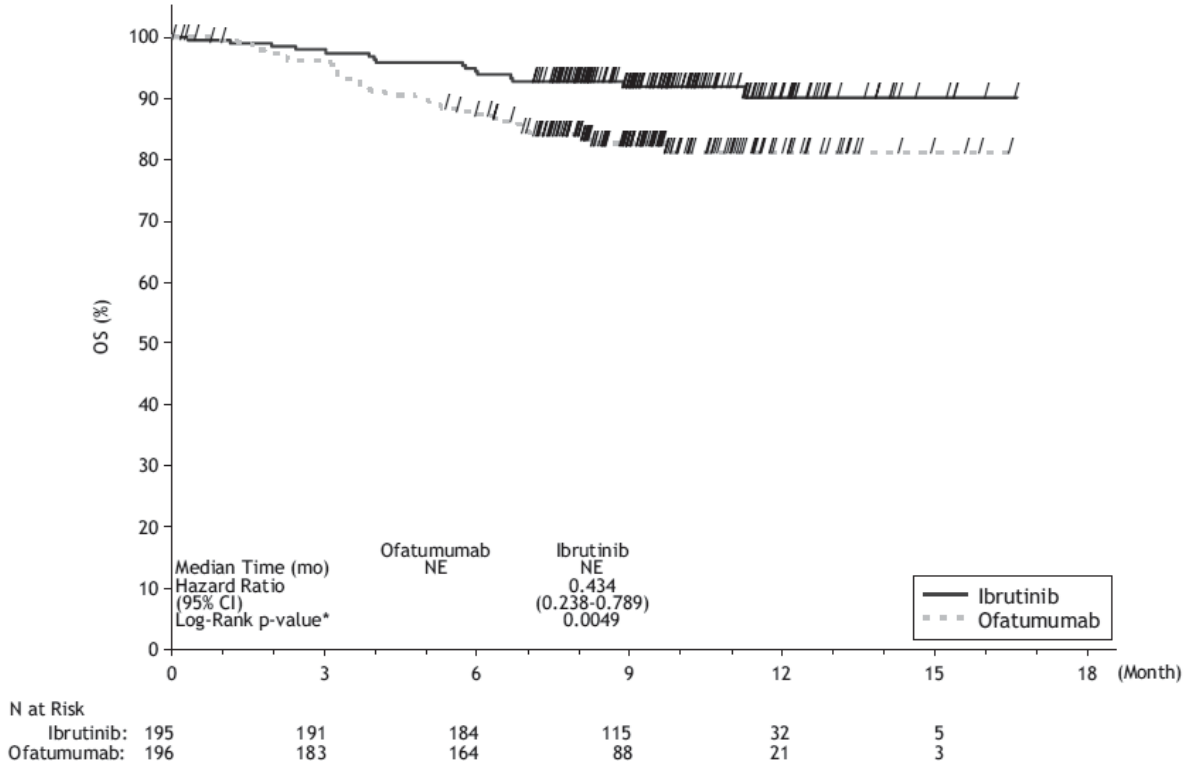
1102 試験では，治験担当医師の評価による PFS を副次評価項目として解析した。1102 試験でイブルチニブ 420 mg/日を投与した 51 例の投与期間の中央値は 15.6 カ月（範囲：0.3～28.7 カ月）で，試験期間の中央値は 16.4 カ月（範囲：0.85～29.01 カ月）であった【2.7.3.3.2.1 (3) 項及び 2.7.3.3.3 (3) 項参照】。この 51 例のうち 7 例（13.7%）に疾患進行又は死亡の報告があり，PFS の解析では残り 44 例（86.3%）を打ち切りとした。Kaplan-Meier 推定による PFS の中央値は推定できなかった【2.7.3.3.4.1 (3) 項参照】。

04753 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例のうち，5 例（31.3%）が疾患進行又は死亡しており，本解析では残り 11 例（68.8%）を打ち切りとした。Kaplan-Meier 推定による PFS が 18 カ月以上であった被験者の割合は 63.6%であった【2.7.3.3.4.1 (3) 項参照】。

2.5.4.4.2 OS

1112 試験での OS は，イブルチニブ群の方がオファツムマブ群に比べ統計学的に有意な優越性が示された。HR が 0.434 であったことから死亡のリスク低下率は 56.6%であり，イブルチニブが

優れていることが示された［HR：0.434；95% CI（0.238～0.789），p = 0.0049］【図 2.5.4.4-2 及び 2.7.3.3.4.6 (1)項参照】。この OS の結果は，オファツムマブ群からクロスオーバーした 57 例を，クロスオーバーのための打ち切りとした解析に基づくものである。また，この OS の結果は，オファツムマブ群からクロスオーバーした 57 例を，イブルチニブ投与開始日に打ち切りとせず解析に含めた感度分析でも認められた（HR：0.387，p = 0.0010）。さらに，非層別解析に基づく HR 及び p 値は，層別解析と同様であった【2.7.3.3.4.6 (1)項参照】。以上の結果より，イブルチニブが CLL/SLL 患者の延命に有意な効果をもたらすことが明確に示された。



CI, confidence interval. OS, overall survival. *stratified log-rank p-value.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1112-CA/Unblind/Programs/f_os_km_curve.sas lgau Created on: 12FEB14:21:14:36
参照元：Study 1112 CSR Figure 14.2.2.1.1

図 2.5.4.4-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（1112 試験）

JPN-101 試験では死亡例はおらず，OS の解析結果を評価しなかった。

1102 試験のイブルチニブ 420 mg/日を投与した 51 例のうち，5 例（9.8%）が死亡しており，OS の解析では残り 46 例（90.2%）を打ち切りとした。OS の中央値は推定できなかった。420 mg/日を投与した被験者集団では，Kaplan-Meier 推定による OS が 18 カ月及び 24 カ月以上であった被験者の割合はいずれも 89.6%であった【2.7.3.3.4.6 (3)項参照】。

2.5.4.4.3 ORR

1112 試験の IRC 判定に基づく ORR は，イブルチニブ群 42.6%でオファツムマブ群 4.1%と比較し統計学的に有意に高かった（p<0.0001）【2.7.3.3.4.2 (1)項参照】。

1102 試験では，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者の IRC 判定に基づく ORR は 64.7%であり，PRL を含めると 70.6%であった（表 2.5.4.4-1）。

IRC 判定に基づくイブルチニブ群の ORR は，1112 試験（42.6%）の方が 1102 試験（64.7%）よりも低かった（表 2.5.4.4-1）。これは，1102 試験での投与期間が長く（投与期間の中央値：1112 試験 8.6 カ月，1102 試験 15.6 カ月），イブルチニブを投与した CLL/SLL 患者では，奏効に経時的な改善が認められる（SD 又は PRL から PR まで）ことによると考えられる。PRL となった被験者を含めた ORR は，1112 試験のイブルチニブ群では 62.6%であり，1102 試験では 70.6%であった。

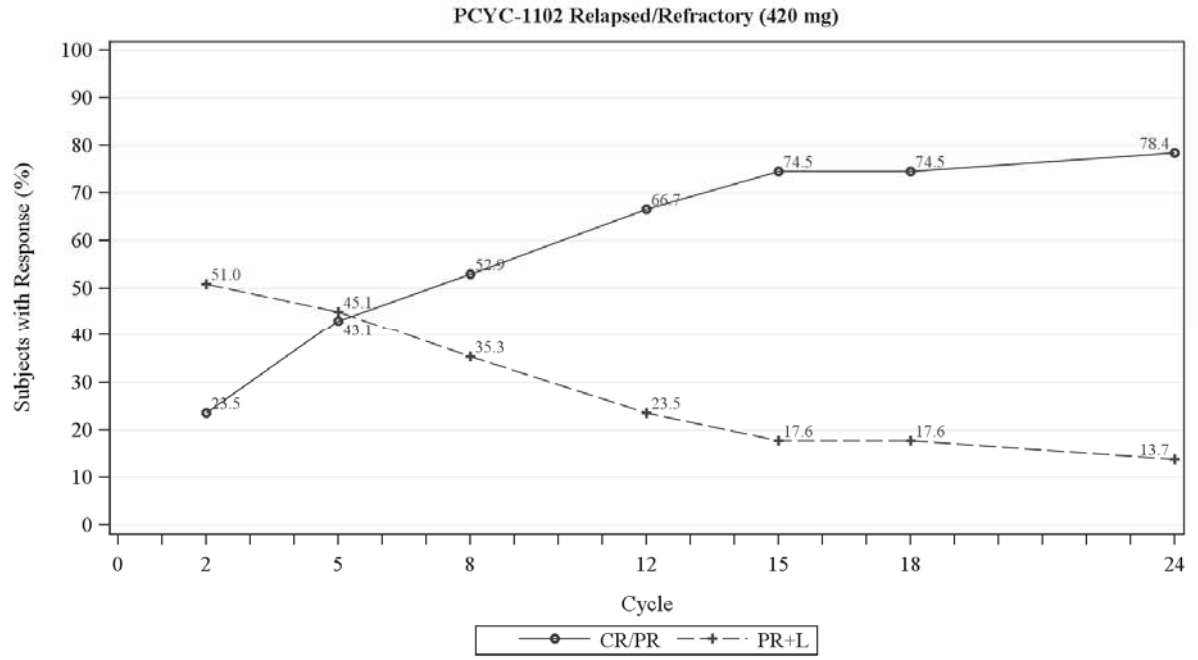
1112 試験のオファツムマブ群では，以前に報告された非盲検，第 II 相試験[10)]での ORR よりも低い ORR であった。以前に報告されたデータは主に，米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）が 1996 年に発表した奏効判定基準に基づくものであり，奏効判定にも治療効果の確定にも，CT スキャンを用いる必要がなかった[11)]。再発又は難治性 CLL 患者にオファツムマブを投与した最近の報告では，2008 年の IWCLL ガイドライン[4)]によって奏効を評価しており，（治験担当医師による）ORR が 23%であるとされていた[12)]。1112 試験における IRC 判定に基づく奏効の評価は，2008 年の IWCLL ガイドライン[4)]によって評価したものであり，ベースライン時と奏効判定時の CT スキャンが必要であった。ORR に差はあるものの，1112 試験で認められたオファツムマブ群の PFS（中央値 8.1 カ月）は【2.5.4.4.1 項参照】，以前に報告された主要な第 II 相試験の結果（中央値は 6 カ月以内）[9)]とほぼ同じであった。

表 2.5.4.4-1 奏効率（Response Rate）（1112 試験及び 1102 試験）

	Study 1112			Study 1102
	Ibrutinib (N=195)	Ofatumumab (N=196)	Ibrutinib vs. Ofatumumab p-value[a]	Ibrutinib (N=51)
Overall Response Rate based on IRC assessment[b] (CR, CRi, nPR, or PR)	83 (42.6%)	8 (4.1%)	<0.0001	33 (64.7%)
Overall Response Rate with PRL based on IRC assessment[b] (CR, CRi, nPR, PR, or PRL)	122 (62.6%)	8 (4.1%)	<0.0001	36 (70.6%)
Best Response based on IRC assessment				
Partial response (PR)	83 (42.6%)	8 (4.1%)		33 (64.7%)
PR with lymphocytosis (PRL)	39 (20.0%)	0 (0.0%)		3 (5.9%)
Stable disease (SD)	63 (32.3%)	153 (78.1%)		10 (19.6%)
Progressive disease (PD)	5 (2.6%)	20 (10.2%)		2 (3.9%)
Unknown/Missing/Not evaluable	5 (2.6%)	15 (7.7%)		3 (5.9%)

CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; CT=computed tomography; IRC=Independent Review Committee; nPR=nodular partial response
[a] In Study 1112, the p-value was based on Fisher's exact test.
[b] In Studies 1112 and 1102, the response rate was estimated using the crude proportion of responders based on the best overall response.
参照元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-24, 表 2.7.3.3.-26

1112 試験のイブルチニブ群で PR に到達した被験者数は，Week 12 の 35 例（17.9%）から Week 60 の 83 例（42.6%）に増加した。オファツムマブ群で PR に到達した被験者数は，Week 12 の 3 例（1.5%）から Week 60 の 8 例（4.1%）と大きな変化はみられなかった。イブルチニブ群で PRL であった被験者数は，Week 12 の 61 例（31.3%）から Week 60 の 39 例（20.0%）と時間の経過とともに減少した【2.7.3.3.4.3 (1)項参照】。このことは，継続的な治療を行うことにより，PRL から PR へ改善する傾向を示唆しており，1102 試験でも同様であった（図 2.5.4.4-3）。



CR=complete response; PR=partial response; PR+L=partial response with lymphocytosis
Note: For each cycle, all subjects are summarized under the best response achieved up to that cycle. For subjects who discontinued from the study prior to Cycle 24, best response up to the last available cycle was carried forward to all subsequent cycle(s).
SAS-PROD: BTK/Integrated/ISE/CLL2013/Programs/f_cll_cumu_rsp.sas mzhang 21MAY2013:18:34
参照元：5.3.5.3.1 ISE Figure C.3

図 2.5.4.4-3 420 mg/日を投与した集団 51 例における，累積最良効果及び PRL を示した被験者の経時的推移［1102 試験：All-Treated Population］

JPN-101 試験では，420 mg/日を投与した再発又は難治性の CLL/SLL 患者では，ORR は 62.5%（5/8 例）であり，海外臨床試験の結果と同様であった。この 8 例の 95%CI の下限値は，治験実施計画書であらかじめ設定した無効値 20%を上回った（95%CI：24.5～91.5）ことから，日本人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，イブルチニブ 420 mg の 1 日 1 回投与は有効であった【2.7.3.3.4.2 項参照】。

なお，1102 試験でイブルチニブ 840 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 34 例，及び 04753 試験でイブルチニブを投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 16 例の部分集団で，CLL/SLL の治療におけるイブルチニブの有効性が示されている。これらの結果は，イブルチニブ 420 mg/日を投与した主要な有効性解析対象集団の結果と同様に，イブルチニブ単剤療法による高い ORR 及び迅速かつ持続的な奏効が示された。

1102 試験で 840 mg/日を，及び 04753 試験でイブルチニブを投与した CLL/SLL 集団の ORR はいずれも同様であり，1102 試験でイブルチニブ 840 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者の治験担当医師評価に基づく ORR は 70.6%，04753 試験でイブルチニブを投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者では 75.0%であった【2.7.3.3.4.2 (3)項及び 2.7.3.2.4 (4)項参照】。これらの CLL/SLL 集団における初回奏効到達期間の中央値は短く（1102 試験イブルチニブ 840 mg/日：1.9 カ月，04753 試験：2.1 カ月），奏効は持続的であった。Kaplan-Meier 法を用いた奏効持続期間の中央値は推定できなかった【2.7.3.3.4.4 (3)項及び 2.7.3.3.4.5 (3)項参照】。

2.5.4.4.4 その他の副次評価項目

検証試験である 1112 試験では，FACIT-Fatigue 及び持続的な血液学的改善をその他の副次評価項目とした。イブルチニブ群及びオファツムマブ群ともに，FACIT-Fatigue のベースラインからの改善が認められたが，この 2 群間に有意差は認められなかった（p = 0.8435）（5.3.5.1.1-1，6.3.3 項）。閉検定手順の逐次階層法に基づいて記述的に示すことができたのは，持続的な血液学的改善に関する結果だけであった。記述統計量では，イブルチニブ群で血小板数及び好中球絶対数の持続的改善が認められた被験者の割合が高かった（5.3.5.1.1-1，6.3.4 項）。

2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係

04753 試験の結果から，CLL/SLL 患者 16 例に 2.5 mg/kg/日以上のイブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，良好な臨床効果が得られることが示された。

04753 試験では，用量漸増投与及び連日投与のいずれも MTD に達しなかったため，1102 試験を含む以降の臨床試験での評価には連日投与を選択した。1102 試験では，以降の第 III 相試験に対する用量選択の一助となる CLL/SLL 患者の用量-反応関係の情報を得るために，420 mg/日に加えて 840 mg/日の高用量が検討された。1102 試験はこれらの用量を比較するデザインではなかったが，再発又は難治性 CLL/SLL 患者で 840 mg/日を投与された 34 例は，420 mg/日を投与された 51 例と PFS，ORR 及び OS のいずれも同様であった【2.7.3.3.4.1 (3)項，2.7.3.3.4.2 (3)項，2.7.3.3.4.6 (3)項参照】。

2.5.4.6 長期投与時の有効性

CLL/SLL 患者に対してイブルチニブの有効性が持続することは，1112 試験及び 1102 試験の PFS 及び OS の評価によって裏付けられる。また，1102 試験の奏効持続期間や，1112 試験及び 1102 試験でイブルチニブの治療を継続した患者数が多かったことからも裏付けられる。

1112 試験及び 1102 試験でのイブルチニブの投与期間の中央値は，それぞれ約 9 カ月及び約 16 カ月であった。いずれの試験でも，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線はイブルチニブの効果が長時間持続していることを示唆しており【2.7.3.5 項参照】，これは疾患進行率が低いことに基づいている。1112 試験では，イブルチニブ群で 26 例が IRC 判定による評価で疾患進行であった。5 例（2.6%）は最良効果が疾患進行であり，21 例（10.8%）が Day 135 から Day 335 の間に SD 又はそれ以上の改善がみられた後，疾患進行に至った【2.7.3.5 項参照】。

1102 試験で 420 mg/日を投与した 51 例のイブルチニブの投与期間の中央値は約 16 カ月であり，これらの被験者の 70%近くが 1102 試験を完了し，長期継続試験（PCYC-1103-CA 試験）でイブルチニブの投与を継続した【2.7.3.3.2.1 (3)項参照】。データカットオフの時点の投与期間の中央値は 15.6 カ月であり，イベントが報告されていた被験者はわずか約 10%であったため，イブルチニブ 420 mg/日が投与された再発又は難治性 CLL/SLL 患者で PFS 及び OS の中央値を推定することはできなかった【2.7.3.2.3 (4)項参照】。420 mg/日を投与した被験者の 24 カ月後の PFS は 82.3%（95%CI：64.2～91.8）であり，OS は 89.6%（95%CI：76.8～95.5）であった。

JPN-101 試験で 420 mg/日を投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例の反復投与期でのイブルチニブの投与期間の中央値は，10.4 カ月（範囲：4.8～19.7 カ月）であった。

耐性の発現

耐性の機序は，臨床試験でイブルチニブの投与によって再発した 6 例の CLL/SLL 患者で検討されている。詳細は「2.4 非臨床試験の概括評価」の 2.4.2.1.2 項に記載した【2.4.2.1.2 項参照】。

2.5.4.7 特別な集団における有効性

2.5.4.7.1 主要な有効性評価項目に対する部分集団解析

1112 試験での PFS，OS 及び ORR の結果は，解析した部分集団間（del 17p の有無，プリンアナログ療法に対する治療抵抗性，並びに年齢，性別，人種及び地域に対する部分集団を含む）においても一貫しており，頑健性を示した【2.7.3.3.5.1 項参照】。

JPN-101 試験では，有効性評価項目に関する部分集団解析は実施しなかった。

1102 試験では，高い奏効率がすべての部分集団で観察された。奏効率は，ECOG PS，Rai 分類，bulky disease の有無，ベースラインの血球減少，前治療数，IgVH 突然変異状態，del 17p 及び del 11q のような細胞遺伝学的異常といった予後因子に依存しないものと考えられた。

2.5.4.7.2 del 17p を有する患者の部分集団解析

del 17p という異常は，悪性度の極めて高い臨床経過に関連する CLL の予後因子として特定されており，この異常により奏効持続期間，PFS 及び OS が短いことが予測される [13),14)]。1112 及び 1102 試験の del 17p を有する患者に対する部分集団解析を行った。1112 試験では，イブルチニブ群 195 例中 63 例（32.3%）が del 17p を有する患者であった。PFS において，del 17p を有する患者の HR は 0.247（p<0.0001）であり，del 17p を有さない患者と同様の結果（HR：0.194，p<0.0001）であった。OS において，del 17p を有する患者の HR は 0.457（p=0.0638）であり，del 17p を有さない患者の部分集団と同様の結果（HR：0.419，p=0.0365）であった。ORR は，del 17p の有無にかかわらずイブルチニブ群（del 17p 有：47.6%，del 17p 無：40.2%）でオファツムマブ群（del 17p 有：4.7%，del 17p 無：3.8%）と比較し高かった【2.7.3.3.5.2 項参照】。1102 試験では，420 mg/日を投与した集団 51 例中 18 例（35.3%）が del 17p を有する患者であった。この 18 例の ORR は 50.0%（9 例）であり，奏効が認められた患者はすべて PR であった。さらに 2 例に PRL が確認された。試験期間の中央値は 24 カ月であった。del 17p を有する患者を含む 51 例の Kaplan-Meier 推定による PFS の解析では，24 カ月時点で 82.3%（95%CI：64.2～91.8）の被験者に疾患進行が認められず，治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は推定できなかった。del 17p を有する患者を含む 51 例では，Kaplan-Meier 推定による OS の中央値は推定できず，OS が 24 カ月以上であった被験者の割合は 89.6%（95%CI：76.8～95.5）であった【2.7.3.3.5.2 項参照】。del 17p を有する患者の多くがファーストライン治療から 3 年以内に死亡する [15)] ことを考慮すると，これらの結果は特筆すべき値である。

参考文献

1） Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139(5):809-19.

2） National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2014.

3） Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v162-4.

4） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute - Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

5） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. Blood. 2012; e-letter June 4, 2012.

6） Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy. Blood. 2013; e-letter, published November 13, 2013.

7） Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

8） Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulous A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;6(5):380-3.

9） Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as a single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1749-55.

10） Lemery SJ, Zhang J, Rothmann MD, et al. US Food and Drug Administration approval: ofatumumab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. Clin Cancer Res. 2010;16(17):4331-8.

11） Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996;87(12):4990-7.

12） Moreno C, Montillo M, Panayiotidis P, et al. A multicenter, Phase IV observational study of ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia (CLL): a European Research Initiative on CLL (ERIC) Study [abstract]. Blood. 2013;122(21): 1645.

13） Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910-6.

14） Zenz T, Gribben JG, Hallek M, et al. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. Blood. 2012; 119(18):4101-7.

15） Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010:481-8.

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価に用いた主要な臨床試験を表 2.5.5-1 に示す。評価に際して，表 2.5.5-1 に示す区分の海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験（1112 試験及び 1102 試験）で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者計 246 例のデータの併合解析（海外 2 試験併合）を実施した。安全性は，海外 2 試験併合と国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験（JPN-101 試験）でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者（8 例）の結果を中心に評価した。

表 2.5.5-1 安全性の評価に用いた主要な臨床試験

実施地域	区分	試験番号（資料番号）	相	対象	資料
海外	海外の再発又は難治性 CLL/SLL 患者対象試験	PCYC-1112-CA[*1]（5.3.5.1.1-1）	III	再発又は難治性 CLL/SLL 患者	評価
海外		PCYC-1102-CA（5.3.5.2.1）	Ib/II	未治療及び再発又は難治性 CLL/SLL 患者[*2]	
国内	国内の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者対象試験	PCI-32765-JPN-101（5.3.3.2.1-1）	I	再発性成熟 B 細胞腫瘍患者[*3]	
海外	海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象試験	PCYC-04753（5.3.5.2.2）	I	再発性 B 細胞腫瘍患者	

*1: 2013 年 11 月 [redacted] 日にカットオフした中間解析の結果を用いた。
*2: 本項では再発又は難治性患者の結果のみを用いた。
*3: 最終被験者が 6 サイクルを終了又は中止した時点でカットオフした中間解析の結果を用いた。

2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法

2.5.5.1.1 有害事象の収集及び集計方法

イブルチニブの再発又は難治性 CLL/SLL に対する安全性評価では，有害事象として，治験薬投与後に新たに発現した有害事象又は治験薬投与前に発現していた有害事象で治験薬投与後に悪化した事象（treatment-emergent adverse event，TEAE）を評価した。有害事象の重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）に基づき判定し，血液毒性に関する有害事象については主に IWCLL ガイドライン [1)] に従い判定した。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし，海外 2 試験併合ではすべての有害事象を JPN-101 試験と同様の MedDRA ver. 16.1 に読み替えて集計した。

2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 試験対象集団の特徴

海外 2 試験併合では，1112 試験及び 1102 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた計 246 例（1112 試験のイブルチニブ群 195 例，1102 試験のコホート 1 及び 4 の 51 例）の安全性データを用いた。個々の試験の安全性データは，治験総括報告書に記載した。

海外 2 試験併合（246 例）の年齢の中央値（範囲）は，67（30 - 86）歳であり，男性が多く（67.5%），大多数が白人（90.2%）であった。CLL 患者がほとんど（94.7%）であり，診断後の経過期間の中央値（範囲）は 90.5（5.1 - 329.5）カ月（約 7.5 年）であった。大多数が進行期であった。CLL 又は SLL の組織診断，Rai 分類，ECOG PS 及び前治療数など，1112 試験のイブルチニブ群及び 1102 試験のベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性は，おおむね同様であった。

JPN-101 試験で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者は計 8 例であり，年齢の中央値（範囲）は 67（45 - 78）歳であり，性別に偏りはみられなかった。疾患の内訳は，CLL 患者が 6 例，SLL 患者が 2 例であり，診断後の経過期間の範囲は，15.7 − 205.8 カ月であった。

2.5.5.2.2 曝露

海外 2 試験併合に用いた 1112 試験及び 1102 試験並びに JPN-101 試験では，疾患進行，耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまでイブルチニブを投与した。

海外 2 試験併合のイブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，9.0（0.2 - 28.7）カ月であった。246 例中 203 例（82.5%）が，1112 試験ではカットオフ時点で投与を継続しており，1102 試験では長期継続試験（PCYC-1103-CA 試験）に移行した。

1112 試験の曝露期間の中央値（最大値）は，イブルチニブ群で 8.6（16.1）カ月，オファツムマブ群で 5.3（7.4）カ月であり，イブルチニブ群の曝露期間の方が長かった。本申請で用いた安全性データは曝露期間による調整はしていないが，1112 試験の有害事象の概要については，各投与群の曝露期間により有害事象の発現割合を調整した。曝露期間により調整した有害事象の発現割合（EAIR）で，新たな安全性シグナルは検出されなかった。EAIR の解析に関する詳細は，2.5.5.6 項に示した。1102 試験の曝露期間（最大値）は，15.6（28.7）カ月であり，1112 試験のイブルチニブ群の曝露期間よりも長かった。

JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例の反復投与期の曝露期間の中央値（範囲）は 10.4（4.8 - 19.7）カ月であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 すべての有害事象

海外 2 試験併合（246 例）で，ほとんどの被験者（99.6%）に有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 59.8%であった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，胃腸障害［下痢（50.0%），悪心（24.8%）］，一般・全身障害および投与部位の状態［疲労（28.9%），発熱（23.6%）］，血液およびリンパ系障害［貧血（20.7%）］及び感染症および寄生虫症［上気道感染（20.7%）］であったが，その多くは Grade 1 又は 2 であった。イブルチニブは再発又は難治性 CLL/SLL 患者において良好な安全性プロファイルを示した。海外 2 試験併合に用いた 2 試験（1112 試験及び 1102 試験）で認められた主な有害事象は，おおむね同様であった。

JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例全例に有害事象が発現した。主な有害事象は基本語（PT）では貧血，好中球減少症，発熱及び発疹であり，それぞれ各 4 例（50.0%）に認められた。

Grade 3 以上の有害事象

海外 2 試験併合（246 例）の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 59.8%であった。主な有害事象は好中球減少症（15.9%），肺炎（8.1%），血小板減少症（6.5%）であった。イブルチニブ投与後に発現した Grade 3 以上の主な有害事象は，1112 試験と 1102 試験で同様であった。

JPN-101 試験のイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者（8 例）で，2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（2 例，25.0%）であった。

JPN-101 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの安全性及び忍容性は総じて良好であり，例数が少なく，直接的な比較は難しいものの海外 2 試験併合と比較して，顕著な違いは認められなかった。

2.5.5.3.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

進行期の CLL/SLL 患者の生存期間の中央値は 2〜3 年である[2)]。海外 2 試験併合で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 246 例中 15 例（6.1%）が有害事象により死亡した。2 例以上で認められた死亡に至った有害事象は，肺炎（3 例，1.2%），CLL（疾患進行）（2 例，0.8%）及び敗血症（2 例，0.8%）であった。

JPN-101 試験で死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.3.2.2 重篤な有害事象

海外 2 試験併合で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 246 例中 108 例（43.9%）に重篤な有害事象が発現した。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は感染症であり，個別の有害事象では肺炎（8.5%），心房細動（3.7%）及び発熱（2.4%）の発現割合が高かった【2.7.4.2.1.4 項参照】。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日が投与された再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例中 2 例（25.0%）に重篤な有害事象が計 6 件発現した。JPN-101 試験においても重篤な有害事象は感染症が多く，6 件のうち 2 件は肺炎であり，口内炎，敗血症，感染，食欲減退が各 1 件認められた。

2.5.5.3.2.3 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止又は減量に至った有害事象

海外 2 試験併合（246 例）で，イブルチニブ投与後に投与中止又は減量に至った被験者は少なく，再発又は難治性 CLL/SLL 患者のイブルチニブ 420 mg/日の忍容性は総じて良好であった【2.7.4.2.1.5(1)項参照】。

1) 投与中止に至った有害事象

海外 2 試験併合で，246 例中 21 例（8.5%）が有害事象によりイブルチニブ投与を中止した。21 例のうち 11 例が肺炎や敗血症など感染症により投与を中止し，2 例が硬膜下血腫により投与を中止した。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 1 例が，口内炎により投与を中止した。本事象は重篤な有害事象と判断され，薬物治療により回復した。重篤な有害事象については M2.7.4.2.1.4.(2)項に記載した。

2) 減量に至った有害事象

海外 2 試験併合で，246 例中 14 例（5.7%）が有害事象により減量し，4 例（1.6%）は Grade 3 又は 4 の有害事象による減量であった。主な減量に至った有害事象は，胃腸障害，感染症及び発疹関連事象であり，2 例以上に発現した減量に至った有害事象は，下痢（4 例，1.6%）及び悪心（2 例，0.8%）であった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 3 例（37.5%）が減量又は投与遅延した。減量又は投与遅延に至った有害事象は，齲歯，悪心，口内炎，嘔吐，肺炎，感染，敗血症，血小板数減少，食欲減退（各 1 例）であった。

(2) 出血事象

血小板減少症の有無にかかわらず，イブルチニブ投与後に出血事象が複数報告された。出血事象は，胃腸出血，頭蓋内出血及び血尿などの大出血事象だけでなく，挫傷，鼻出血及び点状出血などの大出血事象以外の出血事象も報告された。

海外 2 試験併合（246 例）では，46.7%に出血事象が発現した。主な事象は，点状出血（14.2%），挫傷（13.8%），内出血発生の増加傾向（10.6%）及び鼻出血（8.1%）であり，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。大出血事象は 246 例中 4 例（1.6%）に発現し，その内訳は硬膜下血腫（3 例）及び処置後出血（1 例）であった。4 例中 2 例が，大出血事象によりイブルチニブの投与を中止したが，大出血事象により死亡した被験者はいなかった。1112 試験と 1102 試験で認められた出血事象は，総じて同様であった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例のうち 3 例（37.5%）に出血事象が発現した。2 例以上に認められた出血事象は点状出血（2 例，25.0%）のみであった。出血事象はすべて Grade 1 又は 2 であり，大出血事象は認められなかった。

出血事象発現の機序は，明らかではない。出血事象の発現には，試験の対象患者が高齢で，進行期のがんを有しており，合併症や併用薬などによるリスクが高いことが関係しているものと考えられる。特に高齢者で出血の危険因子となることが知られているワルファリンについては，in

vitro 試験で血漿タンパク結合にイブルチニブによる影響を受けないことが示された【2.7.2.1.1.6 項参照】。また，これまでの臨床試験で，抗凝固薬を併用しない場合のプロトロンビン時間の国際標準化比（INR）増加の発現割合に，特別な傾向は認められていない。イブルチニブが侵襲的な手術により出血リスクを増大させることを示唆する臨床エビデンスはないが，リスクを最小化するための予防的措置として，手術や出血リスクの程度によっては，術前術後の少なくとも 3～7 日はイブルチニブの投与中断を推奨する。また，イブルチニブ投与中に抗血小板薬及び抗凝固薬を投与する場合は，注意が必要である。魚油やビタミン E などのサプリメントも避けるべきである。

2.5.5.4 器官別の評価

2.5.5.4.1 白血球症

リンパ節，骨髄及び他組織からのリンパ球の消失は，イブルチニブの BTK 阻害によるものと考えられる。イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 246 例（海外 2 試験併合）のベースラインのリンパ球絶対数の中央値は 22.9×10^9/L であり，これは CLL/SLL の疾患では特有の，正常範囲を上回る値であった。イブルチニブ投与開始後，ベースラインから 50%以上の増加及び絶対数が 5.0×10^9/L を超える可逆性のリンパ球増加症が，海外 2 試験併合で約 70%の患者に認められ，リンパ節症の減少を伴うものも多かった。概して，投与初期に末梢でリンパ球の急激な増加が認められ，投与開始後数週間（中央値：1.1 週）でピークに達するが，投与期間中（中央値：14.1 週）に回復した【2.7.4.3.1.1 項参照】。

1112 試験のイブルチニブ群に白血球症の報告はなく，1102 試験では，Grade 4 の白血球症が 1 例に認められ，重篤であったが疾患進行によるものと考えられ，イブルチニブの投与を中止した。海外 2 試験併合の白血球症の発現割合は 246 例中 1 例（0.4%）であった。なお，JPN-101 試験で白血球症は認められていない【2.7.4.2.1.6 項参照】。

白血球症報告時に循環リンパ球の 400×10^9/L 超の急激な増加が認められており，白血球症のリスク増加に寄与している可能性があることから，イブルチニブの投与を受けた CLL/SLL 患者をよく経過観察し，補液と細胞（白血球）除去など適切な支持療法を行うことが推奨される。イブルチニブ投与の一時的な中断も考慮すべきである。

2.5.5.4.2 過敏症

海外 2 試験併合及び JPN-101 試験で，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者に，アナフィラキシー反応は認められなかった【2.7.4.2.1.6 項参照】。

2.5.5.4.3 感染症

再発又は難治性 CLL/SLL 患者は，原疾患及び前治療の複数の細胞傷害性薬剤の使用による続発性免疫不全症（低γグロブリン血症及び好中球減少症を含む）であることから，感染症に罹患しやすい[3),4)]。多くの患者の投与期間が長く，その間にイブルチニブ投与とは関係なく一般的な感染症に罹患したことも，感染症の発現割合が高かったことに関係していると考えられる。

海外 2 試験併合の 246 例のうち 174 例（70.7%）がイブルチニブ投与後に感染症を発現した。発現割合が 10%以上であった感染症は，上気道感染（20.7%），副鼻腔炎（11.8%）及び肺炎（10.2%）であった。イブルチニブの投与中止に至った有害事象で最も多かった事象は感染症であり，246 例中 11 例で報告された。死亡に至った感染症を発現した被験者は，246 例中 7 例（2.8%）であった。重篤な非定型感染症の発現割合は低かった（2.8%）。1102 試験で認められた感染症の有害事象プロファイルは，1112 試験とおおむね同様であった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 7 例（87.5%）に感染症が発現したが，Grade 3 以上の感染症を発現したのはこのうち 1 例（12.5%）のみであった。Grade 3 以上の感染症は，肺炎，感染，敗血症（各 1 例）であり，すべて同一被験者（被験者番号 810301）に認められ，重篤な有害事象として報告された。重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.4.(2)項に記載した。

2.5.5.4.4 血球減少症

FCR（フルダラビン，シクロホスファミド，リツキシマブ）などの免疫化学療法やアレムツズマブなどの免疫療法では，多くの患者に血液毒性が報告されている [5),6)]。海外 2 試験併合では，好中球減少症，貧血，血小板減少症はそれぞれ 19.9%，20.7%及び 16.3%に発現したが，発現割合は相対的に低かった。Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は，貧血が 3.7%，血小板減少症が 6.5%と高くはなかったが，好中球減少症は 15.9%であり，発現した好中球減少症の多くは Grade 3 又は 4 であった。Grade 3 又は 4 の発熱性好中球減少症の発現は，まれであった（2.4%）。好中球減少症により 1 例（0.4%）がイブルチニブの投与を中止し，好中球減少症及び貧血による減量が各 1 例（各 0.4%）で報告されたが，血球減少症によるその他の投与中止又は減量並びに死亡は認められなかった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例のうち，好中球減少症及び貧血は各 4 例（50.0%）並びに血小板減少症は 3 例（37.5%）に発現した。このうち Grade 3 以上の事象が認められたのは好中球減少症（2 例，25.0%）のみであった。

2.5.5.4.5 他の悪性腫瘍

CLL/SLL 患者や NHL 患者で，他の悪性腫瘍の発現増加が多数報告されており，多くが疾患そのものや治療による免疫抑制に起因すると考えられている [7)]。海外 2 試験併合で，246 例中 21 例（8.5%）にイブルチニブ投与後に他の悪性腫瘍が発現した。主な他の悪性腫瘍は，基底細胞癌（7 例，2.8%），扁平上皮癌（5 例，2.0%）及び皮膚有棘細胞癌（2 例，0.8%）であった。固形癌及び血液がんを含む皮膚癌以外の悪性腫瘍の発現割合は，246 例中 7 例（2.8%）であった。1 例を除き同じ腫瘍の既往のある患者はおらず，全事象がイブルチニブとの因果関係を否定された。他の悪性腫瘍による死亡は，末梢性 T 細胞性リンパ腫，組織型不明及び悪性組織球増殖症をそれぞれ発現した 2 例であった。

1112 試験では他の悪性腫瘍は，投与期間及びフォローアップ期間を含むイブルチニブ投与開始後からデータカットオフまでの期間で，発現又は悪化した他の悪性腫瘍を解析した。イブルチニブ群で認められた皮膚癌は，すべて非重篤であり，投与中止又は死亡に至った事象はなかった。

さらに，既往歴を確認した結果，皮膚癌を発現したイブルチニブ群 10 例中 7 例に皮膚癌の既往や強い素因（日光性角化症等）が認められた。1112 試験のイブルチニブ群の皮膚癌以外の悪性腫瘍の発現割合は 2.6%であった。

JPN-101 試験で他の悪性腫瘍は認められていない。

2.5.5.4.6 心臓障害

海外 2 試験併合で，最も発現割合が高かった心臓障害の有害事象は心房細動であり，246 例中 14 例（5.7%）に発現し，このうち 9 例（3.7%）が重篤であった。1 例が心房細動によりイブルチニブの投与を中止したが，心房細動により死亡に至った被験者はいなかった。

1112 試験のイブルチニブ群で最も多く発現した心臓障害の有害事象は心房細動であり 10 例（5.1%）に発現し，このうち 6 例（3.1%）が重篤であった。イブルチニブ群で心房細動を発現した 1 例を含む 2 例に心房粗動が認められたが，いずれも Grade 3 又は 4 の有害事象ではなく，また，重篤でもなかった。イブルチニブ群では，心房細動又は心房粗動以外に，房室ブロック（2 例）及び右脚ブロック（1 例）が報告された。房室ブロックを発現した 2 例のうち 1 例は Grade 1 であり，感染症の疑い及び発熱がある中で認められた事象であったが，もう 1 例はベースラインの心電図（ECG）に右脚ブロックが認められた被験者であった。右脚ブロックがベースラインで認められたのはこの被験者だけであった。また，その後の解析でこれらの被験者全員が心房細動又は心房粗動の危険因子を有していたことが判明したことから，心臓障害の有害事象をより発現しやすい被験者であったと考えられた。

1112 試験及び 1102 試験で心房細動が発現した被験者は，定期的に心房細動の確認を行った。動悸や頭部ふらふら感等の不整脈症状や呼吸困難を発現した被験者は，臨床医が評価し，必要に応じて ECG 測定後に投与することとした。心房細動が継続する場合は，イブルチニブ投与のリスクとベネフィットを勘案し，本剤で設定した用量変更ガイドラインに従うこととした。

1102 試験では，血漿中イブルチニブ濃度推移に伴い，連続して ECG を中央評価機関で評価したが，イブルチニブ投与と QTc 間隔の延長に相関は認められなかった。微少ではあるが顕著な QTc 間隔の短縮（8.9 ms）が 5 コホートのうち 3 コホートで認められ，イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の濃度と反応にわずかに負の相関が認められたが，臨床的な意義はないものと考えられた。なお，1102 試験の全コホートの QTcF 間隔の短縮の平均値は 7.5 ms であった。また，PR 間隔は 420 mg/日及び 840 mg/日いずれの用量においてもベースラインと比較して平均で 9.7 ms 延長した。1102 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者において，心房細動が最も発現割合が高い心臓障害の有害事象であった（7.8%）。房室ブロックは認められなかったが，重篤ではない左脚ブロックは 1 例で認められた。

1112 試験では，スクリーニングで 12 誘導心電図を測定し，1102 試験では，中央評価機関による ECG 評価を実施した（124 例）。イブルチニブを投与した被験者に，ECG の形態的異常や QTc 間隔の延長は認められなかった。ECG の結果については，2.7.2.2.2.1 項及び個々の試験の治験総括報告書に記載した。

なお，JPN-101 試験で心臓障害は認められていない。

2.5.5.4.7 発疹

海外 2 試験併合で発現割合が 2%以上であった，PT に「rash」を含む有害事象は，発疹（19 例，7.7%），紅斑性皮疹（15 例，6.1%），斑状丘疹状皮疹（14 例，5.7%），斑状皮疹（7 例，2.8%）及び丘疹性皮疹（7 例，2.8%）であった。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であり，重篤な有害事象又は投与中止に至った事象はなかった。

JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例に認められた PT に「rash」を含む有害事象は，発疹（4 例，50.0%），紅斑性皮疹（1 例，12.5%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.4.8 眼障害

海外 2 試験併合で，器官別大分類（SOC）が眼障害の有害事象は 246 例中 88 例（35.8%）に発現した。主な眼障害の有害事象（PT）は，霧視（8.9%）及び眼乾燥（7.3%）であり，すべて Grade 1 又は 2 であり，重篤ではなく，投与中止に至った被験者はいなかった。

眼関連の有害事象の発現は，対象疾患集団及び年齢では想定されることであり，1102 試験でイブルチニブの用量と眼関連の有害事象に明らかな相関は認められていない。

JPN-101 試験でイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例に認められた SOC で眼障害の有害事象は，Grade 2 の上強膜炎 1 例（12.5%）のみであった。本事象は重篤ではなく，薬物治療により回復した。

2.5.5.4.9 腎機能に関する有害事象

海外 2 試験併合（246 例）で，SOC が腎および尿路障害の有害事象の発現割合は 13.0%であった。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であり，投与中止に至った事象はなかった。Grade 3 又は 4 の事象は計 6 例に報告され，その内訳は，1112 試験のイブルチニブ群で腎機能障害及び急性腎不全が各 1 例，1102 試験で排尿困難，尿路感染，急性腎不全及び非感染性膀胱炎が各 1 例であった。1112 試験で，腎機能障害を発現した被験者は高血圧であり，慢性的な腎臓病の既往があった。腎機能障害は重篤ではなく，投与中止に至ることなく回復した。1112 試験で報告された急性腎不全は重篤な有害事象であった。当該被験者は，高血圧及びうっ血性心不全の合併症を有し，急性腎不全は下痢による脱水によるものと考えられた。本事象は回復し，投与中止には至らなかった。1102 試験で報告された急性腎不全は，重篤ではなく，投与中止又は減量には至らなかった。

JPN-101 試験で，SOC が腎および尿路障害の有害事象は，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 2 例（25.0%）で報告され，血尿及び神経因性膀胱が各 1 例（12.5%）であり，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。

イブルチニブの腎臓からの排出はわずかであることも勘案すると，これらのデータからイブルチニブが臨床上問題のある腎毒性を引き起こすことはないと考えられる。

2.5.5.4.10 肝機能に関する有害事象

海外 2 試験併合の 246 例及び JPN-101 試験の 8 例で，イブルチニブによる肝機能関連の有害事象の発現割合は低く，これは肝機能の臨床検査結果とも一致した（2.5.5.5.1.2 項）。

2.5.5.5 臨床検査値及びその他の安全性パラメータの評価

臨床検査，バイタルサイン，ECG 及び眼検査の臨床的な異常は，治験担当医師により有害事象として記録されたことから，2.5.5.4 項に含めた。

2.5.5.5.1 臨床検査値

海外 2 試験併合で，イブルチニブを投与した再発又は難治性 CLL/SLL 患者の臨床検査結果に，安全性の懸念は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学検査の詳細な評価は，各試験の個別の治験総括報告書に記載した。

2.5.5.5.1.1 血液学的検査

海外 2 試験併合で，IWCLL ガイドライン [1)] により重症度を分類した Grade 3 又は 4 の血小板数減少及び ANC 減少の発現割合は，それぞれ 6.1%及び 23.6%であった。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少は認められなかった。1112 試験で，Grade 3 又は 4 の血液学的毒性の発現割合に，投与群間で差は認められなかった。JPN-101 試験のシフト解析において，1 例（12.5%）で Grade 1 のヘモグロビン減少が Grade 3 に悪化した。また，2 例（25.0%）で Grade 0 から Grade 3，1 例（12.5%）で Grade 1 から Grade 4 への ANC 減少の悪化が認められた。リンパ球数の変動については，2.5.5.4.1 項に記載した。

2.5.5.5.1.2 血液生化学検査

肝機能検査異常

イブルチニブの投与期間中に肝機能検査値に顕著な傾向は認められなかった。

海外 2 試験併合で，イブルチニブ投与後に Grade 3 又は 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加は認められなかった。総ビリルビンにおいても，1112 試験の 2 例を除き，Grade 3 又は 4 の総ビリルビン値の臨床検査値異常は認められず，このうち 1 例は自己免疫性溶血性貧血を有しており，ベースラインでビリルビン上昇が認められていた。Hy’s Law の定義に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見は認められなかった。JPN-101 試験においても，試験期間を通して ALT，AST 及び総ビリルビンの臨床検査値の異常又は顕著な悪化は認められなかった。

血清クレアチニン異常

海外 2 試験併合で，イブルチニブ投与後に血清クレアチニン増加及びクレアチニン・クリアランス（CrCL）減少がそれぞれ 10.2%及び 17.9%に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加は認められず，Grade 3 又は 4 の CrCL 減少が 2 例（0.8%）で認められた。JPN-101 試験では，血清クレアチニンの増加はイブルチニブ 420 mg/日

の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例中 4 例（50.0%）に認められたが，いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった。

血清電解質異常

海外 2 試験併合で，イブルチニブ投与後に血清カリウム及び血清ナトリウムの減少がそれぞれ 11.0%及び 17.1%に認められた。そのほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の減少の発現割合はそれぞれ 1.2%及び 3.7%であった。JPN-101 試験においても，血清電解質に顕著な異常変動は認められなかった。

2.5.5.5.2 その他の安全性パラメータ

1112 試験及び 1102 試験で，再発又は難治性 CLL/SLL 患者にイブルチニブ投与後のバイタルサイン及び眼検査に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.5.6 1112 試験の EAIR

1112 試験では，投与群により曝露期間に差が認められたため，EAIR を解析した。曝露期間により調整した有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。EAIR は，100 人月あたりの有害事象の発現割合とし，治験薬投与後の最初の有害事象が発現するまでの速さ（rate until the first treatment-emergent event occurs）と解釈した。

EAIR から，新たな安全性シグナルは検出されなかった。イブルチニブ群の有害事象の発現割合は EAIR で 203/100 人月，オファツムマブ群では 260/100 人月であった。オファツムマブ群よりもイブルチニブ群で出血事象の発現割合は高かったが，Grade 3 以上の出血事象又は大出血事象の発現割合は両投与群ともに低く，同程度であった。また，ほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であったが，下痢の発現割合はイブルチニブ群の方が高かった。感染症に関連する有害事象は，投与群間で差は認められなかった。血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）は，両投与群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象であったが，Grade 3 以上の血球減少症はオファツムマブ群の方が多く認められた。

総じて，イブルチニブ群の安全性プロファイルは許容可能であり，良好な忍容性を示した。

表 2.5.5-2 曝露期間により調整した有害事象の概要（1112 試験）

	Ibrutinib			Ofatumumab		
	n	100 Patient-months at Risk[a]	EAIR[b]	n	100 Patient-months at Risk[a]	EAIR[b]
Analysis set: safety	195			191		
Subjects with any TEAE	194	0.96	202.51	187	0.72	260.04
Grade ≥ 3	111	10.66	10.41	90	6.03	14.92
Subjects with any drug-related AE	164	3.98	41.17	150	2.22	67.54
Grade ≥ 3	65	13.42	4.84	53	6.95	7.63
Subjects with any AE leading to study drug discontinuation	16	16.78	0.95	16	8.18	1.96
Subjects with any SAE	81	13.35	6.07	58	7.16	8.10
Grade ≥ 3	69	14.01	4.93	55	7.31	7.53
Drug-related SAEs	36	15.20	2.37	27	7.73	3.49
Subjects with any AE leading to death	12	16.78	0.72	16	8.18	1.96
Drug-related	1	16.79	0.06	2	8.22	0.24
Subjects with any infectious AE	137	7.62	17.99	104	5.49	18.95
Grade ≥ 3	47	14.74	3.19	42	7.50	5.60
SAE	46	14.75	3.12	39	7.54	5.17
Subjects with any hemorrhage AE	85	10.09	8.42	22	7.53	2.92
Grade ≥ 3	1	16.73	0.06	1	8.20	0.12
SAE	2	16.73	0.12	2	8.20	0.24
Major hemorrhage	2	16.73	0.12	3	8.17	0.37
Intracranial hemorrhage	1	16.79	0.06	0	8.22	0.00
Deaths within 30 days after last dose	11	16.79	0.66	12	8.22	1.46

AE = adverse event; EAIR = exposure adjusted incidence rate; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a Patient-months at risk is the sum of the exposure times at the occurrence of the first TEAE for each subject. A subject's duration of exposure is given either a) by the time when the event had occurred (non-censored data) or b) by the total duration of treatment if the subject does not show the adverse event in question (censored data).

b EAIR represents the number of subjects with the event divided by the 100 patient-months at risk for that event. If a subject has multiple occurrences of an event, the subject is counted only once in the numerator.

参照元: 1112CSR Appendix9.5 Table1.

2.5.5.7 投与量と有害事象との関連性

04753 試験は，再発性 B 細胞腫瘍患者対象，第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験であり，イブルチニブを初めてヒトに投与した試験である。2.5 mg/kg/日以上で 95%超の BTK 占有率に到達したことから，治験実施計画書の用量漸増基準に基づき，最高用量は 12.5 mg/kg/日とした。最高用量で用量制限毒性は認められず，イブルチニブの MTD は確立しなかった。

1102 試験は用量比較を行うデザインではなかったが，再発又は難治性 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日又は 840 mg/日の固定用量を連日投与した。1102 試験の結果で意味のある安全性データの 2 用量の用量相関性は認められなかったが，イブルチニブ 840 mg/日の投与を受けた再発又は難治性患者で重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた（重篤な有害事象の発現割合：420 mg/日投与例 52.9%，840 mg/日投与例 73.5%，中止に至った有害事象の発現割合：420 mg/日投与例 9.8%，840 mg/日投与例 20.6%）。また，1102 試験でイブルチニブ 420 mg/日及び 840 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者の初回投与後及び投与後 1 週間の時点で 90%超の BTK 占有率が観察された。有効性及び薬力学的観点においても再発又は難治性 CLL/SLL 患者の推奨投与量は 420 mg/日であると考えられる。

2.5.5.8 長期投与時の安全性

イブルチニブの 1112 試験及び 1102 試験の曝露期間の中央値（最大値）は，それぞれ 8.6（16.1）カ月及び 15.6（28.7）カ月であり，再発又は難治性 CLL/SLL 患者におけるイブルチニブの長期投与時の忍容性は良好であった。1112 試験では 86.2%が中間解析のカットオフ時点でイブルチニブ投与を継続しており，1102 試験では 68.6%がイブルチニブ投与を完了し，長期継続試験（PCYC-1103-CA）に移行した。

海外 2 試験併合及び JPN-101 試験で，イブルチニブ投与期間中又は最終投与後 30 日以内の被験者に新たに発現した事象を発現時期別に集計した結果，継続投与により有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1 部分集団

高齢で腎機能障害を有する再発又は難治性 CLL/SLL 患者の多くは，既存の治療法に不耐容であり，治療が困難である。海外 2 試験併合で，イブルチニブ投与後の有害事象について，年齢，性，体重，ベースラインの腎機能（CrCL：30 mL/分未満，30 mL/分以上 60 mL/分未満及び 60 mL/分以上）及びベースラインの肝機能（肝機能異常の有無）による有害事象の部分集団解析を実施した。総じて，イブルチニブ投与後の有害事象に，性，体重及びベースラインの腎機能による明らかな影響は認められなかった。ベースラインの肝機能においては，海外 2 試験併合に用いた 1112 試験及び 1102 試験のいずれもベースラインで顕著な肝機能異常を有する患者を除外しており，対象患者集団の多様性が十分ではないため，部分集団解析による評価は困難であった。なお，肝機能障害被験者を対象としたイブルチニブの臨床薬理試験（PCI-32765CLL1006 試験）において，肝機能障害被験者にイブルチニブ 140 mg を単回投与したとき，重度の肝機能障害被験者で曝露量が高くなる傾向は認められたが【2.7.2.3.3.4 項参照】，死亡及び重篤な有害事象は認められていない。

年齢による部分集団解析では，高齢患者で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。

2.5.5.9.2 薬物相互作用

海外 2 試験併合で CYP3A 阻害剤を併用した患者は 46.7%であり，使用された主な CYP3A 阻害剤は，アジスロマイシン（20.3%），シプロフロキサシン（19.5%）及びフルコナゾール（10.2%）であった。海外 2 試験併合で，CYP3A 阻害剤を併用した患者は，併用しなかった患者と比較して，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合が高かった（併用した患者：66.1%，併用しなかった患者：42.7%）。感染症の発現割合が高く，CYP3A 阻害剤が感染症の治療に使用されたためと考えられた。

強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の阻害剤は併用を避けるべきである。ベネフィットがリスクを上回り，かつ投与が必要である場合に限り，強力な CYP3A 阻害剤を投与し，その際はイブルチニブの用量を 140 mg に減量又は 7 日間以下の投与中断を考慮する必要がある。中等度の

CYP3A 阻害剤の投与が必要な場合は，投与期間中はイブルチニブの用量を 140 mg に減量することを考慮する必要がある。

強力な CYP3A 誘導剤は，イブルチニブの曝露を減少させることから避け，CYP3A 誘導の少ない代替薬剤を検討するべきである。

2.5.5.9.3 妊娠及び授乳時の使用

イブルチニブの妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験の結果から，イブルチニブを妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性があることから，イブルチニブは妊娠中に使用するべきではない。妊娠する可能性がある女性は，効果的な避妊方法を用いて避妊するよう指導する必要がある。

2.5.5.9.4 過量投与，薬物乱用及び薬物離脱症状

いずれの試験においても，過量投与に関する検討は実施しておらず，イブルチニブの最高用量の投与経験は 04753 試験の 12.5 mg/kg で，体重換算でおよそ 1400 mg/日である。イブルチニブに起因する薬物依存性又は薬物乱用の可能性を示唆する報告はない。また，イブルチニブの離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。

2.5.5.9.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

イブルチニブの投与を受けた一部の患者で，疲労，浮動性めまい及び無力症の有害事象が報告されており，運転等危険を伴う機械の操作を行う際は注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.10 世界における市販後使用経験

イブルチニブの国際誕生日は，イブルチニブ（カプセル）が米国で承認された 2013 年 11 月 13 日である。これまでの市販後使用経験において，新たな安全性シグナルは認められていない。

参考文献

1） Hallek M,Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute - Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

2） Rai KR, Wasil T, Igbal U, et al. Clinical staging and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(4):795-805.

3） Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):e2012070.

4） Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2006;33(2):240-9.

5） Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28(10):1756-65.

6） Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J. et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1749-55.

7） Morton LM, Curtis RE, Linet MS, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. J Clin Oncol. 2010;28(33):4935-44.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.1.4 項に記載したとおり，本邦ではシクロホスファミド，フルダラビン等の化学療法が選択肢とされており，2013 年 3 月には抗 CD20 抗体製剤であるオファツムマブ[1)]が，2014 年 9 月にはヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体であるアレムツズマブが承認されたが，これらの治療で根治を期待することは出来ず[2)]，再発・再燃を繰り返し，最終的には死亡に至る。したがって，CLL/SLL に対する標準的治療法は確立されておらず，本邦では治療選択肢は限定的である。

B 細胞腫瘍の生存維持に必要とされる BCR を介したシグナル伝達において，BTK の中心的な役割が示唆されている。イブルチニブは，BTK 活性部位の Cys-481 に共有結合して BTK 酵素活性を阻害する低分子阻害薬であり，CLL/SLL を含む B 細胞腫瘍治療の新しいアプローチとなり得ると考えられる。

2.5.6.1 ベネフィット

臨床試験の成績は，再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対する治療の進展に，イブルチニブが大きく貢献できることを強く示している。イブルチニブ 420 mg/日の投与により，PFS，OS 及び ORR はオファツムマブと比較して統計学的に有意で，頑健かつ，臨床的に意味のある改善が認められることが 1112 試験の結果から示された。【2.7.3.3.4.1 項，2.7.3.3.4.6 項，2.7.3.3.4.2 項参照】

- 主要評価項目の PFS は，HR は 0.215 であり，オファツムマブ群に比べイブルチニブ群で疾患進行又は死亡のリスクが 78.5%（$p < 0.0001$）低下した。
- OS は，HR が 0.434 であり，オファツムマブ群に比べイブルチニブ群で死亡のリスクが 56.6%（$p = 0.0049$）低下した。OS に対する治療の効果は，オファツムマブ群からクロスオーバーした 57 例を，イブルチニブの投与開始日に打ち切りとせずに解析に含めた感度分析でも示された（HR = 0.387，$p = 0.0010$）。
- ORR（IRC 判定に基づく評価）は，オファツムマブ群（4.1%）に比べ，イブルチニブ群（42.6%）の方が高かった（$p < 0.0001$）。
- PFS，OS 及び ORR は，あらかじめ指定した閉検定手順により多重性を考慮した場合でも，有意な結果であった。
- PFS，OS 及び ORR の結果は，すべての部分集団解析で頑健性が高く一貫性があった。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日を投与した再発又は難治性の CLL/SLL 患者 8 例のうち 7 例が投与を継続しており，PFS は約 6 カ月以上であった。ORR は 62.5%（5/8 例）であった。この 8 例の 95%CI の下限値は 24.5%であり，治験実施計画書であらかじめ設定した無効値 20%を上回った（95%CI：24.5～91.5）。ORR の比較から，日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者でも海外臨床試験の結果と同様の傾向が認められた。なお，JPN-101 試験で死亡例は認められていない。

1102 試験の結果も，イブルチニブ 420 mg/日の IRC 判定に基づく評価の ORR が 64.7%と高く，再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対して十分なベネフィットを示している。

ベネフィットは，有効性のみならず投与方法についても認められている。現在承認又は推奨されている多くの治療法が点滴静注を必要とするのに対し，イブルチニブは 1 日 1 回経口投与の薬剤である。更に，del 17p の有無にかかわらず，CLL/SLL 患者でイブルチニブの明らかな有効性が認められていることから，幅広い患者に対する有効な治療薬となる。

したがって，再発又は難治性 CLL/SLL 患者に大きな臨床的ベネフィットをもたらすことを示している。

2.5.6.2 リスク

CLL/SLL 患者でのイブルチニブ 420 mg/日の治療は，忍容性が良好であった。また，投与に伴う毒性による中止は低頻度であり，投与中に発現した有害事象は概して管理可能であった。

海外 2 試験併合（1112 試験及び 1102 試験：計 246 例）の結果から，再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対してイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性プロファイルは許容可能であった。海外 2 試験併合のイブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，9.0（0.2 - 28.7）カ月であり【2.5.5.2.2 項参照】，高頻度（発現率 20%以上）に認められた有害事象は下痢，疲労，悪心，発熱，貧血及び上気道感染であった。これらの事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった【2.5.5.3.1 項参照】。総じて，イブルチニブ投与後の有害事象に，性，体重及びベースラインの腎機能による明らかな影響は認められなかった【2.5.5.9.1 項参照】。

海外 2 試験併合では，治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の多くが感染症であった【2.5.5.3.2.2 項参照】。これらの事象は，基礎疾患又は併用免疫化学療法の前治療による合併症に関連している可能性が高かった。海外 2 試験併合で 15 例（6.1%）の患者が有害事象により死亡した。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，肺炎，疾患進行及び敗血症であった【2.5.5.3.2.1 項参照】。海外 2 試験併合で，イブルチニブ投与後に投与中止又は減量に至った被験者は少なかった（中止：8.5%，減量：5.7%）【2.5.5.3.2.3 (1)項参照】。1112 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，投与群間で差は認められなかった（イブルチニブ群：8.2%，オファツムマブ群：8.4%）。海外 2 試験併合では 46.7%に出血事象が発現したが，これは主に Grade 1 又は 2 の点状出血，挫傷，鼻出血及び内出血発生の増加傾向であった。大出血事象の報告は低頻度（1.6%，4/246 例）であった。発現した 4 例中 2 例が大出血事象によりイブルチニブの投与を中止したが，大出血事象により死亡した被験者はいなかった【2.5.5.3.2.3 (2)項参照】。

海外 2 試験併合では，感染症の発現率が高かったが（70.7%，174/246 例），多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。感染症は重篤な有害事象及び投与中止の原因として最も多かったが，イブルチニブ群で感染性の重篤な有害事象及び Grade 3 又は 4 の感染症の発現率は，オファツムマブ群とほぼ同じであった。海外 2 試験併合では，イブルチニブ投与後に 246 例中 7 例が感染症により死亡した【2.7.4.2.1.6 (3)項参照】。

全般的に，血球減少症の発現率はオファツムマブで過去に報告されている発現率と一致しており，両群の結果は化学療法を含む治療で報告されているものよりも低い傾向にあった[3),4),5),6)]。

海外 2 試験併合で，最も発現率が高かった心臓障害の有害事象は心房細動であったが，心房細動により死亡に至った被験者は認められなかった。心房細動又は心房粗動を発現した患者の全例

が，心房細動又は心房粗動の危険因子を有していたことが判明したことから，心臓障害の有害事象を発現しやすいと考えられる【2.5.5.4.6 項参照】。

より大規模な患者集団でのレトロスペクティブな解析[7),8)]や NCI の SEER プログラムにより，年齢及び性別が同様の対照集団と比較して，CLL/SLL 患者では皮膚がんが約 8 倍増加し，皮膚がん以外の悪性腫瘍の発現頻度が約 2 倍増加した。1112 試験のイブルチニブ群では，他の悪性腫瘍の発現率がオファツムマブ群よりも高かったが，これは皮膚がんが主な原因であった。これらの事象を発現した患者の多くで，関連する既往歴及び／又は皮膚がんの強い素因が観察された。

海外 2 試験併合では，肝及び腎毒性に臨床的に意味のある変化が認められなかった。Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加は認められず，Hy's Law に該当する症例も報告されなかった。さらに，多くの腎機能に関する有害事象は重症度が Grade 1 又は 2 であり，腎機能に関する有害事象のうち，投与中止に至った事象はなかった。Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加は認められなかった【2.5.5.4.9 項及び 2.5.5.5.1.2 項参照】。

JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例のうち 2 例に重篤な有害事象が発現し，5 例に Grade 3 以上の有害事象が発現した。発現した重篤な有害事象は，1 例は口内炎，他の 1 例は肺炎，敗血症，感染及び食欲減退であった。口内炎は，薬物治療により回復したが，イブルチニブの投与は中止した【2.7.4.2.1.4 (2)項参照】。最も発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（2 例）であった【2.7.4.2.1.2 (3) 2）項参照】。有害事象により投与中止に至った被験者は 1 例であった。イブルチニブ投与後に死亡した被験者はいなかった。JPN-101 試験では大出血事象は認められなかった。JPN-101 試験の再発又は難治性 CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの安全性及び忍容性は総じて良好であり，例数が少なく，直接的な比較は難しいものの海外 2 試験併合と比較して，顕著な違いは認められなかった。

曝露期間により調整した有害事象の発現割合

CLL/SLL 患者に対する現在使用可能な治療薬では，重度の骨髄抑制が安全性の問題となっている。1112 試験では投与群により曝露期間に差が認められたため，EAIR で評価したところ，血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）がイブルチニブ群及びオファツムマブ群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象であったが，Grade 3 以上の血球減少症はオファツムマブ群の方が多く認められた【2.5.5.6 項参照】。血液毒性（好中球数，ヘモグロビン量及び血小板数の減少）の発現率は，両群でほぼ同様であった【2.5.5.5.1.1 項参照】。これらの事象は用量を制限するものではなく，減量又は投与中止に至ったものはまれであった【2.5.5.3.2.3 項参照】。

1112 試験でのイブルチニブの安全性及び忍容性プロファイルは，特にイブルチニブ群の投与期間がオファツムマブ群よりも大幅に長かったことを考慮すると，オファツムマブの忍容性及び安全性プロファイルと比べて許容可能であった。胃腸障害の SOC では，下痢及び悪心が両群で最も高頻度な事象であったが，胃腸障害は全般的に重症度が軽度から中等度（Grade 1 又は 2）であった。「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の SOC が両群で最も高頻度に認められ，これらの所見はオファツムマブ群の投与で報告された所見及び過去のオファツムマブの報告[9)]と全般的に一致していた。イブルチニブは経口投与のため，infusion reaction（オファツムマブを含め，CLL/SLL の治療に使用される種々のモノクローナル抗体では重大な毒性であ

る）は問題とならない。また，速やかな吸収及び消失もイブルチニブの安全性プロファイルの向上に寄与していると考えられる。BTK への共有結合により 1 日 1 回投与が可能となる一方で，オフターゲットの効果の期間は限定される。

このように，臨床試験の成績から，再発又は難治性 CLL/SLL 患者においてイブルチニブの安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であることが示された。

2.5.6.3 リスク管理

臨床試験で確認された重要な（白血球症及び出血）及びイブルチニブ療法に関連した潜在的リスク（感染症，不整脈，血球減少症，他の悪性腫瘍，過敏症，催奇形性及び薬物相互作用）に対する実行可能な緩和対策や管理が推奨される。また，初発又は Grade 3 以上の非血液毒性，感染又は発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症，又は Grade 4 の血液毒性の事象で用量変更が推奨される。

推奨されるイブルチニブの用量変更は，海外第 II 相及び第 III 相試験の治験実施計画書の記載と同様に，初発の又は悪化した Grade 3 以上の非血液毒性，感染又は発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症，又は Grade 4 の血液毒性に対して，イブルチニブの投与は中断すべきである。毒性の症状が回復又は Grade 1 まで改善した場合，イブルチニブを開始時の用量で再開することができる。投与再開後に毒性が再発する場合は，用量を 1 カプセル減量して 280 mg/日にすべきである。さらに，必要に応じて二度目の 140 mg の減量をして 140 mg/日にすること。これらの毒性が二度目の減量後にも持続又は再発する場合は，イブルチニブの投与を中止する。2.7.4.2.1.5 (1) 2)項に示したとおり，イブルチニブの用量変更は重度な血液毒性及び非血液毒性に対して 1102 試験及び 1112 試験で認められているが，そのような減量はまれであった。なお，血球減少症の予防的措置として，イブルチニブを投与する際は血球数の月間モニタリングが推奨される。

イブルチニブ投与後に出血事象は複数報告された。出血事象発現の機序は明らかではないが，試験の対象患者が高齢で，進行期のがんを有しており，合併症や併用薬などのリスクが高いことが関係しているものと考えられる。ワルファリン又は他のビタミン K 拮抗薬をイブルチニブと併用投与すべきではない。魚油及びビタミン E 製剤のようなサプリメントの使用は避けるよう，患者に注意喚起すべきである。他の抗凝固剤又は抗血小板薬を必要とする患者へのイブルチニブの使用は，出血のリスクを高める可能性がある。イブルチニブと出血との直接的な因果関係は明らかでないが，合併症に対して抗血小板薬及び抗凝固剤の使用率が高いため，治療中の患者は慎重に観察する必要がある。さらに，手術や出血リスクの程度によっては，術前術後の少なくとも 3～7 日はイブルチニブの投与中断を考慮すべきである。

出血のリスクが高くなる白血球症（leukostasis）の潜在的リスクの軽減のため，患者管理のガイダンスでは循環血中リンパ球数増加（> 400,000/μL）について，補液及び／又は病変部の細胞除去を含む対症療法，適応薬の投与，及びイブルチニブの一時的な中断を検討するなど，注意深い観察が推奨される。

2.5.6.4 用量－反応及び用量－毒性関係，最適な用量の範囲及び投与方法

海外において，1 レジメン以上の治療を受けた CLL/SLL 患者の治療に対して推奨する用法・用量（イブルチニブ 420 mg/日連日投与）は，04753 試験及び 1102 試験での薬物動態，薬力学評価及び臨床評価に基づき決定した【2.7.2.3.6.3 項参照】。イブルチニブの用量選択は，MTD には基づかず，いずれの用量の安全性プロファイルも許容可能であることから，BTK の活性部位の占有の達成と維持，有効性の結果に基づいて決定した。

04753 試験では，イブルチニブ 2.5 mg/kg/日～12.5 mg/kg/日の用量における BTK 占有率が，薬物投与 4 又は 24 時間後のいずれかの時点において PBMC ですべて 90%を超えていた。すなわち，造血器（骨髄，脾臓及びリンパ節）及びリンパ腫組織など，遠位区画で組織/血漿中比は 50%と予想されており，5 mg/kg 以上の用量でこれらの組織での BTK 完全占有が期待される。

04753 試験の結果から，CLL/SLL 患者 16 例に 2.5 mg/kg/日以上のイブルチニブを投与すると許容可能な安全性プロファイル及び有望な臨床効果が得られたことが示された。2.5 mg/kg/日以上の用量で BTK の完全占有が認められたが，曝露量に大きな被験者間変動が認められた［C_{max} 及び AUC の CV%の範囲はそれぞれ 59%～136%及び 60%～107%］。

1102 試験で評価された 420 mg/日（体重 80 kg に対して約 5 mg/kg）は，すべての B 細胞腫瘍患者で標的組織の BTK 完全占有が達成可能な曝露量となる用量であると考えられた。

04753 試験では，用量漸増コホート及び連日投与コホートのいずれも MTD に達しなかったため，1102 試験を含む以降の臨床試験での評価には連日投与を選択した。1102 試験では，第 III 相試験の用量選択のサポートとして CLL/SLL 患者での用量反応の追加情報を得るために，420 mg/日に加えて，より高用量の 840 mg/日が検討された。04753 試験で得られた所見と同様に，1102 試験では 420 mg/日と 840 mg/日の用量で BTK 結合部位が飽和し，イブルチニブの 1 日 1 回投与により PBMC の BTK が持続的に阻害された。血漿イブルチニブの曝露は，420 mg/日に比べ 840 mg/日で高かったが，1102 試験の CLL/SLL 患者で 420 mg/日と 840 mg/日による安全性，有効性及び薬力学に大きな差はなかった。

1112，04753 及び 1102 試験の結果より，CLL/SLL に対する推奨用法・用量は 420 mg（3 × 140 mg カプセル）1 日 1 回投与であると考える。

日本人 CLL/SLL 患者に本剤を投与したときの血漿中イブルチニブの C_{max} 及び AUC_{24} 値は，外国人患者に投与したときと大きく異ならなかった【2.7.2.3 項参照】。また，JPN-101 試験にて，日本人患者に対する忍容性及び有効性が確認されたことから，日本人患者に対し，海外と同様の推奨用法・用量を選択した。

2.5.6.5 まとめ

得られた試験結果は，イブルチニブが良好なリスク/ベネフィットプロファイルを有しており，再発又は難治性 CLL/SLL 患者に臨床的に意味のある利益を提供することに加え，経口投与の利便性も有していることを示している。

臨床試験の結果から，新規の作用機序を有する経口 BTK 阻害薬のイブルチニブは，1 レジメン以上の治療を受けた CLL/SLL 患者の単剤療法として良好なベネフィットをもたらすことが示された。イブルチニブはオファツムマブと比べ，PFS，OS，ORR で統計学的に有意な優越性が示さ

れ，かつ臨床的に意義のある改善が認められた。治療のベネフィットは，危険因子や人口統計学的変数による部分集団間でも頑健性及び一貫性が認められた。ORR の比較から，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。del 17p を含む予後不良な古典的危険因子や前治療に関係なく，奏効の発現は迅速で持続的であった。イブルチニブ 420 mg/日の連日投与の忍容性は良好で，有害事象は全体的に重症度が低く管理可能であり，投与により誘発された毒性による投与中止の頻度は低かった。日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者でも同様に，安全性プロファイルは許容可能であった。さらに，イブルチニブは投与の利便性が高い（1 日 1 回，経口投与，在宅投与）。

このように，イブルチニブは顕著な有効性とともに良好なリスク／ベネフィットプロファイルを有しており，本邦でも再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対して十分な臨床的有用性を提供できると考える。

参考文献

1） アーゼラ®点滴静注液 100 mg，アーゼラ®点滴静注液 1000 mg. 添付文書（2013 年 3 月，第 1 版）

2） Lu K, Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia. J Hematol Oncol. 2012; 5:55.

3） Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28(10):1756-65.

4） Burger JA, Buggy JJ. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI 32765). Leuk Lymphoma. 2013;54(11):2385-91.

5） Brown JR. Ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia and B cell malignaCes. Leuk Lymphoma. 2014;55(2):263-9.

6） Bhatt V, Alejandro L, Michael A, et al. The promising impact of ibrutinib, a Bruton’s tyrosine kinase inhibitor, for the management of lymphoid malignancies. Pharmacotherapy. 2014;34(3):303-14.

7） Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(6):904-10.

8） Cheson BD, Vena DA, Barrett J, et al. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. J Clin Oncol. 1999;17(8):2454-60.

9） Arzerra™ (ofatumumab) [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2014.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：該当なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項