

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

[審議結果]

平成 28 年 11 月 11 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
20	図 1 下		○及び▲：打切り (下線部追加)

以上

審査報告書

平成 28 年 10 月 18 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 28 年 3 月 31 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、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品（再審査期間中のもの）
[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、本品目の再発又は難治性のマントル細胞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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

（下線部追加）

[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。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

別 紙

審査報告 (1)

平成 28 年 9 月 12 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 28 年 3 月 31 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]	<u>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）</u> <u>2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</u>
	(下線部追加)
[申請時の用法・用量]	<u>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）</u> 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。 <u>2. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</u> 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。
	(下線部追加)

[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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
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	13
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	17
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	36
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	36

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AGP	α 1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CCDS	Company Core Data Sheet	
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell lines	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全奏効
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
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
D1	duration of zero order input	0次吸収持続時間
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESMO ガイドライン	Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma:ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
F1	relative bioavailability	相対バイオアベイラビリティ
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ITT	intension-to-treat	
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIPI	mantle cell lymphoma International Prognostic Index	マントル細胞リンパ腫国際予後指標
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	推定不可
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター

略語	英語	日本語
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	quaque die	1日1回
QTcP		試験集団データの線形回帰に基づく補正による QT 間隔
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
V2/F	apparent volume of distribution of the central compartment	みかけの中央コンパートメント分布容積
04753 試験		PCYC-04753 試験
1104 試験		PCYC-1104-CA 試験
1112 試験		PCYC-1112-CA 試験
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したイブルチニブ
2001 試験		PCI-32765MCL2001 試験
2002 試験		PCI-32765MCL2002 試験
3001 試験		PCI-32765MCL3001 試験
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（金原出版株式会社、2013 年）
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

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

MCL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）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性のMCL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、再発又は難治性のMCL患者を対象とした第Ⅱ相試験（1104試験）が2011年2月から実施された。その後、Janssen Research & Development, LLC社により、ボルテゾミブによる治療中又は治療後に疾患進行が認められた再発又は難治性のMCL患者を対象とした第Ⅱ相試験（2001試験）、及び再発又は難治性のMCL患者を対象とした第Ⅲ相試験（3001試験）が、それぞれ2012年7月及び2012年12月から実施された。

米国では、1104試験を主要な臨床試験成績として、2013年6月に本薬のMCLに関する承認申請が行われ、2013年11月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として迅速承認（accelerated approval）された。また、EUでは、1104試験を主要な試験成績として、2013年10月に本薬のMCLに関する承認申請が行われ、2014年10月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 7 月時点において、本薬は、MCL に関する効能・効果にて、74 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、再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2002試験）が2014年8月から実施された。

今般、3001試験及び2002試験を主要な試験成績として、MCLに係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

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」を予定される効能又は効果として、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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、製剤の規格及び試験方法において、純度試験の規格値が変更されており、当該変更に関する品質に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において、品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

MCLに対する本薬の効力を裏付ける試験成績については、再発又は難治性の CLL (SLL を含む) に係る承認申請時（「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）に提出されており、当該資料より有効成分であるイブルチニブの MCLに対する薬効は期待できるものと考える。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 M21 の BTK に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

本薬のヒトの主要な血漿中代謝物の一つである M21（末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体）の BTK に対する阻害作用が [³³P] -ATP のキナーゼの基質への取込み量を指標に検討された。その結果、M21 の IC₅₀ は 620.8 nmol/L であった。

BTK に対する本薬の IC₅₀ は 0.39 nmol/L であったこと（「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）から、本薬の BTK 阻害作用における M21 の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、BTK に対する M21 の阻害作用に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

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

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬又は代謝物の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

雌雄マウスに非絶食下で本薬 100、500 及び 1,000 mg/kg を 28 日間反復経口投与し、本薬及び代謝物（M21（末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体）、M23（アミド加水分解体）、M25（ピペリジン環の酸化的開環及びカルボン酸への酸化体）、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）及び M37（ジヒドロジオール体））の血漿中濃度が検討された（表 1）。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量依存的に増加した。また、本薬及び M37 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄と比較して雌で高値を示した。当該理由について、消化管の CYP3A 及び P-gp が雌と比較して雄で本薬により強く誘導された可能性が考えられる、と申請者は説明している。

さらに、反復投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単回投与時と比較して低値を示した。当該理由について、本薬により消化管の CYP3A が誘導された可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、反復投与時の AUC_{0-24h} の代謝物/未変化体比は、M21、M23、M25、M34 及び M37 でそれぞれ 0.89 ~2.60、0.01 未満、0.28~0.78、0.05~0.14 及び 1.51~4.15 であった。

表1 本薬のPKパラメータ（雌雄マウス、28日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *(h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	100	雄	1,160±414	0.5 (0.5, 1.0)	3,230±622
		雌	1,460±168	0.5 (0.5, 1.0)	5,060±821
	500	雄	5,900±2,390	4.0 (2.0, 4.0)	31,900±7,780
		雌	8,620±1,910	4.0 (4.0, 4.0)	36,100±6,410
	1,000	雄	5,240±2,370	4.0 (2.0, 8.0)	44,000±24,800
		雌	9,980±1,420	4.0 (2.0, 4.0)	60,200±17,700
28	100	雄	870±140	0.5 (0.5, 1.0)	2,870±315
		雌	1,530±421	1.0 (0.5, 1.0)	5,720±568
	500	雄	1,630±743	2.0 (1.0, 2.0)	8,460±3,950
		雌	3,620±892	4.0 (2.0, 4.0)	17,900±2,860
	1,000	雄	2,030±1,210	4.0 (1.0, 4.0)	9,290±3,790
		雌	4,890±689	4.0 (2.0, 4.0)	28,400±7,380

n=3、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

雄性ラットに本薬 25、50 及び 100 mg/kg を、雌性ラットに本薬 25、50 及び 80 mg/kg を非絶食下で 26 週間反復経口投与し、本薬及び代謝物（M21、M23、M25、M34 及び M37）の血漿中濃度が検討された（表2）。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量依存的に増加した。本薬、M21、M34 及び M37 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雄と比較して雌で高値を示し、M25 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌と比較して雄で高値を示した。また、反復投与時の AUC_{0-24h} の代謝物/未変化体比は、M21、M25、M34 及び M37 でそれぞれ 0.11~0.25、0.01~0.05、0.01~0.04 及び 0.70~1.00 であり、M23 はほとんどの測定時点で定量下限値未満であった。

表2 本薬のPKパラメータ（雌雄ラット、26週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	25	雄	444±141	1,140±191
		雌	896±77.9	2,610±315
	50	雄	654±163	2,710±649
		雌	1,720±252	6,820±410
	100*	雄	937±138	4,660±615
		雌	1,980±447	8,150±2,280
177	25	雄	390±103	1,640±290
		雌	1,220±465	2,990±419
	50	雄	555±213	2,970±1,240
		雌	1,500±235	6,820±2,370
	100*	雄	641±50.7	4,430±1,090
		雌	2,290±488	11,200±2,310

n=4、平均値±標準偏差、*：雌には 80 mg/kg が投与された

雌雄イヌに非絶食下で本薬 30、50 及び 80 mg/kg を 39 週間反復経口投与し、本薬及び代謝物（M21、M23、M25、M34 及び M37）の血漿中濃度が検討された（表3）。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量依存的に増加した。本薬及び検討されたすべての代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな性差は認められなかった。また、反復投与時の AUC_{0-24h} の代謝物/未変化体比は、M21、M23、M25、M34 及び M37 でそれぞれ 0.44~2.16、0.01 未満、0.02~0.17、0.29~1.65 及び 0.33~0.72 であった。

表3 本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、39週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	30	雄	4	111±61	351±188
		雌	4	158±124	281±86
	50	雄	4	218±26	642±392
		雌	4	173±139	613±473
	80	雄	6	453±146	2,070±2,240
		雌	6	259±229	1,160±1,320
271	30	雄	4	101±99	343±395
		雌	4	99.3±47.6	221±69
	50	雄	4	147±46	370±59
		雌	4	176±228	571±674
	80	雄	6	774±343	2,990±1,630
		雌	6	650±935	3,590±5,960

平均値±標準偏差

4.2 分布

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿とM21（100及び500 ng/mL）を37°Cで4時間インキュベートし、平衡透析法により、M21の血漿タンパク結合が検討された。その結果、M21の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ99.7、98.0～98.3、97.1～97.7及び97.2～97.3%であり、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であった。

HSA及びAGPとM21（100 ng/mL）を37°Cで4時間インキュベートし、平衡透析法により、M21とHSA及びAGPとの結合が検討された。その結果、4.3%HSA溶液、4.3%HSA/0.07%AGP溶液並びに0.05、0.10及び0.20%AGP溶液中におけるM21のタンパク結合率は、それぞれ98.0、98.0、29.0、37.0及び60.3%であり、M21のタンパク結合率はヒト血漿、4.3%HSA溶液及び4.3%HSA/0.07%AGP溶液中で同程度であった。

以上より、ヒト血漿中において、M21は主にアルブミンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.3 薬物動態学的相互作用

4.3.1 酵素阻害

本薬又はM21存在下で、CYP分子種（1A2、2A6（M21のみ）、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1（M21のみ）及び3A）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、以下の検討が行われた。なお、本薬の初回承認時において、本薬によるCYP3Aの阻害作用について検討されていたが、ヒト肝ミクロソームによる本薬の代謝に伴う、インキュベート中の本薬濃度の低下を防ぐため、初回承認時の検討からヒト肝ミクロソーム濃度及びインキュベート時間を変更し、再度検討された。

- 本薬（0.1～30 μmol/L）はCYP3Aに対して阻害作用を示し、IC₅₀値は1.22～2.72 μmol/L¹⁾（Ki値：5.79 μmol/L）であった。また、本薬（0.07～50 μmol/L）はCYP2B6、2C19、2D6、2C8及び2C9に対して時間依存的な阻害作用を示し、最も強い時間依存的な阻害作用が認められたのはCYP2C9であり（Ki値：6.5 μmol/L、k_{inact}値：0.015 min⁻¹）、CYP1A2に対しては時間依存的な阻害作用を示さなかった。
- M21（0.1～100 μmol/L）はCYP2C8及び2C9に対して阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ9.5及び

¹⁾ 検討されたCYP3A基質の濃度（0.5、1、2、4及び8 μmol/L）ごとに算出された。

54～75 $\mu\text{mol/L}$ であった (Ki 値 : 4.75 及び 27～37.5 $\mu\text{mol/L}$)。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対しては、M21 は明確な阻害作用を示さなかった。

本薬 560 mg QD を反復経口投与した際の本薬及び M21 の C_{\max} ²⁾ はそれぞれ 0.164 $\mu\text{g/mL}$ (0.372 $\mu\text{mol/L}$) 及び 0.341 $\mu\text{g/mL}$ (0.635 $\mu\text{mol/L}$) であること等を考慮すると、臨床使用時において、検討された CYP 分子種の本薬及び M21 による阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.3.2 酵素誘導

本薬の初回承認時において、本薬による CYP 分子種 (1A2 及び 2B6) の誘導作用について検討されていた。ヒト肝細胞による本薬の代謝に伴う、インキュベート中の本薬濃度の低下を防ぐため、初回承認時の検討からインキュベート時の本薬濃度等を変更し、本申請において再度検討された。

ヒト肝細胞に本薬 (0.05～2 $\mu\text{mol/L}$) を 3 日間処置し、CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬 1 及び 2 $\mu\text{mol/L}$ 群における CYP2B6 の mRNA 発現量は、溶媒群 (0.1%DMSO 溶液) に対してそれぞれ 2.65 及び 6.56 倍に増加した一方、本薬は CYP1A2 の mRNA 発現量に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.3.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は OCT2 の基質であり、M21 は BCRP 並びに OATP1B1 及び 1B3 の基質であることが示された。しかしながら、健康成人に ^{14}C 標識体 140 mg を単回経口投与した際の、放射能の尿中排泄率は 7.8% であったこと（「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）を考慮すると、尿細管分泌に関する OCT2 の阻害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト OCT1 又は 2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体又は M37 (0.2 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) の OCT1 又は 2 を介した輸送が検討された。その結果、OCT1 発現細胞株における ^{14}C 標識体の細胞内への取込み活性は、OCT1 及び 2 阻害剤 (ベラパミル 100 $\mu\text{mol/L}$ 及びキニジン 300 $\mu\text{mol/L}$) によってわずかに阻害されたものの、OCT1 非発現細胞株と同程度であった。一方、OCT2 発現細胞株における ^{14}C 標識体の取込み活性は上記の OCT1 及び 2 阻害剤によって阻害され、OCT2 非発現細胞株に対する OCT2 発現細胞株における ^{14}C 標識体の取込み活性比は 1.03～2.10 であった。また、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、M37 の細胞内への取込み活性は上記の OCT1 及び 2 阻害剤によって阻害されなかった。
- ヒト BCRP を発現させた反転膜小胞を用いて、 ^{14}C 標識体、M21 又は M37 (0.2 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体及び M37 の反転膜小胞内への取込み活性は ATP 存在下及び非存在下で同程度であり、BCRP 阻害剤 (KO143 1 $\mu\text{mol/L}$) による影響は認められなかった。一方、M21 の反転膜小胞内への取込み活性は、ATP 存在下において M21 濃度依存的な增加が認められ、上記の BCRP 阻害剤によって阻害された。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、M21 (0.2 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) の OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送が検討された。その結果、M21 の細胞内への取込み活

²⁾ 本薬及び M21 の C_{\max} は、それぞれ MCL 患者 (6.2.3 参照) 及び滤胞性リンパ腫患者に投与した際のデータ。

性は M21 濃度依存的な増加が認められ、OATP1B1 及び 1B3 阻害剤（リファンピシン 25 μmol/L）によって阻害された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、M21 (0.2 及び 1 μmol/L) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、M21 の efflux ratio は P-gp 阻害剤 (GF120918 5 μmol/L) 存在下及び非存在下でそれぞれ 1.17~1.34 及び 1.17~1.59 であった。
- ヒト OAT1 を発現させた CHO 細胞株を用いて、¹⁴C 標識体又は M37 (0.2 及び 1 μmol/L) の OAT1 を介した輸送が検討された。その結果、OAT1 阻害剤（プロベネシド 300 μmol/L）によって、M37 の細胞内への取込み活性は阻害されず、¹⁴C 標識体の取込み活性はわずかに阻害されたものの、いずれの取込み活性も OAT1 発現細胞株及び OAT1 非発現細胞株で同程度であった。
- ヒト OAT3 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK-II 細胞株を用いて、¹⁴C 標識体又は M37 (0.2 及び 1 μmol/L) の OAT3 を介した輸送が検討された。その結果、OAT3 阻害剤（プロベネシド 300 μmol/L 及び フロセミド 300 μmol/L）によって、¹⁴C 標識体の細胞内への取込み活性は阻害されず、M37 の取込み活性はわずかに阻害されたものの、いずれの取込み活性も OAT3 発現細胞株及び OAT3 非発現細胞株で同程度であった。
- ヒト MRP1 を発現させた反転膜小胞を用いて、¹⁴C 標識体又は M37 (0.2 及び 1 μmol/L) の MRP1 を介した輸送が検討された。その結果、¹⁴C 標識体の反転膜小胞内への取込み活性は MRP1 発現反転膜小胞及び MRP1 非発現反転膜小胞で同程度であり、M37 の取込み活性は ATP 存在下及び非存在下で同程度であった。

また、以下の検討結果に基づき、本薬及び M25 は MRP1 を、M21 は BCRP、MRP1、OATP1B1 及び 1B3 並びに OAT1 及び 3 をそれぞれ阻害することが示された。しかしながら、本薬 560 mg QD を反復経口投与した際の本薬、M21 及び M25 の C_{max}³⁾ はそれぞれ 0.164 μg/mL (0.372 μmol/L)、0.341 μg/mL (0.635 μmol/L) 及び 0.267 μg/mL (0.565 μmol/L) であることを考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M25 による MRP1、並びに M21 による OATP1B1 及び 1B3 並びに OAT1 及び 3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト BCRP を発現させた反転膜小胞を用いて、BCRP を介した ³H 標識したエストロン-3-硫酸 (1 μmol/L) の輸送に対する M21 (0.1~100 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、M21 はエストロン-3-硫酸の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 2.31 μmol/L⁴⁾ であった。
- ヒト MRP1 を発現させた反転膜小胞を用いて、MRP1 を介した ³H 標識したロイコトリエン C4 (5 μmol/L) の輸送に対する本薬、M21、M23 及び M37 (0.10~100 μmol/L)、M25 (0.094~93.5 μmol/L) 並びに M34 (0.093~92.7 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M21 及び M25 はロイコトリエン C4 の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.06、0.123⁴⁾ 及び 66.9 μmol/L であった。一方、検討された最高濃度において、M23、M34 及び M37 はロイコトリエン C4 の輸送をそれぞれ 24.8、9.0 及び 44.3% 阻害し、検討された濃度では IC₅₀ 値に達しなかった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 又は 1B3 を介した各ト

³⁾ 本薬並びに M21 及び M25 の C_{max} は、それぞれ MCL 患者 (6.2.3 参照) 及び濾胞性リンパ腫患者に投与した際のデータ。

⁴⁾ インキュベート後の M21 濃度に基づき算出された。

ransporter 基質⁵⁾ の輸送に対する M21⁶⁾ の阻害作用が検討された。その結果、M21 は OATP1B1 及び 1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.26 及び 6.64 μmol/L⁴⁾ であった。

- ヒト OAT1 を発現させた CHO 細胞株又は OAT3 を発現させた MDCK-II 細胞株を用いて、それぞれ 1%BSA 存在下又は非存在下で、OAT1 又は 3 を介した各トランスポーター基質⁵⁾に対する M21 (0.1～100 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、M21 は OAT1 及び 3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 73.2 及び 4.63 μmol/L⁴⁾ であった。
- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、1%BSA 存在下で、P-gp を介した ³H 標識したジゴキシン (0.03 μmol/L) の輸送に対する M21 (0.10～100 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、M21 は、検討された最高濃度において、P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、1%BSA 存在下で、OCT2 を介した ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 μmol/L) の輸送に対する M21 (0.1～100 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、M21 は、検討された最高濃度において、OCT2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬は CYP2B6 を誘導すること（4.3.2 参照）、並びに M21 は BCRP 及び MRP1 を阻害すること（4.3.3 参照）が示唆された。申請者は、臨床使用時における本薬と CYP2B6、BCRP 及び MRP1 基質の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

- 臨床試験における CYP2B6 基質との併用例は 12/1,318 例 (0.9%) であり、当該症例において、CYP2B6 を介した薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていない。なお、本薬と CYP2B6 基質（ブロピオノン）との薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験を実施する予定である。
- 臨床試験において、BCRP 基質との併用例及び非併用例の間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかつたこと（全有害事象：併用例 168/169 例 (99.4%)、非併用例 1,139/1,149 例 (99.1%)、Grade 3 及び 4 の有害事象：併用例 102/169 例 (60.4%)、非併用例 650/1,149 例 (56.6%)）から、本薬と BCRP 基質を併用した際に薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていない。
- 製造販売後の使用経験における MRP1 基質との併用例は 2 例であり、当該症例において、MRP1 を介した薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていない。なお、臨床試験において MRP1 基質との併用例はいなかつた。

⁵⁾ 各トランスポーターの基質として、OATP1B1 及び 1B3 に対しては ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (1 μmol/L)、OAT1 に対しては ¹⁴C 標識した p-アミノ馬尿酸 (5 μmol/L)、OAT3 に対しては ³H 標識したエストロン-3-硫酸 (1 μmol/L) が用いられた。

⁶⁾ OATP1B1 及び 1B3 に対する阻害作用の検討時における M21 濃度は、それぞれ 0.1～100 及び 0.3～100 μmol/L であった。

また、本薬の初回承認時に、PBPK モデルを用いて推定された本薬 140 mg と CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の曝露量（AUC）の結果等を基に、ケトコナゾール、クラリスロマイシン又はイトラコナゾールと本薬の併用投与は禁忌に設定された（「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）。今般の申請において、MCL 患者に対する副作用発現時の本薬の減量の目安の下限は 280 mg とされていたこと（7.R.5.2 参照）から、機構は、CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起を変更する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

初回承認時に用いられた PBPK モデル（「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）を基に、ボリコナゾール、エリスロマイシン、ジルチアゼム及びグレープフルーツジュースとの併用が本薬の PK に及ぼす影響について検討した。その結果、ボリコナゾール、エリスロマイシン、ジルチアゼム又はグレープフルーツジュースと本薬 280 mg を併用した場合に、本薬（非絶食条件下）の AUC_{0-48h} の中央値（範囲）は、それぞれ 2,058（285～6,860）、1,810（393～9,630）、1,204（163～7,910）及び 521（116～1,587）ng·h/mL と推定され、ボリコナゾール及びエリスロマイシンについては、クラリスロマイシンと本薬 140 mg との併用時における推定結果（AUC_{0-48h} の中央値：1,368 ng·h/mL、

「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）と比較して高値であった。しかしながら、臨床試験における CYP3A 阻害剤との併用例では、CYP3A を介した薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められていないことから、CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起を変更する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点までに実施された臨床試験においては、本薬と CYP2B6、BCRP 及び MRP1 基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる臨床上の重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、①CYP2B6 を介した本薬の薬物動態学的相互作用、並びに②BCRP 及び MRP1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報に関しては本薬の適正使用のために重要であると考えることから、それぞれ①本薬と CYP2B6 基質（ブプロピオノン）との薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験については、結果が得られ次第、並びに②BCRP 及び MRP1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報については、公表論文等を含め、有益な情報が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起については、申請者の説明を概ね了承した。ただし、ボリコナゾール及びエリスロマイシンに関しては、本薬 280 mg との併用時における本薬の曝露量（AUC）が、本薬との併用が禁忌とされているクラリスロマイシンと本薬 140 mg との併用時と比較して高値であったことから、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を 280 mg 未満に減量して投与する必要があると考える（7.R.5.2 参照）。なお、ボリコナゾール又はエリスロマイシンと本薬 140 mg を併用した場合の本薬の曝露量（AUC）については、クラリスロマイシンとの併用時と比較して低値となることが推定されている（「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）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験では、本薬は 0.1% ラウリル硫酸ナトリウム及び 0.5% メチルセルロース水溶液を溶媒として投与された。

5.1 反復投与毒性試験

5.1.1 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

SD ラット（雌雄各 20～25 例/群）に、雄には本薬 0（溶媒対照）、25、50 及び 100 mg/kg/日、雌には本薬 0（溶媒対照）、25、50 及び 80 mg/kg/日が 6 カ月間反復経口投与された。対照群の雌雄各 5 例、100 mg/kg/日群の雄 5 例及び 80 mg/kg/日群の雌 5 例では投与期間終了後に 1 カ月間の回復期間が設けられた。

80 mg/kg/日群の雌で 1/20 例の死亡が認められた。死亡例では下垂体及び下顎リンパ節の肥大が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断された。死因は不明であった。

生存例では、25 mg/kg/日以上の群で脾臓の腺房萎縮及び出血、脾臓重量の低値、25 mg/kg/日以上の群の雌で肝臓、下垂体及び副腎重量の低値、50 mg/kg/日以上の群でグロブリンの低値、80 mg/kg/日群の雌で体重減少、体重増加抑制並びに総タンパク及びアルブミンの低値が認められた。①脾臓の腺房萎縮は軽度かつ機能的障害等が認められなかったこと、②脾臓の出血は用量相関性が認められなかったこと、③脾臓、肝臓、下垂体及び副腎重量の低値は関連する病理組織学的変化が認められなかったこと、並びに④グロブリン、総タンパク及びアルブミンの低値は軽度であったことから、上記の所見の毒性学的意義は低いと判断された。

100 mg/kg/日群の雄で認められた脾臓の腺房萎縮を除き、いずれの所見についても 1 カ月間の回復期間後に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄で 100 mg/kg/日、雌で 50 mg/kg/日と判断された。なお、当該用量における AUC_{24h}（雄 4,430 ng·h/mL、雌 6,820 ng·h/mL）は、それぞれ臨床曝露量⁷⁾ の 6.9 及び 10.7 倍であった。

5.1.2 イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験

ビーグル（雌雄各 4～6 例/群）に、本薬 0（溶媒対照）、30、50 及び 80 mg/kg/日が 9 カ月間反復経口投与された。対照群及び 80 mg/kg/日群の雌雄各 2 例では投与期間終了後に 1 カ月間の回復期間が設けられた。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

30 mg/kg/日以上の群で体重減少、体重増加抑制、白血球数、好中球数、単球数、好酸球数、血小板数、フィブリノーゲン、グロブリン及び ALP の高値、アルブミン、アルブミン/グロブリン比及びリンパ球数の低値並びに末梢リンパ節の腫大、変色、洞うつ血及びリンパ球枯渇、50 mg/kg/日以上の群でパイエル板のリンパ球枯渇が認められた。末梢リンパ節の腫大は薬理作用に起因する変化であること、他の所見はいずれについても軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

いずれの所見についても 1 カ月間の回復期間後に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 80 mg/kg/日と判断された。なお、当該用量における AUC_{24h}（雄 2,990 ng·h/mL、雌 3,590 ng·h/mL）は、それぞれ臨床曝露量⁷⁾ の 4.7 及び 5.6 倍であった。

5.2 生殖発生毒性試験

5.2.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

⁷⁾ 日本人の再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者に本薬 560 mg QD を反復経口投与した際の 8 日目における AUC_{24h} は 639 ng·h/mL であった（PCI-32765-JPN-101 試験）。

SD ラット（雌雄各 22 例/群）に、本薬 0 (溶媒対照) 、25、50 及び 100 mg/kg/日が反復経口投与された。雄の投与期間は交配前 28 日間、交配期間中及び雌の受胎が確認されるまで、雌の投与期間は交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 0~7 日までとされた。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

親動物への影響として、25 mg/kg/日以上の群の雄で膵臓の暗色化並びに膵臓のリンパ節の腫脹及び出血が認められたが、用量相関性がみられなかつたことから毒性学的意義は低いと判断された。受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかつた。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄ラットの親動物の一般毒性、受胎能及び初期胚発生に対して 100 mg/kg/日と判断された。

5.3 その他の試験

5.3.1 不純物に関する安全性評価

初回承認時において、安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬及び製剤に含まれる不純物である **不純物A***
8)、**不純物B***
9)、**不純物C***
10)、**不純物D***
11) 及び **不純物E***
12) の一般毒性について、臨床最大投与量¹³⁾がラット毒性試験における投与量を下回ることに基づき安全性が確認された（「平成 27 年 8 月 18 日付審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg」参照）。本申請において、臨床用量の変更に伴い、各不純物の臨床最大投与量が増加することから、各不純物の一般毒性について再度検討された。その結果、
不純物D* について製剤における規格値を ■% 以下と設定することにより、各不純物の臨床最大投与量¹⁴⁾がラット毒性試験における投与量を下回ることから、各不純物の安全性は確認されたものと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、初回承認時と比較して本薬の臨床使用に関する新たな問題は認められないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における本薬及び代謝物（M21（末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体）、M23（アミド加水分解体）、M25（ピペリジン環の酸化的開環及びカルボン酸への酸化体）、M26（グルタチオン抱合

8) **不純物A***

9) **不純物B***

10) **不純物C***

11) **不純物D***

12) **不純物E***

13) **不純物A***、**不純物B***、**不純物C***、**不純物D*** 及び **不純物E*** の規格値（上限量）を基に、ヒトに本薬 420 mg/日を投与した際に含まれ得る **不純物A***、**不純物B***、**不純物C***、**不純物D*** 及び **不純物E*** の最大量を算出。

14) **不純物A***、**不純物B***、**不純物C***、**不純物D*** 及び **不純物E*** の規格値（上限量）を基に、ヒトに本薬 560 mg/日を投与した際に含まれ得る **不純物A***、**不純物B***、**不純物C***、**不純物D*** 及び **不純物E*** の最大量を算出。

体)、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)及びM37(ジヒドロジオール体))の定量はLC-MS/MS法により行われ、定量下限値はそれぞれ0.5、1、0.1、1、1及び0.5ng/mLであった。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びMCL患者における本薬のPKは、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内第II相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 2002 試験<2014年8月～実施中 [データカットオフ日：■年■月■日] >)

再発又は難治性のMCL患者16例(PK解析対象は16例)を対象に、本薬のPK等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、1サイクルを28日間として、本薬560mg QDを反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

第1日目における本薬のC_{2h}及び第29日目におけるC_{trough}(いずれも平均値±標準偏差)はそれぞれ233±184及び7.48±4.57ng/mLであった。

6.2.2 海外第I相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : PCI-32765CLL1007 試験<2014年10月～2015年5月>)

健康成人28例(PK解析対象：Part1は8例、Part2は13例(840mg)又は14例(1,680mg))を対象に、QTcP間隔に及ぼす本薬の影響、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験(Part1)及び二重盲検無作為化4期クロスオーバー試験(Part2)が実施された。用法・用量は、Part1では本薬840mgを高脂肪食摂取2時間後に単回経口投与し、7日間以上休薬した後に本薬1,680mgを高脂肪食摂取2時間後に単回経口投与することとされた。Part2では、本薬840若しくは1,680mg、プラセボ又はモキシフルキサシン400mgを7日間以上の間隔で、規定された4つの投与順序のうち無作為に割り当てられた順序で、高脂肪食摂取2時間後に単回経口投与することとされ、本薬及び代謝物¹⁵⁾の血漿中濃度が検討された。なお、QTcP間隔に及ぼす本薬の影響に関する成績については、本薬の初回承認時に評価済みであることから、記載は省略する(「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140mg」参照)。

Part2における本薬のPKパラメータは表4のとおりであった。なお、Part1における本薬のPKパラメータはPart2と同様であった、と申請者は説明している。

本薬のC_{max}は用量に比例して増加した一方、AUCは用量比を上回って増加した。本薬のAUC_{0-24h}が用量比を上回って増加した理由について、肝臓及び小腸においてCYP3Aによる本薬の代謝が飽和したこと等に起因した可能性がある、と申請者は説明している。また、本薬1,680mg投与時のAUC_{0-24h}の代謝物/未変化体比は、M21、M23、M25、M26、M34及びM37でそれぞれ0.915、0.016、1.59、0.005、1.58及び2.31であった。

表4 本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
840	13	304±181	3.02 (1.52, 6.03)	1,200±650	6.0±1.8	7,554±4,709	970±734
1,680	14	719±491	4.06 (2.07, 6.03)	3,656±2,050	6.9±1.8	6,693±6,176	599±380

平均値±標準偏差、*：中央値(範囲)

¹⁵⁾ 本薬840mg投与時はM37、1,680mg投与時はM21、M23、M25、M34及びM37の血漿中濃度がそれぞれ測定された。

6.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1104 試験<2011年2月～2014年3月>)

再発又は難治性のMCL患者111例(PK解析対象は48例)を対象に、本薬のPK等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、1サイクルを28日間として、本薬560mg QDを食事の2時間以上後又は食事の30分以上前に反復経口投与することとされ、本薬及びM37の血漿中濃度が検討された。

本薬及びM37のPKパラメータは表5のとおりであった。第8～22日目における本薬のC_{trough}は概ね一定であったことから、第8日目までに血漿中本薬濃度は定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

表5 本薬及びM37のPKパラメータ

測定日 (日)	n	測定 対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)	蓄積率
1	48	本薬	147±143	2.00 (0.75, 22.75)	802±668 ^{*2}	5.89±1.96 ^{*3}	8,251±6,572	982±787	—
		M37	112±54.0	2.00 (0.92, 6.08)	1,052±583 ^{*4}	6.89±1.53 ^{*5}	—	—	—
8	45	本薬	164±164	2.00 (0.00, 4.12)	953±705 ^{*6}	8.48±6.15 ^{*7}	—	—	1.40±0.75 ^{*8}
		M37	122±59.0	2.00 (0.97, 4.12)	1,263±707 ^{*9}	9.18±3.68 ^{*5}	—	—	1.41±0.89 ^{*8}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=45、*3：n=20、*4：n=46、*5：n=28、*6：n=43、*7：n=21、*8：n=42、*9：n=44、—：該当せず

6.2.4 PPK解析

MCL患者を対象とした第Ⅱ相試験(1104試験及び2001試験)及び第Ⅲ相試験(3001試験)、再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした第I相試験(04753試験)、並びにCLL(SLLを含む)患者を対象とした第Ib/Ⅱ相試験(PCYC-1102-CA試験)、第Ⅱ相試験(PCYC-1117-CA試験)及び第Ⅲ相試験(1112試験、PCYC-1115-CA試験及びPCI-32765CLL3001試験)で得られた本薬のPKデータ(1,202例、8,697測定時点)に基づき、非線形混合効果モデルによるPPK解析が実施された(使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0)。なお、本薬のPKは、0次吸収過程及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、初回承認時のPPK解析(「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140mg」参照)の結果に基づき、本薬のPKに影響を及ぼす共変量として、F1及びD1に食事条件の影響を組み込んだモデルが構築された。①V2/F及び②F1に対する共変量として、それぞれ①人種、性別、年齢、体重及び肝機能障害¹⁶⁾、並びに②人種、性別、年齢、肝機能障害、食事条件、CYP3A阻害剤の併用、制酸剤の併用、体重、クレアチニンクリアランス、AST及び総アルブミンが検討された。

その結果、F1に対する有意な共変量として年齢及びCYP3A阻害剤の併用が選択された。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

- 本薬のF1は、中程度及び強いCYP3A阻害剤の併用により59%高値を示すことが推定された。当該結果は、CYP3Aによる代謝が本薬の初回通過効果に寄与することが示唆されていること(「平成27年8月18日付け審査報告書 イムブルビカカプセル140mg」参照)に起因すると考える。
- 本薬の曝露量は、年齢が中央値(67歳)の患者と比較して、5及び95パーセンタイル値(それぞれ49及び81歳)の患者ではそれぞれ20%低値及び14%高値を示すことが推定された。しかしながら、

¹⁶⁾ 米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classificationに基づく分類。

本薬の F1 の個体間変動（変動係数）が 67.5% であったことを考慮すると、年齢が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える。

6.2.5 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

1104 試験、2001 試験、3001 試験、04753 試験、PCYC-1102-CA 試験、1112 試験、PCYC-1117-CA 試験、PCYC-1115-CA 試験及び PCI-32765CLL3001 試験の結果を基に、本薬の AUC_{ss} と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた本薬の AUC_{ss} は PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された。

6.2.5.1 本薬の曝露量と有効性との関連

本薬の AUC_{ss} と奏効率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された結果、本薬の AUC_{ss} と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5.2 本薬の曝露量と安全性との関連

EU の医薬品リスク管理計画（■ 年 ■ 月 ■ 日付け第 ■ 版）における重要な特定されたリスク、及び CCDS（■ 年 ■ 月 ■ 日付け第 ■ 版）において本薬の副作用とされた事象である出血事象、心房細動、好中球減少及び肝機能検査値異常の発現率と本薬の AUC_{ss} との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、本薬の AUC_{ss} と心房細動、好中球減少及び肝機能検査値異常の発現率との間に明確な関連は認められなかったものの、本薬の AUC_{ss} の増加に伴い出血事象の発現率が増加する傾向が認められた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 MCL 患者における本薬の PK の国内外差について

申請者は、MCL 患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101 試験）、国内第 II 相試験（2002 試験）、海外第 II 相試験（1104 試験及び 2001 試験）及び海外第 III 相試験（3001 試験）で得られた本薬の PK データを基に、本薬の PK の国内外差について検討した。その結果、MCL 患者に本薬 560 mg QD を反復経口投与した際の血漿中本薬濃度は表 6 のとおりであり、いずれの測定時点においても血漿中本薬濃度のはらつきは大きかったものの、個別値の分布は概ね類似しており、日本人の MCL 患者と外国人の MCL 患者との間で明確な差異は認められなかった。

以上の検討結果等に基づき、MCL 患者における本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

表 6 日本人と外国人における血漿中本薬濃度（ng/mL）

	n	第 1 日目の C _{2h}	n	定常状態*の C _{2h}	n	定常状態*の C _{trough}
日本人	17	126 (5.57, 561)	15	128 (23.8, 744)	24	6.45 (1.92, 21.2)
外国人	286	80.9 (0.52, 1,470)	46	79.5 (5.03, 438)	74	7.65 (0.779, 50.7)

中央値（範囲）、*：投与 8 日目以降

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬を申請用法・用量で投与した際の PK の国内外差について検討するための臨床試験成績は限られており、本薬の PK の国内外差に関する厳密な評価には限界があると考えるもの、提出された資料から、日本人の MCL 患者と外国人の MCL 患者との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないと考える。

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 7 に示す国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 7 に示す海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 7 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	2002	II	再発又は難治性の MCL	16	本薬 560 mg QD を経口投与	有効性 安全性
	海外	PCI-32765 CLL1007	I	健康成人	28 ① 8 ② 20	① パート 1: 第 1 日目に本薬 840 mg を単回経口投与、第 8 日目以降に 1,680 mg を単回経口投与 ② パート 2: 本薬 840 若しくは 1,680 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
		PCYC-1104-CA	II	再発又は難治性の MCL	115	本薬 560 mg QD を経口投与	有効性 安全性
		3001	III	再発又は難治性の MCL	280 ① 139 ② 141	① 本薬群 : 560 mg QD を経口投与 ② テムシロリムス群: 21 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルは 175 mg、第 2 サイクル以降は 75 mg を各サイクルの第 1、8、15 日目に静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	2001	II	ボルテゾミブによる治療中又は治療後に疾患進行を認めた再発又は難治性の MCL	120	本薬 560 mg QD を経口投与	有効性 安全性

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 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 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 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 2002 試験 <2014 年 8 月～実施中 [データカットオフ : ■■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

再発又は難治性の MCL 患者（目標症例数：16 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 560 mg QD を経口投与することとされ、疾患進行又は治験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 16 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。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく IRC 判定による奏効率¹⁷⁾ の結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 最良総合効果及び奏効率 (Revised RC、IRC 判定、有効性の解析対象集団、[] 年 [] 月 [] 日データカットオフ)	
最良総合効果	例数 (%)
	16 例
CR	2 (12.5)
PR	12 (75.0)
SD	2 (12.5)
PD	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI] (%))	14 (87.5 [65.6, 97.7])

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は、3/16 例 (18.8%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1104 試験<2011 年 2 月～2014 年 3 月>)

再発又は難治性の MCL 患者¹⁸⁾ (目標症例数：115 例 (ボルテゾミブ未治療コホート 65 例、ボルテゾミブ既治療コホート 50 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 560 mg QD を経口投与し、疾患進行又は治験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 115 例 (ボルテゾミブ未治療コホート 65 例、ボルテゾミブ既治療コホート 50 例) のうち、本薬が投与されなかった 4 例を除外した 111 例 (ボルテゾミブ未治療コホート 63 例、ボルテゾミブ既治療コホート 48 例) が有効性及び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 Revised RC に基づく治験医師判定による最良総合効果及び奏効率¹⁹⁾ は表 9 のとおりであった。

表 9 最良総合効果及び奏効率
(Revised RC、治験医師判定、有効性の解析対象集団、[] 年 [] 月 [] 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	ボルテゾミブ未治療コホート 63 例	ボルテゾミブ既治療コホート 48 例
CR	12 (19.0)	11 (22.9)
PR	31 (49.2)	21 (43.8)
SD	8 (12.7)	8 (16.7)
PD	12 (19.0)	7 (14.6)
NE	0	1 (2.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [98%CI] (%) *)	43 (68.3 [54.6, 81.9])	32 (66.7 [50.8, 82.5])

* : 正規近似 (Wald 型)

¹⁷⁾ 再発又は難治性の MCL を対象とした臨床試験 (J Clin Oncol 2006; 24: 174-80) におけるフルダラビン単独投与の奏効率を参考に、閾値奏効率は 20% と設定された。

¹⁸⁾ ボルテゾミブの投与歴が 2 サイクル未満及び 2 サイクル以上であった患者が、それぞれボルテゾミブ未治療コホート及びボルテゾミブ既治療コホートに組み入れられた。

¹⁹⁾ 再発又は難治性の MCL を対象とした臨床試験 (J Clin Oncol 2006; 24: 4867-74 及び J Clin Oncol 2009; 27: 3822-9) におけるボルテゾミブ単独投与及びテムシロリムス (本邦適応外) 単独投与の奏効率を参考に、ボルテゾミブ未治療コホートの閾値奏効率は 20% と設定された。また、一般にボルテゾミブ未治療の患者と比較して、ボルテゾミブ既治療の患者における奏効率が低いと想定されたことから、ボルテゾミブ既治療コホートの閾値奏効率は 15% と設定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後から 30 日以内の死亡は、ボルテゾミブ未治療コホート 13/63 例（20.6%）、ボルテゾミブ既治療コホート 5/48 例（10.4%）に認められた。疾患進行による死亡例（ボルテゾミブ未治療コホート 10 例、ボルテゾミブ既治療コホート 3 例）を除く患者の死因について、ボルテゾミブ未治療コホートでは、血液減少性ショック、MCL 及び敗血症各 1 例であり、ボルテゾミブ既治療コホートでは、心停止及び肺炎各 1 例であった。うち、ボルテゾミブ既治療コホートにおける肺炎 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 3001 試験<2012 年 12 月～実施中 [データカットオフ：2015 年 4 月 22 日] >）

再発又は難治性の MCL 患者（目標症例数：280 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をテムシロリムス（本邦適応外）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 98 施設で実施された。

用法・用量について、本薬群では、本薬 560 mg QD を経口投与、テムシロリムス群では、21 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクル目は 175 mg を、第 2 サイクル目以降は 75 mg を各サイクルの第 1、8、15 日目に静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。また、テムシロリムス群に組み入れられた患者は、IRC により疾患進行と判定された場合には、本薬 560 mg QD を経口投与することが許容された。

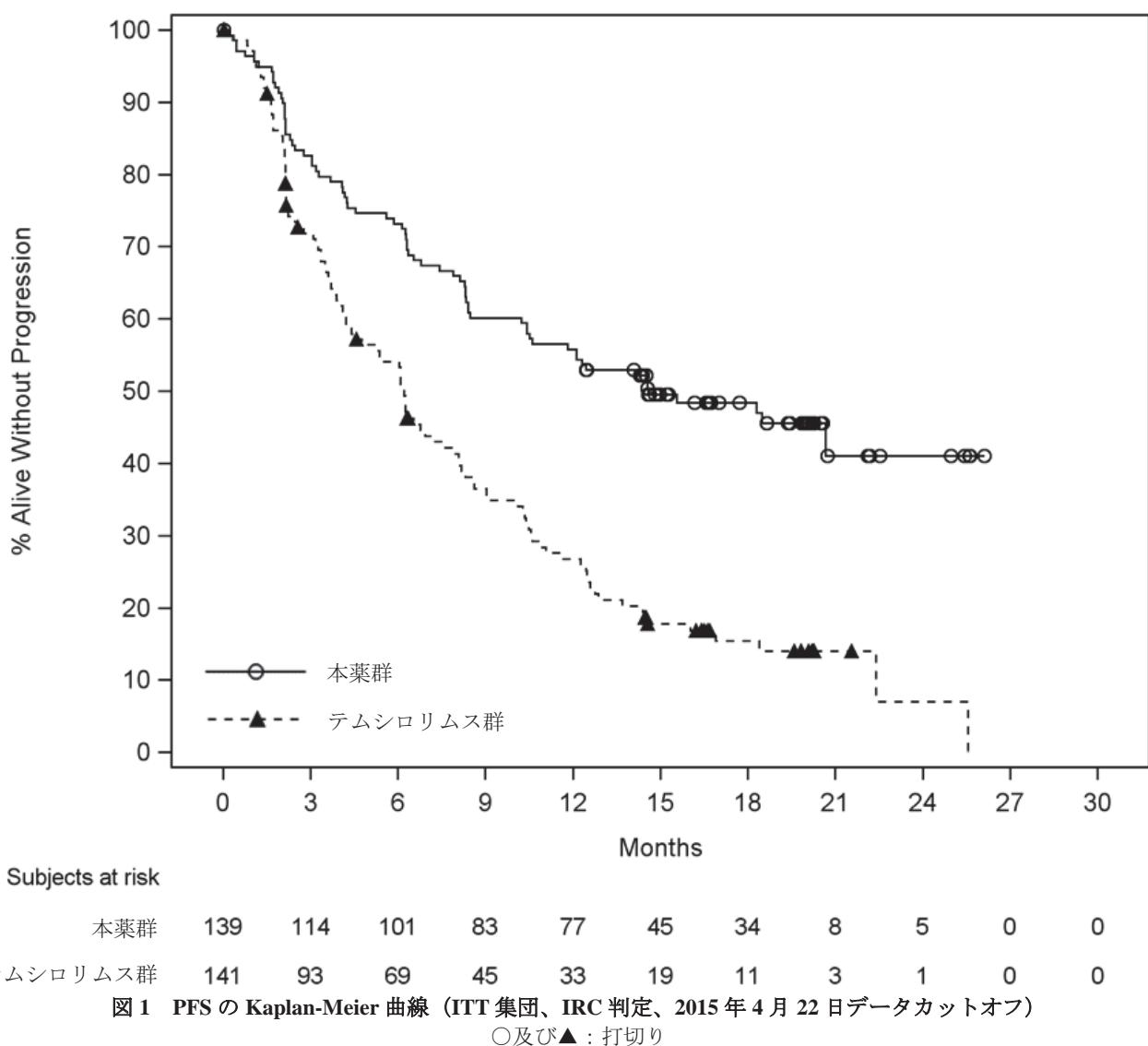
本試験に登録された 280 例全例（本薬群 139 例、テムシロリムス群 141 例）が ITT 集団として有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、テムシロリムスが投与されなかつたテムシロリムス群 2 例を除外した 278 例（本薬群 139 例、テムシロリムス群 139 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 1 のとおりであり、テムシロリムス群に対する本薬群の優越性が検証された。なお、テムシロリムス群の 23/141 例（16.3%）に本薬が投与された。

表 10 PFS の解析結果（ITT 集団、IRC 判定、2015 年 4 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	テムシロリムス群
例数	139	141
死亡又は増悪数（%）	73（52.5）	111（78.7）
中央値 [95%CI]（ヶ月）	14.6 [10.4, NE]	6.2 [4.2, 7.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.43 [0.32, 0.58]	
p 値（片側） *2	<0.0001	

*1：前治療のレジメン数（1～2、3 以上）及び MIPI（低、中、高）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：前治療のレジメン数（1～2、3 以上）及び MIPI（低、中、高）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.025



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 24/139 例 (17.3%)、テムシロリムス群 15/139 例 (10.8%) に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 15 例、テムシロリムス群 7 例）を除く患者の死因について、本薬群では、敗血症 2 例、多臓器不全、敗血症性ショック、肺塞栓症、肺水腫、脾破裂、硬膜下血腫及び移行上皮癌各 1 例であり、テムシロリムス群では、全身健康状態低下、敗血症、敗血症性ショック、呼吸不全、急性心不全、心肺不全、虚血性脳卒中及び肺炎各 1 例であった。うち、本薬群の敗血症、肺水腫、肺塞栓症、脾破裂及び移行上皮癌各 1 例、並びにテムシロリムス群の敗血症、肺炎、呼吸不全、虚血性脳卒中及び急性心不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.3：2001 試験<2012年7月～2015年5月>）

ボルテゾミブによる治療中又は治療後に疾患進行を認めた再発又は難治性のMCL患者（目標症例数：110例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として非盲検非対照試験が海外38施設において実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された120例が安全性の解析対象とされた。

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、25/120例（20.8%）に認められた。疾患進行による死亡例14例を除く患者の死因は、肺炎4例、敗血症、真菌症、死亡、心停止、心血管不全、発熱性好中球減少症及び脳症各1例であった。うち、肺炎2例及び発熱性好中球減少症1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

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、再発又は難治性のMCL患者に対する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、再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3001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、機構は、日本人における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2002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、再発又は難治性のMCL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 対照群の設定について

申請者は、3001試験の対照群としてテムシロリムス（本邦適応外）を設定した理由について、以下のように説明している。

3001試験の開始時点において、3001試験の対象とされた再発又は難治性のMCL患者に対して、フルダラビン等の治験担当医師により選択された化学療法と比較してテムシロリムスの有効性が示された旨の報告（J Clin Oncol 2009; 27: 3822-9）に基づきテムシロリムスが投与されていたことから、3001試験の対照群としてテムシロリムスを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 主要評価項目について

申請者は、3001試験の主要評価項目としてIRC判定によるPFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

再発又は難治性のMCLに対して治癒が期待できる治療法はなく、PFSを延長することは、腫瘍細胞の骨髄浸潤による造血機能の低下等の臨床症状の悪化までの期間を延長することが期待でき、臨床的意

義があると考えること等から、3001 試験における主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

再発又は難治性の MCL 患者に対する治療は延命を期待して行われることから、3001 試験の主要評価項目として OS を設定すべきであったと考える。しかしながら、再発又は難治性の MCL 患者に対して PFS に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、OS の結果についても確認した上で、IRC 判定による PFS の結果に基づき本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

3001 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、テムシロリムス群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.2.2 参照）。

また、感度分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 11 のとおりであった。

表 11 PFS の解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2015 年 4 月 22 日データカットオフ)

	本薬群	テムシロリムス群
例数	139	141
死亡又は増悪数 (%)	73 (52.5)	109 (77.3)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	15.6 [10.6, NE]	6.2 [4.2, 7.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.43 [0.32, 0.58]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1：前治療のレジメン数（1～2、3 以上）及び MIPI（低、中、高）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：前治療のレジメン数（1～2、3 以上）及び MIPI（低、中、高）を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、副次的評価項目の一つとして設定された OS の結果は、表 12 及び図 2 のとおりであった。

表 12 OS の解析結果 (ITT 集団、2015 年 4 月 22 日データカットオフ)

	本薬群	テムシロリムス群
例数	139	141
死亡数 (%)	59 (42.4)	63 (44.7)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	NE [18.6, NE]	21.3 [13.0, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.76 [0.53, 1.09]	
p 値 (片側) *2	0.1324	

*1：前治療のレジメン数（1～2、3 以上）及び MIPI（低、中、高）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：前治療のレジメン数（1～2、3 以上）及び MIPI（低、中、高）を層別因子とした層別 log-rank 検定

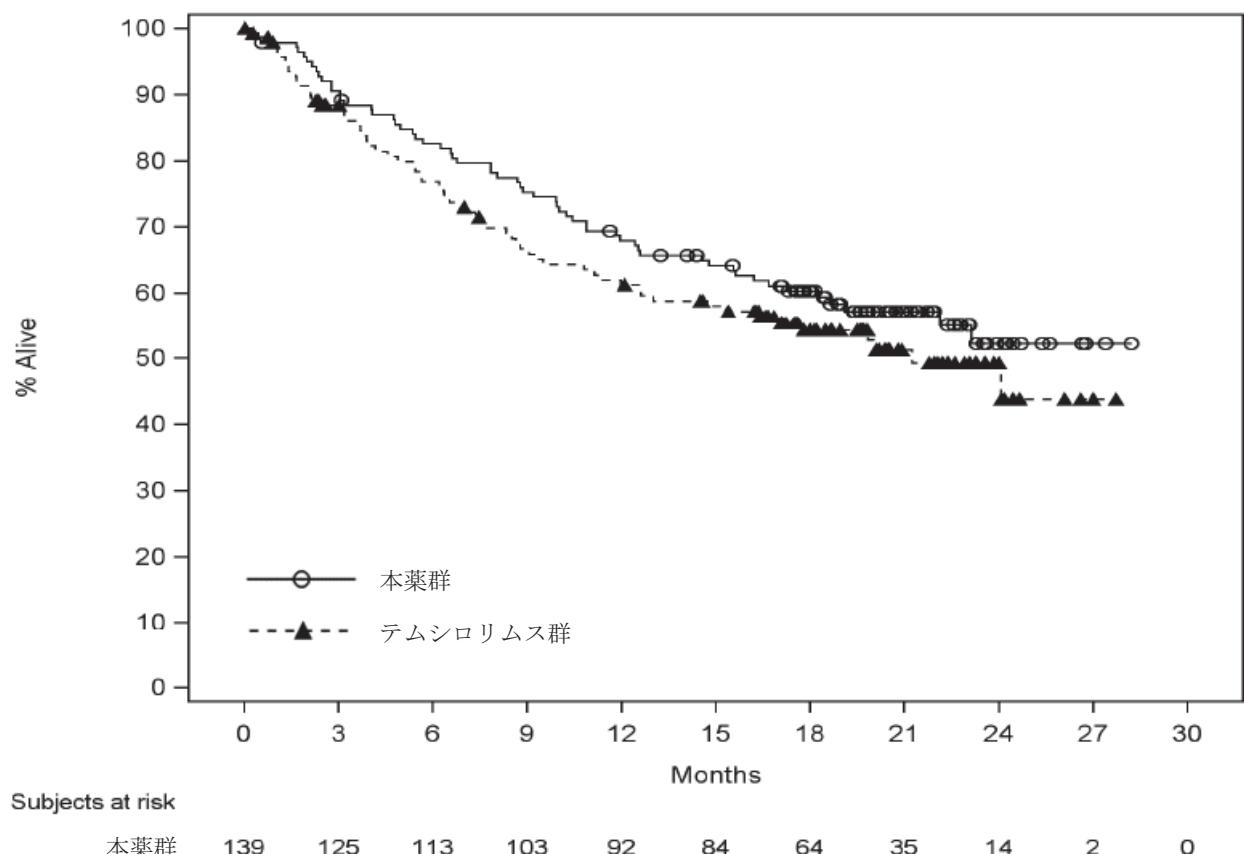


図2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2015 年 4 月 22 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、3001 試験の対象患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

- 3001 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、テムシロリムス群に対する本薬群の優越性が検証されたことに加え、感度分析として実施された治験医師判定による PFS についても本薬群の優越性が示されたこと。
- OS についても、テムシロリムス群と比較して本薬群で劣る傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

2002 試験の主要評価項目とされた、Revised RC に基づく IRC 判定による奏効率 [90%CI] は 87.5 [65.6, 97.7] % (14/16 例) であり、90%CI の下限が閾値奏効率 (20%) を上回った (7.1.1.1 参照)。なお、3001 試験の ITT 集団における Revised RC に基づく IRC 判定による奏効率の結果は、本薬群及びテムシロリムス群において、それぞれ 71.9% 及び 40.4% であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の結果等から、再発又は難治性の日本人 MCL 患者に対する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 参照）

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MCL 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・効果である再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 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²⁰⁾、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」及び「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」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、MCL 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について

申請者は、3001 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

3001 試験における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要（3001 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 139 例	テムシロリムス群 139 例
有害事象	138 (99.3)	138 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	94 (67.6)	121 (87.1)
死亡に至った有害事象	15 (10.8)	11 (7.9)
重篤な有害事象	67 (48.2)	80 (57.6)
投与中止に至った有害事象	18 (12.9)	41 (29.5)
休薬に至った有害事象	67 (48.2)	116 (83.5)
減量に至った有害事象	5 (3.6)	60 (43.2)

テムシロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、筋痙攣（本薬群：26 例（18.7%）、テムシロリムス群：4 例（2.9%）、以下、同順）、上気道感染（26 例（18.7%）、16 例（11.5%））、結膜炎（16 例（11.5%）、7 例（5.0%））、挫傷（10 例（7.2%）、3 例（2.2%））、血腫（10 例（7.2%）、3 例（2.2%））、消化不良（9 例（6.5%）、1 例（0.7%））及び腹部膨満（7 例（5.0%）、0 例）であった。テムシロリムス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、腹痛（5 例（3.6%）、2 例（1.4%））、心房細動（5 例（3.6%）、2 例（1.4%））、高カリウム血症（5 例（3.6%）、1 例（0.7%））、背部痛（4 例（2.9%）、1 例（0.7%））、多臓器不全（4 例（2.9%）、0 例）及び胸水（4 例（2.9%）、0 例）であった。テムシロリムス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、肺炎（12 例（8.6%）、9 例（6.5%））、心房細動（5 例（3.6%）、2 例（1.4%））、腹痛（4 例（2.9%）、1 例（0.7%））、多臓器不全（4 例（2.9%）、0 例）及び胸水（3 例（2.2%）、0 例）であった。テムシロリムス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、呼吸困難（4 例（2.9%）、1 例（0.7%））及び心房細動（4 例（2.9%）、1 例（0.7%））であった。

20) 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。

また、テムシロリムス群と比較して本薬群で発現率が 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、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL (SLL を含む) と再発又は難治性の MCL 患者との間における本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

MCL 患者を対象に本薬 560 mg QD が投与された 3001 試験及び 2002 試験 (MCL 併合解析) と CLL (SLL を含む) 患者を対象に本薬 420 mg QD が投与された 1112 試験の本薬群における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 MCL 患者及び CLL (SLL を含む) 患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	MCL 併合解析 155 例	1112 試験 195 例
全有害事象	154 (99.4)	194 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	102 (65.8)	111 (56.9)
死亡に至った有害事象	18 (11.6)	12 (6.2)
重篤な有害事象	72 (46.5)	81 (41.5)
投与中止に至った有害事象	20 (12.9)	16 (8.2)
休薬に至った有害事象	73 (47.1)	79 (40.5)
減量に至った有害事象	7 (4.5)	8 (4.1)

1112 試験と比較して MCL 併合解析で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退 (MCL 併合解析 : 28 例 (18.1%) 、 1112 試験 : 13 例 (6.7%) 、 以下、同順) 、 鼻咽頭炎 (17 例 (11.0%) 、 7 例 (3.6%)) 、 血小板数減少 (17 例 (11.0%) 、 1 例 (0.5%)) 、 結膜炎 (16 例 (10.3%) 、 4 例 (2.1%)) 、 血中クレアチニン增加 (15 例 (9.7%) 、 4 例 (2.1%)) 、 血腫 (10 例 (6.5%) 、 3 例 (1.5%)) 及び胸水 (10 例 (6.5%) 、 2 例 (1.0%)) であった。1112 試験と比較して MCL 併合解析で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (13 例 (8.4%) 、 11 例 (5.6%)) 、 貧血 (12 例 (7.7%) 、 9 例 (4.6%)) 、 低カリウム血症 (9 例 (5.8%) 、 3 例 (1.5%)) 、 好中球数減少 (7 例 (4.5%) 、 3 例 (1.5%)) 、 敗血症 (6 例 (3.9%) 、 2 例 (1.0%)) 、 腹痛 (5 例 (3.2%) 、 2 例 (1.0%)) 、 高カリウム血症 (5 例 (3.2%) 、 0 例) 、 多臓器不全 (4 例 (2.6%) 、 0 例) 、 腎不全 (4 例 (2.6%) 、 0 例) 及び胸水 (4 例 (2.6%) 、 0 例) であった。1112 試験と比較して MCL 併合解析において発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、呼吸困難 (6 例 (3.9%) 、 2 例 (1.0%)) 、 敗血症 (5 例 (3.2%) 、 2 例 (1.0%)) 、 血小板減少症 (5 例 (3.2%) 、 0 例) 及び多臓器不全 (4 例 (2.6%) 、 0 例) であった。

MCL 併合解析と比較して 1112 試験で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (1112 試験 : 93 例 (47.7%) 、 MCL 併合解析 : 46 例 (29.7%) 、 以下、同順) 、 疲労 (54 例 (27.7%) 、 34 例 (21.9%)) 、 悪心 (51 例 (26.2%) 、 22 例 (14.2%)) 、 発熱 (46 例 (23.6%) 、 23 例 (14.8%)) 、 好中球減少症 (42 例 (21.5%) 、 23 例 (14.8%)) 、 関節痛 (33 例 (16.9%) 、 8 例 (5.2%)) 、 便秘 (30 例 (15.4%) 、 15 例 (9.7%)) 、 点状出血 (27 例 (13.8%) 、 7 例 (4.5%)) 、 浮動性めまい (22 例 (11.3%) 、 5 例 (3.2%)) 、 筋肉痛 (19 例 (9.7%) 、 5 例 (3.2%)) 、 霧視 (19 例 (9.7%) 、 3 例 (1.9%)) 、 四肢痛 (18 例 (9.2%) 、 4 例 (2.6%)) 、 内出血発生の増加傾向 (17 例 (8.7%) 、 0 例) 、 口内乾燥 (16 例 (8.2%) 、 3 例 (1.9%)) 、 紅斑性皮疹 (13 例 (6.7%) 、 0 例) 及び寝汗 (10 例 (5.1%) 、 0 例) であった。MCL 併合解析と比較して 1112 試験で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (32 例 (16.4%) 、 19 例 (12.3%)) 、 尿路感染 (7 例 (3.6%) 、 1 例 (0.6%)) 及び肺感染

(5例(2.6%)、1例(0.6%))であった。MCL併合解析と比較して1112試験で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、肺感染(5例(2.6%)、1例(0.6%))であった。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

1112試験とMCL併合解析の比較から、CLL(SLLを含む)患者と比較してMCL患者で発現率が高かった有害事象が認められたものの、大部分はGrade2以下であること等から、新たに注意喚起が必要な有害事象は認められていないと考える。以上から、CLL(SLLを含む)患者において本薬投与時に注意を要する有害事象については、MCL患者においても引き続き注意が必要であるものの、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、MCL患者に使用する場合においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、2002試験及び3001試験の本薬群において認められた本薬の安全性情報を基に、MCL患者における本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

2002試験及び3001試験の本薬群における安全性の概要は、表15のとおりであった。

表15 安全性の国内外差の概要(2002試験及び3001試験)

	例数(%)	
	2002試験 16例	3001試験の本薬群 139例
全有害事象	16(100)	138(99.3)
Grade3以上の有害事象	8(50.0)	94(67.6)
死亡に至った有害事象	3(18.8)	15(10.8)
重篤な有害事象	5(31.3)	67(48.2)
投与中止に至った有害事象	2(12.5)	18(12.9)
休薬に至った有害事象	6(37.5)	67(48.2)
減量に至った有害事象	2(12.5)	5(3.6)

3001試験の本薬群と比較して2002試験で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、口内炎(2002試験:6例(37.5%)、3001試験の本薬群:4例(2.9%)、以下、同順)、血小板数減少(5例(31.3%)、12例(8.6%))、便秘(3例(18.8%)、12例(8.6%))、皮膚乾燥(3例(18.8%)、2例(1.4%))、疾患進行(3例(18.8%)、0例)、白血球増加症(2例(12.5%)、3例(2.2%))、血中ビリルビン增加(2例(12.5%)、3例(2.2%))、リンパ球增加症(2例(12.5%)、2例(1.4%))、倦怠感(2例(12.5%)、2例(1.4%))及び裂傷(2例(12.5%)、0例)であった。3001試験の本薬群と比較して2002試験で発現率が3%以上高かったGrade3以上の有害事象は、疾患進行(3例(18.8%)、0例)、高血圧(1例(6.3%)、4例(2.9%))、リンパ球数増加(1例(6.3%)、3例(2.2%))、白血球増加症(1例(6.3%)、2例(1.4%))、高尿酸血症(1例(6.3%)、1例(0.7%))、不整脈(1例(6.3%)、0例)、網膜血管障害(1例(6.3%)、0例)、口内炎(1例(6.3%)、0例)及び腎機能障害(1例(6.3%)、0例)であった。3001試験の本薬群と比較して2002試験で発現率が3%以上高かった死亡に至った有害事象は、疾患進行(3例(18.8%)、0例)であった。3001試験の本薬群と比較して2002試験で発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、疾患進行(3例(18.8%)、0例)、敗血症(1例(6.3%)、4例(2.9%))、白血球増加症(1例(6.3%)、2例(1.4%))及び高尿酸血症(1例(6.3%)、0例)であった。3001試験の本薬群と比較して2002試験で発現率が3%以上高かった減量に至った有害

事象は、口内炎（1例（6.3%）、0例）、血小板数減少（1例（6.3%）、0例）及び全身性皮疹（1例（6.3%）、0例）であった。

一方、2002試験と比較して3001試験の本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、咳嗽（3001試験の本薬群：31例（22.3%）、2002試験：0例、以下、同順）、筋痙攣（26例（18.7%）、1例（6.3%））、発熱（23例（16.5%）、0例）、末梢性浮腫（18例（12.9%）、0例）、背部痛（16例（11.5%）、0例）、結膜炎（16例（11.5%）、0例）、呼吸困難（16例（11.5%）、0例）及び嘔吐（16例（11.5%）、0例）であった。2002試験と比較して3001試験の本薬群で発現率が3%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球減少症（18例（12.9%）、1例（6.3%））、血小板減少症（13例（9.4%）、0例）、肺炎（11例（7.9%）、0例）、好中球数減少（7例（5.0%）、0例）、疲労（6例（4.3%）、0例）、腹痛（5例（3.6%）、0例）、心房細動（5例（3.6%）、0例）及び高カリウム血症（5例（3.6%）、0例）であった。2002試験と比較して3001試験の本薬群で発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（12例（8.6%）、0例）、呼吸困難（6例（4.3%）、0例）、心房細動（5例（3.6%）、0例）及び血小板減少症（5例（3.6%）、0例）であった。2002試験と比較して3001試験の本薬群で発現率が3%以上高かった死亡に至った及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人のMCL患者に対する本薬の投与経験は限られており、MCL患者における本薬の安全性の国内外差について厳密に比較す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血小板減少症等の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

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、「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」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、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

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、再発又は難治性のMCL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.3.2016)：再発又は難治性のMCL患者に対して、本薬の投与が推奨される。
- ESMOガイドライン(Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii 83-92)：再発又は難治性のMCL患者に対して、本薬の投与が推奨される。
- 米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2016年6月1日版)：再発又は難治性のMCL患者に対して、本薬の単独投与が推奨される。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 再発又は難治性のMCLに対して、本薬は非常に高い奏効率を示した。
- Williams Hematology, Ninth Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA) : 1104試験の結果から、再発又は難治性のMCLに対して本薬を投与した際の奏効率は68%であった。

申請者は、再発又は難治性のMCLに対する本薬の臨床的位置付け、他の抗悪性腫瘍剤との使い分け及び效能・効果について、以下のように説明している。

3001試験及び2002試験の結果から、本薬は再発又は難治性のMCL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。

再発又は難治性のMCLに対して、国内診療ガイドラインでは、フルダラビン、クラドリビン、ベンダムスチニン塩酸塩及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)が推奨されているが、標準的な治療法は確立していない。また、上記の薬剤と本薬の有効性等を比較した臨床試験成績は得られていないことから、いずれの薬剤を優先すべきかは不明であると考えられる。ただし、MCL患者の多くが高齢者であるため、合併症の有無等により、個々の患者の状態に応じて薬剤が選択されるものと考える。

以上から、本薬の效能・効果を「再発又は難治性のMCL」と設定した。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

①ESMOガイドラインにおいて、テムシロリムスはEUにおいて再発又は難治性のMCLに対する治療選択肢の一つとされていること、②2002試験において、1～5レジメンの治療歴を有する日本人の再発又は難治性のMCL患者を対象に一定の奏効率が認められたこと等を考慮すると、上記の申請者の説明は了承可能であり、本薬の效能・効果については、申請どおり「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定することは適切であると判断した。ただし、3001試験の対照群として設定されたテムシロリムスが本邦で適応外であることについては、3001試験の結果を慎重に解釈し、日本人のMCL患者に対して本薬を投与するか否か判断する上で重要な情報であると考えることから、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

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560mg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・用量に関する使用上の注意の項では下記の旨が設定されていた。

- 本薬の用量調節について。
- 肝機能障害患者における本薬の投与について。
- 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。

機構は、「4.R.1薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2有効性について」及び「7.R.3安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項について、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- ・ 肝機能障害患者における本薬の投与について。
- ・ 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。
- ・ 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、表 16 の目安を参考に減量又は中止すること。

表 16 用量調節の目安

発現回数	用法・用量変更の目安
1 回	1 日 1 回 560 mg
2 回	1 日 1 回 420 mg
3 回	1 日 1 回 280 mg
4 回	投与中止

- ・ ポ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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 3001 試験及び 2002 試験が実施され、再発又は難治性の MCL 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、当該試験において設定された用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- ・ 再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（04753 試験）に組み入れられた再発又は難治性の MCL 患者の 5/9 例に本薬 560 mg QD が投与され、有効性について、奏効率は 80.0% (CR 2 例、PR 2 例) であり、安全性についても忍容可能であったこと。
- ・ 04753 試験の結果に基づき、再発又は難治性の MCL 患者を対象に実施された 1104 試験において、本薬 560 mg QD 投与の有効性及び安全性が示されたこと（7.1.2.1 参照）。

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、再発又は難治性の MCL 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。

3001 試験及び 2002 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、当該基準を参考にした目安を用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定した。

ただし、好中球減少症及び血小板減少症について、Grade 4 の事象が発現した場合に加え、3001 試験では感染、発熱又は出血を伴う Grade 3 の事象が、2002 試験では出血を伴う Grade 3 の事象が発現した際に本薬の休薬等を行うことが設定されていた。しかしながら、好中球減少症及び血小板減少症については、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL (SLL を含む) において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと（「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）から、日本人の MCL 患者においても発現率が高いことが想定される。以上から、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL (SLL を含む) における基準と同一の、感染等の発現にかかわらず Grade 3 以上の事象が発現した場合に本薬の休薬等を行うこととした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される抗悪性腫瘍剤であることから、上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A 阻害剤であるボリコナゾール及びエリスロマイシンと本薬 280 mg との併用時における本薬の曝露量が、本薬との併用投与が禁忌に設定されているクラリスロマイシンと本薬 140 mg との併用時と比較して高値になり、本薬の投与量を 280 mg よりも減量する必要があると考えること（4.R.1 参照）等から、下記の内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 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、表 17 の目安を参考に減量又は休薬すること。

表 17 用量調節の目安

発現回数	用法・用量変更の目安
1 回	1 日 1 回 560 mg
2 回	1 日 1 回 420 mg
3 回	1 日 1 回 280 mg
4 回	投与中止

- 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。

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、再発又は難治性の MCL 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、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の MCL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした 2002 試験及び 3001 試験と、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 患者を対象とした 1112 試験と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ないことから、再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 患者を対象に実施中の製造販売後調査における重点調査項目と同一の事象である出血、骨髓抑制、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、皮膚粘膜眼症候群、肝不全、肝機能障害及び間質性肺疾患を設定した。

調査予定症例数については、上記の重点調査項目のうち、日本人患者を対象とした 2002 試験において発現が認められた出血、骨髓抑制、感染症、不整脈及び眼障害の当該試験における発現率を考慮し、260 例と設定した。

観察期間については、2002 試験、1104 試験及び 3001 試験の本薬群において、有害事象の大部分が本薬投与開始から 6 カ月以内に発現したことに加え、本薬投与開始から 6 カ月以降に発現率が明確に増加傾向を示す有害事象は認められていないことを考慮し、6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人 MCL 患者に本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること、及び再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 患者を対象に実施中の製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。なお、本薬の安全性プロファイルに CLL (SLL を含む) 患者と MCL 患者との間で明確な差異はないこと（7.R.3 参照）等から、再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 患者を対象に実施中の製造販売後調査に再発又は難治性の MCL 患者を含めた調査計画とすることも一案と考える。

重点調査項目については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

また、調査予定症例数及び観察期間については、日本人患者を対象に、再発又は難治性の CLL (SLL を含む) 患者と MCL 患者との間で安全性情報を比較することも考慮した上で、再検討する必要があると考える。

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 及び 7.2 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Ⅱ相試験（2002 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	8 (50.0)
胃腸障害		
下痢	6 (37.5)	0
口内炎	6 (37.5)	1 (6.3)
臨床検査		
血小板数減少	5 (31.3)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	4 (25.0)	1 (6.3)

重篤な有害事象は 5/16 例 (31.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行 3 例 (18.8%)、高尿酸血症、白血球増加症及び敗血症各 1 例 (6.3%) であった。このうち、敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高尿酸血症、白血球増加症及び敗血症各 1 例 (6.3%) であった。このうち、敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は 6/16 例 (37.5%) に認められた。認められた休薬に至った有害事象は、敗血症、扁桃炎、心房細動、網膜血管障害、口内炎、血小板数減少、腎機能障害及び全身性皮疹各 1 例 (6.3%) であった。このうち、敗血症、心房細動、網膜血管障害、口内炎、血小板数減少、腎機能障害及び全身性皮疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は 2/12 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の減量に至った有害事象は、口内炎、血小板数減少及び全身性皮疹各 1 例 (6.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験 (CLL1007 試験)

7.3.2.1 パート 1

有害事象は 3/8 例 (37.5%) 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 2/8 例 (25.0%) に認められた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.2 パート 2

有害事象は 15/20 例 (75.0%) 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 11/20 例 (55.0%) に認められた。

重篤な有害事象は 1/20 例 (5.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、上腹部痛、肝酵素上昇及び筋肉痛各 1 例 (5.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/20 例 (10.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、上腹部痛、肝酵素上昇、筋肉痛及び胃腸炎各 1 例 (5.0%) であった。このうち、上腹部痛、肝酵素上昇及び筋肉痛は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 II 相試験 (1104 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 101/111 例 (91.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 16.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (100)	90 (81.1)
胃腸障害		
下痢	60 (54.1)	6 (5.4)
悪心	37 (33.3)	1 (0.9)
便秘	32 (28.8)	0
嘔吐	28 (25.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	55 (49.5)	5 (4.5)
末梢性浮腫	29 (26.1)	2 (1.8)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	31 (27.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	36 (32.4)	5 (4.5)
咳嗽	24 (21.6)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	27 (24.3)	2 (1.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 16.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
血液及びリンパ系障害 血小板減少症	24 (21.6)	14 (12.6)

重篤な有害事象は 70/111 例 (63.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、MCL 11 例 (9.9%)、肺炎 8 例 (7.2%)、心房細動 7 例 (6.3%)、尿路感染 4 例 (3.6%)、末梢性浮腫、発熱、発熱性好中球減少症、腹痛、錯乱状態、急性腎不全及び硬膜下血腫各 3 例 (2.7%)、気管支炎、蜂巣炎、敗血症、非心臓性胸痛、貧血、麻痺性イレウス、血尿、脊椎圧迫骨折、呼吸困難、呼吸不全、側腹部痛、脱水及び脳症各 2 例 (1.8%) であった。このうち、肺炎及び心房細動各 5 例、発熱性好中球減少症 3 例、気管支炎 2 例、発熱、硬膜下血腫、蜂巣炎、敗血症、貧血及び血尿各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15/111 例 (13.5%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、硬膜下血腫及び MCL 各 2 例 (1.8%) であった。このうち、硬膜下血腫 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、62/111 例 (55.9%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 12 例 (10.8%)、下痢 7 例 (6.3%)、肺炎 6 例 (5.4%)、心房細動 5 例 (4.5%)、尿路感染、血小板減少症、発熱及び高尿酸血症各 4 例 (3.6%)、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、発熱性好中球減少症、貧血、発疹、硬膜下血腫及び低ナトリウム血症各 3 例 (2.7%)、気管支炎、胃腸炎、帶状疱疹、上気道感染、ブドウ球菌感染、悪心、腹痛、無力症、インフルエンザ様疾患、酵素異常、白内障及び急性腎不全各 2 例 (1.8%) であった。このうち、好中球減少症 11 例、下痢 6 例、心房細動 5 例、肺炎 4 例、血小板減少症、発熱性好中球減少症、発疹及び低ナトリウム血症各 3 例、蜂巣炎、高尿酸血症、貧血及び気管支炎各 2 例、発熱、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、硬膜下血腫、帶状疱疹、上気道感染及びインフルエンザ様疾患各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は、18/111 例 (16.2%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 6 例 (5.4%)、下痢 3 例 (2.7%)、疲労及び低ナトリウム血症各 2 例 (1.8%) であった。このうち、好中球減少症 6 例、下痢 3 例、低ナトリウム血症 2 例、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験（2001 試験）

有害事象は 115/120 例 (95.8%) 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 101/120 例 (84.2%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	115 (95.8)	90 (75.0)
胃腸障害		
下痢	55 (45.8)	3 (2.5)
悪心	27 (22.5)	1 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	52 (43.3)	5 (4.2)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 18.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	29 (24.2)	4 (3.3)
発熱	27 (22.5)	2 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	35 (29.2)	0
呼吸困難	25 (20.8)	4 (3.3)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	31 (25.8)	17 (14.2)
好中球減少症	28 (23.3)	25 (20.8)
貧血	27 (22.5)	10 (8.3)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋痙攣	27 (22.5)	0

重篤な有害事象は 65/120 例 (54.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 15 例 (12.5%)、呼吸困難 6 例 (5.0%)、発熱性好中球減少症、蜂巣炎及び心房細動各 5 例 (4.2%)、呼吸不全、無力症、腹痛及び急性腎不全各 4 例 (3.3%)、敗血症及び発熱各 3 例 (2.5%)、胃腸炎、咳嗽、胸水、好中球減少症、恶心、嘔吐、末梢性浮腫、頭蓋内出血及び脱水各 2 例 (1.7%) であった。このうち、肺炎 7 例、発熱性好中球減少症及び心房細動各 5 例、呼吸困難 3 例、好中球減少症、胃腸炎、脱水及び発熱各 2 例、無力症、腹痛、急性腎不全、敗血症、咳嗽及び頭蓋内出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 21/120 例 (17.5%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 3 例 (2.5%)、好中球減少症、急性腎不全、呼吸不全及び血小板減少症各 2 例 (1.7%) であった。このうち、肺炎、好中球減少症及び血小板減少症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は 56/120 例 (46.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 15 例 (12.5%)、肺炎 8 例 (6.7%)、血小板減少症 6 例 (5.0%)、下痢 4 例 (3.3%)、蜂巣炎、発熱性好中球減少症、口内炎、疲労、発熱、心房細動、呼吸困難及び発疹各 3 例 (2.5%)、ウイルス性胃腸炎、気道感染、白血球減少症、嘔吐、恶心、徐脈、胸水及び頭蓋内出血各 2 例 (1.7%) であった。このうち、好中球減少症 15 例、血小板減少症 6 例、肺炎 4 例、発熱性好中球減少症、疲労、心房細動及び発疹各 3 例、下痢、口内炎、呼吸困難及び白血球減少症各 2 例、気道感染、恶心、徐脈及び頭蓋内出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は 13/120 例 (10.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 5 例 (4.2%)、下痢 4 例 (3.3%)、口内炎 2 例 (1.7%) であった。このうち、好中球減少症及び下痢各 4 例、口内炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験（3001 試験）

有害事象は、本薬群で 138/139 例 (99.3%)、テムシロリムス群で 138/139 例 (99.3%) 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、本薬群で 123/139 例 (88.5%)、テムシロリムス群で 134/139 例 (96.4%) 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 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 17.1)	例数 (%)			
	本薬群 139 例		テムシロリムス群 139 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	138 (99.3)	94 (67.6)	138 (99.3)	121 (87.1)
胃腸障害				
下痢	40 (28.8)	4 (2.9)	43 (30.9)	6 (4.3)
悪心	20 (14.4)	0	30 (21.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	31 (22.3)	6 (4.3)	40 (28.8)	10 (7.2)
末梢性浮腫	18 (12.9)	0	31 (22.3)	3 (2.2)
発熱	23 (16.5)	1 (0.7)	29 (20.9)	3 (2.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	31 (22.3)	0	31 (22.3)	0
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	25 (18.0)	13 (9.4)	78 (56.1)	59 (42.4)
好中球減少症	22 (15.8)	18 (12.9)	36 (25.9)	23 (16.5)
貧血	25 (18.0)	11 (7.9)	60 (43.2)	28 (20.1)

重篤な有害事象は、本薬群で 67/139 例 (48.2%)、テムシロリムス群で 80/139 例 (57.6%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 12 例 (8.6%)、呼吸困難 6 例 (4.3%)、血小板減少症及び心房細動各 5 例 (3.6%)、敗血症、多臓器不全及び腹痛各 4 例 (2.9%)、胸水、貧血、発熱及び腎不全各 3 例 (2.2%)、テムシロリムス群で肺炎 9 例 (6.5%)、発熱 7 例 (5.0%)、敗血症、呼吸困難、貧血及び全身健康状態低下各 5 例 (3.6%)、下痢及び腎不全各 4 例 (2.9%)、尿路感染、肺臓炎、血小板減少症、疲労、口内炎及び腫瘍崩壊症候群各 3 例 (2.2%) であった。このうち、本薬群の肺炎 8 例、心房細動 5 例、呼吸困難、血小板減少症、敗血症及び胸水各 2 例、発熱及び腎不全各 1 例、テムシロリムス群の肺炎 8 例、発熱、敗血症及び貧血各 5 例、下痢 4 例、呼吸困難、血小板減少症、疲労、口内炎及び腫瘍崩壊症候群各 3 例、尿路感染及び肺臓炎各 2 例、全身健康状態低下及び腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 18/139 例 (12.9%)、テムシロリムス群で 41/139 例 (29.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で、血小板減少症 3 例 (2.2%)、テムシロリムス群で、疲労 7 例 (5.0%)、血小板減少症及び肺臓炎各 4 例 (2.9%)、好中球減少症、無力症及び末梢性浮腫各 3 例 (2.2%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症 3 例、テムシロリムス群の疲労 7 例、血小板減少症 4 例、好中球減少症、無力症及び末梢性浮腫各 3 例、肺臓炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬群で 67/139 例 (48.2%)、テムシロリムス群で 116/139 例 (83.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬群で、肺炎及び好中球減少症各 8 例 (5.8%)、下痢 6 例 (4.3%)、血小板減少症及び疲労各 5 例 (3.6%)、上気道感染、心房細動及び呼吸困難各 4 例 (2.9%)、嘔吐及び発疹各 3 例 (2.2%)、テムシロリムス群で、血小板減少症 40 例 (28.8%)、好中球減少症 18 例 (12.9%)、血小板数減少 13 例 (9.4%)、上気道感染 12 例 (8.6%)、気道感染及び発熱各 11 例 (7.9%)、口内炎 10 例 (7.2%)、下痢及び無力症各 9 例 (6.5%)、疲労及び粘膜の炎症各 8 例 (5.8%)、肺炎 7 例 (5.0%)、貧血及び好中球数減少各 6 例 (4.3%)、鼻咽頭炎及び食欲減退各 5 例 (3.6%)、帶状疱疹、敗血症、間質性肺疾患及び発疹各 4 例 (2.9%)、蜂巣炎、気管支炎、副鼻腔炎、口腔ヘルペス、ウイルス感染、口腔内痛、末梢性浮腫、鼻出血及び関節痛各 3 例

(2.2%) であった。このうち、本薬群の好中球減少症 7 例、肺炎 6 例、下痢、疲労及び心房細動各 4 例、血小板減少症 3 例、発疹 2 例、上気道感染 1 例、テムシロリムス群の血小板減少症 37 例、好中球減少症 17 例、血小板数減少 13 例、口内炎及び無力症各 9 例、粘膜の炎症 8 例、上気道感染及び疲労各 7 例、発熱、下痢、貧血及び好中球数減少各 6 例、気道感染、肺炎及び食欲減退各 5 例、帶状疱疹及び間質性肺疾患各 4 例、敗血症、発疹、気管支炎、口腔ヘルペス、口腔内痛、末梢性浮腫、鼻出血及び関節痛各 3 例、蜂巣炎及びウイルス感染各 2 例、鼻咽頭炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は、本薬群で 5/139 例 (3.6%)、テムシロリムス群で 60/139 例 (43.2%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、テムシロリムス群で、血小板減少症 25 例 (18.0%)、好中球減少症 11 例 (7.9%)、血小板数減少 8 例 (5.8%)、疲労 5 例 (3.6%)、肺臓炎 3 例 (2.2%) であった。このうち、テムシロリムス群の血小板減少症 24 例、好中球減少症 11 例、血小板数減少 8 例、疲労 5 例、肺臓炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本品目の再発又は難治性の MCL 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、再発又は難治性の MCL 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る。また機構は、有効性等については、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 28 年 10 月 17 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 28 年 3 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）患者を対象としたイブルチニブ（以下、「本薬」）の海外第Ⅲ相試験（PCI-32765MCL3001 試験、以下、「3001 試験」）の結果、主要評価項目とされた独立評価委員会判定に基づく無増悪生存期間について、テムシロリムス（本邦適応外）群と比較して本薬群の優越性が示されたこと等から、3001 試験の対象患者におけ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、再発又は難治性の MCL 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）（小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）を含む）に対する審査時に注意が必要と判断された事象（出血、骨髓抑制、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）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、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、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、3001 試験における対照薬であるテムシロリムスが MCL に対して本邦では適応外であることを情報提供した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果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において以下の旨を注意喚起した上で、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 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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関する使用上の注意>

- 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、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

* : 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	回復時の再開時投与量
1回	1日 1回 560 mg
2回	1日 1回 420 mg
3回	1日 1回 280 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。

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

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の MCL 患者を対象とする、調査予定症例数 260 例、観察期間 6 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、再発又は難治性の CLL（SLL を含む）患者を対象に実施中の製造販売後調査に再発又は難治性の MCL 患者を含めた調査計画とすることも一案であると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が計画した内容で差し支えない。
- 調査予定症例数及び観察期間については、日本人患者を対象に、再発又は難治性の CLL（SLL を含む）患者と MCL 患者との間で安全性情報を比較することも考慮した上で再検討する必要がある。

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、上記内容に基づき、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 再発又は難治性の CLL（SLL を含む）患者を対象に実施中の製造販売後調査に再発又は難治性の MCL 患者を含めた調査計画とすることを検討したものの、患者背景に関する調査項目に差異があること等から再発又は難治性の MCL 患者を対象とした別の調査として実施したい。
- 調査予定症例数及び観察期間については、CLL（SLL を含む）患者と同様にそれぞれ 200 例及び 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 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 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 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">• 出血• 骨髄抑制• 感染症• 不整脈• 眼障害• 腫瘍崩壊症候群• 過敏症• シトクロム P450 (CYP) 3A 阻害剤との薬物相互作用• 肝機能障害患者への使用• 肝不全、肝機能障害• 間質性肺疾患• 二次性悪性腫瘍	<ul style="list-style-type: none">• 白血球症• 皮膚粘膜眼症候群	<ul style="list-style-type: none">• 設定なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		

- | |
|---------------------------------|
| • 使用実態下での再発又は難治性の MCL 患者における有効性 |
|---------------------------------|

表 23 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の CLL (SLL を含む) を対象とした市販直後調査 再発又は難治性の CLL (SLL を含む) を対象とした特定使用成績調査（全例調査） <u>再発又は難治性の MCL を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u> 再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（JPN-101 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の CLL (SLL を含む) を対象とした市販直後調査による情報提供 <u>医療従事者向け資材の作成及び配布</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 24 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与されたすべての再発又は難治性の MCL 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	200 例
主な調査項目	<p>重点調査項目：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、皮膚粘膜眼症候群、肝不全、肝機能障害、間質性肺疾患</p> <p>上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、再発又は難治性の MCL に対する前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等</p>

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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない。

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関する十分な知識・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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は「マントル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾患用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年と設定することが適切であると判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

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] (下線部追加)

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420mg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560mg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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[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

[用法・用量に関する使用上の注意] (下線部追加)

- 1) Grade 3^{注)}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) ボリコナゾール又はエリスロマイシン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