目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）

2.2 緒言

PCI-32765（以下，イブルチニブ）はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の強力な低分子阻害剤である。イブルチニブは BTK 活性部位のシステイン残基（Cys-481）に共有結合して酵素活性を持続的に阻害する薬剤であり，本作用機序を有する薬剤としては世界初の抗悪性腫瘍剤である。

日本では，ヤンセンファーマ株式会社がイブルチニブの開発に着手し，2016 年 3 月にイブルチニブ 420 mg/日の経口投与による「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）」の効能・効果にて製造販売承認された。

海外において再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（以下 MCL）患者を含む再発性 B 細胞腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（PCYC-04753 試験）にて，イブルチニブの MCL に対する臨床的効果が示唆されたことから，再発又は難治性の MCL 患者に対する海外第 II 相試験（PCYC-1104-CA 試験，以下 1104 試験）を実施した。1104 試験の結果，再発又は難治性の MCL 患者に対するイブルチニブ 560 mg/日の有効性が認められ，安全性プロファイルは良好であった。その後に，ランダム化，実薬（テムシロリムス）対照，非盲検の海外第 III 試験（PCI-32765MCL3001 試験）及びボルテゾミブ治療後に疾患進行が認められた MCL 患者を対象とした海外第 II 相試験（PCI-32765MCL2001 試験）を実施した。PCI-32765MCL3001 試験及び PCI-32765MCL2001 試験の結果からも，イブルチニブ 560 mg/日の有効性が認められ，安全性プロファイルに関しても，慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者における本剤の既知のものと同様で良好であった。なお，イブルチニブは MCL に対し，1104 試験を主な臨床試験成績として，米国では 2013 年 11 月に MCL who have received at least one prior therapy の適応，欧州では 2014 年 10 月に treatment of adult patients with relapsed or refractory MCL の適応で承認されている。

日本では，1104 試験で意義のある有効性が認められたこと，再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101 試験）の予備的な結果から日本人 MCL 患者 2 例中 2 例で奏効が認められたことから，日本人の再発又は難治性の MCL 患者に対する国内第 II 相試験（PCI-32765MCL2002 試験）を実施した。その結果，イブルチニブ 560 mg/日を投与した日本人の再発又は難治性 MCL 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，安全性プロファイルも良好であった。

以上のとおり，イブルチニブ 560 mg/日の投与は日本人の再発又は難治性 MCL 患者に対しても海外の患者と同様に臨床的に意義のある有効性が期待できると考えられ，また多くの有害事象は臨床的に管理可能であると考えられることから，本申請では「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に関する効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。