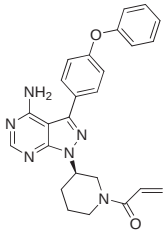
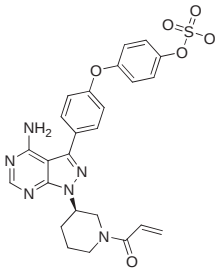
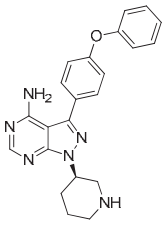
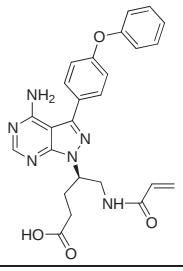
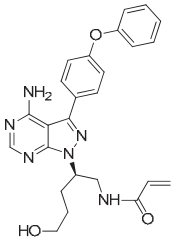
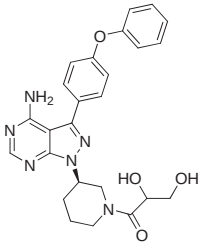
目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 薬物動態試験 4
2.4.1.3 毒性試験 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 安全性薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.3.1 分析法 6
2.4.3.2 吸収 6
2.4.3.3 分布 6
2.4.3.4 代謝 6
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.4.3.6 動物及びヒトの曝露量比較 8
2.4.4 毒性試験 15
2.4.4.1 反復投与毒性 15
2.4.4.2 NOAEL における動物及びヒトの曝露量比 15
2.4.4.3 がん原性試験（予備試験） 22
2.4.4.4 生殖発生毒性試験 22
2.4.4.5 不純物の安全性評価 24
2.4.5 総括及び結論 27
2.4.5.1 本剤の特徴 27
2.4.6 参考文献 29

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, 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-45994（JNJ-63788621）	末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体（M21）		代謝物
PCI-7503（JNJ-54243696）	アミド加水分解体（M23）		代謝物
PCI-45741（JNJ-55499730）	ピペリジン環の酸化的開環及びカルボン酸への酸化体（M25）		代謝物
PCI-45752（JNJ-55499743）	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（M34）		代謝物
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
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 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 zero to 24 hours）
BCRP	breast cancer resistance protein
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CAR	constitutive androstane receptor
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
HED	ヒト等価用量（human equivalent dose）
HIV	human immunodeficiency virus
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
MRP	multidrug resistance-associated protein
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MTDL	最小毒性量（minimum toxic dose level）
NOAEL	無毒性量（no-observed-adverse-effect level）
NOEL	無影響量（no-observed-effect level）
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetics）
P-gp	P-glycoprotein

2.4.1 非臨床試験計画概略

イブルチニブ（PCI-32765，JNJ-54179060）はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する強力な阻害作用を有する経口投与剤である。国内では「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を含む）」の効能・効果，及び「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」の用法・用量で平成 26 年に製造販売承認申請（初回申請）し，平成 28 年に承認された。

本申請は，「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の効能・効果追加にかかわる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であり，当該適応に対する用量は 560 mg/日を予定している。

2.4.1.1 薬理試験

「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の効能・効果追加に関する効力を裏付ける試験は，初回承認申請時に提出し既に審査されている。

今回，イブルチニブの初回承認申請時に評価できなかった重要なヒト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）について，その標品を入手できたことから，M21 の *in vitro* での BTK 阻害作用を検討した。

2.4.1.2 薬物動態試験

マウスを用いた 28 日間反復投与毒性試験，ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験，イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験，妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及び臨床試験（PCI-32765FLR2002）で得られた血漿検体を用い，イブルチニブ，M21，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 PCI-45227（M37；ジヒドロジオール体）の曝露量［最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］を測定した。また，M21 を用い，血漿たん白結合，チトクローム P450（CYP）に対する阻害能，並びにトランスポーターに対する基質性及び阻害能について新たに検討した。さらに，イブルチニブ又はその他の重要なヒト血漿中代謝物を用い，CYP に対する誘導及び阻害能，並びにトランスポーターに対する基質性及び阻害能について再度又は新たに検討した。560 mg/日の臨床用量で，イブルチニブ及びその重要なヒト血漿中代謝物が CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性についても評価した。

2.4.1.3 毒性試験

初回申請時では，「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」［日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン］及び「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」［ICH M3（R2）ガイドライン］に準じ，マウス，ラット及びイヌ単回投与毒性試験，最長 13 週間までのラット及びイヌ反復投与毒性試験，遺伝毒性試験（復帰突然変異試験，染色体異常試験，小核試験），ラット胚・胎児発生に関する

試験，ウサギ胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験，光毒性試験，免疫毒性試験及び不純物の毒性試験（ラット 28 日間反復投与試験，復帰突然変異試験，小核試験）の成績を提出した。

上記のとおり S9 ガイドラインに準じて，初回申請の適応症である慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）及び本申請の適応症であるマントル細胞リンパ腫（MCL）など，進行がん患者における抗悪性腫瘍薬の開発に関連した主要な毒性試験成績については初回申請時に提出し，既に審査されている。本申請では，更なる適応拡大を支持する目的で，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験，ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ウサギ胚・胎児発生に関する試験，並びに CByB6F1 hybrid マウスを用いた 7 及び 28 日間のがん原性用量設定試験を実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

イブルチニブの重要なヒト血漿中代謝物として M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）が生成される。M21 以外の *in vitro* での BTK 阻害作用は，イブルチニブの初回承認申請時に既に評価されている。今回，M21 の *in vitro* での BTK 阻害作用を評価した。

その結果，M21 の 50%阻害濃度（IC_{50}）中央値は 620.8 nmol/L であり，イブルチニブ（IC_{50} 中央値：0.39 nmol/L）【1.13 2.6.2.2.1.1 参照】と比較して M21 の阻害作用は約 1/1500 であった。M21 はイブルチニブの末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体であり，BTK 活性部位の 481 位システイン残基（Cys-481）に共有結合するアクリロイル基を有していることから，BTK を不可逆的に阻害する可能性があるが，M21 の BTK 阻害作用はイブルチニブと比べて非常に弱かった。

M21 以外のヒト血漿中代謝物の *in vitro* BTK 阻害作用は，イブルチニブと比較して M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）でそれぞれ約 1/80，1/2000，1/200 及び 1/15 である【1.13 2.6.2.2.3 参照】。実際の *in vivo* における代謝物の BTK 阻害作用の寄与は明らかではないが，*in vitro* BTK 阻害作用及び血漿たん白結合率【2.6.4.4.1 参照】で補正した定常状態における AUC【2.6.4.5.1.5 参照】から代謝物の寄与を推定すると，大部分がイブルチニブによるものであり（約 75%），PCI-45227（M37）が約 20%，M34 が約 5%，M21，M23 及び M25 が 1%未満と考えられた。

2.4.2.2 安全性薬理試験

本申請の「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の患者に対する臨床用量は，既承認の「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）」における臨床用量（420 mg/日）よりも高い 560 mg/日を予定している。そこで初回承認申請時に提出した安全性薬理試験について，ヒトに 560 mg/日を投与したときの血漿中 C_{max} を用いて曝露量比を算出した。

イブルチニブはラットの中枢神経系及び呼吸系（いずれも単回経口投与）に対して影響を示さず，無影響量（NOEL）はいずれの系についても 150 mg/kg であった【1.13 2.4.2.3.2.1 参照】。無麻酔イヌの心血管系（単回経口投与）においては，心拍数減少，血圧上昇，RR 間隔及び PR 間隔の延長，並びに QTcV 間隔（Van de Water の補正）の短縮がみられ，無毒性量（NOAEL）は 24 mg/kg であった【1.13 2.4.2.3.2.2 参照】。これら NOEL 及び NOAEL での推定血漿中 C_{max}（そ

れぞれ 2940 及び 949 ng/mL）【1.13 2.4.2.3.2.2 参照】，並びにイブルチニブ 560 mg/日を反復経口投与した外国人 MCL 患者の定常状態での血漿中 C_{max}（164 ng/mL）【2.4.3.4 参照】から曝露量比を算出すると，中枢神経系及び呼吸系（NOEL）で 17.9 倍，心血管系（NOAEL）で 5.8 倍であった。なお，イブルチニブを 420 mg/日及び 560 mg/日を投与したときの PCI-45227（M37）の血漿中 C_{max} は同じ値であったため，曝露量比に変化はない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

イブルチニブ及びその代謝物の血漿中濃度は，液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。また，*in vitro* トランスポーター試験では，^{14}C-イブルチニブも用いた。未変化体と代謝物の曝露量比は，分子量で補正して（モル濃度を用いて）評価した。

2.4.3.2 吸収

マウスを用いた 28 日間反復投与毒性試験，ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験，イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験及び妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，定常状態におけるイブルチニブの曝露量は，おおむねイブルチニブの用量の増加とともに増加したが（表 2.4.3-2），顕著な個体間変動が認められた。また，マウスでは反復投与により曝露量が減少し，80 mg/kg/日投与群のイヌでは反復投与により曝露量が増加する傾向を示したものの，それ以外では，初回及び反復投与時の曝露量は，おおむね同程度であった。さらに，イブルチニブの曝露量は，マウス及びラットでは雄に比べて雌の方が高かったものの，イヌでは雌雄で同程度であった。ラットで認められた性差は，雄の方が雌に比べて CYP3A2 活性が高いことと関連している可能性が考えられる【1.13 2.6.4.9.1 参照】。

2.4.3.3 分布

M21 の *in vitro* ヒト血漿たん白非結合型分率は 2.8%であり，主にヒト血清アルブミンと結合することが示された。これらの結果は，イブルチニブと同様であった。

2.4.3.4 代謝

イブルチニブを 560 mg/日の用量でヒトに反復経口投与したときの，イブルチニブ及び PCI-45227（M37）の曝露量（n=43～45）は，臨床試験 PCYC-1104-CA で得られている。今回，イブルチニブを 560 mg/日の用量で反復経口投与した臨床試験（PCI-32765FLR2002）で得られた血漿検体（n=20）を用い，M21，M23，M25 及び M34 の曝露量を測定した。なお，血漿検体は，PCI-45227（M37）の曝露量が比較的高値を示した被験者のものを用いた。PCI-45227（M37）を含むすべての重要なヒト血漿中代謝物は CYP3A による代謝を経て生成するため，そのような被験者では M21，M23，M25 及び M34 についても比較的高い曝露量を示すと考えられる。ヒトにおけ

る 560 mg/日の用量での M21，M23，M25 及び M34 の曝露量を，イブルチニブ及び PCI-45227（M37）とともに表 2.4.3-1 に示す。

M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）の AUC は未変化体の 25%以上であったことから，これらの代謝物は重要なヒト血漿中代謝物であり，薬物相互作用の可能性を評価すべきであることが示された。また，M23 を除く各代謝物の AUC は総 AUC の 10%超であったことから，M21， M25，M34 及び PCI-45227（M37）は主要なヒト血漿中代謝物であり，安全性評価を行う上で考慮すべきであることが示された。

表 2.4.3-1 ヒトにおけるイブルチニブ及びその重要なヒト血漿中代謝物の曝露量

Test Article	C_{max} (µg/mL)	(µmol/L)	AUC_{0-24h} (µg·h /mL)	(µmol·h/L)	(% of UD)	(% of total)	Source
Ibrutinib	0.164	0.372	0.953	2.163	NA	11.6	PCYC-1104 CA [a]
M21	0.341	0.635	3.170	5.908	273	31.8	【4.2.2.4.1】
M23	0.010	0.026	0.210	0.543	25.1	2.92	【4.2.2.4.1】
M25	0.267	0.565	1.910	4.042	187	21.7	【4.2.2.4.1】
M34	0.205	0.447	1.500	3.271	151	17.6	【4.2.2.4.1】
PCI-45227 (M37)	0.122	0.257	1.263	2.662	123	14.3	PCYC-1104 CA [a]

[a] 【1.13 2.7.2.5】

AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; NA = not applicable; UD = unchanged drug

M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）の曝露量は，マウス，ラット，イヌ及び妊娠ウサギを用いた毒性試験においても測定した。各動物種における定常状態での AUC は，PCI-45227（M37）では，おおむね未変化体と同程度であったが，その他の重要なヒト血漿中代謝物である M21，M23，M25 及び M34 では，おおむね未変化体より低いか同程度であった。動物及びヒトの曝露量比較は 2.4.3.6 に記載する。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験結果から，イブルチニブは CYP2B6 の弱い誘導剤であることが示された。したがって，constitutive androstane receptor（CAR）による調節を受ける他の酵素及びトランスポーターの発現にも影響する可能性が考えられるものの，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションでは，560 mg/日のイブルチニブを併用投与したとき，CYP2B6 の基質であるブプロピオンの AUC は減少しないことが予測された。

In vitro 試験結果から，イブルチニブを 560 mg/日の臨床用量で経口投与したとき，イブルチニブ及びその重要なヒト血漿中代謝物による可逆的阻害により，全身性の CYP1A2，CYP2A6（M21，M23，M25 及び M34 について評価），CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を介した重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。また，イブルチニブによる時間依存的阻害により，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を介した重大な薬物相互作用が生じる可能性も低いと考えられる。さらに，これまでに得られた臨床薬物動態試験結果から，イブルチニブは CYP3A4 活性の変動に大きく影響を受ける CYP3A4 基質であることが示されているが【1.13 2.7.2.3.5 参照】，イブルチニブの曝露量は用量にほぼ比例して増加し，単剤反復投与時のイブルチニブの曝露量は単剤単回投与

データから予測可能であること【1.13 2.7.2.2.1.5 参照】を考慮すると，イブルチニブの投与により，CYP3A4 活性が顕著に変動する可能性は低いと考えられる。

In vitro 試験結果から，イブルチニブは OCT2 基質であること，M21 は BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であること，並びに M23，M34 及び PCI-45227（M37）は P-gp 基質であることが示された。

In vitro 試験結果から，イブルチニブが全身性の P-gp を阻害する可能性は低いものの，消化管の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性は否定することができないことが示された。しかし，消化管滞留時間を考慮した PBPK シミュレーション結果に基づくと，P-gp 又は BCRP に対する IC_{50} を超える消化管細胞内非結合型濃度となるのは，経口投与後 1.5 時間までの回腸上部までであると推定されることから，消化管の P-gp 及び BCRP に対するイブルチニブの阻害は顕著ではないと考えられる。また，イブルチニブは全身性の BCRP を，M21 は全身性の BCRP 及び MRP1 を阻害する可能性があるものの，それ以外では，トランスポーターを介した臨床上重大な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。MRP1 基質として，B 型肝炎治療薬であるアデホビル及び HIV 治療薬であるインジナビルが知られているが [1)]，イブルチニブを投与している患者にこれらの薬物を併用投与する可能性は低く，イブルチニブの投与による MRP1 阻害により重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.4.3.6　動物及びヒトの曝露量比較

マウスを用いた 28 日間反復投与毒性試験，ラットを用いた 13 週間及び 6 カ月間反復投与毒性試験，イヌを用いた 13 週間及び 9 カ月間反復投与毒性試験，並びに妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において曝露量を測定し，イブルチニブ，並びにその主要なヒト血漿中代謝物である M21，M25，M34 及び PCI-45227（M37）について，動物（雌雄別）及びヒト（男女併合）における定常状態での曝露量を比較した。

イブルチニブ及び PCI-45227（M37）では，いずれの動物種においてもヒトにおける AUC をカバーし，その他の主要なヒト血漿中代謝物である M21，M25 及び M34 でも，少なくとも 1 種の動物でヒトにおける AUC の 50%以上であった。

表 2.4.3-2 非臨床毒性試験及び臨床試験におけるイブルチニブの曝露量の比較

Species/ Study	Dose Level (mg/kg/d)	Study Day[a]	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Animal/human (420 mg/day) Exposure Ratio		C_{max} Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio		AUC (ng·h/mL)		AUC Animal/human (420 mg/day) Exposure Ratio		AUC Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Human	7.0[b]	8	132[c]		1		NA		680[c]		1		NA	
Phase 1b/2	9.3[b]	8	164[d]		NA		1		953[d]		NA		1	
Mouse	100	28	870	1530	6.6	12	5.3	9.3	2870	5720	4.2	8.4	3.0	6.0
28-day toxicity	500		1630	3620	12	27	9.9	22	8460	17900	12	26	8.9	19
	1000		2030	4890	15	37	12	30	9290	28400	14	42	9.7	30
Rat	2.5	25	50	70	0.4	0.5	0.3	0.4	140	180	0.2	0.3	0.1	0.2
28-day toxicity	40		650	1700	4.9	13	4.0	10	2800	4000	4.1	5.9	2.9	4.2
	300M, 150F		2000	3130	15	24	12	19	24000	19000	35	28	25	20
Rat	30	78	618	1413	4.7	11	3.8	8.6	2480	19712	3.6	29	2.6	21
13-wk toxicity	100		666	1923	5.0	15	4.1	12	5506	20661	8.1	30	5.8	22
	300M, 175F		1847	3970	14	30	11	24	21732	51549	32	76	23	54
Rat	25	177	390	1220	3.0	9.2	2.4	7.4	1640	2990	2.4	4.4	1.7	3.1
6-mo toxicity	50		555	1500	4.2	11	3.4	9.1	2970	6820	4.4	10	3.1	7.2
	100M, 80F		641	2290	4.9	17	3.9	14	4430	11200	6.5	16	4.6	12
Rat	10	17[e]	-	466	-	3.5	-	2.8	-	1278	-	1.9	-	1.3
Embryo/fetal	40		-	1310	-	9.9	-	8.0	-	5348	-	7.9	-	5.6
development toxicity	80		-	2627	-	20	-	16	-	13729	-	20	-	14
Rabbit	5	19[f]	-	133	-	1.0	-	0.8	-	714	-	1.1	-	0.7
Embryo/fetal	15		-	349	-	2.6	-	2.1	-	1920	-	2.8	-	2.0
development toxicity	45		-	597	-	4.5	-	3.6	-	4670	-	6.9	-	4.9

Continued

表 2.4.3-2 非臨床毒性試験及び臨床試験におけるイブルチニブの曝露量の比較（続き）

Species/ Study	Dose Level (mg/kg/d)	Study Day [a]	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Animal/human (420 mg/day) Exposure Ratio		C_{max} Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio		AUC (ng·h/mL)		AUC Animal/human (420 mg/day) Exposure Ratio		AUC Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Human	7.0 [b]	8	132 [c]		1		NA		680 [c]		1		NA	
Phase 1b/2	9.3 [b]	8	164 [d]		NA		1		953 [d]		NA		1	
Dog	1.5	24	10	12	0.1	0.1	0.1	0.1	17	21	0.03	0.03	0.02	0.02
4-wk toxicity	24		682	911	5.2	6.9	4.2	5.6	1536	1853	2.3	2.7	1.6	1.9
	150		1481	2183	11	17	9.0	13	14079	15191	21	22	15	16
Dog	30	78	151	451	1.1	3.4	0.9	2.8	377	1683	0.6	2.5	0.4	1.8
13-wk toxicity	60 [g]		1115	842	8.4	6.4	6.8	5.1	3414	2211	5.0	3.3	3.6	2.3
	120 [g]		1859	1044	14	7.9	11	6.4	12179	6628	18	9.7	13	7.0
Dog	30	271	101	99.3	0.8	0.8	0.6	0.6	343	221	0.5	0.3	0.4	0.2
9-mo toxicity	50		147	176	1.1	1.3	0.9	1.1	370	571	0.5	0.8	0.4	0.6
	80		774	650	5.9	4.9	4.7	4.0	2990	3590	4.4	5.3	3.1	3.8

[a] Day of blood specimen collection.
[b] Weight-based dose assumes an 60 kg individual.
[c] Data from clinical study PCYC-1102-CA in CLL subjects, Groups 1 and 4 pooled (420 mg/day, n=45-47)【1.13 2.4.3.9.1】.
[d] Data from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n = 43-45)【1.13 2.7.2.5】.
[e] Animals were dosed on gestation days 6 through 17.
[f] Animals were dosed on gestation days 6 through 19.
[g] On study day 42 dose levels were reduced from 80 and 220 mg/kg/day to 60 and 120 mg/kg/day, respectively.
AUC = area under the plasma concentration-time curve; CLL = chronic lymphocytic leukemia; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; M = male; MCL = mantle cell lymphoma; mo = month; NA = not applicable; wk = week

表 2.4.3-3 非臨床毒性試験及び臨床試験における PCI-45227（M37）の曝露量の比較

Species/ Study	Dose Level (mg/kg/d)	Study Day[a]	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Animal/human (420 mg/day) Exposure Ratio		C_{max} Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio		AUC (ng·h/mL)		AUC Animal/human (420 mg/day) Exposure Ratio		AUC Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Human	7.0[b]	8	122[c]		1		NA		1248[c]		1		NA	
Phase 1b/2	9.3[b]	8	122[d]		NA		1		1263[d]		NA		1	
Mouse	100	28	1690	1940	14	16	14	16	7200	9290	5.8	7.4	5.7	7.4
28-day toxicity	500		3150	4870	26	40	26	40	30300	41900	24	34	24	33
	1000		4750	6620	39	54	39	54	41500	55900	33	45	33	44
Rat	30	78	283	744	2.3	6.1	2.3	6.1	1536	12758	1.2	10	1.2	10
13-wk toxicity	100		405	736	3.3	6.0	3.3	6.0	3698	6872	3.0	5.5	2.9	5.4
	300M, 175F		1322	956	11	7.8	11	7.8	17547	13055	14	10	14	10
Rat	25	177	229	501	1.9	4.1	1.9	4.1	1330	2350	1.1	1.9	1.1	1.9
6-mo toxicity	50		424	810	3.5	6.6	3.5	6.6	3210	5350	2.6	4.3	2.5	4.2
	100M, 80F		555	1390	4.5	11	4.5	11	4400	8470	3.5	6.8	3.5	6.7
Rat	10	17[e]	-	261	-	2.1	-	2.1	-	1203	-	1.0	-	1.0
Embryo/fetal	40		-	726	-	6.0	-	6.0	-	5110	-	4.1	-	4.0
development toxicity	80		-	1665	-	14	-	14	-	12027	-	9.6	-	9.5
Rabbit	5	19[f]	-	90.7	-	0.7	-	0.7	-	553	-	0.4	-	0.4
Embryo/fetal	15		-	249	-	2.0	-	2.0	-	1760	-	1.4	-	1.4
development toxicity	45		-	573	-	4.7	-	4.7	-	5760	-	4.6	-	4.6
Dog	30	78	33.7	67.9	0.3	0.6	0.3	0.6	122	347	0.1	0.3	0.1	0.3
13-wk toxicity	60[g]		122	102	1.0	0.8	1.0	0.8	768	352	0.6	0.3	0.6	0.3
	120[g]		164	127	1.3	1.0	1.3	1.0	1488	1131	1.2	0.9	1.2	0.9
Dog	30	271	55.8	48.8	0.5	0.4	0.5	0.4	267	152	0.2	0.1	0.2	0.1
9-mo toxicity	50		57.0	51.9	0.5	0.4	0.5	0.4	257	324	0.2	0.3	0.2	0.3
	80		168	157	1.4	1.3	1.4	1.3	1140	1280	0.9	1.0	0.9	1.0

[a] Day of blood specimen collection.
[b] Weight-based dose assumes an 60 kg individual.
[c] Data from clinical study PCYC-1102-CA in CLL subjects, Groups 1 and 4 pooled (420 mg/day, n=45-47)【1.13 2.4.3.9.1】.
[d] Data from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=44-45)【1.13 2.7.2.5】.
[e] Animals were dosed on gestation days 6 through 17.
[f] Animals were dosed on gestation days 6 through 19.
[g] On study day 42 dose levels were reduced from 80 and 220 mg/kg/day to 60 and 120 mg/kg/day, respectively.
AUC = area under the plasma concentration-time curve; CLL = chronic lymphocytic leukemia; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; M = male; MCL = mantle cell lymphoma; mo = month; NA = not applicable; wk = week

表 2.4.3-4 非臨床毒性試験及び臨床試験における M21 の曝露量の比較

Species/ Study	Dose Level (mg/kg/d)	Study Day[a]	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio		AUC (ng·h/mL)		AUC Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio	
			M	F	M	F	M	F	M	F
Human Phase 2	9.3[b]	22	341[c]		1		3170[c]		1	
Mouse	100	28	3490	1910	10	5.6	9110	6280	2.9	2.0
28-day toxicity	500		3090	9050	9.1	27	10300	35500	3.2	11
	1000		1460	8470	4.3	25	10100	34800	3.2	11
Rat	25	42	99.5	126	0.3	0.4	411	461	0.1	0.1
6-mo toxicity	50		158	223	0.5	0.7	912	1100	0.3	0.3
	100M, 80F		185	244	0.5	0.7	1330	1450	0.4	0.5
Rabbit	5	19[d]	-	4.6	-	0.01	-	24.6	-	0.01
Embryo/fetal	15		-	8.9	-	0.03	-	56.2	-	0.02
development toxicity	45		-	11.0	-	0.03	-	102	-	0.03
Dog	30	42	93.6	103	0.3	0.3	620	582	0.2	0.2
9-mo toxicity	50		129	178	0.4	0.5	517	1390	0.2	0.4
	80		189	274	0.6	0.8	1600	2940	0.5	0.9

[a] Day of blood specimen collection.
[b] Weight-based dose assumes an 60 kg individual.
[c] Data from clinical study PCI-32765FLR2002【2.6.4.5.1】.
[d] Animals were dosed on gestation days 6 through 19.
AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; M = male; mo = month; wk = week

表 2.4.3-5 非臨床毒性試験及び臨床試験における M25 の曝露量の比較

Species/ Study	Dose Level (mg/kg/d)	Study Day[a]	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio		AUC (ng·h/mL)		AUC Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio	
			M	F	M	F	M	F	M	F
Human Phase 2	9.3[b]	22	267[c]		1		1910[c]		1	
Mouse	100	28	1060	649	4.0	2.4	2220	1710	1.2	0.9
28-day toxicity	500		1530	3920	5.7	15	3980	14900	2.1	7.8
	1000		874	4930	3.3	18	4580	18800	2.4	9.8
Rat	25	42	35.0	21.3	0.1	0.1	57.2	37.1	0.03	0.02
6-mo toxicity	50		51.7	36.9	0.2	0.1	129	91.5	0.07	0.05
	100M, 80F		51.9	48.6	0.2	0.2	221	130	0.12	0.07
Rabbit	5	19[d]	-	171	-	0.6	-	667	-	0.3
Embryo/fetal	15		-	362	-	1.4	-	1630	-	0.9
development toxicity	45		-	523	-	2.0	-	4210	-	2.2
Dog	30	42	11.3	10.9	0.04	0.04	35.5	39.5	0.02	0.02
9-mo toxicity	50		10.8	16.3	0.04	0.06	19.4	75.4	0.01	0.04
	80		12.2	11.5	0.05	0.04	54.7	92.2	0.03	0.05

[a] Day of blood specimen collection.
[b] Weight-based dose assumes an 60 kg individual.
[c] Data from clinical study PCI-32765FLR2002【2.6.4.5.1】.
[d] Animals were dosed on gestation days 6 through 19.
AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; M = male; mo = month; wk = week

表 2.4.3-6 非臨床毒性試験及び臨床試験における M34 の曝露量の比較

Species/ Study	Dose Level (mg/kg/d)	Study Day[a]	C_{max} (ng/mL)		C_{max} Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio		AUC (ng·h/mL)		AUC Animal/human (560 mg/day) Exposure Ratio	
			M	F	M	F	M	F	M	F
Human Phase 2	9.3[b]	22	205[c]		1		1500[c]		1	
Mouse	100	28	52.1	102	0.3	0.5	148	343	0.1	0.2
28-day toxicity	500		129	548	0.6	2.7	683	2430	0.5	1.6
	1000		278	614	1.4	3.0	1360	3950	0.9	2.6
Rat	25	42	23.2	22.0	0.1	0.1	47.2	42.2	0.03	0.03
6-mo toxicity	50		35.3	51.5	0.2	0.3	115	156	0.08	0.10
	100M, 80F		41.8	85.9	0.2	0.4	199	265	0.13	0.18
Rabbit	5	19[d]	-	15.6	-	0.1	-	93.8	-	0.1
Embryo/fetal	15		-	47.9	-	0.2	-	335	-	0.2
development toxicity	45		-	131	-	0.6	-	1350	-	0.9
Dog	30	42	63.5	61.6	0.3	0.3	396	215	0.3	0.1
9-mo toxicity	50		95.1	128	0.5	0.6	232	982	0.2	0.7
	80		146	191	0.7	0.9	898	1620	0.6	1.1

[a] Day of blood specimen collection.
[b] Weight-based dose assumes an 60 kg individual.
[c] Data from clinical study PCI-32765FLR2002【2.6.4.5.1】.
[d] Animals were dosed on gestation days 6 through 19.
AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female; M = male; mo = month; wk = week

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 反復投与毒性

2.4.4.1.1 ラット

ラットにイブルチニブを0，25，50，80（雌）又は100（雄）mg/kg/日の用量で1日1回，6カ月間強制経口投与した。雄ではいずれの投与群においても有害作用は認められなかった。雌では，高用量群（80 mg/kg/日）の1例が死亡したが，死亡前に毒性徴候は認められず，死因は特定できなかった。また，80 mg/kg/日投与群の雌では体重及び体重増加量の減少がみられたが，1カ月間の休薬により回復性が認められた。血液学的検査では，25 mg/kg/日以上の投与群の雄で用量依存的に血液凝固時間の軽微な短縮が認められたが，1カ月間の休薬により対照群と同等の値に回復した。病理組織学的検査では，対照群も含む全群で膵臓に軽微から軽度の腺房萎縮又は出血が認められ，腺房萎縮の発現頻度及び重症度は雌よりも雄の方がやや顕著にみられた。休薬後も100 mg/kg/日投与群の雄では腺房萎縮が認められた。膵臓の腺房萎縮は，用量依存性のない軽微から軽度な変化であり，機能的な障害又は膵臓酵素の漏出は示唆されず，急性炎症も認められなかったことから有害作用ではないと判断された。本試験におけるNOAELは雄では100 mg/kg/日［ヒト等価用量（HED）= 16 mg/kg/日］，雌では50 mg/kg/日（HED = 8 mg/kg/日）と判断された。NOAELにおける定常状態（試験177日）の0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，雄で4430 ng·h/mL，雌で6820 ng·h/mLであり，C_{max}は雄で641 ng/mL，雌で1500 ng/mLであった。

2.4.4.1.2 イヌ

イヌにイブルチニブを 0，30，50 及び 80 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，9 カ月間強制経口投与した。全投薬群の雄で体重及び体重増加量の減少，全投薬群の雌雄で血液学的及び血液生化学的パラメータに変化がみられたが，軽微な変化であり有害作用ではないと判断した。また，薬理作用によると考えられる影響として，リンパ球数の減少，パイエル板に軽微なリンパ球枯渇，末梢リンパ節に洞うっ血による腫大又は変色が認められた。これらの変化は，1 カ月間の休薬により回復傾向又は完全に回復した。本試験における NOAEL は雌雄とも 80 mg/kg/日（HED = 43 mg/kg/日）と判断された。NOAEL における投与終了時（試験 271 日）の $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄で 2990 ng·h/mL，雌で 3590 ng·h/mL であり，C_{max} は雄で 774 ng/mL，雌で 650 ng/mL であった。

2.4.4.2 NOAEL における動物及びヒトの曝露量比

マウス 28 日間反復投与毒性試験の NOAEL（1000 mg/kg/日），ラット 6 カ月間反復投与毒性試験の NOAEL（雄：100 mg/kg/日，雌：50 mg/kg/日）及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験の NOAEL（80 mg/kg/日）と臨床用量とを比較した。比較にあたり，NOAEL を HED に変換し，ヒトの体重を 60 kg と仮定して体重あたりの臨床用量を算出した。HED に基づく安全域を表 2.4.4-1 に示す。

表 2.4.4-1 HED に基づく臨床用量 560 mg/日に対する安全域

NOAEL in Mice[a] (mg/kg/d)	NOAEL in Rats[a] (mg/kg/d)		NOAEL in Dogs[a] (mg/kg/d)	HED for NOAEL in Mice[b] (mg/kg/d)	HED for NOAEL in Rats[b] (mg/kg/d)		HED for NOAEL in Dogs[b] (mg/kg/d)	Human Dose (mg/d | mg/kg/d)	HED-Based Margin of Safety for Patients[c]			
									Mice	Rats		Dogs
	♂	♀			♂	♀				♂	♀	
1000	100	50	80	80	16	8	43	560 | 9.3[d]	8.6	1.7	0.9	4.6

[a] Results from 28-day mouse, 6-month rat and 9-month dog general toxicology studies
[b] Human equivalent dose based on a conversion factor of 0.08 for the mouse, 0.16 for the rat and 0.54 for the dog
[c] HED/body-weight-based patient dose; margins were calculated using non-rounded values
[d] Body-weight-based dose assuming a 60 kg individual

2.4.4.2.1　イブルチニブ

イブルチニブについて，マウス 28 日間，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験における曝露量と臨床試験における曝露量とを比較した。イブルチニブの C_{max} 及び AUC の曝露量比は，NOAEL における定常状態の曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量に基づいて算出した。イブルチニブの C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-2 及び表 2.4.4-3 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 12 及び 30，ラットの雄及び雌でそれぞれ 3.9 及び 9.1，イヌの雄及び雌でそれぞれ 4.7 及び 4.0 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 9.7 及び 30，ラットの雄及び雌でそれぞれ 4.6 及び 7.2，イヌの雄及び雌でそれぞれ 3.1 及び 3.8 であった。

表 2.4.4-2 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日におけるイブルチニブの C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at NOAEL (ng/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	2030	4890	560	164[b]	12	30	3.9	9.1	4.7	4.0
Rat	641	1500								
Dog	774	650								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 177 in rats and study day 271 in dogs
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical Study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=45)

表 2.4.4-3 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日におけるイブルチニブの AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC at NOAEL (ng·h/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	$AUC_{0\text{-}24h}$ in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	9290	28400	560	953[b]	9.7	30	4.6	7.2	3.1	3.8
Rat	4430	6820								
Dog	2990	3590								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 177 in rats and study day 271 in dogs
[b] Mean steady-state AUC from clinical Study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=43)

2.4.4.2.2 PCI-45227(M37)

PCI-45227（M37）について，マウス 28 日間，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験における曝露量と臨床試験における曝露量とを比較した。PCI-45227（M37）の C_{max} 及び AUC の曝露量比は，NOAEL における定常状態の曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量に基づいて算出した。PCI-45227（M37）の C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-4 及び表 2.4.4-5 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 39 及び 54，ラットの雄及び雌でそれぞれ 4.5 及び 6.6，イヌの雄及び雌でそれぞれ 1.4 及び 1.3 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 33 及び 44，ラットの雄及び雌でそれぞれ 3.5 及び 4.2，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.9 及び 1.0 であった。

表 2.4.4-4 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における PCI-45227（M37）の C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at NOAEL (ng/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	4750	6620	560	122[b]	39	54	4.5	6.6	1.4	1.3
Rat	555	810								
Dog	168	157								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 177 in rats and study day 271 in dogs
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical Study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=45)

表 2.4.4-5 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における PCI-45227（M37）の AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC at NOAEL (ng·h/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	$AUC_{0\text{-}24h}$ in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	41500	55900	560	1263[b]	33	44	3.5	4.2	0.9	1.0
Rat	4400	5350								
Dog	1140	1280								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 177 in rats and study day 271 in dogs
[b] Mean steady-state AUC from clinical Study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=44)

2.4.4.2.3 M21

M21 について，マウス 28 日間，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験における曝露量と臨床試験における曝露量とを比較した。M21 の C_{max} 及び AUC の曝露量比は，NOAEL における定常状態の曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量に基づいて算出した。M21 の C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-6 及び表 2.4.4-7 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 4.3 及び 25，ラットの雄及び雌でそれぞれ 0.5 及び 0.7，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.6 及び 0.8 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 3.2 及び 11，ラットの雄及び雌でそれぞれ 0.4 及び 0.3，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.5 及び 0.9 であった。

表 2.4.4-6 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M21 の C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at NOAEL (ng/mL)[a] ♂	Steady-State C_{max} at NOAEL (ng/mL)[a] ♀	Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human) ♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	1460	8470	560	341[b]	4.3	25	0.5	0.7	0.6	0.8
Rat	185	223								
Dog	189	274								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 42 in rats and dogs
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical Study PCI-32765FLR2002 (560 mg/day, n=20)

表 2.4.4-7 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M21 の AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC at NOAEL (ng·h/mL) [a] ♂	Steady-State AUC at NOAEL (ng·h/mL) [a] ♀	Dose in Humans (mg/d)	$AUC_{0\text{-}24h}$ in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human) ♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	10100	34800	560	3170[b]	3.2	11	0.4	0.3	0.5	0.9
Rat	1330	1100								
Dog	1600	2940								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 42 in rats and dogs
[b] Mean steady-state AUC from clinical Study PCI-32765FLR2002 (560 mg/day, n=20)

2.4.4.2.4 M25

M25 について，マウス 28 日間，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験における曝露量と臨床試験における曝露量とを比較した。M25 の C_{max} 及び AUC の曝露量比は，NOAEL における定常状態の曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量に基づいて算出した。M25 の C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-8 及び表 2.4.4-9 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 3.3 及び 18，ラットの雄及び雌でそれぞれ 0.2 及び 0.1，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.05 及び 0.04 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 2.4 及び 9.8，ラットの雄及び雌でそれぞれ 0.12 及び 0.05，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.03 及び 0.05 であった。

表 2.4.4-8 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M25 の C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at NOAEL (ng/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	874	4930	560	267[b]	3.3	18	0.2	0.1	0.05	0.04
Rat	51.9	36.9								
Dog	12.2	11.5								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 42 in rats and dogs
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical Study PCI-32765FLR2002 (560 mg/day, n=20)

表 2.4.4-9 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M25 の AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC at NOAEL (ng·h/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	AUC_{0-24h} in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	4580	18800	560	1910[b]	2.4	9.8	0.12	0.05	0.03	0.05
Rat	221	91.5								
Dog	54.7	92.2								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 42 in rats and dogs
[b] Mean steady-state AUC from clinical Study PCI-32765FLR2002 (560 mg/day, n=20)

2.4.4.2.5 M34

M34 について，マウス 28 日間，ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験における曝露量と臨床試験における曝露量とを比較した。M34 の C_{max} 及び AUC の曝露量比は，NOAEL における定常状態の曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量に基づいて算出した。M34 の C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-10 及び表 2.4.4-11 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 1.4 及び 3.0，ラットの雄及び雌でそれぞれ 0.2 及び 0.3，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.7 及び 0.9 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，マウスの雄及び雌でそれぞれ 0.9 及び 2.6，ラットの雌雄とも 0.1，イヌの雄及び雌でそれぞれ 0.6 及び 1.1 であった。

表 2.4.4-10 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M34 の C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at NOAEL (ng/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	278	614	560	205[b]	1.4	3.0	0.2	0.3	0.7	0.9
Rat	41.8	51.5								
Dog	146	191								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 42 in rats and dogs
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical Study PCI-32765FLR2002 (560 mg/day, n=20)

表 2.4.4-11 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M34 の AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC at NOAEL (ng·h/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	$AUC_{0\text{-}24h}$ in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at NOAEL (Animal/Human)					
	♂	♀			♂ Mice	♀ Mice	♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Mouse	1360	3950	560	1500[b]	0.9	2.6	0.13	0.10	0.6	1.1
Rat	199	156								
Dog	898	1620								

[a] NOAEL for mice in the 28-day study was 1000 mg/kg/day; NOAELs for rats in the 6-month study were 100 mg/kg/day in males and 50 mg/kg/day in females; the NOAEL for dogs in the 9-month general toxicology study was 80 mg/kg/day. Mean exposures determined for study day 28 in mice, study day 42 in rats and dogs
[b] Mean steady-state AUC from clinical Study PCI-32765FLR2002 (560 mg/day, n=20)

2.4.4.2.6　MTDL における動物及びヒトの曝露量比

最小毒性量（MTDL）は，雄ラットでは 13 週間反復投与毒性試験の所見（死亡，消化管及び膵臓への影響）に基づき 300 mg/kg/日【1.13 2.6.6.3.4 参照】，雌ラットでは 6 カ月間反復投与毒性試験の所見（体重減少及び原因不明の死亡）に基づき 80 mg/kg/日【2.6.6.3.1 参照】，イヌでは 13 週間反復投与毒性試験の所見（消化管への影響）に基づき 220/120 mg/kg/日【1.13 2.6.6.3.9 参照】と判断された。

2.4.4.2.6.1　イブルチニブ

C_{max} 及び AUC の曝露量比は，反復投与毒性試験の MTDL の定常状態における曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量（男女併合）に基づいて算出した。イブルチニブの C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-12 及び表 2.4.4-13 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，ラットの雄及び雌でそれぞれ 11 及び 14，イヌの雄及び雌でそれぞれ 11 及び 6.4 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，ラットの雄及び雌でそれぞれ 23 及び 12，イヌの雄及び雌でそれぞれ 13 及び 7.0 であった。

表 2.4.4-12 MTDL 及び臨床用量 560 mg/日におけるイブルチニブの C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at MTDL (ng/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at MTDL (Animal/Human)			
	♂	♀			♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Rat	1847	2290	560	164[b]	11	14	11	6.4
Dog	1859	1044						

[a] MTDL for rats was 300 mg/kg/day (male, 13-week) and 80 mg/kg/day (female, 6-month) and for dogs was 220/120 mg/kg/day in the 13 week study.
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=45)

表 2.4.4-13 MTDL 及び臨床用量 560 mg/日におけるイブルチニブの AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC_{last} at MTDL (ng·h/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	AUC_{0-24h} in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at MTDL (Animal/Human)			
	♂	♀			♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Rat	21732	11200[c]	560	953[b]	23	12	13	7.0
Dog	12179	6628						

[a] MTDL for rats was 300 mg/kg/day (male, 13-week) and 80 mg/kg/day (female, 6-month) and for dogs was 220/120 mg/kg/day in the 13 week study.
[b] Mean steady-state AUC from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=43)
[c] AUC_{0-24h}

2.4.4.2.6.2 代謝物 PCI-45227（M37）

代謝物 PCI-45227（M37）の C_{max} 及び AUC の曝露量比は，反復投与毒性試験の MTDL の定常状態における曝露量と臨床試験における定常状態の曝露量に基づいて算出した。PCI-45227（M37）の C_{max} 及び AUC の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-14 及び表 2.4.4-15 に示す。

560 mg/日の臨床用量における C_{max} の動物/ヒト比は，ラットの雄及び雌でいずれも 11，イヌの雄及び雌でそれぞれ 1.3 及び 1.0 であった。

560 mg/日の臨床用量における AUC の動物/ヒト比は，ラットの雄及び雌でそれぞれ 14 及び 6.7，イヌの雄及び雌でそれぞれ 1.2 及び 0.9 であった。

表 2.4.4-14 MTDL 及び臨床用量 560 mg/日における PCI-45227（M37）の C_{max} の曝露量比

Species	Steady-State C_{max} at MTDL (ng/mL)[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	C_{max} Exposure Ratios at MTDL (Animal/Human)			
	♂	♀			♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Rat	1322	1390	560	122[b]	11	11	1.3	1.0
Dog	164	127						

[a] MTDL for rats was 300 mg/kg/day (male, 13-week) and 80 mg/kg/day (female, 6-month) and for dogs was 220/120 mg/kg/day in the 13 week study.
[b] Mean steady-state C_{max} from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=45)

表 2.4.4-15 MTDL 及び臨床用量 560 mg/日における PCI-45227（M37）の AUC の曝露量比

Species	Steady-State AUC_{last} at MTDL (ng·h/mL)[a] ♂	♀	Dose in Humans (mg/d)	AUC_{0-24h} in Humans (ng·h/mL)	AUC Exposure Ratios at MTDL (Animal/Human) ♂ Rats	♀ Rats	♂ Dogs	♀ Dogs
Rat	17547	8470[c]	560	1263[b]	14	6.7	1.2	0.9
Dog	1488	1131						

[a] MTDL for rats was 300 mg/kg/day (male, 13-week) and 80 mg/kg/day (female, 6-month) and for dogs was 220/120 mg/kg/day in the 13 week study.
[b] Mean steady-state AUC from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, n=44)
[c] AUC_{0-24h}

2.4.4.3　がん原性試験（予備試験）

Tg. rasH2（トランスジェニック）マウスを用いたがん原性試験の用量設定のため，CByB6F1 hybrid マウスを用いた 7 及び 28 日間の用量設定試験を実施した。

CByB6F1 hybrid マウスにイブルチニブを 0，100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，7 日間強制経口投与した。いずれの用量においても死亡例はみられず，忍容性が認められた。

CByB6F1 hybrid マウスにイブルチニブを 0，100，500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間強制経口投与した。100 mg/kg/日以上の投与群で脾臓重量の減少及び軽微な多巣性肝細胞壊死（雌），500 mg/kg/日以上の投与群で白血球及びリンパ球数の軽度な減少，網赤血球数の増加（雌）及びコレステロールの増加，脾臓では濾胞辺縁帯の細胞密度の減少，肝臓では器官重量の増加及び軽微な多巣性肝細胞壊死（雄）が認められた。上記のとおり，血液学的パラメータ，血液生化学的パラメータ及び器官重量の変化，並びに脾臓及び肝臓に病理組織学的所見がみられたが，その重症度は軽微から軽度であったことから有害作用ではないと考えられ，本試験における NOAEL は雌雄とも 1000 mg/kg/日と判断された。

2.4.4.4　生殖発生毒性試験

2.4.4.4.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットに 0，25，50 及び 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，交配前 4 週間，交配期間中及び雌ラットの受胎が確認されるまで強制経口投与し，一方，雌ラットに同用量を 1 日 1 回，交配前 14 日間，交配期間中及び妊娠 7 日まで強制経口投与し，受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を評価した。最高用量の 100 mg/kg/日投与群まで雌雄の受胎能及び生殖能に影響は認められず，雌雄の受胎能及び生殖能に対する NOAEL は 100 mg/kg/日（HED = 16 mg/kg/日）と判断された。

2.4.4.4.2　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギにイブルチニブを 0，5，15 及び 45 mg/kg/日の用量で妊娠 6～19 日（器官形成期）に強制経口投与し，妊娠 28 日に帝王切開して胚・胎児発生に対する影響を評価した。母動物では 45 mg/kg/日投与群で体重増加量，摂餌量及び糞便の減少がみられ，これらの変化が顕著にみられた一部の動物（20 例中 6 例）を切迫屠殺した。45 mg/kg/日投与群では，吸収胚数及び着床

後胚損失率の増加も認められた。したがって，母動物に対する NOAEL は 15 mg/kg/日（HED = 4.8 mg/kg/日）と判断された。胎児では，外表及び内臓に異常はみられなかったが，15 及び 45 mg/kg/日投与群で，胸骨分節の癒合を有する胎児数の増加が認められたことから，胚・胎児に対する NOAEL は 5 mg/kg/日（HED = 1.6 mg/kg/日）と判断された。

イブルチニブの曝露量比を表 2.4.4-16 に示す。胚・胎児に対する NOAEL（5 mg/kg/日）及び臨床試験の 560 mg/日での曝露量に基づいて算出した C_{max} の動物/ヒト比は 0.8 であり，AUC の動物/ヒト比は 0.7 であった。胸骨分節の癒合がみられた MTDL（15 mg/kg/日）及び臨床試験の 560 mg/日での曝露量に基づいて算出した C_{max} の動物/ヒト比は 2.1 であり，AUC の動物/ヒト比は 2.0 であった。

主要な代謝物である PCI-45227（M37），M21，M25 及び M34 の曝露量比をそれぞれ表 2.4.4-17，表 2.4.4-18，表 2.4.4-19 及び表 2.4.4-20 に示す。胚・胎児に対する NOAEL（5 mg/kg/日）及び臨床試験の 560 mg/日での曝露量に基づいて算出した PCI-45227（M37），M21，M25 及び M34 の AUC の動物/ヒト比は，それぞれ 0.4，0.01，0.3 及び 0.1 であった。胸骨分節の癒合がみられた MTDL（15 mg/kg/日）及び臨床試験の 560 mg/日での曝露量に基づいて算出した PCI-45227（M37），M21，M25 及び M34 の AUC の動物/ヒト比は，それぞれ 1.4，0.02，0.9 及び 0.2 であった。

表 2.4.4-16 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日におけるイブルチニブの C_{max} 及び AUC の曝露量比

Embryo/Fetal Endpoint	Steady-State PK Parameter[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	AUC in Humans (ng·h/mL)	C_{max} and AUC Exposure Ratios (Animal/Human)			
						E/F NOAEL		Malformation	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)				C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
E/F NOAEL[b]	133	714	560	164[d]	953[d]	0.8	0.7	2.1	2.0
Malformation[c]	349	1920							

[a] Mean values for gestation day 19
[b] NOAEL for embryo/fetal (E/F) development = 5 mg/kg/day
[c] Lowest dose associated with skeletal malformations = 15 mg/kg/day
[d] Mean steady-state data from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, C_{max}; n=45, AUC; n=43)

表 2.4.4-17 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における PCI-45227（M37）の C_{max} 及び AUC の曝露量比

Embryo/Fetal Endpoint	Steady-State PK Parameter[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	AUC in Humans (ng·h/mL)	C_{max} and AUC Exposure Ratios (Animal/Human)			
						E/F NOAEL		Malformation	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)				C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
E/F NOAEL[b]	90.7	553	560	122[d]	1263[d]	0.7	0.4	2.0	1.4
Malformation[c]	249	1760							

[a] Mean values for gestation day 19
[b] NOAEL for embryo/fetal (E/F) development = 5 mg/kg/day
[c] Lowest dose associated with skeletal malformations = 15 mg/kg/day
[d] Mean steady-state data from clinical study PCYC-1104-CA in MCL subjects (560 mg/day, C_{max}; n=45, AUC; n=44)

表 2.4.4-18 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M21 の C_{max} 及び AUC の曝露量比

Embryo/Fetal Endpoint	Steady-State PK Parameter[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	AUC in Humans (ng·h/mL)	C_{max} and AUC Exposure Ratios (Animal/Human)			
						E/F NOAEL		Malformation	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)				C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
E/F NOAEL[b]	4.6	24.6	560	341[d]	3170[d]	0.01	0.01	0.03	0.02
Malformation[c]	8.9	56.2							

[a] Mean values for gestation day 19
[b] NOAEL for embryo/fetal (E/F) development = 5 mg/kg/day
[c] Lowest dose associated with skeletal malformations = 15 mg/kg/day
[d] Mean steady-state data from clinical study PCI-32765FLR2002 in MCL subjects (560 mg/day, n=20)

表 2.4.4-19 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M25 の C_{max} 及び AUC の曝露量比

Embryo/Fetal Endpoint	Steady-State PK Parameter[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	AUC in Humans (ng·h/mL)	C_{max} and AUC Exposure Ratios (Animal/Human)			
						E/F NOAEL		Malformation	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)				C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
E/F NOAEL[b]	171	667	560	267[d]	1910[d]	0.6	0.3	1.4	0.9
Malformation[c]	362	1630							

[a] Mean values for gestation day 19
[b] NOAEL for embryo/fetal (E/F) development = 5 mg/kg/day
[c] Lowest dose associated with skeletal malformations = 15 mg/kg/day
[d] Mean steady-state data from clinical study PCI-32765FLR2002 in MCL subjects (560 mg/day, n=20)

表 2.4.4-20 NOAEL 及び臨床用量 560 mg/日における M34 の C_{max} 及び AUC の曝露量比

Embryo/Fetal Endpoint	Steady-State PK Parameter[a]		Dose in Humans (mg/d)	C_{max} in Humans (ng/mL)	AUC in Humans (ng·h/mL)	C_{max} and AUC Exposure Ratios (Animal/Human)			
						E/F NOAEL		Malformation	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)				C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
E/F NOAEL[b]	15.6	93.8	560	205[d]	1500[d]	0.1	0.1	0.2	0.2
Malformation[c]	47.9	335							

[a] Mean values for gestation day 19
[b] NOAEL for embryo/fetal (E/F) development = 5 mg/kg/day
[c] Lowest dose associated with skeletal malformations = 15 mg/kg/day
[d] Mean steady-state data from clinical study PCI-32765FLR2002 in MCL subjects (560 mg/day, n=20)

2.4.4.5　不純物の安全性評価

不純物 不純物B* ， 不純物E* ， 不純物F* ， 不純物D* 及び 不純物C* の安全性は，初回申請時において既に審査されているが，今回の適応症追加により臨床用量が 560 mg/日になる予定であることから，初回申請時における不純物含量を再掲し（表 2.4.4-21），ラット反復投与毒性試験に基づき安全性が確認された原薬及び製剤中の不純物濃度を再度算出した（表 2.4.4-22）。

不純物B* ， 不純物E* ， 不純物F* 及び 不純物C* の安全性が確認されたレベル（qualified level）はいずれも原薬及び製剤における既承認の規格値を上回るが， 不純物D* の安全性が確認されたレベルは 0.66%となり，製剤における既承認の規格値（■%）を下回る（表 2.4.4-22）。このため，製剤における 不純物D* の規格値を■%以下に変更することとした【2.3.P.5 参照】。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4.4-21 非臨床試験に用いた被験物質中の不純物プロファイル

Description of Study	CTD No.	Lot No.	Specified Impurities (wt%)					不純物A* [a] (wt%)
			不純物F*	不純物B*	不純物E*	不純物D*	不純物C*	
4-week general toxicology in rats and dogs	[1.13 4.2.3.2.3, 1.13 4.2.3.2.8]	[redacted] (micronized) Also referred to as [redacted]	< 0.05	2.2	1.3	< 0.05	< 0.05	0.1
Bacterial mutagenicity	[1.13 4.2.3.3.1.1]							
In vitro chromosome aberration	[1.13 4.2.3.3.1.2]							
In vitro chromosome aberration tests	[1.13 4.2.3.3.1.2, 1.13 4.2.3.3.1.3]	[redacted]	< 0.05	< 0.05	0.08	0.15	< 0.05	0.3
13-week general toxicology in rats	[1.13 4.2.3.2.4]	[redacted] [b]	0.08	0.10	0.13	< 0.05	< 0.05	2.09
13-week general toxicology in dogs	[1.13 4.2.3.2.9]	[redacted]	0.08	0.09	0.13	< 0.05	< 0.05	0.3
Embryo/fetal development in rats	[1.13 4.2.3.5.2.2]							
Immunotoxicity	[1.13 4.2.3.7.2.1]	[redacted]	< 0.05	0.60	0.24	0.09	< 0.05	0.3
Mouse micronucleus assay	[1.13 4.2.3.7.6.6]	[redacted] [c]	0.37	3.30	1.29	0.95	0.90	NA
4-week qualification study in rats	[1.13 4.2.3.7.6.1]							
6-month general toxicity in rats	[4.2.3.2.1]	[redacted]	0.05	0.17	0.13	0.07	< 0.05	0.34
9-month general toxicity in dogs	[4.2.3.2.2]							
Fertility and early embryonic development in rats	[4.2.3.5.1.1]							
Embryo/fetal development in rabbits	[4.2.3.5.2.1]							

[a] 不純物A*

[b] Derived from Lot [redacted]; fortified with 不純物A*

[c] Ibrutinib fortified with 不純物B* , 不純物E* , 不純物F* , 不純物D* and 不純物C*

NA = not analyzed; wt = weight

表 2.4.4-22 ラット反復投与毒性試験に基づき安全性が確認された原薬及び製剤中の不純物濃度

Impurity ID	Dose of PCI-32765 Administered in Rats (mg/kg/day)[a]	Individual Impurity Present in Fortified PCI-32765 (wt%)	Dose of Individual Impurity in Rats (mg/kg/day)	HED[b] of Individual Impurity at NOAEL (mg/kg/day)	Human Clinical Dose of PCI-32765[c] (mg/kg/day)	Qualified Level of Impurity in DS/DP (wt%)	Current Acceptance Criteria in DS/DP (wt%)		Proposed Acceptance Criteria in DS/DP (wt%)	
							DS	DP	DS	DP
不純物F*	40	0.37	0.148	0.024	9.3	0.26	≤ 0.15	-	≤ 0.15	-
不純物B*	40	3.30	1.32	0.211	9.3	2.3	≤ 1.0	≤ 1.3	≤ 1.0	≤ 1.3
不純物E*	40	1.29	0.516	0.083	9.3	0.89	≤ 0.50	-	≤ 0.50	-
不純物D*	40	0.95	0.38	0.061	9.3	0.66	≤ 0.35	≤ 0.7	≤ 0.35	≤ 0.6
不純物C*	40	0.90	0.36	0.058	9.3	0.62	≤ 0.20	≤ 0.4	≤ 0.20	≤ 0.4

[a] CTD No. 1.13 4.2.3.7.6.1

[b] Human equivalent dose (HED) calculated using a conversion factor of 0.16 for rats

[c] Assuming a 60 kg average body weight and a dose of 560 mg

DS = drug substance; DP = drug product; HED = human equivalent dose; wt = weight

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.4.5.1 反復投与試験における標的器官及び組織

ラット及びイヌを用いて，イブルチニブを 1 日 1 回強制経口投与し，ラットでは最長 6 カ月間，イヌでは最長 9 カ月間の反復投与毒性試験を実施した。初回申請時のラット及びイヌの 13 週間反復経口投与毒性試験，並びに今回実施したラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験における主な毒性所見の比較を毒性試験の概要文【表 2.6.6-7 及び表 2.6.6-8】に示し，その要約を以下に示す。

ラット 13 週間反復投与毒性試験における主な所見は 100 又は 300（雄）/175（雌）mg/kg/日投与群でみられ，標的器官及び組織は，リンパ節，脾臓，胸腺，前胃，腸，膵臓，骨皮質及び骨梁であった【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一般状態観察では，本薬投与に関連した影響として軟便が 100 及び 300/175 mg/kg/日投与群でみられ，100 mg/kg/日以上の用量で鼻出血に関連した変化として鼻周囲の赤色物質がみられた【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一方，ラット 6 カ月間反復投与毒性試験では，雄で最高用量の 100 mg/kg/日投与群まで特記すべき所見は認められず，NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。また，雌では 80 mg/kg/日投与群で体重及び体重増加量の減少，並びに死因不明の死亡が 1 例に認められたことから NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。

イヌ 13 週間反復投与毒性試験における主な所見は 80/60 又は 220/120 mg/kg/日投与群でみられ，標的器官は腸管，パイエル板及び胃であった【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一般状態観察では，本薬投与に関連した影響として軟便又は下痢が 80/60 及び 220/120 mg/kg/日投与群で認められた【1.13 2.6.6.9.3 参照】。眼科学的検査では高用量群（220/120 mg/kg/日）の 1 例に軽度な角膜ジストロフィー/混濁が認められた【1.13 2.6.6.9.3 参照】。一方，イヌ 9 カ月間反復投与毒性試験では最高用量の 80 mg/kg/日投与群まで特記すべき所見は認められず，NOAEL は雌雄ともに 80 mg/kg/日と判断された。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 本剤の特徴

今回の検討で得られた本剤の特徴を以下に示す。

2.4.5.1.1 薬理試験結果から得られた本剤の特徴

- M21 の BTK の IC_{50} 中央値は 620.8 nmol/L であり，イブルチニブ（IC_{50} 中央値：0.39 nmol/L）と比較して M21 の阻害作用は約 1/1500 であった。
- ラットの中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響（NOEL：150 mg/kg），並びにイヌの心血管系に及ぼす影響（NOAEL：24 mg/kg）について，本申請の臨床用量（560 mg/日）に対する曝露量比を算出すると，それぞれ 17.9 並びに 5.8 倍であった。

2.4.5.1.2 薬物動態試験結果から得られた本剤の特徴

- M21 の *in vitro* ヒト血漿たん白結合は，イブルチニブと同様であった。
- ヒトにおいて，M21，M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）の AUC は未変化体の 25%以上であった。また，M23 を除く各代謝物の AUC は総 AUC の 10%超であった。
- 毒性試験に用いた動物種において，PCI-45227（M37）の AUC は，ヒトにおける AUC をカバーしていた。また，M21，M25 及び M34 の AUC は，少なくとも 1 種の動物でヒトにおける AUC の 50%以上であった。
- イブルチニブは CYP2B6 の弱い誘導剤であることが示されたが，PBPK モデルを用いたシミュレーション結果から，560 mg/日のイブルチニブを併用投与したとき，CYP2B6 の基質であるブプロピオンの AUC は減少しないことが予測された。
- イブルチニブを 560 mg/日の臨床用量で経口投与したとき，イブルチニブ及びその重要なヒト血漿中代謝物による可逆的阻害により，全身性の CYP1A2，CYP2A6（M21，M23，M25 及び M34 について評価），CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を介した重大な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。また，イブルチニブによる時間依存的阻害により，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を介した重大な薬物相互作用が生じる可能性も低いと考えられる。さらに，これまでに得られた臨床薬物動態試験結果から，イブルチニブは CYP3A4 活性の変動に大きく影響を受ける CYP3A4 基質であることが示されているが【1.13 2.7.2.3.5 参照】，イブルチニブの曝露量は用量にほぼ比例して増加し，単剤反復投与時のイブルチニブの曝露量は単剤単回投与データから予測可能であること【1.13 2.7.2.2.1.5 参照】を考慮すると，イブルチニブの投与により，CYP3A4 活性が顕著に変動する可能性は低いと考えられる。
- イブルチニブは OCT2 基質であること，M21 は BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であること，並びに M23，M34 及び PCI-45227（M37）は P-gp 基質であることが示された。

・ イブルチニブが全身性の P-gp を阻害する可能性は低いものの，消化管の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性は否定することができない。しかし，PBPK シミュレーション結果から，P-gp 又は BCRP に対する IC_{50} を超える消化管細胞内非結合型濃度は，経口投与後 1.5 時間までの回腸上部までであると推定されることから，消化管の P-gp 及び BCRP に対するイブルチニブの阻害は顕著ではないと考えられる。また，イブルチニブは全身性の BCRP を，M21 は全身性の BCRP 及び MRP1 を阻害する可能性があるものの，それ以外では，トランスポーターを介した臨床上重大な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

2.4.5.1.3 毒性試験結果から得られた本剤の特徴

・ ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において，両種ともに主な影響が消化管（炎症及び糞便異常）及びリンパ器官（リンパ球枯渇）に認められた【1.13 2.4.5.1.3 参照】。

・ ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復投与毒性試験における NOAEL（ラット：雄 100 mg/kg/日，雌 50 mg/kg/日，イヌ：80 mg/kg/日）と臨床用量（560 mg/日）との比較では，イブルチニブの動物/ヒト曝露量比（AUC）はラットで 4.6（雄）及び 7.2（雌），イヌで 3.1（雄）及び 3.8（雌）であり，十分な安全域があり臨床上のリスクは限定的であることが示唆された。

・ ラットでは本薬投与に関連した胎児の低生存率及び催奇形性が認められた【1.13 2.4.5.1.3 参照】。ウサギでは本薬投与に関連した胎児の低生存率及び骨格異常が認められた。ウサギは感受性が高い種であり，ヒトの曝露量と比較して安全域は認められなかった。MCL 患者集団は概して高齢であり（年齢中央値は 65 歳以上），妊娠可能な女性が多数含まれることはないと予想されるが，添付文書（案）において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。」と注意喚起する。

以上のように，非臨床試験においてイブルチニブの薬理，薬物動態及び毒性学的特性を検討した結果，再発又は難治性の MCL へのイブルチニブの使用において，妊娠可能な婦人に影響を及ぼす可能性を除き，安全性上の懸念はないと考えられる。

2.4.6 参考文献

1） Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [updated 2014 Oct. 27]. Available from: http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm