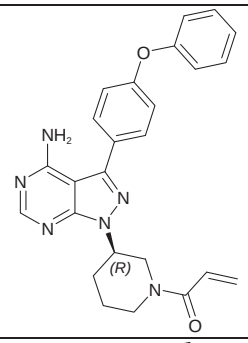
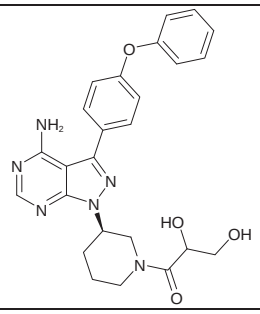
目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 MCL の概要 5
2.5.1.4 臨床開発計画 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 薬物動態特性 15
2.5.3.2 内因性要因の影響 16
2.5.3.3 外因性要因の影響 17
2.5.3.4 薬物動態－薬力学及び曝露量－反応関係 17
2.5.3.5 臨床薬理の結論 18
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 試験対象集団 19
2.5.4.2 試験デザイン及び統計手法 22
2.5.4.3 主な有効性の結果の比較 26
2.5.4.4 長期投与時の有効性 32
2.5.4.5 特別な集団における有効性（主要な有効性評価項目に対する部分集団解析） 33
2.5.5 安全性の概括評価 35
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 35
2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法 37
2.5.5.3 有害事象 38
2.5.5.4 器官別又は症候群別の評価 41
2.5.5.5 臨床検査値及びその他の安全性パラメータの評価 48
2.5.5.6 安全性結果の比較，及びその安全性の評価結果に及ぼす影響 51
2.5.5.7 投与量，投与期間と有害事象との関連性 51
2.5.5.8 長期投与時の安全性 52
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性 53
2.5.5.10 世界における市販後使用経験 55
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1 ベネフィット 57
2.5.6.2 リスク 59
2.5.6.3 用量－反応及び用量－毒性関係，最適な用量の範囲及び投与方法 61
2.5.6.4 まとめ 62
2.5.7 参考文献 65

略号一覧表

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

略号又は略称	名称及び内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANC	好中球数（absolute neutrophil count）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{24}	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 time zero to 24 hours）
AUCss	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the curve at steady state）
BCR	B 細胞受容体（B cell receptor）
BCRP	乳がん耐性たん白質（breast cancer resistance protein）
BR	ベンダムスチン及びリツキシマブ（Bendamustine plus rituximab）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CI	信頼区間（confidence interval）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum blood or plasma concentration）
CR	完全奏効（complete response）
CT	コンピュータ断層撮影法（computed tomography）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
Cys	システイン残基（cysteine residue）
DOR	奏効持続期間（duration of response）
EAIR	曝露期間により調整した有害事象の発現割合（exposure-adjusted incidence rate）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
IgM	immunoglobulin M
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
ITT	intent-to-treat
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）

略号又は略称	名称及び内容
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MIPI	マントル細胞リンパ腫国際予後指標（Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index）
MRP	多剤耐性関連たん白質（multidrug resistance-associated protein）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	not estimable
NHL	非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin’s lymphoma）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
P-gp	P-糖たん白質（P-glycoprotein）
PMDA	医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）
PR	部分奏効（partial response）
PSUR	定期的安全性最新報告（periodic safety update report）
PT	基本語（Preferred Term）
QT	心臓の電気的周期における Q 波の開始から T 波の終了までの時間（measure of the time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart’s electrical cycle）
QTc	QT interval (time between the start of the Q wave and the end of the T wave in an ECG reading) corrected for heart rate
QTcB	Bazett formula を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate, using Bazett's Formula）
QTcF	Fridericia formula を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate, using Fridericia's Formula）
QTcP	試験固有の補正係数（power）を用い QT と RR の相関を補正した QTc 間隔（QT interval corrected for heart rate, using a study-specific power model）
R-CHOP	リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及び prednisone（又はプレドニゾロン）（rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunomycin, oncovin, and prednisone or prednisolone）
RR	心臓の電気的周期における R 波から R 波までの時間（measure of the time between the R waves in the heart’s electrical cycle）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA query）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SPD	腫瘍の二方向積和（Sum of the products of the diameters）
Syk	脾臓チロシンキナーゼ（spleen tyrosine kinase）
TEAE	治験薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 薬理学的分類

イブルチニブはB細胞腫瘍を対象として開発したブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の強力な低分子阻害剤であり，BTK活性部位に共有結合して酵素活性を持続的に阻害する。

国内では，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「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・効果で承認を取得した。

2.5.1.1.2 申請効能・効果，用法・用量

既承認の効能・効果は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」で，用法・用量は「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。」である。この効能・効果に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」を追加申請する。また，本適応症における申請用法・用量はイブルチニブ560 mg（4 × 140 mgカプセル）1日1回投与である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 薬理学的根拠及びイブルチニブの作用機序

B細胞の発生及び維持はB細胞受容体（BCR）を介したシグナル伝達によってコントロールされており，このシグナル伝達は，Lyn，脾臓チロシンキナーゼ（Syk）及びBTKを含む多くの細胞質たん白チロシンキナーゼにより行われている。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[1)]，BTK活性を持続的に阻害する【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.5.1.2参照】。イブルチニブの作用機序を以下に要約する。

BTKの標的阻害

- イブルチニブは，BTK活性部位のCys-481との間で共有結合を形成する[1)]。
- イブルチニブは，極めて強力なBTK阻害薬であり，50%阻害濃度は0.39 nmol/Lである。

抗腫瘍効果

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

2.5.1.2.2　マントル細胞リンパ腫（MCL）におけるイブルチニブの使用の妥当性

正常細胞及びがん細胞における BCR シグナル伝達は，抗原による細胞表面の immunoglobulin M（ IgM）受容体刺激（又は外来の抗 IgM 抗体）によって開始される。これによってキナーゼ Lyn 及び Syk のリン酸化を介したシグナル伝達が開始され，その結果 BTK が活性化される。抗原により（antigen-driven）マントル細胞リンパ腫（MCL）が発生することが示唆されており[2)]，MCL 患者から採取した検体の遺伝子型及び表現型プロファイルから，MCL 細胞の生存と成長に寄与する重要な因子として，BTK の上流たん白である Syk などが特定された[3)]。

BTK は未だ不明の経路を介し，ケモカイン受容体の下流の因子を活性化することによりリンパ腫細胞の遊走に関与する。ほとんどの MCL 細胞は BTK 及び細胞表面の IgM の両方を発現している。Mino，MAVER-1，REC-1，Jeko-1 及び JVM などのヒト由来 MCL 細胞株では，抗 IgM 抗体による BCR 活性化によって，BTK はリン酸化される。イブルチニブは抗 IgM 抗体による BTK リン酸化を阻害し，MCL 細胞の増殖を *in vitro* で抑制する。イブルチニブに最も高い感受性を示す細胞株 Mino 及び JVM-2 では，イブルチニブにより完全に抑制される細胞外シグナル調節キナーゼが恒常的にリン酸化されている。検討した全ての MCL 細胞株において，抗 IgM 処理により走化性ケモカイン CCL3 及び CCL4 の産生が刺激され，この産生をイブルチニブが強力に阻害することから，イブルチニブは MCL 細胞における走化性反応の遮断に関与していることが示唆された。NF-kB の標的として知られる腫瘍壊死因子（TNF）α 及びインターロイキン-6 をはじめとする他のサイトカインの産生は，IgM によって誘発されるが，ほとんどの MCL 細胞株においてイブルチニブによって阻害される[4)]。最近の MCL を対象とした探索的な臨床試験の結果は，イブルチニブ曝露による，軽鎖制限のある $CD19^{+}$，$CD5^{+}$ MCL 細胞の流出につながるホーミング／接着の阻害を示唆しており[5)]，この結果は MCL の非臨床試験の結果と一致する。

イブルチニブの特徴的な作用機序，すなわち BCR 及びケモカイン受容体のシグナル伝達の遮断により，イブルチニブは MCL の病態生理に対する治療を提供できる可能性がある。

2.5.1.3　MCL の概要

MCL は，非ホジキンリンパ腫（NHL）のひとつであり，1990 年代に臨床病理学的に独立した疾患として提唱された予後不良の疾患である。MCL は，世界的にまれな疾患で NHL 患者の 2～10%と報告されている[6)]。高齢であるほど罹患者が多く，診断時の年齢（中央値）は 65 歳で，MCL 患者に 70 歳代の占める割合は高い[7),8),9)]。また，男性は女性の 2 倍以上と報告されている[6)]。診断時に既に病期 III 又は IV で，骨髄浸潤及び節外病変を認める場合が多い[10)]。国内でも同様の傾向であり，国内の MCL 患者は，全悪性リンパ腫の 3%で，発症年齢の中央値は 60 歳代半ばと報告されている。約 90%の患者は初発時に病期 III 又は IV で，約 70%は節外病変を有し，半数以上に骨髄浸潤が認められる[11)]。

MCL は，アグレッシブ又はインドレントのいずれかの特性を有するが，その多くはアグレッシブリンパ腫と同様に疾患の進行が急速である。また，MCL の多くは，既存の治療では根治しない疾患である。同種造血幹細胞移植（allo-SCT）治療後に長期の無病生存期間に到達するまれな例を除き，MCL に対する根治治療はない[12),13),14)]。MCL に対する現在の初回治療は，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，及び prednisone（又はプレドニゾロン）（CHOP）療法，又はシクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾ

ンとメトトレキサート及びシタラビンの交替療法（Hyper-CVAD/MA）があり，これらの療法にリツキシマブ（R）が併用されることがあるが（R-CHOP 又は R-Hyper CVAD/MA）[11]，多くの他の化学療法レジメンが研究されてきている[15,16]。国内では 2015 年にはボルテゾミブが未治療の MCL 患者に対する治療薬として承認され，R-CHOP のビンクリスチンをボルテゾミブに置き換えた VcR-CAP 療法も使用可能となった。また， MCL 患者に対する初回治療としてのベンダムスチンとリツキシマブ（BR）の併用療法及び R-CHOP を比較する第 III 相試験で，BR 療法は R-CHOP と比較し無増悪生存期間（PFS）を有意に延長する結果が得られている[18]。65 歳以下と比較的若年で，performance status が良好な患者に対しては，(R-)Hyper CVAD/MA 後に自家造血幹細胞移植（auto-SCT）併用大量化学療法を実施する強化型化学療法が考慮されるが，このような強力な治療は大部分の MCL 患者にとっては，年齢や合併症により治療選択肢とはならない[16,17]。MCL は初回治療により高い全奏効率（ORR）は認められるが[19]，その後再発を繰り返し，全生存期間（OS）の中央値は 4～5 年とされる[20]。ひとたび初回療法後に再発すると予後は不良であり，期待される OS の中央値はおおよそ 1～2 年である[21]。再発後の治療として多くの薬剤／レジメンが研究され，用いられている[22]。

初回治療後に再発した MCL 患者にとって国内外に受け入れられた標準療法は存在しない[19]。前述のように初回治療後に進行した MCL 患者の予後は不良である。R-CHOP などの併用療法による初回治療は高い ORR を示すが長期寛解を示すことはまれであり，さらなる治療が必要となる[24]。したがって，初回治療後に増悪した MCL 患者に対して，より安全で効果的な治療が必要とされている。

再発又は難治性 MCL 患者に対する治療は，米国 National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1.2016）でも高いレベルのエビデンスに基づく治療である Category 1［高レベルのエビデンス（例：ランダム化比較試験）に基づく推奨で，統一したコンセンサスが存在する］で推奨されている治療法はなく， MCL に対する生存期間の延長が証明された標準的治療法は未だ確立していない[23]。米国 NCCN ガイドラインで Category 2A（比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で，統一したコンセンサスが存在する）として推奨されている再発又は難治性 MCL の治療薬には，イブルチニブのほか，ベンダムスチン，ボルテゾミブ，レナリドミド，クラドリビン，フルダラビン，リツキシマブ等がある[23]。また，欧州では再発又は難治性 MCL の治療薬としてテムシロリムスが承認されている。テムシロリムスは，European Society for Medical Oncology (ESMO)のガイドライン（ESMO Clinical Practice Guidelines, 2014）で再発又は難治性 MCL の治療薬として推奨されている薬剤のうち，検証試験で対照群に対する有効性が立証された唯一の薬剤である[36]。テムシロリムスの検証試験は，担当医師の選択した治療を対照群としてテムシロリムスの単剤療法と比較する第 III 相試験であった。当該試験の PFS の中央値はテムシロリムス 175/75 mg 群で対照群と比較し有意に延長された（p=0.0009; ハザード比 0.44)。PFS の中央値はテムシロリムス 175/75 mg 群及び対照群でそれぞれ 4.8 カ月及び 1.9 カ月であった[24]。これら欧米で MCL の治療薬に使用されている薬剤のうち，レナリドミド及びテムシロリムスは再発又は難治性の MCL の治療薬として国内で承認されていない。

国内の造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版では，再発又は難治 MCL 患者 に対し下記の治療法が Category 2B［比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で，統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）］で救援療法として推奨されており，単剤あるいは併用療法で治療効果が確認されている [11)] 。

・フルダラビン，クラドリビン，ベンダムスチン，ボルテゾミブの各単剤療法
・上記薬剤とリツキシマブ又は他の抗腫瘍薬との併用療法
・放射免疫療法薬（^{90}Y イブリツモマブ・チウキセタン）単剤療法

これらの薬剤を含む，再発又は難治性 MCL の治療薬として国内で承認された薬剤の奏効の要約を表 2.5.1-1 に示す。なお，ボルテゾミブは再発又は難治性 MCL を有する日本人患者に対する治療効果のデータが得られていないため，当該表に含めていない。

表 2.5.1-1 再発又は難治性 MCL の治療薬として国内で承認された薬剤の奏効の要約

薬剤名	文献	被験者数	ORR	CR 率
イリノテカン	Sarris 2002[27)]	3	0%	0%
フルダラビン	Tobinai 2006[28)]	6	17%	0%
^{90}Y イブリツモマブ・チウキセタン	Wang 2009[29)]	35	32%	16%
リツキシマブ	Coiffier 1998[30)]	12	33%	-
	Foran 2000[31)]	35	37%	14%
クラドリビン	Inwards 2008[32)]	24	46%	21%
	Ogura 2004[33)]	4	50%	0%
ベンダムスチン	Ohmachi 2010[26)]	11	100%	73%

ORR：全奏効率，CR：完全奏効

国内の造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版にて推奨されるベンダムスチン以外の薬剤については，完全奏効（CR），部分奏効（PR）に至る患者は少なく（表 2.5.1-1），安全性の懸念も報告されている [27)，28)，29)，32)，33)] 。ベンダムスチンは，2010 年に単剤で再発又は難治性 MCL に対する治療薬として国内で承認された [25)] 。ベンダムスチンの承認の根拠となった国内第 II 相試験では，ORR による評価ではあるが再発又は難治性 MCL 患者全 11 例が PR 以上の奏効を示し，他の薬剤と比べベンダムスチン単剤治療の顕著な有効性が認められた。しかし，安全性においては，同試験の MCL 患者 11 例に低悪性度 B 細胞性 NHL 患者 58 例を加えた計 69 例のうち，骨髄抑制［血液毒性（Grade 3 又は 4 の血液毒性）］として白血球減少症が 97%（65%），好中球減少症が 90%（72%），血小板減少症が 75%（16%），貧血が 67%（6%）に認められている [26)] 。このように，ベンダムスチン治療によって抗腫瘍効果は改善されたが，重症度の高い骨髄抑制が高頻度で認められており，当該治療の懸念点となっているといえる。

また，国内の造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版で推奨される薬剤のうち，経口投与が可能な薬剤はフルダラビンのみであり，それ以外の薬剤では静脈内投与が必要であることから，外来又は入院での治療が必要であり利便性が低い。

以上のように， MCL 患者は，国内では全悪性リンパ腫患者の 3%に該当し，初回診断からの OS の中央値が 4～5 年と極めて予後不良な疾患である。併用化学療法や免疫化学療法等の初回治療により多くの MCL 患者は奏効を示すが，基本的に治癒が期待できず，その多くは再発し最終

的には死亡に至る。再発後の予後は更に悪く，再発後の OS の中央値は 1〜2 年と報告されている。国内外で再発又は難治性 MCL に対する標準的治療法は確立されていない。国内では，期待できる奏効が限定的で重度な骨髄抑制を伴うなど安全性に懸念がある治療が，再発後の救援治療として選択されている。また，MCL 患者の多くが高齢者であるため，全身状態や合併症により治療選択肢が限定されることも多い。そのため，再発又は難治性 MCL 患者では，再発を繰り返すごとに新たな治療薬を必要とし治療選択肢が限られてゆくことから，良好な有効性及び安全性プロファイルを併せ持つ新しい作用機序を有する新規薬剤の導入は，国内でも望まれている。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外での臨床開発

再発又は難治性 MCL に対するイブルチニブの臨床開発に際し，イブルチニブ単剤療法による複数の臨床試験を実施した。再発又は難治性 MCL 患者対象の臨床試験の概要を表 2.5.1-2 に示す。

第 II 相の PCYC-1104-CA 試験（以下，1104 試験）は，PCYC- 04753 試験（以下，04753 試験）[34)] の結果に基づき実施した。04753 試験は，ヒトでの最初の試験であり，第 I 相，用量設定試験であった。当該試験は 9 例の MCL 患者を含む再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例を対象とし，MCL 患者 9 例中 7 例（CR 3 例，PR 4 例）で奏効が認められた。1104 試験は，非盲検，非ランダム化，多施設共同試験であり，イブルチニブ 560 mg/日の固定用量で，再発又は難治性 MCL 患者への有効性及び安全性を確認した。1104 試験の成績に基づき，米国では，イブルチニブが再発又は難治性の MCL に対して顕著な有効性を示し，安全性プロファイルが良好であること，さらに，イブルチニブは新しい作用機序を有すること，及び再発又は難治性の MCL における高いアンメットメディカルニーズが存在することを踏まえ，米国食品医薬品局（FDA）より Breakthrough Therapy に指定された。イブルチニブは 2013 年 11 月に accelerated approval process (subpart H)のもと「Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy」の適応で FDA より承認（accelerated approval）された。欧州では 2013 年 10 月に承認申請が行われ，2014 年 10 月に「treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL)」の効能・効果で承認された。

また，米国及び欧州では，再発又は難治性の MCL 患者に対する，イブルチニブの有効性及び安全性プロファイルを検討する試験として，PCI-32765MCL2001 試験（以下，MCL2001 試験）を実施している。MCL2001 試験は，1 レジメン以上のリツキシマブ併用の化学療法を受けており，少なくとも 2 サイクル以上のボルテゾミブ治療後に疾患進行が認められた MCL 患者を対象とした多施設共同，単群，第 II 相試験である。更に欧州等では，ランダム化比較試験として，1 レジメン以上のリツキシマブ併用の化学療法を受けた再発又は難治性 MCL 患者を対象に，イブルチニブとテムシロリムスの有効性及び安全性を比較するランダム化，実薬対照，非盲検，多施設共同，第 III 相試験である PCI-32765MCL3001 試験（以下，MCL3001 試験）を実施した。なお，初発の MCL 患者に対するランダム化比較試験として，ベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）とイブルチニブ又はプラセボを併用する，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，多施設共同，第 III 相国際共同試験である PCI-32765MCL3002 試験を実施中である。

2.5.1.4.2　国内での臨床開発

国内では，日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者（MCL 患者を含む）を対象とし，イブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する目的で実施した，多施設共同，非盲検，非ランダム化用量漸増の第 I 相試験である PCI-32765JPN-101 試験（以下，JPN-101 試験）[35)] で日本人患者の 560 mg/日の忍容性を確認した。医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言に基づき（2.5.1.4.4 参照），日本人の再発又は難治性 MCL 患者を対象とした，多施設共同，単群の第 II 相試験である PCI-32765MCL2002 試験（以下，MCL2002 試験）を実施した。MCL2002 試験は，イブルチニブ 560 mg/日を連日投与したときの ORR（CR＋PR）を，独立評価委員会（IRC）の判定によって評価することを主要目的とし，イブルチニブの有効性及び安全性を確認した。

なお，初発の MCL 患者に対しては，PCI-32765MCL3002 試験（2.5.1.4.1 参照）を国内でも実施中である。

2.5.1.4.3　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 4 試験及び参考資料 1 試験，計 5 試験で構成した（表 2.5.1-2）。評価資料 4 試験の内訳は，日本人の再発又は難治性 MCL 患者の有効性及び安全性を評価した第 II 相試験（MCL2002 試験），海外の再発又は難治性 MCL 患者の有効性及び安全性を評価した第 II 相試験（1104 試験），テムシロリムス（MCL に対しては国内未承認）を対照薬としたランダム化第 III 相試験（MCL3001 試験），健康被験者を対象に心再分極に対する作用，安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験（PCI-32765CLL1007 試験，以下 CLL1007 試験）である。参考資料 1 試験の内訳は，ボルテゾミブ治療中又は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 相試験である。各試験のデザイン等は【2.7.3.1.1】に詳述した。

表 2.5.1-2 申請パッケージに含めた臨床試験の一覧

試験番号 （試験の相） [添付資料番号]	試験デザイン/対象集団/治験薬	主な評価項目	被験者数	評価/参考
PCI32765MCL2002 （第 II 相） [5.3.5.2.1]	非ランダム化，非盲検，多施設共同 再発又は難治性の MCL 患者 560 mg/日を連日経口投与	有効性，安全性，薬物動態	全投与集団：16 例 抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団：16 例	評価資料
PCYC-1104-CA （第 II 相） [5.3.5.2.2]	非ランダム化，非盲検，多施設共同 再発又は難治性 MCL 患者 560 mg/日を連日経口投与	有効性，安全性	全投与集団：111 例	評価資料
PCI-32765MCL3001 （第 III 相） [5.3.5.1.1]	ランダム化，非盲検，多施設共同 1 レジメン以上の前治療を受けた再発又は難治性の MCL 患者 イブルチニブ群 ：21 日間を 1 サイクルとし，560 mg を連日経口投与 テムシロリムス群 ：21 日間を 1 サイクルとし，最初のサイクルは 175 mg，以降は 75 mg の用量で Day 1，8，15 に静脈内投与	有効性，安全性	ITT 集団：280 例 －イブルチニブ群：139 例 －テムシロリムス群：141 例 安全性解析対象集団：278 例 －イブルチニブ群：139 例 －テムシロリムス群：139 例	評価資料

試験番号 （試験の相） [添付資料番号]	試験デザイン/対象集団/治験薬	主な評価項目	被験者数	評価/参考
PCI-32765MCL2001 （第 II 相） [5.3.5.2.3]	非ランダム化，非盲検，多施設共同，ボルテゾミブ治療後に疾患進行が認められた MCL 患者 560 mg/日を連日経口投与	有効性，安全性	全投与集団：120 例 抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団：110 例	参考資料
PCI-32765CLL1007 （第 I 相） [5.3.4.1.1]	**Part 1:** 非盲検，単施設，2 期，逐次試験 840 mg 又は 1680 mg を単回投与 **Part 2:** ランダム化，プラセボ，及び実薬対照，二重盲検，単回投与，4 期クロスオーバー試験 イブルチニブ 1680 mg，イブルチニブ 840 mg，プラセボ及びモキシフロキサシンを，ランダム化された投与順序でそれぞれ単回投与	安全性，薬物動態，薬力学	**Part 1：** 投与例数： 8 例 **Part 2：** 投与例数：20 例 Part 2 は早期中止した。	評価資料

MCL = mantle cell lymphoma; PK = pharmacokinetics

2.5.1.4.4　規制当局によるガイダンス及び助言

国内における再発又は難治性の MCL に対するイブルチニブの開発に際し， PMDA と，[redacted]を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。本相談では，再発又は難治性の MCL の適応取得を目的としたイブルチニブの承認申請にあたり，[redacted]について相談した。[redacted]で得た「[redacted]」との助言に基づき，日本人の再発又は難治性 MCL 患者を対象とした臨床試験として MCL2002 試験を計画した。なお，対面助言の議事録は【1.13.2-1 治験相談記録（案）参照】に添付した。

また，イブルチニブは国内での MCL に対する未充足医療ニーズを満たし，医療上の必要性が高いと判断されたため，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に希少疾病用医薬品指定の申込みを行い，2014 年 6 月 11 日に指定された。

参考文献

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

2） Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, Darzentas N, et al. Is there a role for antigen selection in mantle cell lymphoma? Immunogenetic support from a series of 807 cases. Blood. 2011;118(11):3088-95.

3） Rinaldi A, Kwee I, Taborelli M, et al. Genomic and expression profiling identifies the B-cell associated tyrosine kinase Syk as a possible therapeutic target in mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2006;132(3):303-16.

4） Ponader S, Balasubramanian S, Pham LV, et al. Activity of Bruton’s tyrosine kinase (Btk) inhibitor PCI-32765 in mantle cell lymphoma (MCL) identifies Btk as a novel therapeutic target. 53rd ASH Annual Meeting San Diego, CA 10-13 Dec 2011. Abstract 3688.

5） Chang BY, Francesco M, Magadala P, et al. Egress of CD19+CD5+ cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor, PCI-32765, in mantle cell lymphoma patients. 53rd ASH Annual Meeting San Diego, CA 10-13 Dec 2011. Abstract 954.

6） Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. Semin Cancer Biol. 2011;21(5):293-8

7） Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W. Mantle cell lymphoma: Established therapeutic options and future directions. Ann Hematol. 2004;83:71-7.

8） Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence Trends of Mantle Cell Lymphoma in the United States Between 1992 and 2004. Cancer. 2008;113(4):791-8.

9） Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76.

10） Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. Br J Haematol. 2005;131:29-38.

11） 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年販 [homepage on the Internet]. 日本血液学会. 4 マントル細胞リンパ腫（Mantle cell lymphoma：MCL）. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_4.html#soron

12） Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo–purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008;112(7):2687-93

13） Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC

+ autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol. 2012;158(3):355-62.

14） Goy A. Are we improving the survival of patients with mantle cell lymphoma: if so, what is the explanation? Leuk Lymphoma. 2011;52(10):1828-30.

15） Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005; 23(9):1984-92.

16） Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol. 2005; 23(28):7013-23.

17） Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 1998; 16(12):3803-9.

18） Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013; 381:1203–10.

19） Witzig TE. Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(26):6409-14.

20） Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2011;29(6):690-7.

21） Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24(30):4867-74.

22） Ogura M. Current treatment strategy and new agents in mantle cell lymphoma. Int J Hematol. 2010; 92(1):25-32.

23） National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin’s Lymphomas, Version 1.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Accessed 01 Dec, 2015.

24） Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(23):3822-9.

25） トレアキシン®点滴静注用 100 mg　添付文書（第 4 版　2014 年 11 月改訂）

26） Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2010; 101(9): 2059-64.

27） Sarris AH, Phan A, Goy A, et al. Irinotecan in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphomas. Indications of activity in a phase II trial. Oncology (Williston Park). 2002;16 (8 Suppl 7):27-31.

28） Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, et al. Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24(1):174-80.

29） Wang M, Oki Y, Pro B, et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27(31):5213-8.

30） Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood. 1998;92(6):1927-32.

31） Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2000;18(2):317-24.

32） Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. Cancer. 2008;113(1):108-16.

33） Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, et al. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. Int J Hematol. 2004; 80(3):267-77.

34） Clinical Study Report PCYC-04753 (Final report). Phase I Dose-Escalation Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Recurrent B-Cell Lymphom. Pharmacyclics, Inc. (27 February 2013)

35） Clinical Study Report PCI-32765-JPN-101 (Interim report). A Phase 1 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Subjects With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. Janssen Pharmaceutical K.K. (20 October 2014)

36） Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 (Supplement 3): iii83–iii92.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

イブルチニブ（PCI-32765 及び JNJ-54179060）について「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に対する適応を追加承認申請するにあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

本申請に含む臨床試験で使用した製剤及び分析法は，「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）」に対する適応（2016 年 3 月承認）の承認申請（初回申請）時に提出したものと同一である。

現在国内において承認されている市販用製剤は，140 mg のイブルチニブを含有する 0 号硬カプセル剤である。本薬の開発の初期段階では，[redacted]（[redacted] 社）で 40, 140 及び 200 mg カプセルを製造し，初期の海外臨床試験で使用した。その後，製造を [redacted] 社から [redacted]（[redacted] 社）に移管した。[redacted] 社では 140 mg カプセル剤のみを製造しており，当該カプセル剤を臨床試験用製剤及び市販用製剤として使用している。[redacted] 社製剤と [redacted] 社製剤のロット分析結果及び溶出プロファイルに差異は認められず，両製剤の同等性が示された。同様に，[redacted] 社で製造した臨床試験用製剤と市販用製剤についても，両製剤の同等性が示された。本申請に含む臨床試験では，[redacted] 社及び [redacted] 社で製造した 140 mg カプセルを使用した。【2.7.1.1.1 参照】

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

イブルチニブ（PCI-32765 及び JNJ-54179060）について「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に対する適応を追加承認申請するにあたり，表 2.5.3-1 に示す臨床試験で薬物動態を評価した。各試験の概要については【2.7.6】に示す。

薬物動態を評価したいずれの試験においても血漿試料を採取し，血漿中イブルチニブ及びそのジヒドロジオール代謝物 PCI-45227（M37）濃度を測定した。得られた血漿中濃度データは，ノンコンパートメント法又は母集団薬物動態解析法により解析した。

なお，国内試験を対象とした母集団薬物動態解析は，初回申請で提出した PCI-32765-JPN-101（JPN-101）試験より得られた血漿中濃度データを含めて実施した。海外試験を対象とした母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析は，初回申請で提出した PCYC-04753（04753）試験，PCYC-1102-CA（1102）試験，及び PCYC-1112-CA（1112）試験，並びに初回申請及び本申請には含まれない PCYC-1117-CA（1117）試験，PCYC-1115-CA（1115）試験，及び PCI-32765CLL3001（CLL3001）試験より得られた血漿中濃度データを含めて実施した。

表 2.5.3-1 本申請に含む臨床試験の一覧

実施場所	相	試験番号	試験の主目的	対象被験者	N[a]	用量（mg）	治験総括報告書添付場所
国内	II	PCI-32765MCL2002	有効性	日本人 MCL 患者	16	560	評価資料 5.3.5.2.1
海外	I	PCI-32765CLL1007	Part 1：安全性及び忍容性 Part 2：Thorough QT	外国人健康被験者	Part 1：8 Part 2：20[b]	840/1680	評価資料 5.3.4.1.1
海外	II	PCYC-1104-CA	有効性	外国人 MCL 患者	48	560	評価資料 5.3.5.2.2-1 5.3.5.2.2-2
海外	II	PCI-32765MCL2001	有効性	外国人 MCL 患者	119	560	参考資料 5.3.5.2.3-1 5.3.5.2.3-2
海外	III	PCI-32765MCL3001	有効性	外国人 MCL 患者	135[c]	560	評価資料 5.3.5.1.1

MCL：マントル細胞リンパ腫
[a] 薬物動態解析対象集団
[b] 全投与集団
[c] イブルチニブ投与群

2.5.3.1　薬物動態特性

本項は，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）に対する適応（2016 年 3 月承認）の承認申請（初回申請）時以降に得られたヒト生体試料を用いた試験，及び本申請に含む臨床試験で実施した薬物動態評価に基づき記載する。

2.5.3.1.1 単回及び反復経口投与時の薬物動態

イブルチニブの吸収は速やかであり，その後速やかに消失した。ばらつきは大きかったものの，定常状態の最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）は，単回投与後に比べて増加した。日本人の例数は限られていたが，イブルチニブ 560 mg/日を投与したときの日本人の C_{max} 及び AUC_{24} の分布は外国人の分布の範囲内であり，日本人と外国人のイブルチニブの薬物動態に明確な差異は認められなかった。【2.7.2.3.1.1 参照】

2.5.3.1.2 用量比例性

用量比例性を評価する正式な試験は実施していないが，イブルチニブ 70～840 mg を投与したときのイブルチニブの曝露量に非線形性は認められなかった。840 mg 及び 1680 mg のイブルチニブを単回投与したとき，C_{max} はおおむね用量に比例して増加したが，AUC は用量比例性をわずかに上回った。【2.7.2.3.1.2 参照】

2.5.3.1.3 分布

In vitro 試験より，イブルチニブは，有機カチオントランスポーター（OCT）2 を除き，P-糖たん白質（P-gp）及びその他のトランスポーターの基質ではないことが示された。また，代謝物 M21 は，乳がん耐性たん白質（BCRP），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，及び OATP1B3 の基質であることが示された。【2.7.2.1.1.3 参照】

2.5.3.1.4 代謝

臨床試験（用量 560 mg/日）で得られた血漿試料を用いた代謝物の濃度推移の検討により，代謝物 M21，M23，M25，M34 及び M37 が定常状態における血漿中の重要な代謝物であることが示された。【2.7.2.1.1.1 参照】

2.5.3.2 内因性要因の影響

海外臨床試験 9 試験（04753 試験，1102 試験，1104 試験，1117 試験，MCL2001 試験，MCL3001 試験，1112 試験，1115 試験，及び CLL3001 試験）を対象とした母集団薬物動態解析において，種々の内因性要因（年齢，性別，体重，肝機能障害，腎機能障害等）がイブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果，年齢が相対的バイオアベイラビリティ（F1）に有意な影響を及ぼす共変量として同定され，67 歳（解析対象集団の中央値）に比べたときの AUC は，81 歳では 14%増加，49 歳では 20%減少することが推定された。【2.7.2.3.2.1 参照】

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした PCI-32765CLL1006 試験において，肝機能障害の悪化に伴い，イブルチニブの曝露量及び非結合型分率が増加することが示された。【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.7.2.3.3.4 参照】

人種/民族の影響について，日本人及び外国人被験者から得られた薬物動態パラメータ，並びに国内試験を対象とした母集団薬物動態解析の結果から，日本人と外国人の薬物動態に差異はないと考えられた。【2.7.2.3.2.6 参照】

2.5.3.3 外因性要因の影響

2.5.3.3.1 薬物相互作用

2.5.3.3.1.1 他の薬剤がイブルチニブの薬物動態に及ぼす影響

イブルチニブは，チトクローム P450（CYP）3A によりほぼ完全に代謝されることから，CYP3A の阻害剤又は誘導剤との併用により相互作用が生じる可能性がある。【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.7.2.3.5.1 (1) 参照】

海外試験を対象とした母集団薬物動態解析において，中程度及び強力な CYP3A 阻害薬の併用は，イブルチニブの血漿中曝露量を母集団平均で 59%増加させることが推定された。【2.7.2.3.3.1 (1) 1) 参照】

また，*in vitro* 試験より，イブルチニブは OCT2 の基質であること，並びに代謝物 M21 は BCRP，OATP1B1，及び OATP1B3 の基質であることが示された。【2.7.2.3.3.1 (1) 2) 参照】

2.5.3.3.1.2 イブルチニブが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験及び生理学的薬物動態（PBPK）モデルによるシミュレーションの結果から，イブルチニブ並びに代謝物 M21，M23，M25，M34 及び M37 が，CYP で代謝される薬剤の薬物動態に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。【2.7.2.3.3.1 (2)参照】

イブルチニブが臨床曝露量で全身循環性の P-gp 及び多剤耐性関連たん白質（MRP）1 を阻害する可能性は低いものの，全身循環性の BCRP を阻害する可能性は否定することができない。イブルチニブは消化管の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性があるが，その阻害の程度は顕著ではないと考えられた。また，*in vitro* 試験において，代謝物 M21 は BCRP 及び MRP1 に対する阻害活性を示し，カットオフ基準に基づく考察から，臨床曝露量で全身循環性の BCRP 及び MRP1 を阻害する可能性が示唆された。【2.7.2.3.3.1 (2)参照】

2.5.3.4 薬物動態－薬力学及び曝露量－反応関係

2.5.3.4.1 有効性

海外臨床試験 9 試験（04753 試験，1102 試験，1104 試験，1117 試験，MCL2001 試験，MCL3001 試験，1112 試験，1115 試験，及び CLL3001 試験）を対象に，有効性の指標として tumor response を用いて母集団薬物動態解析［2.5.3.2 参照］で推定されたイブルチニブの曝露量［定常状態における AUC（AUC_{ss}）］との相関を評価した結果，意義のある相関は認められなかった。【2.7.2.2.2.2 (1) 参照】

2.5.3.4.2 安全性

2.5.3.4.2.1 QT/QTc 間隔

イブルチニブ 840 及び 1680 mg を単回投与したときの QT/QTc 間隔及び心電図形態学に及ぼす影響を評価した。試験が途中で中止されたために評価対象例数は計画よりも少なかったものの，いずれのイブルチニブ用量においても，最小二乗平均 ΔΔQTc（イブルチニブ及びモキシフロキ

サシンを投与したときの QTcP 間隔［試験固有の補正係数（power）を用い QT と RR の相関を補正した QTc 間隔］のベースラインからの変化量のプラセボとの差）の 90%信頼区間（CI）の上限は 10 msec 未満であり，イブルチニブには QTc 間隔を延長する作用はないと考えられた。【2.7.2.2.2.1 (1) 参照】

ΔΔQTc と薬物濃度の相関を検討した結果，負の相関が認められ，血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 濃度が 100 ng/mL 増加すると，ΔΔQTcP がそれぞれおよそ 0.8 msec 減少することが推定された。また，ΔΔPR と薬物濃度の相関を検討した結果，正の相関が認められ，血漿中イブルチニブ及び PCI-45227 濃度が 100 ng/mL 増加すると，ΔΔPR がそれぞれおよそ 0.8 及び 1.4 msec 増加することが推定された。イブルチニブ投与群で認められた QTc 間隔の短縮及び PR 間隔の延長は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた。【2.7.2.2.2.1 (1) 参照】

2.5.3.4.2.2 出血事象，心房細動，好中球減少，肝機能検査値異常，及び感染症

初期の海外臨床試験 3 試験（04753 試験，1102 試験，及び 1104 試験）を対象に，有害事象のうち感染症及び出血事象の発現に対して，母集団薬物動態解析で推定されたイブルチニブの曝露量（AUC_{ss}）との相関を評価したところ，意義のある相関は認められなかった。【2.7.2.2.2.2 (2) 参照】

また，海外臨床試験 9 試験（04753 試験，1102 試験，1104 試験，1117 試験，MCL2001 試験，MCL3001 試験，1112 試験，1115 試験，及び CLL3001 試験）を対象に，有害事象のうち出血事象，心房細動，好中球減少及び肝機能検査値異常の発現に対して，母集団薬物動態解析で推定されたイブルチニブの曝露量（AUC_{ss}）との相関を評価したところ，AUC_{ss} の増加に伴い出血事象の発現が増加する傾向が認められた。その他の有害事象について意義のある相関は認められなかった。【2.7.2.2.2.2 (2) 参照】

2.5.3.5 臨床薬理の結論

本申請に含めた臨床試験成績より，以下の薬物動態及び薬力学的特性が確認された。

- イブルチニブ 560 mg/日を経口投与したとき，日本人と外国人のイブルチニブの曝露量に明確な差異はないと考えられた。
- 有効性及び安全性指標とイブルチニブの曝露量の相関を検討した結果，曝露量の増加に伴い，出血事象の発現が増加する傾向が認められた。その他の有効性及び安全性指標については，イブルチニブの曝露量と意義のある相関は認められなかった。
- イブルチニブには QTc 間隔を延長する作用はないと考えられた。また，イブルチニブの曝露量と QTc 間隔には負の相関が認められた。

2.5.4 有効性の概括評価

再発又は難治性 MCL に対するイブルチニブの有効性評価に用いた臨床試験を表 2.5.4-1 に示す。

イブルチニブの再発又は難治性 MCL に対する有効性は，再発又は難治性 MCL 患者を対象とした国内外 4 試験で評価した。このうち日本人の再発又は難治性 MCL 患者を組み入れた国内第 II 相試験（MCL2002 試験），海外の再発又は難治性 MCL 患者を組み入れた海外第 II 相試験（1104 試験）及び MCL に対して国内未承認であるテムシロリムスを対照薬としたランダム化第 III 相試験（MCL3001 試験）を評価資料とした。また，ボルテゾミブ治療中又は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（MCL2001 試験）を参考資料とした。なお，試験が完了している 1104 試験，及び MCL2001 試験では，特に断らない限り主要解析時の結果を記載した。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験

実施地域	試験の相	試験番号	有効性評価に用いたデータカットオフ日		評価/参考資料	資料番号
国内	第 II 相	PCI-32765MCL2002	主要解析に用いたデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	継続中	評価	5.3.5.2.1
海外	第 II 相	PCYC-1104-CA [a]	主要解析に用いたデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了	評価	5.3.5.2.2-1
			最終解析に用いたデータカットオフ日：2014 年 3 月[redacted]日			5.3.5.2.2-2
	第 III 相	PCI-32765MCL3001	主要解析に用いたデータカットオフ日：2015 年 4 月 22 日	継続中	評価	5.3.5.1.1
	第 II 相	PCI-32765MCL2001 [a]	主要解析に用いたデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了	参考	5.3.5.2.3-1
			最終解析に用いたデータカットオフ日：2015 年 5 月[redacted]日			5.3.5.2.3-2

a 有効性は，主要解析時の結果を記載した。

2.5.4.1 試験対象集団

いずれの試験も以下に示す再発又は難治性の MCL 患者を対象とした。

- MCL2002 試験：1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を実施した後に疾患進行が認められた再発又は難治性の MCL 患者
- 1104 試験：1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を実施した後の再発又は難治性の MCL 患者
- MCL3001 試験：1 レジメン以上の前治療を受けた再発又は難治性の MCL 患者
- MCL2001 試験：ボルテゾミブ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

有効性評価に用いた 4 試験の主たる有効性解析対象集団を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 本申請で用いた各試験での主たる有効性解析対象集団

試験番号	主たる有効性解析対象集団	定義
PCI-32765MCL2002	抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団	イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な腫瘍評価[a]を 1 回以上実施したすべての被験者
PCYC-1104-CA	全投与集団	イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者
PCI-32765MCL3001	ITT 集団	ランダム化されたすべての被験者
PCI-32765MCL2001	抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団（主要評価項目）	イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な腫瘍評価[a]を 1 回以上実施したすべての被験者
	全投与集団（副次評価項目）	イブルチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者

MCL：マントル細胞リンパ腫，ITT：intent-to-treat
[a] 適切な腫瘍評価とは，疾患進行の有無を正確に示す十分な証拠があることとした。疾患進行による死亡が認められた被験者は適切な腫瘍評価が実施されたとみなした。

2.5.4.1.1　国内第 II 相試験（MCL2002 試験）

【2.7.3.1.1(1)，2.7.3.2.1，2.7.3.3.1.2 (1)参照】

MCL2002 試験の主な選択基準は，病理学的に（中央病理診断医により）cyclin D1 の共発現又は t(11;14) 転座により MCL と確定診断されており，コンピュータ断層撮影（CT）による断面画像にて直交する二方向の測定可能な病変を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 で，1 レジメン以上 5 レジメン以下の MCL に対する治療歴を有していることとした。被験者は，直近の治療レジメンで少なくとも PR に達しなかった，又は当該治療後に疾患進行が認められていることとした。

MCL2002 試験には 16 例の患者が登録され，全例が治験薬を 1 回以上投与された。 MCL2002 試験の全投与集団 16 例の年齢の中央値（範囲）は 72.0（55～83）歳であり，被験者の 75.0%が 65 歳以上であった。性別では男性（75.0%）の被験者が多く【2.7.3.3.1.2 (1)参照】，試験全体では MCL の疫学データとおおむね一致していた[1)]。ベースライン時の MCL の初回診断からの期間の中央値（範囲）は 50.64（9.7～118.0）カ月で，マントル細胞リンパ腫国際予後指標（MIPI）簡略版のスコアが Intermediate 又は High risk の被験者の割合は 75.0%（12 例）であった。このうち High risk の被験者の割合は 18.8%（3 例）であった。Ann Arbor 分類 III 期が 18.8%，IV 期が 75.0%であり，大多数が進行期であった。また，長径が 10 cm 以上の bulky disease を有していた被験者の割合は 6.3%であり，ECOG PS は全例で 0 又は 1 であった【2.7.3.3.1.2(1)参照】。

すべての被験者が MCL2002 試験の選択基準に適合し，1 レジメン以上の MCL に対する治療を受けていた。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2.5（1～4）レジメンであった。試験参加前の直近の療法で PR 以上に達しなかったと定義される難治性疾患を有する被験者の割合は 25.0%（4 例）であった【2.7.3.3.1.2 (1)参照】。また，前治療でベンダムスチンを施行された被験者は 8 例であった【5.3.5.2.1 CSR TSIDEM08 p119】。

2.5.4.1.2 海外第 II 相試験（1104 試験）

【2.7.3.1.1(2)，2.7.3.2.2，2.7.3.3.1.2(2)参照】

1104 試験の主な選択基準は，病理学的に cyclin D1 の共発現又は t(11;14) 転座により MCL と確定診断されており，CT による断面画像にて直交する二方向の測定可能な病変を有し，ECOG PS が 2 以下であり，1 レジメン以上 5 レジメン以下の MCL に対する治療歴を有していることとした。被験者は，直近の治療レジメンで少なくとも PR に達しなかった，又は当該治療後に疾患進行が認められていることとした。

1104 試験の全投与集団 111 例の年齢の中央値（範囲）は 68.0（40.0～84.0）歳であり，被験者の 63.1%が 65 歳以上であった。性別では男性（76.6%），人種では白人（91.9%）の被験者が多く，試験全体では MCL の疫学データと一致していた[1)]。ベースライン時の MCL の初回診断からの期間の中央値（範囲）は 42.3（2.5～223）カ月で， MIPI 簡略版のスコアが Intermediate 又は High risk の被験者の割合は 86.5%（96 例）であり，このうち High risk の被験者の割合は 48.6%（54 例）であった。骨髄浸潤又は節外病変が認められていることと定義される進行性疾患を有する被験者の割合は 72.1%（80 例），ベースライン時に 10 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は 8.1%（9 例），ECOG PS が 0 又は 1 の被験者の割合は 89.2%（99 例）であった【2.7.3.3.1.2(2)参照】。

前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1.0～5.0）レジメンで，約半数の被験者（45.0%, 50 例）が試験参加前の最後の療法で PR 以上に達しなかったと定義される難治性疾患を有していた。

2.5.4.1.3 海外第 III 相試験（MCL3001 試験）

【2.7.3.1.1(3)，2.7.3.2.3，2.7.3.3.1.2(3)参照】

MCL3001 試験の主な選択基準は， 1 レジメン以上のリツキシマブ併用の化学療法を受けた再発又は難治性の MCL 患者を対象とし，18 歳以上で，再発又は疾患進行が認められ，ECOG PS が 0 又は 1 であり，少なくとも 1 カ所の測定可能病変を有していることとした。

Intent-to-treat（ITT）集団 280 例の年齢の中央値（範囲）は 68.0（34～88）歳であり，被験者の 61.8%が 65 歳以上であった。性別では男性（74.3%），人種では白人（87.1%）の被験者が多かった。多くの被験者（82.9%）が Stage IV であった。ベースライン時における MCL の初回診断からの期間の中央値（範囲）は 42.56（2.7～298.7）カ月であった。MIPI 簡略版のスコアが Intermediate 又は High risk であった被験者の割合は 69.3%であり，このうち High risk の被験者の割合は 21.4%であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～9）レジメンであった。

人口統計学的特性は対象とする患者集団を反映しており，イブルチニブ群とテムシロリムス群の被験者間でおおむね同様であった。

2.5.4.1.4 海外第 II 相試験（MCL2001 試験）

【2.7.3.1.1(4)，2.7.3.2.4，2.7.3.3.1.2(4)参照】

MCL2001 試験の主な選択基準は，ボルテゾミブ治療中又は治療後に疾患進行が認められた MCL 患者を対象とし，18 歳以上で，中央判定により病理学的に MCL と確定診断され，CT による測定可能病変を有し，1 レジメン以上のリツキシマブ併用の化学療法を受けており，少なくとも 2 サイクル以上のボルテゾミブ治療後（単剤又は併用投与）に改訂版「悪性リンパ腫効果判定規準」[2)] に基づき疾患進行が認められ，ECOG PS が 2 以下の患者であることとした。

全投与集団 120 例の年齢の中央値（範囲）は 67.5 歳（35～85 歳）であり，被験者の 62.5%が 65 歳以上であった。性別では男性（86.7%），人種では白人（94.2%）の被験者が多かった。多くの被験者（77.5%）が Stage IV であった。ベースライン時における MCL の初回診断からの期間の中央値（範囲）は 43.94（6.8～189.6）カ月であった。MIPI 簡略版のスコアが Intermediate 又は High risk であった被験者の割合は 76.3%であり，High risk であった被験者の割合は 28.0%であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は 2.00（1.0～8.0）レジメンであった。

2.5.4.2 試験デザイン及び統計手法

2.5.4.2.1 用法・用量

1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験で検討したイブルチニブ 560 mg の 1 日投与量は，第 I 相試験である 04753 試験の薬力学，薬物動態及び臨床の結果を考慮して設定した。

国内の MCL2002 試験のイブルチニブの用法用量は，当該試験開始時点で得られていた 1104 試験でイブルチニブ 560 mg/日投与により ORR が 67.6%と高かったこと，及び国内の用量漸増試験である JPN-101 試験の結果から決定した。これらの用法・用量の設定は【2.5.6.3】に詳述した。

2.5.4.2.2 試験デザイン

2.5.4.2.2.1 MCL2002 試験

MCL2002 試験は，再発又は難治性の MCL 患者を対象とした多施設共同，単群，第 II 相試験である。本試験の目的は，1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を実施した後に疾患進行が認められた再発又は難治性の MCL 患者を対象に，イブルチニブ単剤治療による有効性及び安全性を評価し，さらにイブルチニブの薬物動態を探索的に検討することであった。

疾患進行，又は CR 到達後の再発，耐容不能な毒性の発現，又は試験終了のいずれか早い時点まで，28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回，イブルチニブ 560 mg を経口投与した。

なお，主要解析では，すべての被験者が Cycle 7 Day 1 の評価を完了した時点（又は Cycle 7 Day 1 の評価前に投与中止となった場合はその時点）をデータカットオフ日とすることとした。

2.5.4.2.2.2 1104 試験

1104 試験は，病理学的に MCL と診断され 1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を受けた後に再発した患者を対象とした，第 II 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同試験である。本試験

の目的は，ボルテゾミブ既治療の MCL 患者，及びボルテゾミブ未治療の MCL 患者に層別化し，イブルチニブの有効性及び安全性を評価することであった。

疾患進行，耐容不能な毒性の発現，又は長期継続試験への参加のいずれか早い時点まで，28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回，イブルチニブ 560 mg を経口投与した。

なお，主要解析では，最後に試験に組み入れられた被験者が投与 9 カ月後の評価を完了した時点をデータカットオフ日とすることとした。

2.5.4.2.2.3 MCL3001 試験

MCL3001 試験は，1 レジメン以上の前治療を受けた再発又は難治性の MCL 患者を対象に，イブルチニブとテムシロリムスの有効性及び安全性を比較するランダム化，実薬対照，非盲検，多施設共同，第 III 相試験である。本試験の主要目的は，IRC 評価に基づく PFS であった。主な副次目的は， ORR，OS，1 年 OS 率，奏効持続期間（DOR），安全性，及び薬物動態であった。

MCL3001 試験では，280 例の被験者をイブルチニブ群又はテムシロリムス群に 1:1 の比でランダムに割り付けた。割付けにあたって，前治療数（1 又は 2 レジメン vs 3 レジメン以上）及び MIPI 簡略版のスコア（low risk [0-3]; vs intermediate risk [4-5]; vs high risk [6-11]）で層別化した。

イブルチニブ群は 21 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回，経口でイブルチニブを 560 mg 投与した。テムシロリムス群は 21 日間を 1 サイクルとし，最初のサイクルは 175 mg，以降は 75 mg の用量で Day 1，8，15 に静脈内投与した。両群ともに，疾患進行，又は耐容不能な毒性の発現のいずれか早い時点まで投与を継続した。テムシロリムスの投与を受けた被験者に， IRC 判定により疾患進行が認められた場合はクロスオーバーを可能とし，疾患進行，耐容不能な毒性の発現，又は試験終了まで，21 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回，経口でイブルチニブを 560 mg 投与した。

なお，主要解析では，約 178 イベントの PFS が集積された時点をデータカットオフ日とすることとした。

2.5.4.2.2.4 MCL2001 試験

MCL2001 試験は，1 レジメン以上のリツキシマブ併用の化学療法を受けており，ボルテゾミブ治療中又は治療後に疾患進行が認められた MCL 患者を対象とした多施設共同，単群，第 II 相試験である。本試験の主要目的は，イブルチニブの IRC 評価に基づく ORR であった。主な副次目的は，イブルチニブの DOR，PFS，OS，安全性及び薬物動態を評価することであった。

疾患進行，CR 到達後の再発，耐容不能な毒性の発現，又は試験終了のいずれか早い時点まで，21 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回，経口でイブルチニブを 560 mg 投与した。

なお，主要解析では，最後に組み入れられた被験者が投与 1 年後の評価を完了した時点をデータカットオフ日とすることとした。

2.5.4.2.3　有効性の評価項目及び評価方法

各試験の有効性評価項目を表 2.5.4-3 に示す。本項では主に「本項で提示した有効性評価項目」に着目し，各試験の結果を提示した。なお，各評価項目の統計手法については，【2.7.3.1.2.3 参照】に記載した。

表 2.5.4-3 各試験の有効性評価項目

試験番号 開発の相	CSR に記載した有効性評価項目	主な有効性評価項目
PCI-32765MCL2002 第 II 相	主要評価項目：ORR[a, b] 副次評価項目：奏効到達期間[a]，DOR[a]，PFS[a]，及び腫瘍径の変化率[a]	・ ORR ・ 奏効到達期間 ・ DOR ・ PFS ・ OS
PCYC-1104-CA 第 II 相	主要評価項目：ORR[b] 副次評価項目：DOR[a, b]，奏効到達期間[b]，PFS[b]，OS，及び ECOG PS のスコア変化 探索的評価項目：ORR[a]	
PCI-32765MCL3001 第 III 相	主要評価項目：PFS[a, b] 副次評価項目：ORR[a, b]，DOR[a]，奏効到達期間[a]，OS，1 年 OS 率，後治療開始までの期間，FACT-Lym，及び EQ-5D-5L	
PCI-32765MCL2001 第 II 相	主要評価項目：ORR[a, b] 副次評価項目：奏効到達期間[a, b]，DOR[a, b]，PFS[a, b]，OS，FACT-Lym，及び EQ-5D-5L	

CSR：治験総括報告書，DOR：奏効持続期間，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，EQ：EuroQol，FACT-Lym：Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma，IRC：独立評価委員会，MCL：マントル細胞リンパ腫，ORR：全奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PS：Performance Status
[a] IRC 判定に基づく評価
[b] 治験担当医師判定に基づく評価

有効性の評価方法

有効性評価は，改訂版「悪性リンパ腫効果判定規準」[2)] に従い IRC 又は治験担当医師が実施した。

CT スキャン（禁忌でない限り造影剤を使用）を胸部，腹部，骨盤，及びその他の疾患部位（頸部など）に実施した。CR を確定するためにポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）を実施した。また，ベースライン時に消化管への浸潤が認められた被験者は CR 確定時に内視鏡検査を実施することとし，骨髄浸潤が認められた被験者は CR 確定時に骨髄生検を実施することとした。

さらに，MCL2002 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験では，CT で適切に画像化できない場合，磁気共鳴画像（MRI）を用いることとした。

(1) MCL2002 試験

MCL2002 試験では，主要解析における有効性は IRC が評価し，投与継続の判断に関わる有効性評価は治験担当医師が実施した。イブルチニブの投与開始から最初の 24 週間は 8 週ごと，その後は疾患進行，死亡，試験参加の同意撤回，又は試験終了のいずれか早い時点まで 12 週ごとに実施した。治験担当医師により判定された有効性も副次的に評価した。

(2) 1104 試験

1104 試験では，有効性評価は治験担当医師が実施した。腫瘍評価はサイクル 3，5，7 の Day 1，その後は疾患進行が認められるまで 3 サイクルごとに実施した。さらに，探索的な解析項目として放射線画像及び臨床データを含む有効性データに関して IRC による評価も行った。

(3) MCL3001 試験

MCL3001 試験では，主要評価項目に関する有効性評価は IRC が盲検下で実施した。また，治験担当医師による有効性評価も実施した。腫瘍評価は，投与開始から最初の 15 カ月間は 9 週ごと，その後は疾患進行，死亡，又はデータカットオフのいずれか早い時点まで 24 週ごとに実施した。疾患進行が認められる前に投与を中止した被験者は，疾患進行，死亡，又はデータカットオフのいずれか早い時点まで，スケジュールに従い定期的な腫瘍評価を継続した。

(4) MCL2001 試験

MCL2001 試験では，主要解析に関する有効性評価は IRC が実施した。腫瘍評価は，イブルチニブの投与開始から最初の 15 カ月間は 9 週ごと，その後は疾患進行，死亡，又は試験終了のいずれか早い時点まで 24 週ごとに実施した。疾患進行が認められた被験者に対して，9 週ごとに生存状況及び MCL の後治療に関する情報を収集した。さらに，感度分析として治験担当医師による有効性評価も実施した。

2.5.4.3 主な有効性の結果の比較

2.5.4.1.1 項及び 2.5.4.1.2 項に示したように，評価資料である MCL2002 試験及び 1104 試験に組み入れた患者の主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，市販後にイブルチニブが投与されると予想される患者集団と同様の傾向を示した。

評価資料である MCL2002 試験，1104 試験及び MCL3001 試験のイブルチニブ群，並びに参考資料とした MCL2001 試験の主な人口統計学的特性は，体重及び人種を除きおおむね同様の傾向であった。各試験の年齢の中央値は 67.0～72.0 歳の範囲で，性別では男性の被験者が多かった（71.9～86.7%）。体重の中央値は日本人を対象とした MCL2002 試験（55.30 kg）で，1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験（以下，海外 3 試験）（75.0 kg～83.5kg）と比較し低かった。試験実施地域が異なり，MCL2002 試験では全例が日本人であるが，海外 3 試験のイブルチニブを投与された被験者では白人が多かった（82.7～94.2%）。

MCL2002 試験，1104 試験， MCL3001 試験のイブルチニブ群及び MCL2001 試験の主なその他の疾患特性は，一部の項目を除きおおむね同様の傾向であった。各試験の前治療のレジメン数の中央値は 2.0～3.0 の範囲，初回診断から投与開始（又はランダム化）までの期間の中央値は 38.90～50.64 カ月，ECOG PS が 0 又は 1 の被験者が大半を占めその割合は 89.2～100%の範囲で，Ann Arbor 分類ではデータのない 1104 試験を除く 3 試験では Stage IV が最も多くその割合は 75.0～80.6%の範囲であった。一方，MIPI 簡略版のスコアで High risk であった被験者の割合は 1104 試験では 48.6%で他の 3 試験（18.8～28.0%）と比較し高かった。ベースライン時に 10 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は，MCL2002 試験の 6.3%及び 1104 試験の 8.1%で，MCL3001 試験のイブルチニブ群の 15.9%及び MCL2001 試験の 14.2%と比較し低かった。B 症状を有する被験者は MCL2002 試験にはいなかったが，B 症状を有する被験者の割合は海外 3 試験では 15.0～26.1%の範囲であった。

また，MCL2002 試験のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 6.46（2.8～8.3）カ月であり，海外 3 試験のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 1104 試験で 8.3（0.7～21.4）カ月，MCL3001 試験のイブルチニブ群で 14.39（0.0～28.2）カ月及び MCL2001 試験で 7.95（0.5～20.9）カ月であった。イブルチニブの投与期間の最大値は， MCL2002 試験で 8.3 カ月であったのに対し，海外 3 試験では 20.9～28.2 カ月と 2 年前後で長かった。MCL2002 試験ではすべての被験者の Cycle 7 Day 1 の評価完了時点でデータカットオフをすることとしており，また約 3 カ月間で全 16 例の被験者の組み入れが完了した。したがって，最後に組み入れられた被験者が投与 9 カ月又は 1 年後評価を完了した時点とした 1104 試験又は MCL2001 試験並びに約 178 イベントの PFS が集積された時点とした MCL3001 試験と比較し MCL2002 試験では投与期間が短かった。

2.5.4.3.1 全奏効率（ORR）

IRC 判定に基づく ORR を表 2.5.4-4 に示す。

国内試験で評価資料とした MCL2002 試験において，主要評価項目である IRC 判定に基づく ORR は 87.5%（14 例，90% CI：65.6-97.7）で，最良効果が CR の被験者の割合（CR 率）は 12.5%であった。MCL2002 試験の ORR の 90% CI の下限値は治験実施計画書であらかじめ設定した閾値 20%を大きく上回ったことから，イブルチニブ 560 mg/日の日本人患者に対する有効性が

認められた。また，ベースライン時からの腫瘍の二方向積和（SPD）の変化の結果から，全 16 例で SPD の減少が認められ，うち 14 例はベースライン時より最大で 50%以上減少した（図 2.5.4-1）。

海外試験で評価資料とした 1104 試験において，主要評価項目である治験担当医師判定に基づく ORR は 67.6%（75 例）で， CR 率は 20.7%であり，高い奏効が認められた。

ORR は国内 MCL2002 試験（IRC 判定に基づく ORR 87.5%）及び海外 1104 試験（治験担当医師判定に基づく ORR 67.6%）とも高かった。CR 率は国内 MCL2002 試験（12.5%）及び海外 1104 試験（20.7%）で大きな差は認められなかった。

海外のランダム化比較試験で評価資料とした MCL3001 試験では，IRC 判定に基づく ORR はイブルチニブ群の 71.9%（100/139 例）で，テムシロリムス群の 40.4%（57/141 例）に比べて有意に高く（p<0.0001），相対危険度は 1.78（95% CI: 1.43-2.23）であった。また，CR 率についても，イブルチニブ群（18.7%）でテムシロリムス群（1.4%）と比較し高かった。ORR 及び CR 率は，1104 試験（ORR:67.6%; CR 率 20.7%），MCL3001 試験（ORR:71.9%; CR 率 18.7%）及び MCL2001 試験（ORR: 62.7%; CR 率 20.9%）の，海外 3 試験を通して一貫していた。

国内 MCL2002 試験で海外 1104 試験と比較し高い傾向が認められたが，いずれの試験も CR を含む高い ORR を示し，日本人と外国人の再発又は難治性 MCL 患者におけるイブルチニブ 560 mg/日の有効性が認められた。MCL3001 試験及び MCL2001 試験の ORR 及び CR 率は 1104 試験の結果と一貫していた。以上より，日本人の再発又は難治性 MCL 患者に対してイブルチニブを投与することにより，外国人患者と同等の高い有効性が期待できると考えられる。

表 2.5.4-4 全奏効率（Overall Response Rate）- IRC 判定

	Study MCL2002	Study 1104	Study MCL3001		Study MCL2001
	Ibrutinib	**Ibrutinib**	**Ibrutinib**	Temsirolimus	**Ibrutinib**
Analysis set: ITT/ All Treated/ Response Evaluable[a]	16	111	139	141	110
Overall Response Rate[b] (CR, PR)	14 (87.5%)	76 (68.5%)[d]	100 (71.9%)	57 (40.4%)	69 (62.7%)
Relative Risk (CI)				1.78 (1.43, 2.23)	
p-value[c]				<0.0001	
Best Response					
Complete Response (CR)	2 (12.5%)	23 (20.7%)[d]	26 (18.7%)	2 (1.4%)	23 (20.9%)
Partial Response (PR)	12 (75.0%)	53 (47.7%)	74 (53.2%)	55 (39.0%)	46 (41.8%)
Stable Disease (SD)	2 (12.5%)	15 (13.5%)	15 (10.8%)	43 (30.5%)	16 (14.5%)
Progressive Disease (PD)	0	10 (9.0%)	15 (10.8%)	23 (16.3%)	25 (22.7%)
No Evidence of Disease (NED)	0	3 (2.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0
Not Evaluable	0	7 (6.3%)	7 (5.0%)	15 (10.6%)	0
Missing	0	0	0	2 (1.4%)	0

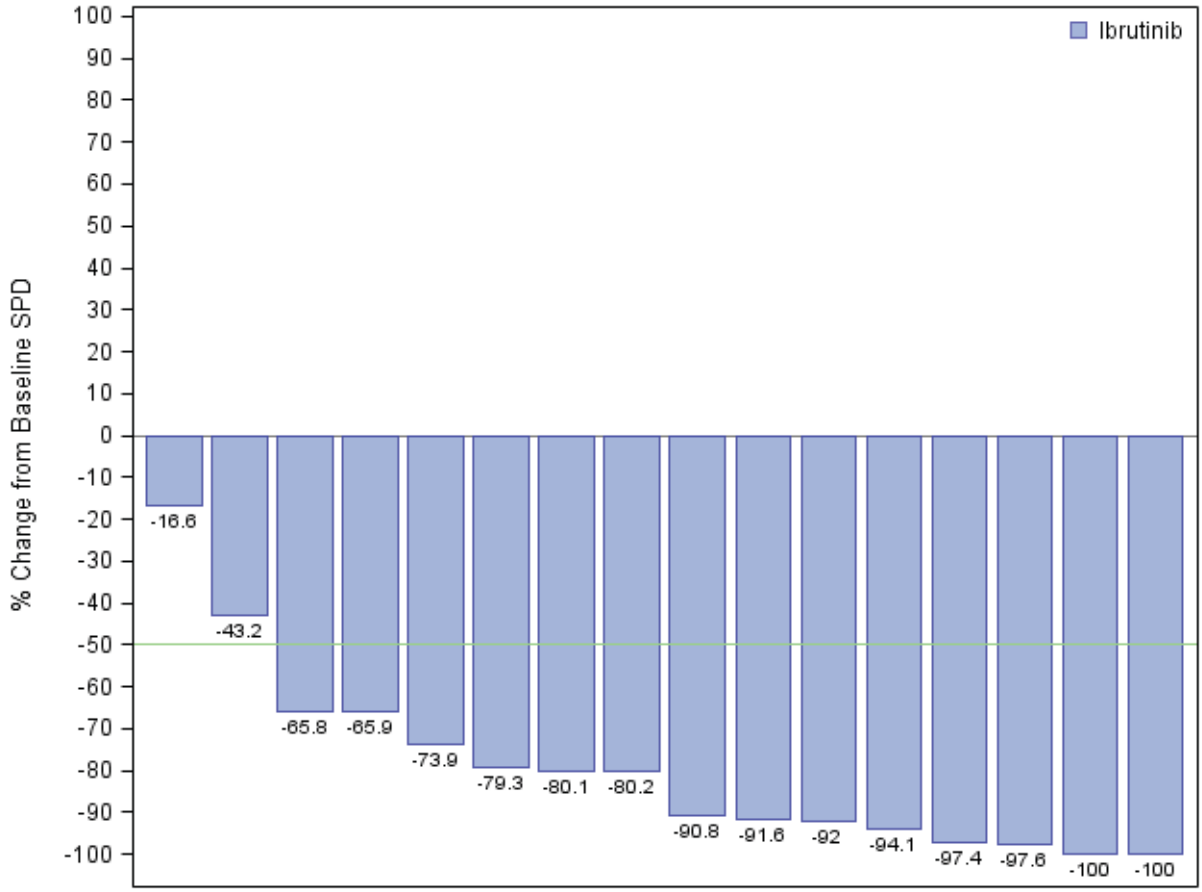
CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; ORR=overall response rate

[a] Study MCL3001 uses the ITT analysis set; Study 1104 uses the all treated analysis set; Studis MCL2002 and MCL2001 uses the response evaluable analysis set.

[b] Response rate is estimated using the crude proportion of responders based on the best overall response.

[c] Stratified Cochran Mantel-Haenszel test

[d] The primary analysis of ORR and CR rate by investigator was 67.6% and 20.7%. 【2.7.3.3.3.1 (2)】



Key: SPD=Sum of the products of the diameters.

参照元：5.3.5.2.1 MCL2002 試験 CSR Attachment GEF02

図 2.5.4-1 Waterfall for Maximum Reduction in the Sum of the Products of Diameters of Measurable Lesions by IRC; Response Evaluable Population (Study MCL2002)

2.5.4.3.2 奏効到達期間（Time to Response）及び奏効持続期間（DOR）

初回奏効到達期間及び CR 到達期間の中央値は，MCL2002 試験で 1.84 カ月及び 2.84 カ月，1104 試験で 1.9 カ月及び 5.5 カ月，MCL3001 試験で 2.15 カ月及び 6.28 カ月であり，MCL2001 試験の初回奏効到達期間は 2.07 カ月であった【2.7.3.3.3.2 参照】。国内外の試験間で初回奏効到達期間の結果はおおむね一貫しており，イブルチニブ 560 mg/日の投与により迅速な PR 以上の初回奏効が認められた。初回奏効到達期間の中央値は国内外 4 試験とも約 2 カ月であることから，奏効が認められた被験者では初回の奏効評価時点（MCL2002 試験及び 1104 試験はサイクル 3 Day 1［1 サイクルは 28 日（又は 4 週）］，MCL3001 試験及び MCL2001 試験は 9 週後）にはイブルチニブの効果が認められたといえる。CR 到達期間は国内 MCL2002 試験と比較し海外 1104 試験及び MCL3001 試験でやや長かった。これは，各試験のデータカットオフの規定の違いに基づき海外 1104 試験及び MCL3001 試験では MCL2002 試験よりも投与期間が長く（2.5.4.3 参照），海外 2 試験ではイブルチニブの投与を継続して CR に到達し CR 到達期間が長い被験者がデータに含まれていることが影響していると考えられた。また，1104 試験において，CR 率は投与開始後 2 カ月目の 3.6%から 12 カ月目には 20.7%に上昇し，最初の奏効が認められた後もイブルチニブの投与を継続することにより奏効が深くなり CR を示す患者は増加することが示された【2.7.3.5 参照】。

MCL2002 試験では，投与期間の中央値が 6.46 カ月で，IRC 判定に基づく奏効例（14 例）のうち 85.7%（12 例）の被験者を打ち切りとし，Kaplan-Meier 法を用いた DOR の中央値は推定できなかった。1104 試験では，治験担当医師判定に基づく奏効例（75 例）において Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 17.5 カ月（95% CI：15.8-NE）であった（表 2.7.3-30）。なお，奏効例 75 例のうち 32.0%（24 例）の被験者にカットオフ時点で疾患進行又は死亡が認められ，奏効が認められた残り 68.0%（51 例）を DOR の解析では打ち切りとして扱った。また，MCL3001 試験のイブルチニブ群では Kaplan-Meier 法を用いて推定した試験参加期間の中央値は 20.44 カ月で，奏効例（100 例）のうち 61.0%（61 例）の被験者が打ち切りとなり DOR は推定できなかった。MCL2001 試験では Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 14.92 カ月であった。

6 カ月 DOR 率は，MCL2002 試験で 83%，1104 試験で 74.6%，MCL3001 試験のイブルチニブ群で 83%であり国内外試験間で一貫していた。12 カ月 DOR 率は 1104 試験及び MCL3001 試験のイブルチニブ群で約 7 割（67.9%及び 69%），18 カ月 DOR 率は MCL3001 試験のイブルチニブ群で約 6 割（58%）であった。6 カ月 DOR 率は，国内 MCL2002 試験で海外 2 試験と比較し同様であったことから，日本人の再発又は難治性 MCL 患者においても海外患者と同様に半数程度の患者がイブルチニブの投与で 1 年を超える持続的な奏効が期待できると考える。

2.5.4.3.3 無増悪生存期間（PFS）

国内外 4 試験の主な PFS の結果を表 2.5.4-5 に示す。

MCL2002 試験では，抗腫瘍効果の評価可能な解析対象集団 16 例のうち 14 例（87.5%）を打ち切りとして取り扱い，PFS の中央値は推定できなかった。

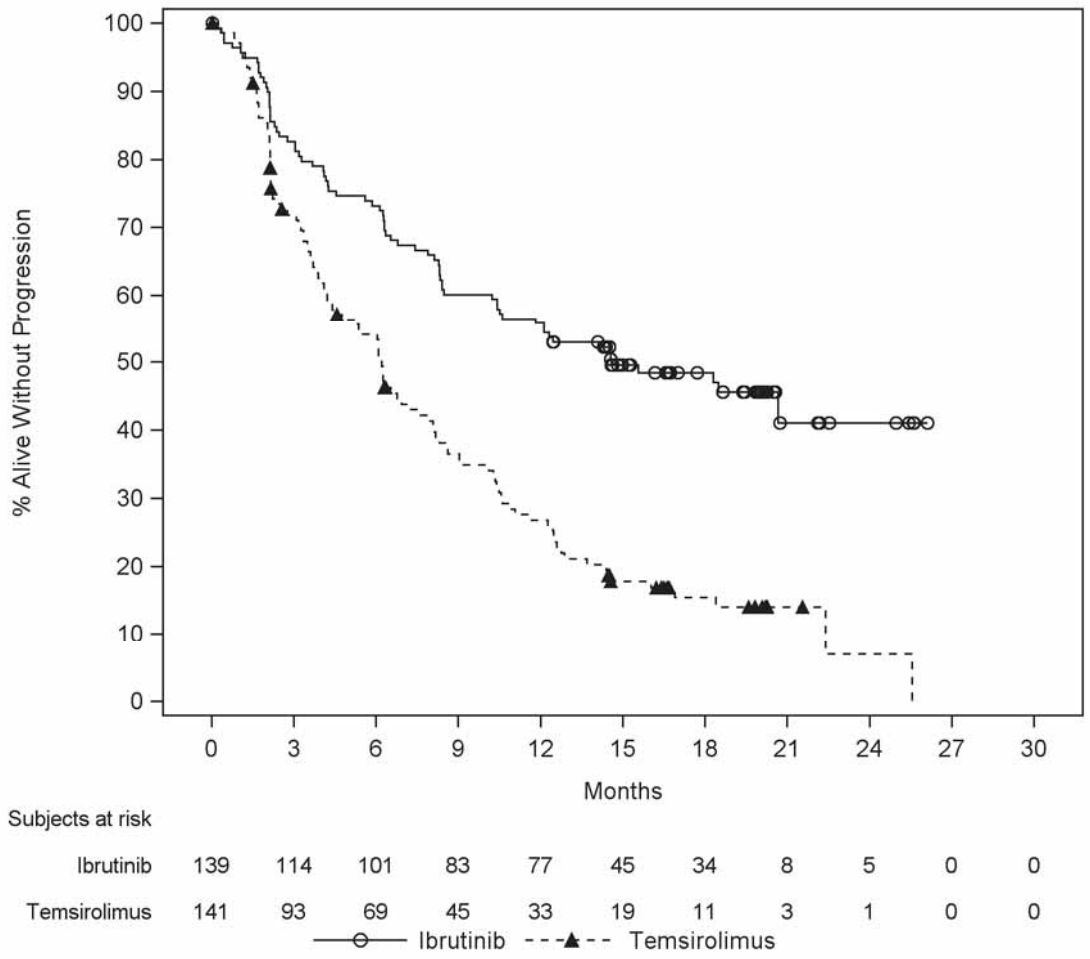
海外 3 試験の Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，1104 試験で 13.9 カ月（95% CI：7.0-NE），MCL3001 試験のイブルチニブ群で 14.6 カ月（95% CI：10.4-NE），MCL2001 試験で 10.48 カ月（95% CI：4.37-14.98）であり，海外 3 試験間で一貫していた。MCL3001 試験では IRC 評価に基づく PFS を主要評価項目とし，前治療数及び MIPI 簡略版のスコアを層別因子として層別 log-rank 検定を実施した。その結果，イブルチニブ群でテムシロリムス群と比較し統計学的に有意な PFS の延長が認められた（P<0.0001，ハザード比 0.43，95%CI：0.32-0.58）（図 2.5.4-2）。また，18 カ月 PFS 率の推定値はイブルチニブ群で 48%と推定され，テムシロリムス群の 15%よりも高かった【2.7.3.3.3.4(3)参照】。

6 カ月 PFS 率は，MCL2002 試験で 88%，1104 試験で 63%，MCL3001 試験のイブルチニブ群で 73%，MCL2001 試験で 58%と， MCL2002 試験及び MCL3001 試験のイブルチニブ群で同様の結果であったが，1104 試験及び MCL2001 試験と比較しやや高かった。海外 3 試験における 1 年 PFS 率は 47～56%と推定され，約半数の患者で 1 年以上進行が認められなかったと考えられる。なお，18 カ月 PFS 率は，1104 試験の 42%及び MCL3001 試験のイブルチニブ群の 48%で同様の結果であったが，MCL2001 試験では 26%で低かった。6 カ月 PFS 率は，国内 MCL2002 試験で海外 3 試験と比較し同等以上であることから，日本人の再発又は難治性 MCL 患者においても海外患者と同様に半数程度の患者がイブルチニブの投与により 1 年を超えて疾患進行せずに生存を期待できると考える。

表 2.5.4-5 無増悪生存期間（PFS）

	Study MCL2002	Study 1104	Study MCL3001		Study MCL2001
	Ibrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib	Temsirolimus	Ibrutinib
Progression-free Survival per IRC[a]					
Analysis set: ITT/All Treated/Response Evaluable [b]	16	111	139	141	120
Events	2 (12.5%)	57 (51.4%)	73 (52.5%)	111 (78.7%)	68 (56.7%)
Median (95% CI), months	NE (NE, NE)	13.90 (7.00, NE)	14.59 (10.41, NE)	6.21 (4.21, 7.85)	10.48 (4.37, 14.98)
p-value			<0.0001		
Hazard Ratio (95% CI)			0.428 (0.316, 0.579)		
6-month progression-free survival rate (95% CI)	0.88 (0.59, 0.97)	0.63 (0.53, 0.71)	0.73 (0.65, 0.80)	0.54 (0.45, 0.62)	0.58 (0.49, 0.67)
12-month progression-free survival rate (95% CI)	-	0.51 (0.41, 0.60)	0.56 (0.47, 0.64)	0.27 (0.19, 0.35)	0.47 (0.38, 0.56)
18-month progression-free survival rate (95% CI)	-	0.42 (0.29, 0.54)	0.48 (0.40, 0.57)	0.15 (0.10, 0.23)	0.26 (0.11, 0.45)

CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable
[a] Study 1104 result is based on investigator assessment, as the primary analysis in the CSR is per investigator assessment.
[b] Study MCL2002 uses the response-evaluable analysis set, Study MCL3001 uses the ITT analysis set; Studies 1104 and MCL2001 use the all treated analysis set.



参照元：5.3.5.1.1 MCL3001 試験 CSR Figure 2

図 2.5.4-2 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival by IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set (Study PCI-32765MCL3001)

2.5.4.3.4 全生存期間（OS）

海外 3 試験の主な OS の結果を表 2.5.4-6 に示す。

MCL2002 試験では，OS の要約統計量を算出しなかった。

海外 3 試験の OS の中央値はいずれもイベント率が低かったことから推定できなかった。海外 3 試験の 18 カ月 OS 率は，いずれの試験でも約 6 割（1104 試験 58%，MCL3001 試験のイブルチニブ群 60%，MCL2001 試験 61%）であった。なお，Kaplan-Meier 法を用いて推定した試験参加期間の中央値は 1104 試験で 15.3 カ月，MCL3001 試験のイブルチニブ群で 20.44 カ月，MCL2001 試験で 14.92 カ月であった。

ランダム化比較試験である MCL3001 試験では，イブルチニブ群の OS の中央値は推定できず，テムシロリムス群の Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 21.3 カ月（95% CI：13.0-NE）であった。ハザード比は 0.76（95% CI： 0.53-1.09）であり，イブルチニブ投与はテムシロリムス投与に比べて死亡のリスクを 24%低下させた（p=0.1324）。

表 2.5.4-6 全生存期間（OS）

	Study 1104	Study MCL3001		Study MCL2001
	Ibrutinib	Ibrutinib	Temsirolimus	Ibrutinib
Overall Survival				
Analysis set: ITT/All Treated[a]	111	139	141	120
Deaths	41 (36.9%)	59 (42.4%)	63 (44.7%)	44 (36.7%)
Median (95% CI), months	NE (13.24, NE)	NE (18.63, NE)	21.26 (13.01, NE)	NE (18.53, NE)
p-value		0.1324		
Hazard Ratio (95% CI)		0.760 (0.531, 1.088)		
18-months overall survival rate (95% CI)	0.58 (0.47, 0.68)	0.60 (0.52, 0.68)	0.54 (0.45, 0.63)	0.61 (0.50, 0.69)

CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable,
[a] Study MCL3001 uses the ITT analysis set; Studies MCL2001 and 1104 use the all treated analysis set.

2.5.4.4　長期投与時の有効性

再発又は難治性の MCL 患者に対してイブルチニブの有効性が持続することは，1104 試験の PFS 及び OS の Kaplan-Meier 法を用いた解析結果によって裏付けられる。1104 試験の PFS 及び OS の評価では，主要解析時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）で疾患進行しないか生存していた被験者が多かった。さらに，1104 試験の PFS 及び OS の結果は，MCL3001 試験及び MCL2001 試験の結果とおおむね一貫していた。

1104 試験の主要解析時でのイブルチニブの試験参加期間の中央値は 15.3 カ月で，PFS の中央値は 13.9 カ月（95% CI：7.0～NE）であった。さらに 1104 試験のカットオフ時点で死亡した被験者の割合は 36.9%であり，OS の中央値は推定できなかった。18 カ月 OS 率は 58%であった【2.7.3.3.3.5(1)参照】。1104 試験の主要解析時のカットオフ時点でイブルチニブの治療を継続した被験者は 46 例（41.4%）であった。また，1104 試験において，CR 率は 2 カ月目の 3.6%から 12 カ月目には 20.7%に上昇し，最初の奏効が認められた後もイブルチニブの投与を継続することにより CR を示す被験者は増加し，奏効は経時的に深くなった （2.5.4.3.2 参照）。

1104 試験を含む海外 3 試験では，PFS の中央値は 10.48～14.6 カ月の範囲であり，18 カ月 PFS 率は 26～48%と推定された。また，OS に関して，試験参加期間の中央値は，1104 試験が 15.3 カ月，MCL3001 試験が 20.44 カ月（イブルチニブ群），MCL2001 試験が 14.92 カ月であったが，いずれも OS の中央値は推定できず，18 カ月 OS 率は 58～61%と推定された【2.7.3.5 参照】。

なお，1104 試験の主要解析時の有効性の結果は，その 1 年以上後に実施された最終解析時（2014 年 3 月[redacted]日カットオフ）の有効性の結果と一致しており，最終解析時の試験参加期間の中央値は 26.7 カ月で，PFS の中央値は 13.0 カ月（95% CI：7.0～17.5），OS の中央値は 22.5 (13.7, NE)であった。1104 試験の最終解析時のカットオフ時点でイブルチニブの治療を継続した被験者は 29 例（26.1%）であった。CR 率は 22.5%であった【5.3.5.2.2-2 CSR】。

MCL2001 試験においても主要解析時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）の約 1 年後に実施された最終解析時（2015 年 5 月[redacted]日カットオフ）の治験担当医師判定に基づく有効性の結果から，主要解析時と同様にイブルチニブの持続的な有効性が確認された。主要解析時から最終解析時で試験参加期間の中央値は 14.9 カ月から 26.7 カ月に延長し，治験担当医師判定に基づく CR 率は 18.2% から 24.5%に増加し経時的に奏効は深くなった。同様に，治験担当医師判定に基づく DOR

の中央値は 12.9 カ月から 21.3 カ月に延長した。主要解析時及び最終解析時で ORR 及び PFS の結果に変化はなかったが，治験担当医師判定に基づく 18 カ月 PFS 率は主要解析時から最終解析時で 21%から 38%に上昇した。最終解析時の OS の中央値は 25.4 カ月であった【5.3.5.2.3-2 CSR】。

以上の海外 3 試験の結果から，再発又は難治性の MCL 患者に対するイブルチニブの効果は深く持続的であることが示された。

国内の MCL2002 試験では事前に定めたデータカットオフの規定（2.5.4.2.2.1 参照）に基づき，投与期間の中央値は 6.46 カ月と短く，投与期間の最大値は 8.3 カ月と 1 年未満の時点でカットオフをしており，日本人の再発又は難治性 MCL 患者に対する長期投与の経験は当該試験から確認できない。しかしながら，前項までに記載したように，主要解析時のデータカットオフ時点におけるイブルチニブ投与時の有効性の結果は MCL2002 試験及び 1104 試験に総じて大きな差はなく，日本人患者でも外国人患者と同様に有効性が期待できると考えることから，日本人患者においても海外試験で認められたような長期投与による持続的な深い奏効が期待できると考える。

2.5.4.5 特別な集団における有効性（主要な有効性評価項目に対する部分集団解析）

MCL2002 試験では，最良効果が PR 又は CR に至らなかった被験者は 2 例のみでほとんどの被験者が奏効を示したこと及び被験者数を考慮し，有効性評価項目に関する部分集団解析は実施しなかった。

1104 試験では治験担当医師評価に基づく ORR についてベースラインの予後因子及び疾患特性別に部分集団解析を実施した。各部分集団の被験者数は限られているものの，治験担当医師評価に基づく ORR は，年齢，性別，地域，ボルテゾミブによる前治療，レナリドミドによる前治療，MIPI 簡略版のスコアによるリスク分類，難治性，又は芽球様細胞の組織学的所見など，臨床上の特性との関連性は認められなかった【2.7.3.3.4(1)参照】。一般的に奏効率が低い部分集団を含め，いずれの部分集団でも ORR は 57%を超えていた。

MCL3001 試験はランダム化試験であり，被験者を前治療数及び MIPI 簡略版のスコアで層別化し，イブルチニブ群又はテムシロリムス群に 1:1 の比で割り付けた。IRC 評価に基づく PFS に関して，予測した予後因子別に，ITT 集団を対象に部分集団解析を実施した。その結果，部分集団別の PFS のハザード比はすべての項目で 1 未満であり，ベースライン時の特性によらず，イブルチニブ投与はテムシロリムス投与に比べて PFS を延長することが示された【2.7.3.3.4(2)参照】。

参考文献

1） Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. Semin Cancer Biol. 2011;21(5):293-8.

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

2.5.5　安全性の概括評価

本申請で臨床的安全性の評価に用いた主要な試験を表 2.5.5-1 に示す。評価に際して，表 2.5.5-1 に示す区分の海外の再発又は難治性 MCL 患者対象試験（1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験）で，イブルチニブ 560 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 MCL 患者計 370 例のデータの併合解析（海外 3 試験併合）を実施した。併合解析に関する詳細は【2.7.4.1.1.3(2)】に示す。本申請における再発又は難治性 MCL 患者に対するイブルチニブ 560 mg/日の臨床的安全性は，国内試験（MCL2002 試験）の 16 例の結果，及び海外 3 試験併合の 370 例の結果を中心に評価した。CLL1007 試験は健康成人を対象とした，心室再分極に与える影響を評価する試験であったため，その結果を 2.5.5.5.2.1 に記載し，その他の安全性に関する結果は治験総括報告書【5.3.4.1.1 CSR】に記載した。なお，MCL3001 試験でイブルチニブの対照薬として用いたテムシロリムスの安全性データは，イブルチニブとの比較結果について臨床的安全性【2.7.4】の各項に記載し，本項では曝露期間により調整した有害事象の発現割合（exposure-adjusted incidence rate, EAIR）について 2.5.5.7.1 に記載した。

表 2.5.5-1 安全性の評価に用いた主要な臨床試験

実施地域	区分	試験番号（資料番号）	相	対象	安全性解析対象集団（例）	資料
国内	国内の再発又は難治性 MCL 患者対象試験	PCI-32765MCL2002（5.3.5.2.1）	II	再発又は難治性 MCL 患者	16	評価
海外	海外の再発又は難治性 MCL 患者対象試験	PCYC-1104-CA[*1]（5.3.5.2.2-1）	II	再発又は難治性 MCL 患者	111	評価
		PCI-32765MCL3001（5.3.5.1.1）	III	再発又は難治性 MCL 患者	139	評価
		PCI-32765MCL2001[*2]（5.3.5.2.3-1）	II	再発又は難治性 MCL 患者	120	参考
	健康成人対象試験（Thorough QT 試験）	PCI-32765CLL1007（5.3.4.1.1）	I	健康成人	28	評価

*1: 主要解析のためのデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を用いた。
*2: 主要解析のためのデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を用いた。

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1　試験対象集団の特徴

【2.7.4.1.3 参照】

MCL2002 試験でイブルチニブ 560 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 MCL 患者は計 16 例であった。年齢の中央値（範囲）は 72.0（55～83）歳で，65 歳以上の患者の割合は 75%であった。性別は男性の割合が 75.0%で男性が多かった。罹患期間の中央値（範囲）は，50.64（9.7～118.0）カ月（約 4.2 年）であった。Ann Arbor 分類で Stage III の症例が 18.8%，Stage IV の症例が 75.0%と大多数が進行期であった。MIPI 簡略版のスコアで High Risk の症例の割合は 18.8%であり，B 症状を有する被験者はいなかった【表 2.7.4-8 参照】。10 cm 以上の bulky disease を有する被験者は 1 例（6.3%）であった。16 例全例に全身性の前治療歴があり，放射線による前治療歴のある被験者は 3 例（18.8%）であった。

海外 3 試験併合は，1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験の再発又は難治性 MCL 患者で，イブルチニブの投与を受けた計 370 例（1104 試験のイブルチニブ群 111 例，MCL3001 試験のイブルチニブ群 139 例及び MCL2001 試験の 120 例）の安全性データを用いた。海外 3 試験併合で，370 例すべてがイブルチニブ 560 mg/日の投与を受けていた。各試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，それぞれの試験の治験総括報告書【5.3.5.2.2-1 CSR Section 4.2 p.38】【5.3.5.1.1 Section 4.2 CSR p.42】【5.3.5.2.3-1 CSR Section 4.2 p.41】に，海外 3 試験併合については，臨床的安全性【2.7.4.1.3】に記載した。海外 3 試験併合（370 例）の年齢の中央値（範囲）は，67.5（35～85）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 62.4%であった。男性が多く（78.1%），大多数が白人（89.2%）であった。初回診断から割付け又はイブルチニブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 42.37（2.5～298.7）カ月（約 3.5 年）であり，Ann Arbor 分類で Stage III の症例が 12.7%，Stage IV の症例が 79.2%と大多数が進行期であった。10 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は 13.0%であった。前治療数の中央値（範囲）は 2.0（1～9）レジメンであり，放射線による前治療歴がある被験者は 22.2%であった。

B 症状を有する被験者の割合は，1104 試験及び MCL3001 試験のイブルチニブ群ではそれぞれ 26.1%及び 23.7%であったが，MCL2001 試験では 15.0%であった。10 cm 以上の bulky disease を有する被験者の割合は，1104 試験では 8.1%であったが，MCL2001 試験及び MCL3001 試験では，それぞれ 14.3%及び 15.9%であった。MIPI 簡略版のスコアで High Risk の症例の割合は，1104 試験では 48.6%と高く，MCL2001 試験では 28.0%，MCL3001 試験では 21.6%であった。海外 3 試験併合の各試験で，その他のベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性に顕著な偏りは認められなかった。また，MCL3001 試験の投与群間においては，ベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性に顕著な偏りは認められなかった【表 2.7.4-11 参照】。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患の特性は，MCL2002 試験において高齢者（65 歳以上）の割合が高く，診断後の経過期間も長かった。その他の項目では MCL2002 試験及び海外 3 試験併合に顕著な偏りは認められなかった。

2.5.5.1.2 曝露

【2.7.4.1.2 参照】

MCL2002 試験並びに海外 3 試験併合に用いた 1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験では，疾患進行，耐容不能な毒性の発現，又は投与中止を要する他の理由が認められるまでイブルチニブを投与した。

MCL2002 試験でイブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は 6.46（2.8～8.3）カ月であり，相対用量強度の中央値は 99.64%であった。

海外 3 試験併合でイブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は 10.83（0.0～28.2）カ月であり，MCL2002 試験の曝露期間の中央値よりも長かった。12 カ月を超えてイブルチニブの投与を受けた被験者の割合は 46.2%（171 例）であった【表 2.7.4-6 参照】。相対用量強度の中央値は 98.5%であった。

海外 3 試験併合の各試験で，イブルチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，1104 試験で 8.28（0.7～21.4）カ月，MCL2001 試験で 7.95（0.5～20.9）カ月，MCL3001 試験のイブルチニブ群で

14.39（0.0～28.2）カ月であり，1104 試験及び MCL2001 試験と比較して MCL3001 試験のイブルチニブ群で長かった。

MCL3001 試験の曝露期間の中央値は，テムシロリムス群の 3.02 カ月と比較して，イブルチニブ群で 14.39 カ月と長かった。MCL3001 試験の有害事象の概要については，各投与群の曝露期間により有害事象の発現割合を調整した。EAIR で新たな有害事象シグナルは検出されなかった。EAIR の解析に関する詳細は 2.5.5.7.1 に記載した。

これらの試験で，イブルチニブの全曝露量及び投与期間は，MCL 患者におけるイブルチニブの安全性プロファイルを適切に評価するのに十分なものであった。

2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法

2.5.5.2.1 有害事象の収集及び集計方法

【2.7.4.1.1.3 参照】

イブルチニブの再発又は難治性 MCL に対する安全性評価では，有害事象として治験薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event，TEAE）を評価した。TEAE は以下のように定義した。

- 治験薬投与後から治験薬最終投与後 30 日又は MCL に対する全身性の後治療（MCL3001 試験のテムシロリムス群のイブルチニブへの切替えを含む）の開始のいずれか早い日までに発現した有害事象（1104 試験では治験薬投与後から治験薬最終投与後 30 日に発現した有害事象）
- 発現日が不明で治験薬投与期間中に回復した有害事象（1104 試験及び MCL2001 試験のみ）
- 発現日にかかわらず治験薬との関連性があると判断された有害事象
- ベースライン時に存在していたがその重症度が悪化した有害事象

有害事象の重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）に基づき判定した。各試験で使用した NCI-CTCAE のバージョンは，MCL2002 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験では ver. 4.03，1104 試験では ver. 4.0 であった。有害事象名は，医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，以下 MedDRA）を用いてコード化し，海外 3 試験併合はすべての有害事象を MedDRA version 17.1 に読み替えて集計した。

治験薬との因果関係

治験担当医師がすべての有害事象について，治験薬との因果関係を評価した。各試験で用いた評価スケール，及び各試験での治験薬との関連性がある有害事象の定義は【2.7.4.1.1.3(1)】に示した。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 すべての有害事象

【2.7.4.2.1.1 参照】

MCL2002 試験で，安全性解析対象集団 16 例すべての被験者に有害事象が発現し，16 例中 15 例（93.8%）の被験者が，イブルチニブとの関連性がある有害事象を発現した。16 例中 4 例（25.0%）以上に認められた有害事象は，器官別大分類（SOC）胃腸障害で，下痢及び口内炎（各 6 例，37.5%），臨床検査で血小板数減少（5 例，31.3%）及び血液およびリンパ系障害で貧血（4 例，25.0%）であったが，その多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。

海外 3 試験併合で，安全性解析対象集団 370 例のほぼすべての被験者（98.4%）に有害事象が発現し，多くの被験者（83.2%）がイブルチニブとの関連性がある有害事象を発現した。発現割合が 20%以上であった有害事象は，SOC 胃腸障害で下痢（39.5%）及び悪心（21.6%），一般・全身障害および投与部位の状態で疲労（34.9%）及び末梢性浮腫（20.0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害で咳嗽（21.9%），血液およびリンパ系障害で血小板減少症（20.0%）であったが，その多くは Grade 1 又は 2 であった。海外 3 試験併合に用いた 3 試験（1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験）で認められた主な有害事象は，発現した事象や発現割合においておおむね同様であった。

Grade 3 以上の有害事象

MCL2002 試験で Grade 3 以上の有害事象は，16 例中 8 例（50.0%）に発現した。最も発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象は疾患進行（3 例，18.8%）であった。MCL2002 試験は，治験実施計画書において，原疾患の進行は有害事象として報告しないが，予期しない原疾患の進行の症状/臨床的徴候については，TEAE として報告することを規定している。その他の Grade 3 以上の有害事象はいずれも各 1 例に発現し，その中には海外 3 試験併合で発現頻度の高かった，好中球減少症も含まれていた。

海外 3 試験併合の 370 例で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 71.6%であった。主な Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（16.5%）及び血小板減少症（11.1%）であった。これらの血球減少症の詳細については，2.5.5.4.4 に記載する。イブルチニブ投与後に発現した Grade 3 以上の主な有害事象は，海外 3 試験併合の各試験でおおむね同様であった。

MCL2002 試験の再発又は難治性 MCL 患者にイブルチニブ 560 mg/日を投与したときの安全性は，総じて良好であると判断でき，例数が少なく直接的な比較は難しいものの海外 3 試験併合と比較して，顕著な差は認められなかった。

2.5.5.3.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

【2.7.4.2.1.2 参照】

MCL2002 試験で，16 例中 3 例（18.8%）がイブルチニブ投与後から，イブルチニブ投与終了後 30 日以内に死亡した。死亡に至った理由はいずれも疾患進行であり，イブルチニブとの関連性はなかった。

海外 3 試験併合の 370 例で，1104 試験 16 例，MCL2001 試験 14 例及び MCL3001 試験のイブルチニブ群 15 例の計 45 例（12.2%）がイブルチニブ投与後に有害事象により死亡した。海外 3 試験併合で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象はマントル細胞リンパ腫（疾患進行）（7 例，1.9%），肺炎，敗血症，及び呼吸不全（各 5 例，1.4%）並びに，敗血症性ショック，多臓器不全，心停止及び腎不全（各 2 例，0.5%）であった。死亡に至った有害事象のうち，イブルチニブとの関連性がある有害事象は，370 例中 9 例（2.4%）で認められ，その内訳は 1104 試験の肺炎（1 例）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 例），MCL2001 試験の発熱性好中球減少症（1 例）及び肺炎（2 例），MCL3001 試験の肺塞栓症（1 例），脾破裂（1 例），移行上皮癌（1 列）及び敗血症（1 例）であった。

MCL2002 試験及び海外 3 試験併合で，死亡に至った有害事象の多くは疾患進行，疾患進行に関連する事象及び感染症であった。

2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.3 参照】

MCL2002 試験で，データカットオフ時点で 16 例中 2 例（12.5%）にその他の重篤な有害事象が 3 件（高尿酸血症及び白血球増加症 同一被験者に各 1 件，敗血症 1 件）発現した。このうちイブルチニブとの関連性がある重篤な有害事象は敗血症のみであった。当該事象はイブルチニブ投与開始後 138 日に発現し，イブルチニブ投与中止後に軽快した。また，MCL2002 試験でデータカットオフ後に重篤な有害事象が 4 件（胃出血及び胃潰瘍 同一被験者に各 1 件，失神 1 件，並びに間質性肺疾患 1 件）発現した。これらの事象については 2.5.5.3.2.3(3)及び 2.5.5.4 の各項で，その詳細を記載する。

海外 3 試験併合で，370 例中 188 例（50.8%）に死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は， SOC で感染症および寄生虫症（20.5%）であり，個別の有害事象では，肺炎（8.6%），心房細動（4.1%），呼吸困難（3.5%）及び発熱性好中球減少症（3.0%）の発現割合が高かった。なお，イブルチニブとの関連性がある重篤な有害事象で最も多い事象は，肺炎であった。

2.5.5.3.2.3 その他の重要な有害事象

【2.7.4.2.1.4 参照】

その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象及び国内外の臨床試験においてイブルチニブ投与後に特徴的に認められた出血事象について評価した。

いずれの試験でも，投与中止及び減量に至った有害事象の発現割合は，他の再発又は難治性 MCL の治療薬剤の有害事象の発現割合と比較して低く，出血事象についても，既承認適応症である「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）［小リンパ球性リンパ腫（SLL）を含む］」で認められた出血事象とおおむね同様であり，その発現割合や重症度などに大きな差がないこと

からも，イブルチニブの再発又は難治性 MCL 患者に対する忍容性が良好であることは明らかであった【2.5.6.2 参照】。

(1) 投与中止に至った有害事象

MCL2002 試験で 16 例中 2 例（12.5%）に，イブルチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。このうち 1 例はイブルチニブとの関連性がある Grade 4 の敗血症であった。当該事象は重篤な有害事象として報告された（2.5.5.3.2.2 参照）。

海外 3 試験併合で，370 例中 48 例（13.0%）にイブルチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は肺炎（6 例，1.6%），血小板減少症（5 例，1.4%），好中球減少症，呼吸不全，腹痛及び硬膜下血腫（各 3 例，0.8%）並びに敗血症，心停止及び急性腎不全（各 2 例，0.5%）であった。

(2) 減量に至った有害事象

MCL2002 試験，並びに海外 3 試験併合に用いた 1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験では，治験実施計画書で，有害事象の発現状況に応じてイブルチニブを減量することが許容されていた。

MCL2002 試験で減量に至った有害事象は 16 例中 2 例（12.5%）に発現し，その内訳は口内炎（1 例，6.3%），並びに同一被験者で発現した血小板数減少及び全身性皮疹（1 例，6.3%）であった。

海外 3 試験併合で，370 例中 28 例（7.6%）が有害事象によりイブルチニブを減量し，20 例（5.4%）は Grade 3 又は 4 の有害事象による減量であった。主な減量に至った有害事象は，SOC で血液およびリンパ系障害，胃腸障害であり，2 例以上に発現した，減量に至った有害事象は，好中球減少症（8 例，2.2%），下痢（6 例，1.6%），疲労（3 例，0.8%）並びに口内炎，発疹及び呼吸困難（各 2 例，0.5%）であった。

(3) 出血事象

血小板減少症の有無にかかわらず，イブルチニブ投与後に出血事象が複数報告された。出血事象の多くは挫傷，鼻出血及び点状出血などであったが，消化管出血及び頭蓋内出血などの大出血事象も報告された。

MCL2002 試験で出血事象は 16 例中 5 例（31.3%）に発現した。2 例以上に認められた出血事象は，挫傷（2 例，12.5%）であった。出血事象はいずれも Grade 1 又は 2 であり，データカットオフ時点で大出血事象は認められなかった。MCL2002 試験で，データカットオフ後に大出血事象に該当する胃出血が 1 例（被験者番号：81000202）に認められ，重篤な有害事象として報告された。当該被験者は，イブルチニブ投与開始後 254 日に活動性出血を伴う胃潰瘍を発現し，Grade 3 の重篤な胃潰瘍及び胃出血として報告された。イブルチニブの投与は中断され，いずれの事象も回復し，イブルチニブとの因果関係は「多分なし」と判断された。

海外 3 試験併合で，370 例中 154 例（41.6%）に出血事象が発現した。発現割合が 10%を超えた出血事象は挫傷であり，46 例（12.4%）に認められたが，すべて Grade 1 又は 2 の事象であっ

た。その他に発現割合の高かった出血事象は，鼻出血（32 例，8.6%），点状出血（22 例，5.9%）であり，そのほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であった。大出血事象は 370 例中 25 例（6.8%）に発現し，2 例以上に発現した大出血事象は，硬膜下血腫（6 例，1.6%），出血（4 例，1.1%），血尿（3 例，0.8%），鼻出血，頭蓋内出血，処置後出血及び紫斑（各 2 例，0.5%）であった。このうち投与中止に至った事象は，硬膜下血腫 3 例（0.8%）及び脾臓出血 1 例（0.3%）であった。また，MCL3001 試験で 1 例が硬膜下血腫により死亡したが，イブルチニブとの因果関係は「関連なし」と判断された。

海外 3 試験併合の各試験で認められた出血事象は，おおむね同様であった。

出血事象発現の機序は明らかではないが，イブルチニブを投与された患者において，出血事象発現のリスクを増加させる因子が検討されている。B 細胞腫瘍患者を対象とした海外臨床試験の母集団薬物動態薬力学解析で推定されたイブルチニブ曝露量（AUCss）との相関をロジスティック回帰分析で評価した結果から，イブルチニブ 560 mg/日の投与を受けた部分集団において，血漿中濃度の増加に伴い，出血事象（大出血事象及びグレードを問わないすべての出血事象）の発現割合が高くなる傾向が認められた【2.7.2.2.2.2(2)参照】。また，ベースラインでの凝固系機能の低下（血小板凝集能低下及び凝固系因子［第 VIII 因子や vWF］）は，潜在的な出血のリスク因子となり得ることも示唆されている[1) 2)]。しかしながら，これまでの臨床試験で，抗凝固薬を併用しない場合のプロトロンビン時間の国際標準化比（International Normalization Ratio, INR）増加の発現割合に，特別な傾向は認められていない。抗凝血剤による治療又は血小板機能を阻害する治療を行っている患者にはイブルチニブを慎重に投与する必要がある。また，イブルチニブが侵襲的な手術により出血リスクを増大させることを示唆する臨床エビデンスはないが，リスクを最小化するための予防的措置として，手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては，イブルチニブの投与中断を推奨する。ワルファリンなどのビタミン K 拮抗剤，魚油，オメガ 3 脂肪酸又はビタミン E などのサプリメントの併用は出血のリスクを増加させるため避けるべきである。また，イブルチニブの曝露量を増加させるような状況下［フラノクマリン類を含有する柑橘類（グレープフルーツ，セビリアオレンジ，ポメロなど）を含む CYP3A 阻害剤の併用，肝機能障害の合併］においてもイブルチニブを慎重に投与するとともに，患者の生活指導［出血リスクを増加させる又は曝露量に影響を与える可能性のある医薬品（市販薬を含む）の併用，飲食物及び嗜好品の摂取制限等］を周知徹底することが必要である。

2.5.5.4　器官別又は症候群別の評価

2.5.5.4.1　白血球停滞症候群

【2.7.4.2.1.5(1)，2.7.4.3.1.1 参照】

一過性のリンパ球増加症はイブルチニブの薬力学的な影響として認められており，BTK 介在性の細胞のホーミング及び接着の阻害によって腫瘍細胞のリンパ節から末梢血中への動員が引き起こされる[3)]。MCL2002 試験で，イブルチニブ 560 mg/日の投与を受けた再発又は難治性 MCL 患者 16 例中 7 例（43.8%）にイブルチニブ投与後にベースラインから 50%以上の増加及び絶対数が 5.0×10^9/L を超える可逆性のリンパ球増加症が認められた。発現時期の中央値は 2.14 週であり，回復までの期間の中央値（95%CI）は 11.14（2.14～13.86）週で，投与後にリンパ球増加症を発

現した被験者の約半数（4 例，57.1%）が回復した。リンパ球増加症により，イブルチニブの減量又は投与中止に至った被験者はいなかった。

海外 3 試験併合で，370 例のベースラインのリンパ球絶対数の中央値は 1.24×10^9/L であり，正常範囲内の値であった【表 2.7.4-付録-38 参照】。海外 3 試験併合でイブルチニブ投与開始後，リンパ球増加症が， 33.4%の被験者に認められ，リンパ節症の軽快を伴うものも多かった。概して，投与開始後数週間（中央値：4.29 週）でピークに達するが，投与期間中（中央値：7.1 週）に正常範囲又はベースラインの値に回復した。リンパ球増加症により，イブルチニブの減量又は投与中止に至った被験者はいなかった。

MCL2002 試験では，データカットオフ時点で，白血球停滞症候群は認められていない。

海外 3 試験併合の白血球停滞症候群の発現割合は 370 例中 1 例（0.3%）であった。MCL2001 試験の 1 例に，Grade 3 の白血球停滞症候群が認められた。本事象は投与開始 4 日目に発現し，治験薬の投与は継続されたまま投与 23 日目に回復している。

1104 試験で，1 例に循環リンパ球の 400×10^9/L 超の急激な増加が認められている。このような循環リンパ球の増加は，白血球停滞症候群のリスク増加に寄与している可能性があることから，イブルチニブの投与を受けた MCL 患者をよく経過観察し，補液と細胞（白血球）除去など適切な支持療法を行うことが推奨される。イブルチニブ投与の一時的な中断も考慮すべきである。

2.5.5.4.2　過敏症

【2.7.4.2.1.5(2)参照】

MCL2002 試験では，データカットオフ時点で過敏症は認められていない。

海外 3 試験併合で，370 例中 9 例（2.4%）に過敏症が認められたが，いずれも Grade 1 又は 2 の軽微な事象であった。

MCL2002 試験及び海外 3 試験併合で，イブルチニブの投与を受けた再発又は難治性 MCL 患者に，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショックはいずれも認められていない。

2.5.5.4.3　感染症

【2.7.4.2.1.5(3)参照】

再発又は難治性 MCL 患者は，原疾患及び前治療の複数の細胞傷害性薬剤の使用による続発性免疫不全症であることが多く，感染症に罹患しやすい[4) 5)]。多くの患者でイブルチニブの投与期間が長く，その間にイブルチニブ投与とは関係なく一般的な感染症に罹患したことも，感染症の発現割合が高かったことに関係していると考えられる。

MCL2002 試験で SOC が感染症および寄生虫症の有害事象は 16 例中 10 例（62.5%）に発現した。このうち 1 例が敗血症によりイブルチニブの投与を中止し，敗血症は Grade 4 の重篤な有害事象として報告された【2.7.4.2.1.3(1)参照】。

海外 3 試験併合の 370 例で，263 例（71.1%）がイブルチニブ投与後に SOC が感染症および寄生虫症の有害事象を発現し，全有害事象の中で最も発現割合の高い SOC であった。発現割合が 10%以上であった事象は，上気道感染（19.7%），肺炎（11.9%），副鼻腔炎（10.5%）及び尿路

感染（10.3%）であった。Grade 3 以上の事象は 370 例中 87 例（23.5%）に発現し，死亡に至った事象は 370 例中 13 例（3.5%）に発現した。死亡に至った事象は，肺炎，敗血症（各 5 例，1.4%），敗血性ショック（2 例，0.5%）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 例，0.3%）であった。イブルチニブの投与中止に至った感染症は，370 例中 9 例（2.4%）に発現した。

重篤な非定型感染症の発現割合は低く，4 例（1.1%）に発現し，その内訳はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2 例）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2 例）であった。海外 3 試験併合の各試験で発現した感染症の有害事象プロファイルは，おおむね同様であった。

これらの所見に基づき，イブルチニブの投与を受けた MCL 患者をよく経過観察し，発熱及び感染症に対して適切な抗感染治療を行うことが推奨される。

また，高位語（High Level Term, HLT）が肝炎ウイルス感染の有害事象を発現した被験者は MCL3001 試験で認められた 1 例であった。当該被験者は，イブルチニブ投与開始後 336 日に重篤な Grade 3 の B 型肝炎（症例報告書記載名：Reactivation of hepatitis b viral）を発現した。当該被験者は，ベースライン時に B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎 e 抗原が陰性であったが，イブルチニブ投与開始後 337 日に B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎 e 抗原が陽性となり，B 型肝炎ウイルス DNA が高値（276×10^6 IU/mL）であることが確認された。イブルチニブの投与は一時的に中断（投与開始後 329 日から 347 日まで）されたが，データカットオフ時点で投与は継続し，当該事象の発現も継続していた。イブルチニブとの因果関係は「多分なし」と判断された。イブルチニブの投与による B 型肝炎の再活性化は重要な特定されたリスクと考えられ，イブルチニブ投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し，投与中は日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン（第 2 版）に従って適切な処置を行い，感染症の発現又は増悪に十分注意するべきである。また，肝炎に関連する症状が認められた場合は，イブルチニブの休薬，減量及び投与中止等の適切な処置を行うべきである。

2.5.5.4.4　血球減少症

【2.7.4.2.1.5(4)参照】

MCL2002 試験で，貧血，血小板減少症及び好中球減少症はそれぞれ 25.0%，18.8%及び 6.3%に発現した。このうち Grade 3 以上の事象は，同一被験者で発現した貧血 2 件及び好中球減少症 3 件であった。これらの事象のうち，好中球減少症 1 件はイブルチニブとの関連性があり，データカットオフ時点で未回復であったが，その他の 4 件はイブルチニブとの関連性はなく，イブルチニブの投与を変更せずに回復した。発熱性好中球減少症は認められなかった。

海外 3 試験併合で，イブルチニブの投与を受けた 370 例中，貧血，血小板減少症及び好中球減少症はそれぞれ 17.0%，20.0%及び 18.9%に発現した。いずれの事象も Grade 3 又は 4 の発現割合が高く，好中球減少症はほとんど（16.5%）が Grade 3 以上であった。血小板減少症及び好中球減少症によりイブルチニブの投与を中止した被験者が，それぞれ 5 例（1.4%）及び 3 例（0.8%）であった。発熱性好中球減少症は 3.5%（13 例）に発現し，いずれも Grade 3 以上であった。MCL2001 試験の 1 例で，発熱性好中球減少症による死亡が認められた。本症例は，病勢進行後，MCL に対する後治療開始後に発熱性好中球減少症を発現したが，イブルチニブとの因果関係は「可能性小」と判断された。

血球減少症はいずれの事象も，Grade 3 又は 4 の発現割合が高かったことから，イブルチニブの投与を受けた MCL 患者では，血液検査を定期的に行うとともに，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合にはイブルチニブの休薬，減量又は投与中止を考慮する必要がある。

2.5.5.4.5 二次性悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.5(5)参照】

NHL 患者で，二次性悪性腫瘍の発現増加が多数報告されており，多くが疾患そのものや治療による免疫抑制に起因すると考えられている[6)]。MCL2002 試験ではデータカットオフ時点で，二次性悪性腫瘍の発現は認められていない。海外 3 試験併合で，フォローアップ期間を含むイブルチニブ投与開始後からデータカットオフまでの期間に，発現又は悪化した二次性悪性腫瘍を解析した。海外 3 試験併合で，370 例中 21 例（5.7%）にイブルチニブ投与後に二次性悪性腫瘍が発現した。非黒色腫皮膚癌及び非皮膚癌の発現割合はそれぞれ 3.8%（14 例）及び 1.9%（7 例）であった。発現割合が高かった二次性悪性腫瘍は，基底細胞癌（7 例，1.9%）及び皮膚有棘細胞癌（5 例，1.4%）であり，いずれも非黒色腫皮膚癌であった。二次性悪性腫瘍による死亡は，MCL3001 試験のイブルチニブ群で移行上皮癌を発現した 1 例であった。本症例は合併症に膀胱移行上皮癌（医師からの報告事象名：papillary urothelial carcinoma）があり，当該事象は膀胱移行上皮癌の再燃として報告され，イブルチニブとの因果関係は「可能性小」と判断された。その他の重篤な事象として，1 例に扁平上皮癌が認められた。投与中止又は死亡に至った事象はなかった。

1104 試験では，イブルチニブ群で認められた非黒色腫皮膚癌は，すべて非重篤な事象であった。非黒色腫皮膚癌を発現したイブルチニブ群 4 例中 2 例に皮膚癌の既往や強い素因が認められた。

2.5.5.4.6 心臓障害

【2.7.4.2.1.5(6)参照】

MCL2002 試験で，心臓障害（SOC）は安全性解析対象集団 16 例中 2 例（12.5%）に発現し，その内訳は不整脈及び心房細動（各 1 例，6.3%）であった。このうち心房細動はイブルチニブとの関連性があった。不整脈の重症度は Grade 3 であったが，当該事象は治験薬の投与を変更せずに軽快した。MCL2002 試験では，データカットオフ時点で心房粗動は認められていない。MCL2002 試験で，データカットオフ後 1 例（被験者番号：81000205）に，Grade 3 の失神が認められ，重篤な有害事象として報告された。当該事象は，担当医師により同時期に発現した Grade 2 の心房細動による低血圧のため，失神を発現したと判断された。当該事象は，イブルチニブ投与開始後 485 日に発現し，イブルチニブの投与を中断し，同日に回復した。イブルチニブと失神及び心房細動の因果関係は「可能性小」と判断された。

海外 3 試験併合で，心臓障害（SOC）は 370 例中 64 例（17.3%）に発現し，不整脈（MedDRA 標準検索式，SMQ）は，57 例（15.4%）に発現した。Grade 3 以上の不整脈は 24 例（6.5%）に発現した。重篤な不整脈は 20 例（5.4%）に発現し，このうち心停止を発現した 2 例（0.5%）が死亡に至った。死亡に至った 2 例は，いずれも心不全や心筋梗塞などの既往があったが，イブルチニブとの因果関係は「関連なし」と判断された。2 例（0.5%）がイブルチニブの投与を中止し，

1 例（0.3%）がイブルチニブを減量した。イブルチニブ投与開始から不整脈初回発現までの期間の中央値（範囲）は 53.0（1～419）日間であった。最も発現割合が高かった事象は，心房細動（28 例，7.6%）であり，うち 8 例（2.2%）が 75 歳以上と高齢であった。Grade 3 以上の心房細動は 17 例（4.6%）に発現した。心房粗動は 3 例（0.8%）に発現し，Grade 3 以上の心房粗動は 1 例（0.3%）に発現した。重篤な心房細動及び心房粗動は少なく［重篤な心房細動 4.1%（15 例），重篤な心房粗動 0.5%（2 例）］，イブルチニブの投与中止に至った心房細動又は心房粗動はなかった。イブルチニブの減量に至った心房細動は 0.3%（1 例）に発現し，減量に至った心房粗動はなかった。心房細動によりイブルチニブの投与を中止した被験者，又は死亡に至った被験者はいなかった。海外 3 試験併合の各試験で，心房細動及び心房粗動の発現状況は同様であった。

心房細動の発現割合は高齢者，男性及び心血管疾患の合併症を伴うことで増加する[7) 8)]。収縮期血圧の上昇，高血圧治療，PR 間隔の延長，臨床的に意義のある心雑音，BMI の増加，及び心不全も心房細動のリスクを増加する因子とされている[9) 10)]。海外 3 試験併合で，心房細動又は心房粗動を発現した被験者の多くは，高齢者で，心血管疾患の合併などの危険因子を有していた。

イブルチニブの心房細動や心房粗動に対する機序は明らかではない。イブルチニブを投与された MCL 患者で心房細動や心房粗動など不整脈を発現した場合は，定期的な経過観察を推奨する。動悸や頭部ふらふら感等の不整脈症状や呼吸困難を発現した患者は，臨床医が評価し，必要に応じて心電図測定を実施するべきである。症状が継続する場合は，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合にはイブルチニブの休薬，減量又は投与中止を考慮する必要がある。

2.5.5.4.7　発疹

【2.7.4.2.1.5(7)参照】

MCL2002 試験で基本語（PT）に「rash」を含む有害事象は，16 例中 3 例に発現し，その内訳は発疹，全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹（各 1 例，6.3%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 の事象であったが，イブルチニブとの関連性がある有害事象であり，全身性皮疹により 1 例がイブルチニブの減量に至った。

海外 3 試験併合で発現割合が 2%以上であった，PT に「rash」を含む有害事象は，発疹（57 例，15.4%）及び斑状丘疹状皮疹（16 例，4.3%）であった。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であったが，1 例で発現した発疹は重篤な有害事象として報告された。中止に至った事象はなく，減量に至った事象は発疹（2 例，0.5%）並びに膿疱性皮疹及び斑状丘疹状皮疹（各 1 例，0.3%）であった。

2.5.5.4.8　眼障害

【2.7.4.2.1.5(8)参照】

MCL2002 試験で 16 例中 3 例に認められた SOC が眼障害の有害事象は，眼乾燥，点状角膜炎，網膜裂孔及び網膜血管障害（各 1 例，6.3%）であった。いずれもイブルチニブとの関連性はなかった。

海外 3 試験併合で，SOC が眼障害の有害事象は 370 例中 82 例（22.2%）に発現した。主な眼障害の有害事象（PT）は，眼乾燥，流涙増加，霧視及び白内障であり，多くが Grade 1 又は 2 であ

った。1 例に発現した糖尿病網膜症硝子体出血が重篤な有害事象として報告されたが，投与中止及び減量に至った被験者はいなかった。海外 3 試験併合の各試験で眼障害の有害事象の発現状況は同様であった。

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

2.5.5.4.9　腫瘍崩壊症候群

【2.7.4.2.1.5(9)参照】

腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）は腫瘍細胞の急速な崩壊により細胞内の代謝産物である核酸，蛋白，リン，カリウム等が血中へ大量に放出されることによって引き起こされる代謝異常の総称である[11)]。腫瘍量が多い，あるいは化学療法に対する感受性が高い場合は，腫瘍細胞が急速に崩壊することにより腫瘍崩壊症候群が起こるリスクが高いと報告されている[12)]。

MCL2002 試験では，データカットオフ時点で腫瘍崩壊症候群は報告されていない。海外 3 試験併合でイブルチニブを投与された 370 例中，MCL3001 試験の 1 例で腫瘍崩壊症候群が認められ，重篤な有害事象として報告された。本事象は，イブルチニブの投与開始後 2 日目に発現し，イブルチニブの投与を継続したまま，8 日目に回復した。イブルチニブとの因果関係は「可能性大」と判断された。

イブルチニブ投与後に腫瘍崩壊症候群が報告された患者の数は限られており，患者の腫瘍量が本薬投与による腫瘍崩壊症候群の発現に及ぼす影響は不明である。しかしながら，イブルチニブを腫瘍量が多い患者等に投与した際は，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤の投与等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察するべきである。

2.5.5.4.10　間質性肺疾患

【2.7.4.2.1.5(10)参照】

MCL2002 試験では，データカットオフ時点で，SMQ の「間質性肺疾患」に該当する有害事象の報告はなかったが，データカットオフ後に間質性肺疾患（PT）が 1 例（被験者番号：81000502）に発現し，重篤な有害事象として報告された。重症度は Grade 2 で，イブルチニブとの因果関係は「可能性大」と判断された。当該事象は，治験薬の投与を中止し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で Grade 1 に軽快した。

海外 3 試験併合の 370 例で，間質性肺疾患（SMQ）は 4 例（1.1%）に発現し，個別の事象（PT）は細気管支炎及び肺浸潤（各 2 例，0.5%）であった。Grade 3 以上又は重篤な事象として報告されたものはなかった。肺浸潤 1 例を除いてイブルチニブとの関連性はなかった。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

イブルチニブによる間質性肺疾患発現機序は明らかになっていない。一般的に薬剤性肺障害には危険因子や増悪因子が知られており，非特異的な危険因子として年齢 60 歳以上，既存の肺病変（特に間質性肺炎，肺線維症）の存在，肺手術後，呼吸機能の低下，高濃度酸素投与，肺への放射線照射，抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法，腎障害の存在など患者側の因子が考えられる[13)]。

イブルチニブの投与を受ける患者では，発熱，息切れ，呼吸困難，乾性咳嗽等，間質性肺疾患を疑う症状について観察し，診察時の身体所見として，聴診（ラ音）及び経皮的酸素飽和度（SpO_2）の測定を行い，定期的に血液検査，胸部 X 線写真を撮影し，息切れ，咳などの症状が出現した場合には，すぐに動脈血ガス分析，胸部 CT を行うことが推奨される。

2.5.5.4.11 胃腸障害

【2.7.4.2.1.5(11)参照】

MCL2002 試験で，16 例中 10 例（62.5%）に SOC が胃腸障害の有害事象が発現し，主な事象は下痢及び口内炎（各 6 例，37.5%）であった。Grade 3 以上の事象は口内炎を発現した 1 例であり，重篤な事象は認められなかった。口内炎は，ほとんどが Grade 1 又は 2 の軽微な事象であるが，4 例（25%）がイブルチニブとの関連性がある事象であり，1 例は Grade 3 の口内炎でイブルチニブを減量した。

海外 3 試験併合の 370 例で，SOC が胃腸障害の有害事象は 255 例（68.9%）で認められた。主な事象は下痢（39.5%），悪心（21.6%），嘔吐（16.8%），便秘（15.4%）及び腹痛（11.4%）であった。Grade 3 以上の事象は，39 例（10.5%）に認められ，下痢及び腹痛が最も多く各 13 例（3.5%）に認められた。腹痛のうち 10 例（2.7%）は重篤な有害事象として報告された。死亡に至った事象は，1104 試験で認められた麻痺性イレウスの 1 例で，イブルチニブとの因果関係は「関連なし」と判断された。

2.5.5.4.12 腎機能に関する有害事象

【2.7.4.2.1.5(12)参照】

MCL2002 試験で 16 例中 2 例（12.5%）に SOC が腎および尿路障害の有害事象が発現した。2 例の内訳は血尿，尿蛋白及び腎機能障害で，腎機能障害は Grade 3 であったが，イブルチニブの休薬後に回復した。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。

海外 3 試験併合の 370 例で，SOC が腎および尿路障害の有害事象は 57 例（15.4%）で認められた。Grade 3 以上の事象は 17 例（4.6%）に認められた。死亡に至った事象が 3 例（腎不全 2 例，急性腎不全 1 例）に認められたが，いずれもイブルチニブとの関連性はなかった。2%以上に発現した重篤な有害事象は急性腎不全（8 例，2.2%）であったが，ほとんどの事象がイブルチニブとの関連性はなかった。

血清クレアチニン異常については，2.5.5.5.1.2 に示す。

2.5.5.4.13 肝機能に関する有害事象

【2.7.4.2.1.5(13)参照】

MCL2002 試験では，データカットオフ時点で SOC が肝胆道系障害の有害事象は報告されていない。海外 3 試験併合の 370 例中 13 例（3.5%）で，イブルチニブによる肝胆道系障害の有害事象が発現したが，その発現割合は低く，これは肝機能の臨床検査結果とも一致した（2.5.5.5.1.2 参照）。

健康成人を対象とした，心室再分極に与える影響を評価する CLL1007 試験において，治験実施計画書に従い，治療用量を上回る用量のイブルチニブ 840 mg 及び 1680 mg を連続して（1 週間の休薬期間をおいて）単回投与された 1 例に 1680 mg 投与後，8 日目に Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase，AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase，ALT）の上昇が認められた。本事象は重篤な有害事象として報告され，被験者は当該 Grade 4 の重篤な有害事象（肝酵素上昇）及びその他 2 件の重篤な有害事象（筋肉痛及び上腹部痛）により試験を中止した。肝機能異常は発現後 1 カ月以内に回復した。肝機能異常とイブルチニブの因果関係は「可能性小」と判断され，その後治験依頼者により試験は中止された。薬物動態解析において，当該被験者のイブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中曝露量は，当該試験でイブルチニブ 1680 mg の投与を受けた他の被験者と同様であり，その他 5 種のイブルチニブ代謝物の曝露量も同様に，他の被験者の曝露量の平均値付近あるいは，平均値よりも低値であった【5.3.4.1.1 CSR Section 5.3.1.2.2 p.88】【5.3.4.1.1 CSR Section 6 p.99】。イブルチニブの曝露量と肝酵素上昇の発現については，評価できる症例数が限られており，明確な関連性は認められていない。しかし，イブルチニブを投与された MCL 患者において，肝機能検査を頻回に行うとともに，肝機能に異常が認められた場合は，イブルチニブの休薬，減量や投与中止などの処置を行うべきである。

2.5.5.5 臨床検査値及びその他の安全性パラメータの評価

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

2.5.5.5.1 臨床検査値

海外 3 試験併合で，イブルチニブを投与した再発又は難治性 MCL 患者の臨床検査結果に，安全性の懸念は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学検査の詳細な評価は，各試験の治験総括報告書に記載した。

2.5.5.5.1.1 血液学的検査

【2.7.4.3.1 参照】

MCL2002 試験の 16 例で，Grade 3 のヘモグロビン量の減少，血小板数の減少及び好中球数（absolute neutrophil count，ANC）の減少はそれぞれ 2 例（12.5%），2 例（12.5%）及び 1 例（6.3%）に認められた。ベースラインからの 2 段階以上の悪化は，ヘモグロビン量の減少（Grade 1 から Grade 3）及び ANC の減少（Grade 1 から Geade 3）が各 1 例（6.3%），血小板数の減少（Grade 0 から Grade 2 及び Grade 1 から Grade 3）が 2 例（12.5%）に認められた。

海外 3 試験併合の 370 例で，Grade 3 又は 4 のヘモグロビン量の減少，血小板数の減少及び ANC の減少はそれぞれ 31 例（8.4%），64 例（17.3%）及び 92 例（24.9%）に認められた。ヘモグロビン量及び血小板数は，ベースラインの Grade を維持又は 1 段階悪化した被験者が多かった。3 段階以上の悪化があった被験者は，ヘモグロビン減少，血小板数減少及び ANC の減少でそれ

ぞれ 368 例中 3 例，368 例中 27 例及び 365 例中 67 例であった。リンパ球数の変動については，2.5.5.4.1 に記載した。

2.5.5.5.1.2　　血液生化学的検査

【2.7.4.3.2 参照】

肝機能検査異常

MCL2002 試験で，試験期間を通して，ALT，AST 及びビリルビンの臨床検査値の異常又は顕著な悪化は認められなかった。海外 3 試験併合で，ALT，AST 又は総ビリルビン値が増加した被験者は少なく，そのほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の ALT 増加は 365 例中 5 例［Grade 3：5 例（1.4%）］，Grade 3 以上の AST 増加は 365 例中 3 例［Grade 3：1 例，（0.3%），Grade 4：2 例（0.5%）］， Grade 3 以上の総ビリルビン増加は 366 例中 6 例［Grade 3：5 例（1.4%），Grade 4：1 例（0.3%）］に認められた。Hy's Law の定義に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見は認められなかった。

海外で実施された健康成人を対象とした第 I 相試験（CLL1007 試験）において認められた，Grade 4 の肝機能検査値異常については，2.5.5.4.13 に詳細を示した。

血清クレアチニン異常

MCL2002 試験で，Grade 3 の血清クレアチニン増加が 1 例（6.3%）に認められた。本被験者は腎機能異常を有しており，ベースラインで Grade 2 の血清クレアチニン増加が認められていた。

海外 3 試験併合で，血清クレアチニン値が増加した被験者は少なく，そのほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の血清クレアチニン値の増加は 367 例中 5 例（1.4%），Grade 4 の血清クレアチニン値の増加は 1 例（0.3%）に認められた。海外 3 試験併合 366 例の 72.1%がベースラインの血清クレアチニン値を維持し，その他の被験者も血清クレアチニン値は投与期間を通しておおむね安定し，大きな変動は認められなかった。

血清電解質異常

血清カリウム及び血清ナトリウムの減少が，血清カリウム及び血清ナトリウムの増加よりも多く認められた。MCL2002 試験で認められた血清カリウム及び血清ナトリウムの減少のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

海外 3 試験併合で認められた血清カリウム及び血清ナトリウムの減少のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。血清カリウム減少は，Grade 3 が 367 例中 14 例（3.8%），Grade 4 が 367 例中 2 例（0.5%）に認められた。血清ナトリウム減少は，Grade 3 が 368 例中 14 例（3.8%），Grade 4 が 368 例中 3 例（0.8%）に認められ，Grade 4 の血清ナトリウム増加は認められなかった。

2.5.5.5.2　　その他の安全性パラメータ

MCL2002 試験及び海外 3 試験併合で，再発又は難治性 MCL 患者にイブルチニブ投与後のバイタルサインで，安全性上問題となる新たな所見は認められなかった。

2.5.5.5.2.1 心電図

【2.7.4.4.2 参照】

MCL2001 試験，MCL3001 試験及び CLL1007 試験では，各試験のスケジュールで心電図を記録することが規定されていた。MCL2001 試験で，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された異常は 15 例（12.5%）に認められた【5.3.5.2.3-1 CSR TSFECG04 p. 298 参照】。このうち，心房細動は 11 例に認められた。6 例（5.3%）に投与期間中に心電図で QT 延長が認められたが，いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断されたため有害事象として報告されなかった。MCL3001 試験で心電図を記録した 62 例中，Bazett formula を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate, using Bazett's Formula，QTcB）に 60 msec を超える延長が 3 例（4.8%），Fridericia formula を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate, using Fridericia's Formula，QTcF）に 60 msec を超える延長が 2 例（3.2%）認められた（【5.3.5.1.1 CSR TSFECG05 p. 926】）。2 例で QTcB 及び QTcF がいずれも 500 msec 超となったが，いずれの被験者も試験期間中に 500 msec 未満に短縮し，いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断され，有害事象として報告されなかった【5.3.5.1.1 CSR Section 7.4.4 p. 96 参照】。

CLL1007 試験は，ICH-E14 ガイドラインに従い，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び陽性対照，4 期クロスオーバーデザインの QT/QTc 評価試験（thorough QT 試験）として，健康成人を対象とし，イブルチニブが QT/QTc 間隔及び心電図形態学に及ぼす影響を評価する試験であった【2.7.2.2.1.1 参照】。Part 1 では，臨床的に意義のある変化は認められなかった【5.3.4.1.1 CSR Section 4.3.4 p.48 参照】。Part 2 では，心電図パラメータとして，心拍数並びに QT 間隔（QT），RR 間隔（RR），QRS 間隔（combination of Q, R, and S waves， QRS）及び PR 間隔（PR）を測定した。QT については，QTcF，QTcB，及び QTcP を求めた。なお，QTcP の算出には，補正係数 0.2052 を用いた。ベースラインにおける QT 及び QTc と RR の相関を線形回帰により評価したところ，QTcP で傾きが最小となったことから，QTcP を QT/QTc の評価における主要パラメータとした。イブルチニブ 840 mg 又は 1680 mg を投与したときに，測定時点，及びいずれの補正法においても，最小二乗平均 ΔΔQTc の 90%CI の上限は 10 msec 未満（ICH-E14 ガイドラインで推奨される閾値）であった【5.3.4.1 CSR Section 5.2.2.2 p.62 参照】。したがって，イブルチニブには QTc 間隔を延長する作用はないと考えられた。プラセボ，イブルチニブ 840 mg 又はイブルチニブ 1680 mg を投与したときの QTcP の平均値は，ベースラインと比べて投与後の多くの評価時点で短縮した。対照的に，モキシフロキサシン 400 mg を投与したときの QTcP の平均値は，ベースラインと比べて投与後の多くの評価時点で延長が認められた。いずれの治験薬を投与した被験者でも，投与後に QTcP，QTcF 又は QTcB が 450 msec 超となった又はベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者は認められなかった。さらに，プラセボ，イブルチニブ 840 mg 又はイブルチニブ 1680 mg を投与した被験者では，QTcP，QTcF 又は QTcB がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者は認められなかった。イブルチニブのいずれの用量を投与した被験者でも臨床的に重要な影響は認められず，他の心電図パラメータ又は心電図波形でも臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.5.5.6 安全性結果の比較，及びその安全性の評価結果に及ぼす影響

MCL2002 試験の再発又は難治性 MCL 患者にイブルチニブ 560 mg/日を投与したときの安全性は，総じて良好であると判断でき，例数が少なく，直接的な比較は難しいものの海外 3 試験併合と比較して，顕著な差は認められなかった。

また，MCL2002 試験及び海外 3 試験併合でよくみられた有害事象は，国内で既承認適応症である，再発又は難治性の CLL（SLL を含む）で認められた有害事象とおおむね同様であり，その発現割合や重症度などに大きな差がないことからも，再発又は難治性の CLL（SLL を含む）患者と再発又は難治性の MCL 患者に対するイブルチニブの安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

2.5.5.7 投与量，投与期間と有害事象との関連性

MCL の治療に対する推奨用法・用量は 560 mg の 1 日 1 回投与である。これは海外で実施した 04753 試験【参考文献 04753 CSR】[14] 並びに 1104 試験での薬物動態，薬力学，及び臨床（安全性及び有効性）評価に基づき決定したものである。1104 試験においてイブルチニブ 560 mg/日投与により ORR が 68%と高かったこと，MCL3001 試験でも主要評価項目である PFS の中央値はイブルチニブ群で 14.6 カ月，テムシロリムス群で 6.2 カ月であり，イブルチニブ群でテムシロリムス群と比較し統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の改善（$p<0.0001$，ハザード比 0.43）を示したこと，及び JPN-101 試験及び母集団薬物動態解析の結果から，日本人にイブルチニブ 560 mg/日を投与したときの薬物動態及び BTK 活性部位占有率に外国人との差異は認められなかったことから【2.7.2.3.4.3 参照】，MCL2002 試験の用法用量として，イブルチニブ 560 mg/日を選択した。MCL2002 試験の結果，再発又は難治性の日本人 MCL 患者におけるイブルチニブ 560 mg/日の有効性及び安全性が確認されたことにより，日本人患者に対するイブルチニブの推奨用法用量として，海外と同様の 560 mg/日を選択した。

海外 3 試験併合で 10%以上の被験者に認められた有害事象の発現時期別の集計を【表 2.7.4-付録-17】に示す。海外 3 試験併合で，12 カ月以上イブルチニブの投与を受けた被験者は 46.2%であった。MCL2001 試験の最終解析時［2015 年 5 月 ■ 日カットオフ（追跡調査期間 0.6 カ月～32.4 カ月）］の安全性データ【2.7.6.4.2.1(2) page.2】からも，イブルチニブの継続投与により有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず，新たな安全性に関する所見も認められなかった。

2.5.5.7.1 MCL3001 試験の EAIR

MCL3001 試験では，投与群により曝露期間に差が認められたため，EAIR を解析した。曝露期間により調整した有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。EAIR は，各症例で有害事象が最初に発現するまでの期間（ただし，有害事象が発現しなかった症例は全曝露期間）の合計を分母とした，100 人月あたりの有害事象の発現割合を算出し，治験薬投与後の初発の有害事象の発現割合（rate until the first event occurs）として解釈した。

EAIR から新たな安全性シグナルは検出されなかった。すべての有害事象のカテゴリーで，EAIR がテムシロリムス群に比べて，イブルチニブ群で低かった。イブルチニブ群の有害事象の発現割合は EAIR で 70/100 人月，テムシロリムス群で 359/100 人月であった。SOC で発現頻度の高い有害事象の発現割合は EAIR で，感染症および寄生虫症（イブルチニブ群で 11.68/100 人月，

テムシロリムス群で 30.34/100 人月），胃腸障害（イブルチニブ群で 8.19/100 人月，テムシロリムス群で 33.36/100 人月），一般・全身障害および投与部位の状態（イブルチニブ群で 6.62/100 人月，テムシロリムス群で 26.92/100 人月），呼吸器、胸郭および縦隔障害（イブルチニブ群で 5.95/100 人月，テムシロリムス群で 19.01/100 人月）であり，一貫してテムシロリムス群に比べて，イブルチニブ群で低かった。

総じて，イブルチニブ群の安全性プロファイルは，テムシロリムス群に比べて良好な忍容性を示した。

表 2.5.5-2 曝露期間により調整した有害事象の概要（MCL3001 試験）

	Ibrutinib			Temsirolimus		
	n	100 Patient-months at Risk[a]	EAIR[b]	n	100 Patient-months at Risk[a]	EAIR[b]
Analysis set: safety	139			139		
Any TEAE	138	2.0	70.018	138	0.4	358.700
Grade >= 3	94	11.3	8.309	121	2.2	54.977
Drug related	115	4.4	26.316	133	0.5	242.116
Any TESAE	67	14.5	4.613	80	6.5	12.250
Grade >= 3	63	15.0	4.195	68	7.0	9.661
Drug related	29	15.9	1.820	53	7.3	7.272
TEAE leading to treatment discontinuation	18	18.5	0.975	41	8.4	4.896
TEAE with outcome death	15	18.5	0.811	11	8.5	1.299

Key: EAIR = exposure-adjusted incidence rate; TEAE= treatment-emergent adverse event; TESAE= treatment-emergent serious adverse event

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

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

[TEAIR01.rtf] [JNJ-54179060\PCI32765MCL3001\DBR_CSR\RE_CSR\teair01.sas] 02JUL2015, 17:01

参照元：MCL3001CSR Table. 27

2.5.5.8　長期投与時の安全性

イブルチニブの海外 3 試験併合に用いた 1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験の曝露期間の中央値（最大値）は，それぞれ 8.28（21.4）カ月，14.39（28.2）カ月及び 7.95（20.9）カ月であり，12 カ月以上イブルチニブの投与を受けていた被験者の割合はそれぞれ，37.8%，57.6%及び 40.9%であった。1104 試験では 41.4%がイブルチニブ投与を完了し，長期継続試験（CAN3001 試験）に移行した。MCL3001 試験では 46.8%，MCL2001 試験では 32.5%が中間解析のカットオフ時点でイブルチニブ投与を継続していた。また，1104 試験及び MCL2001 試験の最終解析時［データカットオフ日：（1104 試験）2014 年 3 月 ■ 日及び（MCL2001 試験）2015 年 5 月 ■ 日］で曝露期間の中央値はそれぞれの主要解析時と同様であったが，曝露期間の平均値は 12.7 カ月及び 12.06 カ月と主要解析時の 9.6 カ月及び 8.74 カ月より，それぞれ長かった。最終解析時の各試験の安全性データは主要解析時と同様であった【2.7.6.2.2.1，2.7.6.4.2.1 参照】。これらの試験結果からも，再発又は難治性 MCL 患者におけるイブルチニブの長期投与時の忍容性は良好であった。

MCL2002 試験及び海外 3 試験併合で，イブルチニブ投与開始からイブルチニブ最終投与後 30 日以内又は治験中止のいずれか早い日までに新たに発現した事象を発現時期別に集計した結果，

継続投与により有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。個別の有害事象においても海外 3 試験併合での筋痙縮を除き，投与開始後 Day 1 から Day 90 の発現割合が最も高く継続投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかった。筋痙縮は継続投与により発現割合が高くなる傾向が認められたが，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった【2.7.4.2.1.1(4)参照】。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1 部分集団

【2.7.4.5 参照】

MCL2002 試験及び海外 3 試験併合で，年齢，性別，人種（海外 3 試験併合のみ）及びベースラインの肝機能（肝機能異常の有無）による有害事象の部分集団解析を実施した。年齢による部分集団解析では，MCL2002 試験で顕著な差が認められなかったものの，海外 3 試験併合では高齢患者（65 歳以上）で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。ベースラインの肝機能においては，海外 3 試験併合に用いた 1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験のいずれも顕著な肝機能異常を有する患者を除外しており，対象患者集団の多様性が十分ではないため，部分集団解析による評価は困難であった。なお，肝機能障害を有する健常成人を対象としたイブルチニブの臨床薬理試験（PCI-32765CLL1006 試験）において，被験者にイブルチニブ 140 mg を単回投与したとき，重度の肝機能障害被験者で曝露量が高くなる傾向は認められたが，死亡及び重篤な有害事象は認められていない【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.7.2.3.3.4 参照】。

総じて，イブルチニブ投与後の有害事象について，その他の部分集団による明らかな影響は認められなかった。

2.5.5.9.2 薬物相互作用

【2.7.4.5.3 参照】

海外 3 試験併合で CYP3A 阻害剤を併用した被験者は 40.0%であり，使用された主な CYP3A 阻害剤は，シプロフロキサシン（14.3%）及びアジスロマイシン（14.1%）であった。強力な CYP3A 阻害剤を併用した被験者は 370 例中 24 例（6.5%）であった。海外 3 試験併合で，CYP3A 阻害剤を併用した被験者は，併用しなかった被験者と比較して，重篤な有害事象及びイブルチニブとの関連性がある有害事象の発現割合が高かった。また，CYP3A 阻害剤を併用した被験者では，感染症の発現割合が高かったが，CYP3A 阻害剤が感染症の治療に使用されたためと考えられた。

強力な CYP3A 阻害剤は，イブルチニブの曝露を増加させ，有害事象の発現頻度を高めるおそれがあることから，ケトコナゾール，イトラコナゾール及びクラリスロマイシンは，国内添付文書において併用禁忌となっている。その他の CYP3A 阻害剤も同様にイブルチニブの曝露を増加させ，有害事象の発現頻度を高めるおそれがあることから，極力併用を避け，CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮することを推奨する【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.7.2.3.5.1 参照】。やむを得ず併用する際には，イブルチニブの減量を考慮するとともに，投与期間中は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必要がある。

また，強力な CYP3A 誘導剤は，安全性に対する否定的な影響は認められていないものの，イブルチニブの曝露を減少させることから併用を避け，CYP3A 誘導の少ない代替薬剤を検討すべきである。

2.5.5.9.3 妊婦及び授乳時の使用

妊娠ラットに，イブルチニブ 10，40 及び 80 mg/kg/日を経口投与し，胚・胎児発生に対する影響を検討した。イブルチニブ 560 mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブの AUC の約 14 倍，ジヒドロジオール代謝物の AUC の約 9.5 倍となる用量である 80 mg/kg/日で，着床後胚損失率の増加，及び心血管系の奇形への影響が示唆された。イブルチニブ 560 mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブの AUC の約 5.6 倍以上，ジヒドロジオール代謝物の AUC の約 4.0 倍以上となる用量である 40 mg/kg/日以上で，胎児の体重減少への影響が示唆された。

また，妊娠ウサギに，イブルチニブ 5，15 及び 45 mg/kg/日を経口投与し，胚・胎児発生に対する影響を検討した。イブルチニブ 560 mg を患者に経口投与したときのイブルチニブの AUC の約 4.9 倍，ジヒドロオール代謝物の AUC の約 4.6 倍となる用量である 45 mg/kg/日で，着床後胚損失率の増加への影響が示唆された。イブルチニブ 560 mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブの AUC の約 2.0 倍以上，ジヒドロオール代謝物の AUC の約 1.4 倍以上となる用量である 15 mg/kg/以上で，胎児の骨格異常（胸骨分節の癒合）への影響が示唆された。

イブルチニブの妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験の結果から，ラットでは胚致死作用及び心血管系の奇形，ウサギでは胚致死作用及び胸骨分節の癒合が報告されているため，国内添付文書で妊娠中及び妊娠する可能性のある女性に対するイブルチニブの投与は禁忌となっている。また，妊娠可能な婦人に対しては，イブルチニブ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べきである。

授乳時の使用

イブルチニブ及び代謝物の乳汁中への移行は不明である。乳汁中へ移行する薬剤は多く，授乳婦にイブルチニブを投与することにより乳児に重篤な副作用が発現する可能性があることから，イブルチニブ投与期間中の授乳は中止するべきである。

2.5.5.9.4 過量投与，薬物乱用及び薬物離脱症状

04753 試験（再発性 B 細胞腫瘍患者対象，第 I 相，非盲検，多施設共同，用量漸増試験）では，最大耐量（maximum tolerated dose，MTD）に到達しなかった。これまでに実施された臨床試験で B 細胞腫瘍患者に投与された最高用量は 04753 試験の 12.5 mg/kg であり，体重換算でおよそ 1400 mg/日である。CLL1007 試験の Part 2 で，健康成人に 1680 mg が投与され，Grade 4（NCI-CTCAE ver. 4.0）の肝酵素（AST 及び ALT）上昇が 20 例中 1 例に認められた（2.5.5.4.13 参照）。

イブルチニブの過量投与の影響に関するデータは限られている。イブルチニブに対する特異的解毒剤はなく，推奨用量を超える量のイブルチニブを摂取した患者は，十分に観察され，必要な支持療法を受けるべきである。

2.5.5.9.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.5.5.10 世界における市販後使用経験

イブルチニブの国際誕生日は，イブルチニブ（カプセル）が米国にて承認された 2013 年 11 月 13 日である。イブルチニブは，定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report，以下 PBRER/PSUR）第 4 報のデータベースロック（2015 年 11 月 12 日）時点で，米国，欧州等の 63 カ国で承認されている。

2015 年 12 月 30 日に発行された最新の PBRER/PSUR（集積期間：2015 年 4 月 21 日～2015 年 11 月 12 日）によると，当該期間中に新たに重要な特定されたリスク（腫瘍崩壊症候群）又は重要な潜在的なリスク（肝毒性及び間質性肺疾患）として認められた所見は，既に重要な特定されたリスクとして国内添付文書などで注意喚起を行っている事象であり，安全性上問題となる新たな重要な情報は認められなかった。集積された安全性データは臨床試験で確立した安全性プロファイルとほぼ同様であり，これまでの PBRER/PSUR や Development Safety Update Report（DSUR）で得られた知見と一致しており，イブルチニブの安全性プロファイルは引き続き良好であった。

参考文献

1） Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Haematologica. 2015;100:1571-8.

2） Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood. 2014;124:3991-5.

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

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

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

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

7） Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006;27:949-53.

8） Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation. 1997;96:2455-61.

9） Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet. 2009;373:739-45.

10） Schnabel RB, Aspelund T, Li G, et al. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and African Americans. Arch Intern Med. 2010;170:1909-17.

11） 日本臨床腫瘍学会. 腫瘍崩壊症候群診療ガイダンス

12） Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2767-78. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0177.

13） 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 平成 18 年 11 月 厚生労働省

14） Clinical Study Report PCYC-04753 (Final report).Phase I Dose-Escalation Study of Bruton’s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Recurrent B-Cell Lymphom. Pharmacyclics, Inc. (27 February 2013)

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

MCL 患者は，国内の全悪性リンパ腫患者の 3%に該当し，初回診断からの OS の中央値が 4～5 年と極めて予後不良な疾患である。併用化学療法や免疫化学療法等の初回治療により多くの MCL 患者は奏効を示すが，基本的に，治癒が期待できず，その多くは再発し最終的には死亡に至る。再発後の予後は更に悪く，再発後の OS の中央値は 1～2 年と報告されている。国内外で再発又は難治性 MCL に対する標準的治療法は確立されていない。国内では，期待できる奏効が限定的で重度な骨髄抑制を伴うなど安全性に懸念がある治療が，再発後の救援治療として選択されている。また，MCL 患者の多くが高齢者であるため，全身状態や合併症により治療選択肢が限定されることも多い。そのため，再発又は難治性 MCL 患者では，再発を繰り返すごとに新たな治療薬を必要とし治療選択肢が限られることから，良好な有効性及び安全性プロファイルを併せ持つ新しい作用機序を有する新規薬剤は，国内でも導入が望まれている【2.5.1.3 参照】。

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

2.5.6.1 ベネフィット

イブルチニブの単剤投与は，再発又は難治性 MCL 患者に対し，有効かつ利便性の高い治療を提供できる。イブルチニブ単剤投与の結果から，迅速で持続性のある治療効果が認められた【2.5.4.3，2.7.3.3 参照】。

- イブルチニブ 560 mg/日を 16 例に経口投与した国内第 II 相 MCL2002 試験では，CR 2 例を含む 14 例が IRC 評価に基づく奏効を示し，ORR（90%CI）は 87.5（65.6～97.7）%で，CR 率は 12.5%であった。ORR の 90%CI の下限値（65.6%）は，治験実施計画書であらかじめ設定した閾値 20%を上回り，日本人の再発又は難治性 MCL 患者においてイブルチニブ 560 mg/日の投与による有効性が認められた。
- イブルチニブ 560 mg/日を 111 例に経口投与した海外第 II 相 1104 試験では，治験担当医師評価に基づく ORR は 67.6%で，CR 率は 20.7%であり，高い奏効が認められた。また，イブルチニブの治療により経時的に CR 率が増加し，奏効は経時的に深くなった。
- MCL2002 試験及び 1104 試験の主要評価項目である ORR の結果から，日本人と外国人の再発又は難治性 MCL 患者においてイブルチニブ 560 mg/日の投与は有効であった。また ORR は国内 MCL2002 試験（IRC 評価 87.5%）で海外 1104 試験（治験担当医師評価 67.6%）と比較し高い傾向が認められたが，いずれの試験でも CR を含む高い ORR が認められた。MCL2002 試験及び 1104 試験の CR 率の結果には大きな差は認められなかった。
- 国内の 2013 年造血器腫瘍診療ガイドラインで推奨される薬剤のうち，経口投与が可能であるフルダラビン，ORR の最も高いベンダムスチンについて，イブルチニブの有効性を比較した。この比較には，MCL 患者及び低悪性度の B 細胞性腫瘍患者を対象としたフルダラビ

ン及びベンダムスチンの国内第 II 相試験の結果を用いた[1),2)]。各試験に組み入れられた対象被験者数も少なく，かつ他剤の試験結果との比較に限界はあるものの，日本人の再発又は難治性 MCL 患者は，イブルチニブの ORR（87.5%：16 例中 14 例が奏効）は，フルダラビンの ORR（17%：6 例中 1 例が奏効）と比較し高く，ベンダムスチンの ORR（100%：全 11 例が奏効）と大きな差はなかった。

- 海外の第 III 相試験である MCL3001 試験では PFS を主要評価項目とし，PFS の中央値はイブルチニブ群で 14.6 カ月，テムシロリムス群で 6.2 カ月であり，イブルチニブ群でテムシロリムス群と比較し統計学的に有意な PFS の延長が認められた（p<0.0001，ハザード比 0.43，95%CI:0.32～0.58）。また，PFS の中央値は，MCL2002 試験では推定できず，1104 試験で 13.9 カ月であった。海外 3 試験（1104 試験，MCL3001 試験及び MCL2001 試験）の 18 カ月 PFS 率は 26～48%と推定された。
- イブルチニブ 560 mg を投与したときの初回奏効到達期間の結果から，速やかな奏効が認められた（初回奏効到達期間の中央値：MCL2002 試験 1.84 カ月，1104 試験 1.9 カ月）。
- PR 又は CR に到達した被験者における DOR の結果から，イブルチニブの効果に持続性が認められた（DOR の中央値：MCL2002 試験 推定できず，1104 試験 17.5 カ月）。
- OS の要約統計量は MCL2002 試験では算出しなかった。OS の中央値は 1104 試験，MCL3001 試験のイブルチニブ群，MCL2001 試験のいずれにおいてもイベント率が低かったことから推定できなかった。海外 3 試験の 18 カ月 OS 率は，いずれの試験でも約 6 割であり，イブルチニブの効果に持続性が認められた。ランダム化比較試験である MCL3001 試験では，イブルチニブ群はテムシロリムス群に比べて死亡のリスクを 24%低下させた［ハザード比 0.76（95% CI: 0.53～1.09），p=0.1324］。
- 1104 試験の治験担当医師評価に基づく ORR，MCL3001 試験の IRC 評価に基づく PFS に関し，ベースラインの予後因子及び疾患特性別に部分集団解析を実施した結果，いずれの試験においてもベースライン時の部分集団特性にかかわらず有効性が示された【2.5.4.5 参照】。
- MCL2002 試験では，全 16 例で腫瘍の SPD の減少が認められ，うち 14 例はベースライン時より最大で 50%以上減少し，国内被験者全例にイブルチニブの効果が認められた。また，ORR は 87.5%でありほとんどの被験者（16 例中 14 例）で奏効が認められた。奏効が認められた 14 例のうち 3 レジメン以上の前治療歴を有する被験者は 8 例，前治療歴にベンダムスチンを有する被験者は 8 例，試験参加前の直近の前治療に対する奏効評価が PR 以上に達しなかったと定義される難治性疾患を有する被験者は 4 例が含まれていた。これらのことから，前治療歴等のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性等にかかわらず奏効が得られることが示唆される。

以上より，国内外いずれにおいても再発又は難治性の MCL 患者に対するイブルチニブ 560 mg/日の投与で有効性が認められた。MCL2002 試験では被験者数が少ないことから直接の比較は困難であるものの，日本人の再発又は難治性 MCL 患者に対するイブルチニブの投与による有効性

は高く，外国人患者と同等の効果が期待できると考えられる。海外第 III 相試験である MCL3001 試験で対照薬としたテムシロリムスは，国内及び米国で再発又は難治性 MCL 患者に対する適応は取得していないものの，欧州では承認されており，ESMO のガイドラインでは検証試験で有効性が示された再発又は難治性 MCL の唯一の治療薬として掲載されている【2.5.1.3 参照】。MCL3001 試験では，テムシロリムスと比較しイブルチニブで統計学的に有意な PFS の延長を示しており，検証試験においてイブルチニブの有効性が示された。また，MCL2002 試験の結果から，日本人の再発又は難治性 MCL 患者に対するイブルチニブ 560 mg/日投与の有効性は，国内のガイドラインで単剤療法も推奨されておりイブルチニブ同様経口投与が可能なフルダラビンより良好であり，最も良好な治療成績が報告されているベンダムスチンと比較して大きな差がないことが示唆された。

2.5.6.2 リスク

再発又は難治性 MCL 患者でのイブルチニブ 560 mg/日の治療による安全性は，予測可能であり，忍容性は良好であった。発現した有害事象の多くは，処置なく回復するか，治療介入により臨床管理可能であった。また，イブルチニブ投与に伴う毒性による中止の頻度は低かった。

- 70 歳以上の高齢者の割合はいずれの試験でも高く，MCL2002 試験で 56.3%，海外 3 試験併合で 43.2%であった。このように高齢者を多く含む集団においても，イブルチニブのコンプライアンスは良好で，多くの被験者で減量なく，処方用量の 560 mg/日で投与された（相対用量強度の中央値： MCL2002 試験 99.64%，海外 3 試験併合 98.5%）。また，海外 3 試験併合では約半数（46.2%）が，12 カ月以上イブルチニブを投与された【2.5.5.1.2 参照】。
- MCL2002 試験で，高頻度（発現割合 20%以上）に認められた有害事象は下痢，口内炎，血小板数減少，貧血であった。これらの事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった【2.5.5.3.1 参照】。複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象は疾患進行（3 例）のみであった。また，減量及び投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも 12.5%（2 例）で低かった。
- 海外 3 試験併合で，高頻度（発現割合 20%以上）に認められた有害事象は下痢，疲労，咳嗽，悪心，末梢性浮腫，血小板減少症であった。これらの事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった【2.5.5.3.1 参照】。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症，血小板減少症であったが，その発現割合は 20%未満と低かった。また，減量及び投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 7.6%及び 13.0%で低かった。
- MCL2002 試験の再発又は難治性 MCL 患者にイブルチニブ 560 mg/日を投与したときの安全性［高頻度（発現割合 20%以上）に認められた有害事象，Grade 3 以上の有害事象の発現傾向］は，総じて良好であると判断でき，例数が少なく直接的な比較は難しいものの海外 3 試験併合と比較して，顕著な差は認められなかった。
- MCL2002 試験では 16 例中 3 例（18.8%）が，海外 3 試験併合では 370 例中 45 例（12.2%）がイブルチニブ投与後に有害事象により死亡した。MCL2002 試験及び海外 3 試験併合で，死亡に至った有害事象の多くは疾患進行，疾患進行に関連する事象及び感染症であった。

・ MCL2002 試験では 16 例中 2 例（12.5%）にその他の重篤な有害事象が，海外 3 試験併合では 370 例中 188 例（50.8%）に死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した。高頻度（3%以上）に認められた重篤な有害事象は，肺炎，心房細動，呼吸困難及び発熱性好中球減少症であったが，これらの事象の多くは軽快又は回復した。

・ MCL2002 試験では 16 例中 2 例（12.5%）に，海外 3 試験併合では 370 例中 48 例（13.0%）にイブルチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。MCL2002 試験で複数例に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。海外 3 試験併合で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は肺炎，血小板減少症，好中球減少症，呼吸不全，腹痛，硬膜下血腫，敗血症，心停止及び急性腎不全であった。

・ 重度の血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）は，MCL に対し現在使用できる治療薬の安全性上の重大な問題点である。MCL2002 試験では，Grade 3 以上の好中球減少症，血小板減少症及び貧血の発現割合はそれぞれ 6.3%（1 例），0%及び 6.3%（1 例）であり，これらの有害事象により投与中止に至った被験者又は減量に至った被験者はなかった。海外 3 試験併合では，Grade 3 以上の好中球減少症，血小板減少症及び貧血の発現割合はそれぞれ 16.5%，11.1%及び 8.1%であり，これらの有害事象により投与中止に至った被験者又は減量に至った被験者の割合はいずれも 2.5%以下であった。

・ 日本人患者で高い有効性（ORR）が報告されているベンダムスチンの国内第 II 相試験の 69 例並びにイブルチニブの国内 MCL2002 試験及び海外 3 試験併合について，臨床現場において懸念となる血液毒性［血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）及び白血球減少症］の発現状況を検討した。その結果，全 Grade の血液毒性の発現割合は，ベンダムスチンでは 97%～67%の範囲であり，国内 MCL2002 試験では 25%～0%の範囲，海外 3 試験併合では 20%～3.5%の範囲であり，いずれもベンダムスチンで高かった。Grade 3 以上の血液毒性の発現割合では，特に好中球減少症及び白血球減少症の発現割合がベンダムスチン（72%及び 65%）で，国内 MCL2002 試験（6.3%及び 0%），海外 3 試験併合（16.5%及び 1.6%）と比べて高かった（表 2.5.6-1）。日本人患者の安全性について他剤の試験結果との比較に限界はあるものの，血液毒性の発現割合はイブルチニブと比較しベンダムスチンで総じて高い傾向であり，特に好中球減少症及び白血球減少症で顕著な差が認められた。

表 2.5.6-1 血液毒性の発現状況

	MCL2002 試験 (n=16)		海外 3 試験併合 (n=370)		ベンダムスチン 国内第 II 相試験 [2)] (n = 69)	
MedDRA /Preferred term	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 又は 4
好中球減少症	6.3%	6.3%	18.9%	16.5%	90%	72%
血小板減少症	18.8%	0%	20.0%	11.1%	75%	16%
貧血	25.0%	6.3%	17.0%	8.1%	67%	6%
白血球減少症	0%	0%	3.5%	1.6%	97%	65%

・ 出血事象は MCL2002 試験 16 例の 31.3%及び海外 3 試験併合 370 例の 41.6% の被験者で発現し，その多くは Grade 1 又は 2 であった。最も発現割合の高い出血事象は，MCL2002 試験では挫傷（2 例，12.5%），3 試験併合では挫傷（12.4%）及び鼻出血（8.6%）であった。

MCL2002 試験では大出血事象は認められなかった。3 試験併合では大出血事象は 6.8%（25 例）に発現し，このうち投与中止に至った事象は硬膜下血腫 3 例及び脾臓出血 1 例であった。MCL3001 試験で 1 例が硬膜下血腫により死亡したが，イブルチニブとの因果関係は関連なし（Not related）と判断された。また，MCL3001 試験における大出血事象の EAIR はイブルチニブ群で 0.786/100 人月，テムシロリムス群で 1.077/100 人月であり，イブルチニブ群の方が小さかった。イブルチニブ投与に発現した大出血事象のうち最も多かった硬膜下血腫のリスクは，一般的に年齢とともに増加し，また抗凝固薬の併用によっても増加することが知られている[3),4),5)]。イブルチニブ投与による硬膜下血腫を認めた被験者 6 例中 5 例が 70 歳以上の高齢者であった。

・ MCL2002 試験におけるイブルチニブ投与後の有害事象の部分集団解析では，年齢，性別及び人種による明らかな影響は認められなかった。海外 3 試験併合におけるイブルチニブ投与後の有害事象の部分集団解析では，年齢では高齢患者で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたが，性別及び人種による明らかな影響は認められなかった。

以上より，国内第 II 相 MCL2002 試験（16 例），海外第 II 相 1104 試験の 111 例を含む海外 3 試験併合（370 例）の結果から，再発又は難治性の MCL 患者に対してイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性プロファイルは良好であった。いずれの試験においても，イブルチニブ投与による重症度の高い有害事象は血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）であったがいずれも発現割合は 20%未満と低かった。MCL2002 試験の安全性プロファイルは，海外 3 試験併合と顕著な違いは認められなかった。また，他剤の試験結果との直接的な比較は難しいものの，国内において有用な治療選択肢の一つであるベンダムスチンの試験結果と比較した結果，イブルチニブ投与時の血液毒性（白血球減少症を含む血球減少症）の発現割合は総じて低かった。

2.5.6.3　用量－反応及び用量－毒性関係，最適な用量の範囲及び投与方法

【2.7.2.3.4.3 参照】

MCL の治療に対する推奨用法・用量は 560 mg の 1 日 1 回投与である。

海外における MCL の治療に対する推奨用法・用量は，海外で実施した 04753 試験【参考文献 04753 CSR】[6)] 並びに 1104 試験での薬物動態，薬力学，及び臨床（安全性及び有効性）評価に基づき決定した。

04753 試験は，外国人再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例を対象とした第 I 相，用量漸増試験であり，1.25～12.5 mg/kg/日の用量（560 mg/日の固定用量を含む）を間欠投与又は連日投与した。04753 試験では，イブルチニブ 2.5～12.5 mg/kg/日の用量範囲で，投与 4 及び 24 時間後のいずれの時点においても BTK 活性部位占有率はすべて 90%を超えていた【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.5.6.4】。04753 試験に組み入れられた再発又は難治性 MCL 患者 9 例のうち 7 例が PR 以上であった（CR 3 例，PR 4 例）【参考文献 04753 CSR Table 14】[6)]。また，この 9 例のうち 5 例に 560 mg/日が，1

例に 8.3 mg/kg が投与された。04753 試験の結果から，イブルチニブ 560 mg/日投与による ORR に基づく有効性が確認され，安全性プロファイルも良好であった。

04753 試験では，間欠投与及び連日投与のいずれでも MTD に到達しなかったことから，以降の試験では 1 日 1 回の連日投与を選択した。04753 試験の結果に基づき，再発又は難治性 MCL 患者を対象として海外で実施された 1104 試験では，イブルチニブを 560 mg/日の固定用量で投与した。1104 試験では持続で高い奏効（ORR：67.6%，DOR 17.5 カ月）及び良好な安全性が示され，再発又は難治性の MCL に対する 560 mg/日用量の適切性が支持された。また，1104 試験と同様にイブルチニブを 560 mg/日の固定用量で投与した MCL3001 試験でも主要評価項目である PFS の中央値はイブルチニブ群で 14.6 カ月，テムシロリムス群で 6.2 カ月であり，イブルチニブ群でテムシロリムス群と比較し統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の改善（p<0.0001，ハザード比 0.43）を示した。

国内における MCL の治療に対する推奨用法・用量は，上記の海外 04753 試験，1104 試験及び MCL3001 試験に加え，国内で実施した JPN-101 試験及び MCL2002 試験での薬物動態，薬力学，及び臨床（安全性及び有効性）評価に基づき決定した。

国内の MCL2002 試験のイブルチニブの用法用量は，1104 試験においてイブルチニブ 560 mg/日投与により ORR が 67.6%と高かったこと，及び国内の用量漸増試験である JPN-101 試験の結果から決定した。JPN-101 試験の結果から，日本人にイブルチニブ 560 mg/日を投与したときの薬物動態及び BTK 活性部位占有率に外国人との差異は認められなかった【2.7.2.3.4.2 参照】。また，JPN-101 試験に組み入れられた MCL 患者 2 例は，イブルチニブ 560 mg/日の投与後，いずれも 2 サイクル以内に奏効が認められ，うち 1 例は CR に達した。JPN-101 試験の結果，イブルチニブ 560 mg/日の投与の忍容性が確認された【参考文献 JPN-101 CSR Section 7.2 p.106】[7)]。これらのデータに基づき，国内の MCL2002 試験の用法用量として，イブルチニブ 560 mg/日を選択した。MCL2002 試験の結果，主要評価項目において高い奏効が認められ（ORR：87.5%），良好な安全性も示された。

以上より，再発又は難治性の日本人 MCL 患者に対するイブルチニブの推奨用法用量として，海外と同じ 560 mg/日を選択した。

2.5.6.4 まとめ

国内外の臨床試験の結果から，MCL 患者に対する治療薬として新規の作用機序を有する経口 BTK 阻害薬であるイブルチニブの ORR に基づく有効性及び安全性が示された。イブルチニブ 560 mg の 1 日 1 回投与は，1 レジメン以上の治療を受けた MCL 患者に対する単剤療法として，CR を含む抗腫瘍効果が示され，有効であった。このようなイブルチニブの有効性には大きな国内外差は認められなかった。イブルチニブの投与により，一般的に知られる予後因子や前治療に関係なく高い効果が認められた。国内外試験とも迅速な奏効が認められ，海外 3 試験では治療の継続により，イブルチニブによる奏効は経時的に深くなった。イブルチニブの投与により 1 年前後の PFS を示し，6 割の被験者が 18 カ月以上生存すると推定され，持続的な効果が認められた。また，MCL3001 試験ではイブルチニブ群でテムシロリムス群と比較し統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の改善を示している。イブルチニブ群ではテムシロリムス群と比較し疾患進行又は死亡のリスクを 57%低下させ（ハザード比 0.43），PFS の中央値は 2.3 倍であった（イブル

チニブ群 vs テムシロリムス群：14.6 カ月 vs 6.2 カ月）。イブルチニブの有効性は，ORR においてもテムシロリムス群と比較し統計学的に有意に高く（71.9% vs 40.4%），CR 率もイブルチニブ群で高かった（18.7% vs 1.4%）ことから支持される【2.5.4.3.1】。さらに，テムシロリムス群の被験者の 22.7%（32 例）が後治療でイブルチニブの投与を受けたにもかかわらず，イブルチニブ群の OS はテムシロリムス群と比較し改善傾向を示した【2.5.4.3.4】。このように持続的な長期の奏効が得られることは，再発後の OS の中央値が 1～2 年と短い MCL という疾患において臨床的な意義は高いと考える。さらに，国内で使用されている既存の治療薬と大きな遜色のない抗腫瘍効果が認められたと考える。イブルチニブの安全性プロファイルは，試験に組み入れられた MCL 患者のうち約 40%が 70 歳以上の高齢者であり，その多くが進行期であるなどの疾患の状態を鑑みても，良好なものであった。一般的に高齢 MCL 患者は，年齢や合併症の存在により治療選択肢が限られ，また副作用に対する忍容性も得られにくい。このような被験者集団に対するイブルチニブ 560 mg/日の連日投与のコンプライアンスは良好で，発現した有害事象は臨床的に管理可能であり，有害事象により投与中止又は減量に至る被験者の割合も低かった。また，海外試験では半数近くの患者が 1 年以上投与を継続した。臨床現場にて懸念となる重度の事象を含む血液毒性においても，既存の治療薬であるベンダムスチンと比較しイブルチニブは良好な安全性プロファイルを有することが示唆された。さらに，イブルチニブの投与方法は 1 日 1 回の経口投与であり，在宅での投与が可能で利便性が高い。

以上のように，前治療等の背景因子にかかわらずイブルチニブの投与により迅速で持続的な抗腫瘍効果が得られること，及びイブルチニブは良好な安全性プロファイルを有していることから，再発又は難治性 MCL 患者に対する，有用な治療選択肢の一つとなり得ると考える。

参考文献

1） Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, et al. Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24(1):174-80.

2） Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2010; 101(9): 2059-64.

3） Asghar M, Adhiyaman V, Greenway MW, Bhowmick BK, Bates A. Chronic subdural haematoma in the elderly--a North Wales experience. J R Soc Med. 2002;95(6):290-2.

4） Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, et al. The surgical management of chronic subdural hematoma. Neurosurg Rev. 2012;35(2):155-69.

5） Frontera JA, Egorova N, Moskowitz AJ. National trend in prevalence, cost, and discharge disposition after subdural hematoma from 1998-2007. Crit Care Med. 2011;39(7):1619-25.

6） Clinical Study Report PCYC-04753 (Final report).Phase I Dose-Escalation Study of Bruton’s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Recurrent B-Cell Lymphoma. Pharmacyclics, Inc. ([redacted])

7） Clinical Study Report PCI-32765-JPN-101 (Interim report). A Phase 1 Study of the Bruton’s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Subjects With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. Janssen Pharmaceutical K.K. ([redacted])

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価における参考文献の掲載先を以下に示す。

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