目次

2.6.1 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）

2.6.1 緒言

イブルチニブ（PCI-32765，JNJ-54179060，図 2.6.1-1）はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する強力な阻害作用を有する経口投与可能な薬剤である。国内では「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の効能・効果，及び「通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する」の用法・用量で平成 26 年に承認申請（初回申請）し，平成 28 年に承認された。

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

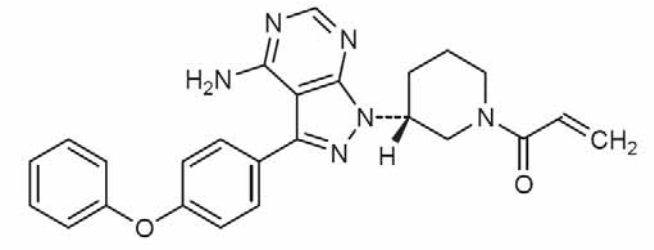
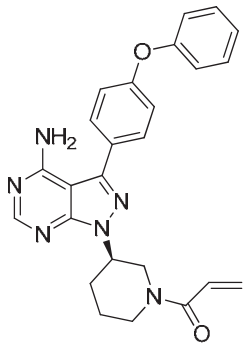
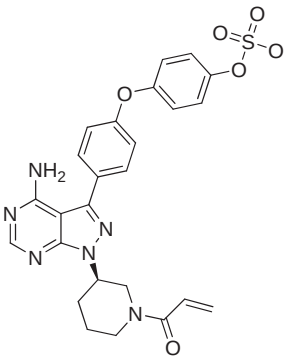


図 2.6.1-1 イブルチニブの化学構造

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 3
2.6.2.4 安全性薬理試験 3
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 3
2.6.2.6 考察及び結論 3
2.6.2.7 図表 4
2.6.2.8 参考文献 4
2.6.3 薬理試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
イブルチニブ （PCI-32765, JNJ-54179060）	1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one		主薬
PCI-45994 （JNJ-63788621）	末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体 （M21）		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

イブルチニブの重要なヒト血漿中代謝物として M21（末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体），M23（アミド加水分解体），M25（ピペリジン環の酸化的開環及びカルボン酸への酸化体），M34（ピペリジン環の酸化的開環及び第一級アルコールへの還元体）及び PCI-45227（M37，ジヒドロジオール体代謝物）が生成される。M23，M25，M34 及び PCI-45227（M37）の *in vitro* でのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害作用は，イブルチニブの初回承認申請時に既に評価されている。今回，M21 の標品を入手できたことから，*in vitro* での M21 の BTK 阻害作用を評価した。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 M21 の BTK 活性に対する阻害作用

【評価資料 4.2.1.1.1】

M21 による BTK 活性に対する阻害作用を *in vitro* キナーゼアッセイにより検討した。

その結果，M21 の BTK の 50%阻害濃度（IC_{50}）中央値は 620.8 nmol/L であった（表 2.6.2-1）。イブルチニブの BTK の IC_{50} 中央値（0.39 nmol/L）【1.13 2.6.2.2.1.1 参照】と比較すると，M21 の BTK 阻害作用はイブルチニブの約 1/1500 であった。

表 2.6.2-1 M21 の BTK 活性に対する阻害作用

M21 の IC_{50} 値（nmol/L）		
615.6	620.8	634.3

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.6.2.6 考察及び結論

M21 はイブルチニブの末端フェニル基水酸化体の硫酸抱合体であり，M25 及び M34 と同様に BTK 活性部位の 481 位システイン残基（Cys-481）に共有結合するアクリロイル基を有していることから，BTK を不可逆的に阻害する可能性がある。しかし，M21 の BTK の IC_{50} 中央値は

620.8 nmol/L であり，イブルチニブ（IC_{50} 中央値：0.39 nmol/L）と比較して M21 の阻害作用は約 1/1500 であった。したがって，イブルチニブの BTK 阻害作用における M21 の寄与は非常に小さいと推測される。

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

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

該当資料なし

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: Ibrutinib

Type of Study	Test System	Route	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. / Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Inhibition of BTK by PCI-45994 (M21) in kinase assay	Human protein kinase	*In vitro*	N	[redacted], US	[redacted]-265-Hu-X-ENZ / 4.2.1.1.1

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

概要文中に記載

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし