

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベレキシブル錠80 mg
[一 般 名] チラブルチニブ塩酸塩
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年 8 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書

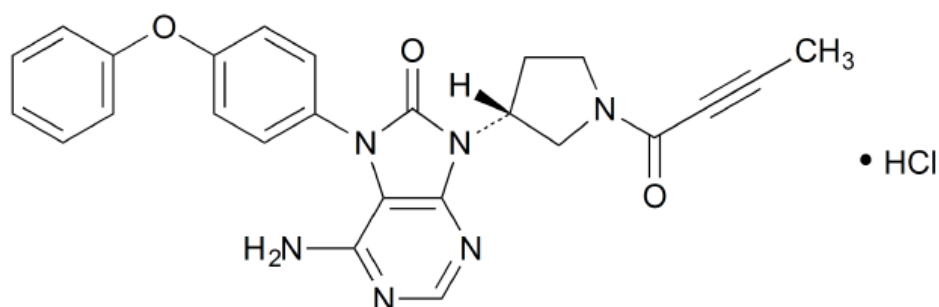
令和2年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ベレキシブル錠 80 mg
[一 般 名] チラブルチニブ塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 令和元年8月28日
[剤 形・含 量] 1錠中にチラブルチニブ塩酸塩 86.42 mg (チラブルチニブとして 80 mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot HCl$

分子量: 490.94

化学名:

(日 本 名) 6-アミノ-9-[(3R)-1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル]-7-(4-フェノキシフェニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン 一塩酸塩

(英 名) 6-Amino-9-[(3R)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one monohydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 441 号、令和元年 8 月 20 日付け薬生薬審発 0820 第 3 号)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、間質性肺疾患、肝機能障害及び出血について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

[用法及び用量]

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

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

審査報告（1）

令和元年 12 月 25 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ベレキシブル錠 80 mg
〔一 般 名〕	チラブルチニブ塩酸塩
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和元年 8 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にチラブルチニブ塩酸塩 86.42 mg（チラブルチニブとして 80 mg）を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	53
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	54

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創製された、BTK に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、B 細胞に発現する BCR の下流シグナル伝達分子である BTK と結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、申請者により、再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした第 I 相試験 (POE001 試験) が、2012 年 8 月から実施された。

なお、2019 年 11 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした第 I 相試験 (01 試験) 及び再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (02 試験) が、それぞれ 2015 年 1 月及び 2017 年 10 月から実施された。

今般、02 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2019 年 8 月に「中枢神経系原発リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (31 薬) 第 441 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色又は微褐色の粉末であり、性状、解離定数、分配係数、溶解性、吸湿性、融点及び旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び紫外可視吸収スペクトルにより確認されている。また、原薬は、1 つの不斉炭素を有するものの、単一の立体構造で製造される。

2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX¹⁾、XXXXXXXXXX²⁾ 及び XXXXXXXXXX を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく、CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

1)

2)

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX混合、打錠、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく、製剤の CQA に影響を及ぼし得る物質特性及び CPP の特定並びに製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
製剤均一性	規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法
XXXXXXXXXX	製造方法

重要工程はXXXX工程とされ、XXXX工程及びXXXXXXXXXX工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び LC）、純度試験（類縁物質（LC））、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP (XXXXXXXXXX	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH	XXXX 及びアルミニウム) + 防湿性アルミラミネートフィルム	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX及びアルミニウム) 及び防湿性アルミラミネートフィルムに包装して室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、XXXX カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

ヒト BTK、FYN、LCK 及び LYNa (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、移動度シフト法により検討された。その結果、BTK、FYN、LCK 及び LYNa に対する本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ 2.10、2,220、788 及び 3,490 nmol/L であった。

各種キナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
BTK	3	3.4±0.8
BLK	2	127
BMX	3	3.2±0.9
EGFR	3	2,150±127
HER2	3	8,730±3,493
HER4	3	318±65
ITK	3	> 20,000
JAK3	3	5,515±2,425
TXK	3	46.9±8.7
TEC	3	29.6±4.7

平均値±標準偏差

ヒト PBMC 及びヒト DLBCL 由来 TMD8 細胞株を用いて、BTK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、PBMC 中の B 細胞及び TMD8 細胞株における BTK のリン酸化に対する本薬の阻害率⁶⁾ [95%CI] (%) は、それぞれ 66.6 [64.2, 69.0] 及び 81.3 [77.2, 85.4] であった。

3.1.2 細胞死誘導作用 (CTD 4.2.1.1-4)

TMD8 細胞株を用いて、本薬 1~10,000 nmol/L を 1、6、24、48 及び 72 時間処置後の細胞死誘導作用が、7-AAD 染色を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬 48 時間以上の処置により濃度依存的な細胞死が認められた。

3.1.3 B 細胞及び T 細胞の活性化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト PBMC を用いて、①抗 IgM 抗体又は②抗 CD3 及び CD28 抗体の刺激により活性化した①B 細胞及び②T 細胞に対する本薬 0.3~10,000 nmol/L の阻害作用が、活性化した B 細胞及び T 細胞の表面抗原である CD69 の発現を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の B 細胞の活性化に対する IC₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L) は、13.8 [7.00, 27.0] であった。一方、本薬は T 細胞の活性化に対して阻害作用を示さなかった。

⁶⁾ リン酸化阻害率 = { (1 - ((本薬群の各濃度における平均蛍光強度) / (溶媒 (0.1%DMSO) 群の平均蛍光強度))) } × 100

3.1.4 ヒト DLBCL 由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7)

TMD8 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L) は 3.59 [2.24, 5.74] であった。

TMD8 細胞株並びにヒト DLBCL 由来 OCI-LY10、Ri-1 及び Pfeiffer 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種ヒト DLBCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	分類	n	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
TMD8	ABC-DLBCL	8	4.30±2.80
OCI-LY10		6	13.0±210
Ri-1		12	26±110
Pfeiffer	GCB-DLBCL	10	9,100±1,600

平均値±標準偏差

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-9)

TMD8 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 102.6~103.3 mm³ に達した日を試験開始日 (第 0 日) とし、本薬 1、3 及び 10 mg/kg が第 0 日目に 1 回、第 1~20 日目に BID で連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照 (0.5%メチルセルロース 400 溶液) 群と比較して、本薬 10 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

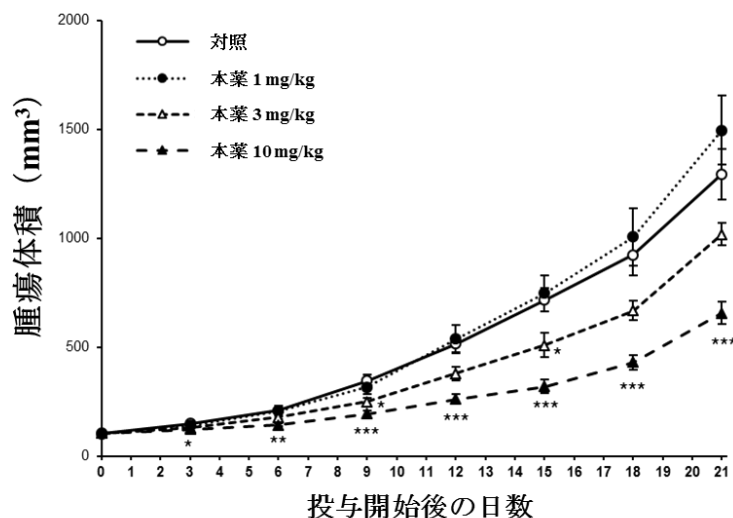


図 1 TMD8 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=10、平均値±標準誤差、対照群に対して* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Dunnett 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体、イオンチャネル、トランスポーター等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

67 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター等に対する本薬の阻害作用が、リガンド等を用いて検討された。その結果、本薬 10 μmol/L により 50%以上の阻害率が認められたトランスポーター等は、ドパミントランスポーター及びノルエピネフリントランスポーターであり、本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 3.91 及び 10.2 μmol/L であった。

申請者は、上記のトランスポーターに対する本薬の IC₅₀ 値は、申請用法・用量（480 mg QD（空腹時））における血漿中非結合形本薬の C_{max}（0.474 μmol/L）⁷⁾の 8.3 倍以上であったことを考慮すると、本薬の臨床使用時に上記のトランスポーターの阻害に起因する有害事象が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.2 免疫系等に対する作用（CTD 4.2.1.2-2、4.2.1.2-3、4.2.1.2-4、4.2.1.2-5、4.2.1.2-6、4.2.1.2-7）

本薬の免疫系等に対する作用は、以下のとおりであった。

- 抗 IgE 抗体刺激によるヒト好塩基球の活性化に対して阻害作用を示した。
- 免疫複合体刺激によるヒト好中球の細胞外への DNA の放出に対して阻害作用を示した。
- 抗 FcγR 及び TLR9 刺激によるヒト単球の TNF-α 及び IL-6 の産生に対して阻害作用を示した。
- ヒト破骨前駆細胞の M-CSF 及び RANKL 刺激による分化に対して阻害作用を示した。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1、4.2.3.2-7）

ラット（8 例/群）に本薬 100、300 及び 1,000 mg/kg が単回経口投与され、投与 48 時間後までの一般状態及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬 300 及び 1,000 mg/kg の投与により、痛覚反応の低下又は消失が認められた。

カニクイザル（8 又は 12 例/群）に本薬 3、10、30 及び 100 mg/kg が QD で 4 週間反復経口投与され、一般状態及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬 100 mg/kg 投与により、歩行失調、運動失調等が認められた（5.2 参照）。

3.3.2 心血管系に及ぼす作用

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-3）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n=5）は、それぞれ 1.90±2.46、1.48±1.30、14.28±2.33、30.30±1.55、67.02±1.72 及び 88.88±0.51%であり、IC₅₀ 値は 5.59 μmol/L であった。また、対照（0.1%DMSO）群と比較して、本薬 1、3、10 及び 30 μmol/L 群で統計学的に有意な阻害作用が認められた（いずれも p<0.01、Dunnett 検定）。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

カニクイザル（5 例）に本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg が順次単回経口投与され、血圧、心拍数及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

カニクイザル（5 例）に本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg が順次単回経口投与され、呼吸数、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

⁷⁾ 日本人の再発又は難治性の PCNSL 患者に本薬 480 mg を QD で空腹時に反復経口投与した際の第 28 日目における C_{max}（2,690 ng/mL）（6.2.1.2 参照）及び ¹⁴C 標識体 5 μg/mL における血清タンパク結合率（92.0%）（4.2.2 参照）に基づき算出。

3.3.4 ヒト血小板に対する作用 (CTD 4.2.1.3-5)

健康成人の血液から調製された多血小板血漿を用いて、ADP 及びコラーゲン惹起による血小板凝集に対する本薬 0.001、0.01、0.1、1、3、6、10 及び 100 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 10 µmol/L 以上で ADP 及びコラーゲン惹起による血小板凝集の抑制が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び PCNSL に対する有効性について、以下のように説明している。

BTK は主に B 細胞に発現する BCR の下流シグナル伝達分子であり、BCR を介して活性化し、B 細胞の生存、増殖等の中心的役割を担っていると考えられている (Oncogene 2000; 19: 5651-61、Nat Rev Cancer 2014; 14: 219-32 等)。

PCNSL は、病理学的に 95%以上が B-NHL であり、その殆どが DLBCL に分類される (脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版 (日本脳腫瘍学会編))。また、PCNSL を含む DLBCL 等の B 細胞性腫瘍では、BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが報告されている (Nature 2010; 463: 88-92 等)。

本薬は、BTK と結合し (SLAS Discovery 2018; 23: 919-29)、BTK のキナーゼ活性を阻害すること等により、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.1、3.1.2 及び 3.1.4 参照)。

上記の作用機序に加えて、下記の点等を考慮すると、B 細胞性の PCNSL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、ヒト DLBCL 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.2 参照)。
- GCB-DLBCL 由来細胞株と ABC-DLBCL 由来細胞株との間で本薬の増殖抑制作用に差異が認められたものの (3.1.4 参照)、国内第 I / II 相試験 (02 試験) では PCNSL のサブタイプに関わらず、B 細胞性の PCNSL 患者において奏効例が認められたこと (7.1.2.2 参照)。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の BTK 阻害剤であるイブルチニブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

本薬及びイブルチニブはいずれも BTK のリン酸化に対して阻害作用を示す点で同じである。一方、本薬は TCR シグナル伝達経路の分子である ITK、JAK3 等のリン酸化に対して阻害作用を示さなかった (3.1.3 参照) もの、イブルチニブは当該作用を示したこと (Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 13075-80、Blood 2013; 122: 2539-49) から、本薬は T 細胞の活性化を抑制しない点でイブルチニブとは異なる と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、イヌ、サル等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに絶食下で本薬 2 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 7)。本薬を経口投与した際の BA は 89.2% であった。

表 7 本薬の PK パラメータ (雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
2 mg/kg (静脈内)	891±100	0.66±0.16	3,668±614	3.56±0.05	550±100	2,030±420
2 mg/kg (経口)	827±186	1.00±0	3,272±327	3.28±0.16	—	—

平均値±標準偏差、n=3、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄サルに非絶食下で本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 8)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は、検討された用量において概ね用量に比例して増加した。

表 8 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	1	61.1±7.45	66.5±15.3	3.0±1.7	2.3±1.5	371±52.3	435±121
	3	186±4.51	226±14.4	2.7±1.2	1.3±0.6	1,050±150	1,020±100
	10	505±217	557±298	1.3±0.6	3.3±1.2	3,180±910	2,950±1,120
	30	2,070±570	1,790±410	2.8±1.1	2.2±1.1	13,300±3,500	11,400±2,200
91	1	59.4±21.4	64.9±10.4	1.7±0.6	1.3±0.6	286±39.8	323±69.4
	3	163±57.1	227±55.7	1.7±0.6	1.7±0.6	918±133	827±204
	10	714±274	484±259	2.3±1.5	2.7±1.2	4,530±2,130	2,540±860
	30	1,940±440	2,390±710	1.8±0.4	2.2±1.1	12,400±3,600	12,100±6,200

平均値±標準偏差、n=3

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 10 µmol/L の P_{app A→B} は 15.5×10⁻⁶ cm/秒であった。当該結果及び高膜透過性のプロプラノロール 10 µmol/L の P_{app A→B} は 11.3×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び有色ラットに絶食下で ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 0.5 時間後までに最高値に達した。投与 0.5 時間後における血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比が特に高値を示した組織は、胃、肝臓、小腸、腎臓、副腎、大動脈及び顎下腺 (それぞれ 26.3、18.4、12.8、5.38、2.86、2.63 及び 2.10) であった。中枢神経系組織 (大脳、小脳及び脊髄) においても放射能が検出されたことから、本薬又は本薬の代謝物は中枢神経系組織に移

行することが示された、と申請者は説明している。いずれの組織においても、放射能濃度は投与 168 時間後までに C_{max} の 10%未満に低下した。有色ラットにおいて、有色皮膚と白色皮膚との間で放射能の $t_{1/2}$ に明確な差異は認められなかったこと（それぞれ 27 及び 30 時間）等から、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合しないと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、サル及びヒトの血清と ^{14}C 標識体（0.5、5 及び 50 $\mu\text{g/mL}$ ）を 4°C で 24 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血清タンパク結合が検討された。その結果、①ラット、②サル及び③ヒトにおける本薬の血清タンパク結合率は、0.5、5 及び 50 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ①98.2、97.6 及び 96.1%、②90.7、89.6 及び 89.6%並びに③92.3、92.0 及び 90.8%であった。

ヒト血清アルブミン（43 mg/mL）及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（1 mg/mL）と ^{14}C 標識体（0.5、5 及び 50 $\mu\text{g/mL}$ ）を 4°C で 24 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、①ヒト血清アルブミン及び②ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、0.5、5 及び 50 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ①87.5、84.7 及び 84.1%並びに②29.9、17.2 及び 4.2%であった。以上より、ヒト血清中において、本薬は主にアルブミンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

ラット、サル及びヒトの血液と ^{14}C 標識体（0.5～50 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 10 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトでの本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.79～0.89、0.69～0.73 及び 0.71～0.83 であった。以上より、本薬の血球移行性は低いことが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。本薬の物理化学的性質（分子量：490.94 及び $\log P$ 値：2.69）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体（1.5 $\mu\text{g/mL}$ ）を、 37°C で 4 時間⁸⁾ インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。また、主な代謝物として、ラットではグルタチオン抱合体（試料中総放射能に対する割合は 50.0%、以下、同様）、サルではグルタチオン抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体（それぞれ 17.5 及び 15.5%）、ヒトでは水酸化体の硫酸抱合体（19.0%）が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果に基づき、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、CYP3A

⁸⁾ ラットの肝細胞を用いた検討では、3 時間インキュベートされた。

を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識体 ($1.5\text{ }\mu\text{g/mL}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 120 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 及び 2D6 存在下でそれぞれ 19.5 及び 35.8%、その他の CYP 分子種存在下で 97.3%以上であった。
- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 ($1.5\text{ }\mu\text{g/mL}$) を、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の阻害剤 (それぞれフラフィリン、トラニルシプロミン、チオテパ、クエルセチン、スルファフェナゾール、ノートカトン、キニジン、ジエチルジチオカルバミド酸及びケトコナゾール) 及び NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、本薬の代謝に対する阻害率は、ケトコナゾール存在下で 76.0%、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下で 9.5% 以下であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに絶食下で ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体及び M35 (水付加還元体) が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 52.6 及び 26.8%)。投与 24 時間後までの尿中には主に M29 (酸化体) 及び M27 (テトラヒドロジオキシ体) が検出され (投与放射能に対する割合は、それぞれ 1.72 及び 1.67%、以下、同様)、未変化体はわずかに検出された (0.1%未満)。投与 72 時間後までの糞中には主に M29、M30 (ジヒドロジオキシ体) 及び M27 が検出され (8.41^9) 及び 5.03%)、未変化体はわずかに検出された (1%未満)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には主に M28 (グルタチオン抱合体) 及び M21 (システイン-グリシン抱合体) が検出され (31.5 及び 12.4%)、未変化体は検出されなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに絶食下で ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 13.1 及び 74.4%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 3.64、7.20 及び 87.2%であった。以上の検討結果、並びに尿、糞及び胆汁中には主に代謝物が検出されたこと (4.3.2 参照) を考慮すると、本薬は主に代謝により消失し、本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

⁹⁾ M29 及び M30 は共溶出したため、M29 及び M30 の投与放射能に対する割合の合計。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。本薬の物理化学的性質（logP 値：2.69）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} ($0.474 \mu\text{mol/L}^{10)}$)等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A の時間依存的阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。なお、当該薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール又はミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（①1A2、②2B6、③2C8、④2C9、⑤2C19、⑥2D6 及び⑦3A）の基質（それぞれ①7-エトキシレゾルフィン、②ブプロピオン、③パクリタキセル、④ジクロフェナク、⑤S-メフェニトイン、⑥ブフラロール、並びに⑦ミダゾラム及びテストステロン）及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 24.6、13.4、29.1、89.5 及び 37.6 $\mu\text{mol/L}$ であった¹¹⁾。一方、検討されたその他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（10 及び 100 $\mu\text{mol/L}^{12)}$ ）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（①1A2、②2B6、③2C8、④2C9、⑤2C19、⑥2D6 及び⑦3A）の基質（それぞれ①7-エトキシレゾルフィン、②ブプロピオン、③パクリタキセル、④ジクロフェナク、⑤S-メフェニトイン、⑥ブフラロール、並びに⑦ミダゾラム及びテストステロン）とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 $K_{i, app}$ 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 18.9 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.0797 min^{-1} であった¹³⁾。また、本薬は CYP2B6 の基質の代謝に対しても時間依存的阻害作用を示した（10 $\mu\text{mol/L}$ において 10%未満）。一方、検討されたその他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト UGT1A1 を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと本薬（0.2～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を、UGT1A1 の基質（エストラジオール）及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 12.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（1～30 $\mu\text{mol/L}$ ）を 3 日間処置し、CYP1A2、2B6 及び 3A の酵素活性並びに CYP3A4 の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬はいずれの CYP 分子種の酵素活性に対しても明確な誘

¹⁰⁾ 日本人の再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験において、本薬 480 mg を QD で空腹時に反復経口投与した際の第 28 日目における C_{max} 、及び ^{14}C 標識体 5 $\mu\text{g/mL}$ における血清タンパク結合率から算出した値。

¹¹⁾ CYP3A については、テストステロンの代謝に対して阻害作用を示した。

¹²⁾ $K_{i, app}$ 値及び k_{inact} 値の算出には、本薬濃度 5～100 $\mu\text{mol/L}$ の検討結果が用いられた。

¹³⁾ ミダゾラム及びテストステロンの代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 $K_{i, app}$ 値及び k_{inact} 値はミダゾラムを使用した検討結果に基づき算出された。

導作用を示さず、また、CYP3A4 の mRNA 発現量に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上より、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。しかしながら、ヒトにおける本薬の消化管吸収は良好であることが示唆されており（6.2.2.1 参照）、当該吸収に対する P-gp の寄与は小さいと考えること等から、P-gp 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。なお、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ^{14}C 標識体 ($2\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における ^{14}C 標識体の efflux ratio の比は、P-gp 阻害剤（①ベラパミル $30\text{ }\mu\text{mol/L}$ 及び②シクロスポリン A $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）存在下及び③非存在下で、それぞれ①1.1、②0.9 及び③2.5 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio の比は、BCRP 阻害剤 (Ko143①1 及び② $10\text{ }\mu\text{mol/L}$) 存在下及び③非存在下で、それぞれ①1.7、②1.6 及び③2.1 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株を用いて、OATP1B1 又は OATP1B3 を介した本薬 ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 又は OATP1B3 非発現細胞株に対する OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、それぞれ 2.4 及び 1.5 であった。また、OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞株において、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤（リファンピシン $40\text{ }\mu\text{mol/L}$ ）によって本薬の取込み速度は低下した。

また、以下の検討結果、本薬を申請用法・用量で反復経口投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} ($0.474\text{ }\mu\text{mol/L}^{10)}$ ）、食後人工腸液における本薬の溶解度 ($630\text{ }\mu\text{mol/L}$) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、OATP1B1 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、 ^3H 標識したジゴキシシン ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($2\sim 50\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $26.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、 ^3H 標識したプラゾシン ($0.01\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($150\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送を 42.0% 阻害した。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁴⁾ の輸送に対する本薬 ($0.2\sim 50\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 13.4、47.4、2.06、5.59、0.829 及び $37.6\text{ }\mu\text{mol/L}$ であ

¹⁴⁾ ①OATP1B1 及び OATP1B3、並びに②OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ① ^3H 標識したエストラジオール $17\beta\text{-D}$ -グルクロニド ($0.05\text{ }\mu\text{mol/L}$) 及び② ^{14}C 標識したメトホルミン ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

った。

- ヒト OAT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞株を用いて、 ^3H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($50\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 の基質の輸送を 58.8%阻害した。
- ヒト OAT3 を発現させたマウス近位尿細管由来 S₂ 細胞株を用いて、 ^3H 標識したエストロン-3-硫酸 ($0.05\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.2\sim 50\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は $5.95\text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト MRP1 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、カルゼイン AM ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.412\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は MRP1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は $44\text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬による P-gp、OATP1B1 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、本薬は P-gp、OATP1B1 及び MATE1 を阻害することが示唆された (4.5.3 参照)。しかしながら、臨床試験¹⁵⁾において本薬と P-gp、OATP1B1 又は MATE1 の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-gp、OATP1B1 及び MATE1 の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

なお、*in vivo* 試験では 0.5%メチルセルロース水溶液、*in vitro* 試験では DMSO が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びサルにおける以下の毒性試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量はマウスで $1,500\text{ mg/kg}$ 超、ラット及びサルで $1,000\text{ mg/kg}$ であった (表 9)。

¹⁵⁾ 国内第 I 相試験 (01 試験)、国内第 I / II 相試験 (02 試験) 及び海外第 I 相試験 (POE001 試験) において、本薬を申請用法・用量で投与した際の併合解析。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CB6F1)	経口	300、1,000、1,500	毒性変化なし	>1,500	4.2.3.1-1 参考
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	1、10、100、1,000、2,000	死亡：2,000 (1/3 例)、正向反射の消失、散瞳、流涙、流涎、肺の暗赤色化、胃の膨満 ≥1,000：自発運動減少、呼吸緩徐 2,000：鎮静、腹臥位、低体温、胃の膨満	2,000	4.2.3.1-2 参考
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0、100、300、1,000	急性毒性について、小核試験 (3 日間反復投与) にて評価 死亡：1,000 (2/14 ^{a)} 例) 切迫安楽死：1,000 (1/14 ^{a)} 例)、流涙、腹臥位、呼吸緩徐、散瞳、低体温 1,000：自発運動減少、体重減少	1,000	4.2.3.3.2-1
雄サル (カニクイ)	経口	A 群： 1→10→1,000 B 群： 3→100	急性毒性について、単回投与の用量漸増試験にて評価 ^{b)} 切迫安楽死：1,000 (2/3 例)、昏迷、身震い、吐物、起立不能、側臥位、自発運動減少、リンパ節の赤色化 1,000：筋緊張の低下、摂餌量減少	1,000	4.2.3.1-3 参考 4.2.3.1-4 参考

a) 1,000 mg/kg 群で 2/6 例が死亡し、5 例以上の骨髄塗抹標本の評価が実施できなくなったため、対照群 (6 例) 及び 1,000 mg/kg 群 (8 例) を設定した追加試験が実施された。当該 2 試験の合計の例数を記載した、b) A 及び B 群に各 3 例を割り付け、A 群には、第 1、2 及び 4 日にそれぞれ 1、10 及び 1,000 mg/kg、B 群には、第 1 及び 2 日にそれぞれ 3 及び 100 mg/kg が単回投与された

5.2 反復投与毒性試験

マウス (1 及び 4 週間)、ラット (4、13 及び 26 週間) 及びサル (1、4、13 及び 39 週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 10)。本薬投与により、中枢神経系 (ラット (5.6.3.1 参照) 及びサル)、免疫系 (マウス、ラット及びサル)、肝臓 (マウス、ラット及びサル) 等に対する影響が認められた。マウス (4 週間)、ラット (26 週間) 及びサル (39 週間) を用いた反復投与毒性試験の無毒性量 (マウスで 500 mg/kg/日、ラットで 60 mg/kg/日、サルで 30 mg/kg/日) における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、マウスでそれぞれ 33.0 µg/mL 及び 163 µg·h/mL、ラットでそれぞれ 4.58 µg/mL 及び 30.8 µg·h/mL、サルでそれぞれ 2.33 µg/mL 及び 14.8 µg·h/mL であり、臨床曝露量¹⁶⁾ と比較して、マウスでそれぞれ 12 及び 12 倍、ラットでそれぞれ 1.7 及び 2.3 倍、サルでそれぞれ 0.87 及び 1.1 倍であった。

なお、本薬投与によって特徴的に認められた、中枢神経系に対する影響に関する機構の判断については「5.R.1 中枢神経系に対する影響について」の項、免疫系及び肝臓に対する影響に関する機構の判断については、「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

¹⁶⁾ 日本人の再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験において、本薬 480 mg を QD で空腹時に反復経口投与した際の本薬の C_{max} (2.69 µg/mL) 及び AUC_{0-24h} (13.4 µg·h/mL)。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CB6F1)	経口	1 週間 (QD)	300、1,000、 1,500	毒性変化なし	無毒性量は 評価されて いない	4.2.3.2-1 参考
雌雄 マウス (CB6F1)	経口	4 週間 (QD)	0、150、500、 1,500	≥150：血小板増加、MCV 減少、血中 ALT・ALP・総コレステロール・総タンパク・アルブミン増加、血中トリグリセリド減少、脾臓重量減少、肝臓重量増加、肝細胞肥大、腎臓髄質内帯の集合管腫大 ≥500：網状赤血球・白血球・リンパ球増加、MCH 減少、顎下リンパ節の洞内赤血球（雌）、脾臓の髄外造血（雌） 1,500：好酸球増加（雄）、ヘモグロビン・MCHC 減少（雄）、血中 AST・A/G 比増加（雄）、肝臓の白色巣（雌）、副腎皮質の肥大（雄）、腎臓髄質内帯の炎症性細胞浸潤（雌）、肝細胞の限局性壊死（雌）	500 ⁱ⁾	4.2.3.2-2 参考
雌雄 ラット (Sprague- Dawley)	経口	4 週間 (QD) + 休薬 1/4 週間	0、3、10、100、 1,000（雄）、 1,000/300 （雌） ^{a)}	死亡：1,000（雄 1/22 例）、1,000/300（雌 7/22 例） ≥10：脾臓の脾島の線維化・脾島及び間質の限局性出血・腺房細胞の萎縮・間質の炎症性細胞浸潤 ≥100：血中アルブミン・A/G 比増加、血中グロブリン減少、肝臓重量増加、肝細胞のびまん性好酸性変化 1,000（雄）、1,000/300（雌）：自発運動減少、流涙、横臥位、呼吸緩徐、糞量減少、消瘦（雄）、体重減少、摂餌量変動、尿量増加（雄）、尿 pH 低値（雄）、尿中タンパク・ケトン体減少（雄）、赤血球・ヘマトクリット・ヘモグロビン減少、MCH・MCHC 減少（雄）、網状赤血球増加（雄）、クレアチニン減少、血中 ALP 増加（雄）、血中総タンパク・総コレステロール・総ビリルビン減少（雄）、脾臓重量増加（雄）、副腎白色化（雄）、肝細胞肥大（雄）、巣状肝細胞壊死（雄）、甲状腺濾胞細胞の肥大、脾臓の髄外造血・白脾髄縮小、副腎の束状帯細胞及び球状帯細胞のびまん性肥大（雄）、コルチコステロン・アルドステロン増加 回復性：あり	100 ⁱ⁾	4.2.3.2-3 4.2.3.2-4 参考
雌雄 ラット (Sprague- Dawley)	経口	13 週間 (QD) + 休薬 4 週間	0、3、30、100、 300	≥3：脾臓の脾島の出血及び線維化・間質の出血・単核球浸潤、前立腺の間質の単核球浸潤 ≥30：血中 A/G 比増加、血中グロブリン減少、脾臓の褐色化、脾臓腺房細胞の肥大及び萎縮 ≥100：赤血球減少、白血球・単球増加、血中 ALP・アルブミン増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加（雄）、肝細胞肥大、肝細胞へのグリコーゲン蓄積を示唆する細胞質希薄化、腸間膜リンパ節の洞内赤血球・ヘモジデリン沈着、甲状腺濾胞細胞の肥大 300：尿中クロール増加（雄）、尿中ナトリウム/カリウム比減少（雌）、ヘモグロビン減少、MCV・網状赤血球増加（雌）、ヘマトクリット減少（雌）、MCHC 減少（雄）、好中球増加（雌）、血中 AST・ALT・カリウム増加（雄）、血中総コレステロール減少（雄）、甲状腺重量増加（雌）、肝臓の腫大、副腎の白色化、腎臓の腫大（雄）、肺の白色点（雄）、肝臓の白色点（斑）・小葉構造明瞭化（雄）、胃の赤色点（斑）（雄）、肝臓の巣状肝細胞壊死・好酸性変異肝細胞巣（雄）、副腎の球状帯空胞増加、腺胃のびらん・潰瘍・うっ血（雄）、顎下リンパ節の洞内赤血球・ヘモジデリン沈着（雌）、肝臓の小葉中心性の滑面小胞体増加^{o)}、肝臓のびまん性ペルオキシソーム増加^{o)} 回復性：あり	100 ⁱ⁾	4.2.3.2-5
雌雄 ラット (Sprague- Dawley)	経口	26 週間 (QD) + 休薬 12 週間	0、10、60、 300	死亡：300（雌 1/20^{d)}例） 切迫安楽死：60（雌 1/15^{d)}例）、300（雄 2/20^{d)}例） ≥10：赤血球減少、血中 A/G 比増加、血中グロブリン・トリヨードサイロニン・サイロキシン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中カリウム減少（雌）、脾臓の脾島及び間質の出血・線維化・間質の浮腫（雄）、脾臓の腺房細胞の変性、甲状腺濾胞細胞の過形成、腸間膜リンパ節及び顎下リンパ節の洞内赤血球・ヘモジデリン沈着 ≥60：体重・体重増加量低値（雄）、フィブリノーゲン減少（雄）、血中 ALP 増加、血中カルシウム減少、血中アルブミン増加（雄）、血中総コレステロール減少（雄）、肝臓重量増加、リンパ節胚中心のリンパ球減少、副腎皮質の肥大 300：尿量増加、尿中ナトリウム・カリウム・クロール・カルシウム増加、尿比重減少、ヘモグロビン減少、網状赤血球・白血球・好中球・リンパ球・単球増加、ヘマトクリット減少（雄）、血小板増加（雄）、血	60 ⁱ⁾	4.2.3.2-6

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				中トリグリセリド増加、血中ナトリウム減少(雄)、血中 ALT 増加(雌)、腎臓・副腎重量増加、脾臓重量減少(雄)、甲状腺・肺・子宮重量増加(雌)、肝細胞肥大、肝細胞壊死(雄)、白脾髄のリンパ球減少(雄) 回復性：あり		
雄サル (カニクイ)	経口	1 週間 (QD)	300	切迫安楽死：300 (2/3 例)、自発運動減少、運動失調、起立不能、傾眠、側臥位、散瞳、各種リンパ節の赤色化 300：吐物、運動失調、体重・摂餌量減少、血中クロール減少	< 300	4.2.3.1-3 参考 4.2.3.1-4 参考
雌雄サル (カニクイ)	経口	4 週間 (QD) + 休薬 4 週間	0、3、10、30、 100 ^{b)}	切迫安楽死：100 (雄 2/6 例)、自発運動減少、腹臥位 ≥3：顎下リンパ節の赤色化(雄)、顎下リンパ節のヘモジデリン含有マクロファージ・洞内赤血球 100：歩行失調、運動失調、異常行動、傾眠、体温低下(雌)、嘔吐、体重・摂餌量減少、尿潜血(雌)、尿中ビリルビン・タンパク増加(雌)、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少(雌)、網状赤血球・フィブリノーゲン増加(雌)、血中 α1 グロブリン比増加、血中カルシウム減少(雄)、血中アルブミン・A/G 比減少(雌)、血中尿素窒素増加、肝臓重量増加、腎臓重量増加(雄)、胸腺重量減少(雌)、顎下リンパ節の赤色巣(雄)、精細管のびまん性変性、心室中隔の心筋及び心内膜下の出血、副腎束状帯細胞の脂肪枯渇 回復性：あり	30 ⁱ⁾	4.2.3.2-7
雌雄サル (カニクイ)	経口	13 週間 (QD) + 休薬 4 週間	0、1、3、10、 30	≥1：各種リンパ節のヘモジデリン含有マクロファージ・洞内赤血球 ≥3：各種リンパ節の赤色化、リンパ節の髄外造血 30：血中総コレステロール・リン脂質減少(雄) 回復性：あり	30 ⁱ⁾	4.2.3.2-8
雌雄サル (カニクイ)	経口	39 週間 (QD) + 休薬 8 週間	0、3、10、30	死亡：10 (雄 1/4 ^{d)} 例) 安楽死：30 (雄 1/6 ^{e)} 例) 切迫安楽死：30 (雌 1/6 ^{b)} 例) ≥3：脾臓重量減少、脾臓胚中心のリンパ球減少、顎下リンパ節の洞内赤血球 ≥10：血中 ALP 増加(雄)、腸間膜リンパ節胚中心のリンパ球減少 30：血中総コレステロール減少、血中カリウム減少(雄) 回復性：あり	30 ⁱ⁾	4.2.3.2-9

a) 雌の 1,000 mg/kg 群で、投与 4 日の投与前までに本薬投与に伴う死亡が認められたため、投与 4 日以降は 300 mg/kg が投与された、b) 雄の 100 mg/kg 群の 6 例のうち、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、投与 10 及び 16 日に各 1 例を切迫安楽死し、2 例は投与 16 日に投与を中止して 13 日間休薬後に剖検された。2 例は 4 週間反復投与後に剖検された、c) 対照群及び 300 mg/kg 群を対象に、肝臓の電子顕微鏡学的検査が実施された、d) 採血の直後に状態悪化が認められたことから、採血手技に関連した瀕死又は死亡と判断されている、e) 2 例のうち、1 例は右後肢の腫脹が認められたことから、偶発的事故による瀕死と判断されている。1 例は鼠径部に腫瘍が認められたことから、自然発生性の腫瘍による瀕死と判断されている、f) 明確な死因は特定されていない、g) 左前肢の腫脹等が認められたため、安楽殺された。上腕骨の骨折が認められたことから、左前肢の腫脹は偶発的事故によると判断されている、h) 一般状態所見(液状便及び無形便)、病理組織学的所見(盲腸及び結腸における炎症性細胞浸潤)等に基づき、自然発生性の盲腸結腸炎による瀕死と判断されている、i) 無毒性量以下で認められた変化について、本薬投与に関連する変化と判断されているが、薬理作用に関連する変化であること、ヒトへの外挿性がない変化であること、重篤性又は関連所見の有無等を踏まえ、毒性とは判断されていない

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された(表 11)。いずれの試験結果も陰性であり、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0、20.5、51.2、128、320、 800 ^{a)} 、2,000 ^{a)} 、5,000 ^{a)}	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0、51.2、128、320、800、 2,000、5,000 ^{a)}		
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－ (3 時間)	0、40、80、120、160、200	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9＋ (3 時間)	0、80、120、160、200		
			S9－ (24 時間)	0、5、10、20		
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)	0、100、300、1,000 (経口、3 日間)		陰性	4.2.3.3.2-1

a) 沈殿物が観察された

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、以下の理由から、雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験、ラットを用いた 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた 13 及び 39 週間反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に本薬の投与に関連した影響は認められなかったこと。
- サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、100 mg/kg/日群で精細管のびまん性変性が認められたものの、回復性のある変化であると判断されたこと。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 12）。ラットにおいて、600 mg/kg/日群で胚・胎児毒性（胚・胎児死亡率の増加等）、内臓異常（肝副小葉）、骨格異常（肋軟骨異常及び胸骨分節癒合）等が認められ、ウサギにおいて、100 mg/kg/日群で胚・胎児毒性（胚・胎児死亡率の増加等）が認められた。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量（それぞれ 300 及び 30 mg/kg/日）における本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、ラットでそれぞれ 12.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 123 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、ウサギでそれぞれ 3.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 18.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、臨床曝露量¹⁶⁾と比較して、ラットでそれぞれ 4.8 及び 9.2 倍、ウサギでそれぞれ 1.1 及び 1.4 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験

試験の 種類	試験系	投与 経路	投与期間	用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	添付資料 CTD
胚・胎児 発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～ 17 日 (QD)	0、30、100、 300、600	母動物： ≥100：体重増加量低値 ≥300：摂餌量減少 600：淡色便、体重減少、暗赤色子宮内容物 胚・胎児： 胚・胎児への影響なし	無毒性量は評 価されていな い	4.2.3.5.2-1

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～ 17 日 (QD)	0、30、100、 300、600	母動物： ≥300：摂餌量減少、淡色便 600：糞量減少、体重減少 胚・胎児： ≥300 ^{a)} ：骨格変異（短小過剰肋骨、完全過 剰肋骨、椎弓不完全骨化） 600：胚・胎児死亡率の増加、生存胎児数・ 生存胎児率の減少、内臓異常（肝副小葉）、 骨格異常（肋軟骨異常、胸骨分節癒合）、骨 格変異（第一頸椎体の骨化頻度の減少、胸骨 分節の未骨化・配列異常）	母動物（一般 毒性及び生殖 能）：300 胚・胎児発生： 300	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～ 20 日 (QD)	0、10、30、100	母動物： 死亡：100 (1/8 例) 100：糞量減少、体重・摂餌量減少 胚・胎児： 100：胚・胎児死亡率の増加、生存胎児率の 減少	無毒性量は評 価されていな い	4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～ 20 日 (QD)	0、10、30、100	母動物： 死亡又は切迫安楽死：30 (1/22 例)、100 (2/22 例) 100：糞量減少、体重・摂餌量減少、流産、 早産 胚・胎児： 100：胚・胎児死亡率の増加、生存胎児数・ 生存胎児率の減少	母動物（一般 毒性及び生殖 能）：10 胚・胎児発生： 30	4.2.3.5.2-5

a) 成長過程で消失する所見等と考えられたため、毒性とは判断されていない

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 免疫毒性試験

ラットを用いた T 細胞依存性抗体産生能試験が実施された（表 13）。T 細胞依存性抗体産生能の低下が認められ、本薬の薬理作用に関連する変化と考えられた。

表 13 免疫毒性試験

試験の種類	試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
T 細胞依存性 抗体産生能 試験	雌雄 ラット (Sprague Dawley)	4 週間 (QD) ＋ 休薬 4 週間	0、10、30、100	≥10：抗 KLH IgM 抗体価及び抗 KLH IgG 抗体価の減少 回復性：あり	4.2.3.7.2-1

5.6.2 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された（表 14）。本薬は、光毒性を有しないと判断された。

表 14 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.781～100 µg/mL (UVA 照射あり ^{a)}) 0.781～100 µg/mL (UVA 照射なし)	光毒性なし	4.2.3.7.7-1

a) UVA (5 J/cm²) を 50 分間照射

5.6.3 毒性発現の機序に関する試験

5.6.3.1 ラットに対する本薬投与時の死因に関する検討試験

ラットに対する本薬投与時の死因に関する検討試験が実施された（表 15）。歩行異常、自咬、歩行失調等の後に死亡が認められたことから、本薬の中枢神経系に対する影響によりラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）で死亡が発現した可能性がある、と申請者は説明している。

表 15 ラットに対する本薬投与時の死因に関する検討試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌 ラット (Sprague Dawley)	経口	4 日間 (QD)	0、100、300、600、1,000	死亡：1,000（2/8 例）、眼瞼下垂 ≥300：歩行異常 1,000 ^{a)} ：自咬、歩行失調、横臥	4.2.3.7.3-1 参考

a) 歩行異常、自咬、歩行失調及び横臥が認められた 2 例について、それぞれ単回又は 2 日間反復投与後に休薬した結果、当該所見は消失した

5.6.3.2 脾臓毒性に関する検討試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において脾臓毒性が認められたことから、検討試験が実施された（表 16）。本薬投与により、耐糖能異常等の脾臓毒性に関連すると考えられる所見が認められた。本邦で承認されているイブルチニブを含む他の BTK 阻害剤の毒性試験成績等から、Sprague Dawley 系のラットでは BTK 阻害作用に基づく脾臓毒性が発現すると考えられていること（J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38）等を考慮すると、ラットで認められた脾臓毒性について、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

表 16 脾臓毒性に関する検討試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	12/26 週間 (QD) + 休薬 4/8 週間	0、300	死亡：300（1/20 ^{a)} 例）、鎮静、呼吸緩徐、低体温 300：耐糖能異常 ^{b)} 、体重低値、脾臓の褐色点（斑）、肝臓の腫大・黄色化・白色点（斑）、副腎の白色化、腎臓の腫大、脾臓の脾島線維化・間質の単核球浸潤、肝臓の変異肝細胞巣、肝細胞の好酸性変化・壊死・結晶沈着、副腎の束状帯及び球状帯脂肪増加、脾臓の髄外造血、大腿骨骨端軟骨板の配列不整・亀裂・軟骨粘液変性 回復性：大腿骨骨端軟骨板の所見を除き、回復性あり	4.2.3.7.3-2 参考

a) 12 及び 26 週間反復投与群（各 5 例）、並びに 26 週間反復経口投与後 4 及び 8 週間休薬群（各 5 例）の合計の例数、

b) 糖負荷（グルコース 2 g/kg を経口投与）後に、対照群と比較して血中インスリン低値及びグルコース高値が認められた

5.6.3.3 変異肝細胞巣に関する検討試験

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 300 mg/kg/日群の雌雄（各 10 例/群）、並びにラットを用いた脾臓毒性に関する検討試験において 26 週間反復投与した 300 mg/kg/日群の雄（5 例/群）の肝臓を用いて、変異肝細胞巣の増殖性に関する検討試験が実施された（表 17）。本薬投与により、肝細胞の増殖性を示唆する変化は認められなかったことから、ラットに対して肝臓の発がん性を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

表 17 変異肝細胞巢の増殖性に関する検討試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 (QD)	0, 300	300:GST-P 陽性肝細胞巢の面積及び数並びに Ki-67 陽性細胞率に対する影響なし、変異肝細胞巢なし	4.2.3.7.3-3
雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	26 週間 (QD)	0, 300	300:GST-P 陽性肝細胞巢の面積及び数並びに Ki-67 陽性細胞率に対する影響なし、変異肝細胞巢あり（当該病変部において GST-P 及び Ki-67 は陰性）	4.2.3.7.3-4 参考

5.6.4 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインを踏まえ、安全性評価を実施すべき本薬及び製剤の不純物（本薬の不純物：A*、B*、C* 及び D*、製剤の不純物：A*）について、一般毒性及び遺伝毒性の評価が行われた。

一般毒性について、本薬、並びに不純物を含有させた本薬の原薬 A 及び B を用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され（表 18）、不純物の含有による安全性上の懸念は認められなかった。

遺伝毒性について、当該不純物を含有する原薬¹⁷⁾を用いた遺伝毒性試験の成績（5.3 参照）、*in silico* (Q)SAR の結果等に基づき、遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 18 不純物の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 (QD)	0、 10（本薬）、 10（原薬 A） ^{a)} 、 10（原薬 B） ^{b)}	10：不純物の含有にかかわらず、脾臓の所見（脾島周囲の出血・炎症性細胞浸潤・線維化、腺房細胞の萎縮・変性）（雄）が発現	4.2.3.7.6-1

a) 不純物として A*（0.66%）、B*（2.0%）、C*（0.07%）及び D*（0.70%）を含有、b) 不純物として、A*（1.7%）、B*（0.06%）、C*（0.91%）及び D*（<0.05%）を含有

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 中枢神経系に対する影響について

申請者は、本薬投与による中枢神経系に対する影響について、以下のように説明している。

①ラット及びサルにおいて中枢神経系に対する影響が認められたこと（3.3.1、5.2 及び 5.6.3.1 参照）に加え、当該影響により死亡等の重篤な毒性が発現する可能性が示唆されたこと（5.6.3.1 参照）、②臨床用量と中枢神経系に対する無毒性量（それぞれ 60 及び 30 mg/kg/日）の安全域は、いずれも 1 倍程度であったこと（5.2 参照）等から、添付文書において本薬の毒性試験で運動機能異常等の中枢神経系への影響が認められた旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、①現時点において本薬のヒトへの投与経験は限られており、本薬の中枢神経系への影響について明確に結論付けることは困難であること、②脳病変を有する患者では、脳腫瘍

¹⁷⁾ 不純物として、A*（0.91%）及び B*（0.26%）を含有。

部位における血液脳関門の機能が一部低下し、脳組織全体の本薬の曝露量が高くなる可能性があること等も考慮すると、本薬の毒性試験で中枢神経系に影響が認められた旨を添付文書等を用いて注意喚起することが適切と判断した。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬の生殖発生毒性試験において、ラットで胚・胎児毒性及び催奇形性並びにウサギで胚・胎児毒性が認められていること（5.5 参照）等を考慮すると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には胎児に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は積極的には推奨されない。しかしながら、PCNSL は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、医師及び患者が本薬投与による胎児への潜在リスクについて十分理解することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容され则认为する。以上より、上記の内容について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 19）。

表 19 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
カプセル剤 (10、25 及び 100 mg)	国内第 I 相試験（01 試験及び 04 試験 ^{*1} ）、海外第 I 相試験（POE001 試験及び 1767 試験 ^{*2} ）
錠剤 A（100 mg）	海外第 I 相試験（1767 試験）
錠剤 B（100 mg）	海外第 I 相試験（1765 試験）、海外第 I 相試験（1767 試験）
市販予定錠剤（80 mg）	国内第 I 相試験（04 試験 ^{*1} ）、国内第 I / II 相試験（02 試験）

^{*1}：イトラコナゾールとの薬物相互作用の検討においてのみ 10 mg カプセル剤が用いられ、食事の影響の検討を含むその他の検討においては、市販予定錠剤が用いられた、^{*2}：25 及び 100 mg カプセル剤が用いられた。

6.1.1 定量法

ヒト血漿、脳脊髄液及び尿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 1.00、0.100 及び 20.0 ng/mL であった。

6.1.2 国内臨床試験

6.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-3：04 試験 パート A<20 年 月～ 月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、食事が本薬（市販予定錠剤）の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 320 mg を空腹時（投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食）又は標準食（総カロリー 700 kcal 以下のうち脂質 20%以下）摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 2 日間以上とされた。

空腹時投与に対する標準食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.74 [1.40, 2.17] 及び 1.29 [1.14, 1.45] であった。食事の摂取に伴い本薬の曝露量が増加した理由について、食事の摂取により分泌された胆汁酸により本薬の溶解度が上昇したことに起因したと考える、と申請者は説明している。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2 : 1767 試験 コホート 3<20 年 月～月>）

健康成人 24 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。

用法・用量は、第 1 及び 8 日目に本薬（①錠剤 A 100 mg 及び②カプセル剤 75 mg）を空腹時に単回経口投与し、第 4～8 日目にオメプラゾール 20 mg を空腹時に QD で反復経口投与することとされた。

本薬（①錠剤 A 及び②カプセル剤）単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.92 [0.75, 1.11] 及び 1.05 [0.99, 1.11]、並びに②0.80 [0.69, 0.94] 及び 1.06 [1.02, 1.10] であった。

以上より、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2 : 01 試験<2015 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 1 月 4 日]>）

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 17 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 160、320 若しくは 480 mg を QD 又は本薬 300 mg を BID で空腹時に反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。本薬 480 mg 投与時における本薬の累積係数¹⁸⁾ は 1.76 であった。

¹⁸⁾ 第 1 日目の AUC_{12h} に対する第 28 日目の AUC_{12h} の比。

表 20 本薬の PK パラメータ

用量・用量	投与日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{12h} (ng・h/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
160 mg QD	1	3	611±62.7	2.85 (1.92, 3.03)	2,860±480	3,290±555	4.96±1.13
	28	3	484±64.1	3.00 (2.95, 3.92)	2,590±179	—	4.52±1.38
320 mg QD	1	3	1,220±266	2.00 (1.83, 4.08)	4,960±527	5,700±578	4.92±0.745
	28	3	971±394	3.00 (1.92, 4.05)	5,370±1,140	—	4.47±3.02
480 mg QD	1	4	1,280±440	2.93 (2.70, 3.08)	6,790±1,930	8,500±1,700	6.38±2.80
	28	4	1,940±780	3.61 (2.20, 4.07)	12,100±4,400	—	3.07±0.486
300 mg BID	1	7	886±311	2.85 (1.83, 11.7)	4,750±1,580	—	4.37±1.08 ^{*2}
	28	4	961±462	2.06 (0.900, 4.00)	5,510±2,790	—	5.79±2.64

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：5 例、—：算出せず

6.2.1.2 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 02 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 12 月 31 日] >)

再発又は難治性の PCNSL 患者 44 例 (PK 解析対象は 23 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 320 及び 480 mg¹⁹⁾ を QD で反復経口投与することとされ、本薬の血漿及び脳脊髄液中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。また、第 28 日目の投与前における脳脊髄液中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は、本薬 320 及び 480 mg 投与時でそれぞれ 2.19±0.476 及び 14.0±8.92 ng/mL であった。

表 21 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
320 mg 食事時期の規定なし	1	3	2,070±310	1.92 (1.88, 3.00)	7,050±1,740	3.78±0.349
	28	3	1,360±229	1.97 (1.92, 3.00)	6,870±898	2.89±0.928
480 mg 食事時期の規定なし	1	3	2,140±868	1.87 (1.08, 6.03)	13,400±6,480	4.72±1.57
	28	3	2,270±556	3.92 (3.05, 3.97)	13,500±3,260	3.31±0.600
480 mg 空腹時	1	6	1,760±929	2.49 (1.93, 6.20)	9,830±2,650	5.21±1.49
	28	5	2,690±1,120	2.87 (2.05, 3.98)	13,400±3,910	3.55±0.841

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 1768 試験<2017 年 12 月～2018 年 12 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、¹⁴C 標識体 75 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 48 時間後までの血液/血漿中放射能濃度比は 0.650～1.10 であったことから、本薬及び本薬の代謝物の血球移行性は低いことが示された、と申請者は説明している。また、投与 24 時間後までの血漿中には、主に M33（水酸化体の硫酸抱合体）、M12（水酸化体のグルクロン酸抱合体）及び未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 33.1、28.6 及び 17.3%）。

¹⁹⁾ 試験開始時は食事時期の規定はなかった（空腹時投与及び食後投与いずれも可能であった）が、試験の途中で 480 mg 空腹時投与群が設定された（7.1.2.2 参照）。なお、480 mg 空腹時投与群では、脳脊髄液中濃度は測定されなかった。

投与 360 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）はそれぞれ 42.1 及び 52.2%であった。投与 96 時間後までの尿中には、主に M33、M26（システイン抱合体）及び M12 が検出され（それぞれ 16.3、8.33 及び 4.94%）、未変化体は検出されなかった。投与 96 時間後までの糞中には主に M35（水付加還元体）及び M29（酸化体）が検出され（それぞれ 7.58 及び 7.18%）、未変化体も検出された（1.49%）。尿中に排泄された放射能の割合、糞中に代謝物として排泄された放射能の割合等を考慮すると、本薬の消化管吸収は良好であることが示唆された、と申請者は説明している。

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：POE001 試験＜2012 年 8 月～2015 年 12 月＞）

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 90 例（PK 解析対象は 89 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20～600 mg を空腹時に QD 又は BID で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。QD 投与で検討された用量範囲において、本薬の AUC は概ね線形性を示した一方で、本薬の C_{max} は非線形性を示した。本薬の C_{max} が非線形性を示した理由について、用量の増加に伴い本薬の溶解速度が低下したことに起因したと考える、と申請者は説明している。

表 22 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20 mg QD	1	6	63.7±17.9	2.00 (1.00, 3.00)	252±78.2	294±96.3	5.9±0.67
	28	6	73.4±18.3	1.00 (1.00, 2.00)	285±67.6	306±74.9	3.2±0.80
40 mg QD	1	6	163±25.3	1.00 (1.00, 4.00)	583±82.0	667±97.6	5.4±1.3
	28	6	165±47.2	1.50 (1.00, 3.07)	582±244	660±311	3.5±1.2
80 mg QD	1	9	260±102	1.17 (1.00, 2.17)	769±367	850±414	5.3±1.1
	28	5	241±90.7	1.08 (1.00, 2.00)	729±367	762±375	2.8±0.62
160 mg QD	1	11	521±207	2.03 (1.02, 3.17)	2,030±815	2,340±887	6.0±3.4
	28	10	540±142	2.14 (0.93, 3.02)	2,380±840	2,680±1,060	3.5±1.2
320 mg QD	1	24	870±371	2.07 (1.00, 4.08)	3,670±1,210	4,300±1,530	5.6±2.6
	28	17	1,180±380	2.00 (1.00, 4.00)	5,060±1,630	5,660±1,830	3.9±2.0
400 mg QD	1	3	1,260±1,020	2.02 (2.00, 6.13)	5,540±3,760	6,840±3,740	14±15
	28	2	473、1,180	2.08、3.02	2,690、6,930	3,020、7,500	2.7、3.4
480 mg QD	1	10	1,100±463	2.00 (0.92, 2.15)	5,280±1,890	6,700±2,290	8.5±3.8
	28	7	1,240±517	2.00 (1.97, 4.08)	6,800±1,910	8,000±2,010	4.4±0.92
500 mg QD	1	3	1,660±605	2.00 (2.00, 2.08)	5,630±561	6,600±428	5.9±0.58
	28	3	1,230±286	2.00 (1.95, 3.00)	5,940±962	6,770±1,030	4.0±0.70
600 mg QD	1	11	1,510±594	2.08 (1.00, 3.00)	7,120±1,940	8,330±1,970	6.3±3.4
	28	6	1,270±486	2.58 (2.00, 4.33)	7,320±2,450 ^{*2}	8,440±2,500 ^{*2}	4.3±1.6 ^{*2}
240 mg BID	1	3	594±169	2.00 (2.00, 2.22)	2,900±571	—	6.0±2.4
	28	3	704±255	1.92 (1.25, 2.00)	3,420±1,300	—	3.9±0.29
300 mg BID	1	3	796±71.5	2.00 (2.00, 4.00)	3,720±1,290	—	2.8±0.57
	28	3	674±93.8	3.00 (2.07, 4.00)	2,360、4,240 ^{*3}	—	2.4、3.4 ^{*3}

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：5 例、*3：2 例、—：算出せず

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール又はミダゾラムとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-3：04 試験 パート B 及び C < 20 年 月 月 >）

健康成人 24 例（PK 解析対象は 24 例）²⁰⁾ を対象に、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響及び本薬がミダゾラム（CYP3A 基質）の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（パート A は 6.1.2.1 参照）。

用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 2 日間以上とされた。

パート B：第 1 期では第 1 日目に本薬 20 mg を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1～4 日目にイトラコナゾール 200 mg を食後に QD で反復経口投与し、第 4 日目に本薬 20 mg を食後に単回経口投与する。

パート C：第 1 期では第 1 日目にミダゾラム 2 mg を空腹時に単回経口投与、第 2 期では第 1～5 日目に本薬 320 mg を食後に QD で反復経口投与し、第 5 日目にミダゾラム 2 mg を空腹時に単回経口投与する。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.24 [1.14, 1.35] 及び 1.49 [1.39, 1.59] であった。また、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.74 [0.65, 0.84] 及び 0.79 [0.69, 0.90] であった。以上より、本薬と CYP3A 基質との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えることから、本薬と CYP3A 基質との併用投与について注意喚起する必要はない、と申請者は説明している。

6.2.3.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：1765 試験 < 20 年 月 月 >）

健康成人 15 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、リファンピシン（単回投与時：OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤、反復投与時：強い CYP3A 誘導剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目に本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与、第 8 日目に本薬 100 mg 及びリファンピシン 600 mg を空腹時に単回経口投与、第 10～16 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に QD で反復経口投与、第 17 日目に本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対する①リファンピシン単回併用投与時（第 8 日目）及び②リファンピシン反復併用投与時（第 17 日目）における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.30 [1.11, 1.51] 及び 1.11 [1.01, 1.22]、並びに②0.30 [0.26, 0.36] 及び 0.29 [0.27, 0.32] であった。以上より、本薬と OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えることから、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤との併用投与について注意喚起する必要はない、と申請者は説明している。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

²⁰⁾ パート B 及び C で各 12 例（PK 解析対象は各 12 例）が対象とされた。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要であると考え、旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（1768 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.2.2.1 参照）。
- 国内第 I 相試験（01 試験）、国内第 I / II 相試験（02 試験）及び海外第 I 相試験（POE001 試験）の併合解析を実施した。その結果、腎機能が正常な患者（14 例）、並びに軽度（10 例）及び中等度（7 例）の腎機能障害を有する患者²¹⁾ に本薬を申請用法・用量で投与した際の①全 Grade 及び②Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ①100、80.0 及び 85.7%、並びに②57.1、40.0 及び 71.4%であり、腎機能の重症度と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内臨床試験（01 試験及び 02 試験）の結果に基づき、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 480 mg を空腹時に QD で反復経口投与した際の C_{max} （平均値：2,690 ng/mL）における、 $\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 PPK 解析

国内臨床試験（01 試験及び 02 試験）及び海外臨床試験（POE001 試験）で得られた本薬の PK データ（130 例、2,386 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、本薬の PK は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②V2/F 及び③ka に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、eGFR、投与量、性別、人種、肝機能障害²²⁾、ECOG PS、がん腫、CYP3A 阻害剤の併用及び P-gp 阻害剤の併用、②体重、eGFR、性別及び人種、並びに③投与量が検討された。その結果、①CL/F 及び V2/F 並びに②ka に対する有意な共変量として、それぞれ①体重及び②投与量が選択された。当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第 I / II 相試験（02 試験）において本薬を申請用法・用量で投与した際の結果に基づき、本薬の曝露量²³⁾（定常状態の C_{max} 及び AUC）と奏効との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効との間に明確な関連は認められなかった。

また、国内第 I 相試験（01 試験）、国内第 I / II 相試験（02 試験）及び海外第 I 相試験（POE001 試験）において本薬を申請用法・用量で投与した際の結果に基づき、本薬の曝露量²³⁾（定常状態の C_{max} 及

²¹⁾ eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上では正常、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満では軽度、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

²²⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

²³⁾ PPK 解析（6.2.6 参照）による推定値。

び AUC) と、本薬との因果関係が否定できない有害事象 (①全 Grade 及び②Grade 3 以上の事象) の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8 本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (01 試験) 及び海外第 I 相試験 (POE001 試験) で得られた本薬の PK データに基づき、本薬の PK の国内外差について検討した結果、第 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は外国人患者と比較して日本人患者で高値を示す傾向が認められた (6.2.1.1 及び 6.2.2.2 参照)。

また、①01 試験と POE001 試験との間で患者の体重の平均値に差異が認められたこと (それぞれ 54.3 及び 76.2 kg)、及び②PPK 解析において体重が本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されたこと (6.2.6 参照) から、01 試験と POE001 試験の第 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} を体重で補正し、日本人患者及び外国人患者における本薬の PK を比較した (表 23)。その結果、日本人患者と外国人患者との間で、体重で補正した本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} に明確な差異は認められなかった。

以上より、日本人患者と外国人患者との間で本薬の PK に差異が認められた原因として、試験間における患者の体重差が影響した可能性があるものの、体重で補正した本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} に明確な差異は認められなかったことを考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

表 23 体重で補正した本薬の PK パラメータ*

	用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL/mg/kg)	AUC_{24h} (ng·h/mL/mg/kg)
日本人患者	160	3	209±41.0	1,130±304
	320	3	203±5.09	995±324
	480	4	144±55.4	945±200
外国人患者	160	11	238±80.7	1,100±416
	320	24	204±92.9	998±361
	480	10	180±88.0	1,080±414

平均値±標準偏差、*：体重 1 kg あたりの用量で補正

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬の投与時期について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (04 試験) の結果、空腹時投与に対する標準食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.74 [1.40, 2.17] 及び 1.29 [1.14, 1.45] であり、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆された (6.1.2.1 参照)。

当該結果を踏まえ、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (02 試験) において、本薬の 480 mg QD 空腹時 (本薬の投与は食事の 1 時間前又は食後 2 時間以降) 投与群を設定し、本薬の臨床的有用性が示された。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間において本薬の投与は避ける旨を注意喚起する (7.R.5 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.1 参照）等を考慮すると、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性はある。しかしながら、下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量調節を行う必要はないと考える。また、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては、当該患者を対象に本薬を申請用法・用量で投与した臨床試験成績は得られていないこと等から、本薬の用量調節について明確に結論付けることは困難であるものの、当該患者に本薬を投与する際には注意が必要であることから、当該患者を対象とした臨床試験は実施されていない旨を添付文書で注意喚起する。

- 海外第 I 相試験（POE001 試験）において、軽度の肝機能障害を有する患者（3 例）に本薬 480 mg を投与した際の第 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} （それぞれ 765 ± 456 ng/mL 及び $5,100 \pm 2,440$ ng·h/mL）は、肝機能が正常な患者（7 例、それぞれ $1,240 \pm 417$ ng/mL 及び $7,390 \pm 2,000$ ng·h/mL）と比較して高値を示す傾向は認められなかったこと。また、海外第 I 相試験（POE001 試験）において、重度の肝機能障害を有する患者（2 例）に本薬 320 mg を投与した際の第 1 日目における本薬の C_{max} （394 及び 497 ng/mL）及び AUC_{24h} （3,910 及び 4,120 ng·h/mL）は、肝機能が正常な患者（21 例）の範囲内（それぞれ $355 \sim 1,580$ ng/mL 及び $1,920 \sim 8,060$ ng·h/mL）であったこと。
- PPK 解析において、解析対象 130 例のうち軽度及び重度の肝機能障害を有する患者がそれぞれ 16 及び 3 例含まれ²⁴⁾、肝機能障害は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）。
- 国内第 I 相試験（01 試験）、国内第 I / II 相試験（02 試験）及び海外第 I 相試験（POE001 試験）の併合解析において、本薬を申請用法・用量で投与した際の、肝機能が正常な患者（27 例）及び軽度の肝機能障害²²⁾を有する患者（4 例）における①全 Grade 及び②Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ①92.6 及び 75.0%、並びに②59.3 及び 25.0%であり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①本薬は主に肝代謝により消失すること、及び②肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、肝機能障害を有する患者に対しては、肝機能障害の重症度によらず本薬の投与に注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

²⁴⁾ 血漿中濃度の測定時点数は、軽度及び重度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 316 及び 54 点が含まれている。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (04 試験) 及び海外第 I 相試験 (1765 試験) において、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) との反復併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3 参照) から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 18 を使用した。吸収モデルには advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデルが、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、イトラコナゾールとの薬物相互作用試験の結果 (6.2.3.1 参照) 等から 40% と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連する化合物パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。また、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考ええる。

- 本薬 480 mg を反復経口投与した際の本薬の曝露量について、国内第 I / II 相試験 (02 試験) で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- 本薬単独投与時に対するリファンピシンとの反復併用投与時における本薬の曝露量の比について、海外第 I 相試験 (1765 試験) で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。
- ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比について、実測値 (Eur J Pharm Sci 2011; 43: 160-73 等) と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いて、①クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤) 250 mg を BID、②エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤) 500 mg を QID、③ジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤) 60 mg を TID、④カルバマゼピン (強い CYP3A 誘導剤) 400 mg を BID、及び⑤エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) 600 mg を QD で 14 日間反復経口投与する前後に本薬 480 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量を推定した。その結果、本薬単独投与時に対する上記の薬剤との併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ①1.37 及び 1.58、②1.34 及び 1.51、③1.32 及び 1.48、④0.52 及び 0.48、並びに⑤0.56 及び 0.46 であった。以上の結果及び薬物相互作用試験の結果 (6.2.3 参照) を考慮すると、中程度以上の CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、本薬の代謝における CYP3A の寄与率は 40% と推定されたこと、相互作用を受けやすい CYP3A 基質²⁵⁾ であるミダゾラムの代謝における CYP3A の寄与率は 93% と報告されていること (Drug Metab Dispos 2007; 35: 246-55) 等を考慮すると、弱い CYP3A 阻害剤及び誘導剤は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼす可能性は低いことから、本薬と弱い CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について注意喚起する必要はないと考える。

²⁵⁾ 相互作用を受けやすい CYP3A 基質の AUC は、①弱い CYP3A 阻害剤及び②弱い CYP3A 誘導剤との併用により、それぞれ①1.25 倍以上 2 倍未満に上昇及び②50% から 80% 以下に減少する (「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について) (平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号)。なお、弱い CYP3A 阻害剤であるラニチジンとの併用により、ミダゾラムの AUC は 26% 増加する旨が報告されている (Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 80-4)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 24 に示す国内第 I 相試験 2 試験、国内第 I / II 相試験及び海外第 I 相試験各 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 24 に示す海外第 I 相試験 3 試験が提出された。なお、本項では、本薬の投与量は遊離塩基換算量で記載する。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	01	I	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	17	本薬 160、320 若しくは 480 mg を QD 又は本薬 300 mg を BID で空腹時に経口投与	安全性 PK
		04	I	健康成人	36 ①12 ②12 ③12	①本薬 320 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 ②イトラコナゾール併用下で本薬 20 mg を食後に単回経口投与 ③ミダゾラム併用下で本薬 320 mg を QD で食後に 5 日間経口投与	PK
		02	I / II	再発又は難治性の PCNSL 患者	44 ①20 ② 7 ③17	①本薬 320 mg を QD で経口投与 ②本薬 480 mg を QD で経口投与 ③本薬 480 mg を QD で空腹時に経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	POE001	I	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	90 ①62 ②28	①B-NHL：本薬 20、40、80、160、320、480 若しくは 600 mg を QD 又は本薬 240 mg を BID で空腹時に経口投与 ②CLL：本薬 20、40、80、160、320、400、500 若しくは 600 mg を QD 又は本薬 300 mg を BID で空腹時に経口投与	安全性 PK
参考	海外	1765	I	健康成人	15	リファンピシン併用下で本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		1767	I	健康成人	76 ①16 ②24 ③24 ④12	①本薬 100 mg（カプセル剤又は錠剤）を空腹時に単回経口投与 ②本薬錠剤 100 mg 又はカプセル剤 75 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 ③オメプラゾール併用下で本薬錠剤 100 mg 又はカプセル剤 75 mg を空腹時に単回経口投与 ④本薬錠剤 100 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	PK
		1768	I	健康成人	8	本薬 75 mg を空腹時に単回経口投与	PK

各試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する臨床試験は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された（6.2 参照）。当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

7.1.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.4-3：04 試験＜20■年■月～■月＞）

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-2：01 試験＜2015 年 1 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 1 月 4 日〕＞）

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者（目標症例数：最大 24 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160、320 若しくは 480 mg を QD 又は本薬 300 mg を BID で空腹時に経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 17 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、15 例²⁶⁾ が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は本薬 300 mg BID 群 1/6 例（Grade 3 の肺臓炎）に認められたが、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：02 試験＜2017 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

再発又は難治性の PCNSL 患者²⁷⁾（目標症例数：第Ⅰ相パート 6～12 例（320 mg 群及び 480 mg 群各 3～6 例）、第Ⅱ相パート 20 例²⁸⁾、第Ⅱ相パート 480 mg 空腹時投与群 15 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。

なお、本試験の第Ⅱ相パートでは、第Ⅰ相パートの結果を基に、本薬 480 mg を QD で経口投与（食事時期の規定なし）することとされたが、第Ⅱ相パートの開始後に因果関係が否定されない重篤な有害事象が 4/7 例に認められた²⁹⁾ことから、当該投与群の登録は中止され、新たに 320 mg 投与群への登録が開始された。また、320 mg 投与群への登録終了後に、本薬の食事の影響等を検討することを目的とした 04 試験の結果が得られ、当該試験結果から本薬の PK は食事の影響を受けることが示唆されたことから（6.R.1 参照）、第Ⅱ相パートに新たに 480 mg 空腹時投与群が追加された。

用法・用量は、320 mg 群及び 480 mg 群では、それぞれ本薬 320 mg 及び 480 mg を QD で経口投与（食事時期の規定なし）、480 mg 空腹時投与群では、本薬 480 mg を QD で空腹時³⁰⁾に経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

²⁶⁾ 服薬率が 80%未満の 1 例及び DLT 発現以外の理由で中止した 1 例を除く 15 例。

²⁷⁾ B 細胞性以外の PCNSL は除外された。

²⁸⁾ 第Ⅰ相パートにおいて第Ⅱ相パートの用量を投与された患者を含む。第Ⅱ相パートの用法・用量を投与している第Ⅰ相パートの患者は、第Ⅱ相パートに移行することとされた。

²⁹⁾ 第Ⅰ相パートから第Ⅱ相パートに移行した 1/3 例において ILD/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（死亡）、第Ⅱ相パートから登録された 3/4 例において多形紅斑（いずれも本薬との因果関係は否定されておらず、このうち 2 例が重篤）が認められた。

³⁰⁾ 原則、朝食前の空腹時に投与することとされた。

本試験に登録された 44 例（320 mg 群 20 例、480 mg 群 7 例、480 mg 空腹時投与群 17 例）³¹⁾ 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、第 I 相パートに登録された 6 例（320 mg 群及び 480 mg 群各 3 例）全例が DLT の評価対象とされた。

本試験の主要評価項目は、IPCG 基準（J Clin Oncol 2005; 23: 5034-43）に基づく中央判定による奏効率と設定され、当該奏効率は第 I 相パートと第 II 相パートの患者を合わせて評価することとされた。

有効性について、320 mg 群及び 480 mg 空腹時投与群における、主要評価項目とされた IPCG 基準に基づく中央判定による奏効率³²⁾ は表 25 のとおりであった。

表 25 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	320 mg 群 20 例	480 mg 空腹時投与群 17 例
CR	2 (10.0)	1 (5.9)
CRu	3 (15.0)	5 (29.4)
PR	7 (35.0)	3 (17.6)
SD	4 (20.0)	3 (17.6)
PD	4 (20.0)	5 (29.4)
奏効 (CR、CRu 又は PR)	12	9
(奏効率 [95%CI] (%) *)	(60.0 [36.1, 80.9])	(52.9 [27.8, 77.0])

* : Clopper-pearson 法

なお、再発³³⁾ の PCNCL 患者の奏効率は、320 mg 群 70.6% (12/17 例) 及び 480 mg 空腹時投与群 64.3% (9/14 例)、難治性³⁴⁾ の PCNCL 患者の奏効率は、320 mg 群 0% (0/3 例) 及び 480 mg 空腹時投与群 0% (0/3 例) であった。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において DLT は認められず、本薬 480 mg まで忍容性が確認された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 480 mg 群 1/7 例 (ILD/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : POE001 試験<2012 年 8 月~2015 年 12 月>)

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 (目標症例数 : 用量漸増 54 例 (B-NHL 27 例、CLL 27 例)、用量探索に最大 86 例追加) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、B-NHL 患者では本薬 20、40、80、160、320、480 若しくは 600 mg を QD 又は本薬 240 mg を BID、CLL 患者では本薬 20、40、80、160、320、400、500 若しくは 600 mg を QD 又は本薬 300 mg を BID で空腹時に経口投与することとされ、臨床的ベネフィットが得られている患者では、PD 又は投与中止に至る有害事象が認められるまで投与継続が許容された。

³¹⁾ 320 mg 群では第 I 相パート 3 例、第 II 相パート 17 例、480 mg 群では第 I 相パート 3 例、第 II 相パート 4 例であった。
なお、480 mg 空腹時投与群では第 I 相パートから移行した患者は認められなかった。

³²⁾ 再発又は難治性の PCNSL に対するテモゾロミドの臨床試験成績 (J Clin Neurosci 2012; 19: 1501-5) を参考とし、閾値奏効率は 14%と設定された。

³³⁾ 直近の治療に対して PR 以上で、その後 PD となった患者。

³⁴⁾ 直近の治療に対して SD 又は PD であった患者。

本試験に登録された B-NHL 患者 62 例、CLL 患者 28 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、B-NHL 患者 33 例、CLL 患者 27 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、B-NHL 患者では 320 mg QD 群 1/6 例（Grade 4 の過敏症）、480 mg QD 群 1/6 例（Grade 3 の医薬品副作用³⁵⁾）及び 600 mg QD 群 2/6 例（Grade 3 の斑状丘疹状皮疹及び Grade 3 の不明確な障害³⁶⁾）に認められ、B-NHL 患者では 480 mg QD が MTD とされた。CLL 患者では、400 mg QD 群 1/3 例（Grade 3 の血腫）及び 300 mg BID 群 1/3 例（Grade 3 の INR 増加）に認められ、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、CLL 患者では 600 mg QD 群 1/3 例（術後心機能障害）に認められ、本薬との因果関係は否定された。B-NHL 患者では、20 mg QD 群 2/3 例、80 mg QD 群 1/5 例、160 mg QD 群 1/8 例、320 mg QD 群 6/21 例、480 mg QD 群 4/10 例、600 mg QD 群 1/9 例及び 240 mg BID 群 1/3 例に認められ、疾患進行（20 mg QD 群、80 mg QD 群、160 mg QD 群、600 mg QD 群及び 240 mg BID 群各 1 例、320 mg QD 群 6 例及び 480 mg QD 群 2 例）以外の死因は、20 mg QD 群肺炎 1 例、480 mg QD 群心停止及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎/H1N1 インフルエンザ各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出された（6.2 参照）。当該試験において試験期間中に死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：1765 試験＜20■年■月～■月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2：1767 試験＜20■年■月～■月＞）

7.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：1768 試験＜20■年■月～■月＞）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（02 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PCNSL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

02 試験の第 II 相パートにおいて、320 mg 群及び 480 mg 空腹時投与群の奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 60.0 [36.1, 80.9]（12/20 例）及び 52.9 [27.8, 77.0]（9/17 例）であり、いずれの群も 95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率（14%）を上回った（7.1.2.2 参照）。

³⁵⁾ 斑状丘疹状皮疹が認められた。

³⁶⁾ 全身の熱感と頸部及び舌の圧迫感が認められた。

申請者は、02 試験の第Ⅱ相パートにおいて主要評価項目とされた奏効率について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PCNSL の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと、腫瘍縮小によって脳病変の随伴症状が軽減されること等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

また、有効性の評価結果について、02 試験の 320 mg 群では、第Ⅰ相パートに登録された患者を含めて解析することとされていたこと等を考慮すると、当該投与群での有効性の評価には注意が必要である。しかしながら、320 mg 群に加え、480 mg 空腹時投与群においても一定の奏効が認められたこと等から、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

なお、本薬の用法・用量に関する機構の判断については、7.R.5 項に記載する。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、ILD、皮膚障害、出血、肝機能障害及び過敏症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

02 試験における安全性の概要は、表 26 のとおりであった。

	表 26 安全性の概要（02 試験）		
	例数（％）		
	320 mg 群 20 例	480 mg 群 7 例	480 mg 空腹時投与群 17 例
全有害事象	16 (80.0)	7 (100)	15 (88.2)
Grade 3 以上の有害事象	6 (30.0)	5 (71.4)	10 (58.8)
死亡に至った有害事象	0	1 (14.3)	0
重篤な有害事象	1 (5.0)	5 (71.4)	3 (17.6)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	2 (28.6)	0
休薬に至った有害事象	5 (25.0)	3 (42.9)	10 (58.8)
減量に至った有害事象	0	0	1 (5.9)

02 試験において、いずれかの群で発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 (02 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	320 mg 群 20 例		480 mg 群 7 例		480 mg 空腹時投与群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (80.0)	6 (30.0)	7 (100)	5 (71.4)	15 (88.2)	10 (58.8)
血液及びリンパ系障害						
リンパ球減少症	1 (5.0)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
眼障害						
白内障	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0
胃腸障害						
便秘	1 (5.0)	0	0	0	4 (23.5)	0
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	0	0	2 (28.6)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
臨床検査						
白血球数減少	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (28.6)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
血小板数減少	1 (5.0)	0	2 (28.6)	0	1 (5.9)	0
血中ビリルビン増加	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
多形紅斑	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0
発疹	6 (30.0)	0	2 (28.6)	0	6 (35.3)	1 (5.9)

02 試験において、重篤な有害事象は、320 mg 群で痙攣発作及び頭蓋内出血各 1/20 例 (5.0%)、480 mg 群で多形紅斑 2/7 例 (28.6%)、白内障、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD 及び薬疹各 1/7 例 (14.3%)、480 mg 空腹時投与群で気管支肺アスペルギルス症、肺炎、脊椎圧迫骨折、痙攣発作及び血尿各 1/17 例 (5.9%) であった。このうち、480 mg 群の多形紅斑 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD 及び薬疹各 1 例、並びに 480 mg 空腹時投与群の気管支肺アスペルギルス症、肺炎及び血尿各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、320 mg 群で薬疹 1/20 例 (5.0%)、480 mg 群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD 及び薬疹各 1/7 例 (14.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、480 mg 群で多形紅斑 2/7 例 (28.6%)、480 mg 空腹時投与群で斑状丘疹状皮膚疹 2/17 例 (11.8%) であった。複数例に認められた本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02 試験において認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 02 試験における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象に着目して検討を行った。また、本薬の投与経験は極めて限られていることから、当該事象に関して、再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした 01 試験並びに POE001 試験における、Grade 3 以上、死亡及び重篤な有害事象の発現状況についても確認することとした。

7.R.3.2 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性の発現状況について、以下のように説明している。

血液毒性に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（狭域）」及び「造血障害による血小板減少症（狭域）」、MedDRA HLGT の「血液学的障害 NEC」、「血液学的検査（血液型検査を含む）」、「血小板障害」、「赤血球障害」及び「白血球障害」に該当する PT を集計した。

02 試験における血液毒性の発現状況は、表 28 のとおりであった。

表 28 血液毒性の発現状況（02 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	320 mg 群 20 例		480 mg 群 7 例		480 mg 空腹時投与群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	6 (30.0)	2 (10.0)	5 (71.4)	2 (28.6)	6 (35.3)	3 (17.6)
好中球数減少	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
白血球数減少	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (28.6)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
貧血	1 (5.0)	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
リンパ球減少症	1 (5.0)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
好中球減少症	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
リンパ球数減少	1 (5.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	0
血小板数減少	1 (5.0)	0	2 (28.6)	0	1 (5.9)	0
白血球減少症	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
血小板減少症	0	0	1 (14.3)	0	0	0

02 試験において、本薬の休薬に至った血液毒性は、320 mg 群 1 例（5.0%）に認められた。死亡、重篤、並びに本薬の投与中止及び減量に至った血液毒性は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の血液毒性は 6 例（35.3%：好中球数減少 3 例、貧血、好中球減少症及び白血球数減少各 2 例、並びにリンパ球数減少、発熱性好中球減少症及び INR 増加各 1 例（重複あり））に認められた。死亡及び重篤な血液毒性は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の血液毒性は 34 例（37.8%：血小板減少症及び好中球減少症各 13 例、貧血 10 例、リンパ球減少症 5 例、白血球減少症及び発熱性好中球減少症各 3 例、リンパ球増加症、INR 増加及び好中球減少性敗血症各 2 例、並びに好中球減少性感染、リンパ球浸潤及び免疫性血小板減少性紫斑病各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な血液毒性は 8 例（8.9%：発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少性敗血症 2 例、並びに貧血、好中球減少症、好中球減少性感染、INR 増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びリンパ球浸潤各 1 例（重複あり））に認められ、うち、発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少性敗血症、好中球減少症及びリンパ球浸潤各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った血液毒性は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内の臨床試験において Grade 3 以上の骨髄抑制が認められていること、海外の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬、減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

02 試験における感染症の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 感染症の発現状況 (02 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	320 mg 群 20 例		480 mg 群 7 例		480 mg 空腹時投与群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	4 (20.0)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	5 (29.4)	3 (17.6)
尿路感染	0	0	2 (28.6)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
上咽頭炎	2 (10.0)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	1 (14.3)	0	0	0
気管支炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (5.9)	0
CMV 感染	0	0	1 (14.3)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
足部白癬	0	0	1 (14.3)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (5.9)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0

02 試験において、死亡に至った感染症は 480 mg 群 1 例 (14.3% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は 480 mg 群 1 例 (14.3% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例)、480 mg 空腹時投与群 2 例 (11.8% : 気管支肺アスペルギルス症及び肺炎各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 480 mg 群 1 例 (14.3%) に認められ、本薬の休薬に至った感染症は 320 mg 群 1 例 (5.0%)、480 mg 群 1 例 (14.3%)、480 mg 空腹時投与群 2 例 (11.8%) に認められ、本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の感染症は 1 例 (5.9% : 細菌性肺炎 1 例) に認められた。重篤な感染症は 2 例 (11.8% : B 型肝炎再活性化及び細菌性肺炎各 1 例) に認められ、うち、B 型肝炎再活性化 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の感染症は 24 例 (26.7% : 下気道感染 6 例、肺炎、肺感染、敗血症、好中球減少性敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 2 例、並びに上気道感染、尿路感染、慢性副鼻腔炎、感染、医療機器関連感染、菌血症、細気管支炎、カンピロバクター胃腸炎、大腸菌性敗血症、E 型肝炎、肺炎球菌性肺炎、歯膿瘍、頸部膿瘍、好中球減少性感染、腹部膿瘍、ヘモフィルス感染、RS ウイルス感染、細菌性下気道感染、真菌性下気道感染及び H1N1 インフルエンザ各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った感染症は 4 例 (4.4% : 肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、大腸菌性敗血症及び腹部膿瘍各 1 例) に認められ、うち、腹部膿瘍では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は 24 例 (26.7% : 下気道感染 7 例、肺炎 3 例、好中球減少性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び医療機器関連感染 2 例、並びに気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、耳感染、肺感染、単純ヘルペス、感染、敗血症、菌血症、細気管支炎、カンピロバクター胃腸炎、大腸菌性敗血症、E 型肝炎、肺炎球菌性肺炎、大腸菌性尿路感染、好中球減少性感染、腹部膿瘍、RS ウイルス感染、ウイルス性気道感染、耳帯状疱疹、細菌性下気道感染、真菌性下気道感染及び H1N1 インフル

エンザ各 1 例（重複あり））に認められ、うち、インフルエンザ、好中球減少性敗血症、細気管支炎、E 型肝炎、腹部膿瘍及び細菌性下気道感染各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、02 試験、01 試験及び POE001 試験における①日和見感染症に対する予防的投与の規定及び当該感染症の発現状況、並びに②HBV 感染のスクリーニング結果及び HBV 再活性化の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 日和見感染症に対する予防的投与の規定及び当該感染症の発現状況について

日和見感染症に対する予防的投与として、02 試験ではフルオロキノロン系薬剤、ST 合剤等の抗菌薬、及びアシクロビル（ヘルペス性感染症の既往のある全患者）の投与が推奨され、01 試験及び POE001 試験では規定されていなかった。

ニューモシスチス・イロベチイによる感染症について、02 試験において、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例（重篤）、POE001 試験において、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例（いずれも重篤）が認められ、02 試験のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。当該症例では、いずれも抗菌薬等の予防的投与が行われていなかった。

CMV 感染症について、02 試験において CMV 感染症が 1 例（非重篤）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。当該症例では、アシクロビルの予防的投与が行われていた。

VZV による感染症について、POE001 試験において帯状疱疹 8 例（いずれも非重篤）、並びに耳帯状疱疹 1 例（重篤）及び播種性帯状疱疹 1 例（非重篤）が認められ、うち、帯状疱疹 2 例では本薬との因果関係が否定されなかった。VZV による感染症を発現した患者では、いずれもアシクロビルの予防的投与が行われていなかった。

その他の日和見感染症は認められなかった。

② HBV 感染のスクリーニング結果及び HBV 再活性化の発現状況について

HBV 感染のスクリーニング（HBs 抗体又は HBc 抗体）結果³⁷⁾について、02 試験において、HBs 抗体のみ陽性患者 2 例、HBc 抗体のみ陽性患者 0 例、HBs 抗体及び HBc 抗体陽性患者 5 例、01 試験において、HBs 抗体のみ陽性患者 1 例、HBc 抗体のみ陽性患者 1 例、HBs 抗体及び HBc 抗体陽性患者 2 例であった。

HBV 再活性化について、01 試験において、1 例³⁸⁾でトランスアミナーゼ上昇及び HBV-DNA 陽性（重篤）が認められ、因果関係は否定されなかったが、エンテカビル水和物が投与され、転帰は回復であった。その他の試験において HBV 再活性化は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要であり、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると考える。

³⁷⁾ 本薬の投与対象とされた症例におけるスクリーニングの結果。

³⁸⁾ 当該症例のスクリーニング結果は、HBs 抗体及び HBc 抗体陽性であった。

HBV に関しては、HBV 再活性化の発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から本薬投与と HBV 再活性化との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な HBV 再活性化が認められていることから、本薬の投与開始前には HBV 感染の有無を確認するとともに、投与中は定期的に肝機能検査等の血液検査によるモニタリングを行い、HBV の再活性化の徴候に注意するよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、臨床試験で実施された感染症に対する安全対策の内容については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する PT を集計した。

02 試験において、全 Grade の ILD は 480 mg 群 1 例（14.3%：ILD 1 例）、Grade 3 以上の ILD は 480 mg 群 1 例（14.3%：ILD 1 例）に認められた。死亡に至った ILD は 480 mg 群 1 例（14.3%：ILD 1 例）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、480 mg 群 1 例（14.3%：ILD 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った ILD は 480 mg 群 1 例（14.3%）に認められ、本薬の休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の ILD は 1 例（5.9%：肺臓炎）に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は 1 例（5.9%：肺臓炎 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の ILD は 1 例（1.1%：細気管支炎 1 例）に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は 1 例（1.1%：細気管支炎 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験における ILD の発現例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な ILD が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害の発現状況について、以下のように説明している。

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA HLGT の「表皮及び皮膚異常」に該当する PT を集計した。

02 試験における皮膚障害の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 皮膚障害の発現状況 (02 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	320 mg 群 20 例		480 mg 群 7 例		480 mg 空腹時投与群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	11 (55.0)	3 (15.0)	6 (85.7)	3 (42.9)	10 (58.8)	2 (11.8)
発疹	6 (30.0)	0	2 (28.6)	0	6 (35.3)	1 (5.9)
多形紅斑	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0
薬疹	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
そう痒症	1 (5.0)	0	1 (14.3)	0	0	0
水疱	0	0	1 (14.3)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.9)	0
紅斑	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0

02 試験において、重篤な皮膚障害は、480 mg 群 3 例 (42.9%：多形紅斑 2 例及び薬疹 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った皮膚障害は 320 mg 群 1 例 (5.0%)、480 mg 群 1 例 (14.3%) に認められ、本薬の休薬に至った皮膚障害は 320 mg 群 2 例 (10.0%)、480 mg 群 2 例 (28.6%)、480 mg 空腹時投与群 4 例 (23.5%) に認められ、本薬の減量に至った皮膚障害は 480 mg 空腹時投与群 1 例 (5.9%) に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上、死亡及び重篤な皮膚障害は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の皮膚障害は 1 例 (1.1%：斑状丘疹状皮疹 1 例) に認められた。重篤な皮膚障害は 1 例 (1.1%：発疹 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が複数例に認められていること等から、本薬投与による皮膚障害については注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する PT を集計した。

02 試験において、全 Grade の出血は 320 mg 群 3 例 (15.0%：結膜出血、頭蓋内出血及び硬膜下血腫各 1 例)、480 mg 空腹時投与群 2 例 (11.8%：血尿及び紫斑各 1 例) に認められ、Grade 3 以上の出血は認められなかった。重篤な出血は、320 mg 群 1 例 (5.0%：頭蓋内出血 1 例)、480 mg 空腹時投与群 1 例 (5.9%：血尿 1 例) に認められ、うち、480 mg 空腹時投与群血尿 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った出血は 480 mg 空腹時投与群 1 例 (5.9%) に認められた。死亡、並びに本薬の投与中止及び減量に至った出血は認められなかった。

01 試験において、重篤な出血は 1 例 (5.9%：マロリー・ワイス症候群 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上及び死亡に至った出血は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の出血は 5 例（5.6%：点状出血、紫斑、血腫、食道出血、小腸出血及び免疫性血小板減少性紫斑病各 1 例（重複あり））に認められた。重篤な出血は 5 例（5.6%：紫斑、特発性血腫、耳出血、食道出血及び小腸出血各 1 例）に認められ、うち、紫斑及び特発性血腫各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った出血は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（狭域）」及び「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（狭域）」に該当する PT を集計した。

02 試験において、全 Grade の肝機能障害は 320 mg 群 4 例（20.0%：血中ビリルビン増加 4 例、AST 増加 2 例、並びに ALT 増加及び GGT 増加各 1 例（重複あり））、480 mg 空腹時投与群 2 例（11.8%：AST 増加、ALT 増加及び肝機能異常各 1 例（重複あり））に認められ、Grade 3 以上の肝機能障害は 320 mg 群 1 例（5.0%：血中ビリルビン増加、AST 増加及び ALT 増加各 1 例（重複あり））、480 mg 空腹時投与群 1 例（5.9%：AST 増加及び ALT 増加各 1 例（重複あり））に認められた。本薬の休薬に至った肝機能障害は 320 mg 群 1 例（5.0%）及び 480 mg 空腹時投与群 1 例（5.9%）に認められた。死亡、重篤、並びに本薬の投与中止及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上、死亡及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の肝機能障害は 3 例（3.3%：GGT 増加 2 例、血中ビリルビン増加、AST 増加、ALT 増加、門脈圧亢進性胃障害及び食道静脈瘤各 1 例（重複あり））であった。死亡及び重篤な肝機能障害は認められなかった。

なお、02 試験における 320 mg 群 1 例（血中ビリルビン増加/AST 増加/ALT 増加/GGT 増加）、POE001 試験における 2 例（血中ビリルビン増加/AST 増加/ALT 増加/GGT 増加及び肝細胞損傷各 1 例）³⁹⁾ は、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、Hy's law の基準を満たす肝機能障害が複数例に認められていること、及び本薬と同様の作用機序を有するイブルチニブにおいて肝機能障害は注意が必要な事象とされていることを考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査を実

³⁹⁾ 血中ビリルビン増加/AST 増加/ALT 増加/GGT 増加は本薬 40 mg 投与群、肝細胞損傷は本薬 500 mg 投与群であった。

施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」⁴⁰⁾ に該当する PT を集計した。

02 試験において、全 Grade の過敏症は 480 mg 空腹時投与群 1 例（5.9%：過敏症 1 例）に認められた。Grade 3 以上、死亡、重篤、並びに本薬の投与中止、休薬及び減量に至った過敏症は認められなかった。

01 試験において、過敏症は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の過敏症は 3 例（3.3%：血管浮腫、ざ瘡様皮膚炎及び過敏症各 1 例）であった。重篤な過敏症は 2 例（2.2%：血管浮腫及び過敏症⁴¹⁾ 各 1 例）に認められ、うち、過敏症 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った過敏症は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、過敏症の発現例数は限られているものの、海外の臨床試験において過敏症の発現が複数例で報告されており、本薬との因果関係が否定できないアナフィラキシー様の重篤な過敏症が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 その他

本薬と同様の作用機序を有するイブルチニブにおいて注意が必要とされている事象（「平成 30 年 4 月 26 日付け審査報告書 イムブルピカカプセル 140 mg」等参照）のうち、上記で検討した以外の事象（不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、腫瘍崩壊症候群及び Stevens-Johnson 症候群）の本薬投与による発現状況は以下のとおりであった。なお、Stevens-Johnson 症候群については、02 試験、01 試験及び POE001 試験では認められなかった。

① 心臓障害について

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する PT、並びに MedDRA SMQ の「不整脈（広域）」、「心不全（広域）」、「心筋症（広域）」及び「虚血性心疾患（広域）」に該当する PT を集計した。

02 試験において、心臓障害は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上、死亡及び重篤な心臓障害は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の心臓障害は 7 例（7.8%：呼吸困難及び心停止各 2 例、心不全、失神、心筋梗塞及び三尖弁閉鎖不全症各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った心臓障害は 2

⁴⁰⁾ 皮膚障害に関連する有害事象（7.R.3.5 参照）として含まれる PT「感染性皮膚炎」及び「免疫性血小板減少性紫斑病」を除く。

⁴¹⁾ 71 歳、女性、B-NHL の 320 mg QD 投与群、原発性マクログロブリン血症の患者。day 8 に Grade 2 の蕁麻疹及び顔面浮腫が認められ、翌日より本薬を休薬とした。day 15 より本薬の投与を再開したところ、同日に Grade 4 の過敏症症状（胸腹部及び背部の紅斑、咽頭絞扼感、喘鳴）あり。過敏症に対する対処は、ヒドロコルチゾンと抗ヒスタミン剤を静脈内投与し、その後経口プレドニゾロンを漸減しながら 10 日間投与した。2 カ月後の転帰は回復であった。

例（2.2%：心停止 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は 3 例（3.3%：心停止、心不全及び失神各 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

② 二次性悪性腫瘍について

二次性悪性腫瘍として、MedDRA SOC の「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」のうち、良性の新生物に関する事象を除く PT を集計した。

02 試験において、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍は 1 例（5.9%：急性骨髄性白血病 1 例）に認められた。重篤な二次性悪性腫瘍は 2 例（11.8%：皮膚神経内分泌癌及び急性骨髄性白血病各 1 例）に認められ、急性骨髄性白血病は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍は 3 例（3.3%：結腸直腸癌、肺扁平上皮癌及び骨髓異形成症候群各 1 例）に認められた。重篤な二次性悪性腫瘍は 4 例（4.4%：皮膚有棘細胞癌、結腸直腸癌、肺扁平上皮癌及び骨髓異形成症候群各 1 例）が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

③ 眼障害について

眼障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する PT を集計した。

02 試験において、全 Grade の眼障害は、320 mg 群 2 例（10.0%：結膜出血及び網膜裂孔各 1 例）、480 mg 群 2 例（28.6%：白内障 2 例）、480 mg 空腹時投与群 1 例（5.9%：複視 1 例）、Grade 3 以上の眼障害は、480 mg 群 1 例（14.3%：白内障 1 例）に認められた。重篤な眼障害は、480 mg 群 1 例（14.3%：白内障 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡、並びに本薬の投与中止、休薬及び減量に至った眼障害は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上、死亡及び重篤な眼障害は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の眼障害は 1 例（1.1%：白内障 1 例）に認められ、死亡及び重篤な眼障害は認められなかった。

④ 腫瘍崩壊症候群について

腫瘍崩壊症候群として、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。

02 試験及び 01 試験において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

POE001 試験において、Grade 3 以上の腫瘍崩壊症候群が 1 例（3.6%）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

心臓障害、二次性悪性腫瘍、眼障害及び腫瘍崩壊症候群について、02 試験、01 試験及び POE001 試験で認められた当該事象の発現例数は限られていることに加え、認められた重篤な事象の殆どは本薬との因果関係が否定されていること等を考慮すると、現時点において再発又は難治性の PCNSL 患者における本薬投与による当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とする旨が設定されていた。しかしながら、本申請後に、当該記載が削除された上で、以下の内容が設定された。

- 「臨床成績」の項を参照し本薬の有効性、安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を以下のように整備した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン⁴²⁾並びに国際的な臨床腫瘍学、脳腫瘍学及び血液学の代表的な教科書⁴³⁾における、再発又は難治性の PCNSL に対する本薬の記載はなかった。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の PCNSL は極めて希少な疾患であり、当該 PCNSL 患者の予後は不良である（J Clin Oncol 2016; 34: 1757-63 等）。また、本邦では、再発又は難治性の PCNSL に対して、高用量メトトレキサート、テモゾロミド⁴⁴⁾、リツキシマブ（遺伝子組換え）等の治療が実施されているものの（脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版（日本脳腫瘍学会編））、標準的な治療は確立されておらず、治療選択肢は極めて限られている。

以上のような状況において、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該患者を対象に臨床的有用性を検討し、承認されている薬剤はないこと等から、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、02 試験において組入れ対象から除外された、①B 細胞性以外の PCNSL 患者、②脳病変のない眼内 PCNSL 患者、③HIV 感染に伴う PCNSL 患者、及び④全身性のリンパ腫病変を有する PCNSL 患者に対する本薬投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

⁴²⁾ NCCN ガイドライン（v.3.2019）、脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版（日本脳腫瘍学会編）及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編）

⁴³⁾ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 11th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA)、Harrison's Principles of Internal Medicine 20th edition (McGraw-Hill Education, 2018, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA)、Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)

⁴⁴⁾ PCNSL に対して未承認

① B 細胞性以外の PCNSL 患者について

本薬の作用機序（3.R.1 参照）を考慮すると、B 細胞性以外の PCNSL 患者に対する有効性は期待できないこと、及び当該患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨されないと考える。

② 脳病変のない眼内 PCNSL 患者について

02 試験において、眼内病変を有し、かつ脳病変のない PCNSL 患者は組入れ対象から除外されたが、脳病変及び眼内病変を有する PCNSL 患者は 3 例認められ、全例で部分奏効及び眼内病変の改善が認められたことを考慮すると、脳病変のない眼内 PCNSL 患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

③ HIV 感染に伴う PCNSL 患者について

HIV 感染に伴う PCNSL 患者は、HIV 非感染の PCNSL 患者と比較して、痙攣及び意識状態の変化が認められること、予後が不良であること等の差異はあるものの、両患者間で病理組織型に差異はないことに加えて、本薬の作用機序（3.R.1 参照）等も考慮すると、HIV 非感染の PCNSL 患者と同様に、本薬の有効性は期待できることから、HIV 感染に伴う PCNSL 患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

④ 全身性のリンパ腫病変を有する PCNSL 患者について

全身性のリンパ腫病変を有する PCNSL 患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないことから、当該病変に対する本薬の有効性は不明である。しかしながら、全身性のリンパ腫病変を有する患者と当該病変のない患者との間で、PCNSL の病理組織型に差異はないことから、中枢病変の治療を優先する場合には、全身性のリンパ腫病変を有する PCNSL 患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

以上の①～④の検討結果より、添付文書の臨床成績の項で、B 細胞性以外の PCNSL 患者は組入れ対象から除外された旨を記載し、効能・効果に関連する注意において、臨床成績の項を参照し本薬の有効性、安全性を十分に理解した上で適応患者を選択する旨を注意喚起した上で、効能・効果は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」と設定することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①の患者について、申請者の説明を了承した。また、上記②～④の患者について、現時点において、当該患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬投与は推奨されない。

しかしながら、上記の申請者の説明に加え、（i）PCNSL は極めて希少な疾患であり、かつ当該患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、（ii）02 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、（iii）PCNSL 患者のうち、95%以上の患者が B 細胞性であること（脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版（日本脳腫瘍学会編））、（iv）本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項で 02 試験の対象とされた患者の情報を記載し、効能・効果に関連する注意において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果から上記①～④の患者を明確に除外する必要性は低いと考え、本薬の

効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはチラブルチニブとして１日１回 480 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。しかしながら、本申請後に、用法・用量に関連する注意について、本薬投与前の食事のタイミングに関して具体的に注意喚起することを目的として、食後２時間まで本薬の投与は避ける旨が追加された。

- 本薬を食後に投与した場合、空腹時の投与に比べ本薬の C_{max} 及び AUC が増加する可能性があるため、食事の影響を避けるため空腹時に投与し、投与後１時間以内の食事は避けること。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の１時間前から食後２時間までの間の服用は避けること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

段階	用量
通常投与量	480 mg
１段階減量	320 mg
２段階減量	160 mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade 3 以上の発熱性好中球減少症 出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 Grade 4 の好中球減少症 Grade 4 の血小板減少症		Grade 2 以下（好中球減少症は Grade 3 以下）に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後１段階減量して投与を再開することができる。
ILD	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後１段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	中止する。

副作用*		処置
皮膚障害	Grade 2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade 3 以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。
Grade 3 以上の血液毒性（上記の事象を除く）及び Grade 3 以上の非血液毒性（ILD 及び皮膚障害を除く）		Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした 01 試験及び POE001 試験の結果等から、本薬 480 mg QD 投与（食事時期の規定なし）は忍容可能と考えたものの、脳病変のある患者において、脳腫瘍部位における血液脳関門の機能が一部低下し、脳組織全体の本薬の曝露量が高くなる可能性が考えられたことから、PCNSL 患者を対象とした 02 試験の第 I 相パートの開始用量を、本薬 320 mg QD 投与（食事時期の規定なし）と設定した。

02 試験の第 I 相パートでは、本薬 320 及び 480 mg QD 投与（食事時期の規定なし）群で DLT は認められなかったことから、第 II 相パートの用法・用量を、本薬 480 mg QD 投与（食事時期の規定なし）と設定した。しかしながら、第 I 相パートの 480 mg QD 投与（食事時期の規定なし）群から第 II 相パートに移行した患者 1/3 例に ILD による死亡が認められたこと⁴⁵⁾、及び第 II 相パートから登録された患者 3/4 例に多形紅斑が認められた⁴⁶⁾ ことを考慮し、第 II 相パートの用法・用量を本薬 320 mg QD 投与（食事時期の規定なし）に変更した。また、当該第 II 相パートへの患者登録の終了後に、本薬の食事の影響等を検討することを目的とした 04 試験の結果が得られ、本薬の PK は食事の影響を受けることが示唆されたことから（6.R.1 参照）、第 II 相パートに新たに本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）群を追加し、有効性及び安全性を評価することとした。

上記の経緯で設定された 02 試験における第 II 相パートの結果、本薬 320 mg QD 投与（食事時期の規定なし）群及び本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）群において再発又は難治性の PCNSL 患者に対する本薬の一定の有効性は示され（7.R.2 参照）、かつ両用法・用量はいずれも忍容可能であった（7.R.3 参照）。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬の用法・用量において食事条件を規定することが適切であり、また、本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）群において本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）も考慮し、本薬の申請用法・用量を本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）と設定した。

- 本薬の PK は食事の影響を受けることが示唆されたこと。
- 本薬 320 mg QD 投与（食事時期の規定なし）群では、食事時期の規定がなされておらず、患者内及び患者間で食事時期が一定でない可能性があること。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁴⁵⁾ DLT 評価期間（投与開始後 28 日間）以降に発現し、最終的には ILD 又はニューモシスチス・イロベチイ肺炎に事象名が変更された。

⁴⁶⁾ いずれも本薬との因果関係は否定されておらず、このうち 2 例が重篤であった。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のように説明している。

02 試験において、有害事象発現時の本薬の休薬、減量及び投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、02 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。ただし、皮膚障害については、下記の理由から、02 試験の設定に準じた内容を設定する必要はなく、非血液毒性が認められた場合の用量調節基準に準じた基準を設定することは可能と考えている。

- 02 試験では、皮膚障害が高頻度で認められたことを考慮し、Grade 2 の皮膚障害に関する用量調節基準⁴⁷⁾を追加したものの、当該試験において Grade 2 の皮膚障害が認められた患者 9/11 例では、皮膚障害への処置により当該事象は管理可能であり、かつ本薬の投与が継続可能であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

皮膚障害以外の副作用発現時の用量調節基準に関する申請者の説明を了承した。一方、皮膚障害発現時の用量調節基準については、①本薬投与による皮膚障害の発現に注意が必要であること (7.R.3.5 参照)、②02 試験で設定された用量調節基準に基づき、当該事象への処置が実施された結果、本薬は忍容可能であったこと等を考慮すると、02 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定することが適切であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、ILD、肝機能障害及び出血を設定した。また、本薬の長期投与時における安全性情報は限られていることから、長期投与時の安全性についても安全性検討事項として設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 02 試験における発現状況を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、02 試験等において、上記の安全性検討事項に設定した事象の大部分が本薬投与開始後 52 週間以内に認められていたこと等を考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与時における安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

⁴⁷⁾ 対処療法（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等の投与）を実施し、回復又は軽快した場合には本薬の投与を継続する。対処療法によって回復又は軽快しない場合には、本薬の用量を 1 段階下げて投与を継続する、又は医師判断により投与を中断する。投与を中断した場合、医師判断により投与を再開することができる。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果等を考慮し、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、ILD、肝機能障害及び出血を設定することが適切であると判断した。なお、本薬の長期投与時における安全性情報は限られているものの、臨床試験において、長期投与に伴う具体的な安全性上の懸念は認められていないこと等を考慮すると、長期投与時の安全性については、設定した観察期間の中で適切に安全性情報を収集することを前提として、本調査の安全性検討事項として設定する必要性は低いと判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (04 試験)

有害事象は、①パート A の空腹時投与時で 1/12 例 (8.3%)、②パート A の食後投与時で 1/12 例 (8.3%)、③パート B の本薬単独投与時 0/12 例、④パート B のイトラコナゾール併用投与時 4/12 例 (33.3%)、⑤パート C のミダゾラム単独投与時 0/12 例及び⑥パート C のミダゾラム併用投与時 9/12 例 (75.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/12 例 (8.3%)、②1/12 例 (8.3%) 及び⑥9/12 例 (75.0%) に認められた (③、④及び⑤は該当なし)。発現率が 10%以上の有害事象は、④上咽頭炎 2 例 (16.7%) 及び⑥高比重リポ蛋白減少 9 例 (75.0%) であった (①～③及び⑤は該当なし)。

重篤な有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、④1/12 例 (8.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は上咽頭炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国内第 I 相試験 (01 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①160 mg QD 群 2/3 例 (66.7%)、②320 mg QD 群 3/3 例 (100%)、③480 mg QD 群 4/4 例 (100%) 及び④300 mg BID 群 6/7 例 (85.7%) に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、①倦怠感及び筋肉痛 2 例 (66.7%)、②好中球数減少、白血球数減少及び発疹各 2 例 (66.7%) 並びに③貧血、嘔吐、低カリウム血症、低リン酸血症及び発疹各 2 例 (50.0%) であった (④は該当なし)。

重篤な有害事象は、①1/3 例 (33.3%)、②2/3 例 (66.7%)、③2/4 例 (50.0%) 及び④2/7 例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①痔瘻及び B 型肝炎再活性化各 1 例 (33.3%)、②急性骨髄性白血病及び皮膚神経内分泌癌各 1 例 (33.3%)、③マロリー・ワイス症候群及び脊柱管狭窄症各 1 例 (25.0%) 並びに④発熱、細菌性肺炎及び肺臓炎各 1 例 (14.3%) であった。このうち、①の B 型肝炎再活性化 1 例、②の急性骨髄性白血病 1 例、③のマロリー・ワイス症候群 1 例及び④の肺臓炎 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②2/3 例 (66.7%) に認められた (①、③及び④は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性骨髄性白血病及び皮膚神経内分泌癌各 1 例 (33.3%) であり、うち、急性骨髄性白血病 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国内第 I / II 相試験 (02 試験)

有害事象は、①320 mg 群 16/20 例 (80.0%)、②480 mg 群 7/7 例 (100%) 及び③480 mg 空腹時投与群 15/17 例 (88.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①15/20 例 (75.0%)、②7/7 例 (100%) 及び③13/17 例 (76.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、①発疹 6 例 (30.0%)、血中ビリルビン増加 4 例 (20.0%)、②多形紅斑 3 例 (42.9%)、リンパ球減少症、白内障、尿路感染、白血球数減少、血小板数減少及び発疹各 2 例 (28.6%) 並びに③発疹 6 例 (35.3%) 及び便秘 4 例 (23.5%) であった。

重篤な有害事象は、①1/20 例 (5.0%)、②5/7 例 (71.4%) 及び③3/17 例 (17.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①痙攣発作及び頭蓋内出血各 1 例 (5.0%)、②多形紅斑 2 例 (28.6%)、白内障、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD 及び薬疹各 1 例 (14.3%) 並びに③気管支肺アスペルギルス症、肺炎、脊椎圧迫骨折、痙攣発作及び血尿各 1 例 (5.9%) であった。このうち、②の多形紅斑 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD 及び薬疹各 1 例並びに③の気管支肺アスペルギルス症、肺炎及び血尿各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①1/20 例 (5.0%)、②2/7 例 (28.6%) に認められた (③は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①薬疹 1 例 (5.0%) 並びに②ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ILD 及び薬疹各 1 例 (14.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (POE001 試験)

7.3.4.1 CLL 患者

有害事象は、全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①20 mg 群 3/3 例 (100%)、②40 mg 群 3/3 例 (100%)、③80 mg 群 3/4 例 (75.0%)、④160 mg 群 3/3 例 (100%)、⑤320 mg 群 2/3 例 (66.7%)、⑥400 mg 群 3/3 例 (100%)、⑦500 mg 群 2/3 例 (66.7%)、⑧600 mg 群 2/3 例 (66.7%) 及び⑨300 mg BID 群 2/3 例 (66.7%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、①便秘及び発熱各 2 例 (66.7%)、②好中球減少症 2 例 (66.7%)、③皮膚乾燥 2 例 (50.0%)、④点状出血 3 例 (100%)、挫傷 2 例 (66.7%)、⑤鼻咽頭炎及び外傷性血腫各 2 例 (66.7%)、⑥貧血 2 例 (66.7%)、⑦紅斑 2 例 (66.7%)、⑧発熱 2 例 (66.7%) 並びに⑨貧血 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①1/3 例 (33.3%)、②1/3 例 (33.3%)、③2/4 例 (50.0%)、⑤1/3 例 (33.3%)、⑥1/3 例 (33.3%)、⑦1/3 例 (33.3%) 及び⑧2/3 例 (66.7%) に認められた (④及び⑨は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①好中球減少性感染、発熱性好中球減少症及び発熱各 1 例 (33.3%)、②好中球減少性敗血症、菌血症、真菌性下気道感染及び敗血症各 1 例 (33.3%)、③発疹及び皮膚有棘細胞癌各 1 例 (25.0%)、⑤好中球減少症及び不安各 1 例 (33.3%)、⑥リンパ球浸潤及び紫斑各 1 例 (33.3%)、⑦肺炎球菌性肺炎及び特発性血腫各 1 例 (33.3%) 並びに⑧好中球減少性敗血症、発熱、絞扼性単径ヘルニア及び術後心機能障害各 1 例 (33.3%) であった。このうち、①の発熱性好中球減少症及び発熱各 1 例、③の発疹 1 例、⑤の好中球減少症 1 例、⑥のリンパ球浸潤及び紫斑各 1 例並びに⑦の特発性血腫 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑥1/3 例 (33.3%)、⑦2/3 例 (66.7%) 及び⑧1/3 例 (33.3%) に認められた (①～⑤及び⑨は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑥リンパ球浸潤及び紫斑各 1 例 (33.3%)、⑦免疫性血小板減少性紫斑病及び特発性血腫各 1 例 (33.3%) 並び

に⑧術後心機能障害 1 例 (33.3%) であった。このうち、⑥のリンパ球浸潤及び紫斑各 1 例並びに⑦の特発性血腫及び免疫性血小板減少性各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2 B-NHL 患者

有害事象は、①20 mg 群 3/3 例 (100%)、②40 mg 群 3/3 例 (100%)、③80 mg 群 4/5 例 (80.0%)、④160 mg 群 7/8 例 (87.5%)、⑤320 mg 群 19/21 例 (90.5%)、⑥480 mg 群 9/10 例 (90.0%)、⑦600 mg 群 9/9 例 (100%) 及び⑧240 mg BID 群 3/3 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/3 例 (100%)、②3/3 例 (100%)、③2/5 例 (40.0%)、④4/8 例 (50.0%)、⑤11/21 例 (52.4%)、⑥6/10 例 (60.0%)、⑦5/9 例 (55.6%) 及び⑧1/3 例 (33.3%) に認められた。発現率が 40% 以上の有害事象は、①貧血及び血小板減少症各 2 例 (66.7%)、②無力症及び鼻咽頭炎各 2 例 (66.7%)、③貧血及び血小板減少症各 3 例 (60.0%)、好中球減少症 2 例 (40.0%)、⑤貧血 9 例 (42.9%) 並びに⑧リンパ球減少症 2 例 (66.7%) であった (④、⑥及び⑦は該当なし)。

重篤な有害事象は、①2/3 例 (66.7%)、③2/5 例 (40.0%)、④1/8 例 (12.5%)、⑤6/21 例 (28.6%)、⑥2/10 例 (20.0%)、⑦5/9 例 (55.6%) 及び⑧1/3 例 (33.3%) に認められた (②は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①大腸菌性尿路感染、小腸出血及び尿閉各 1 例 (33.3%)、③全身健康状態低下、貧血及び骨髄腫円柱腎症各 1 例 (20.0%)、④耳帯状疱疹及び発熱性好中球減少症各 1 例 (12.5%)、⑤下気道感染、感染、便秘、耳出血、耳垢分泌過多、心不全、過敏症及び骨髄異形成症候群各 1 例 (4.8%)、⑥ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、H1N1 インフルエンザ、医薬品副作用、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び INR 増加各 1 例 (10.0%)、⑦下気道感染、インフルエンザ、上気道感染、不明確な障害及び胸水各 1 例 (11.1%) 並びに⑧医療機器関連感染 1 例 (33.3%) であった。このうち、⑤の過敏症 1 例、⑥の医薬品副作用 1 例並びに⑦の不明確な障害及びインフルエンザ各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③1/5 例 (20.0%)、⑤4/21 例 (19.0%)、⑥1/10 例 (10.0%)、⑦2/9 例 (22.2%) 及び⑧1/3 例 (33.3%) に認められた (①、②及び④は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、③骨髄腫円柱腎症 1 例 (20.0%)、⑤感染、過敏症、全身健康状態異常及び骨髄異形成症候群各 1 例 (4.8%)、⑥H1N1 インフルエンザ及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例 (10.0%)、⑦心停止及び不明確な障害各 1 例 (11.1%) 並びに⑧医療機器関連感染 1 例 (33.3%) であった。このうち、⑤の過敏症 1 例及び⑦の不明確な障害 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (1765 試験)

有害事象は、①Treatment A で 1/15 例 (6.7%)、②Treatment B で 6/15 例 (40.0%)、③Treatment C で 5/14 例 (35.7%) 及び④Treatment D で 1/14 例 (7.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、②6/15 例 (40.0%)、③4/14 例 (28.6%) 及び④1/14 例 (7.1%) に認められた (①は該当なし)。発現率が 10% 以上の有害事象は、②着色尿 6 例 (40.0%) 及び③着色尿 2 例 (14.3%) であった (①及び④は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (1767 試験)

7.3.6.1 コホート 1

有害事象は、①本薬カプセル剤 100 mg 空腹時投与時 3/16 例 (18.8%)、②プラセボ空腹時投与時 3/16 例 (18.8%)、③本薬錠剤 (錠剤 A) 100 mg 空腹時投与時 1/16 例 (6.3%) 及び④本薬錠剤 (錠剤 B) 100 mg 空腹時投与時 3/16 例 (18.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの投与時においても認められなかった。発現率が 10%以上の有害事象は、①悪心 2 例 (12.5%) 及び④頭痛 2 例 (12.5%) であった (②及び③は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.3.6.2 コホート 2

有害事象は、①本薬錠剤 (錠剤 A) 100 mg 空腹時投与時 0/12 例、②本薬錠剤 (錠剤 A) 100 mg 食後投与時 0/12 例、③本薬カプセル剤 75 mg 空腹時投与時 2/12 例 (16.7%) 及び④本薬カプセル剤 75 mg 食後投与時 0/12 例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの投与時においても認められなかった。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.3.6.3 コホート 3

有害事象は、①本薬 (錠剤 A) 100 mg 単独投与時 0/12 例、②オメプラゾール単独投与時 4/24 例 (16.7%)、③本薬 (錠剤 A) 100 mg とオメプラゾールの併用投与時 1/12 例 (8.3%)、④本薬 (カプセル剤) 75 mg 単独投与時 0/12 例及び⑤本薬 (カプセル剤) 75 mg とオメプラゾールの併用投与時 1/12 例 (8.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、②1/24 例 (4.2%) 及び⑤1/12 例 (8.3%) に認められた (①、③及び④は該当なし)。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

7.3.6.4 コホート 4

有害事象は、いずれの投与時においても認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (1768 試験)

有害事象は、4/8 例 (50.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2/8 例 (25.0%) に認められた。認められた有害事象は、腹部不快感、便習慣変化、下痢、悪心、倦怠感、胃腸炎、頭痛、鼻閉及び皮膚乾燥各 1 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PCNSL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は BCR の下流シグナル伝達分子である BTK 活性を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月4日

申請品目

[販 売 名] ベレキシブル錠 80 mg
[一 般 名] チラブルチニブ塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年8月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のPCNSL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(02試験)の第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされたIPCG基準に基づく中央判定による、480 mg 空腹時投与群の奏効率[95%CI] (%)は52.9 [27.8, 77.0] (9/17例)であり、事前に設定された閾値奏効率(14%)を上回ったこと等から、再発又は難治性のPCNSL患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、ILD、皮膚障害、出血、肝機能障害及び過敏症であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬と同様の作用機序を有するイブルチニブの投与中に、血小板減少を伴わない出血が認められていることから、本薬投与時に認められた出血について、血小板減少との関連を検討した上で、イブルチニブと同様の注意喚起を行う必要性について検討すべきである。

機構は、出血と血小板減少との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

02 試験及び 01 試験では、出血⁴⁸⁾ が認められた患者は、それぞれ 5 及び 4 例であり、いずれの患者でも血小板減少⁴⁹⁾ は認められなかった。また、POE001 試験では、出血が認められた患者 52 例のうち、血小板減少⁴⁹⁾ が認められた患者は 13 例 (25.0%) であった。POE001 試験で重篤な出血が認められた患者 5 例のうち、3 例で血小板減少⁴⁹⁾ が認められたが、出血と血小板減少⁴⁹⁾ の発現時期は異なっていることから、明らかな関連はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与時の安全性情報が限られていることから、出血と血小板減少との関連について、現時点で明確に結論付けることは困難であるものの、上記の臨床試験では血小板減少を伴わない出血が認められていることを考慮すると、本薬投与時には、イブルチニブと同様に、血小板減少の有無に係わらず出血が発現する可能性があると考ええる。したがって、上記の検討結果を含めた臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、イブルチニブでは、外科的処置に伴う大量出血が報告されており、本薬投与時においても外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があること等から、本薬投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本薬の投与中断を考慮する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、B細胞性以外のPCNSL患者は組入れ対象から除外された旨等を記載し、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

⁴⁸⁾ MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する PT

⁴⁹⁾ MedDRA PT 「血小板減少症」又は「血小板数減少」

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 標準的な用法・用量として本薬480 mg QD（空腹時投与）を設定することは妥当であるが、患者の状態によっては、本薬を480 mgから減量して投与開始することも想定される。02試験の本薬320 mg QD投与（食事時期の規定なし）群で認められた有効性及び安全性の結果については、本薬を減量して投与する際の参考となることから、当該結果についても医療現場に適切に情報提供することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、02試験の本薬320 mg QD投与（食事時期の規定なし）群の成績については、資材等で情報提供することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定すること等を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性のPCNSL患者を対象とした、調査予定症例数100例、観察期間52週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、ILD、肝機能障害及び出血を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のよう回答した。

- 本調査について、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として実施する。
- 安全性検討事項については、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、ILD、肝機能障害及び出血を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 及び 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 感染症 • 重度の皮膚障害 • 骨髄抑制 • 過敏症 • ILD • 肝機能障害 • 出血	• 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（02 試験（本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）群のみ）及び ONO-4059-02E 試験*の継続試験）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資料の作成及び提供

*：02 試験の本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）群を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

表 33 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	52 週間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、ILD、肝機能障害及び出血 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、臨床試験の試験成績に関する資料において、一部資料に統計解析の誤り等に起因する誤記載が散見され、申請資料が正確に作成されていなかった。以上の改善すべき事項が認められたものの、結果の評価に影響を及ぼす誤りは認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[警 告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480 mg
1 段階減量	320 mg
2 段階減量	160 mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade 3 以上の発熱性好中球減少症 出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 Grade 4 の好中球減少症 Grade 4 の血小板減少症		Grade 2 以下（好中球減少症は Grade 3 以下）に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。
間質性肺疾患	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。
	Grade 4	中止する。
皮膚障害	Grade 2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1 段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade 3 以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。
Grade 3 以上の血液毒性（上記の事象を除く）及び Grade 3 以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）		Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後 1 段階減量して投与を再開することができる。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
7-AAD	7-amino actinomycin D	7-アミノアクチノマイシン D
ABC-DLBCL	activated B cell subtype diffuse large B cell lymphoma	活性化 B 細胞型 DLBCL
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
A/G 比	albumin-globulin ratio	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BLK	B lymphoid tyrosine kinase	
BMX	bone marrow expressed kinase	
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTk	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRu	unconfirmed complete response	不確定完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したチラブルチニブ塩酸塩
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GCB-DLBCL	germinal center B cell subtype diffuse large B cell lymphoma	胚中心 B 細胞型 DLBCL
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GST-P	glutathione S-transferase placental form	胎盤型グルタチオン S-転移酵素
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス

略語	英語	日本語
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group term	高位グループ用語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
INR	international normalized ratio	国際標準比
IPCG	International PCNSL Collaborative Group	
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITK	inducible T cell kinase	
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K _i	inhibition constant	阻害定数
K _{i, app}	apparent inhibition constant	見かけの阻害定数
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイ由来ヘモシアニン
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LCK	lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
M-CSF	macrophage-colony stimulating factor	マクロファージコロニー刺激因子
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量

略語	英語	日本語
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NCCN ガイ ドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in Central nervous system cancers	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PD	progressive disease	病勢進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POE001 試験		ONO-4059POE001 試験
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QID	quater in die	1 日 4 回
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RANKL	receptor activator of nuclear factor-κB ligand	NF-κB 活性化受容体リガンド
SD	stable disease	安定
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ST 合剤		スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TEC	tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma	

略語	英語	日本語
TID	ter in die	1 日 3 回
TLR	Toll-like receptor	Toll 様受容体
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
TXK	tyrosine protein kinase	
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V2/F	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
01 試験		ONO-4059-01 試験
02 試験		ONO-4059-02 試験
04 試験		ONO-4059-04 試験
1765 試験		GS-US-401-1765 試験
1767 試験		GS-US-401-1767 試験
1768 試験		GS-US-401-1768 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		チラブルチニブ塩酸塩