

審査報告書

令和2年6月29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2年4月7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
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 447 号、令和元年 11 月 19 日付け薬生薬審発 1119 第 1 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、本品目の原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞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樞神経系原発リンパ腫
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

(下線部追加)

[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。

(変更なし)

[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2年5月18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2年4月7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
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
(下線部追加)
- [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。
(変更なし)

[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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	3
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	10
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	11

[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。

本邦において、本薬は、2020 年 3 月に「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

WM 及び LPL に対する臨床開発として、本邦において、申請者により、WM 及び LPL 患者を対象とした第Ⅱ相試験（05 試験）が 2018 年 11 月から実施された。

なお、2020 年 5 月時点において、WM 及び LPL に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、05 試験を主要な試験成績として、WM 及び LPL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2019 年 11 月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」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 447 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

本申請において新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時に評価済みの内容と概ね相違ないと判断した。

7. 臨床の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1に示す国内第I相試験2試験、国内第I/II相試験、国内第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1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1 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 160~480 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 ②7 ③17	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
		05	II	WM及びLPL患者	27	本薬 480 mg QD を空腹時に経口投与	有効性 安全性
	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 20~600 mg を QD 又は本薬 240 mg を BID で空腹時に経口投与 ②CLL：本薬 20~600 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、05試験以外の臨床試験については、初回承認申請時に提出されていることから（「令和2年2月6日付け審査報告書 ベレキシブル錠 80 mg」参照）、試験成績の概略の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.2-1：05試験<2018年11月~実施中 [データカットオフ日：20██年██月██日]>）

WM及びLPL患者（目標症例数：コホートA（未治療のWM及びLPL患者）18例、コホートB（再発又は難治性のWM及びLPL患者）8例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内19施設で実施された。

用法・用量は、本薬 480 mg を QD で空腹時¹⁾ 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 27 例（コホート A：18 例、コホート B：9 例）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。

有効性について、コホート A 及び B において、主要評価項目とされた IWWM 基準 (Br J Haematol 2013; 160: 171-6) に基づく中央判定による奏効率²⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 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 (%)	
	コホート A (未治療の患者) 18 例	コホート B (再発又は難治性の患者) 9 例
CR	0	0
VGPR	3 (16.7)	0
PR	13 (72.2)	8 (88.9)
MR	1 (5.6)	1 (11.1)
SD	1 (5.6)	0
PD	0	0
奏効 (CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%) *)	16 (88.9 [65.3, 98.6])	8 (88.9 [51.8, 99.7])

* : Clopper-pearson 法

なお、コホート B について、再発³⁾ の WM 及び LPL 患者の奏効率は 85.7% (6/7 例)、難治性⁴⁾ の WM 及び LPL 患者の奏効率は 100% (2/2 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

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、WM 及び LPL 患者を対象とした国内第 II 相試験 (05 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、WM 及び LPL 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

05 試験のコホート A (未治療の患者) 及び B (再発又は難治性の患者) において、主要評価項目とされた IWWM 基準に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値

¹⁾ 原則、朝食前の空腹時に投与することとされた。

²⁾ ①コホート A (未治療の WM 及び LPL) では、リツキシマブ (Leuk Lymphoma 2004; 45: 2047-55)、ボルテゾミブ (Clin Cancer Res 2007;13: 3320-5) 及びフルダラビン (J Clin Oncol 2013; 31: 301-7) の臨床試験成績、②コホート B (再発又は難治性の WM 及び LPL) では、リツキシマブ (Leuk Lymphoma 2004; 45: 2047-55) の臨床試験成績を参考に、閾値奏効率は、それぞれ①45.0 及び②20.0%と設定された。

³⁾ 直近の治療に対して MR 以上で、その後 PD となった患者。

⁴⁾ 直近の治療に対して SD 又は PD であった患者。

奏効率（それぞれ 45.0 及び 20.0%）を上回った（7.1.1.1 参照）。なお、血清 IgM 及びリンパ節病変（ベースライン時に評価病変がある症例のみ）の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、コホート A NA [NA, NA]、コホート B NA [5.98, NA] であった⁵⁾。

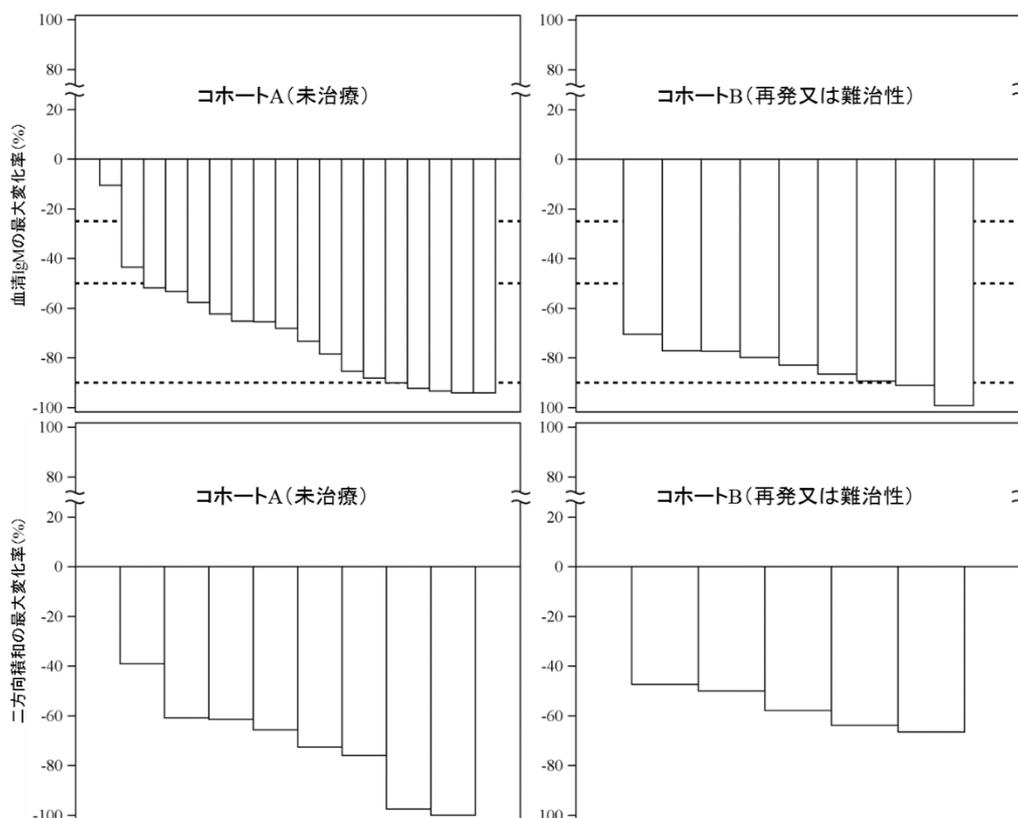


図 1 血清 IgM の最大変化率（上図）及びリンパ節病変の最大変化率（下図）
（IWWM 基準、05 試験、有効性の解析対象、中央判定）

申請者は、05 試験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。

WM 及び LPL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないこと、腫瘍縮小により臨床症状の改善が期待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ます。

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り、上記の結果等から、WM 及び LPL 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。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、WM 及び LPL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（骨髄抑制、感染症、ILD、皮膚障害、出血、肝機能障害及び過敏症）（「令和 2 年 2 月 6 日付け審査報告書 ベレキシブル錠 80 mg」参照）であり、既承認の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

⁵⁾ 奏効期間の範囲は、コホート A で 0～8.3 カ月、コホート B で 3.5～6.4 カ月であった。

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。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

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。

05 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

表 3 安全性の概要 (05 試験)

	例数 (%)		
	全体 27 例	コホート A (未治療の患者) 18 例	コホート B (再発又は難治性の患者) 9 例
全有害事象	27 (100)	18 (100)	9 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (29.6)	4 (22.2)	4 (44.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	2 (7.4)	2 (11.1)	0
投与中止に至った有害事象	1 (3.7)	1 (5.6)	0
休薬に至った有害事象	12 (44.4)	7 (38.9)	5 (55.6)
減量に至った有害事象	0	0	0

05 試験において、いずれかのコホートで発現率が 15%以上の全 Grade の有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 発現率が 15%以上の有害事象 (05 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)					
	全体 27 例		コホート A (未治療の患者) 18 例		コホート B (再発又は難治性の患者) 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	27 (100)	8 (29.6)	18 (100)	4 (22.2)	9 (100)	4 (44.4)
胃腸障害						
口内炎	4 (14.8)	0	3 (16.7)	0	1 (11.1)	0
感染症及び寄生虫症						
上咽頭炎	3 (11.1)	0	1 (5.6)	0	2 (22.2)	0
気管支炎	2 (7.4)	0	0	0	2 (22.2)	0
臨床検査						
好中球数減少	5 (18.5)	2 (7.4)	1 (5.6)	0	4 (44.4)	2 (22.2)
白血球数減少	5 (18.5)	2 (7.4)	1 (5.6)	0	4 (44.4)	2 (22.2)
リンパ球数減少	3 (11.1)	3 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (22.2)	2 (22.2)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	12 (44.4)	0	11 (61.1)	0	1 (11.1)	0
斑状丘疹状皮膚疹	3 (11.1)	0	3 (16.7)	0	1 (11.1)	0

05 試験において、重篤な有害事象は、コホート A の一過性脳虚血発作及び裂孔原性網膜剥離各 1 例 (5.6%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された (コホート B は該当なし)。本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A の非定型マイコバクテリア感染 1 例 (5.6%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった (コホート B は該当なし)。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、コホート A の斑状丘疹状皮膚疹 2 例 (11.1%)、コホート B の好中球数減少 2 例 (22.2%) であった。

また、申請者は、WM 及び LPL と既承認の効能・効果（再発又は難治性の PCNSL）との間における本薬の安全性の差異について、以下のように説明している。

WM 及び LPL 患者を対象とした 05 試験、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験⁶⁾における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（05 試験及び 02 試験）

	例数 (%)	
	05 試験 27 例	02 試験 (480 mg 空腹時投与群) 17 例
全有害事象	27 (100)	15 (88.2)
Grade 3 以上の有害事象	8 (29.6)	10 (58.8)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (7.4)	3 (17.6)
投与中止に至った有害事象	1 (3.7)	0
休薬に至った有害事象	12 (44.4)	10 (58.8)
減量に至った有害事象	0	1 (5.9)

02 試験と比較して 05 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、上咽頭炎(05 試験:3 例(11.1%)、02 試験:0 例、以下、同順)であった。02 試験と比較して 05 試験で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症(3 例(11.1%)、0 例)であった。02 試験と比較して 05 試験で発現率が高かった重篤な有害事象は、一過性脳虚血発作(1 例(3.7%)、0 例)及び裂孔原性網膜剥離(1 例(3.7%)、0 例)であった。02 試験と比較して 05 試験で発現率が高かった投与中止に至った有害事象は、非定型マイコバクテリア感染(1 例(3.7%)、0 例)であった。02 試験と比較して 05 試験で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少(2 例(7.4%)、0 例)であった。02 試験と比較して 05 試験で発現率が高かった、死亡及び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。

05 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び 02 試験と比較して 05 試験で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること等を考慮すると、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、WM 及び LPL 患者に対しても本薬投与は忍容可能と判断した。

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、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定されていた。

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、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

⁶⁾ 05 試験と同一の用法・用量である本薬 480 mg 空腹時投与群のデータ。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン⁷⁾並びに国際的な臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書⁸⁾における、WM及びLPL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及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

WMは、LPLのうち、骨髄浸潤及びIgMタンパク血症を呈する疾患である。WM及びLPLは、いずれも極めて希少かつ難治性の疾患である。現時点での、未治療のWM及びLPL患者に対する治療について、国内の教科書及び診療ガイドライン⁹⁾では、リツキシマブ、アルキル化剤、プリンアナログ若しくはボルテゾミブの単独投与、又はこれらの抗悪性腫瘍剤の併用投与が推奨されている。なお、海外の教科書及び診療ガイドライン¹⁰⁾では、上記の治療に加えてイブルチニブ単独投与又はイブルチニブとリツキシマブとの併用投与が推奨されている¹¹⁾。また、再発又は難治性のWM及びLPL患者に対する治療について、一次治療と同様の治療法、又は大量化学療法及び造血幹細胞移植の実施が推奨されている。

しかしながら、上記のいずれの治療においても検証的な試験成績は得られておらず、標準的な治療は確立されていない。

以上のような状況において、未治療及び再発又は難治性のWM及びLPL患者を対象とした05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)等を考慮すると、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。なお、05試験では、WM及びLPL患者はそれぞれ26及び1例登録された。両患者の奏効率はそれぞれ88.5%(23/26例)及び100%(1/1例)であり、また、安全性に明確な差異は認められなかった。

以上より、効能・効果を「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、本一変申請後に、申請者により、副作用発現時の休薬、減量、中止の目安に関する記載が整備された上で、以下のように設定¹²⁾された。

<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。

⁷⁾ NCCNガイドライン(v.1.2020)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)。

⁸⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Wolters Kluwer, 2019, Netherlands)、Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)。

⁹⁾ 血液専門医テキスト(改訂第3版)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)。

¹⁰⁾ NCCNガイドライン(v.1.2020)、米国NCI-PDQ(2019年9月18日版)、Harrison's Principles of Internal Medicine 20th edition (McGraw-Hill Education, 2018, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Wolters Kluwer, 2019, Netherlands)及びWilliams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)。

¹¹⁾ 現時点で、本邦ではイブルチニブはWM及びLPLに対して未承認である。

¹²⁾ 既承認の効能・効果に係る用法・用量に関連する注意と共通の内容。

- 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 4 の好中球減少症	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。	
出血を伴う Grade 3 の血小板減少症	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 4 の血小板減少症		
Grade 3 以上の血液毒性（血小板減少症及び好中球減少症を除く）		
Grade 3 以上の非血液毒性（ILD 及び皮膚障害を除く）		
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。
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 は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

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」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

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。

国内外第 I 相試験の結果から、本薬 480 mg QD 投与の忍容性が確認されたこと、本薬は食事の影響を受けることが示唆されたこと（「令和2年2月6日付け審査報告書 ベレキシブル錠 80 mg」参照）等に基づき、05 試験における本薬の用法・用量を、本薬 480 mg QD 投与（空腹時投与）と設定した。その結果、05 試験において、WM 及び LPL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験での設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

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等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての WM 及び LPL 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、下記の点等を考慮し、既承認の再発又は難治性の PCNSL 患者に対する本薬投与時の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査（全例調査）における安全性検討事項と同一の事象（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。

- 既承認の再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（02 試験）と比較して 05 試験で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象はいずれも既知の事象であったこと等を考慮すると、WM 及び LPL 患者に対する本薬投与時における新たな安全性上の懸念事項はないと考えること（7.R.3 参照）。

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 05 試験における発現率等を考慮し、60 例と設定した。

観察期間については、05 試験において、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。

①WM 及び LPL 患者に対する本薬投与時の安全性情報は極めて限られていること、及び②現時点で再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての WM 及び LPL 患者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、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

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

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、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。

8.2 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。

8. 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 WM 及び LPL 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。本薬は、WM 及び LPL 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、有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、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6月25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2年4月7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、WM及びLPL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(05試験)の①コホートA(未治療の患者)及び②コホートB(再発又は難治性の患者)において、主要評価項目とされたIWWM基準に基づく中央判定による奏効率[95%CI](%)は①88.9[65.3,98.6]及び②88.9[51.8,99.7]であり、95%CIの下限值は事前に設定された閾値奏効率(①45.0及び②20.0%)を上回ったこと等から、WM及びLPL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、WM及びLPL患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(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、本薬投与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。

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、本薬は、未治療及び再発又は難治性のWM及びLPL患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられること等から、本薬の効能・効果を申請どおり「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

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。

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、それぞれ申請どおり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。

<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。

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等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべてのWM及びLPL患者を対象とした、調査予定症例数60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すべてのWM及びLPL患者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、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

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、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6に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表7及び8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6 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
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表7 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（再発又は難治性のPCNSL） 市販直後調査（WM及びLPL） 再発又は難治性のPCNSL患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） WM及びLPL患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（02試験（本薬480mg QD投与（空腹時投与）、ONO-4059-02E試験*1、05試験及びONO-4059-05E試験*2の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（再発又は難治性のPCNSL） 市販直後調査による情報提供（WM及びLPL） 医療従事者向け資材の作成及び提供

*1：02試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験、*2：05試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験、下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表8 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与されたすべてのWM及びLPL患者
観察期間	52週間
調査予定症例数	60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）、本薬の投与状況等

2. 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。なお、再審査期間は残余期間（令和12年3月24日まで）と設定する。

[効能・効果] (下線部追加)

○再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

[用法・用量] (変更なし)

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。

[警告] (変更なし)

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] (変更なし)

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] (下線部追加)

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

「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] (下線部追加、取消線部削除)

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 4 の好中球減少症		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。
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 4 の血小板減少症 Grade 3 以上の血液毒性（血小板減少症及び好中球減少症を除く） 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（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
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BID	bis in die	1 日 2 回
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
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全奏効
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia	
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
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
MR	Minor response	小奏効
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Ewing Sarcoma Treatment	
NA	not applicable	
OS	overall survival	全生存期間
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PD	progressive disease	病勢進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WM	Waldenström's macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症
01 試験		ONO-4059-01 試験
02 試験		ONO-4059-02 試験
04 試験		ONO-4059-04 試験
05 試験		ONO-4059-05 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
POE001 試験		ONO-4059POE001 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
本薬		チラブルチニブ塩酸塩
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）