

審議結果報告書

令和3年9月7日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イムブルビカカプセル140mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年1月13日

[審議結果]

令和3年8月30日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年8月16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] イムブルピカカプセル 140 mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年1月13日
[剤形・含量] 1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有する硬カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 497 号、令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 16 号)
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対する有効性は示され、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。

[効能又は効果]

- 1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

(下線部追加)

[用法及び用量]

- 1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

通常、成人及び12歳以上の小児にはイブルチニブとして420 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和3年7月19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] イムブルビカカプセル 140 mg

[一般名] イブルチニブ

[申請者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和3年1月13日

[剤形・含量] 1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有する硬カプセル剤

[申請時の効能・効果]

- 1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
- 2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

- 1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

[目 次]

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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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....	5
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	14
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	44
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	45

[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

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（GVHD）は、移植関連死の主要な一因である。GVHDは病理組織学的所見や臨床徴候により急性GVHD（aGVHD）と慢性GVHD（cGVHD）に分類される。cGVHDを発症した患者における死亡率（原疾患の再発による死亡を除く）は発症後1年時点で21%、5年時点で31%と報告されており（Blood 2011; 117: 6714-20）、また、cGVHDの重症度に応じて死亡リスクが上昇し、重症cGVHD患者における生存期間の中央値は30カ月と予後不良であることが報告されている（Blood 2011; 118: 4242-9）。

現在、本邦におけるcGVHDに対する一次治療としてステロイドが用いられているが、約半数の患者では一次治療で十分な治療効果が得られず、二次治療が必要となる。しかしながら、現時点でcGVHDに対する二次治療は確立していない（造血細胞移植ガイドラインGVHD第4版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療学会¹⁾）。

イブルチニブ（本薬）は低分子の経口ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。cGVHDの発症にはT細胞だけでなくB細胞の関与が示唆されており（Blood 2014; 123: 2108-15）、本薬はB細胞の活性化に関与するBTKを阻害することから、cGVHDに対する有効性が期待される。本邦では、慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）及び再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫に係る適応で承認されている。海外において、本薬は2021年6月現在、マンテル細胞リンパ腫に係る適応をはじめとして米国、欧州を含む約100カ国で承認されており、cGVHDの二次治療に対しては、米国を含む29カ国で承認されている。

今般、申請者は、cGVHD患者を対象とした臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬は、「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病」を予定される効能・効果として、令和2年12月25日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R2薬）第497号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、本薬の効力を裏付ける試験として、cGVHDモデルにおける本薬の作用を検討した公表論文が提出された。なお、本薬の作用機序（BTK阻害作用等）については、初回承認時に審査済みである（イムブルビカカプセル140mg 審査報告書〈平成27年8月18日〉）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 cGVHDモデルにおける効果

3.1.1.1 強皮症cGVHDモデルマウスにおける本薬の治療効果（CTD 4.2.1.1.1 : J Clin Invest 2014; 124: 4867-76 <参考資料>）

¹⁾ 2021年4月1日付で「一般社団法人日本造血細胞移植学会」から「一般社団法人日本造血・免疫細胞療学会」に名称変更。

強皮症 cGVHD モデルマウス²⁾ に移植 25 日後より溶媒（1%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液）又は本薬 25 mg/kg/日を飲水投与し、被毛状態、皮膚状態、姿勢及び行動の観察、体重、病理組織学的評価、並びに cGVHD スコアを用いた重症度及び進行度の経時的評価を行った。

移植 39 日後において、本薬群では、溶媒群で認められた cGVHD 症状（脱毛、皮膚病変、円背位）が改善し、皮膚病変部組織の線維化、表皮過形成、痂皮、びらん及びリンパ組織球性浸潤の抑制が認められた。移植 33 日以降 52 日まで cGVHD スコアは、溶媒群と比べて本薬群で低かった。また、無増悪生存期間³⁾ の中央値は、溶媒群と比べて本薬群で延長した。

3.1.1.2 全身多臓器発症 cGVHD モデルマウスにおける本薬の治療効果（CTD 4.2.1.1.1 : J Clin Invest 2014; 124: 4867-76 <参考資料>）

全身多臓器発症 cGVHD モデルマウス⁴⁾ に移植 28 日後より溶媒（0.4%メチルセルロース溶液）又は本薬 15 mg/kg/日を腹腔内投与し、移植 60 日後に胚中心反応⁵⁾、肺機能及び肺線維化を評価した。

本薬群では、溶媒群と比べて胚中心反応が減少し、肺機能悪化及び肺線維化の抑制が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の造血幹細胞移植後の cGVHD に対する薬理作用について

申請者は、本薬の造血幹細胞移植後の cGVHD に対する薬理作用について、以下のように説明した。

cGVHD の発症機序は多様で完全には明らかになっていないが、近年の報告から、T 細胞だけでなく B 細胞の関与が示唆されている（Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 16-23）。B 細胞の分化、維持及び増殖は、B 細胞表面に発現する B 細胞受容体からのシグナル伝達により調節されており、BTK を含むシグナル伝達経路の活性化によって、様々な炎症性サイトカインの産生により自己免疫性疾患の発症に関与する。

本薬は、B 細胞の分化・増殖を調節する BTK に対する阻害作用を有することが示されている（イムブルピカカプセル 140 mg 審査報告書〈平成 27 年 8 月 18 日〉）。また、複数の cGVHD モデルマウスを用いた検討に係る公表論文（3.1 参照）より、本薬の cGVHD に対する効果が期待される。

機構は、本申請にあたり新たな非臨床薬理試験成績は提出されていないものの、提出された公表論文より、造血幹細胞移植後の cGVHD に対する本薬の効果は期待できると考える。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時及び一部変更承認時に評価済みであるとされ（「イムブルピカカプセル 140 mg」審査報告書〈平成 27 年 8 月 18 日及び平成 28 年 10 月 18 日〉）、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

²⁾ C57BL/6 マウスに放射性セシウム全身照射（8.5 Gy）を実施後、尾静脈より LP/J マウスの骨髓細胞（ 1×10^7 個）及び脾細胞（ 2×10^6 個）を移植することにより作製した。

³⁾ 投与開始日から cGVHD スコアが 2 点以上増加した時点を cGVHD 症状の増悪と定義。

⁴⁾ 移植 3 及び 2 日前にシクロホスファミド 120 mg/kg/日を腹腔内投与し、移植前日に放射線全身照射（8.3 Gy）を実施した B10.BR マウスの尾静脈より C57BL/6 マウスの骨髓細胞（ 1×10^7 個、Thy1.2 抗体により T 細胞を除去）及び脾細胞（ 1×10^6 個）を移植することにより作製した。

⁵⁾ 摘出脾臓組織をローダミン標識ピーナッツ凝集素で染色し、染色された面積を測定した。

本薬の毒性は初回承認時及び一部変更承認時に評価済みであるが（「イムブルビカカプセル 140 mg 審査報告書」〈平成 27 年 8 月 18 日、平成 28 年 10 月 18 日及び平成 30 年 4 月 26 日〉）、本申請にあたって、本薬の毒性試験として、新たにかん原性試験の成績が提出された。

5.1 がん原性試験

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験が実施された（表 1）。本薬はがん原性を示さないと判断された。

表 1 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な所見				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD		
			病変	性	用量 (mg/kg)					
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)			腫瘍性病変	雄	0 ^{a)}	200	600	2,000
			雌	25		25	25	25		
			非腫瘍性病変	雄	なし					
				雌	肝臓の小葉中心性肝細胞肥大					

a) 0.5%メチルセルロース、0.1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の毒性評価に特段の問題は認められないと判断した。なお、本薬のがん原性に関連して、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との関連が否定できない二次性悪性腫瘍が報告されており、重要な特定されたリスクとされている。臨床における二次性悪性腫瘍については、7.R.3.4.5 の項で議論する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、申請製剤と生物学的同等性が確認されている製剤が用いられた。本薬の未変化体及び代謝物（ジヒドロジオール体）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定され、定量下限値はいずれも 0.5 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2.1-1 及び 2：試験番号 PCYC-1129-CA <2014 年 7 月～2017 年 9 月>）

18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の外国人 cGVHD 患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの未変化体及び代謝物（ジヒドロジオール体）の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 420 mg を 1 日 1 回反復経口投与⁶⁾ することとされ、副作用が認められた場合は、本薬 280 又は 140 mg に減量することが可能とされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

薬物動態について、本薬 420 mg を投与された被験者における Week1 Day1 及び Week25 Day1 の未変化体及び代謝物（ジヒドロジオール体）の血漿中濃度は、表 2 及び表 3 のとおりであった。

⁶⁾ DLT の発現（第 I 相パートのみ）、cGVHD の進行、許容できない毒性の発現、悪性腫瘍の進行又は再発、同意撤回、試験終了若しくはその他の投与中止基準に合致するまで。

表2 cGVHD患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

測定時点	本薬用量		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
Week1 Day1	420 mg	全被験者	42	318±267	2.0 (0.8, 5.1)	2,040±1,860	5.5 (3.4, 10.3) ^{d)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用なし	17	207±119	2.0 (0.9, 4.0)	1,177±619	5.3 (3.5, 6.6) ^{e)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用あり	25	393±312	2.0 (0.8, 5.1)	2,622±2,183	5.5 (3.4, 10.3) ^{f)}
		ボリコナゾール又はボサコナゾール ^{b)}	8	612±403	1.9 (0.9, 5.1)	4,150±2,873	6.3 (3.8, 10.3) ^{g)}
		フルコナゾール ^{c)}	16	297±204	2.0 (0.8, 5.1)	1,916±1,393	5.1 (3.4, 9.0) ^{h)}
Week2 Day1	420 mg	全被験者	39	294±269	2.0 (0.9, 5.6)	1,994±1,607 ⁱ⁾	5.3 (3.0, 7.9) ^{j)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用なし	17	203±115	1.8 (0.9, 5.1)	1,159±583	5.1 (3.0, 7.2) ^{k)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用あり	22	364±330	2.1 (1.0, 5.6)	2,670±1,853 ^{l)}	6.2 (3.1, 7.9) ^{m)}
		ボリコナゾール又はボサコナゾール ^{b)}	9	417±407	2.1 (1.2, 5.6)	3,242±2,474	7.0 (4.9, 7.8) ⁿ⁾
		フルコナゾール ^{c)}	12	344±283	2.0 (1.0, 4.0)	2,309±1,180 ^{m)}	5.5 (3.1, 7.9) ^{o)}

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 強い CYP3A 阻害剤 (ボリコナゾール : 200 mg を 1 日 2 回, ボサコナゾール : 300 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回)

c) 中程度の CYP3A 阻害剤 (フルコナゾール : 200mg を 1 日 1 回, 200 mg を 1 日 2 回, 400 mg を 1 日 1 回又は 800 mg を 1 日 1 回)

d) 24 例, e) 6 例, f) 18 例, g) 5 例, h) 12 例, i) 38 例, j) 25 例, k) 14 例, l) 21 例, m) 11 例, n) 3 例, o) 8 例

表3 cGVHD患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中ジヒドロジオール体の薬物動態パラメータ

測定時点	本薬用量		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
Week1 Day1	420 mg	全被験者	42	131±56	3.5 (1.0, 5.8)	1,440±635	6.5 (4.5, 9.2) ^{d)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用なし	17	130±58	2.0 (1.0, 5.0)	1,303±550	6.5 (4.5, 9.0) ^{e)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用あり	25	131±55	3.8 (1.0, 5.8)	1,537±682	7.2 (5.1, 9.2) ^{f)}
		ボリコナゾール又はボサコナゾール ^{b)}	8	145±66	3.7 (1.9, 5.8)	1,753±762	8.1 ^{g)}
		フルコナゾール ^{c)}	16	123±51	3.8 (1.0, 5.1)	1,401±644	6.3 (5.1, 9.2) ^{h)}
Week2 Day1	420 mg	全被験者	39	147±67	2.2 (1.0, 5.4)	1,777±882 ⁱ⁾	6.7 (3.4, 10.1) ^{d)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用なし	17	132±53	2.0 (1.0, 5.1)	1,427±644	6.4 (4.9, 9.3) ^{j)}
		中程度以上の CYP3A 阻害剤併用あり	22	159±75	2.9 (1.0, 5.4)	2,060±958 ^{k)}	8.3 (3.4, 10.1) ^{l)}
		ボリコナゾール又はボサコナゾール ^{b)}	9	152±87	2.3 (1.8, 5.3)	2,088±1,062	6.6 ^{g)}
		フルコナゾール ^{c)}	12	169±71	3.0 (1.0, 5.4)	2,097±942 ^{m)}	8.3 (6.4, 10.1) ⁿ⁾

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 強い CYP3A 阻害剤 (ボリコナゾール : 200 mg を 1 日 2 回, ボサコナゾール : 300 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回)

c) 中程度の CYP3A 阻害剤 (フルコナゾール : 200mg を 1 日 1 回, 200 mg を 1 日 2 回, 400 mg を 1 日 1 回又は 800 mg を 1 日 1 回)

d) 15 例, e) 9 例, f) 6 例, g) 2 例の平均値, h) 4 例, i) 38 例, j) 10 例, k) 21 例, l) 5 例, m) 11 例, n) 3 例

6.2.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.2: 試験番号 54179060GVH3001 <2018 年 6 月~2020 年 1 月 21 日 カットオフ⁷⁾> (2021 年 7 月時点で継続中))

12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの未変化体及び代謝物 (ジヒドロジオール体) の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 420 mg を 1 日 1 回反復経口投与⁸⁾することとされ、表 4 に従い、用量調節することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照)。

⁷⁾ 最終被験者が Week 37 の有効性評価を完了した時点又は Week 37 前に治療を中止した時点。

⁸⁾ cGVHD 進行等による投与中止まで。

表 4 本薬の用量調節方法

副作用発現に伴う用量調節：

以下のいずれかの有害事象が認められた場合、以下の用量調節基準・用量減量レベルに従い用量変更を行う。

- ・ 7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数 < 500/μL）
- ・ 臨床的に重大な出血事象を伴う Grade 3 の血小板減少症（血小板数 < 50,000/μL）
- ・ Grade 4 の血小板減少症（血小板数 < 25,000/μL）
- ・ 適切な制吐薬及び/又は止瀉薬による治療にもかかわらず持続する、Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢
- ・ その他の Grade 4 の有害事象又は管理できない Grade 3 の有害事象

用量調節基準

発現回数	対処方法
初回	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量で再開する
2 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 1 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合、280 mg/日に減量して再開する）
3 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 2 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合、140 mg/日に減量して再開する）
4 回目	本薬の投与を中止する

用量減量レベル

開始用量	420 mg	280 mg	140 mg
用量減量レベル 1	280 mg	140 mg	70 mg
用量減量レベル 2	140 mg	70 mg	中止
用量減量レベル 3	中止	中止	—

肝機能障害に伴う用量調節：

ベースラインの総ビリルビン値と試験期間中の総ビリルビン値に応じて、本薬の用量変更を行う。

用量調節基準

開始用量	420 mg（ベースラインの総ビリルビン値 ≤ 1.5 × ULN）
試験期間中の総ビリルビン値：≤ 1.5 × ULN	420 mg を継続
試験期間中の総ビリルビン値：1.5-3 × ULN	140 mg に減量
試験期間中の総ビリルビン値：> 3 × ULN	総ビリルビン値が 1.5-3 × ULN となるまで中断し ^{a)} 、140 mg で再開 総ビリルビン値が ≤ 1.5 × ULN となった時点で、420 mg で再開

ULN：基準値上限

a) 肝機能障害のため 28 日を超えて中断した後、治験担当医師が再開を希望する場合は、メディカルモニターに連絡して承認を得ることとした。

CYP3A 阻害剤併用に伴う用量調節：

強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンは併用禁止
併用する CYP3A 阻害剤の強さ及び種類に応じて本薬の用量調節を行う。

用量調節基準

併用する CYP 阻害剤	本薬投与量
軽度の CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 420 mg（用量調節不要）
中程度の CYP3A 阻害剤	
強い CYP3A 阻害剤 ポリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
他の強い CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更

薬物動態について、Week1 Day1（初回投与日）及び Week2 Day1 の未変化体及び代謝物（ジヒドロジオール体）の血漿中濃度は、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。なお、母集団薬物動態解析⁹⁾で推定した初回投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、12 歳以上 16 歳未満の被験者（C_{max}：291 ng/mL、AUC_{last}：1,622 ng・h/mL〈1 例〉）と 16 歳以上 65 歳未満の被験者（C_{max}：300 ± 244 ng/mL、AUC_{last}：1,955 ± 1,595 ng・h/mL〈18 例の平均値 ± 標準偏差〉）で同程度であった。

⁹⁾ cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（1129 試験）、国内第 III 相試験（3001 試験）、国際共同第 III 相試験（1140 試験）及び海外第 I/II 相試験（1146 試験（7.3 参照））で得られた血漿中本薬濃度（162 例、1,281 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて構築された母集団薬物動態モデルが使用された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、本薬の薬物動態は、0 次吸収過程及び 1 次吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。

表5 cGVHD患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	測定時点	本薬用量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 Day1	420 mg ^{b)}	7	386±166	2.1 (1.8, 4.5)	1,843±1,146	4.9 (4.4, 5.2) ^{d)}
	Week2 Day1	420 mg ^{c)}	7	275±171	4.1 (1.9, 5.3)	2,102±938	7.0 ^{e)}
強いCYP3A阻害剤ポリコナゾール併用	Week1 Day1	280 mg ^{b)}	4	399±126	3.8 (1.8, 5.8)	4,003±1,586	4.9 ^{f)}
	Week2 Day1	280 mg ^{c)}	4	432±374	3.9 (1.8, 5.4)	2,970±2,201	ND
中程度のCYP3A阻害剤フルコナゾール併用	Week1 Day1	420 mg ^{b)}	8	628±526	3.9 (2.0, 4.3)	5,134±4,173	ND
	Week2 Day1	420 mg ^{c)}	8	678±701	4.0 (1.8, 5.2)	6,235±5,875	4.4 ^{e)}

平均値±標準偏差、ND：Not Detected

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 投与開始時に肝機能障害（ベースラインのビリルビン値がULNの1.5～3倍）の被験者はいなかったため、全例が420mg（ポリコナゾール併用例は280mg）を投与された。

c) Week2 Day1時点で肝機能障害又は副作用に伴い用量調整を必要とする被験者はなく、全例が投与開始用量と同一の用量を投与された。

d) 3例、e) 2例の平均値、f) 1例の個別値

表6 cGVHD患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中ジヒドロジオール体の薬物動態パラメータ

	測定時点	本薬用量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 Day1	420 mg ^{b)}	7	247±65	3.6 (1.8, 6.2)	2,137±1,012	5.8 (5.2, 6.1) ^{d)}
	Week2 Day1	420 mg ^{c)}	7	213±74	4.1 (1.9, 5.3)	2,413±630	5.4 ^{e)}
強いCYP3A阻害剤ポリコナゾール併用	Week1 Day1	280 mg ^{b)}	4	103±18	5.1 (4.0, 5.8)	1,363±236	ND
	Week2 Day1	280 mg ^{c)}	4	113±64	3.7 (0.0, 4.2)	1,628±729	ND
中程度のCYP3A阻害剤フルコナゾール併用	Week1 Day1	420 mg ^{b)}	8	173±100	4.1 (2.0, 6.1)	2,114±1,113	6.5 ^{e)}
	Week2 Day1	420 mg ^{c)}	8	240±68	4.5 (3.8, 5.2)	3,125±1,057	ND

平均値±標準偏差、ND：Not Detected

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 投与開始時に肝機能障害（ベースラインのビリルビン値がULNの1.5～3倍）の被験者はいなかったため、全例が420mg（ポリコナゾール併用例は280mg）を投与された。

c) Week2 Day1時点で肝機能障害又は副作用に伴い用量調整を必要とする被験者はいなかったため、全例が投与開始用量と同一の用量を投与された。

d) 3例、e) 1例の個別値

6.2.3 国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号PCYC-1140-IM <2017年5月～2020年3月30日カットオフ¹⁰⁾> <2021年7月時点で継続中> <参考資料>）

12歳以上の日本人及び外国人の未治療cGVHD患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの未変化体及び代謝物（ジヒドロジオール体）の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬420mgを1日1回反復経口投与¹¹⁾することとされ、表7に従い、用量調節することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については7.4参照）。

¹⁰⁾ 組み入れられた被験者のうち50例がWeek25の来院を完了した時点又はこの時点以前に治験中止した被験者が50例に達した時点。

¹¹⁾ cGVHD進行等による投与中止まで。

表 7 本薬の用量調節方法

副作用発現に伴う用量調節：

以下のいずれかの有害事象が認められた場合、以下の用量調節基準・用量減量レベルに従い用量変更を行う。

- ・ 7日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数 < 500/μL）
- ・ 臨床的に重大な出血事象を伴う Grade 3 の血小板減少症（血小板数 < 50,000/μL）
- ・ Grade 4 の血小板減少症（血小板数 < 25,000/μL）
- ・ 適切な制吐薬及び/又は止瀉薬による治療にもかかわらず持続する、Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢
- ・ その他の Grade 4 の有害事象又は管理できない Grade 3 の有害事象

用量調節基準

発現回数	対処方法
初回	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量で再開する
2 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 1 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合、280 mg/日に減量して再開する）
3 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 2 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合、140 mg/日に減量して再開する）
4 回目	本薬の投与を中止する

用量減量レベル

開始用量	420 mg	280 mg	140 mg
用量減量レベル 1	280 mg	140 mg	70 mg
用量減量レベル 2	140 mg	70 mg	中止
用量減量レベル 3	中止	中止	—

肝機能障害に伴う用量調節：

ベースラインの総ビリルビン値と試験期間中の総ビリルビン値に応じて、本薬の用量変更を行う。

用量調節基準

	ベースラインの総ビリルビン値 ≤1.5×ULN	ベースラインの総ビリルビン値 1.5-3×ULN
開始用量	420 mg	140 mg
試験期間中の総ビリルビン値：≤1.5×ULN	420 mg を継続	420 mg に増量
試験期間中の総ビリルビン値：1.5-3×ULN	140 mg に減量	140 mg を継続
試験期間中の総ビリルビン値：>3×ULN	総ビリルビン値が 1.5-3×ULN となるまで中断し ^{a)} 、140 mg で再開 総ビリルビン値が ≤1.5×ULN となった時点で、420 mg で再開	

ULN：基準値上限

- a) 肝機能障害のため 28 日を超えて中断した後、治験担当医師が再開を希望する場合は、メディカルモニターに連絡して承認を得ることとした。

CYP3A 阻害剤併用に伴う用量調節：

強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール及びケトコナゾールは併用禁止
併用する CYP3A 阻害剤の強さ及び種類に応じて本薬の用量調節を行う。

用量調節基準

併用する CYP 阻害剤	本薬投与量
軽度の CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 420 mg（用量調節不要）
中程度の CYP3A 阻害剤	
強い CYP3A 阻害剤 ボリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
強い CYP3A 阻害剤 ボサコナゾール	・ 懸濁液 1 日 2 回 200 mg 以下又は徐放錠 1 日 1 回 300 mg 以下の場合は 1 日 1 回 280 mg ・ 上記より高い用量の場合は、1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更
他の強い CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更

薬物動態について、Week2 Day1 及び Week25 Day1 の投与直前の未変化体及び代謝物（ジヒドロジオール体）の血漿中濃度は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。なお、母集団薬物動態解析で推定した初回投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、12 歳以上 16 歳未満の被験者（C_{max}: 277 ng/mL、AUC_{last}: 2,493 ng・h/mL〈2 例の平均値〉）、16 歳以上 65 歳未満の被験者（C_{max}: 177 ± 135 ng/mL、AUC_{last}: 961 ± 675 ng・h/mL〈70 例の平均値 ± 標準偏差〉）及び 65 歳以上の被験者（C_{max}: 246 ± 141 ng/mL、AUC_{last}: 1,257 ± 588 ng・h/mL〈13 例の平均値 ± 標準偏差〉）で同程度であった。

表 8 cGVHD 患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	測定時点	本薬用量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
中程度以上の CYP3A 阻害剤 併用なし	Week2 Day1	420 mg	23	235±261	2.0 (0.9, 6.1)	1,313±1,017 ^{b)}	4.1 (1.3, 10.1) ^{c)}
		280 mg	0	—	—	—	—
		140 mg	1	158 ^{d)}	1.0 ^{d)}	388 ^{d)}	5.5 ^{d)}
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	420 mg	17	206±159	2.0 (0.8, 5.7)	1,070±663 ^{e)}	4.8 (2.5, 7.9) ^{f)}
		280 mg	2	37 ^{g)}	1.5 ^{g)}	250 ^{g)}	7.0 ^{d)}
		140 mg	1	46 ^{d)}	2.0 ^{d)}	366 ^{d)}	5.2 ^{d)}
		70 mg	0	—	—	—	—
強い CYP3A 阻害剤 ボリコナゾール併用	Week2 Day1	280 mg	12	436±292	2.0 (0.9, 5.0)	2,934±1,805	4.0 (2.5, 9.0) ^{h)}
		140 mg	3	322±258	2.2 (1.0, 4.0)	1,310 ^{g)}	ND
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	280 mg	4	697±606	2.0 (1.9, 2.2)	4,138±3,544	7.3 (3.9, 10.2)
		140 mg	0	—	—	—	—
		70 mg	0	—	—	—	—
強い CYP3A 阻害剤 ボサコナゾール併用	Week2 Day1	420 mg	2	170 ^{g)}	2.8 ^{g)}	1,060 ^{d)}	ND
		280 mg	13	289±296	2.0 (1.9, 6.0)	1,979±1,205 ⁱ⁾	4.7 (4.0, 5.7) ^{j)}
		140 mg	10	140±124	2.8 (1.9, 5.4)	915±617	5.0 (5.0, 5.9) ^{k)}
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	420 mg	0	—	—	—	—
		280 mg	7	448±245	2.1 (1.6, 3.8)	3,596±2,179 ^{l)}	3.7 (3.6, 6.1) ^{m)}
		140 mg	1	358 ^{d)}	1.0 ^{d)}	2,930 ^{d)}	ND
		70 mg	0	—	—	—	—
中程度の CYP3A 阻害剤 フルコナゾール併用	Week2 Day1	420 mg	6	629±480	2.1 (1.1, 4.1)	3,662±2,392	4.9 (4.5, 5.4) ^{k)}
		280 mg	4	242±94	3.0 (1.9, 5.1)	1,638±819	5.5 ^{d)}
		140 mg	0	—	—	—	—
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	420 mg	2	614 ^{g)}	4.4 ^{g)}	4,915 ^{g)}	4.4 ^{d)}
		280 mg	3	181±52	4.0 (2.0, 4.0)	1,217±879	5.2 ^{d)}
		140 mg	0	—	—	—	—
		70 mg	0	—	—	—	—

平均値±標準偏差、ND : Not Detected

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 20 例、c) 10 例、d) 1 例の個別値、e) 16 例、f) 8 例、g) 2 例の平均値、h) 7 例、i) 12 例、j) 5 例、k) 4 例、l) 6 例、m) 3 例

表9 cGVHD患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中ジヒドロジオール体の薬物動態パラメータ

	測定時点	本薬用量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
中程度以上の CYP3A 阻害剤 併用なし	Week1 Day1	420 mg	23	156±108	2.1 (1.0, 6.1)	1,754±932 ^{b)}	5.5 (4.6, 9.2) ^{c)}
		280 mg	0	—	—	—	—
		140 mg	1	87 ^{d)}	1.0 ^{d)}	584 ^{d)}	5.2 ^{d)}
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	420 mg	17	144±80	2.2 (0.8, 6.0)	1,483±846 ^{e)}	6.7 (4.7, 9.2) ^{f)}
		280 mg	2	40 ^{g)}	2.1 ^{g)}	472 ^{g)}	9.2 ^{d)}
		140 mg	1	36 ^{d)}	2.0 ^{d)}	446 ^{d)}	7.0 ^{d)}
		70 mg	0	—	—	—	—
強い CYP3A 阻害剤 ボリコナゾール併用	Week1 Day1	280 mg	12	101±42	3.8 (1.0, 6.2)	1,257±432	6.7 ^{g)}
		140 mg	3	48±26	2.2 (2.0, 4.0)	506 ^{g)}	ND
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	280 mg	4	109±77	4.0 (2.0, 4.2)	1,477±1,072	ND
		140 mg	0	—	—	—	—
		70 mg	0	—	—	—	—
強い CYP3A 阻害剤 ボサコナゾール併用	Week1 Day1	420 mg	2	139 ^{g)}	2.8 ^{g)}	2,010 ^{d)}	ND
		280 mg	13	96±68	3.6 (1.9, 6.0)	1,349±745 ^{b)}	8.8 (5.3, 9.6) ⁱ⁾
		140 mg	10	45±23	4.0 (1.9, 5.4)	585±290	9.2 ^{d)}
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	420 mg	0	—	—	—	—
		280 mg	7	82±29	2.1 (1.6, 5.1)	1,181±396	8.1 ^{g)}
		140 mg	1	36 ^{d)}	5.3 ^{d)}	753 ^{d)}	ND
		70 mg	0	—	—	—	—
中程度の CYP3A 阻害剤 フルコナゾール併用	Week1 Day1	420 mg	6	195±109	4.0 (1.9, 5.1)	2,740±1,630	9.2 ^{g)}
		280 mg	4	138±28	4.0 (1.9, 5.1)	1,598±314	6.8 ^{d)}
		140 mg	0	—	—	—	—
		70 mg	0	—	—	—	—
	Week25 Day1	420 mg	2	232 ^{g)}	4.4 ^{g)}	2,545 ^{g)}	6.4 ^{d)}
		280 mg	3	100±31	4.0 (4.0, 6.0)	1,238±965	ND
		140 mg	0	—	—	—	—
		70 mg	0	—	—	—	—

平均値±標準偏差、ND：Not Detected

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 20例、c) 7例、d) 1例の個別値、e) 16例、f) 6例、g) 2例の平均値、h) 12例、i) 4例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用について

本薬は、主に CYP3A で代謝されることから、初回承認時に、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて推定された本薬 140 mg と CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の曝露量（AUC）の結果等を基に、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤のうち、クラリスロマイシン、ケトコナゾール及びイトラコナゾールは禁忌と設定され、強い CYP3A 阻害作用を有するボリコナゾール及び中程度以下の CYP3A 阻害作用を有する薬剤は併用注意と設定された（「イムブルビカカプセル 140 mg」審査報告書〈平成 27 年 8 月 18 日〉）。その後、「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に係る製造販売承認事項一部変更承認時に、同じく PBPK モデルを用いて推定された本薬 280 mg と CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の曝露量（AUC）の結果等を基に、ボリコナゾール又はエリスロマイシンと併用する場合には、本薬 140 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた（「イムブルビカカプセル 140 mg」審査報告書〈平成 28 年 10 月 18 日〉）。さらにその後、新たに得られた本薬とボリコナゾール又はエリスロマイシンの薬物相互作用試験（PCI-32765LYM1003 試験）の結果を踏まえ、エリスロマイシン併用時における本薬 140 mg への減量規定は削除された（平成 30 年 3 月添付文書改訂）。以上を踏まえ、現行の添付文書では注意喚起がなされている。

なお、本邦において、新たに強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤であるポサコナゾールが承認¹²⁾された（「ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 6 日〉）。本薬の既承認効能・効果である「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」及び「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の患者におけるポサコナゾール併用時の本薬の用法・用量について、PBPK モデルを用いて検討した結果等が申請者より提示され、機構は、本薬 140 mg を 1 日 1 回経口投与することが適当と判断した¹³⁾。

以上の既承認効能・効果における注意喚起の経緯も踏まえた上で、申請者は、cGVHD 患者を対象とした本薬の臨床試験における CYP3A 阻害剤併用時の本薬の用法・用量の設定根拠並びに当該試験結果を踏まえた対応について、以下のように説明した。

cGVHD 患者において併用が想定される薬剤¹⁴⁾のうち、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤はクラリスロマイシン、イトラコナゾール、ポサコナゾール及びボリコナゾール、中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤はフルコナゾール、エリスロマイシン、ミコナゾール及びシプロフロキサシンと考えられた。cGVHD 患者を対象とした本薬の全臨床試験では、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤のうち、現行の添付文書で禁忌と設定されているクラリスロマイシン、ケトコナゾール及びイトラコナゾールは併用を避けることとした。その他の強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤（ボリコナゾール及びポサコナゾール）並びに中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合の本薬の用量については、海外第 I/II 相試験（1129 試験）で薬物相互作用を検討した上で、国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）の用量を設定することとした。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）では、CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用の有無による用量調節は必須とはせず、CYP3A 阻害作用を有する薬剤の併用が cGVHD 患者における本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、全被験者に本薬 420 mg が投与され、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤（ボリコナゾール及びポサコナゾール）を併用した被験者では、中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用しなかった被験者と比較して、定常状態における本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 2.1 倍及び 2.8 倍であった。また、中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤（フルコナゾール）を併用した被験者で、中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用しなかった被験者と比較して、定常状態における本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.7 倍及び 2.0 倍であった（6.2.1 参照）。安全性については、中程度以上の CYP3A 阻害剤併用の有無別においても Grade 3 以上の有害事象の発現割合に違いは認められず（併用無：75.0%〈9/12 例〉、併用有：73.3%〈22/30 例〉）、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤間（ボリコナゾール及びポサコナゾール）においても Grade 3 以上の有害事象の発現割合に違いは認められなかった（ボリコナゾール：83.3%〈5/6 例〉、ポサコナゾール：100%〈4/4 例〉）。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）では、中程度以上の CYP3A 阻害剤併用時に本薬 420 mg を投与した場合においても安全性に問題はない結果が得られたが、一方で、初回承認時に用いられた PBPK モデル等（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140 mg」参照）に基づく、本薬と強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤（ボリコナゾール及びポサコナゾール）併用時に、本薬の血漿中未変化体濃度の AUC_{0-24h} がそれぞれ最大 6.0 倍又は 6.6 倍となると示唆されていたこと、本薬の薬物動態は

¹²⁾ 本邦におけるポサコナゾールの承認用法・用量は、以下のとおりである。

錠：通常、成人には、ポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

点滴静注：通常、成人にはポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回、中心静脈ラインから約 90 分間かけて緩徐に点滴静注する。

¹³⁾ 本申請とあわせて添付文書改訂。

¹⁴⁾ 「造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会」に基づき検討。

個体間変動が大きいこと等から、cGVHD 患者においても海外第 I/II 相試験（1129 試験）の曝露量比（中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用時と比較して約 2 倍の範囲）を超える可能性は否定できないと考えた。cGVHD 患者では抗真菌薬が併用されることが多いことも踏まえると、より慎重に安全性を考慮して臨床試験を実施する必要があると考え、以降に実施した国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）では、海外第 I/II 相試験（1129 試験）において確認された本薬の血漿中未変化体の曝露量比（中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用時と比較して約 2 倍の範囲）を超えない用量となるよう、ポリコナゾール及びボサコナゾール¹⁵⁾ 併用時の本薬の用量を 280 mg（ボサコナゾール懸濁液剤 200 mg 1 日 2 回又は徐放錠 300 mg/日を超える用量を併用する場合は 140 mg）と設定した（6.2.2 表 4 及び 6.2.3 表 7 参照）。既承認効能・効果である「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」及び「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」における用量調節と異なるものの、cGVHD 患者における海外第 I/II 相試験（1129 試験）で確認された曝露量と安全性を踏まえて設定された用量調節であり、妥当と考えた。なお、中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤併用時の本薬の用量は、海外第 I/II 相試験（1129 試験）の結果及び初回承認時に用いられた PBPK モデルの検討に基づき、420 mg と設定した。

国内第 III 相試験（3001 試験）の結果、19 例の薬物動態評価対象集団のうち、ポリコナゾールが併用された被験者（4 例）では、中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用の被験者（7 例）と比較して、定常状態における本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 1.6 倍及び 1.4 倍であった。フルコナゾールが併用された被験者（8 例）では、中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用の被験者（7 例）と比較して、定常状態における本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} がそれぞれ 2.5 倍及び 3.0 倍であった。いずれの薬剤併用時においても、本薬の血漿中未変化体濃度は個人間変動が大きく、CYP3A 阻害剤非併用の被験者よりも曝露量が高くなったものの、海外第 I/II 相試験（1129 試験）の曝露量（中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用時と比較して約 2 倍の範囲）を超えなかった。

また、国際共同第 III 相試験（1140 試験）の結果、薬物動態が評価可能であった 87 例において、Week2 Day1 及び Week25 Day1 の本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} は、ボサコナゾールが併用された被験者（Week2 Day1 : 25 例¹⁶⁾ 及び Week25 Day1 : 9 例¹⁷⁾）又はフルコナゾールが併用された被験者（Week2 Day1 : 10 例¹⁸⁾ 及び Week25 Day1 : 5 例¹⁹⁾）では、CYP3A 阻害剤非併用の被験者（Week2 Day1 : 22 例²⁰⁾ 及び Week25 Day1 : 14 例）と比較して、定常状態における本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} がともに最大で約 2 倍であった。ポリコナゾールの併用投与を受けた被験者（Week2 Day1 : 16 例²¹⁾ 及び Week25 Day1 : 6 例）では、CYP3A 阻害剤の併用投与を受けなかった被験者（Week2 Day1 : 22 例²²⁾ 及び Week25 Day1 : 14 例）と比較して、Week2 Day1 及び Week25 Day1 の本薬の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{last} は、Week25 Day1 の本薬の血漿中未変化体濃度が高値であった 1 例を除き、約 2 倍程度であった。

以上の検討を踏まえ、cGVHD 患者において、CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用時の本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）に準じて設定することが

¹⁵⁾ 本邦においては cGVHD 患者対象の臨床試験実施時期にボサコナゾールは未承認であったことから、国内第 III 相試験（3001 試験）ではボサコナゾールの併用に関する規定は設定されず、国際共同第 III 相試験（1140 試験）では日本においてボサコナゾールは投与されなかった。

¹⁶⁾ AUC_{last} は 23 例のデータ。

¹⁷⁾ AUC_{last} は 8 例のデータ。

¹⁸⁾ C_{max} は 5 例のデータ。

¹⁹⁾ C_{max} は 3 例のデータ。

²⁰⁾ AUC_{last} は 19 例のデータ。

²¹⁾ AUC_{last} は 15 例のデータ。

²²⁾ AUC_{last} は 19 例のデータ。

妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）において、ポリコナゾールと併用する際の本薬の用量は、現行の添付文書における注意喚起と異なる用量が設定された。既承認効能・効果である「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」及び「再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫」の患者と cGVHD 患者における本薬の薬物動態の異同について、臨床試験成績²³⁾に基づき検討した結果、比較に用いた症例数は限定的であり、個体間変動が大きいことに留意する必要があるが、血漿中未変化体濃度の分布は概ね重なっており、本薬の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異はない。したがって、薬物動態学的相互作用の機序の観点のみからは、ポリコナゾールと併用する際の本薬の用量調節法を疾患ごとに設定する必要はないと考えられるが、一方で、被験者の安全性に最大限配慮し、疾患背景、各疾患において安全性が確認されている曝露量の違い等を踏まえ、cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）における本薬の用量を設定したことは理解できる。その上で、国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）の結果、検討された用法・用量で中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用した被験者で安全性における重要な懸念は認められなかったことから、cGVHD 患者における CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する際の本薬の用量を国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）に準じて、本薬 280 mg を 1 日 1 回経口投与することは妥当である。ただし、適応疾患によりポリコナゾール併用時の本薬の用量が異なることから、添付文書や資材等を用いて医療現場に提供し、適正使用に努めるべきである。

その他の強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤であるクラリスロマイシン、ケトコナゾール及びイトラコナゾールは禁忌とすること、ポサコナゾールと併用する場合には本薬 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること、並びに中程度以下の CYP3A 阻害作用を有する薬剤は併用注意と設定することは妥当である。

なお、現時点で検討された薬剤以外に、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤が新たに承認された場合等には、併用による本薬の薬物動態等に及ぼす影響について情報を収集し、新たな知見が得られた際には、遅滞なく医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要がある。

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

評価資料として、海外 I/II 相試験（1129 試験）、海外 I/II 相試験（1146 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）が、主な参考資料として国際共同第 III 相試験（1140 試験）が提出された（表 10）。海外 I/II 相試験（1129 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）はステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を確認する主な資料として、海外 I/II 相試験（1146 試験）は 12 歳以上 21 歳未満の cGVHD 患者に対する本薬の安全性を確認するための資料として、国際共同第 III 相試験（1140 試験）はプラセボとの比較により本薬の安全性を確認するための資料としてそれぞれ提出された。

²³⁾ cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（1129 試験）、慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）を対象とした海外第 I/II 相試験（PCYC-1102-CA 試験）（「イムブルビカカプセル 140 mg」審査報告書〈平成 27 年 8 月 18 日〉）及び再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫を対象とした第 II 相試験（PCYC-1104-CA 試験）（「イムブルビカカプセル 140 mg」審査報告書〈平成 28 年 10 月 18 日〉）。

表 10 有効性及び安全性に関する資料の概略

実施地域	相	試験名	対象	デザイン	投与期間	例数、用法・用量	主な有効性評価項目
海外	I/II	PCYC-1129-CA	18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性cGVHD患者	非盲検 非対照	以下に該当するまで本薬の投与を継続 ・DLTの発現（第1相のみ） ・cGVHDの進行 ・許容できない毒性の発現 ・基礎悪性腫瘍の進行又は再発 ・同意撤回 等	43例 本薬 420 mg 1日1回経口投与 DLT発現時は減量	NIH Consensus Development Project Criteria (2005) に基づく全奏効率（CR及びPRの被験者の割合）
国内	III	54179060 GVH3001	12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者		以下に該当するまで本薬の投与を継続 ・cGVHDの進行 ・許容できない毒性の発現 ・基礎悪性腫瘍の進行又は再発 ・同意撤回 等	19例 本薬 420 mg 1日1回経口投与 副作用、併用薬等により減量（表16参照）	NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく全奏効率（CR及びPRの被験者の割合）
海外	I/II	PCYC-1146-IM ^{a)} (PartB)	12～21歳の未治療又は1種類以上の全身療法で効果不十分なcGVHD患者		以下に該当するまで本薬の投与を継続 ・cGVHDの進行 ・許容できない毒性の発現 ・基礎悪性腫瘍の進行又は再発 ・同意撤回 等	18例 本薬 420 mg 1日1回経口投与 未治療例にはプレドニゾン 0.5～1 mg/kg/日を併用 副作用、併用薬等により減量（表20参照）	—
国際共同	III	PCYC-1140-IM	12歳以上の未治療のcGVHD患者	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間	以下に該当するまで本薬の投与を継続 ・cGVHDの進行 ・許容できない毒性の発現 ・基礎悪性腫瘍の進行又は再発 ・同意撤回 等	プラセボ群：96例 本薬群：94例 本薬 420 mg 又はプラセボ 1日1回経口投与 プレドニゾン 1 mg/kg/日を併用 副作用、併用薬等により減量（表23参照）	NIH Consensus Panel Chronic GVHD Activity Assessment (2014) に基づく48週時の奏効率（CR及びPRの被験者の割合）

a) 本薬の用量選択を目的とした Part A と、Part A で検討した用量における安全性等の検討を目的とした Part B から成る。Part A は1～11歳の小児を対象としたが、本申請には含めていない。

また、海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）における有効性評価項目の治療効果判定基準は表 11 のとおりとされた。

表 11 治療効果判定基準

	海外第 I/II 相試験 (1129 試験)	国内第 III 相試験 (3001 試験)
評価対象となる臓器	皮膚、口腔、肝臓、上部及び下部消化管、食道	皮膚、口腔、肝臓、上部及び下部消化管、食道、肺、眼、関節・筋膜
完全奏効 (CR)	cGVHD によるすべての臓器障害が消失している	cGVHD によるすべての臓器障害が消失している
部分奏効 (PR)	1 つの cGVHD 病変で測定開始時と終了時を比較し少なくとも 25%の絶対変化又は 50%の相対変化（いずれか大きい方）を達成し、他病変が悪化しない	少なくとも 1 臓器における障害が改善し、他の臓器障害が悪化しない
進行 (PD)	・いずれかの cGVHD 病変がベースライン時と比較して少なくとも 25%以上悪化する（病変のベースライン値がスコアリング尺度の 25%以内である場合を除く） ・新たな cGVHD 病変が発生する	他の臓器における障害の改善の有無にかかわらず、1 臓器以上で臨床的に意味のある障害の悪化を認める
安定 (SD)	ベースライン時の cGVHD 病変に悪化がみられない	CR、PR 及び PD の基準を満たさない状態

7.1 海外第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2.1-1 及び 2：試験番号 PCYC-1129-CA <2014 年 7 月～2017 年 9 月>）

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者（表 12）（目標症例数 40 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 10 施設で実施された。

表 12 主な選択・除外基準 (1129 試験)

<p>(主な選択基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・造血幹細胞移植後のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD ・NIH の定義に基づく紅斑性皮疹が体表面積の 25% を超える、又は NIH の定義に基づく口腔スコアの合計が 4 を超える ・cGVHD に対して行われた前治療が 3 レジメン以下、かつステロイド全身療法のステロイド投与量が本薬投与開始前 28 日間一定 ・18 歳以上 <p>(主な除外基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬投与開始前 28 日以内にチロシンキナーゼ阻害剤又はプリンアナログ製剤による治療歴がある ・コントロール不良の活動性の全身性感染症又は本薬投与開始前 7 日以内に全身療法を必要とする感染症の発現 ・移植後リンパ増殖症を含む進行性の悪性腫瘍を有する
--

本試験では、本薬 420 mg を 1 日 1 回投与したときの安全性を評価し、推奨用量を決定する第 I 相パートと、推奨用量で本薬を投与して本薬の有効性及び安全性を確認する第 II 相パートが設定された。

用法・用量は、開始用量として本薬 420 mg を 1 日 1 回経口投与し、DLT が発現した場合には本薬を 280 mg 又は 140 mg に減量することとされた。投与期間は、本薬の投与中止基準²⁴⁾ に該当するまでとされた。第 I 相パートに登録された 6 例について、本薬 420 mg/日を 28 日間以上投与して DLT は認められなかったため、推奨用量として 420 mg/日を設定し、第 II 相パートを行った。

第 I 相パート及び第 II 相パートに計 45 例が登録され、95.6% (43/45 例) に本薬が投与された。このうち本薬投与開始後に基礎疾患 (急性骨髄性白血病) の再燃が判明した 1 例を除いた 42 例が全投与集団とされ、全投与集団が主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。主要解析時点 (最終被験者が初回投与から約 12 カ月後に到達した時点) で本薬の投与期間 (中央値 [範囲]) は 4.4 [0.2~24.9] カ月、観察期間 (中央値 [範囲]) は 13.9 [0.5~24.9] カ月であった。主要解析時点までに 71.4% (30/42 例) が本薬投与を中止しており、投与中止理由の内訳は、許容できない毒性²⁵⁾ 14 例、同意撤回 6 例、cGVHD の進行 5 例、悪性腫瘍の進行又は再発及び医師の判断各 2 例並びに治験薬投与に関する不遵守 1 例であった。最終解析時点 (主要解析時点から約 1 年後) で観察期間 (中央値 [範囲]) は 25.6 [0.5~36.7] カ月であり、約 1 年の追加観察期間を得たものの、71.4% (30/42 例) が本薬の投与を中止していたため、本薬の投与期間 (中央値 [範囲]) は 4.4 [0.2~36.7] カ月と主要解析時点と同等であった。

主要解析時点での有効性について、主要評価項目である「NIH Consensus Development Project Criteria (2005) に基づく全奏効率 (CR 及び PR の被験者の割合)」 [95%信頼区間] は 66.7 [50.5, 80.4] % (28/42 例) であった。主要解析時点での全奏効率について、95%信頼区間の下限値が事前に設定された 25% を上回ったことから、本薬の有効性が示唆された。

最終解析時点までの安全性について、有害事象は安全性解析対象集団の全例に認められた。このうち 5% 以上に認められた有害事象は表 13、2 例以上で副作用とされた事象は表 14 のとおりであった。死亡に至った有害事象は 4.8% (2/42 例) であり、気管支肺アスペルギルス症 1 例²⁶⁾ は副作用、肺炎 1 例²⁷⁾ は本薬と因果関係なしとされた。死亡した被験者以外に認められた重篤な有害事象は 47.6% (20/42 例)

²⁴⁾ DLT の発現 (第 I 相パートのみ)、cGVHD の進行、許容できない毒性の発現、基礎悪性腫瘍の進行若しくは再発、同意撤回、試験終了、その他の投与中止基準に合致又は被験者が cGVHD 治療を必要としなくなった場合とされた。

²⁵⁾ 本薬の投与が継続できないような併発疾患又は有害事象の発生

²⁶⁾ 7 歳女性。既往歴に真菌性肺炎、併存疾患に免疫不全症があり、登録時にプレドニゾン隔日 50 mg を投与していたが抗真菌剤の予防投与は行っていなかった。Day 54 に肺炎を発症し、同日本薬を中止した。Day 58 に気管支肺アスペルギルス症を発症、Day 73 に死亡した。治験担当医師により、本有害事象と本薬との因果関係はありと判断された。

²⁷⁾ 6 歳男性。既往歴に脾摘、併存疾患に慢性閉塞性肺疾患、閉塞性細気管支炎候群、末梢性浮腫、免疫不全症、高血圧等があり、登録時に免疫抑制剤としてプレドニゾン 1 日 40 mg 及びミコフェノール酸モフェチルを投与していた。高血圧のため Day 28 よりジルチアゼムを投与。Day 29 の本薬投与前に心房細動 (心拍数 125 bpm) 及び末梢性浮腫の増悪を認め、同日本薬を中止した。Day 32 に呼吸状態が悪化、Day 42 に Enterococcus 陽性を確認。Day 52 に肺炎により死亡した。治験担当医師により、本有害事象と本薬との因果関係はなしと判断された。

に認められ、このうち重篤な副作用は 21.4% (9/42 例) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例並びに蜂巣炎、敗血症性ショック、頭痛及び呼吸困難各 2 例であった。重篤な副作用は、敗血症性ショック 2 例並びに蜂巣炎、深部静脈血栓症、下痢、呼吸困難、高血圧、脳膿瘍、肺炎、前リンパ性白血病、関節痛、筋肉痛及び皮膚腫瘍各 1 例（重複あり）であり、転帰は前リンパ性白血病の未回復を除きいずれも回復であった。重篤な有害事象により本薬の投与を中止した 6 例を含む 18 例が有害事象のために本薬を中止し、14 例が本薬を減量した。

表 13 5%以上に認められた有害事象（1129 試験、最終解析時点、安全性解析対象集団）

事象名	本薬投与例（42 例）
全有害事象	100 (42)
疲労	57.1 (24)
下痢	40.5 (17)
筋痙縮	33.3 (14)
悪心	28.6 (12)
内出血発生の増加傾向	23.8 (10)
発熱、肺炎、上気道感染、頭痛	19.0 (8)
転倒、呼吸困難	16.7 (7)
末梢性浮腫、咳嗽	14.3 (6)
便秘、口腔内潰瘍形成、嘔吐、挫傷、高血糖、低カリウム血症、低リン酸血症	11.9 (5)
貧血、洞性頻脈、腹痛、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、肝機能異常、蜂巣炎、体重減少、食欲減退、筋肉痛、浮動性めまい、不安、高血圧	9.5 (4)
頻脈、嚥下障害、口腔内痛、口内炎、インフルエンザ様疾患、サイトメガロウイルス感染、尿路感染、裂傷、関節痛、傾眠、譫妄、不眠症、寝汗、低血圧	7.1 (3)

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.19.1

表 14 2 例以上で認められた副作用（1129 試験、最終解析時点、安全性解析対象集団）

事象名	本薬投与例（42 例）
全副作用	83.3 (35)
疲労	45.2 (19)
下痢	26.2 (11)
内出血発生の増加傾向、筋痙縮	16.7 (7)
上気道感染	14.3 (6)
口腔内潰瘍形成、悪心	9.5 (4)
口腔内痛、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、低リン酸血症、筋肉痛、呼吸困難	7.1 (3)
血小板減少症、口内炎、肺炎、敗血症性ショック、挫傷、転倒、低カリウム血症、頭痛、斑状出血、皮膚腫瘍	4.8 (2)

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.19.1

7.2 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.2 : 試験番号 54179060GVH3001 試験 <2018 年 6 月 5 日～2020 年 1 月 21 日カットオフ⁷⁾> (2021 年 7 月時点で継続中))

ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者（表 15）（目標症例数 17 例²⁸⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 10 施設で行われた。

²⁸⁾ 全奏効率の期待値を 60%と仮定し、95%信頼区間の下限値が閾値として設定された 25%を超える確率が 80%以上となる例数として設定された。なお、12 歳以上 17 歳以下の患者少なくとも 1 例を含むこととされた。

表 15 主な選択・除外基準 (3001 試験)

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • modified NIH criteria (2014) に基づく造血細胞移植後のステロイド依存性²⁹⁾ 又は抵抗性³⁰⁾ の cGVHD • cGVHD の前治療としてステロイド全身療法又は免疫抑制療法を本薬投与開始前 14 日間一定の用量で行っており、スクリーニング期間中に cGVHD が安定又は悪化している • AST 及び ALT が ULN の 3 倍以下、総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下、推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 • 好中球数が 1,000/μL 以上、血小板数が 30,000/μL 以上、ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 • 12 歳以上 <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本治験前に 3 種類を超える cGVHD 治療を行っている • 本薬投与開始前 28 日以内にチロシンキナーゼ阻害剤又はプリンアナログ製剤による治療歴がある • 生ワクチン又は弱毒生ワクチンを本薬投与開始前 28 日以内に接種 • 抗真菌薬の予防投与を除く強い CYP3A 阻害剤による治療を要する

用法・用量は、本薬 420 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。投与期間は、本薬の投与中止基準³¹⁾ に該当するまでとされた。また、副作用発現、肝機能障害又は CYP3A 阻害剤併用に伴い、表 16 で示した用量調節基準に従い減量することとされた。

²⁹⁾ 再発又は進行を予防するためにプレドニゾン \geq 0.25 mg/kg/日又は \geq 0.5 mg/kg/隔日が必要、かつこれ以下にする漸減に 8 週以上明けて 2 回失敗している患者

³⁰⁾ cGVHD 症状の再発又は進行によりプレドニゾンを 1 mg/kg/日で投与したにもかかわらず cGVHD が進行する、又はプレドニゾンを 1 mg/kg/隔日又は 0.5 mg/kg/日で 4 週間継続したにもかかわらず疾患が改善しない患者

³¹⁾ 許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に合致した場合とされた。

表 16 本薬の用量調節基準 (3001 試験)

副作用発現に伴う用量調節：

以下のいずれかの有害事象が認められた場合、以下の用量調節基準・用量減量レベルに従い用量変更を行う。

- ・ 7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症 (好中球絶対数 < 500/μL)
- ・ 臨床的に重大な出血事象を伴う Grade 3 の血小板減少症 (血小板数 < 50,000/μL)
- ・ Grade 4 の血小板減少症 (血小板数 < 25,000/μL)
- ・ 適切な制吐薬及び/又は止瀉薬による治療にもかかわらず持続する、Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢
- ・ その他の Grade 4 の有害事象又は管理できない Grade 3 の有害事象

用量調節基準

発現回数	対処方法
初回	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量で再開する
2 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 1 レベル減量して再開する (開始用量が 420 mg/日の場合、280 mg/日に減量して再開する)
3 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 2 レベル減量して再開する (開始用量が 420 mg/日の場合、140 mg/日に減量して再開する)
4 回目	本薬の投与を中止する

用量減量レベル

開始用量	420 mg	280 mg	140 mg
用量減量レベル 1	280 mg	140 mg	70 mg
用量減量レベル 2	140 mg	70 mg	中止
用量減量レベル 3	中止	中止	—

肝機能障害に伴う用量調節：

試験期間中の総ビリルビン値に応じて、本薬の用量変更を行う。

用量調節基準

開始用量	420 mg
試験期間中の総ビリルビン値：≤1.5×ULN	420 mg を継続
試験期間中の総ビリルビン値：1.5-3×ULN	140 mg に減量
試験期間中の総ビリルビン値：>3×ULN	総ビリルビン値が 1.5-3×ULN となるまで中断し ^{a)} 、140 mg で再開 総ビリルビン値が ≤1.5×ULN となった時点で、420 mg で再開

ULN：基準値上限

a) 肝機能障害のため 28 日を超えて中断した後、治験担当医師が再開を希望する場合は、メディカルモニターに連絡して承認を得ることとした。

CYP3A 阻害剤併用に伴う用量調節：

強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール、ケトコナゾール及びクラリスロマイシンは併用禁止
併用する CYP3A 阻害剤の強さ及び種類に応じて本薬の用量調節を行う。

用量調節基準

併用する CYP 阻害剤	本薬投与量
軽度の CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 420 mg (用量調節不要)
中程度の CYP3A 阻害剤	
強い CYP3A 阻害剤 ポリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
他の強い CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更

本試験には 19 例が登録され、全例に本薬が投与された。本薬が投与された 19 例全例が有効性解析集団及び安全性解析対象集団とされた。主要解析時点 (最終被験者が Week 37 の有効性評価を完了した時点) までの本薬投与期間の中央値 [範囲] は 9.63 [0.6~16.7] カ月、観察期間の中央値 [範囲] は 11.9 [1.9~16.7] カ月であった。主要解析時点までに 47.4% (9/19 例) が本薬の投与を中止しており、治験薬投与中止理由は有害事象 3 例、cGVHD の進行 2 例、同意撤回 2 例、原疾患の進行 1 例及びその他 1 例であった。また、26.3% (5/19 例) が試験を中止しており、試験中止理由は死亡 4 例及び同意撤回 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく全奏効率 (CR 及び PR の被験者の割合)」 [95%信頼区間] は、73.7 [48.8, 90.9] % (14/19 例) であった。全奏効率の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された 25%を上回ったことから、日本人 cGVHD 被験者における本薬の有効性が示唆された。

安全性について、有害事象は安全性解析対象集団の全例に認められた。このうち 2 例以上に認められた有害事象は表 17、2 例以上で認められた副作用は表 18 のとおりであった。主要解析時点までに死亡に

至った有害事象は 15.8% (3/19 例) に認められ、内訳は多臓器機能不全症候群³²⁾、真菌性肺炎³³⁾ 及びくも膜下出血³⁴⁾ 各 1 例であり、このうち多臓器機能不全症候群及び真菌性肺炎各 1 例が副作用とされた。なお、本薬最終投与から 30 日以上経過後に死亡に至った有害事象も 1 例 (腹膜炎³⁵⁾) 認められたが、本薬との因果関係はなしとされた。

重篤な有害事象は 57.9% (11/19 例) に認められ、このうち重篤な副作用は 42.1% (8/19 例) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 5 例及び蜂巣炎 3 例であった。重篤な副作用は、肺炎 4 例、蜂巣炎 3 例並びに細気管支炎、多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎及び胃腸出血各 1 例であり、転帰は肺炎 2 例が未回復、多臓器機能不全症候群及び真菌性肺炎が死亡であるのを除き、すべて回復であった。本薬の投与中止に至った有害事象は 15.8% (3/19 例) にみられ、内訳は口内炎、多臓器機能不全症候群及びくも膜下出血各 1 例であった。また本薬の減量に至った有害事象は 2 例であり、内訳は胃腸出血及び口内炎各 1 例であった。

表 17 2 例以上に認められた有害事象 (3001 試験、安全性解析対象集団)

事象名	本薬投与例 (19 例)
全有害事象	100 (19)
肺炎、口内炎	36.8 (7)
上気道感染	31.6 (6)
蜂巣炎、血小板数減少	26.3 (5)
悪心	21.1 (4)
上咽頭炎、爪囲炎、便秘、下痢、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、紫斑、白内障、鼻出血、頭痛、高血圧	15.8 (3)
細気管支炎、結膜炎、上腹部痛、嘔吐、ざ瘡、皮下出血、羞明、血中クレアチニン増加、体重増加、咳嗽、胸水、全身性浮腫、倦怠感、歯牙破折、関節痛、浮動性めまい、内出血発生の増加傾向、不安	10.5 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 18 2 例以上に認められた副作用 (3001 試験、安全性解析対象集団)

事象名	本薬投与例 (19 例)
全副作用	78.9 (15)
肺炎、血小板数減少	21.1 (4)
蜂巣炎、口内炎	15.8 (3)
細気管支炎、上気道感染、紫斑、高血圧	10.5 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

7.3 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 試験番号 PCYC-1146-CA <2018 年 12 月~20 年 月 日 カットオフ³⁶⁾ >)

³²⁾ 1 歳男性。ベースラインに血栓性微小血管症、糖尿病、高血圧、貧血、血小板減少症、慢性腎不全、慢性肝炎、慢性心不全等複数の併存疾患を有していた。Day 113 に糖尿病 (未回復) を発現しプレドニゾロン減量。脾臓梗塞による腹痛のため Day 119 に本薬を中止した。Day 122 に高カリウム血症 (回復)、Day 126 に肺炎 (未回復)、Day 129 に多臓器機能不全症候群を発症し、Day 135 に多臓器機能不全症候群により死亡した。これらの有害事象はいずれも重篤とされ、多臓器機能不全症候群及び肺炎は本薬との因果関係あり、その他の有害事象は因果関係なしとされた。

³³⁾ 4 歳女性。Day 32 に真菌性肺炎、Day 66 に真菌性肺炎に続発する細菌感染と考えられる肺炎を発現し本薬を休薬した。Day 86 に cGVHD の悪化のため本薬中止を決定。Day 97 に真菌性肺炎により死亡した。治験担当医師により、真菌性肺炎及び肺炎は本薬との因果関係ありと判断された。

³⁴⁾ 4 歳男性。Day 57 の規定来院時に卒倒、CT にてくも膜下出血と診断された。同日中に自発呼吸不能となり死亡した。治験担当医師によりくも膜下出血は本薬との因果関係なしと判断された。

³⁵⁾ 5 歳男性。肛門膿瘍を含む既往歴、糖尿病、低 γ グロブリン血症を含む合併症があり、cGVHD に対しタクロリムス及びステロイドを併用していた。Day 220 に虫垂膿瘍 (重篤) 発症、抗菌薬にて加療を行い、外科的治療の可能性を考慮し Day 223 に本薬を休薬した。Day 244 に本薬を再開、Day 262 に虫垂膿瘍は回復したが、その後も非重篤の虫垂膿瘍を反復した。Day 327 に感冒症状を認め、虫垂膿瘍と診断し手術予定としたが、Day 329 に自宅にて死亡。剖検所見より死因は虫垂膿瘍破裂による腹膜炎とされた。易感染性素因を複数有することから、虫垂膿瘍及び腹膜炎は本薬と因果関係なしとされた。

³⁶⁾ 事前の規定によるものではなく、XXXXXXXXXX に合わせて実施された。

未治療又は1種類以上の全身療法で効果不十分な中等症又は重症のcGVHD患者（表19）（目標症例数10～32例³⁷⁾）を対象に、本薬の安全性等を評価する目的で、非盲検非対照試験が海外12施設で実施された。

表19 主な選択・除外基準（1146試験パートB）

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療又は1種類以上の全身療法で効果不十分な中等症又は重症のcGVHD ・総ビリルビン値がULNの3倍以下、推定クレアチンクリアランスが30 mL/min以上 ・好中球数が1,000/μL以上、血小板数が30,000/μL以上 ・1歳以上22歳未満 <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・cGVHDによる臓器病変が泌尿生殖器の単一器官のみ ・登録前56日以内のドナーリンパ球輸注 ・進行性の腫瘍性疾患又は活動期のリンパ増殖性疾患 ・ワーファリン又はビタミンK製剤による抗凝固療法を行っている ・登録前28日以内の生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種 ・登録前7日以内のコントロール不良の活動性全身感染症又は全身療法を必要とする活動性感染症の合併 ・強いCYP3A誘導剤での治療が必要
--

本試験は、1種類以上の全身療法で効果不十分な1歳以上12歳未満の中等症又は重症のcGVHD患者を対象に、本薬の小児推奨用量の検討を目的としたパートAと、パートAで決定した本薬の小児推奨用量の安全性等の検討並びに12歳以上22歳未満のcGVHD患者を対象に本薬の安全性等の検討を目的としたパートBから構成された³⁸⁾。

本試験パートBのうち、12歳以上22歳未満の被験者集団における用法・用量は、本薬420mgを1日1回経口投与することとされ、未治療の患者には一次治療としてプレドニゾン0.5～1mg/kg/日を本薬と併用投与することとされた。投与期間は、本薬の投与中止基準³⁹⁾に該当するまでとされた。また、副作用発現、肝機能障害又はCYP3A阻害剤併用に伴い、表20で示した用量調節基準に従い減量することとされた。

³⁷⁾ パートBの例数。

³⁸⁾ パートAとパートBのうち、1～11歳の被験者群に係る試験成績については、本邦においては12歳未満の小児に対する本薬の開発を行わないことから、評価資料として提出されていない。

³⁹⁾ cGVHDの進行、許容できない毒性の発現、悪性腫瘍の進行若しくは再発、cGVHDに対する新たな全身療法の開始、同意撤回、試験終了又はその他の投与中止基準に合致する場合

表 20 本薬の用量調節基準 (1146 試験)

副作用発現に伴う用量調節：
以下のいずれかの有害事象が認められた場合、以下の用量調節基準・用量減量レベルに従い用量変更を行う。
・ 7日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数<500/ μ L）
・ 臨床的に重大な出血事象を伴う Grade 3 の血小板減少症（血小板数<50,000/ μ L）
・ Grade 4 の血小板減少症（血小板数<25,000/ μ L）
・ 適切な制吐薬及び/又は止瀉薬による治療にもかかわらず持続する、Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢
・ その他の Grade 4 の有害事象又は管理できない Grade 3 の有害事象

用量調節基準

発現回数	対処方法
初回	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量で再開する
2 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 1 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合、280 mg/日に減量して再開する）
3 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 2 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合、140 mg/日に減量して再開する）
4 回目	本薬の投与を中止する

用量減量レベル

開始用量	420 mg	280 mg	140 mg
用量減量レベル 1	280 mg	140 mg	70 mg
用量減量レベル 2	140 mg	70 mg	中止
用量減量レベル 3	中止	中止	—

肝機能障害に伴う用量調節：

ベースラインの総ビリルビン値と試験期間中の総ビリルビン値に応じて、本薬の用量変更を行う。

用量調節基準

	ベースラインの総ビリルビン値 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$	ベースラインの総ビリルビン値 $1.5-3 \times \text{ULN}$
開始用量	420 mg	140 mg
試験期間中の総ビリルビン値： $\leq 1.5 \times \text{ULN}$	420 mg を継続	420 mg に増量
試験期間中の総ビリルビン値： $1.5-3 \times \text{ULN}$	140 mg に減量	140 mg を継続
試験期間中の総ビリルビン値： $> 3 \times \text{ULN}$	総ビリルビン値が $1.5-3 \times \text{ULN}$ となるまで中断し ^{a)} 、140 mg で再開 総ビリルビン値が $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ となった時点で、420 mg で再開	

ULN：基準値上限

a) 肝機能障害のため 28 日を超えて中断した後、治験担当医師が再開を希望する場合は、メディカルモニターに連絡して承認を得ることとした。

CYP3A 阻害剤併用に伴う用量調節：

強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール及びベクトコナゾールは併用禁止
併用する CYP3A 阻害剤の強さ及び種類に応じて本薬の用量調節を行う。

用量調節基準

併用する CYP 阻害剤	本薬投与量
軽度の CYP3A 阻害剤 中程度の CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 420 mg（用量調節不要）
強い CYP3A 阻害剤 ポリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
強い CYP3A 阻害剤 ポサコナゾール	・ 懸濁液 1 日 2 回 200 mg 以下又は徐放錠 1 日 1 回 300 mg 以下の場合は 1 日 1 回 280 mg ・ 上記より高い用量の場合は、1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更
他の強い CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更

中間解析時点までに 12 歳以上 22 歳未満の被験者 18 例がパート B に登録され、全例に本薬が投与された。本薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。中間解析時点までの本薬投与期間（中央値 [範囲]）は 2.74 [0.2~7.9] カ月、観察期間（中央値 [範囲]）は 4.98 [3.61~15.38] カ月であった。中間解析時点までに 55.6%（10/18 例）が本薬投与を中止しており、中止理由は同意撤回 4 例、cGVHD の進行 2 例、他の治療開始 2 例、疾患の進行に関係しない有害事象 1 例、原疾患の進行 1 例であり、有害事象による中止は 1 例（下気道感染）であった。

安全性について、有害事象は安全性解析対象集団の全例に認められた。このうち 2 例以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであった。重篤な有害事象は 61.1%（11/18 例）に認められ、このうち重篤な副作用は 27.8%（5/18 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はインフルエンザ、下

気道感染、気胸及び発熱各 2 例であった。重篤な副作用は下気道感染 2 例、口内炎、各種物質毒性、偶発的過量投与、気縦隔症、気胸及び皮下気腫各 1 例（重複あり）であり、転帰は各種物質毒性の未回復を除き、すべて回復であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、内訳は急性骨髄性白血病（基礎悪性腫瘍の悪化）及び下気道感染各 1 例であった。

表 21 2 例以上に認められた有害事象（1146 試験、安全性解析対象集団）

事象名	本薬投与例（18 例）
全有害事象	100 (18)
腹痛、下痢、悪心、口内炎	22.2 (4)
咳嗽、点状出血	16.7 (3)
皮膚乾燥、頭痛、低 γ グロブリン血症、インフルエンザ、下気道感染、筋痙攣、口腔粘膜紅斑、口腔咽頭痛、骨壊死、肺炎、気胸、発熱、皮膚潰瘍、嘔吐	11.1 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

7.4 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 PCYC-1140-IM <2017 年 5 月～2020 年 3 月 30 日カットオフ⁴⁰⁾> <2021 年 7 月時点で継続中>（参考資料⁴¹⁾）

日本人及び外国人の未治療 cGVHD 患者（表 22）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ対照二重盲検比較試験が日本を含む 15 カ国 66 施設（国内 8 施設）で実施された。

表 22 主な選択・除外基準（1140 試験）

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIH Consensus Development Project Criteria（2014）で定義される未治療の中等症又は重症の cGVHD • 同種造血細胞移植の既往あり • cGVHD に対してステロイドによる全身療法が必要 • cGVHD に対する全身療法による治療歴（体外循環光療法を含む）なし • aGVHD の予防又は治療のためにプレドニゾン投与している場合は 0.5 mg/kg/日以下 • 12 歳以上 • 総ビリルビン値が ULN の 3 倍以下、推定クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以上 • 好中球数が 1,000/μL 以上、血小板数が 30,000/μL 以上 <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • cGVHD に対する全身療法（同意取得前 72 時間以内の cGVHD に対するステロイドの投与を除く）による治療歴あり • cGVHD の治療として 0.5 mg/kg/日以上プレドニゾン投与を開始できない患者 • cGVHD による臓器病変が泌尿生殖器の単一器官のみ
--

用法・用量は、プラセボ又は本薬 420 mg をプレドニゾン 1 mg/kg と併用して 1 日 1 回経口投与することとされた。投与期間は、プラセボ及び本薬は投与中止・中断基準⁴²⁾に該当するまで、プレドニゾンは許容できない副作用の発現又はプレドニゾンの漸減成功までとされた。また、副作用発現、肝機能障害又は CYP3A 阻害剤併用に伴い、表 23 で示した用量調節基準に従い本薬又はプラセボを減量することとされた。

⁴⁰⁾ 組み入れられた被験者のうち 50 例が Week25 の来院を完了した時点又はこの時点以前に治験中止した被験者が 50 例に達した時点。

⁴¹⁾ 申請効能・効果における有効性を説明するための根拠資料ではないことから、本薬の安全性を評価するための参考資料として提出された。

⁴²⁾ cGVHD の進行、基礎悪性腫瘍の進行又は再発、cGVHD に対する他の全身療法の開始又は許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に合致する場合、本薬又はプラセボの投与を中止することとされた。また、cGVHD の治療のための全身性免疫抑制剤（生理的副腎機能の補充のみを目的とした極低用量のステロイドの継続使用は許容される）を全て中止し、cGVHD の奏効が全ての免疫抑制剤の中止後 12 週間維持され、イブチニブ又はプラセボを 48 週間以上投与した場合、本薬又はプラセボの投与を中断できるとされた。

表 23 本薬の用量調節基準 (1140 試験)

副作用発現に伴う用量調節：

以下のいずれかの有害事象が認められた場合、以下の用量調節基準・用量減量レベルに従い用量変更を行う。

- ・ 7日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症 (好中球絶対数 < 500/μL)
- ・ 臨床的に重大な出血事象を伴う Grade 3 の血小板減少症 (血小板数 < 50,000/μL)
- ・ Grade 4 の血小板減少症 (血小板数 < 25,000/μL)
- ・ 適切な制吐薬及び/又は止瀉薬による治療にもかかわらず持続する、Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢
- ・ その他の Grade 4 の有害事象又は管理できない Grade 3 の有害事象

用量調節基準

発現回数	対処方法
初回	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量で再開する
2 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 1 レベル減量して再開する (開始用量が 420 mg/日の場合、280 mg/日に減量して再開する)
3 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を中断し、開始用量から 2 レベル減量して再開する (開始用量が 420 mg/日の場合、140 mg/日に減量して再開する)
4 回目	本薬の投与を中止する

用量減量レベル

開始用量	420 mg	280 mg	140 mg
用量減量レベル 1	280 mg	140 mg	70 mg
用量減量レベル 2	140 mg	70 mg	中止
用量減量レベル 3	中止	中止	—

肝機能障害に伴う用量調節：

ベースラインの総ビリルビン値と試験期間中の総ビリルビン値に応じて、本薬の用量変更を行う。

用量調節基準

	ベースラインの総ビリルビン値 ≤1.5×ULN	ベースラインの総ビリルビン値 1.5-3×ULN
開始用量	420 mg	140 mg
試験期間中の総ビリルビン値：≤1.5×ULN	420 mg を継続	420 mg に増量
試験期間中の総ビリルビン値：1.5-3×ULN	140 mg に減量	140 mg を継続
試験期間中の総ビリルビン値：>3×ULN	総ビリルビン値が 1.5-3×ULN となるまで中断し ^{a)} 、140 mg で再開 総ビリルビン値が ≤1.5×ULN となった時点で、420 mg で再開	

ULN：基準値上限

- a) 肝機能障害のため 28 日を超えて中断した後、治験担当医師が再開を希望する場合は、メディカルモニターに連絡して承認を得ることとした。

CYP3A 阻害剤併用に伴う用量調節：

強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール及びケトコナゾールは併用禁止
併用する CYP3A 阻害剤の強さ及び種類に応じて本薬の用量調節を行う。

用量調節基準

併用する CYP 阻害剤	本薬投与量
軽度の CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 420 mg (用量調節不要)
中程度の CYP3A 阻害剤	
強い CYP3A 阻害剤 ボリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
強い CYP3A 阻害剤 ボサコナゾール	・ 懸濁液 1 日 2 回 200 mg 以下又は徐放錠 1 日 1 回 300 mg 以下の場合は 1 日 1 回 280 mg ・ 上記より高い用量の場合は、1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更
他の強い CYP3A 阻害剤	1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能が低い薬剤に変更

本試験に組み入れられた 193 例のうち、ランダム化された 193 例全例が intent-to-treat 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。また、プラセボ又は本薬を 1 回以上投与された 190 例が安全性解析対象集団とされた。

主要解析時点 (組み入れられた被験者のうち 50 例が Week25 の来院を完了した時点又はこの時点以前に治験中止した被験者が 50 例に達した時点) までの投与期間の中央値 [範囲] は、プラセボ群 6.4 [0~31.0] カ月及び本薬群 5.4 [0~31.0] カ月であった。主要解析時点までにプラセボ群の 77.6% (76/98 例) がプラセボの投与を中止しており、主な中止理由は cGVHD の進行 30 例、cGVHD の進行に関連しない有害事象 14 例、治験担当医師の判断 12 例、cGVHD に対する他の治療の開始 7 例、同意撤回 6 例並びに基礎悪性腫瘍の進行又は再発 5 例であった。プラセボ群の 64.3% (63/98 例) がプレドニゾンの投与を中止しており、主な中止理由は cGVHD の進行 21 例、cGVHD に対する他の治療の開始 19 例、治験担当

医師の判断 8 例、悪性腫瘍の進行又は再発、同意撤回各 5 例であった。また、主要解析時点までに本薬群の 68.4% (65/95 例) が本薬の投与を中止しており、主な中止理由は cGVHD の進行 21 例、cGVHD の進行に関連しない有害事象 18 例、治験担当医師の判断 11 例及び同意撤回 9 例であった。本薬群の 54.7% (52/95 例) がプレドニゾンの投与を中止しており、主な投与中止理由は、cGVHD の進行 13 例、cGVHD に対する他の治療の開始 10 例、治験担当医師の判断及び同意撤回各 8 例、cGVHD の進行に関連しない有害事象 6 例並びに死亡 5 例であった。

主要解析時点での有効性について、主要評価項目である「NIH Consensus Panel Chronic GVHD Activity Assessment (2014) に基づく 48 週時の奏効率 (CR 及び PR の被験者の割合)」は、プラセボ群で 36.7% (36/98 例) 及び本薬群で 41.1% (39/95 例)、本薬群とプラセボ群の群間差 [95%信頼区間] は 4.3 [-9.4, 18.1] %であり、プラセボ群に対して本薬群で統計学的な有意差が示されなかった (p=0.5384)。

安全性について、有害事象はプラセボ群 99.0% (95/96 例) 及び本薬群 98.9% (93/94 例) に認められた。日本人集団では、プラセボ群 3 例及び本薬群 8 例全例で認められた。全集団において本薬群で 10% 以上に認められた有害事象は表 24、本薬群で 3%以上に認められた副作用は表 25 のとおりであった。

表 24 全集団の本薬群において 10%以上に認められた有害事象 (1140 試験、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (8 例)
全有害事象	99.0 (95)	98.9 (93)	100 (3)	100 (8)
不眠症	17.7 (17)	26.6 (25)	33.3 (1)	25.0 (2)
末梢性浮腫	13.5 (13)	26.6 (25)	0	25.0 (2)
咳嗽	30.2 (29)	21.3 (20)	0	12.5 (1)
血小板減少症	15.6 (15)	19.1 (18)	0	12.5 (1)
筋痙攣	16.7 (16)	18.1 (17)	0	12.5 (1)
疲労	17.7 (17)	17.0 (16)	0	0
下痢	14.6 (14)	17.0 (16)	0	0
嘔吐	8.3 (8)	17.0 (16)	0	25.0 (2)
上気道感染	13.5 (13)	16.0 (15)	0	12.5 (1)
頭痛	10.4 (10)	12.8 (12)	0	12.5 (1)
低カリウム血症	13.5 (13)	11.7 (11)	0	12.5 (1)
悪心	12.5 (12)	11.7 (11)	0	12.5 (1)
高血圧	13.5 (13)	10.6 (10)	0	12.5 (1)
関節痛	8.3 (8)	10.6 (10)	0	0

発現割合% (例)

MedDRA/J ver.22.1

表 25 全集団の本薬群において3%以上に認められた本薬又はプラセボの副作用 (1140 試験、安全解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (8 例)
全副作用	60.4 (58)	70.2 (66)	33.3 (1)	75.0 (6)
血小板減少症	10.4 (10)	12.8 (12)	0	12.5 (1)
内出血の増加傾向	7.3 (7)	8.5 (8)	0	0
疲労	10.4 (10)	7.4 (7)	0	0
下痢	4.2 (4)	6.4 (6)	0	0
血小板数減少	3.1 (3)	6.4 (6)	0	12.5 (1)
鼻出血	2.1 (2)	6.4 (6)	0	12.5 (1)
筋痙縮	5.2 (5)	5.3 (5)	0	0
挫傷	3.1 (3)	5.3 (5)	0	0
悪心	3.1 (3)	5.3 (5)	0	12.5 (1)
上気道感染	3.1 (3)	5.3 (5)	0	0
めまい	2.1 (2)	4.3 (4)	0	0
咳嗽	4.2 (4)	3.2 (3)	0	12.5 (1)
頭痛	3.1 (3)	3.2 (3)	0	0
嘔吐	2.1 (2)	3.2 (3)	0	0
心房細動	2.1 (2)	3.2 (3)	0	0
高血圧	2.1 (2)	3.2 (3)	0	0
低γグロブリン血症	1.0 (1)	3.2 (3)	0	25.0 (2)
低ナトリウム血症	1.0 (1)	3.2 (3)	0	0
筋力低下	1.0 (1)	3.2 (3)	0	0
錯感覚	1.0 (1)	3.2 (3)	0	0
不眠症	0	3.2 (3)	0	0
動悸	0	3.2 (3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	3.2 (3)	0	12.5 (1)

発現割合% (例)

MedDRA/J ver.22.1

主要解析時点までに死亡に至った有害事象はプラセボ群 6.3% (6/96 例) 及び本薬群 9.6% (9/94 例) に認められ、内訳はプラセボ群で再発急性骨髄性白血病⁴³⁾、敗血症⁴⁴⁾、敗血症性ショック⁴⁵⁾、GVHD⁴⁶⁾、原発性骨髄線維症⁴⁷⁾ 及び腎不全⁴⁸⁾ 各 1 例、本薬群で再発急性骨髄性白血病⁴⁹⁾、心停止⁵⁰⁾、cGVHD⁵¹⁾、

- ⁴³⁾ 51 歳女性、人種不明。急性骨髄性白血病のため造血幹細胞移植を実施していた。Day 91 に急性骨髄性白血病再発のため治験薬中止、入院加療を行った。一旦退院後、Day 145 に急性骨髄性白血病再燃のため再度入院、加療を行うも Day 161 に再発性急性骨髄性白血病のため死亡した。
- ⁴⁴⁾ 1 歳女性、白人。Day 1 以降リンパ球減少や貧血を反復していた。Day 59 に敗血症のため入院、試験薬中止。胸部 X 線で左肺底部に浸潤影を認めた。抗菌薬投与を開始したが Day 60 に敗血症のため死亡した。
- ⁴⁵⁾ 31 歳男性、アジア人。既往歴に肺真菌感染あり、試験参加時に GVHD に対してシクロスポリン予防投与を受けていた。Day 69 に肺炎のため治験薬中止。抗菌薬及び抗真菌薬は投与されていたものの、Day 79 に凝血異常及び敗血症性ショック、Day 81 に腹膜炎及び細菌性敗血症 (グラム陰性菌) を認め、同日死亡した。
- ⁴⁶⁾ 71 歳男性、人種不明。試験参加時に GVHD に対する予防治療は行っていなかった。Day 4 に腹痛、発熱、血圧低下及び下痢を呈し、GVHD の悪化として入院、治験薬中止。Day 13 に病勢の増悪を確認、Day 39 に死亡した。
- ⁴⁷⁾ 61 歳女性、人種不明。原発性骨髄線維症の原疾患のため造血幹細胞移植を実施。Day 29 に骨髄線維症の悪化のため入院、治験薬を中止した。Day 36 に心不全、急性肺水腫、急性腎不全等多臓器不全を認め、Day 40 に敗血症発症、Day 45 に原発性骨髄線維症のため死亡した。
- ⁴⁸⁾ 61 歳女性、白人。心房細動及び慢性腎臓病の既往、並びに高血圧症及び低カリウム血症を含む合併症を有していた。食欲不振、発熱、クレアチニン上昇を伴う急性腎障害のため Day 176 に入院、Day 179 に試験薬中止。Day 185 に房室ブロックを伴う心房粗動を認め、その後心拍数 150~188 bpm の心房細動出現。心臓超音波検査で容量過負荷及び僧帽弁破損を認め、透析及び持続的腎代替療法を行うもこの間腎機能は悪化、Day 209 に腎不全により死亡した。
- ⁴⁹⁾ 61 歳男性、アジア人。急性骨髄性白血病治療として造血幹細胞移植を実施した既往あり。Day 6 に同意の撤回により本薬投与中止。Day 10 に再発急性骨髄性白血病のため入院、肺炎及び菌血症も合併しており、加療を開始するも Day 18 に死亡した。治験担当医師により本薬との因果関係はなしとされた (プレドニゾンも因果関係はなし)。
- ⁵⁰⁾ 51 歳男性、黒人。心房細動、心嚢液貯留、頻脈の既往あり。Day 8 に GVHD の増悪、Day 22 に高血糖を認め、それぞれ投薬加療が行われた。Day 28 に自宅で反応がないことを家族が発見、蘇生処置にも反応せず心停止により死亡と判断された。事象発現 30 日以内にインスリン、塩化カリウムを含む複数の薬剤が使用されており、本薬との因果関係はありと判断された。
- ⁵¹⁾ 61 歳女性、白人。Day 10 に cGVHD 増悪のため入院。その後大腸菌性菌血症、サイトメガロウイルス血症、大腸菌性尿路感染を伴う敗血症性ショックを発症し、本薬を中止し抗菌薬を投与。Day 16 に急性呼吸不全を続発し、集中治療を行うも Day 17 に死亡した。治験担当医師により cGVHD は本薬との因果関係はなし、敗血症性ショックの本薬との因果関係はあり (プレドニゾンは因果関係あり) とされた。

原因不明の死亡⁵²⁾、肺炎⁵³⁾、真菌性肺炎⁵⁴⁾、気道感染⁵⁵⁾、敗血症⁵⁶⁾及び敗血症性ショック⁵⁷⁾各1例であった。本薬群で死亡に至った有害事象のうち心停止、死亡、真菌性肺炎、気道感染、敗血症及び敗血症性ショックは副作用とされた。このうち、日本人は本薬群で真菌性肺炎を発現した1例であった。

全集団において、いずれかの群で3%以上に認められた重篤な有害事象は表26、いずれかの群で2例以上に認められた重篤な副作用は表27のとおりであった。全集団のいずれかの群で2例以上に認められた重篤な副作用について、転帰は本薬群の敗血症ショックの1例が死亡、プラセボ群の肺炎2例、本薬群の敗血症性ショック及び血尿各1例が未回復であり、残りは回復であった。日本人集団で重篤な副作用とされた事象は、プラセボ群で気管支炎1例、本薬群で肺炎、真菌性肺炎、低γグロブリン血症及びブドウ球菌性敗血症各1例が認められ、転帰は死亡に至った本薬群の真菌性肺炎の1例を除き、いずれも回復であった。

表26 全集団のいずれかの群で3%以上に認められた重篤な有害事象（1140試験、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (96例)	本薬群 (94例)	プラセボ群 (3例)	本薬群 (8例)
全ての重篤な有害事象	47.9 (46)	46.8 (44)	33.3 (1)	50.0 (4)
肺炎	8.3 (8)	6.4 (6)	0	12.5 (1)
インフルエンザ	3.1 (3)	4.3 (4)	0	0
cGVHD	3.1 (3)	3.2 (3)	0	0
蜂巣炎	0	3.2 (3)	0	12.5 (1)
再発急性骨髄性白血病	3.1 (3)	1.1 (1)	0	0
GVHD	3.1 (3)	0	0	0
肺塞栓症	3.1 (3)	0	0	0

発現割合% (例)

MedDRA/J ver.22.1

- ⁵²⁾ 6歳女性、白人。Day 126に疾患進行の基準を満たさないGVHDの悪化により、治験担当医師の判断で本薬投与を中止しボサコナゾールを含む複数の薬剤で加療開始。徐々に傾眠傾向となり、Day 132に死亡した。治験担当医師により本薬との因果関係はありとされた。
- ⁵³⁾ 2歳男性、アジア人。感染症の既往はないが発症前30日以内にはアシクロビル、ST合剤、シプロフロキサシン、エソメプラゾール、ポリコナゾール等の投薬を受けていた。Day 913に呼吸困難及び胸部不快感出現。CTにて両肺に浸潤影を伴うすりガラス影を認め、肺炎と診断し人工呼吸管理を開始。Day 914に代謝性アシドーシスを呈し、同日死亡した。治験担当医師により本薬との因果関係はなしとされた（プレドニゾンも因果関係なし）
- ⁵⁴⁾ 5歳女性、アジア人（日本人）。Day 9にプレドニゾンを50 mg/日から40 mg/日に減量。Day 13に両側側腹部痛、Day 15に咳嗽、Day 17に発熱発現。Day 24に呼吸困難のため入院、画像検査及び臨床検査により真菌性肺炎と診断した。本薬投与を中止し抗菌薬、抗真菌薬及び消炎鎮痛剤を用いて加療を開始するもDay 26に死亡した。剖検では肺炎の増悪所見を認めたが、治験担当医師により本薬との因果関係はありとされた（プレドニゾンも因果関係はあり）。
- ⁵⁵⁾ 3歳女性、アジア人。数週間の経過で徐々に悪化した呼吸困難があり、Day 94に気道感染として入院、本薬投与中止。Day 96に虚血性脳卒中及びサイトメガロウイルス感染を確認、抗菌薬による加療を行うもDay 105に気道感染により死亡した。治験担当医師により本剤と気道感染及び虚血性脳卒中との因果関係はありと判断された。
- ⁵⁶⁾ 6歳男性、白人。急性GVHDの既往があり、シクロスポリンの予防投与を受けていた。Day 78に胸部CTで両葉に異常陰影を伴う敗血症（血液培養から緑膿菌及び複数のウイルスを検出）として入院、人工呼吸管理及び抗菌薬投与を含む集中治療を行うも、Day 90に多臓器不全を伴う敗血症により死亡。治験担当医師により本薬との因果関係はありとされた（プレドニゾンは因果関係あり）。
- ⁵⁷⁾ 5歳男性、人種不明。急性GVHD（Grade 1）の既往があり、シクロスポリンの予防投与を受けていた。Day 115に痙攣発作発現、脳波に軽度のびまん性機能障害と一致する所見を認め、本薬の投与を中止した。Day 125に敗血症性ショック（血液培養よりStaphylococcus capitis及びStaphylococcus hemolyticusを検出）により入院、抗菌薬投与を行うもDay 129に死亡した。治験担当医師により本薬との因果関係はありとされた（プレドニゾンも因果関係はあり）。

表 27 全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた本薬又はプラセボの重篤な副作用
(1140 試験、安全解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (8 例)
全ての重篤な副作用	19.8 (19)	25.5 (24)	33.3 (1)	50.0 (4)
肺炎	4.2 (4)	2.1 (2)	0	12.5 (1)
血尿	0	2.1 (2)	0	0
敗血症性ショック	0	2.1 (2)	0	0
失神	0	2.1 (2)	0	0

発現割合% (例)

MedDRA/J ver.22.1

プラセボ又は本薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 22.9% (22/96 例)、本薬群 22.3% (21/94 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は cGVHD (プラセボ群 3 例、本薬群 1 例)、GVHD (プラセボ群 3 例)、再発急性骨髄性白血病 (プラセボ群 3 例)、疲労 (プラセボ群 2 例)、肺炎 (プラセボ群 1 例、本薬群 2 例) 及び心房細動 (本薬群 2 例) であった。このうち、日本人は本薬群で真菌性肺炎を発現した 1 例であった。

また、プラセボ又は本薬の減量に至った有害事象はプラセボ群 13.5% (13/96 例)、本薬群 9.6% (9/94 例) であり、いずれかの群で 2%以上にみられた事象は ALT 増加 (プラセボ群 3 例) 及び疲労 (プラセボ群 2 例、本薬群 2 例) であった。日本人ではプラセボ又は本薬の減量に至った有害事象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 海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) について

申請者は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を示す海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) の試験計画について、以下のように説明した。

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者 (表 12 及び表 15) を対象とし、非盲検非対照試験として実施した。国内外で cGVHD の標準的二次治療はこれまでに確立しておらず、国内においては、cGVHD の一次治療で使用されるステロイド及びカルシニューリン阻害剤の中から二次治療の選択が行われている状況であること、国内のガイドライン (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会) において紹介されている、欧州の治療ガイダンス (Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17) が推奨する二次治療法⁵⁸⁾ はいずれも国内外で未承認であり、強いエビデンスに基づいた治療法ではないと考えられることから、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした臨床試験において、適切な既存治療を対照群に設定することは困難であると考えた。また、日常診療においてステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対して何らかの二次治療が行われている状況を踏まえ、プラセボ対照の比較試験とすることは実施可能性の観点から難しいと考えた。以上を踏まえ、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) は非盲検非対照試験として実施することとした。なお、米国では海外第 I/II 相試験 (1129 試験) に基づき cGVHD について承認されたこと等を踏まえ、国内第 III 相試験 (3001 試験) は海外第 I/II 相試験 (1129 試験) を参考に同様の評価項目を設定し、日本人患者における本薬の有効性及び安全性について評価するように計画した。

⁵⁸⁾ ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、ヒドロキシクロロキン、体外循環光療法、リツキシマブ、ペントスタチン、ステロイドパルス療法等

機構は、非盲検非対照試験として実施した海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）を本薬のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対する有効性の評価に用いることは受入れ可能であると考え。また、国内症例数が限られていることも踏まえると、海外第 I/II 相試験（1129 試験）の試験と類似した試験デザインとし、両試験から日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価する計画は妥当と考える。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討から、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する本薬の有効性は示唆されたと考える。

7.R.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する本薬の有効性について、以下のよう

に説明した。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）の主要評価項目は、試験計画立案当時から NIH の Clinical Trial Design Criteria Working Group Report において cGVHD の臨床試験の主要評価項目として奏効を評価することが推奨されている（Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 252-66）ことから、NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づく cGVHD の全奏効率（CR 及び PR）と設定した。主要評価項目の評価時期について、cGVHD の硬化性病変に対しては治療効果が現れるまでに 6～12 カ月を要すること及び二次治療を受けた cGVHD 患者の大半が 12 カ月以内に次の治療へ移行すること（Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1343-59）から、最後に組み入れられた被験者における初回投与から約 12 カ月後を主要解析時点とした。主要評価項目における閾値について、海外第 I/II 相試験（1129 試験）計画立案時点で、NIH Consensus Development Project Criteria に基づく閾値奏効率を設定するにあたり参照可能な臨床試験成績が得られていなかったことから、cGVHD 治療に精通した海外の複数の血液内科医の意見に基づき、ステロイドをベースとした既存の治療で十分な治療効果が得られていない患者を対象とした際に臨床的意義を有すると考えられる値として 25%を設定した。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）において、主要解析時点及び最終解析時点での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表 28 のとおりであった。

主要有効性評価項目である全奏効率 [95%信頼区間] は 66.7 [50.5, 80.4] % (28/42 例) であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された閾値（25%）を上回ったことから、主要目的を達成し、本薬の cGVHD における有効性が示唆された。

主な副次評価項目について、最終解析時点において Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：0.03+～33.87+カ月、+：打ち切り例）。

最終解析時点で奏効が認められた 29 例のうち 20 週以上、32 週以上、44 週以上奏効が持続した被験者の割合 [95%信頼区間] はそれぞれ、69.0 [49.2, 84.7] % (20/29 例)、62.1 [42.3, 79.3] % (18/29 例)、55.2 [35.7, 73.6] % (16/29 例) であり、奏効を得た被験者においては一定期間奏効が持続する傾向がみられた。

最終解析時点で Lee cGVHD 症状評価尺度⁵⁹⁾ による総合要約スコアの 7 点以上の低下が認められた被験者の割合 [95%信頼区間] は 42.9 [27.7, 59.0] % (18/42 例) であった。このうち、奏効が認められた 29 例では 58.6 [38.9, 76.5] % (17 例)、奏効が認められなかった 13 例では 7.7 [0.2, 36.0] % (1 例) であった。

表 28 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (1129 試験、有効性解析対象集団)

主要評価項目	本薬群 (42 例)	
	主要解析時点 (観察期間中央値 13.9 カ月)	最終解析時点 (観察期間中央値 25.6 カ月)
NIH Consensus Development Project Criteria (2005) に基づく全奏効率 (CR 及び PR の割合) [95%信頼区間] ^{a)}	66.7 [50.5, 80.4] % (28 例)	69.0 [52.9, 82.4] % (29 例)
主な副次評価項目		
奏効持続期間 ^{b)} の中央値 (範囲)	NE (0.03+~21.42+カ月)	NE (0.03+~33.87+カ月)
奏効を達成した被験者における 20 週以上奏効が持続した被験者の割合 [95%信頼区間]	71.4 [51.3, 86.8] % (20/28 例)	69.0 [49.2, 84.7] % (20/29 例)
奏効を達成した被験者における 32 週以上奏効が持続した被験者の割合 [95%信頼区間]	48.0 [27.8, 68.7] % (12/25 例)	62.1 [42.3, 79.3] % (18/29 例)
奏効を達成した被験者における 44 週以上奏効が持続した被験者の割合 [95%信頼区間]	—	55.2 [35.7, 73.6] % (16/29 例)
Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの 7 点以上の低下が認められた被験者の割合 [95%信頼区間]	42.9 [27.7, 59.0] % (18 例)	42.9 [27.7, 59.0] % (18 例)

NE : 推定不能、+ : 打ち切り例

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) 死亡又は cGVHD の病態進行のいずれか早い方のイベントが発生するまでの期間

以上の結果から、本薬の cGVHD 患者に対する有効性が示唆されたことを踏まえ、国内第 III 相試験 (3001 試験) を計画した。

国内第 III 相試験 (3001 試験) の主要評価項目は、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) と同様の理由から「NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく cGVHD の全奏効率 (CR 及び PR)」とした。主要評価項目の評価時期について、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) において奏効が認められた被験者の大半が Week 37 までに奏効が認められたことから、最終被験者が Week 37 の有効性評価を完了した時点又は Week 37 前に治療を中止した時点为主要解析時点と設定した。主要評価項目における閾値についても、日本人と外国人による cGVHD の病態及び治療体系に明らかな違いは認められないことや、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 成績を踏まえ、同様に 25%と設定した。

国内第 III 相試験 (3001 試験) において、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表 29 のとおりであった。主要有効性評価項目である全奏効率 [95%信頼区間] は 73.7 [48.8, 90.9] % (14/19 例) であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された閾値 (25%) を上回ったことから、主要目的を達成し ($p < 0.0001$)、本薬の cGVHD における有効性が示唆された。

主な副次評価項目について、主要解析時点で Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった (範囲 : 1.0~11.0+カ月、+ : 打ち切り例)。

奏効が認められた 14 例のうち 20 週以上奏効が持続した被験者の割合 [95%信頼区間] は 71.4 [41.9, 91.6] % (10/14 例) であり、奏効を得た被験者においては一定期間奏効が持続する傾向がみられた。

25 週及び 37 週時点の奏効率 [95%信頼区間] はそれぞれ 52.6 [28.9, 75.6] % (10/19 例) 及び 47.4

⁵⁹⁾ 複数の臓器で症状がみられる cGVHD の症状負荷及び患者の生活の質の変化を、患者報告アウトカムとして評価する。7つのドメイン (皮膚、眼と口、呼吸、摂食と消化、筋肉と関節、活力、精神と感情) の全 30 問で構成され、各問 0 (全くない) ~4 (著しい) の 5 段階で評価される。総合要約スコアの 7 点以上の低下は臨床的に意義がある改善であると定義されている (Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 444-52)。

[24.4、71.1] % (9/19 例) であり、一定以上の被験者において長期的に奏効が得られることが示唆された。

Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの7点以上の低下が認められた被験者の割合 [95%信頼区間] は42.1 [20.3、66.5] % (8/19 例) であり、奏効が認められなかった5例でも80.0% (4例) が総合要約スコアの7点以上の改善を認めた。

以上より、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) と比較して症例数は限られるものの、主要評価項目及び主な副次評価項目における結果は、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) と同様であった。

表 29 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (3001 試験、有効性解析対象集団)

本薬群 (19 例) (観察期間中央値 11.9 カ月)	
主要評価項目	
NIH Consensus Development Project Criteria (2014) に基づく全奏効率 (CR 及び PR の被験者の割合) [95%信頼区間] ^{a)}	73.7 [48.8, 90.9] % (14 例)
主な副次評価項目	
奏効持続期間 ^{b)} の中央値 (範囲)	NE (1.0~11.0+カ月)
奏効を達成した被験者における 20 週以上奏効が持続した被験者の割合 [95%信頼区間]	71.4 [41.9, 91.6] % (10/14 例)
25 週時点の奏効率 [95%信頼区間]	52.6 [28.9, 75.6] % (10 例)
37 週時点の奏効率 [95%信頼区間]	47.4 [24.4, 71.1] % (9 例)
Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの7点以上の低下が認められた被験者の割合 [95%信頼区間]	42.1 [20.3, 66.5] % (8 例)

+ : 打ち切り例

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) 死亡又は cGVHD の病態進行のいずれか早い方のイベントが発生するまでの期間

機構は、以下のように考える。

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) において、主要評価項目を「全奏効率」としたことで、主要評価項目における閾値奏効率を25%と設定したことに特段の問題はないと考える。また、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) において、いずれも主要評価項目で事前に設定した閾値を達成したこと、主な副次評価項目で主要評価項目を支持する結果がそれぞれ得られていることから、本薬のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する有効性は示唆された。

7.R.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) の有効性評価について、年齢別 (65 歳以上又は 65 歳未満) 及び性別での部分集団解析を実施した (表 30)。65 歳以上の集団は症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、特定の集団において明らかに有効性が減弱することは確認されなかった。

表 30 全奏効率の部分集団解析 (1129 試験、有効性解析対象集団)

背景因子	区分	例数 (例)	全奏効率 [95%信頼区間] (%)
	全体	42	69.0 [52.9, 82.4]
性	男性	22	81.8 [59.7, 94.8]
	女性	20	55.0 [31.5, 76.9]
年齢	65 歳未満	35	74.3 [56.7, 87.5]
	65 歳以上	7	42.9 [9.9, 81.6]

国内第 III 相試験（3001 試験）の有効性評価について、年齢別（中央値〈40 歳〉⁶⁰⁾ 以上又は中央値未満）での部分集団解析を実施した（表 31）。症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、両集団の全奏効率の 95%信頼区間は全体の奏効率（73.7%）を含んで重なっており、両集団の有効性に大きな差は認められなかった。

表 31 全奏効率の部分集団解析（3001 試験、有効性解析対象集団）

背景因子	区分	例数（例）	全奏効率 [95%信頼区間] (%)
	全体	19	73.7 [48.8, 90.9]
年齢	40 歳未満	9	55.6 [21.2, 86.3]
	40 歳以上	10	90.0 [55.5, 99.7]

なお、国内第 III 相試験（3001 試験）には、15 歳未満の被験者（1 例）が 1 例組み入れられ、Week 5 及び Week 13 に奏効が評価され、各臓器（皮膚、肺）及び cGVHD 全体の奏効評価結果はそれぞれ安定（SD）であった。

機構は、海外 I/II 相試験（1129 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）のいずれも各部分集団の症例数が少なく結果の解釈に限界はあるものの、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向はないことを確認した。また、有効性評価の対象となった小児被験者は 1 例であり、本薬による cGVHD の改善は認められなかったものの、cGVHD の進行が認められなかったことを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は、海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）の症例数は限られていることから、安全性の評価においては、12 歳以上 22 歳未満の cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（1146 試験）のパート B 及び未治療の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1140 試験）についても確認した。以下の 7.R.3.1～7.R.3.4 の検討の結果、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬の使用が適切と判断される症例に投与されることを前提として、造血幹細胞移植後の cGVHD に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、出血関連事象、過敏症、感染症、血球減少症、二次性悪性腫瘍等については、製販後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 有害事象の概要

申請者は、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する本薬の安全性について、以下のよう

に説明した。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）、国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 I/II 相試験（1146 試験）における本薬の有害事象の概要は表 32 のとおりであった。ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験（3001 試験）は、海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び海外第 I/II 相試験（1146 試験）と比較し、本薬投与による有害事象の発現状況及び発現割合は概ね同様であった（7.1 表 13、7.2 表 17 及び 7.3 表 21 参照）。また、未治療 cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1140 試験）において、プラセボ群と本薬群の有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった（表 33）。

⁶⁰⁾ 国内第 III 相試験（3001 試験）では 65 歳以上の被験者の組入れはなかった。

表 32 ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要
(1129 試験、1146 試験及び 3001 試験、安全性解析対象集団)

	1129 試験 (42 例)	3001 試験 (19 例)	1146 試験 (18 例)
観察期間 中央値 (カ月)	25.6	11.9	4.98
有害事象	100 (42)	100 (19)	100 (18)
副作用	83.3 (35)	78.9 (15)	66.7 (12)
死亡	4.8 (2)	15.8 (3)	0
死亡に至った副作用	2.4 (1)	10.5 (2)	0
Grade 3 以上の有害事象	76.2 (32)	78.9 (15)	61.1 (11)
Grade 3 以上の副作用	45.2 (19)	52.6 (10)	27.8 (5)
重篤な有害事象	52.4 (22)	57.9 (11)	61.1 (11)
重篤な副作用	26.2 (11)	42.1 (8)	27.8 (5)
投与中止に至った有害事象	42.9 (18)	15.8 (3)	11.1 (2)
減量に至った有害事象	33.3 (14)	10.5 (2)	22.2 (4)

発現割合% (例数)

表 33 未治療の cGVHD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (1140 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)
観察期間 中央値 (カ月)	18.4	19.8
有害事象	99.0 (95)	98.9 (93)
副作用	60.4 (58)	70.2 (66)
死亡	6.3 (6)	9.6 (9)
死亡に至った副作用	2.1 (2)	6.4 (6)
Grade 3 以上の有害事象	66.7 (64)	62.8 (59)
Grade 3 以上の副作用	29.2 (28)	34.0 (32)
重篤な有害事象	47.9 (46)	46.8 (44)
重篤な副作用	19.8 (19)	25.5 (24)
投与中止に至った有害事象	22.9 (22)	22.3 (21)
減量に至った有害事象	13.5 (13)	9.6 (9)

発現割合% (例数)

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び海外第 I/II 相試験 (1146 試験) に比べ国内第 III 相試験 (3001 試験) において死亡及び重篤な副作用の発現割合が高い傾向が認められた点については、以下のように考える。

各試験の安全性の結果に影響を及ぼす可能性のある要因を検討したところ、国内第 III 相試験 (3001 試験) に組み入れられた被験者は cGVHD の罹患期間 (中央値) が長く (3001 試験: 21.4 か月、1129 試験: 13.7 か月、1146 試験: 16.1 か月、以下同順)、本剤の投与期間 (中央値) が長かった (9.6 か月、4.4 か月、2.7 か月)。また、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) と比較して、国内第 III 相試験 (3001 試験) に組み入れられた被験者は、ステロイド抵抗性 cGVHD 患者の割合が高く (3001 試験: 47.4%、1129 試験: 33.3%、以下同順)、他の免疫抑制剤を使用していた被験者の割合が高かった (68.4%、52.4%)。各試験間の比較には限界はあるものの、本薬の投与期間の長さや被験者背景の違いが安全性の試験結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。

なお、国内第 III 相試験 (3001 試験) で認められた死亡に至った有害事象 3 例のうち、多臓器不全症候群及び真菌性肺炎については感染症に関連する事象であり、本薬の関与に加え、免疫抑制療法に関与が考えられ、くも膜下出血については本薬との因果関係が否定された。また、国内第 III 相試験 (3001 試験) で 2 例以上に認められた重篤な有害事象や Grade 3 以上の有害事象である肺炎、蜂巣炎、口内炎及び血小板減少症は本薬の既知の副作用であり、cGVHD に伴う症状に含まれる事象である。以上の情報から、国内第 III 相試験 (3001 試験) の安全性プロファイルは本薬の既承認の効能・効果に係る安全性プロファイルと同様であり、現行の添付文書における注意喚起を遵守することで対処可能であると考えられる。

また、国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、プラセボ群に対し本薬群で死亡に至った有害事象、副作用及び重篤な副作用の発現割合が高い傾向が認められた点については、以下のように考える。

本薬群で認められた死亡に至った有害事象の多くは感染症であった（7.4 参照）。感染症は本薬の既知の副作用であり、cGVHD の影響も考えられること、治験期間全体でみると感染症による死亡例数はプラセボ群 5 例及び本薬群 6 例で同程度であったことから、プラセボ群と比較して本薬群で臨床的に問題となるような死亡リスクの増大はない。

本薬群で 5%以上に認められた副作用のうち、鼻出血及び血小板数減少はプラセボ群よりも本薬群で 3%以上発現割合が高かったが、出血及び骨髄抑制は本薬の既知のリスクである。その他の副作用の多くは、プラセボ群においても発現割合が同程度であった（7.4 表 25）。

重篤な副作用のうち、プラセボ群と比較して本薬群で 2%以上発現割合が高かった事象として、血尿、肺炎、敗血症性ショック及び失神（各 2 例）が認められた。失神の 2 例について、転帰は回復であった。出血及び感染症は本薬の既知のリスクである。以上の情報から、国際共同第 III 相試験（1140 試験）で得られた安全性プロファイルについても、安全性上の新たな懸念はなく、現行の添付文書における注意喚起を遵守することで対処可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

cGVHD 患者における本薬の安全性について、海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び海外第 I/II 相試験（1146 試験）に比べ国内第 III 相試験（3001 試験）において死亡例及び重篤な副作用の発現割合が高い傾向が認められた。いずれの試験も被験者数が少なく、明確に結論付けることが困難であるものの、申請者の説明は一定の理解が可能であり、認められた事象について、本薬の既知の副作用又は原疾患の症状に含まれる事象であることを確認した。また、各試験において死亡に至った有害事象はそれぞれ異なること、本薬による副作用とされた事象は国際共同第 III 相試験（1140 試験）における心停止及び死亡を除き、すべて感染症に係る事象であったことを確認した（7.1～7.4 参照）。国際共同第 III 相試験（1140 試験）でプラセボ群と比較し本薬群で発現状況が高い傾向が認められる死亡に至った有害事象、副作用及び重篤な副作用についても、申請者の説明に特段問題はない。以上より、本薬を cGVHD 患者に投与した場合の安全性については、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師が、現行の添付文書における注意喚起に基づき使用することを前提として、許容可能と判断する。

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について以下のように説明した。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び国内第 III 相試験（3001 試験）において、最終解析までの時期別の有害事象の発現割合は表 34 及び表 35 のとおりであり、投与期間の長期化に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

表 34 時期別の有害事象の発現割合 (1129 試験 安全性解析対象集団)

	Day 1~90 (42 例)	Day 91~180 (23 例)	Day 181~270 (17 例)	Day 271~365 (14 例)	Day 366 以降 (12 例)	全期間 (42 例)
有害事象	95.2 (40)	82.6 (19)	58.8 (10)	64.3 (9)	75.0 (9)	100 (42)
副作用	76.2 (32)	56.5 (13)	47.1 (8)	42.9 (6)	66.7 (8)	83.3 (35)
死亡	4.8 (2)	0	0	0	0	4.8 (2)
重篤な有害事象	33.3 (14)	17.4 (4)	0	14.3 (2)	8.3 (1)	52.4 (22)
投与中止に至った有害事象	26.2 (11)	8.7 (2)	11.8 (2)	14.3 (2)	8.3 (1)	42.9 (18)
全期間に 20%以上に認められた有害事象						
疲労	42.9 (18)	21.7 (5)	11.8 (2)	0	25.0 (3)	50.0 (21)
下痢	23.8 (10)	21.7 (5)	5.9 (1)	0	25.0 (3)	40.5 (17)
筋痙攣	23.8 (10)	8.7 (2)	5.9 (1)	7.1 (1)	16.7 (2)	33.3 (14)
悪心	14.3 (6)	13.0 (3)	5.9 (1)	7.1 (1)	8.3 (1)	28.6 (12)
内出血発生の増加傾向	16.7 (7)	8.7 (2)	0	0	8.3 (1)	23.8 (10)

MedDRA/J ver.19.1
発現割合% (例数)

表 35 時期別の有害事象の発現割合 (3001 試験 安全性解析対象集団)

	Day 1~90 (19 例)	Day 91~180 (18 例)	Day 181~270 (16 例)	Day 271~365 (16 例)	Day 366 以降 (15 例)	全期間 (19 例)
有害事象	94.7 (18)	88.9 (16)	75.0 (12)	50.0 (8)	26.7 (4)	100 (19)
副作用	63.2 (12)	44.4 (8)	31.3 (5)	25.0 (4)	13.3 (2)	78.9 (15)
死亡	5.3 (1)	11.1 (2)	0	0	0	15.8 (3)
重篤な有害事象	26.3 (5)	22.2 (4)	18.8 (3)	25.0 (4)	13.3 (2)	57.9 (11)
投与中止に至った有害事象	5.3 (1)	11.1 (2)	0	0	0	15.8 (3)
全期間に 20%以上に認められた有害事象						
肺炎	21.1 (4)	11.1 (2)	12.5 (2)	6.3 (1)	0	36.8 (7)
口内炎	36.8 (7)	16.7 (3)	0	0	0	36.8 (7)
上気道感染	10.5 (2)	16.7 (3)	6.3 (1)	6.3 (1)	6.7 (1)	31.6 (6)
蜂巣炎	0	5.6 (1)	12.5 (2)	18.8 (3)	13.3 (2)	26.3 (5)
血小板数減少	10.5 (2)	0	12.5 (2)	6.3 (1)	0	26.3 (5)
悪心	15.8 (3)	0	6.3 (1)	6.3 (1)	0	21.1 (4)

MedDRA/J ver.22.1
発現割合% (例数)

機構は、本薬の時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向はみられないことを確認した。

7.R.3.3 患者背景別の安全性について

申請者は本薬の患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) について、年齢別及び性別の有害事象発現状況を検討したが、65 歳以上の被験者が少なく、年齢別については結果の解釈は困難であった。性別による解析では、男性の方が女性より副作用とされた有害事象や本薬の投与中止に至る有害事象の発現が多かったが、重篤例や死亡例の発現割合は同様であった (表 36)。

表 36 患者背景別の有害事象発現割合 (1129 試験 安全性解析対象集団)

	本薬群 (42 例)	例数	有害事象全体	副作用	重篤例	死亡に至った有害事象	投与中止に至った有害事象
年齢	65歳以上	7	100 (7)	100 (7)	71.4 (5)	28.6 (2)	57.1 (4)
	65歳未満	35	100 (35)	74.3 (26)	48.6 (17)	0	34.3 (12)
性	男性	22	100 (22)	86.4 (19)	50.0 (11)	4.5 (1)	45.5 (10)
	女性	20	100 (20)	70.0 (14)	55.0 (11)	5.0 (1)	30.0 (6)

発現割合% (例数)

国内第 III 相試験 (3001 試験) について、年齢別 (中央値 (40 歳) 以上又は中央値未満) の有害事象発現状況を検討した (表 37)。40 歳未満の被験者に対し、40 歳以上の被験者では重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、重篤な副作用の発現割合はほぼ同程度 (40 歳以上の被験者:

40.0% (4例)、40歳未満の被験者：44.4% (4例))であった。各集団の例数が少なく比較には限界があるものの、両集団の安全性に明らかな違いは認められなかった。

表 37 患者背景別の有害事象発現割合 (3001 試験 安全性解析対象集団)

	本薬群 (19例)	例数	有害事象全体	副作用	重篤例	死亡に至った 有害事象	投与中止に至った 有害事象
年齢	40歳以上	10	100 (10)	80.0 (8)	70.0 (7)	20.0 (2)	20.0 (2)
	40歳未満	9	100 (9)	77.8 (7)	44.4 (4)	11.1 (1)	11.1 (1)

発現割合% (例数)

国内第 III 相試験 (3001 試験) に組み入れられた 16 歳未満の被験者 (1 歳) 1 例の安全性について、当該被験者は複数の併存疾患によりベースラインの臓器予備能が乏しかったことから、Grade 3 以上の重篤な有害事象を複数発現した。Day 101 に細気管支炎 (Grade 3)、Day 113 に糖尿病 (Grade 3)、Day 122 に高カリウム血症 (Grade 3) 及び Day 126 に肺炎 (Grade 4) が報告され、脾臓梗塞による腹痛のため Day 120 に治験薬投与を中断した後、Day 129 に多臓器能不全症候群 (Grade 4) が報告され、Day 135 に多臓器機能不全症候群で死亡した。本薬との因果関係について、糖尿病及び高カリウム血症は因果関係なし、そのほかの事象については因果関係ありと判断された。

海外第 I/II 相試験 (1146 試験) について、年齢別 (中央値 (16 歳) 以上又は中央値未満) の有害事象発現状況を検討した (表 38)。各集団の例数が少なく比較には限界があるものの、両集団の安全性に明らかな違いは認められなかった。

表 38 患者背景別の有害事象発現割合 (1146 試験 安全性解析対象集団)

	本薬群 (18例)	例数	有害事象全体	副作用	重篤例	死亡に至った 有害事象	投与中止に至った 有害事象
年齢	16歳以上	11	100 (11)	63.6 (7)	54.5 (6)	0	18.2 (2)
	16歳未満	7	100 (7)	71.4 (5)	71.4 (5)	0	0

発現割合% (例数)

国際共同第 III 相試験 (1140 試験) の安全性解析対象集団について、年齢、性、人種、ベースライン時の cGVHD 重症度、ベースライン時の肝障害の有無及びベースライン時の腎障害 (クレアチニンクリアランス) 別の有害事象発現割合を評価した (表 39)。いずれの部分集団においても有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

表 39 患者背景別の有害事象発現割合 (1140 試験 安全性解析対象集団)

		プラセボ群 (96例)			本薬群 (94例)		
		例数	全 Grade	Grade 3以上	例数	全 Grade	Grade 3以上
年齢	65歳以上	18	100 (18)	83.3 (15)	16	100 (16)	62.5 (10)
	65歳未満	78	98.7 (77)	62.8 (49)	78	98.7 (77)	62.8 (49)
性	男性	64	98.4 (63)	67.2 (43)	61	98.4 (60)	63.9 (39)
	女性	32	100 (32)	65.6 (21)	33	100 (33)	60.6 (20)
人種	白人	57	100 (57)	66.7 (38)	46	100 (46)	65.2 (30)
	その他	39	97.4 (38)	66.7 (26)	48	97.9 (47)	60.4 (29)
cGVHD重症度	中等度	54	100 (54)	64.8 (35)	54	98.1 (53)	57.5 (31)
	重度	42	97.6 (41)	69.0 (29)	40	100 (40)	70.0 (28)
肝機能障害 ^{a)}	なし	50	98.0 (49)	70.0 (35)	51	98.0 (50)	62.8 (32)
	軽度	39	100 (39)	61.5 (24)	35	100 (35)	65.7 (23)
	中等度	2	100 (2)	100 (2)	4	100 (4)	50.0 (2)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	30以上60未満	12	100 (12)	75.0 (9)	13	100 (13)	76.9 (10)
	60以上	84	98.8 (83)	65.5 (55)	81	98.8 (80)	60.5 (49)

発現割合% (例数)

a) 米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group の肝機能分類⁶¹⁾に基づく。「なし」は総ビリルビン値及び AST がともに正常値上限以下、「軽度」は総ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍以下及び AST が正常値上限超 (ただし、総ビリルビン値が正常値上限超である場合、AST の条件はなし)、「中等度」は総ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍超 3.0 倍以下と定義

⁶¹⁾ 当該重症度分類は、Child-Pugh 分類に基づく重症度分類と概ね一致する。

国際共同第 III 相試験（1140 試験）の本薬群に組み入れられた 16 歳未満の被験者（1■歳及び 1■歳各 1 例）の安全性については次のとおりであった。1■歳被験者では、重篤な有害事象として気管支炎及び慢性気管支炎、Grade 3 以上の有害事象として気管支炎、慢性気管支炎、不安、低 γ グロブリン血症、低カリウム血症及び不眠症を認め、このうち不安及び不眠症は副作用とされた。本薬の投与は cGVHD の進行のため Day 479 に中止した。1■歳被験者では、重篤な有害事象として白血球数減少、肺水腫及び低 γ グロブリン血症がみられ、Grade 3 以上の有害事象として白血球数減少、緑内障、肺水腫及び腎機能障害がみられ、低 γ グロブリン血症のみが副作用とされた。本薬の投与は同意の撤回により Day 280 に中止した。

機構は、患者背景別の安全性について、以下のように考える。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）、国内第 III 相試験（3001 試験）、海外第 I/II 相試験（1146 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）について、特定の部分集団において本薬の安全性プロファイルに特段の問題は認められないことを確認した。また当該臨床試験 4 試験の投与対象のうち、低年齢の被験者（12 歳以上 16 歳未満）における安全性について、投与例数が少なくデータが限られるものの、全集団と大きく異なることはないことを確認した。ただし、当該患者に対する本薬の使用経験は極めて限定的であることから、製造販売後調査等で引き続き情報を収集する必要があると考える。

7.R.3.4 注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験成績、既承認効能・効果において検出された特に注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている注目すべき有害事象について、以下の検討を行った。

7.R.3.4.1 出血関連事象

慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第 III 相試験（PCYC-1112-CA 試験及び PCYC-1115-CA 試験）の併合解析結果において、対照群に比べ本薬群で出血関連事象の発現割合が高かった（対照群 13.6%、本薬群 48.5%）こと等、これまでに実施された本薬を投与した複数の臨床試験で出血関連事象⁶²⁾が安全性シグナルとして抽出されたことから、出血関連事象の発現状況について検討した。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）及び海外第 I/II 相試験（1146 試験）において、大出血事象を発現した被験者は認められなかった。

国内第 III 相試験（3001 試験）において、大出血事象は 15.8%（3/19 例；胃腸出血、外傷性出血及びくも膜下出血各 1 例）に認められた。胃腸出血は同一被験者で 2 回発現し、いずれも副作用と判断され、投与を一時中断した。転帰は回復であり、2 回目の回復後は本薬投与を 140 mg/日に減量⁶³⁾して再開した。外傷性出血は転倒に際して生じ、本薬投与は変更せず回復し、因果関係はありとされた。くも膜下出血は重篤かつ転帰は死亡であったが、本薬との関連は否定された。

国際共同第 III 相試験（1140 試験）において、大出血事象はプラセボ群 4.2%（4/96 例；胃腸出血 2 例並びに出血性膀胱炎、鼻出血、下部消化管出血及び不正子宮出血各 1 例）及び本薬群 3.2%（3/94 例；血

⁶²⁾ 医薬品規制用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の「出血」（検査用語を除く）を「出血関連事象」と定義された。また、「大出血事象」は以下のとおり定義された。

- ・ 治験薬投与後に発現した Grade 3 以上のあらゆる出血事象
- ・ 治験薬投与後に発現した Grade を問わない全ての重篤な出血事象
- ・ 治験薬投与後に発現した Grade を問わない全ての中枢神経系の出血／血腫

⁶³⁾ ポリコナゾールを併用したため有害事象発現前の段階で 280 mg/日であった

尿 2 例及びメレナ 1 例) であり、本薬群に認められたメレナの 1 例は副作用とされ本薬を休薬したが転帰は回復であった。血尿はいずれも副作用とされたが、本薬投与を継続した 1 例の転帰は未回復、投与中止とした 1 例の転帰は回復であった。

なお、海外第 I/II 相試験 (1129 試験)、国内第 III 相試験 (3001 試験)、海外第 I/II 相試験 (1146 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (1140 試験) における出血関連事象の発現割合は表 40 のとおりであった。

表 40 各試験における出血関連事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	1129 試験	3001 試験	1146 試験	1140 試験	
	本薬群 (42 例)	本薬群 (19 例)	本薬群 (18 例)	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)
出血事象全体	50.0 (21)	57.9 (11)	27.8 (5)	25.0 (24)	34.0 (32)
内出血発生の増加傾向	23.8 (10)	10.5 (2)	5.6 (1)	8.3 (8)	9.6 (9)
挫傷	11.9 (5)	5.3 (1)	5.6 (1)	4.2 (4)	9.6 (9)
鼻出血	4.8 (2)	15.8 (3)	5.6 (1)	3.1 (3)	7.4 (7)
痔出血	4.8 (2)	0	0	1.0 (1)	1.1 (1)
水疱性出血性口峡炎	4.8 (2)	0	0	0	1.1 (1)
斑状出血	4.8 (2)	0	0	1.0 (1)	0
点状出血	2.4 (1)	0	16.7 (3)	1.0 (1)	2.1 (2)
紫斑	0	15.8 (3)	0	0	1.1 (1)
皮下出血	0	10.5 (2)	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.19.1 (1129 試験)、ver.22.1 (3001 試験、1146 試験及び 1140 試験)

1129 試験、3001 試験若しくは 1146 試験で 2 例以上、又は 1140 試験で 5%以上にみられた事象

機構は、出血関連事象について以下のように考える。

他試験と比較すると国内第 III 相試験 (3001 試験) において出血関連事象全体の発現割合がやや高いものの、症例数も少なく結果の解釈には限界がある。また、国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、大出血事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であったものの、出血事象全体、挫傷、鼻出血の発現割合はプラセボ群に比べ本薬群で高かったことから、既承認効能・効果と同様に本薬投与により出血のリスクが増大する可能性は否定できない。したがって、cGVHD 患者に対しても、添付文書において出血に関する現行の情報提供及び注意喚起が必要と考える。その上で、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師が疾患の経過に留意しながら本薬を造血幹細胞移植後の cGVHD 患者に投与することは安全性上、許容可能であると考えられる。

7.R.3.4.2 過敏症

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) において、過敏症⁶⁴⁾ は 9.5% (4/42 例; 薬物過敏症 2 例、剥脱性皮膚炎、過敏症及び舌腫脹各 1 例) に認められた。また海外第 I/II 相試験 (1146 試験) において、過敏症は 5.6% (1/18 例; 薬物過敏症 1 例) に認められたが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、本薬の中止又は減量に至った過敏症は認められなかった。

国内第 III 相試験 (3001 試験) において、過敏症は 10.5% (2/19 例) に認められ、内訳はアナフィラキシー反応及び中毒性皮疹 1 例並びに薬疹 1 例であった。アナフィラキシー反応は Grade 3、中毒性皮疹は Grade 2 であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定され、用量を変更することなく回復した。薬疹は Grade 2 であり本薬との因果関係は否定され、用量変更なく回復した。

国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、過敏症はプラセボ群 5.2% (5/96 例) 及び本薬群 10.6% (10/94 例) に認められた。2 例以上で報告された事象は、プラセボ群では眼窩周囲浮腫 2.1% (2 例)、本薬群では薬物過敏症及び顔面浮腫各 2.1% (2 例) であり、Grade 3 以上の事象は本薬群の薬疹 1.1% (1

⁶⁴⁾ SMQ (狭域) の「過敏症」を部分的に修正した有害事象 (PT) に該当するものと定義

例)のみであったが、いずれもプラセボ又は本薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止や減量に至った被験者は認められなかった。

機構は、本薬による過敏症の発現状況を踏まえると、添付文書における現行の情報提供及び注意喚起で対応可能であり、新たな注意喚起を設定する必要はないと考える。

7.R.3.4.3 感染症

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) において、感染症⁶⁵⁾は 69.0% (29/42 例) に認められた。副作用とされた感染症は 35.7% (15 例) であり、このうち 2 例以上にみられたのは上気道感染 14.3% (6 例)、肺炎及び敗血症性ショック各 4.8% (2 例) であった。重篤な感染症のうち 2 例以上に認められたのは肺炎 14.3% (6 例)、蜂巣炎及び敗血症性ショック各 4.8% (2 例) であり、死亡に至った感染症は肺炎及び気管支肺炎アスペルギルス症 (各 1 例) であった。また、感染症のために本薬の投与を中止したのは 5 例 (肺炎 2 例、脳膿瘍、蜂巣炎及び敗血症性ショック各 1 例) であり、本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

海外第 I/II 相試験 (1146 試験) において、感染症は 77.8% (14/18 例) に認められた。副作用とされたのは 22.2% (4 例) であり、このうち 2 例以上に認められた副作用とされた感染症は下気道感染 11.1% (2 例) であった。死亡に至った感染症は認められなかったが、下気道感染の 1 例が本薬の投与中止に至り、別の下気道感染並びに爪囲炎及び真菌性気道感染各 1 例が本薬の減量に至った。

国内第 III 相試験 (3001 試験) において、感染症は 78.9% (15/19 例) に認められ、このうち副作用とされたのは 47.4% (9 例; 表 41) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 26.3% (5 例) 及び蜂巣炎 15.8% (3 例) であり、1 例が副作用とされた真菌性肺炎により死亡した。なお、本薬の投与中止又は減量に至った感染症の発現は認められなかった。

表 41 副作用とされた感染症 (3001 試験 安全性解析対象集団)

事象名	本薬投与例 (19 例)
肺炎	21.1 (4)
蜂巣炎	15.8 (3)
細気管支炎、上気道感染	10.5 (2)
帯状疱疹、膿痂疹、上咽頭炎、真菌性肺炎	5.3 (1)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

国際共同第 III 相試験 (1140 試験) における感染症の発現状況は表 42 のとおりであった。死亡に至った感染症の内訳はプラセボ群で敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、本薬群で肺炎、真菌性肺炎、気道感染、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち本薬群に認められた真菌性肺炎、気道感染、敗血症及び敗血症性ショックは副作用とされた。

⁶⁵⁾ SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象と定義

表 42 国際共同第 III 相試験における感染症の発現割合 (1140 試験 安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)
感染症全体	70.8 (68)	73.4 (69)
重篤な感染症	25.0 (24)	31.9 (30)
死亡に至った感染症	2.1 (2)	5.3 (5)
治験薬中止に至った感染症	2.1 (2)	10.6 (10)
本薬群の 5%以上にみられた感染症		
上気道感染	13.5 (13)	16.0 (15)
インフルエンザ	7.3 (7)	9.6 (9)
肺炎	8.3 (8)	7.4 (7)
上咽頭炎	9.4 (9)	6.4 (6)
爪囲炎	2.1 (2)	5.3 (5)
尿路感染	2.1 (2)	5.3 (5)
蜂巣炎	0	5.3 (5)
本薬群の 2%以上で副作用とされた感染症		
上気道感染	3.1 (3)	5.3 (5)
肺炎	4.2 (4)	2.1 (2)
爪囲炎	1.0 (1)	2.1 (2)
尿路感染	1.0 (1)	2.1 (2)
サイトメガロウイルス感染	1.0 (1)	2.1 (2)
口腔カンジダ症	1.0 (1)	2.1 (2)
サイトメガロウイルス血症	0	2.1 (2)
口腔ヘルペス	0	2.1 (2)
敗血症性ショック	0	2.1 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

機構は、感染症について以下のように考える。

他試験と比較すると国内第 III 相試験 (3001 試験) において感染症の発現割合が高いものの、症例数も少なく結果の解釈には限界がある。また、国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、感染症の発現割合がプラセボ群に比べ本薬群で高い傾向がみられ、本薬投与により cGVHD 患者においても感染症発症のリスクが増大する可能性は否定できない。したがって、cGVHD 患者に対しても、添付文書において感染症に関する現行の情報提供及び注意喚起が必要と考える。その上で、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師が疾患の経過に留意しながら本薬を造血幹細胞移植後の cGVHD 患者に投与することは安全性上、許容可能であると考えられる。

7.R.3.4.4 血球減少症

海外第 I/II 相試験 (1129 試験)、国内第 III 相試験 (3001 試験)、海外第 I/II 相試験 (1146 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (1140 試験) における血球減少症⁶⁶⁾ の発現状況は表 43 のとおりであった。

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) において重篤な血球減少症は貧血 1 例のみであり、本薬の中止や減量は行わず治療継続可能であった。

国内第 III 相試験 (3001 試験) において血球減少症は貧血を 1 例に認めたのみであり、非重篤かつ本薬の中止または減量を行わず治療継続可能であった。

海外第 I/II 相試験 (1146 試験) において重篤な血球減少症は認められなかった。

国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、血球減少症の発現割合は本薬群よりプラセボ群で高かった。Grade3 以上の血球減少症は本薬群の血小板減少症 8 例、貧血 3 例及び好中球減少症 2 例並びにプラセボ群の血小板減少症 7 例、貧血 5 例、好中球減少症 3 例及び発熱性好中球減少症 1 例であり、副作用とされたのは本薬群の血小板減少症 12 例及び貧血 2 例、プラセボ群の血小板減少症 10 例、貧血 6 例及び好中球減少症 3 例であり、このうち重篤とされたのはプラセボ群の貧血 1 例のみであった。治験薬の

⁶⁶⁾ 基本語 (PT) が好中球減少症、血小板減少症、貧血又は発熱性好中球減少症とされた事象と定義。

中止に至ったのはプラセボ群の血小板減少症 (Grade 3) 1 例、減量を行ったのはプラセボ群の貧血 (Grade 3) 及び血小板減少症 (Grade 3) 各 1 例であり、本薬群において本薬の中止や減量に至った血球減少症は認められなかった。

表 43 各試験における血球減少症の発現割合 (安全性解析対象集団)

	1129 試験	3001 試験	1146 試験	1140 試験	
	本薬群 (42 例)	本薬群 (19 例)	本薬群 (18 例)	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)
血小板減少症	4.8 (2)	0	0	15.6 (15)	19.1 (18)
貧血	9.5 (4)	5.3 (1)	5.6 (1)	12.5 (12)	4.3 (4)
好中球減少症	0	0	0	6.3 (6)	2.1 (2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1.0 (1)	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.19.1 (1129 試験)、ver.22.1 (3001 試験、1146 試験及び 1140 試験)

機構は、血球減少症について以下のように考える。

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした臨床試験では、いずれも症例数が少ないことに留意する必要があるものの、本薬群で重篤な血球減少症は認められておらず、未治療の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1140 試験) では、本薬群はプラセボ群に比べ血球減少症の発現頻度が低いことから、cGVHD 患者に対して、添付文書において血球減少症に関する現行の注意喚起を行うことで特段問題はない。

7.R.3.4.5 二次性悪性腫瘍

慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第 III 相試験 (PCYC-1112-CA 試験及び PCYC-1115-CA 試験) の併合解析結果において、本薬群では基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌の発現割合が対照群と比較して高く (対照群 2.8%、本薬群 6.1%)、製造販売後においても本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至る症例の報告があることから、cGVHD 患者における二次性悪性腫瘍⁶⁷⁾ の発現状況について検討した。

海外第 I/II 相試験 (1129 試験) において二次性悪性腫瘍は 7.1% (3/42 例) に認められ、内訳は結腸腺癌、及び扁平上皮癌 (肩部) 各 1 例、並びに基底細胞癌 (頬部及び頸部) 及び扁平上皮癌 (前額部) を合併した 1 例であった。結腸腺癌は本薬との関連は否定されたが本薬を中止し、転帰は未回復であった。扁平上皮癌 (肩部) は副作用の可能性ありとされたが本薬の中止及び減量を行わず、転帰は回復であった。また基底細胞癌及び扁平上皮癌を合併した例はいずれも本薬との関連を否定されたが本薬を休薬し、転帰は回復であった。

海外第 I/II 相試験 (1146 試験) において二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった。

国内第 III 相試験 (3001 試験) において、二次性悪性腫瘍の定義に該当する事象として良性腫瘍である化膿性肉芽腫 5.3% (1/19 例) を認めた。化膿性肉芽腫は非重篤とされ本薬の中止又は減量を行わず試験継続可能であった。

国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、本薬群では二次性悪性腫瘍の発現は認められず、プラセボ群の発現割合は 4.2% (4/96 例; 扁平上皮癌、膀胱癌、結腸癌及び大顆粒性リンパ球増多症各 1 例) であった。膀胱癌及び大顆粒性リンパ球増多症はプラセボの投与中止に至り、転帰は未回復であった。結腸癌は治験薬の減量を行い、転帰は回復であった。いずれの二次性悪性腫瘍も治験薬との関連は否定

⁶⁷⁾ SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 」 (グレードは問わない) に該当する有害事象と定義。1140 試験では、二次性悪性腫瘍として、有害事象収集期間中に新たに確認された固形がん、皮膚悪性疾患及び血液悪性疾患などの悪性疾患を評価した。

された。

機構は、各臨床試験における症例数が限られることに留意する必要があるものの、本薬を cGVHD 患者へ投与した場合に二次性悪性腫瘍の発現が増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.4.6 胃腸障害

海外第 I/II 相試験（1129 試験）、国内第 III 相試験（3001 試験）、海外第 I/II 相試験（1146 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）のいずれかの試験において 10%以上に認められた胃腸障害⁶⁸⁾は表 44 のとおりであった。

国内第 III 相試験（3001 試験）において、胃腸障害は 68.4%（13/19 例）に認められた。このうち副作用とされたのは 21.1%（4 例；口内炎 3 例、胃腸出血及び悪心各 1 例）であり、Grade 3 以上の胃腸障害は 3 例（口内炎 2 例及び胃腸出血 1 例）であった。口内炎 1 例は本薬投与を中止し、胃腸出血は本薬の減量に至った有害事象であった。

表 44 いずれかの試験で 10%以上にみられた胃腸障害の発現割合（安全性解析対象集団）

	1129 試験	3001 試験	1146 試験	1140 試験	
	本薬群 (42 例)	本薬群 (19 例)	本薬群 (18 例)	プラセボ群 (96 例)	本薬群 (94 例)
胃腸障害全体	90.5 (38)	68.4 (13)	83.3 (15)	52.1 (50)	55.3 (52)
下痢	40.5 (17)	15.8 (3)	22.2 (4)	14.6 (14)	17.0 (16)
悪心	28.6 (12)	21.1 (4)	22.2 (4)	12.5 (12)	11.7 (11)
便秘	11.9 (5)	15.8 (3)	0	14.6 (14)	7.4 (7)
嘔吐	11.9 (5)	10.5 (2)	11.1 (2)	8.3 (8)	17.0 (16)
口腔内潰瘍形成	11.9 (5)	0	5.6 (1)	0	3.2 (3)
腹痛	9.5 (4)	0	22.2 (4)	6.3 (6)	6.4 (6)
口内炎	7.1 (3)	36.8 (7)	22.2 (4)	4.2 (4)	2.1 (2)
上腹部痛	2.4 (1)	10.5 (2)	0	2.1 (2)	4.3 (4)
口腔粘膜紅斑	2.4 (1)	0	11.1 (2)	0	0

発現割合%（例数）

MedDRA/J ver.19.1（1129 試験）、ver.22.1（3001 試験、1146 試験及び 1140 試験）

機構は、以下のように判断した。

各試験において胃腸障害は多く認められ、一部は副作用と判断されたものの、重篤例は少なかったこと、国際共同第 III 相試験（1140 試験）において発現割合は本薬群とプラセボ群ではほぼ同等であったこと、及び cGVHD に伴う症状としても胃腸障害は認められることから、本薬による cGVHD の治療において胃腸障害が特段の問題とはならない。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

cGVHD は、同種造血幹細胞移植後の合併症として発現する重篤かつ致死的な疾患である。現時点において、本邦においては cGVHD に対する一次治療の標準療法はステロイド全身療法又はステロイドとカルシニューリン阻害剤の併用全身療法であるが、一次治療による治療効果が不十分で二次治療を必要とする患者に対する標準療法は確立されていない（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会）。cGVHD の発症には T 細胞だけでなく B 細胞の関与が示唆されており（Blood 2014; 123: 2108-15）、本薬は B 細胞の活性化に関与する BTK を阻害することから、既存の cGVHD 治療薬とは異なる作用機序で、cGVHD の二次治療における新たな選択肢になることが期待され

⁶⁸⁾ SOC の「胃腸障害」に分類される有害事象と定義

る。

ステロイド依存性又は抵抗性の造血幹細胞移植後の cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) において、それぞれ、主要評価項目である全奏効率の 95% 信頼区間の下限が事前に設定された 25% を上回ったことから、本薬の有効性が示された (7.R.2 参照)。また、安全性について、国内第 III 相試験 (3001 試験) に加え、海外第 I/II 相試験 (1129 試験)、海外第 I/II 相試験 (1146 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において、本薬の既知の安全性プロファイルと同様であり、臨床的に問題となる傾向は認められていないと考えた (7.R.3 参照)。

以上を踏まえ、本薬の申請効能・効果を「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」とした。

機構は、以下のように考える。

ステロイド依存性又は抵抗性の造血幹細胞移植後の cGVHD 患者を対象とした臨床試験において、本薬の有効性は示され (7.R.2 参照)、安全性は許容可能と考えられること (7.R.3 参照) から、本薬が造血幹細胞移植後の cGVHD の二次治療における新たな選択肢になり得ると考える。本薬の有効性は未治療の cGVHD 患者に対しては示されていないこと (7.4 参照) を踏まえると、本薬の効能・効果を申請効能・効果どおり、「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」とすることで差し支えないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の cGVHD に対する用法・用量について、以下のように説明した。

cGVHD 患者に対する本薬の用法・用量は、B 細胞腫瘍患者に対する本薬の用法・用量を参考に設定した。海外で承認されている B 細胞腫瘍に対する本薬の推奨用量は、慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫及び原発性マクログロブリン血症に対しては 420 mg/日、マントル細胞リンパ腫に対しては 560 mg/日である。ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に用量設定試験として実施された海外第 I/II 相試験 (1129 試験) の第 I 相パートでは、本薬で既知の副作用である感染症、胃腸症状及び発疹が cGVHD に伴う症状と重複する可能性を考慮し、本薬の開始用量は保守的に 420 mg/日を設定し、DLT が発現した場合には 280 mg/日又は 140 mg/日に減量することとした。第 I 相パートの結果、第 II 相パートの本薬の開始用量として 420 mg/日が選択され、主要評価項目として設定された全奏効率について有効性が確認され、安全性は許容可能であった (7.1 参照)。

これまでに実施された臨床試験において、日本人と外国人で薬物動態に差異は認められていないこと、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD の診断及び治療法は国内外で概ね同一であること等から、cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (3001 試験) の用法・用量は海外臨床試験と同一の用法・用量を設定することとし、海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 成績を踏まえ、国内第 III 相試験 (3001 試験) の開始用量は 420 mg/日とした。

国内第 III 相試験 (3001 試験)、海外第 I/II 相試験 (1146 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (1140 試験) では、副作用の重症度や発現回数等に応じて用量調節基準を設定した (表 16、表 20 及び表 23)。

国内第 III 相試験 (3001 試験) の結果、本薬の有効性は示され (7.R.2 参照)、安全性は許容可能と考えられること (7.R.3 参照) から、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対して、420 mg/日を推奨用量とした。なお、国内第 III 相試験 (3001 試験) に組み入れられた 1■歳の被験者においても、本薬投与により cGVHD の進行は認められず、16 歳未満の被験者の安全性はその他の年齢別の部分集団の安

全性と違いは認められていないことから（7.R.2.2 及び 7.R.3.3 参照）、12 歳以上 15 歳未満の小児についても成人と同様当該推奨用量で本薬を投与することは可能と考える。

国内第 III 相試験（3001 試験）で組み入れられた軽度の肝機能障害患者 2 例について、安全性に特段の問題はなかった。また、国際共同第 III 相試験（1140 試験）では、肝機能障害の程度別で有害事象の発現割合に差異は認められなかった（表 39）。したがって、現行の添付文書における、中等度以上の肝機能障害患者は禁忌とし、軽度の肝機能障害患者は減量を考慮するとの注意喚起を、cGVHD においても適用する。

副作用発現時の用量調節については、国内第 III 相試験（3001 試験）、海外第 I/II 相試験（1146 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）に準じ、慢性リンパ性白血病に対する本薬の用量調節と同一の基準を設定する。

CYP3A 阻害剤併用時の用量調節については、国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）に準じて設定する（6.R.1 参照）。

以上の検討を踏まえ、本薬の申請用法・用量を、以下のように設定し、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項において、副作用発現時及び CYP3A 阻害剤併用時の用量調節の目安を示すこととした。

<申請用法・用量>

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（3001 試験）で規定された用法・用量、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項で検討した結果に基づき、本薬の用法・用量を承認申請どおり設定することは差し支えない。添付文書の用法及び用量に関連する注意の項において、副作用発現時及び CYP3A 阻害剤併用時の用量調節の目安を示すことが必要である。また、肝機能障害に係る注意喚起について、本薬の既承認の効能・効果における安全対策と同様に、中等度以上の肝機能障害患者は禁忌とすること、軽度の肝機能障害患者については、添付文書における特定の背景を有する患者に関する注意の項で、減量を考慮し患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意するよう注意喚起することは妥当である。

7.R.6 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として造血幹細胞移植・細胞治療レジストリを基盤とした GVHD レジストリによる製造販売後データベース調査を計画している。

機構は、cGVHD 患者を対象とした臨床試験における日本人症例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において、以下の点を検討する必要があると考える。

- ・ 出血関連事象、過敏症、感染症、血球減少症及び二次性悪性腫瘍の発現状況
- ・ 12 歳以上の小児患者に対する安全性

以上の機構判断について、専門協議で議論したい。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2.2）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。

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、本品目の造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対する有効性は示され、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。本品目は造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、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3年8月16日

申請品目

[販売名]	イムブルビカカプセル 140 mg
[一般名]	イブルチニブ
[申請者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和3年1月13日

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

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) の試験成績から、ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対する有効性は示唆されたと考えるが、プラセボ対照試験である国際共同第 III 相試験 (1140 試験) において未治療の cGVHD 患者に対する有効性は検証されなかったことを踏まえると、本薬は cGVHD 治療において臨床的意義があると言えるのか。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験 (1140 試験) はステロイド等の治療を行っていない cGVHD 患者を対象とし、cGVHD の一次治療の位置付けで実施された臨床試験である。本邦において、cGVHD の一次治療としては、診療ガイドラインにおいてステロイド及びカルシニューリン阻害剤が標準的治療として推奨されている。一方、二次治療としては、現状、確立された治療法がなく、保険適用外の治療法を除くと一次治療と同じ薬剤から治療法が選択されているが、十分な有効性が得られている状況ではない。このような状況で、cGVHD の二次治療の位置付けで実施された海外第 I/II 相試験 (1129 試験) 及び国内第 III 相試験 (3001 試験) で本薬の有効性が示唆され、cGVHD の二次治療の選択肢が増えることは、臨床的に意義がある。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 本薬は cGVHD の治療薬として長期間にわたる投与が想定されるため、特に若年者に対する二次性悪性腫瘍について注意する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性検討事項に挙げられている二次性悪性腫瘍については、12歳以上の小児も含め、製造販売後調査等で引き続き検討する必要がある。また、専門委員からの指摘を踏まえ、本薬のcGVHDに対する使用について、小児を含めて漫然と投与が継続されることのないよう添付文書で新たに注意喚起することが必要である。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は専門委員から支持された。以上より、機構は、本薬の【効能・効果】は承認申請どおりとするとともに、<効能・効果に関連する注意>の項は新たに以下の注意喚起を追記することが適切と考えた。

【効能・効果】

- 1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
- 2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

<効能・効果に関連する注意>

<慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）>

未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「17.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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）>

「17.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。

（下線部追加）

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- 海外第I/II相試験（1129試験）結果から、第I相パートではDLTが認められなかったため、本薬の用量は420mgと設定されているが、例えば12歳程度の小児のcGVHD患者では著しい痩を呈して低体重となっていることが少なくないため、体重や栄養状態等による用量の調節を考慮すべきである。
- 国内第III相試験（3001試験）及び国際共同第III相試験（1140試験）では、cGVHD患者におけるCYP3A阻害作用を有する薬剤（ポリコナゾール及びポサコナゾール）と併用する場合の本薬の用量を海外第I/II相試験（1129試験）における薬物相互作用の検討結果を踏まえて設定されているが、一般的にCYP3A阻害作用の程度はポサコナゾールよりポリコナゾールが強いと考えられること等も踏まえて臨床試験におけるポリコナゾール併用時の本薬の用量を検討すべきであったと考える。cGVHD患者に対してポリコナゾール併用時の本薬の用量を280mgと規定すること

に安全性の懸念はないか、臨床試験成績を精査した上で、確認する必要がある。

機構は、本薬の体重等による用量調節について、以下のように考える。

cGVHD 患者を対象とした臨床試験において症例数が限られるものの、成人と比較して小児で臨床上問題となるような新たな安全性の懸念は認められていない。また、本薬の用法・用量は、既承認疾患と同様に「患者の状態により適宜減量する」こととされ、かつ用法・用量に関連する注意の項では副作用の発現状況に応じて用量調節するよう注意喚起がなされている。本薬が造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用される状況等も踏まえると、現時点では 12 歳以上の小児 cGVHD 患者に対する新たな注意喚起が必要な状況には至っていない。なお、今後、製造販売後調査において 12 歳以上の小児 cGVHD 患者における安全性についても情報収集される予定であるため、調査等により小児等において新たな安全性の懸念が生じた場合には、必要に応じて安全対策の要否を検討することが重要である。

また、機構は、CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合の本薬の用量について、以下のように考える。

海外第 I/II 相試験（1129 試験）において、本薬 420 mg 投与時の定常状態における本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、ポサコナゾール併用時と比較してポリコナゾール併用時に上昇する傾向であったが（ポサコナゾール併用時〈4 例〉：CYP3A 阻害剤非併用時と比較して C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍及び 2.1 倍に上昇、ポリコナゾール併用時〈5 例〉：CYP3A 阻害剤非併用時と比較して C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.5 倍及び 3.4 倍に上昇）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合等、併用抗真菌薬別の安全性に明らかな違いは認められなかった（6.R.1 参照）。また、PBPK モデル⁶⁹⁾ によるポリコナゾール又はポサコナゾール併用時の本薬の曝露量の上昇程度は、表 45 のとおりであった。PBPK モデルによるポリコナゾール又はポサコナゾールを併用時の本薬の曝露量の上昇程度は、海外第 I/II 相試験（1129 試験）で認められた増分よりも大きいことが考慮され、これ以降に実施された国内第 III 相試験（3001 試験）、国際共同第 III 相試験（1140 試験）及び海外第 I/II 相試験（1146 試験）における抗真菌薬併用時の本薬の用量は、海外第 I/II 相試験（1129 試験）で設定された 420 mg から減量し、ポリコナゾール併用時には 280 mg、ポサコナゾール併用時には 280 mg（ポサコナゾール低用量⁷⁰⁾ の場合）又は 140 mg（ポサコナゾール高用量⁷¹⁾ の場合）と設定された。

表 45 ポリコナゾール又はポサコナゾール併用時の本薬の AUC 及び C_{max} の幾何平均値比（推定値）

	本薬の AUC の幾何平均値の比	本薬の C_{max} の幾何平均値の比
ポリコナゾール 200 mg BID	6.4	5.9
ポサコナゾール 100 mg QD suspension	3.1	2.6
ポサコナゾール 100 mg BID suspension	4.4	3.5
ポサコナゾール 200 mg BID suspension	6.6	4.8
ポサコナゾール 200 mg TID suspension	8.2	5.6
ポサコナゾール 400 mg BID suspension	9.7	6.2
ポサコナゾール 300 mg QD delayed release tablet	8.3	5.6

第 III 相試験の結果、国内第 III 相試験（3001 試験）では本薬が投与された被験者 8/19 例、また国際共

⁶⁹⁾ ポサコナゾール又はポリコナゾールを併用したときの本薬 140 mg 単回投与後の血漿中濃度を 100 例の健康被験者について、非絶食下条件でシミュレーションし、非併用時と比較した。なお、用いた PBPK モデルについては、ポリコナゾール及びポサコナゾールそれぞれについて、一般的に CYP3A の基質であることが知られている薬剤（ミダゾラム等）との相互作用の臨床試験結果が PBPK モデルで再現されていることが確認され、また、cGVHD 患者の population を用いた際のバリデーションが実施されている。

⁷⁰⁾ 懸濁液剤 200 mg 1 日 2 回又は徐放錠 300 mg 1 日 1 回以下の用量

⁷¹⁾ 懸濁液剤 200 mg 1 日 2 回又は徐放錠 300 mg 1 日 1 回を超える用量

同第 III 相試験（1140 試験）では本薬が投与された被験者 25/94 例でポリコナゾールが併用（併用時の本薬の用量は 280 mg）され、いずれの試験においても、ポリコナゾール併用による新たな本薬の安全性の懸念は認められていない。同様に、海外第 I/II 相試験（PCYC-1146-IM 試験）では本薬が投与された被験者 1/18 例でポリコナゾールが併用（併用時の本薬の用量は 280 mg）され、ポリコナゾール併用による新たな本薬の安全性の懸念は認められていない。

海外では、本薬は 2017 年に米国で cGVHD に対して承認されて以降、現時点までに 29 の国で承認されており、ポリコナゾール併用時の本薬の用量は 280 mg と規定されているが、現時点までに得られている製造販売後の情報⁷²⁾からは、ポリコナゾール併用時に新たな安全性上の懸念は確認されていない。

また、一般的に cGVHD 患者は感染症の発現リスクが高く、本薬の cGVHD 患者を対象とした臨床試験における抗真菌薬の併用割合は、既承認の慢性リンパ性白血病患者やマントル細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験より高かった⁷³⁾ こと等から、日常診療においても cGVHD 患者では抗真菌薬の併用により感染症をコントロールして本薬投与を継続する方が比較的多いと想定され、cGVHD の治療上の観点からは併用中も臨床試験等で cGVHD に対する有効性が確認されている本薬の曝露量を維持することが重要である。したがって、現時点までにポリコナゾール併用時の本薬の用量を 280 mg とすることに安全性の観点で特段の懸念が認められていないこと等も踏まえると、cGVHD 患者におけるポリコナゾールと併用する際の本薬の用量を、国内第 III 相試験（3001 試験）及び国際共同第 III 相試験（1140 試験）の規定に準じて、本薬 280 mg を 1 日 1 回経口投与とすることは妥当である。加えて、製造販売後調査において、CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用した場合の本薬の用量と有害事象の発現状況を調査するとともに、ポリコナゾール併用時の本薬の用量が適応疾患で異なることや CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用時の本薬の用量に関して、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。

以上より、機構は、本薬の【用法・用量】は承認申請どおりとし、添付文書の＜用法・用量に関連する注意＞の項は、審査報告（2）に記載した「1.2 安全性について」に係る専門協議における議論等も踏まえ、以下のように記載整備するとともに、新たな注意喚起を設定することが適切と考えた。

【用法・用量】

1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

⁷²⁾ 本薬の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告及び定期的安全性最新報告（PBPER/PSUR、調査期間：2019 年 11 月 13 日から 2020 年 11 月 12 日）に基づく。当該 PBPER/PSUR には、海外で本薬が最初に承認された日（国際誕生日：2013 年 11 月 13 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれる。

⁷³⁾ 本薬の臨床試験の併合データにおいて、ボサコナゾール、フルコナゾール及びポリコナゾールを使用した被験者の割合は、慢性リンパ性白血病及びリンパ腫を含む B 細胞腫瘍患者（3,219 例）では、それぞれ 0.5%、4.8%及び 2.2%であったことに対し、cGVHD 患者（155 例）では、それぞれ 31.0%、29.0%及び 25.2%であった。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- Grade 3^{注)}以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420 mg	1日1回560 mg
2回	1日1回280 mg	1日1回420 mg
3回	1日1回140 mg	1日1回280 mg
4回	投与中止	

- ~~本剤と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。~~
- ~~ボリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。~~
- 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	ボリコナゾール	イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること。
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること。
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）	ボリコナゾール	イブルチニブとして280 mgを1日1回経口投与すること。
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること。

<慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫>

- 本剤と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。

<造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）>

- 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

(下線部追加、取消し線部削除)

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後調査について」の項に記載した製造販売後の検討事項は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 製造販売後調査において、使用実態下で本薬の減量等の用量調節を実施したか否かを調査する必要がある。

- 12歳以上の小児については、国内第Ⅲ相試験（3001試験）で1■歳の患児が1例検討されただけであることから、製造販売後調査において本薬の安全性及び効果を継続して情報収集し、解析する必要がある。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表46に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表47に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、造血幹細胞移植・細胞治療レジストリを基盤としたGVHDレジストリを用いて製造販売後データベース調査を行うことは受入れ可能と判断した。製造販売後調査において、審査報告（2）の「1.4 用法・用量について」に係る専門協議における議論等を踏まえ、本薬の用量調節及びその理由を確認できる調査項目並びに本薬の有効性を確認できる調査項目の設定を検討すること、12歳以上の小児を一定数以上組み入れることを申請者に指示した。

なお、製造販売後データベース調査の実実施計画等、製造販売後調査計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表46 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"> 出血 骨髄抑制 感染症 不整脈 過敏症 腫瘍崩壊症候群 眼障害 肝不全、肝機能障害 間質性肺疾患 二次性悪性腫瘍 CYP3A阻害剤との薬物相互作用 肝機能障害患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> 白血球症 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（再発又は難治性の CLL/SLL 患者） 使用実態下における有効性（再発又は難治性の MCL 患者） 		

（既存の RMP から変更なし）

表47 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（cGVHD） 特定使用成績調査（再発又は難治性 CLL/SLL） 特定使用成績調査（再発又は難治性 MCL） 製造販売後データベース調査（cGVHD） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（cGVHD） 医療従事者向け資材の作成及び提供

（下線部追加）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、再審査期間について、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

- 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

[用法・用量]

1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aGVHD	Acute Graft vs. Host Disease	急性移植片対宿主病
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
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
cGVHD	Chronic Graft vs. Host Disease	慢性移植片対宿主病
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
GVHD	Graft vs. Host Disease	移植片対宿主病
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PD	Progressive disease	進行
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
SD	Stable disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1129 試験	—	ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 及び 5.3.5.2.1-2 : 試験番号 PCYC-1129-CA)
1140 試験	—	未治療の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 PCYC-1140-IM)
1146 試験	—	cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 試験番号 PCYC-1146-IM)
3001 試験	—	ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 試験番号 54179060GVH3001)
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	イブルチニブ