目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
allo-HSCT	同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
cGVHD	慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease）
CI	カルシニューリン・インヒビター（calcineurin inhibitor）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
ITK	インターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（interleukin-2-inducible T-cell kinase）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MZL	辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma）
NIH	National Institutes of Health
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）
WM	原発性マクログロブリン血症（Waldenström's macroglobulinemia）

2.2 緒言

イブルチニブは，Janssen Research & Development LLC と Pharmacyclics LLC（an AbbVie company）が共同開発しているファーストインクラスの強力な低分子経口ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬であり，インターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）も共有結合により不可逆的に阻害する。

イブルチニブは抗悪性腫瘍薬として慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL），マントル細胞リンパ腫（MCL），濾胞性リンパ腫，辺縁帯リンパ腫（MZL），原発性マクログロブリン血症（WM）等の B 細胞腫瘍患者を主な対象として国内外で広く開発が行われており，CLL/SLL，MCL，MZL，WM 等を適応として，米国及び欧州を含む約 100 カ国で承認を取得している。国内では，「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トル細胞リンパ腫」の適応に対して製造販売承認を取得している。

慢性移植片対宿主病（cGVHD）は，同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）後の合併症として発現する疾患であり，自己免疫疾患に類似した臨床徴候と症状を示し，ほぼ全ての組織に影響を及ぼす可能性がある。Allo-HSCT により移植の原因となった疾患が治癒する可能性がある一方で，cGVHD は重篤かつ致死的な疾患である[1) 2) 3) 4)]。

cGVHD の病態研究や新薬開発のための臨床試験を実施する上で，統一された診断及び重症度分類，奏効評価の基準が存在していなかったことが長年の課題であった[5)]。この課題を解決するため，2005 年に National Institutes of Health（NIH）のワーキンググループ（NIH Consensus Development Project）により cGVHD の診断及び重症度分類の基準，奏効評価，臨床試験デザイン等に関する提言が示され（NIH Consensus Development Project Criteria），2014 年に改訂された[6) 7)]。

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・インヒビター（CI）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[8)]。国内で cGVHD に対して承認されている薬剤はステロイドと CI のみであるため，二次治療では，一次治療で使用されたステロイド又はステロイドと CI の併用の継続使用及び保険適用外の治療法という限られた治療選択肢の中で治療が行われている。加えて，長期にわたるステロイド投与による副作用も大きな問題となる。このため，二次治療において，有効性及び安全性が確立され，かつステロイドの減量が期待できるような新規の治療法が強く求められている。

cGVHD の発症機序は極めて多様と考えられ完全には明らかになっていないが，近年の報告から，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いる[9) 10) 11) 12)]。イブルチニブは，B 細胞の活性化に関与する BTK 及び T 細胞の活性化に関与する ITK の両方を阻害することから，cGVHD の発症機序に重要な B 細胞及び T 細胞の両方に作用する可能性があり，複数の cGVHD 動物モデルを用いた非臨床試験においてイブルチニブ投与による cGVHD の予防及び治療効果が認められている[13) 14)]。これらのことから，cGVHD に対する新規作用機序を有する治療薬としてイブルチニブの臨床開発が進められてきた。

海外では，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした第 Ib/II 相試験（PCYC-1129-CA 試験，以下 1129 試験）の結果，NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づくイブルチニブの臨床的有用性が示され，米国において 2016 年 6 月に orphan drug 及び

breakthrough therapy の指定を受け，2017 年 8 月に 1 種類以上の全身治療が効果不十分な成人 cGVHD 患者の治療薬として承認された。2020 年 12 月現在，cGVHD の二次治療に対する適応については 29 カ国で承認されている。

国内では，1129 試験の結果を踏まえ，青年期（12～17 歳）を含むステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象とした第 III 相試験（54179060GVH3001 試験，以下 GVH3001 試験）を実施中である。GVH3001 試験の主要解析の結果，日本人患者でも 1129 試験と同様に，NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づくイブルチニブの臨床的有用性が示された。

さらに海外において，1～21 歳の未治療又は 1 種類以上の全身治療で効果不十分な cGVHD 患者を対象とした第 I/II 相試験（PCYC-1146-IM 試験，以下 1146 試験）を実施中である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 1146 試験に登録された 12～1[redacted] 歳の cGVHD 患者 18 例に関する薬物動態及び安全性の中間解析の結果，イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，成人に対するイブルチニブの既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性シグナルは特定されなかった。

以上のとおり，1129 試験，GVH3001 試験及び 1146 試験において，青年期を含むステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者に対するイブルチニブの臨床的有用性が確認されたことから，青年期を含む「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）」の効能・効果を追加することを目的として，医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）を行うこととした。

なお，未治療の cGVHD に対しては，12 歳以上の未治療の cGVHD 患者を対象にステロイド併用時のイブルチニブの有効性及び安全性を評価する国際共同試験（PCYC-1140-IM 試験，以下 1140 試験）を実施中であり日本も参加している。1140 試験は主要解析が完了し，一部の副次評価項目についてイブルチニブの有用性を示唆する傾向が認められたものの，有効性の主要目的は達成されなかった。1140 試験において，成人患者，青年期患者ともにステロイド併用時のイブルチニブの忍容性が示され，新たな安全性シグナルは認められていない。1140 試験で有効性の主要目的が達成されなかったことから，国内外において未治療の cGVHD に対する薬事承認申請の予定はない。本申請では 1140 試験の結果を参考資料とし，cGVHD 患者におけるイブルチニブの安全性及び申請用法・用量の適切性の検討に 1140 試験の安全性及び薬物動態の結果を用いた。

参考文献

1） Arai S, Jagasia M, Storer B, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. Blood. 2011 Oct;118(15):4242-9.

2） Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. Curr Opin Hematol. 2006 Nov;13(6):426-35.

3） Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2003 Apr;9(4):215-33.

4） Pidala J, Kim J, Anasetti C, et al. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality. Haematologica. 2011 Nov;96(11):1678-84.

5） Pavletic SZ, Vogelsang GB. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Dec;11(12):943-4.

6） Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):387-8.

7） Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):389-401.

8） 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD（第 4 版）. 平成 30 年 4 月 10 日. http://www.jshct.com/guideline/pdf/01_02_gvhd_ver04.pdf Accessed 24 Jun 2020.

9） Allen JL, Tata PV, Fore MS, et al. Increased BCR responsiveness in B cells from patients with chronic GVHD. Blood. 2014 Mar 27;123(13):2108-15.

10） Flynn R, Du J, Veenstra RG, et al. Increased T follicular helper cells and germinal center B cells are required for cGVHD and bronchiolitis obliterans. Blood. 2014 Jun 19;123(25):3988-98.

11） Johnston HF, Xu Y, Racine JJ, et al. Administration of anti-CD20 mAb is highly effective in preventing but ineffective in treating chronic graft-versus-host disease while preserving strong graft-versus-leukemia effects. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Aug;20(8):1089-103.

12） Sarantopoulos S, Blazar BR, Cutler C, et al. B cells in chronic graft-versus-host disease, Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jan; 21(1): 16-23.

13） Schutt SD, Fu J, Nguyen H, et al. Inhibition of BTK and ITK with ibrutinib is effective in the prevention of chronic graft-versus-host-disease in mice. PloS One. 2015 Sep 8;10(9):e0137641.

14） Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease. J Clin Invest. 2014 Nov:124(11):4867-76.