目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 cGVHD モデルにおける効果 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 6
2.4.5.1 本剤の特徴 6
2.4.6 参考文献 7

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
BAFF	B 細胞活性化因子（B cell activating factor）
BCR	B 細胞受容体（B cell receptor）
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）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
ITK	インターロイキン2誘導性T細胞キナーゼ （interleukin-2 inducible T-cell kinase）
NFAT	活性化 T 細胞核内因子（nuclear factor of activated T-cells）
NF-κB	核内因子κB（nuclear factor-kappa B）
Tg	トランスジェニック（transgenic）
Tg.rasH2	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic hemizygous

2.4.1　非臨床試験計画概略

イブルチニブ（PCI-32765，JNJ-54179060）はブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する強力な阻害作用を有する経口投与剤である。イブルチニブは，日本では成人の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対しては 420 mg（1 日 1 回経口投与），成人の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫に対しては 560 mg（1 日 1 回経口投与）の用法・用量で承認されている。

本申請は，イブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与することを用法・用量とする，成人及び 12 歳以上の小児における「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（cGVHD）（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の効能・効果の追加にかかる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

イブルチニブの既承認の効能・効果に対する薬理作用は，初回申請時に提出した資料に基づき評価済みである。本申請では，cGVHD マウスモデルを用いてイブルチニブの有効性を検討した公表論文を引用し，効力を裏付ける試験として評価した。

イブルチニブの一連の非臨床薬物動態試験成績については，初回承認申請時及び一部変更承認申請時に提出し，既に評価済みである。

イブルチニブの抗悪性腫瘍薬としての承認申請に必要な毒性試験，並びにラットを用いた 6 カ月間及びイヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験の成績は既に評価済みである。「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」［医薬品規制調和国際会議（ICH）S9 ガイドライン］に準拠して，初回承認申請時（平成 26 年 11 月）にがん原性試験は実施しなかったが，イブルチニブが前がん病変及び腫瘍性病変を引き起こす可能性について評価することを承認後対応として欧州医薬品庁と合意したため，トランスジェニック（Tg）マウスを用いたイブルチニブの 6 カ月間がん原性試験を実施した。がん原性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に準拠して実施した。がん原性試験の検討開始後，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イブルチニブとの関連が否定できない二次性悪性腫瘍が報告され，二次性悪性腫瘍を重要な特定されたリスクとしたことから，イブルチニブのがん原性に関する更なる検討は実施していない。なお，イブルチニブの添付文書では二次性悪性腫瘍に対して注意喚起している。

12 歳以上の小児への適応追加については，これまでに実施したラット及びイヌを用いたイブルチニブの 13 週間反復経口投与毒性試験［初回承認申請時（平成 26 年 11 月）CTD2.6.6.3.4 及び 2.6.6.3.9］において，ヒトの 12 歳に相当する [1)]，約 8 週齢（ラット）及び 6～7 カ月齢（イヌ）から投与を開始しており，イブルチニブの安全性が評価されている。そのため，「小児用医薬品開発の非臨床安全性試験に関するガイドライン」（ICH S11 ガイドライン）に基づき，新たに幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 cGVHD モデルにおける効果

複数のマウス cGVHD モデルでイブルチニブの効果が示された。T 細胞により誘導される強皮症 cGVHD モデルにおいて，イブルチニブは発症後の治療的投与により cGVHD の進行を抑制し，皮膚傷害を含む cGVHD スコアの改善及び無増悪生存期間の延長を示した【2.6.2.2.1.1】。また，全身多臓器発症 cGVHD モデルは，強い胚中心反応により B 細胞から持続的に産生されるアロ抗体が肝臓や肺に沈着することで肝線維化及び肺閉塞を発症するモデルであるが，イブルチニブは B 細胞応答の指標である胚中心反応，並びに肺及び肝臓における線維化，肺機能の悪化を抑制した【2.6.2.2.1.2】。また，イブルチニブの予防的投与による効果を検討した複数のマウス cGVHD モデルにおいてもイブルチニブの効果が確認された。これらのモデルでは，血清中の自己抗体産生，B 細胞の活性化及び増殖，並びに腎障害の抑制に伴い，生存期間の延長がみられた【2.6.2.2.1.3】。さらに，B6 マウスの移植モデルでは，野生型若しくは B 細胞欠損マウスからの骨髄移植に際し B 細胞の有無に関わらずイブルチニブが効果を示したことから【2.6.2.2.1.3】，B 細胞に加えて T 細胞に対するイブルチニブの作用が cGVHD に対する治療効果につながることが示唆された。

2.4.3 薬物動態試験

該当資料なし

2.4.4 毒性試験

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic hemizygous（Tg.rasH2）マウスを用いたイブルチニブ［0（溶媒），200，600 及び 2000 mg/kg/日］の 26 週間反復経口投与がん原性試験を実施した【2.6.6.2.1】。がん原性試験に用いる動物種として，遺伝毒性及び非遺伝毒性化合物のがん原性試験に汎用されている Tg.rasH2 マウスを選択した。CByB6F1 hybrid マウスを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験［一部変更承認申請時（平成 29 年 11 月）CTD2.6.6.3.1］において，2000 mg/kg/日の用量まで忍容性が認められたことから，2000 mg/kg/日を本試験の高用量に設定した。

イブルチニブ投与に起因する死亡はみられなかった。600 及び 2000 mg/kg/日投与群でそれぞれ 3 及び 4 例が死亡又は切迫屠殺され，2000 mg/kg/日投与群の死亡動物の 4 例中 1 例及び 600 mg/kg/日投与群の 3 例の死亡例又は切迫屠殺例では，腫瘍性病変（600 mg/kg/日投与群で雄 1 例の皮膚に血管肉腫，雌 1 例の頸部に血管肉腫及び雌 1 例の血液リンパ網内系組織にリンパ腫，並びに 2000 mg/kg/日投与群で雌 1 例の胃に扁平上皮癌）がみられた。いずれの腫瘍性病変も発生頻度は低く，公表文献[2)，3)，4)]又は試験実施施設の背景データの範囲内であり，用量依存性も認められなかった。イブルチニブ投与群の生存例においても，剖検及び病理組織学的検査でイブルチニブ投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。したがって，本試験ではイブルチニブにがん原性はみられなかった。

最高用量である 2000 mg/kg/日投与群におけるイブルチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は，ヒトにイブルチニブを 420 mg/日の用量で投与したときと

比較して，それぞれ雄で 3.5 倍及び雌で 5.4 倍，並びに雄で 5.4 倍及び雌で 8.7 倍であった。また，ヒト主要代謝物である M37，M21，M25 及び M34 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ヒトにイブルチニブを 560 mg/日の用量で投与したときと比較して，いずれも上回った（表 2.4-1 参照）。

表 2.4-1 マウスを用いたがん原性試験と定常状態におけるヒトの曝露量比較

種	投与量（mg/kg/日）	試験日	C_{max}（ng/mL）		C_{max} 曝露量比		AUC（ng·h/mL）		AUC 曝露量比	
			M	F	M	F	M	F	M	F
イブルチニブ										
ヒト[a]	7.0[b]	8 日	478		1		4036		1	
マウス[c]	200	26 週	1060	1450	2.2	3.0	3550	7410	0.9	1.8
	600		1140	2680	2.4	5.6	7950	25300	2.0	6.3
	2000		1660	2570	3.5	5.4	21900	35100	5.4	8.7
M37										
ヒト[a]	7.0[b]	8 日	203		1		2548		1	
マウス[c]	200	26 週	2810	2950	14	15	20200	29700	7.9	12
	600		4240	5090	21	25	44400	67800	17	27
	2000		5060	4550	25	22	77800	68200	31	27
M21										
ヒト[d]	9.3[b]	22 日	341		1		3170		1	
マウス[c]	200	26 週	1340	581	3.9	1.7	15200	7730	4.8	2.4
	600		344	733	1.0	2.1	4660	8370	1.5	2.6
	2000		721	1690	2.1	5.0	5840	11800	1.8	3.7
M25										
ヒト[d]	9.3[b]	22 日	267		1		1910		1	
マウス[c]	200	26 週	217	566	0.8	2.1	828	2570	0.4	1.3
	600		258	1000	1.0	3.7	1310	9390	0.7	4.9
	2000		459	1170	1.7	4.4	5440	17200	2.8	9.0
M34										
ヒト[d]	9.3[b]	22 日	205		1		1500		1	
マウス[c]	200	26 週	141	239	0.7	1.2	673	1540	0.4	1.0
	600		322	634	1.6	3.1	2020	5680	1.3	3.8
	2000		617	637	3.0	3.1	8570	8800	5.7	5.9

a GVH3001 試験（cGVHD 患者対象 420 mg/日，n=19）のデータ【5.3.5.2.2】
b 体重 60 kg として換算
c Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験のデータ
d PCI-32765FLR2002 試験（FLR 患者対象 560 mg/日，n=20）のデータ［一部変更承認申請時（平成 28 年 3 月）CTD2.6.4.5.1.5］

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　本剤の特徴

2.4.5.1.1　cGVHD に対するイブルチニブの作用機序

イブルチニブは BTK の活性部位に存在する 481 位システイン残基（Cys481）と共有結合し，0.39 nmol/L の IC_{50} 値で BTK 酵素活性を持続的に阻害する[5]［初回申請時（平成 26 年 11 月）CTD2.6.2.2.1.1］。正常 B 細胞及びほとんどの B 細胞性腫瘍の分化，維持及び増殖は，B 細胞上に発現する B 細胞受容体（BCR）からのシグナル伝達により調節されており[6,7,8]，このシグナル伝達経路において BTK は重要な役割を果たしている[9,10]。BCR への抗原の結合により BTK が活性化すると，核内因子 κB（NF-κB）や活性化 T 細胞核内因子（NFAT）が関連する転写調節などの下流シグナル伝達が開始される[11]。さらに，BTK は BCR だけでなく B 細胞活性化因子（BAFF）受容体を介したシグナル伝達の調節にも関与することが報告されている[12]。イブルチニブは，BTK に加えてインターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ（ITK）にも共有結合し，11.7 nmol/L の IC_{50} 値で阻害する［初回申請時（平成 26 年 11 月）CTD2.6.2.2.1.1］。ITK は NF-κB，NFAT 及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼのシグナル伝達を介して T 細胞を活性化する。

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[13,14,15,16]。B 細胞はアロ抗体の産生に加え，抗原提示，サイトカイン遊離や免疫調節機能といった抗体産生以外のプロセスにも関与している[17]。BCR を介したシグナルの活性化によって B 細胞は強力な抗原提示細胞となり，また，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[18]。cGVHD 患者では，メモリーB 細胞の相対的な増加，並びに B 細胞の生存に関わる BAFF 及びアロ抗体の増加が報告されている[19]。ITK は 2 型ヘルパーT 細胞の活性化に重要な役割を果たしており，炎症性サイトカインの産生を通じて B 細胞を活性化する可能性がある。また，ITK を介して活性化された T 細胞が正常組織に対する免疫応答を誘導し，cGVHD の発症に寄与する[20]。さらに，BTK 及び ITK 欠損マウスでは同種移植後に cGVHD を発症しないことからも[21]，cGVHD における BTK 及び ITK の重要性が示唆される。

イブルチニブは BTK 及び ITK に対する強い阻害作用を有することから，T 細胞及び B 細胞が発症に寄与する cGVHD に対する有用性が期待される。

2.4.5.1.2　マウスがん原性試験成績

Tg.rasH2 マウスにイブルチニブを 2000 mg/kg/日まで 26 週間反復経口投与したが，がん原性はみられなかった。最高用量におけるイブルチニブ及びヒト主要代謝物（M37，M21，M25 及び M34）の曝露量は，ヒトにイブルチニブを 420 又は 560 mg/日の用量で投与したときの各曝露量をいずれも上回った。

以上のことから，非臨床試験においてイブルチニブの薬理学的及び毒性学的特性を検討した結果，cGVHD 患者におけるイブルチニブの有用性が示唆される。

2.4.6 参考文献

1） Baldrick P. Developing drugs for pediatric use: a role for juvenile animal studies? Regul Toxicol Pharmacol. 2004;39:381-9.

2） Nambiar PR, et al. Spontaneous Tumor Incidence in rasH2 Mice: Review of Internal Data and Published Literature. Toxicol Pathol. 2012;40:614-23.

3） Kanno H, et al. Historical Background Data in CB6F1-Tg-*ras*H2 Mice and CB6F1-nonTg-*ras*H2 Mice Over a 26-Week Experimental Period. J Toxicol Pathol. 2003;16:267-74.

4） Takaoka M, et al. Interlaboratory Comparison of Short-Term Carcinogenicity Studies Using $CB6F_1$-*ras*H2 Transgenic Mice. Toxicol Pathol. 2003;31:191-9.

5） Pan Z, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. ChemMedChem. 2007;2(1):58-61.

6） Rui L, et al. Malignant pirates of the immune system. Nat Immunol. 2011;12(10):933-40.

7） Stevenson FK, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118(16):4313-20.

8） Ortolano S, et al. Roles for phosphoinositide 3-kinases, Bruton's tyrosine kinase, and Jun kinases in B lymphocyte chemotaxis and homing. Eur J Immunol. 2006;36(5):1285-95.

9） Wiestner A. Targeting B-Cell receptor signaling for anticancer therapy: the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib induces impressive responses in B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;31(1):128-30.

10） Buggy JJ, et al. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. Int Rev Immunol. 2012;31(2):119-32.

11） Mohamed AJ, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. Immunol Rev. 2009;228(1):58-73.

12） Shinners NP, et al. Bruton's tyrosine kinase mediates NF-kappa B activation and B cell survival by B cell-activating factor receptor of the TNF-R family. J Immunl. 2007;179(6):3872-80.

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

14） Allen JL, et al. Increased BCR responsiveness in B cells from patients with chronic GVHD. Blood. 2014;123(13):2108-15.

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

16） Johnston HF, 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;20(8):1089-103.

17） Ireland SJ, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. Autoimmunity. 2012;45(5):400-14.

18） Shimabukuro-Vornhagen A, et al. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. Blood. 2009;114(24):4919-27.

19） Sarantopoulos S, et al. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. Blood. 2009;113(16):3865-74.

20） Schutt SD, 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;10(9):e0137641.

21） Dubovsky JA, et al. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease. J Clin Invest. 2014;124(11):4867-76.