目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類 3
2.5.1.2 申請効能・効果及び用法・用量 3
2.5.1.3 cGVHDの臨床的／病態生理学的側面 3
2.5.1.4 cGVHDに対する治療の現状 5
2.5.1.5 臨床開発経緯 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 内因性要因の評価 16
2.5.3.2 外因性要因の評価 16
2.5.3.3 曝露量―反応関係 17
2.5.3.4 薬力学 17
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 試験対象集団 18
2.5.4.2 試験デザイン及び統計手法 20
2.5.4.3 主な有効性の結果の比較 21
2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係 25
2.5.4.5 長期投与時の有効性 27
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 29
2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法 30
2.5.5.3 有害事象 31
2.5.5.4 器官別の評価 34
2.5.5.5 臨床検査値及び他の安全性パラメータ 39
2.5.5.6 投与期間と有害事象の関連性，及び長期投与時の安全性 40
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性 40
2.5.5.8 世界における市販後使用経験 42
2.5.5.9 安全性の結論 42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.6.1 治療の背景 44
2.5.6.2 ベネフィット 44
2.5.6.3 リスク 45
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 46
2.5.7 参考文献 47

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）
ALP	アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time）
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）
CI	信頼区間（confidence interval）
CIBMTR	国際造血細胞移植データ登録機構（Center for International Blood and Marrow Transplant Research）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CR	完全奏効（complete response）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose limiting toxicity）
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	体外循環光療法（extracorporeal photopheresis）
GVHD	移植片対宿主病（graft versus host disease）
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）
ITT	Intent-to-treat
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
MMF	ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil）
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	National Institutes of Health
NRM	非再発死亡（non-relapse mortality）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically-based pharmacokinetic(s)）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PR	部分奏効（partial response）
PT	基本語（preferred term）
RP2D	第 II 相試験推奨用量（recommended Phase 2 dose）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類

イブルチニブは，ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）及びインターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）を阻害するファーストインクラスの強力な低分子経口 BTK 阻害薬である。慢性移植片対宿主病（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[1) 2) 3) 4)]。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[5) 6)]。

2.5.1.2　申請効能・効果及び用法・用量

本申請の効能・効果は，「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）」であり，用法・用量は「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。」である。

2.5.1.3　cGVHD の臨床的／病態生理学的側面

移植片対宿主病（GVHD）は複数の臓器に臨床症状を呈する疾患であり，同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）後の合併症として発現する。ドナーから移植された免疫細胞は，レシピエントの正常組織を「非自己」と認識し，免疫応答を開始する。GVHD は病理組織学的又は臨床徴候により急性 GVHD と cGVHD に分類される[7)]。cGVHD は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。高頻度に影響するのは皮膚，消化管，肝臓，肺，眼，及び筋骨格系であり，影響を受けた臓器では炎症や線維化が生じる。

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[8) 9) 10) 11)]。cGVHD は allo-HSCT 後の長期生存患者における非再発死亡（NRM）の主なリスク因子の一つであり[10)]，国際造血細胞移植データ登録機構（CIBMTR）の調査によると，cGVHD 患者の NRM は cGVHD 発症後 1 年時点で 21%，5 年時点では 31%と報告されている[12)]。また，cGVHD の重症度に応じて死亡リスクは上昇し[8) 11)]，海外の前向きコホート研究によると，重症患者における 2 年生存率は 62%，生存期間の中央値は 30 カ月と予後不良であった[8)]。長期生存できた場合でも，cGVHD は患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる[10) 13) 14) 15) 16)]。また，高用量のステロイドを含む cGVHD に対する治療は 2〜3 年（中央値）と長期間に及ぶため[17)]，長期間の高用量のステロイド投与による易感染性，高血圧，糖尿病，骨密度の低下，副腎皮質機能不全，白内障等の重大な副作用を発現する可能性がある[17) 18) 19)]。

cGVHD は allo-HSCT 後 30〜70%の患者に発症すると報告されており[20)]，日本造血細胞移植学会の GVHD ワーキンググループが日本造血細胞移植データセンターのデータベースを用いて実施した後方視的解析調査によると，2006 年から 2009 年までに allo-HSCT を受けた 4,818 例の調査における cGVHD の発症率は約 37%であった[21)]。cGVHD 発症のリスク因子にはホスト及びドナーが高齢であること，移植片として末梢血幹細胞を使用すること，ドナーが非血縁者又はヒト白血球抗原（HLA）不適合であること，急性 GVHD の既往等が含まれる[22)]。高齢者に対する同種

移植件数の増加，同種移植を受けた患者の長期生存及び末梢血幹細胞移植件数の増加により cGVHD の有病率は上昇している[23]。日本人の cGVHD 発症率は海外と比較して低いことが示唆されているが[24]，発症後の臓器侵襲の範囲及び程度や治療を要する期間は類似しており[24)25)26)]，病態に大きな差はないと考えられる。

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[27]。この課題を解決するため，2005 年に American Society for Blood and Marrow Transplantation（ASBMT），European Society for Blood and Marrow Transplantation（EBMT），CIBMTR からなる 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[28]。2014 年の改訂では，2005 年の提言における診断及び重症度，奏効評価の基本的な枠組みは変えず，2005 年以降の新たなエビデンスに基づき改良が加えられた。日本造血細胞移植学会のガイドラインでも，NIH Consensus Development Project Criteria の診断基準，重症度分類及び奏効評価基準を参照している[7]。

cGVHD の診断は，診断的徴候（他の検査結果や他の臓器病変がなくとも cGVHD と診断できる徴候）及び特徴的徴候（比較的特徴的ではあるものの，他の疾患との鑑別のために検査結果や他の臓器病変の存在を必要とする徴候）に基づいて行われる[7)20)]。皮膚，爪，頭皮及び体毛，口腔，眼球，生殖器，消化器，肺，並びに筋及び関節の病変の中から診断的徴候が最低一つ，あるいは生検や他の検査で支持される特徴的徴候が一つ以上あり他の疾患が除外された場合に，cGVHD と診断される。

cGVHD の重症度は，病変の存在する臓器又は部位の数と，各病変のスコア（0～3，0 は無症状，3 は高度障害）に基づいて軽症，中等症，重症に分類される[7)20)]。重症度の定義は下記のとおりである。

- 軽症：スコア 1 以下の病変が 1～2 臓器に存在し肺病変のスコアが 0 の場合
- 中等症：スコア 1 以下の病変が 3 臓器以上に存在する場合，スコア 2 の病変（肺を除く）が 1 臓器以上に存在する場合，又は肺病変のスコアが 1 の場合
- 重症：スコア 3 の病変が 1 臓器以上に存在する場合又は肺病変のスコアが 2 以上の場合

<u>小児患者の cGVHD の病態</u>

小児患者でも成人患者と同様に，cGVHD は allo-HSCT 後の NRM，晩期合併症の発症及び QOL 低下に大きく関わっており，移植後の長期生存患者における重大な問題である[29)30)]。CIBMTR のデータを用いた調査によると，小児 cGVHD 患者の NRM は cGVHD 発症後 1 年時点で 17%，5 年時点では 24%と報告されている[31]。小児患者における cGVHD の発症率（20～40%）は成人患者よりも低いが[32]，末梢血幹細胞及び非血縁者のドナーからの移植の増加に伴いその発症率は増加傾向にある[29)33)]。cGVHD の臨床症状は成人と小児で類似しており，最も一般的にみられるのは皮膚，眼，口腔，消化管，肝臓及び肺の症状である[29)32)33)]。これらの症状は小児患者の成長に影響を及ぼし，特に小児において cGVHD に伴う栄養不良及び体重減少は重要な問題となる[29)33)]。

近年の研究により，cGVHD の病態には T 細胞だけではなく B 細胞も関わっていることが明らかになってきており，小児がん研究グループによる小児の cGVHD 患者を対象としたバイオマーカーを検討する試験によって，B 細胞及び T 細胞の機能に影響する血漿中バイオマーカーが小児の cGVHD 患者でも高発現していることが報告されている[35)]。cGVHD の病態はまだ十分には解明されておらず，また小児の知見は限られるものの，小児 cGVHD のリスク因子，予後不良因子，全生存期間及び免疫抑制治療の必要期間は成人と類似している[25）29）31）33）]。また，NIH Consensus Development Project Criteria に基づく診断及び重症度分類は基本的に小児においても適応可能であることが示されている[36)]。以上から，成人と小児の cGVHD の病態に大きな差はないものと考えられるが，小児患者は成長過程にあること及び成人よりも長期の生存が期待されることから，小児患者における cGVHD の影響はより大きいと考えられる。

2.5.1.4　cGVHD に対する治療の現状

日本造血細胞移植学会のガイドライン[7)]において推奨されている cGVHD の治療は，全身療法として最初に行われる一次治療と抵抗性の場合の二次治療，及び局所療法，支持療法に分けられる。cGVHD が重症度分類で軽症の場合は原則として局所療法が選択される。中等症以上，又は軽症であっても筋膜障害など機能障害や肝障害を呈する場合，あるいは高リスク因子を有する場合は全身療法が適応となる。国内で cGVHD に対する適応で承認されている全身治療薬はステロイド及びシクロスポリンやタクロリムスといったカルシニューリン・インヒビター（CI）のみである。

Allo-HSCT 後，GVHD の予防として CI が一般的に投与されている。CI 減量中に cGVHD を発症した場合は CI の増量がまず試みられるが，CI の維持療法中に cGVHD を発症した場合や急速進行性の場合はステロイドが標準的に投与される。ステロイドの投与量は 1 mg/kg（プレドニゾロン換算，以下同様）が標準とされるが，症状や合併症の有無によって，医師の経験に基づきそれより少量での治療も行われている。このように cGVHD に対する一次治療の標準療法はステロイド又はステロイドと CI の併用であるが，一次治療で十分な治療効果が得られる患者は約半数程度にとどまっており，一次治療後 2 年以内に約 50～60%の患者で二次治療が必要となる[37)]。一次治療としてステロイド 1 mg/kg を 2 週間投与したにもかかわらず増悪する場合，あるいは 4～8 週間 0.5 mg/kg 以上のステロイドを継続したにもかかわらず改善しない場合（ステロイド抵抗性），又は症状再燃のため 0.5 mg/kg 未満に減量できない場合（ステロイド依存性）は二次治療の適応となる。また，長期にステロイドを 0.25 mg/kg 以下に減量できない場合（ステロイド依存性）は，二次治療によってステロイドの減量をはかることは妥当とされている。

二次治療において，標準的な治療法は確立されていない。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。国内のガイドラインには，欧米で使用されている二次治療として，ミコフェノール酸モフェチル（MMF），シロリムス，体外循環光療法（ECP），リツキシマブ，ペントスタチン，ステロイドパルス療法等が一定の効果を示すことが記載されているが，ステロイドを除き cGVHD に対する治療として国内では保険適用外である。このため二次治療では，一次治療で使用された薬剤（ステロイド又はステロイドと CI の併用）の継続使用及び上記に挙げたような保険適用外の治療という非常に限られた治療選択肢の中で治療が行われている。加えて，二次治療においても基本的にステロイドは継続されるため，一次治療よりもさらに長期間となるステロイド投与による副作用が大きな問題となる。これらの医療上の問題から，

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。

海外における cGVHD の治療

米国では 2017 年 8 月にイブルチニブが，NIH Consensus Development Project Criteria に基づき計画された第 Ib/II 相試験（PCYC-1129-CA 試験，以下 1129 試験）の結果を受け，1 種類以上の全身治療で効果不十分な cGVHD に対する治療薬として初めて承認を取得している。

米国の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Hematopoietic Cell Transplantation，Version 2；2020 年）[38] では，全ての cGVHD 患者に対して適切にデザインされた臨床試験への参加が推奨されている。そのほかに推奨されている cGVHD の治療を表 2.5.1-1 に示す。イブルチニブについては米国食品医薬品局（FDA）により承認されている旨が記載されている。

表 2.5.1-1 NCCN ガイドライン（Version 2；2020 年）で推奨されている cGVHD の治療

一次／二次治療	推奨グレード*	推奨されている治療
一次治療	2A	既に使用している免疫抑制剤の再開，継続又は増量及び／又はステロイド全身治療
二次治療	2A	以下の全身治療**のステロイドへの追加： アバタセプト，アレムツズマブ，CI，エタネルセプト，ECP，ヒドロキシクロロキン，イブルチニブ，イマチニブ，インターロイキン 2，低用量メトトレキサート，哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害薬（シロリムス），MMF，ペントスタチン，リツキシマブ，ルキソリチニブ

*推奨グレード：2A（比較的低レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）
**特定の治療を推奨するためのエビデンスは不十分であるが，NCCN 参加施設においてよく使用されている薬剤

欧州では現在までに cGVHD の適応で承認されている薬剤はない。EBMT による造血幹細胞移植及び細胞治療に関するガイドライン（The EBMT Handbook，2019 年）[32] では，ドイツ，オーストリア，スイスの合同グループが 2011 年に提唱した治療アルゴリズム [39] を更新した治療アルゴリズムが提唱されている。表 2.5.1-2 に推奨グレードが C-1 以上の治療を示す。イブルチニブについては，二次治療に対する FDA の承認薬である旨が記載されている。

表 2.5.1-2 The EBMT Handbook で推奨グレードが C-1 以上の cGVHD の治療

一次／二次治療	推奨グレード*	推奨されている治療
一次治療	A	ステロイド
	C-1	CI＋ステロイド，リツキシマブ＋ステロイド／CI
二次治療	B	ステロイド
	C-1	イブルチニブ，ECP，mTOR 阻害剤（シロリムス，エベロリムス），MMF，CI

*推奨グレード：A（常に使用するべきである），B（一般的に使用するべきである），C-1（適切である場合に使用する）

以上のとおり，欧米においても一次治療の基本はステロイド又はステロイドと CI の併用であり，二次治療の標準療法は確立されておらず，治療選択肢として MMF，mTOR 阻害剤，ECP，

イブルチニブ等が推奨されている。したがって，cGVHD の治療に関して，イブルチニブの二次治療における承認及びガイドラインへの反映の有無を除き，国内外の差はない。

海外のガイドラインで挙げられている代表的な二次治療とその治療成績を表 2.5.1-3 に示す。これらの大半が NIH Consensus Development Project Criteria に基づかない小規模の第 II 相試験又は後向き研究である。また，1998 年から 2013 年に報告された cGVHD の二次治療における 82 試験を対象としたメタアナリシスにおいて，これらの試験で報告された奏効評価にバイアスがあることが示され，NIH Consensus Development Project Criteria を用いることで奏効評価の適切性が改善したことが報告されている[40]。

表 2.5.1-3 cGVHD の二次治療の治療成績

治療	試験デザイン	例数	奏効率*	生存	主な有害事象[32) 38)]	文献
ECP	単施設，前向き	88	73%	5 年時点 65%	中心静脈カテーテルに関する感染症	41)
	第 II 相，ランダム化	95	8%（ECP 群），0%（対照群）**	-		42)
	5 つの前向き試験のシステマティックレビュー	87	64%	-		43)
mTOR 阻害薬（シロリムス）	第 II 相，単群	35	63%	2 年時点 41%	血栓性微小血管症（CI との併用時），高脂血症，血球減少症，腎障害，感染症	44)
	後向き	47	81%	3 年時点 57%		45)
MMF	後向き	24	75%	2 年時点 83%	消化器関連事象，ウイルス感染症，再発リスクの増加	46)
	第 II 相，単群	23	26%***	1 年時点 96%		47)
リツキシマブ	7 つの試験（前向き 3，後向き 4）のシステマティックレビュー	111	66%	-	投与部位反応，感染症	48)
ペントスタチン	第 II 相，単群	58	55%	2 年時点 70%	血球減少症，感染症，腎障害	49)
	後向き	18	56%	1 年時点 34%		50)

*NIH Consensus Development Project Criteria 以外の評価基準に基づく（文献 48 に含まれる一つの後向き研究及び文献 50 を除く）
**12 週時点でステロイド量の 50%以上の減少かつ Total Skin Score の 25%以上の改善を達成した被験者の割合，ECP 群：既存治療＋ECP，対照群：既存治療のみ
***36 カ月時点での症状消失及び全ての免疫抑制剤の中止の累積発現率

<u>小児患者の cGVHD の治療</u>

小児患者に対しては，成人を中心としたエビデンスに基づき，成人と同様の治療が行われている[29) 33)]。一次治療の標準療法はステロイド又はステロイドと CI の併用であり，二次治療の標準的な治療法は確立されていない。成人で使用されている MMF，ECP，ペントスタチン，ヒドロキシクロロキン，メトトレキサート，インターロイキン 2 等が小児患者においても検討され，一定の治療効果が認められているが[29) 33) 51)]，報告数は少なく，成人と同様，小児の cGVHD の治療選択肢は極めて限られている。小児患者の約 60%が 1 年以上の免疫抑制剤の治療を必要とし

ており[31]，ステロイドを含む免疫抑制治療は成人と同様に長期間継続される。小児患者の治療では，その後の長期生存及び成長への影響を考慮する必要がある。重度の関節拘縮，肺機能障害，角膜病変を伴う乾燥性角結膜炎，消化管病変による栄養障害等の cGVHD による身体的及び機能的な状態悪化は，しばしば持続的及び非可逆的であることから[30) 34)]，cGVHD 症状の早期からのコントロールは非常に重要である。また，cGVHD による臓器障害に加え，ステロイドを含む免疫抑制剤の長期投与による，糖尿病，骨粗鬆症，感染症等の副作用についても注意が必要である[34)]。小児におけるステロイドの長期使用による成長及び骨密度に対する影響は，治療中止後も持続することが知られており[33)]，ステロイドの減量のための局所治療や年齢に応じた補助療法の実施がより重要視されている[32)]。

以上から，小児患者においても，安全性プロファイルが良好であり，かつ cGVHD の持続的な症状改善及びステロイドを含む免疫抑制剤の減量を可能とする新規治療が強く求められている。cGVHD 及びその治療が小児患者の成長及び長期生存へ与える影響を考慮すると，そのニーズは成人患者よりさらに高いものと考えられる。

2.5.1.5　臨床開発経緯

2.5.1.5.1　国内外での臨床開発

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。国内においては，2016 年 3 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の適応で製造販売承認を取得し，同年 12 月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」，2018 年 7 月に未治療を含む「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の適応に対して承認を取得している。

cGVHD 患者を対象としたイブルチニブの臨床試験は，表 2.5.1-4 に示す 4 試験が国内外で実施されている。

表 2.5.1-4 cGVHD 患者を対象としたイブルチニブの臨床試験

試験番号	相	実施地域	概要	実施時期
PCYC-1129-CA（1129 試験）	Ib/II	海外	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象としてイブルチニブの有効性及び安全性を評価する	2014 年 7 月～2017 年 9 月
54179060GVH3001（GVH3001 試験）	III	国内	12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象としてイブルチニブの有効性及び安全性を評価する	2018 年 6 月～継続中
PCYC-1146-IM（1146 試験）	I/II	海外	1～21 歳の cGVHD 患者を対象としてイブルチニブの有効性及び安全性を評価する	2018 年 12 月～継続中
PCYC-1140-IM（1140 試験）	III	国際共同	12 歳以上の未治療の cGVHD 患者を対象として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	2017 年 5 月～継続中

海外では，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD を対象とした第 Ib/II 相試験（1129 試験）が実施され，NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づくイブルチニブの高い有

効性及び良好な安全性プロファイルが示された。1129 試験の結果に基づき，米国では 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 患者に対する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）を実施している。青年期患者におけるイブルチニブの薬物動態プロファイルは成人と類似していると考えられ，青年期患者には成人と同じ用法・用量で投与可能と考えられたことから，GVH3001 試験には青年期患者を含めて登録することとした。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高い有効性及び良好な安全性プロファイルが示された。

また，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。用法・用量が成人と同じ 12 歳以上の被験者のうち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに登録された 18 例の中間解析の結果，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優れた臨床的有用性が確認されたことから，本申請を行うこととした。

なお，未治療の cGVHD 患者に対しては，12 歳以上の未治療の cGVHD 患者を対象として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，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，主要評価項目である NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく 48 週目の奏効率はイブルチニブ群とプラセボ群の間で統計学的な有意差を示さず，有効性の主要目的は達成されなかった。青年期を含む未治療 cGVHD 患者に対するステロイド併用時のイブルチニブの忍容性は良好であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。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 に対するイブルチニブの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，薬物動態，安全性及び申請用法・用量の適切性の検討に使用した。

2.5.1.5.2　規制当局によるガイダンス及び助言

国内における cGVHD に対するイブルチニブの開発に際し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と以下の治験相談を実施した。

・ 医薬品[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted] 年 [redacted] 月実施，受付番号 [redacted]）

・ 医薬品[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted] 年 [redacted] 月実施，受付番号 [redacted]）

医薬品[redacted]相談では，[redacted]及び[redacted]について助言を受けた。本相談の助言を踏まえ，1140 試験に参加し，GVH3001 試験を開始した。

医薬品[redacted]相談では，[redacted]，[redacted]及び[redacted]について助言を受けた。本相談の助言に基づき，表 2.5.1-5 に示す臨床データパッケージで本申請を行うこととした。

表 2.5.1-5 臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	相	試験番号	対象患者	解析対象被験者数	評価項目
評価	海外	Ib/II	PCYC-1129-CA（1129 試験）	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者	42 例	有効性 安全性 薬物動態
	国内	III	54179060GVH3001（GVH3001 試験）	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	19 例	有効性 安全性 薬物動態
	海外	I/II	PCYC-1146-IM（1146 試験）	12～21 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*	18 例	安全性 薬物動態
参考	国際共同	III	PCYC-1140-IM（1140 試験）	12 歳以上の未治療の cGVHD 患者	190 例（うち日本人 11 例）	安全性 薬物動態

*1146 試験は，1～11 歳の cGVHD 患者の用量を決定するパート A と，1～21 歳の cGVHD 患者におけるイブルチニブの薬物動態及び安全性を評価するパート B から構成されている。本申請では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにパート B に登録され，イブルチニブ 420 mg 1 日 1 回投与を受けた 12～1[redacted]歳の被験者を対象とした。

参考文献

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

2） 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;123(25):3988-98.

3） 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.

4） 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.

5） 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;10(9):e0137641.

6） 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.

7） 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.

8） 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.

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

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

11） 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.

12） Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Blood. 2011 Jun;117(24):6714-20.

13） Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2006 Oct;108(8):2867-73.

14） Lee SJ, Kim HT, Ho VT, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2006 Aug;38(4):305-10.

15） Sutherland HJ, Fyles GM, Adams G, et al. Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms. Bone Marrow Transplant. 1997 Jun;19(11):1129-36.

16） Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Oct;23(10):1749-58.

17） Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2012 Oct;30(30):3746-51.

18） Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. Blood. 1988 Aug;72(2):546-54.

19） プレドニン錠 5mg 添付文書 2020 年 7 月改訂（第 1 版）

20） 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.

21） Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. Bone Marrow Transplant. 2014 Feb;49(2):228-35.

22） Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft versus host disease and for chronic graft versus host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 2011 Mar;117(11):3214-9.

23） Arai S, Arora M, Wang T, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Feb;21(2):266-74.

24） Ito R, Inamoto Y, Inoue Y, et al. Characterization of Late Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease according to the 2014 National Institutes of Health Consensus Criteria in Japanese Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Feb;25(2):293-300.

25） Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. Blood. 2009 Jul;114(3):702-8.

26） 稲本賢弘, 松岡賢市. 学会総会シンポジウム報告：慢性 GVHD の現状と未来. 日本造血細胞移植学会誌. 2018;7(2):56-63.

27） 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.

28） 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.

29） Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. Br J Haematol. 2010 Aug;150(3):278-92.

30） Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. Blood. 2002 Aug;100(4):1192-200.

31） Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. Blood. 2011 Oct;118(16):4472-9.

32） Wolff D, Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019. p.331-46.

33） Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. Pediatr Clin North Am. 2010 Feb;57(1):297-322.

34） Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, et al. Long-Term Morbidity and Mortality in Children with Chronic Graft-versus-Host Disease Classified by National Institutes of Health Consensus Criteria after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Nov;21(11):1973-80.

35） Fujii H, Cuvelier G, She K, et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graftversus-host disease: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2008 Mar;111(6):3276-85.

36） Cuvelier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. Blood. 2019 Jul;134(3):304-16.

37） Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 2015 Jan;125(4):606-15.

38） National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Pre-Transplant Recipient Evaluation and Management of Graft-Versus-Host Disease. Version 2.2020. 23 Mar 2020.

39） Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 2011 Oct;108(43):732-40.

40） Olivieri J, Manfredi L, Postacchini L, et al. Consensus recommendations for improvement of unmet clinical needs- the example of chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015 Jul;2:e297-305.

41） Sakellari I, Gavriilaki E, Batsis I, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. Journal of Clinical Apheresis. 2018 Dec;33(6):654-60.

42） Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. Blood. 2008 Oct;112(7):2667-74.

43） Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Nov;20(11):1677-86.

44） Couriel DR, Saliba R, Escalón MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2005 Aug;130(3):409-17.

45） Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Jun;13(6):701-6.

46） Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Apr;11(4):307-13.

47） Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2009 Dec;44(11):739-48.

48） Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Sep;15(9):1005-13.

49） Jacobsohn DA, Chen AR, Zahurak M, et al. Phase II Study of Pentostatin in Patients With Corticosteroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. J Clin Oncol. 2007 Sep;25(27):4255-61.

50） Pidala J, Kim J, Roman-Diaz J, et al. Pentostatin as rescue therapy for glucocorticoid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. Ann Transplant. 2010;15(4):21-9.

51） Whangbo JS, Kim HT, Mirkovic N, et al. Dose-escalated interleukin-2 therapy for refractory chronic graft-versus-host disease in adults and children. Blood Adv. 2019 Sep;3(17):2550-61.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

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）に対するイブルチニブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり，本申請のパッケージを構成する全ての試験で血漿中イブルチニブ濃度を測定し，cGVHD 患者における薬物動態（PK）をノンコンパートメント法又は母集団 PK 解析により評価した。また，イブルチニブは主にチトクローム P450（CYP）3A により代謝される。cGVHD 患者は感染症のリスクが高く，CYP3A 阻害薬である抗真菌薬の併用が高頻度で想定されることから，本申請においては CYP3A 阻害薬について既承認の B 細胞腫瘍患者に対する用量とは異なるイブルチニブの減量基準を設定した。本減量基準を設定するにあたり，cGVHD 患者における CYP3A 阻害薬併用時の PK を第 Ib/II 相試験である 1129 試験及び生理学的 PK（BPPK）モデルを用いたシミュレーションにより評価した。これらの結果を踏まえて設定した減量基準を用いて GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験を実施し，cGVHD 患者に対する減量基準の妥当性を評価した。本項にはこれらの結果の概要を示す。

2.5.3.1 内因性要因の評価

1129 試験及び GVH3001 試験でイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの PK データを用いて，CYP3A 阻害薬非併用時の cGVHD 患者と B 細胞腫瘍患者の曝露量を比較したところ，定常状態の cGVHD 患者における最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）はそれぞれ約 2.8 倍及び 2.5 倍高値であった（2.7.2.3.1.4 項）。しかしながら，cGVHD 患者におけるイブルチニブ 420 mg/日投与（強力な CYP3A 阻害薬併用時はイブルチニブを減量）の安全性プロファイルは許容可能であり，1129 試験，GVH3001 試験，及び 1140 試験において曝露量と安全性指標との間に関連はみられなかった（2.7.2.2.2.2 項）。

青年期を含む cGVHD 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，年齢（範囲：12～74 歳）及び体重はイブルチニブの PK パラメータに有意な影響を与えなかった。民族（日本人）が相対的バイオアベイラビリティに対して有意に影響し，日本人の曝露量［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］は非日本人の 1.76 倍であった。しかしながら，日本人の臨床で想定される最大曝露量の予測値は cGVHD 患者における臨床試験で得られた実測値の範囲内であり，また各試験からの安全性データに基づいて評価した結果，曝露量とイブルチニブの安全性リスクに関連は認められなかったことから，民族による曝露量の差に臨床的意義は乏しいと考えられた。（2.7.2.3.1 項）。

2.5.3.2 外因性要因の評価

CYP3A 阻害薬併用時の減量基準の設定根拠，並びに減量基準を用いた GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験の成績について述べる。

1129 試験においては中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時にもイブルチニブの減量を必須とはせず，有害事象が認められない限り，全ての被験者がイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた。中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールの併用があった被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの AUC が 2.0 倍の高値を示した。強力な CYP3A 阻害薬（ポサコナゾールびボリコナゾール）の併用があった被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった被験者と比べ，定常状態におけるイブルチニブの AUC が 2.8 倍の高値を示した（2.7.2.2.1.1 項）。1129 試験において曝露量に関連した安全性の懸

念は示されなかったものの，PBPK モデリングによるシミュレーションにおいてボリコナゾール及びポサコナゾール併用時にイブルチニブの曝露量がそれぞれ 6.4 倍及び 8.3 倍高値を示すと予測されたことに基づき，GVH3001 試験，1140 試験，及び 1146 試験では，イブルチニブの減量基準を設定した【2.7.2.3.2.1 項，表 2.7.2-8】。

母集団 PK 解析の結果，CYP3A 阻害薬併用の有無が相対的バイオアベイラビリティに対して有意に影響し，イブルチニブを減量せずに投与した場合の曝露量は，中程度の CYP3A 阻害薬併用時に 2.18 倍，強力な CYP3A 阻害薬併用時に 3.09 倍に増加すると推定された（中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用していないときとの比較）（2.7.2.2.2.1 項）。

母集団 PK 解析で予測した曝露量パラメータを CYP3A 阻害薬の併用有無別に集計したところ，中程度又は強力な CYP3A 阻害薬併用時に，いずれも併用していないときと比べて曝露量がそれぞれ 2 倍程度高かった（減量基準を用いた GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験を含む母集団 PK 解析，2.7.2.3.2.1 項，表 2.7.2-3）。

GVH3001 試験において，フルコナゾールの併用投与を受けた被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max} が 2.47 倍，AUC_{last} が 2.97 倍の高値を示した。ボリコナゾールの併用投与を受けた被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態イブルチニブの C_{max} が 1.57 倍，AUC_{last} が 1.39 倍の高値を示した（いずれも平均値の比較，2.7.2.2.1.2 項）。

減量基準を用いた 1140 試験において，定常状態（Week 2 Day 1）のイブルチニブ 420，280 及び 140 mg/日投与時の C_{max} の平均値はそれぞれ 315 ng/mL，343 ng/mL，181 ng/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1882 ng·h/mL，2340 ng·h/mL，935 ng·h/mL であり，用量間の差は約 2 倍以内であった（2.7.2.2.1.4 項）。

以上，CYP3A 阻害薬に応じた減量基準のもとでイブルチニブを投与したときの曝露量は，PBPK シミュレーションで予測された曝露量の増分を踏まえて想定された曝露量範囲（中程度以上の CYP3A 阻害薬非併用時と比較して約 2 倍の範囲）を超えることはなく，GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験で安全性が確認されたことも踏まえ，cGVHD 患者における CYP3A 阻害薬併用時のイブルチニブの減量基準は妥当であったと考えられた。

2.5.3.3 曝露量—反応関係

1129 試験，GVH3001 試験，及び 1140 試験における曝露量－安全性関係をイブルチニブの注目すべき有害事象である出血事象，心房細動，血球減少症，肝機能異常，及び感染症を指標に検討したところ，いずれの安全性の指標についても曝露量と安全性事象の発現との関連はみられなかった（2.7.2.2.2.2 項）。

2.5.3.4 薬力学

cGVHD 患者に対してイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの高いブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率，及び一定のインターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）占有率が確認された。また，強力な CYP3A 阻害薬併用時にイブルチニブを減量したときも高い BTK 占有率が認められた（2.7.2.2.4 項）。

2.5.4　有効性の概括評価

ステロイド剤の投与で効果不十分な慢性移植片対宿主病（cGVHD）の患者に対するイブルチニブの臨床的有効性の評価に，18 歳以上の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 Ib/II 相試験［PCYC-1129-CA 試験（以下，1129 試験）］及び 12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験［54179060GVH3001 試験（以下，GVH3001 試験）］の 2 試験を用いた（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 有効性の評価に用いた臨床試験

実施地域	開発の相	試験番号	有効性の評価に用いたデータベースロック/カットオフ日		評価/参考資料	資料番号
海外	第 Ib/II 相	PCYC-1129-CA	主要解析データベースロック：2016 年 9 月 1 日 最終解析データベースロック：2017 年 9 月 15 日	完了	評価	【5.3.5.2.1-1】 【5.3.5.2.1-2】
国内	第 III 相	54179060GVH3001	データカットオフ：2020 年 1 月 21 日	実施中	評価	【5.3.5.2.2】

2.5.4.1　試験対象集団

【2.7.3.1.2.2】

いずれの試験もステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした。

1129 試験では，第 Ib 相で安全性が確認された 420 mg/日を第 II 相試験推奨用量（RP2D）とし，第 Ib 相又は第 II 相で 1 回以上 RP2D を投与されたすべての被験者を全投与集団とした。また，第 Ib 相と第 II 相の用法用量が同じであったことから，両相の有効性データを併合して集計した。

GVH3001 試験では，イブルチニブを 1 回以上投与された全ての被験者を全投与集団とした。

両試験ともに，全投与集団を主たる有効性解析対象集団とした。

2.5.4.1.1　海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

【2.7.3.2.1(1)，2.7.3.3.1.1 (1)，2.7.3.3.1.2(1)】

1129 試験では，18 歳以上の cGVHD 患者を対象とし，登録時に cGVHD に対する前治療 3 レジメン以下で，ステロイド全身治療を継続中であり，かつその用量がイブルチニブ投与開始前 28 日間一定であること，また National Institutes of Health（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合計が 4 を超える患者を対象とした（【2.7.6.1.1.1(1) 9)】）。

45 例を登録し，43 例にイブルチニブを投与した。このうち投与開始時点での基礎疾患の急性骨髄性白血病の再燃が投与後に判明した 1 例を除いた 42 例を全投与集団とした。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 56.0 歳（19～74 歳）で，22 例（52.4%）が男性であった。移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 7.6 カ月（1.5～76.0 カ月），cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 13.7 カ月（1.1～63.2 カ月）であった。また，42 例のうち 28 例（67%）がステロイド依存性，6 例（14%）がステロイド抵抗性であり，8 例（19%）はステロイド依存性と抵抗性の両方の病歴を有していた [1)]。ベースライン時の Karnofsky performance status スコアは 85.7%の被験者が 70～90 で，88.1%の被験者はベースライン

時に 2 種類以上の臓器に病変があり，病変が多くみられた臓器は口腔（36 例，85.7%），皮膚（34 例，81.0%），及び消化管（14 例，33.3%）であった。被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～3 レジメン）であり，過去の cGVHD 治療には prednisone（42 例，100.0%），タクロリムス（21 例，50.0%），体外循環光療法又はソラレン長波長紫外線療法（14 例，33.3%），リツキシマブ（11 例，26.2%），ミコフェノール酸モフェチル（10 例，23.8%）等が含まれていた。全例がベースライン時にステロイドの投与を受けており，ベースライン時のステロイド平均用量の中央値（範囲）は 0.3 mg/kg/日（0.1～1.3 mg/kg/日）であった。1129 試験の人口統計学的特性は，対象とする患者集団を反映していた。

2.5.4.1.2 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

【2.7.3.2.2(2)，2.7.3.3.1.1 (2)，2.7.3.3.1.2(2)】

GVH3001 試験では，12 歳以上の男女で，造血細胞移植後の任意の時点で改変 NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づきステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD が確認され，ベースライン時点で cGVHD に対する全身糖質コルチコイド療法を受けており，全身治療による cGVHD に対する前治療歴が 3 レジメン以下，及び cGVHD が臨床的に安定又は悪化している患者を対象とした（【2.7.6.2.1.1(9)】）。

青年期の被験者 1 例（1[redacted] 歳）を含む 19 例の被験者を登録し，全例にイブルチニブを投与した。19 例全例を全投与集団に含めた。データカットオフ時点で 10 例（52.6%）がイブルチニブ投与を継続しており，14 例（73.7%）が試験参加を継続していた。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 40.0 歳（1[redacted]～64 歳）で，12 例（63.2%）が男性であった。移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 8.31 カ月（3.4～22.8 カ月），cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 21.36 カ月（5.1～158.0 カ月）であった。また，19 例のうち 10 例（52.6%）がステロイド依存性で，9 例（47.4%）がステロイド抵抗性であった。ベースライン時の Karnofsky/Lansky performance status スコアは被験者の 89.5%が 70～90 であった。被験者の 94.7%はベースライン時に 2 種類以上の臓器に病変があり，病変が多くみられた臓器は口腔及び皮膚（各 14 例，73.7%），筋・筋膜・関節（10 例，52.6%）であった。被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～3 レジメン）であり，過去の cGVHD 治療にはプレドニゾロン（19 例，100.0%），タクロリムス（17 例，89.5%），ミコフェノール酸モフェチル（5 例，26.3%），メトトレキサート（2 例，10.5%）等が含まれていた。全例がベースライン時にステロイドの投与を受けており，ベースライン時のステロイド平均用量の中央値（範囲）は 0.27 mg/kg/日（0.1～1.8 mg/kg/日）であった。GVH3001 試験の人口統計学的特性は，対象とする患者集団を反映していた。GVH3001 試験は 1129 試験と比較して被験者が少なく全例が日本人であり，cGVHD の罹患期間が長く，ステロイド抵抗性の患者の割合が多かった。これらの違いはあるものの，主な人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，1129 試験と大きな違いはなかった。

2.5.4.2 試験デザイン及び統計手法

2.5.4.2.1 試験デザイン

【2.7.3.1.1】

2.5.4.2.1.1 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験は，18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの有効性及び安全性を検討する非盲検，単群，多施設共同，第 Ib/II 相試験である。1129 試験の主要目的は，第 Ib 相では，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの安全性及び忍容性を評価することであり，第 II 相では，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの有効性を cGVHD の全奏効［NIH Consensus Development Project Criteria（2005）による CR（完全奏効：complete response）及び PR（部分奏効：partial response）］により評価することであった。主な副次目的は，奏効持続期間，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，ステロイド必要量の経時的変化，及び Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化を評価することであった。

第 Ib 相では，cGVHD 患者に対するイブルチニブの推奨用量を決定するため，標準用量 420 mg/日の安全性を評価した。modified 3+3+3 デザインを用いて用量制限毒性（DLT）を評価し，必要に応じて 280 mg/日又は 140 mg/日へと段階的に減量する計画とした。この結果， RP2D を 420 mg/日と決定し，第 II 相を開始した。第 Ib 相と第 II 相の RP2D の投与例数が合計約 40 例となるまで被験者を組み入れた。イブルチニブの投与は，DLT 発現（第 Ib 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，被験者による同意撤回，試験終了，若しくはその他の治験薬投与中止基準に抵触するまで継続した。投与中止基準には，cGVHD に対する治療を必要としなくなった場合も含めた。

なお，1129 試験では NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づいて奏効を評価したため，1129 試験開始後に改訂された NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく奏効評価を感度分析として実施した。また，NIH Consensus Development Project Criteria（2005）の評価項目に含まれない肺，眼及び関節・筋膜の情報は，1129 試験では収集していないため，NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく感度分析には含めなかった（【2.7.3.1.2.1(1)】）。

2.5.4.2.1.2 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験は，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，イブルチニブの有効性，安全性及び薬物動態（PK）を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 III 相試験である。主要目的は，ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者におけるイブルチニブの有効性を，cGVHD の全奏効［NIH Consensus Development Project Criteria（2014）による CR 及び PR］により評価することであった。主な副次目的は，奏効持続期間，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，各有効性評価時点における cGVHD の奏効率，ステロイド必要量の経時的変化，及び Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化を評価することであった。

本試験には少なくとも 1 例の青年期（12～17 歳）の被験者を登録することとした。

被験者にはイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与し，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，若しくはその他の治験薬投与中止基準に抵触するまで継続

することとした。なお，強力なチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬併用時は，イブルチニブを用量調節基準に従い 140 mg 又は 280 mg に減量することとした。

2.5.4.2.2 有効性の評価項目及び統計学的手法

有効性の各評価項目の定義及び解析方法は【2.7.3.1.2】に示す。

2.5.4.3 主な有効性の結果の比較

主な有効性の結果の比較を以下に示す。

2.5.4.3.1 全奏効率

【2.7.3.3.2.1】

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

主要解析時点の NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づく全奏効率は，66.7%［28/42 例，95% 信頼区間（CI）：50.5%，80.4%］で，95% CI の下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値 25%を超えたため，本試験は主要目的を達成した（表 2.5.4-2）。最終解析時点の最良総合効果が CR の被験者は 13 例（31.0%），PR は 16 例（38.1%）であった。

表 2.5.4-2 全奏効率（1129 試験，全投与集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 01 September 2016) (N=42)	Final Analysis (Cumulatively up to 15 September 2017) (N=42)
Best overall response rate (CR or PR)		
n (%)[a]	28 (66.7)	29 (69.0)
95% CI[b]	50.5, 80.4	52.9, 82.4
p-value[c]	<0.0001	<0.0001
Best overall response, n (%)		
Complete response	9 (21.4)	13 (31.0)
Partial response	19 (45.2)	16 (38.1)
Stable disease	7 (16.7)	6 (14.3)
Progressive disease	2 (4.8)	2 (4.8)
Not evaluable/Unknown[d]	5 (11.9)	5 (11.9)

CI: confidence interval; CR: complete response; PR: partial response
[a] Response rate was estimated using the crude proportion of responders.
[b] The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson's exact method.
[c] The one-sided p-value was calculated based on the null hypothesis of 25% response rate and exact binomial distribution.
[d] Subjects did not have any response assessment during the study.
Source: CSR Final/Table 4

主要評価時点に NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づき感度分析として実施した奏効評価では，全投与集団の全奏効率は 71.4%（30/42 例，95% CI：55.4%，84.3%）で，NIH Consensus Development Project Criteria（2005）による全奏効率とほぼ同様であった。最良総合効果が CR の被験者は 9 例（21.4%），PR は 21 例（50.0%）であった。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく全奏効率は 73.7%（14/19 例，95% CI：48.8%，90.9%）で，95% CI の下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値 25%を超えたため，本試験は主要目的を達成した（表 2.5.4-3）。最良総合効果が CR の被験者は 2 例（10.5%），PR は 12 例（63.2%）であった。本試験でも，高い奏効率が認められた 1129 試験と同様の奏効率が示された。

表 2.5.4-3 全奏効率（GVH3001 試験，全投与集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
Best overall cGVHD response	
Complete response (CR)	2 (10.5%)
Partial response (PR)	12 (63.2%)
Stable disease (SD)	5 (26.3%)
Overall cGVHD response rate (CR or PR)	
n (%)	14 (73.7%)
95% CI[a]	(48.8%, 90.9%)
p-value[b]	<.0001

Key: CR = complete response; PR = partial response; CI = confidence interval.
[a] 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson's exact method.
[b] One-sided p-value is calculated based on the null hypothesis of 25% response rate and exact binomial distribution.
[TEFORR01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR01.SAS] 17MAR2020, 01:22

2.5.4.3.2　奏効持続時間

【2.7.3.3.2.2】

(1) 海外 Ib/II 相試験（1129 試験）

最終解析時点で奏効が認められた 29 例の 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）（表 2.5.4-4）。6 カ月奏効持続率は 81%（95% CI：59.3%，91.4%），18 カ月奏効持続率及び 30 カ月奏効持続率はいずれも 75%（95% CI：53.0%，88.3%）と推定された。

表 2.5.4-4 奏効（PR 以上）が認められた被験者の奏効持続期間
（1129 試験，全投与集団のうち PR 以上が認められた被験者）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 01 September 2016) (N=28)	Final Analysis (Cumulatively up to 15 September 2017) (N=29)
Status of response follow-up, n (%)		
Events[a]	5 (17.9)	6 (20.7)
Disease progression	4 (14.3)	5 (17.2)
Death without documented disease progression	1 (3.6)	1 (3.4)
Censored[b]	23 (82.1)	23 (79.3)
Duration of response[c] (in months) based on Kaplan-Meier estimates		
N	28	29
Median (95% CI)	NA (12.7, NA)	NA (NA, NA)
Min, Max	0.03+, 21.42+	0.03+, 33.87+
Kaplan-Meier point estimate (%) for duration of response at:		
6 months (95% CI)	84 (62.6, 93.7)	81 (59.3, 91.4)
12 months (95% CI)	84 (62.6, 93.7)	81 (59.3, 91.4)
18 months (95% CI)	72 (38.8, 89.2)	75 (53.0, 88.3)
24 months (95% CI)	Not applicable	75 (53.0, 88.3)
30 months (95% CI)	Not applicable	75 (53.0, 88.3)

CI: confidence interval; NA: not achieved or not estimable
+ indicates censored observation
[a] Based on the earliest contributing event (first documentation of disease progression or death due to any cause, whichever occurred first).
[b] Based on the earliest censoring condition.
[c] Duration of response was calculated as the number of months from first documented response to disease progression or death or date of censoring.
Source: CSR Final/Table 14.2.2.2

20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は，最終解析時点で 69.0%（20/29 例，95% CI: 49.2%, 84.7%）であった。また，32 週間以上持続した奏効の割合は 62.1%（18/29 例，95% CI: 42.3%, 79.3%），44 週間以上持続した奏効の割合は 55.2%（16/29 例，95% CI:35.7%，73.6%）であった。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

奏効が認められた 14 例で，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）（表 2.5.4-5）。6 カ月奏効持続率は 84.6%（95% CI：51.2%，95.9%），9 カ月奏効持続率では 74.0%（95% CI：38.2%，91.0%）と推定された。

表 2.5.4-5 奏効（PR 以上）が認められた被験者の奏効持続期間
（GVH3001 試験，全投与集団のうち PR 以上が認められた被験者）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: Subjects achieved PR or better	14
Status of response follow-up	
Event[a]	4 (28.6%)
Death without Documented disease progression	2 (14.3%)
Disease progression	2 (14.3%)
Censored[b]	10 (71.4%)
Duration of response (months)	
N	14
Median (95% CI)[c]	NE (7.40, NE)
Range	(1.0, 11.0+)
Kaplan-Meier estimate for duration of response at	
6 Months (95% CI)	84.6% (51.2%, 95.9%)
9 Months (95% CI)	74.0% (38.2%, 91.0%)
12 Months (95% CI)	NE (NE, NE)

Key: PR = partial response; CI = confidence interval.
a Based on the earliest contributing event (first documentation of disease progression or death due to any cause, whichever occurred first).
b Based on the earliest censoring condition.
c Median and CI are based on Kaplan-Meier estimates.
+ indicates censored observation.

[TEFDOR01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFDOR01.SAS] 03JUN2020, 01:06

20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 71.4%（10/14 例，95% CI：41.9%，91.6%）であった。

本試験で，1129 試験と同様の持続的奏効が認められた。

2.5.4.3.3 ステロイド必要量の経時的変化

【2.7.3.3.2.3】

(1) 海外 Ib/II 相試験（1129 試験）

最終解析では，全投与集団のステロイド必要量の中央値は経時的に減少し，奏効が認められた被験者 29 例中 8 例（27.6%）が奏効中にステロイドの投与を中止していた。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

全投与集団のステロイド必要量の中央値は経時的に減少する傾向が認められた。奏効が認められた被験者ではより強い減少傾向が認められたが，データカットオフまでにステロイドの投与を中止した被験者はいなかった。

2.5.4.3.4 Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化

【2.7.3.3.2.4】

(1) 海外 Ib/II 相試験（1129 試験）

全投与集団 42 例において，最終解析時点で Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は 42.9%（18 例，95% CI：27.7%，59.0%）であった。奏効が認められた被験者 29 例では 58.6%（17 例，95% CI：38.9%，76.5%），奏効が認められなかった被験者 13 例では 7.7%（1 例，95% CI：0.2%，36.0%）であった。6 カ月時点及び 12 カ月時点で改善が認められた被験者の割合は，それぞれ 31.0%（13 例，95% CI：17.6%，47.1%）及び 40.5%（17 例，95% CI：25.6%，56.7%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR/Table 14.2.2.4.3）。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

全投与集団 19 例において Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は 42.1%（8 例，95% CI：20.3%，66.5%）であった。奏効が認められた被験者 14 例では 28.6%（4 例，95% CI：8.4%，58.1%），奏効が認められなかった被験者 5 例では 80.0%（4 例，95% CI：28.4%，99.5%）であった。6 カ月時点及び 12 カ月時点で改善が認められた被験者の割合は，それぞれ 26.3%（5 例，95% CI：9.1%，51.2%）及び 42.1%（8 例，95% CI：20.3%，66.5%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TEFLEE02）。

本試験では，奏効が認められた被験者における総合要約スコア改善の割合は 1129 試験よりも低かったものの，奏効に至らなかった被験者も含め一定の被験者で自覚症状の改善が認められた。奏効が認められた被験者のベースライン時のスコアの中央値は，1129 試験の 32.8 点と比較して本試験では 20.85 点と低く，ベースライン時のスコアが 7 点以下である被験者が 3 例含まれていた（【5.3.5.2.1-1】CSR/Table 14.2.2.4.1，【5.3.5.2.2】CSR/TEFLEE01, LEF04）。

2.5.4.3.5 特別な集団における有効性

2.5.4.3.5.1 全奏効率

【2.7.3.3.3.1】

1129 試験では，全奏効率に関して人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性別に部分集団解析を最終解析時点で実施したが，各部分集団の被験者数が少なく，結論は得られなかった。

GVH3001 試験では，被験者数が 19 例と少ないため，部分集団解析を実施しなかった。

2.5.4.3.5.2 青年期症例における結果

【2.7.3.3.3.2】

GVH3001 試験で登録された青年期被験者 1 例の奏効評価は，試験期間を通じて安定であった。ステロイド必要量は，ベースライン時は 0.57 mg/kg/日であり，Week 16 には 0.43 mg/kg/日へと減少した。Week 17 以降，ステロイド必要量はさらに減少しているが，これは Grade 3 の重篤な糖尿病による減量であった。

2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係

【2.5.3，2.5.5.7，2.7.2.2，2.7.2.3，2.7.3.4】

海外で承認されているB細胞腫瘍に対するイブルチニブの推奨用量は，慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）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（MCL）に対しては560 mg/日である。日本においても，CLL/SLL及びMCLに対して，それぞれ海外と同様の推奨用量が承認されている。いずれの投与量もイブルチニブによるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の完全占有が確認されている（【1.13-1】「イムブルビカカプセル140 mg」2016年3月31日承認申請CTD2.5.6.3，【1.13-1】「イムブルビカカプセル140 mg」2014年11月25日承認申請CTD 2.5.6.4）。cGVHD患者に対する用量を検討するにあたり，B細胞腫瘍に対するこれらの用量を参考にした。B細胞腫瘍に対する臨床試験の結果から，イブルチニブの主な副作用である消化器症状（下痢，悪心及び嘔吐），感染症，発疹等の事象が，cGVHDの病態と重複する可能性があると考えられたため，1129試験の開始用量及びGVH3001試験の投与量を保守的に420 mg/日とした。

1129試験の第Ib相においてDLTは認められず，RP2Dは420 mg/日に決定された。1129試験でCYP3A阻害薬非併用時のイブルチニブの曝露量は，同じ推奨用量であるCLL/SLL患者を対象としたPCYC-1102-CA試験の曝露量より高かったものの，イブルチニブ420 mg/日投与の安全性プロファイルは許容可能であった。1129試験では，高い奏効率が認められ主要目的を達成したことから，良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。また，イブルチニブ420 mg/日投与時の高いBTK占有率及び一定のインターロイキン2誘導型T細胞キナーゼ（ITK）占有率が認められた。これらの結果に基づき海外でのcGVHDに対する推奨用量は420 mg/日と決定された。なお，イブルチニブは主にCYP3Aにより代謝されるが，1129試験ではCYP3A阻害薬併用時にイブルチニブの用量調節を必須としておらず，有害事象が認められない限り用量調節は行わなかったため，全被験者に420 mg/日を投与した。中程度以上のCYP3A阻害薬を併用した被験者は，併用しなかった被験者に比べ曝露量が高かったが，曝露量に関連した安全性の懸念は認められなかった。

cGVHD患者は感染症のリスクが高く，CYP3A阻害作用を有する抗菌薬の高頻度での併用が想定される。このため，1129試験では曝露量に関連した安全性の懸念は示されなかったものの，CYP3Aを介した薬物相互作用の影響を考慮し，GVH3001試験， 1146試験及び1140試験では，CYP3A阻害薬併用時の用量調節基準を設定した。特に併用頻度が高いことが想定されるボリコナゾール及びポサコナゾール（強力なCYP3A阻害薬）についてはイブルチニブを減量して併用可能とし，その他の強力なCYP3A阻害薬は基本的に併用を避け，CYP3A阻害能がより弱い代替薬を検討することとした。

日本人患者を対象としたGVH3001試験では，イブルチニブの用量を1129試験と同様の420 mg/日とした。また，CYP3A阻害薬併用時の用量調節基準として，ボリコナゾール併用時のイブルチニブの投与量を280 mg/日とした。GVH3001試験開始時，ポサコナゾールは国内で未承認であったため，用量調節基準は設けなかった。また，カットオフ時点においてもポサコナゾールの併用はなかった。GVH3001試験でのイブルチニブの曝露量は，1129試験より高い傾向を示したが，1129試験で観察された曝露量の範囲とおおむね一致していた。GVH3001試験でのイブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，有効性についても主要目的を達成したことか

ら，日本人 cGVHD 患者に対するイブルチニブ 420 mg/日投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。また，CYP3A 阻害薬併用時の用量調節基準適用下においても，全例が 420 mg/日投与を受けた 1129 試験と同等の BTK 占有率が認められた。

1129 試験，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験の計 162 例の被験者から得られた計 1281 測定時点の血漿中イブルチニブ濃度を用いて母集団 PK 解析を行った結果，日本人の曝露量は非日本人と比較して高かった。これは，民族（日本人）が相対的バイオアベイラビリティに影響したと考えられた。民族による影響の臨床的意義を検討するため，母集団 PK 解析で構築した最終モデルを用いた推奨用量投与時の曝露量のシミュレーションを行った。その結果，イブルチニブ 420 mg と中程度の CYP3A 阻害薬併用時の日本人患者で，最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の中央値が最も高値を示した。このときの血漿中イブルチニブ濃度の 90%予測区間を，臨床試験で得られた実測値と比較したところ，臨床試験での実測値の範囲内であった。また，曝露量と安全性の関係について，GVH3001 試験，1129 試験及び 1140 試験のデータ（N=146）を用いて，イブルチニブの注目すべき有害事象（出血事象，心房細動，血球減少症，肝機能異常及び感染症）を安全性の指標として検討した結果，いずれの指標も曝露量との関連性は認められなかった。以上のとおり，日本人では曝露量が高い傾向が見られたものの，安全性への影響は特定されなかった。したがって，日本人においても海外同様に cGVHD に対するイブルチニブの推奨用量を 420 mg/日とした。

青年期 cGVHD 患者のイブルチニブの PK プロファイルは，イブルチニブが消化管及び肝臓の CYP3A により代謝され主要なトランスポーターの基質にならないこと，イブルチニブの主要な代謝酵素である CYP3A4 の発現レベルは，おおむね 1 歳頃までに成人と同程度に達していること[2)]，成人 B 細胞腫瘍患者の母集団 PK 解析で体重がイブルチニブの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示されており，大半の青年期患者は検討された体重の範囲に含まれると考えられる[3)]ことから，成人と類似していると考えられた。このため，青年期患者を対象に含む臨床試験（GVH3001 試験，1146 試験，1140 試験）では，成人と同じ用法・用量を設定した。1146 試験の 12～1[redacted] 歳の定常状態の被験者のトラフ濃度は，1129 試験で成人 cGVHD 患者にイブルチニブを 420 mg/日で投与したときの定常状態のトラフ濃度と同程度であった。また，1129 試験，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験のデータを用いた母集団 PK 解析では，年齢及び体重について，曝露量に対する明らかな影響はみられなかった。GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験での青年期 cGVHD 患者の安全性プロファイルは許容可能であり，成人でのイブルチニブの既知の安全性プロファイルと比較して，青年期に特有な安全性の懸念は認められなかった。したがって，12 歳以上の青年期 cGVHD 患者に対するイブルチニブの推奨用量を成人と同様の 420 mg/日とした。

また，母集団 PK 解析の結果，イブルチニブを減量せずに中程度又は強力な CYP3A 阻害薬と併用した際の曝露量は，非併用時と比較して高かった。GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験で，CYP3A 阻害薬に応じた用量調節基準適用下でイブルチニブを投与した際の曝露量は，生理学的 PK モデルによるシミュレーションで予測された曝露量の増分を踏まえて想定された曝露量の範囲（中程度以上の CYP3A 阻害薬非併用時と比較して約 2 倍）を超えることはなく，また用量調節基準を用いてイブルチニブを投与した際の安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。したがって，cGVHD 患者における CYP3A 阻害薬併用時のイブルチニブの用量調節基

準は妥当であると考えられた。以上の結果及びポサコナゾールの国内承認状況，並びに最新の企業中核データシートを踏まえ，本申請における CYP3A 阻害薬併用時の推奨用量を【表 2.7.2-9】のとおり設定した。

以上から，青年期患者を含む日本人 cGVHD 患者（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）に対するイブルチニブの推奨用法・用量を 420 mg/日とし，CYP3A 阻害薬併用時の用量調節基準を設置した。

2.5.4.5 長期投与時の有効性

【2.7.3.5】

1129 試験で奏効が認められた 29 例において，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 69.0%，32 週間以上及び 44 週間以上持続した被験者の割合は，それぞれ 62.1%及び 55.2%であった。最終解析時点で Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しておらず，奏効例のうち，6 カ月奏効持続率は 81%，18 カ月及び 30 カ月奏効持続率はいずれも 75%と推定された。また，ステロイド必要量の中央値は経時的に減少し，奏効例（29 例）ではステロイドの投与を中止する被験者（8 例）も認められたことから，イブルチニブの長期的な有効性が示された。

GVH3001 試験では，データカットオフ時点で 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 71.4%であった。同時点で Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しておらず，奏効例のうち，6 カ月奏効持続率は 84.6%，9 カ月奏効持続率は 74.0%と推定された。また，ステロイド必要量の中央値の経時的な減少傾向も認められた。これらの結果は 1129 試験と同様であり，日本人患者においても長期的な有効性が示された。

参考文献

1） Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood. 2017 Nov;130(21):2243-50.

2） de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, et al. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet. 1999 Dec; 37 (6): 485-505.

3） 日本小児内分泌学会　日本人小児の体格の評価：横断的成長曲線（身長・体重パーセンタイル曲線）附表 2, http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf (Accessed 27 Jul 2020)

2.5.5　安全性の概括評価

臨床的安全性の評価に用いた試験を表 2.5.5-1 に示す。本申請における慢性移植片対宿主病（cGVHD）の患者に対するイブルチニブ 420 mg/日の臨床的安全性は，海外試験である PCYC-1129-CA 試験（以下，1129 試験），国内試験である 54179060GVH3001 試験（以下，GVH3001 試験），及び海外試験である PCYC-1146-IM 試験（以下，1146 試験）の結果から評価した。また，国際共同治験である PCYC-1140-IM 試験（以下，1140 試験）の結果を参考資料とした。

表 2.5.5-1 安全性の評価に用いた主要な臨床試験

実施地域	試験番号（資料番号）	相	対象	安全性解析対象集団（例）	資料
海外	PCYC-1129-CA（5.3.5.2.1）	Ib/II	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者	42	評価
国内	54179060GVH3001（5.3.5.2.2）	III	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	19	
海外	PCYC-1146-IM（5.3.5.2.3）	I/II	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	18*	
国際共同	PCYC-1140-IM（5.3.5.1.1）	III	12 歳以上の未治療の cGVHD 患者	190	参考

*本申請では，パート B に組み入れられた被験者（12～1[redacted] 歳）を評価対象とした。

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1　試験対象集団の特徴

【2.7.4.1.3】

1129 試験の安全性解析対象集団は 42 例であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 56.0 歳（19～74 歳）で，65 歳以上の被験者は 7 例（16.7%）であった。男性は 22 例（52.4%）で，ほとんどが白人（39 例，92.9%）であった。全例がベースライン時にステロイドの投与を受けていた。

GVH3001 試験の安全性解析対象集団は 19 例であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 40.0 歳（1[redacted]～64 歳）で，青年期の被験者 1 例（1[redacted] 歳）が含まれた。男性は 12 例（63.2%）で，全例が日本人であった。また，全例がベースライン時にステロイドの投与を受けていた。

1146 試験は，パート A 及びパート B で構成され，本申請ではパート B に組み入れられた 12 歳以上の被験者を評価対象とした。安全性解析対象集団は 18 例であった。ベースライン時の被験者の年齢の中央値（範囲）は 16.0 歳（12～1[redacted] 歳）で，12 例（66.7%）が男性であった。18 例中 2 例が未治療の cGVHD 患者，16 例が治療歴を有する cGVHD 患者であった。人種別ではアジア人が 8 例（44.4%）で最も多く，次いで白人が 6 例（33.3%）であった。治療歴を有する cGVHD 患者の 16 例中 14 例（87.5%）は prednisone 等のステロイドの全身治療を受けていた。

1140 試験では，ランダム化された全被験者を intent-to-treat（ITT）集団とし，イブルチニブ又はプラセボを投与されなかった 3 例を除く 190 例を安全性解析対象集団とした。ITT 集団におけるベースライン時の被験者の年齢の中央値（範囲）は 55.0 歳（1[redacted]～76 歳）で，うち 2 例（1.0%）が 18 歳未満，35 例（18.1%）が 65 歳以上であった。男性は 126 例（65.3%）であった。人種別では白人が 105 例（54.4%）で最も多く，次いでアジア人が 46 例（23.8%）であった。プ

ラセボ群と比較して，イブルチニブ群ではアジア人の割合がやや多く，白人の割合がやや少なかった。その他の被験者背景にイブルチニブ群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

各試験の人口統計学的特性は，対象とする患者集団を反映していた。

2.5.5.1.2 曝露

【2.7.4.1.2】

1129 試験では，第 Ib 相では，標準用量（420 mg/日）のイブルチニブの安全性を評価した。第 II 相試験推奨用量を決定後，第 II 相を開始した。イブルチニブは連日投与し，用量制限毒性の発現（第 Ib 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，試験終了，若しくはその他の投与中止基準に抵触するまで継続した。

GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験では，いずれも 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，試験終了，若しくはその他の投与中止基準に抵触するまで，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与した。また，併用するチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬によるイブルチニブの用量調節基準を設けた（【2.7.4.5.3】参照）。

1129 試験では，投与期間の中央値（範囲）は 4.37 カ月（0.23～36.67 カ月）であり，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 94.38%（39.61%～100.0%）であった。

GVH3001 試験では，投与期間の中央値（範囲）は 9.63 カ月（0.6～16.7 カ月）であり，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 97.39%（50.1%～100.0%）であった。

1146 試験では，投与期間の中央値（範囲）は 2.74 カ月（0.2～7.9 カ月）であり，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 100.0%（42%～125%）であった。

1140 試験では，イブルチニブ投与期間の中央値（範囲）は 5.4 カ月（0～31 カ月）であり，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 100%（38%～145%）であった。

相対用量強度は，1129 試験では各被験者の累積投与量をイブルチニブ 420 mg に投与日数を乗じた用量で除して算出し，その他の試験では各被験者の累積投与量を予定累積投与量で除して算出した。

これらの臨床試験における曝露量は，安全性の評価に十分であった。また，相対用量強度の中央値はいずれの試験でも 94%超であったことから，本申請の推奨用法・用量における服薬遵守は良好であることが示唆された。

2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法

安全性データの収集及び集計・解析方法については【2.7.4.1.1.2】に記載した。また，臨床的に重要な有害事象として集計した出血事象の定義は【2.7.4.1.1.2】に，器官別又は症候群別有害事象の定義は【2.7.4.2.1.7】に記載した。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 すべての有害事象

【2.7.4.2.1.2(1)】

1129 試験では，42 例全例に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった有害事象は，疲労（24 例，57.1%），下痢（17 例，40.5%），筋痙縮（14 例，33.3%），悪心（12 例，28.6%），及び内出血発生の増加傾向（10 例，23.8%）であった【表 2.7.4-11】。

GVH3001 試験では，19 例全例に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった有害事象は，肺炎及び口内炎（各 7 例，36.8%），上気道感染（6 例，31.6%），蜂巣炎及び血小板数減少（各 5 例，26.3%）並びに悪心（4 例，21.1%）であった【表 2.7.4-12】。

1129 試験と比較して，GVH3001 試験で発現割合が 20%以上高かった有害事象は，口内炎［1129 試験 7.1%（3 例），GVH3001 試験 36.8%（7 例），以下同順］及び血小板数減少［2.4%（1 例），26.3%（5 例）］であった。GVH3001 試験で認められた口内炎のうち Grade 3 以上の事象は 2 例（10.5%）であった。重篤な口内炎はなかったが，1 例でイブルチニブの減量及び投与中止に至った。また，GVH3001 試験で認められた血小板数減少で Grade 3 以上の事象は 2 例（10.5%）で，重篤な事象及びイブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

1146 試験では，18 例全例に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった有害事象は，腹痛，下痢，悪心及び口内炎（各 4 例，22.2%）であった【表 2.7.4-13】。

1140 試験では，有害事象が認められた被験者の割合は，イブルチニブ群 98.9%（93/94 例），プラセボ群 99.0%（95/96 例）であった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，イブルチニブ群では末梢性浮腫及び不眠症（各 25 例，26.6%），咳嗽（20 例，21.3%），プラセボ群では咳嗽（29 例，30.2%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1）。イブルチニブ群でプラセボ群より 10%以上発現割合が高かった有害事象は，末梢性浮腫（イブルチニブ群 26.6%，プラセボ群 13.5%）であった。イブルチニブ群で発現した末梢性浮腫は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。その他の有害事象の発現状況は，イブルチニブ群とプラセボ群で同様又はプラセボ群での発現割合が高かった。

各試験で認められたイブルチニブ投与における有害事象及び発現割合はおおむね同様であった。

2.5.5.3.2 Grade 3 以上の有害事象

【2.7.4.2.1.2(2)】

1129 試験において，Grade 3 以上の有害事象は，42 例中 32 例（76.2%）に発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，肺炎（6 例，14.3%）及び疲労（5 例，11.9%）であった。

GVH3001 試験において，Grade 3 以上の有害事象は，19 例中 15 例（78.9%）に発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，肺炎（4 例，21.1%），蜂巣炎（3 例，15.8%），並びに口内炎及び血小板数減少（各 2 例，10.5%）であった。

1146 試験において，Grade 3 以上の有害事象は，18 例中 11 例（61.1%）に発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，下気道感染，気胸，発熱及び口内炎（各 2 例，11.1%）であった。

1140 試験において，Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 59 例（62.8%），プラセボ群 96 例中 64 例（66.7%）で認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象はいずれの群でもなかった。発現した Grade 3 以上の有害事象の種類はイブルチニブ群とプラセボ群で同様であった。

各試験でのイブルチニブ投与における Grade 3 以上の有害事象の発現割合及び発現した有害事象の種類に大きな違いはなかった。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡

【2.7.4.2.1.3】

1129 試験において，死亡に至った有害事象は 42 例中 2 例（4.8%）に発現し，気管支肺アスペルギルス症及び肺炎が各 1 例であった。このうち，気管支肺アスペルギルス症の 1 例はイブルチニブとの関連性ありと判断された。

GVH3001 試験において，死亡に至った有害事象は 19 例中 3 例（15.8%）に発現し，多臓器機能不全症候群，真菌性肺炎及びくも膜下出血が各 1 例であった。このうち，多臓器機能不全症候群及び真菌性肺炎についてはイブルチニブとの関連性ありと判断された。多臓器機能不全症候群の 1 例は，青年期の被験者であり，その詳細を【2.7.4.5.1.1】に記載した。

1146 試験で死亡に至った有害事象はなかった。

1140 試験で死亡に至った有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 9 例（9.6%），プラセボ群 96 例中 6 例（6.3%）に認められた。イブルチニブ群で死亡に至った有害事象は，再発急性骨髄性白血病，心停止，cGVHD，死亡，肺炎，真菌性肺炎，気道感染，敗血症及び敗血症性ショックが各 1 例であった。このうち，心停止，死亡，気道感染，敗血症，敗血症性ショック及び真菌性肺炎は，イブルチニブとの関連性ありと判断された。

2.5.5.3.3.2 重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.4】

1129 試験において，重篤な有害事象は 42 例中 22 例（52.4%）に認められた。10%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，肺炎（6 例，14.3%）であった。このうち，イブルチニブとの関連性がある重篤な有害事象は 2 例であった。

GVH3001 試験において，重篤な有害事象は 19 例中 11 例（57.9%）に認められた。10%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，肺炎（5 例，26.3%）及び蜂巣炎（3 例，15.8%）であった。このうち，イブルチニブとの関連性がある重篤な有害事象は，肺炎が 4 例及び蜂巣炎が 3 例であった。

1146 試験において，重篤な有害事象は 18 例中 11 例（61.1%）に認められた。10%以上の被験者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，11.1%）であった。このうち，イブルチニブとの関連性がある重篤な有害事象は，下気道感染が 2 例及び気胸が 1 例であった。

1140 試験において，重篤な有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 44 例（46.8%），プラセボ群 96 例中 46 例（47.9%）であった。いずれの群でも 10%以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.3.3.3 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止又は減量に至った有害事象

【2.7.4.2.1.5】

1) 投与中止に至った有害事象

1129 試験において，投与中止に至った有害事象は 42 例中 18 例（42.9%）に認められた。

GVH3001 試験において，投与中止に至った有害事象は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。

1146 試験において，投与中止に至った有害事象は 18 例中 2 例（11.1%）に認められた。

1140 試験において，投与中止に至った有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 21 例（22.3%）及びプラセボ群 96 例中 22 例（22.9%）に認められた。

いずれの試験でも，10%以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

2) 減量に至った有害事象

1129 試験において，減量に至った有害事象は 42 例中 14 例（33.3%）に認められた。10%以上の被験者に発現した減量に至った有害事象は，疲労（6 例，14.3%）であった。

GVH3001 試験において，減量に至った有害事象は 19 例中 2 例（10.5%）に認められた。10%以上の被験者に発現した減量に至った有害事象はなかった。

1146 試験において，減量に至った有害事象は 18 例中 4 例（22.2%）に認められた。10%以上の被験者に発現した減量に至った有害事象はなかった。

1140 試験において，減量に至った有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 9 例（9.6%）及びプラセボ群 96 例中 13 例（13.5%）に認められた。10%以上の被験者に発現した減量に至った有害事象はなかった。

(2) 大出血事象

【2.7.4.2.1.6】

1129 試験において，大出血事象を発現した被験者はいなかった。

GVH3001 試験において，大出血事象は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。内訳は，胃腸出血（Grade 3），外傷性出血（Grade 3），死亡に至ったくも膜下出血（Grade 5）が各 1 例であった。胃腸出血は重篤及びイブルチニブの減量に至った有害事象であった。当該被験者は 2 件の胃腸出血を発現し，いずれもイブルチニブの投与を一時中断し回復した。2 度目の胃腸出血の回復後，イブルチニブを 140 mg に減量（ボリコナゾール併用のため用量調節した 280 mg から減量）して投与を再開した。いずれの事象もイブルチニブとの関連性は「可能性大」と治験担当医師により判断された。外傷性出血については，被験者の転倒によって生じた両膝の裂傷からの出血であった。イブルチニブの投与変更なしで回復し，治験担当医師によりイブルチニブとの関連性は「可能性小」と判断された。くも膜下出血は重篤及び死亡に至った有害事象であった。被験者は規定来院時に卒倒し，頭部 CT 検査でくも膜下出血が認められた。その後，自発呼吸を消失し，当日中に死亡した。脳動脈瘤及びくも膜下出血の既往はなかった。突然の大量出血であり，CT 検査では同定されていないものの脳動脈瘤の関与が考えられたことから，治験担当医師はイブルチニブとの関連性を「多分なし」と判断した。

1146 試験において，大出血事象を発現した被験者はいなかった。

1140 試験において，大出血事象は，イブルチニブ群 94 例中 3 例（3.2%）及びプラセボ群 96 例中 4 例（4.2%）に認められた。イブルチニブ群で認められた大出血事象は，メレナが 1 例（Grade 3）及び血尿が 2 例（いずれも Grade 3）であった。死亡に至った大出血事象はなかった。

2.5.5.4 器官別の評価

2.5.5.4.1 過敏症

【2.7.4.2.1.7(1)】

1129 試験において，過敏症は 42 例中 4 例（9.5%）で認められた。いずれも Grade 1 又は 2 であった。

GVH3001 試験において，過敏症は 19 例中 2 例（10.5%）で認められた。Grade 3 以上の過敏症は，アナフィラキシー反応の 1 例であった。当該事象は重篤な有害事象であったが，治験担当医師によりメロペネムによるアナフィラキシー反応であり，イブルチニブとの関連性はなしと判断された。

1146 試験において，過敏症は 18 例中 1 例（5.6%）に認められ，当該事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。

1140 試験において，過敏症は，イブルチニブ群の 94 例中 10 例（10.6%）及びプラセボ群の 96 例中 5 例（5.2%）で認められた。Grade 3 以上の過敏症は，イブルチニブ群で発現した薬疹の 1 例のみであった。

2.5.5.4.2 感染症

【2.7.4.2.1.7(2)】

1129 試験において，感染症は 42 例中 29 例（69.0%）に認められた。10%以上の被験者に発現した感染症は，肺炎及び上気道感染（各 8 例，各 19.0%）であった。Grade 3 以上の感染症は 15 例（35.7%）に発現した。重篤な感染症は 15 例（35.7%）に発現し，10%以上で報告された重篤な感染症は肺炎（6 例，14.3%）であった。死亡に至った感染症は，肺炎及び気管支肺アスペルギルス症が各 1 例であった。投与中止に至った感染症は，5 例（11.9%）であった。

GVH3001 試験において，感染症は 19 例中 15 例（78.9%）に認められた。10%以上の被験者に発現した感染症は，肺炎（7 例，36.8%），上気道感染（6 例，31.6%），蜂巣炎（5 例，26.3%），上咽頭炎及び爪囲炎（各 3 例，15.8%），細気管支炎及び結膜炎（各 2 例，10.5%）であった。Grade 3 以上の感染症は 9 例（47.4%）に発現した。重篤な感染症は，9 例（47.4%）に発現し，10%以上で報告された重篤な感染症は，肺炎（5 例，26.3%）及び蜂巣炎（3 例，15.8%）であった。死亡に至った感染症は，真菌性肺炎 1 例であった。

1146 試験において，感染症は 18 例中 14 例（77.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた感染症は，インフルエンザ，下気道感染，及び肺炎（各 2 例，11.1%）であった。Grade 3 以上の感染症は 6 例（33.3%）で認められた。重篤な感染症は，7 例（38.9%）に発現し，10%以上の被験者に発現した重篤な感染症は，インフルエンザ及び下気道感染が各 2 例（11.1%）であった。投与中止に至った感染症は，下気道感染の 1 例であった。

1140 試験において，感染症は，イブルチニブ群 94 例中 69 例（73.4%）及びプラセボ群 96 例中 68 例（70.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた感染症は，上気道感染［イブルチニブ群 15 例（16.0%），プラセボ群 13 例（13.5%）］であった。Grade 3 以上の感染症はイブル

チニブ群 33 例（35.1%）及びプラセボ群 25 例（26.0%）に認められた。重篤な感染症は，イブルチニブ群 30 例（31.9%）及びプラセボ群 24 例（25.0%）に認められた。いずれの群でも 10%以上で報告された重篤な感染症はなかった。イブルチニブ群で死亡に至った感染症は，肺炎，真菌性肺炎，気道感染，敗血症，敗血症性ショック各 1 例であった。イブルチニブ群で投与中止に至った感染症は，10 例（10.6%）であった。

2.5.5.4.3　血球減少症

【2.7.4.2.1.7(3)】

1129 試験の 42 例で認められた血球減少症［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，以下全試験同じ］は，貧血が 4 例（9.5%）及び血小板減少症が 2 例（4.8%）であった。Grade 3 以上の事象は，Grade 3 の重篤な貧血が 1 例（2.4%）であった。

GVH3001 試験の 19 例で認められた血球減少症は，Grade 3 の非重篤な貧血が 1 例（5.3%）であった。

1146 試験の 18 例で認められた血球減少症は，Grade 1 の貧血が 1 例（5.6%）であった。

1140 試験において，イブルチニブ群の 94 例で認められた血球減少症は，貧血 4 例（4.3%），血小板減少症 18 例（19.1%）及び好中球減少症 2 例（2.1%）であった。プラセボ群 96 例で認められた血球減少症は，貧血 12 例（12.5%），血小板減少症 15 例（15.6%），好中球減少症 6 例（6.3%）及び発熱性好中球減少症 1 例（1.0%）であった。Grade 3 以上の血球減少症は，イブルチニブ群では，貧血 3 例（3.2%），血小板減少症 8 例（8.5%）及び好中球減少症 2 例（2.1%），プラセボ群では，貧血 5 例（5.2%），血小板減少症 7 例（7.3%），好中球減少症 3 例（3.1%）及び発熱性好中球減少症 1 例（1.0%）であった。重篤な血球減少症は，イブルチニブ群で好中球減少症及びプラセボ群の貧血が各 1 例であった。

2.5.5.4.4　二次性悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.7(4)】

1129 試験において，二次性悪性腫瘍は 42 例中 3 例（7.1%）に認められた。内訳は，Grade 3 の結腸腺癌及び Grade 2 の扁平上皮癌が各 1 例，並びに Grade 3 の基底細胞癌及び Grade 3 の扁平上皮癌を発現した 1 例であった。結腸腺癌を発現した 1 例はイブルチニブの投与中止に至った。

GVH3001 試験において，本申請での二次性悪性腫瘍の定義に当てはまる事象は，良性新生物である化膿性肉芽腫 1 例（5.3%）のみであった。

1146 試験で二次性悪性腫瘍の発現はなかった。

1140 試験で二次性悪性腫瘍は，イブルニブ群では認められなかった。プラセボ群で 96 例中 4 例（4.2%）に二次性悪性腫瘍が発現した。

2.5.5.4.5　不整脈

【2.7.4.2.1.7(5)】

1129 試験では，心房細動を含む不整脈が 42 例中 9 例（21.4%）に認められた。Grade 3 以上の不整脈は，4 例（9.5%）で認められた。重篤な有害事象は心房細動，心電図 QT 延長，失神が各 1 例であった。心房細動の 1 例はイブルチニブの投与中止に至った。

GVH3001 試験において，心房細動を含む不整脈は認められなかった。

1146 試験において，心房細動は認められなかった。心房細動以外の不整脈は 18 例中 2 例（11.1%）に認められ，このうち 1 例は Grade 3 の失神であった。

1140 試験では，心房細動は，イブルチニブ群 94 例中 5 例（5.3%）及びプラセボ群 96 例中 3 例（3.1%）に認められた。Grade 3 以上の心房細動は，イブルチニブ群及びプラセボ群で各 2 例に認められた。重篤な心房細動はイブルチニブ群 1 例（1.1%）及びプラセボ群 2 例（2.1%）に認められた。イブルチニブ群の 2 例が心房細動により治験薬の投与を中止した。心房細動以外の不整脈は，イブルチニブ群では 12 例（12.8%）及びプラセボ群では 9 例（9.4%）で認められた。Grade 3 又は 4 の心房細動以外の不整脈は，イブルチニブ群で 4 例（4.3%）及びプラセボ群で 2 例（2.1%）であり，イブルニブ群で 1 例が心停止（Grade 5）により死亡した。

2.5.5.4.6 発疹

【2.7.4.2.1.7(6)】

1129 試験において，発疹は 42 例中 2 例（4.8%）に認められた。いずれも Grade 1 で非重篤であった。

GVH3001 試験において，発疹は 19 例中 1 例（5.3%）であり，当該事象は Grade 1 で非重篤であった。

1146 試験で発疹の発現はなかった。

1140 試験において，発疹はイブルチニブ群の 94 例中 7 例（7.4%），プラセボ群の 96 例中 7 例（7.3%）に認められた。Grade 3 以上の発疹は，イブルチニブ群及びプラセボ群で各 1 例であった。

2.5.5.4.7 眼障害

【2.7.4.2.1.7(7)】

1129 試験において，眼障害は 42 例中 11 例（26.2%）に認められた。10%以上の被験者に発現した眼障害はなかった。Grade 3 以上の眼障害は 2 例（4.8%）であった。

GVH3001 試験において，眼障害は 19 例中 7 例（36.8%）に認められた。10%以上の被験者に発現した眼障害は，白内障が 3 例（15.8%）及び羞明が 2 例（10.5%）であった。Grade 3 以上の眼障害は，Grade 3 の重篤な白内障が 1 例（5.3%）であった。

1146 試験において，眼障害は 18 例中 2 例（11.1%）に認められた。Grade 3 以上の眼障害はなかった。

1140 試験において，眼障害は，イブルチニブ群で 94 例中 24 例（25.5%）及びプラセボ群で 96 例中 28 例（29.2%）に認められた。10%以上の被験者に発現した眼障害はなかった。Grade 3 以上の眼障害は，イブルチニブ群で 2 例（2.1%）及びプラセボ群で 2 例（2.1%）であった。重篤な眼障害は，イブルチニブ群で複視が 1 例に認められた。

2.5.5.4.8 間質性肺炎

【2.7.4.2.1.7(8)】

1129 試験において，間質性肺炎の定義に該当する有害事象として肺毒性が 1 例（2.4%）に認められた。

GVH3001 試験において，間質性肺炎の定義に該当する有害事象として細気管支炎が 2 例（10.5%）に認められた。このうち 1 例は Grade 3 で重篤な有害事象であった。

1146 試験で間質性肺炎の定義に該当する事象はなかった。

1140 試験において，間質性肺炎の定義に該当する有害事象は，イブルチニブ群の 94 例中 1 例（1.1%）で肺臓炎が認められた。プラセボ群では，96 例中 4 例（4.2%）に認められ，肺陰影（2 例，2.1%）並びに肺臓炎及び閉塞性細気管支炎（各 1 例，1.0%）であった。Grade 3 以上の事象はなかった。

2.5.5.4.9　胃腸障害

【2.7.4.2.1.7(9)】

1129 試験において，胃腸障害は 42 例中 38 例（90.5%）に認められた。10%以上の被験者に発現した胃腸障害は，下痢が 17 例（40.5%），悪心が 12 例（28.6%），便秘，口腔内潰瘍形成及び嘔吐が各 5 例（11.9%）であった。Grade 3 以上の胃腸障害は 10 例（23.8%）で認められ，下痢（4 例，9.5%）が最も多かった。重篤な胃腸障害は下痢の 1 例のみであった。投与中止に至った胃腸障害は 4 例（9.5%）であった。

GVH3001 試験において，胃腸障害は 19 例中 13 例（68.4%）に認められた。10%以上の被験者に発現した胃腸障害は，口内炎が 7 例（36.8%），悪心が 4 例（21.1%），便秘及び下痢が各 3 例（15.8%），上腹部痛及び嘔吐が各 2 例（10.5%）であった。Grade 3 以上の胃腸障害は 3 例（15.8%）で，口内炎（2 例，10.5%）及び胃腸出血（1 例，5.3%）であった。重篤な胃腸障害は胃腸出血の 1 例のみであった。投与中止に至った胃腸障害は 1 例であった。

1146 試験において，胃腸障害は 18 例中 15 例（83.3%）に認められた。10%以上の被験者に発現した胃腸障害は，腹痛，下痢，悪心及び口内炎が各 4 例（22.2%），口腔粘膜紅斑及び嘔吐が各 2 例（11.1%）であった。Grade 3 以上の胃腸障害は 3 例（16.7%）で認められ，口内炎（2 例，11.1%）が最も多かった。重篤な胃腸障害は腹痛，口腔内痛及び口内炎が各 1 例であった。

1140 試験において，胃腸障害はイブルチニブ群で 94 例中 52 例（55.3%）及びプラセボ群で 96 例中 50 例（52.1%）に認められた。イブルチニブ群で 10%以上の被験者に発現した胃腸障害は，下痢［イブルチニブ群 16 例（17.0%），プラセボ群 14 例（14.6%）］，嘔吐［イブルチニブ群 16 例（17.0%），プラセボ群 8 例（8.3%）］，及び悪心［イブルチニブ群 11 例（11.7%），プラセボ群 12 例（12.5%）］であった。Grade 3 以上の胃腸障害はイブルチニブ群で 11 例（11.7%）及びプラセボ群で 7 例（7.3%）であったが，5%以上で発現した胃腸障害はなかった。重篤な胃腸障害は，イブルチニブ群で 6 例（6.4%）及びプラセボ群で 5 例（5.2%）であった。イブルチニブ群で発現した重篤な胃腸障害は，下痢が 2 例（2.1%），嚥下障害，小腸炎，イレウス，大腸穿孔，メレナ，膵酵素異常，及び嘔吐が各 1 例（1.1%）であった。投与中止に至った胃腸障害は，イブルチニブ群及びプラセボ群で各 1 例であった。

2.5.5.4.10　腎機能に関する有害事象

【2.7.4.2.1.7(10)】

1129 試験において，腎機能に関する有害事象は 42 例中 5 例（11.9%）に認められた。いずれも Grade 1 又は 2 であり，10%以上の被験者に発現した腎機能に関する有害事象はなかった。

GVH3001 試験において，腎機能に関する有害事象は 19 例中 4 例（21.1%）に認められた。10%以上の被験者に発現した腎機能に関する有害事象はなかった。Grade 3 以上の腎機能に関する有害事象は，2 例（10.5%）に認められた。このうち腎機能障害の 1 例は重篤な有害事象であった。

1146 試験において，腎機能に関する有害事象は 18 例中 1 例（5.6%）に認められた。Grade 3 以上の腎機能に関する有害事象はなかった。

1140 試験において，腎機能に関する有害事象はイブルチニブ群で 94 例中 15 例（16.0%）及びプラセボ群で 96 例中 22 例（22.9%）に認められた。10%以上の被験者に発現した腎機能に関する有害事象はなかった。Grade 3 又は 4 の腎機能に関する有害事象は，イブルチニブ群 6 例（6.4%）及びプラセボ群 2 例（2.1%）で認められた。プラセボ群の 1 例が腎不全（Grade 5）のため死亡した。腎機能に関する重篤な有害事象は，イブルチニブ群で 2 例（2.1%）及びプラセボ群で 4 例（4.2%）であった。イブルチニブ群で発現した腎機能に関する重篤な有害事象は，血尿を発現した 1 例，並びに血尿，急性腎障害，水腎症，閉塞性腎症及び尿管結石症を発現した 1 例であった。投与中止に至った腎機能に関する有害事象は，イブルチニブ群で 2 例，プラセボ群で 1 例であった。

2.5.5.4.11　肝機能に関する有害事象

【2.7.4.2.1.7(11)】

1129 試験において，肝機能に関する有害事象は 42 例中 4 例（9.5%）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

GVH3001 試験において，肝機能に関する有害事象は 19 例中 2 例（10.5%）に認められ，いずれも Grade 3 以上であった。重篤な肝機能に関する有害事象は，肝障害が 1 例であった。

1146 試験では肝機能に関する有害事象は認められなかった。

1140 試験において，肝機能に関する有害事象はイブルチニブ群で 94 例中 10 例（10.6%）及びプラセボ群で 96 例中 10 例（10.4%）に認められた。10%以上の被験者に発現した肝機能に関する有害事象はなかった。Grade 3 以上の肝機能に関する有害事象は，イブルチニブ群 4 例（4.3%）及びプラセボ群 2 例（2.1%）で認められた。肝機能に関する重篤な有害事象は，イブルチニブ群で 1 例（1.1%）及びプラセボ群で 1 例（1.0%）であった。イブルチニブ群で発現した肝機能に関する重篤な有害事象は，肝硬変であった。投与中止に至った肝機能に関する有害事象は，プラセボ群で 1 例に認められた。

2.5.5.4.12　高血圧

【2.7.4.2.1.7(12)】

1129 試験において，高血圧は 42 例中 4 例（9.5%）に認められた。いずれも高血圧（PT）であり，このうち 2 例は Grade 3 であった。重篤な高血圧は 1 例であった。

GVH3001 試験において，高血圧は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。いずれも高血圧（PT）で，このうち 1 例は Grade 3 であった。

1146 試験において，Grade 2 の高血圧（PT）が 18 例中 1 例（5.6%）に認められた。

1140 試験において，イブルチニブ群で 94 例中 10 例（10.6%）及びプラセボ群で 96 例中 13 例（13.5%）に高血圧（PT）が認められた。Grade 3 以上の高血圧は，イブルチニブ群で 5 例（5.3%）及びプラセボ群で 5 例（5.2%）であった。

2.5.5.4.13　虚血性脳卒中

【2.7.4.2.1.7(13)】

1129 試験，GVH3001 試験及び 1146 試験の試験では虚血性脳卒中の発現はなかった。

1140 試験では，イブルチニブ群の 94 例中 1 例（1.1%）で，Grade 4 の重篤な虚血性脳卒中が発現した。

2.5.5.4.14 重症皮膚有害反応

【2.7.4.2.1.7(14)】

1129 試験において，重症皮膚有害反応は Grade 2 の剥脱性皮膚炎の 1 例のみであった。

GVH3001 試験において，重症皮膚有害反応は Grade 2 の中毒性皮疹の 1 例のみであった。

1146 試験において，重症皮膚有害反応はなかった。

1140 試験において，イブルチニブ群 94 例中 2 例（2.2%）で重症皮膚有害反応が認められ，水疱性皮膚炎及び中毒性皮疹が各 1 例（1.1%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 であった。プラセボ群では重症皮膚有害反応の発現はなかった。

2.5.5.5 臨床検査値及び他の安全性パラメータ

2.5.5.5.1 臨床検査値

臨床検査値において，イブルチニブの安全性プロファイルは総じて良好であった。

2.5.5.5.1.1 血液学的検査

【2.7.4.3.1】

1129 試験では，イブルチニブ投与後に血液学的検査値が Grade 3 又は 4 に変動した被験者は，好中球の減少が 4 例（9.5%），ヘモグロビン減少及び白血球の減少が各 1 例（2.4%）であった。

GVH3001 試験では，イブルチニブ投与後に血液学的検査値が Grade 3 又は 4 に変動した被験者は，貧血で Grade 3 が 3 例（15.8%），リンパ球数の減少で Grade 3 が 4 例（21.1%）及び Grade 4 が 2 例（10.5%），好中球の減少で Grade 4 が 1 例（5.3%），並びに血小板数の減少で Grade 3 が 3 例（15.8%）及び Grade 4 が 1 例（5.3%）であった。

1146 試験では，イブルチニブ投与後に血液学的検査値が Grade 3 又は 4 に変動した被験者は，ヘモグロビン減少及び血小板数の減少が各 1 例（5.6%）であった。

1140 試験では，治験薬投与後に血液学的検査値が Grade 3 又は 4 に変動した被験者は，イブルチニブ群ではヘモグロビン減少が 3 例（3.2%），血小板数の減少が 8 例（8.5%），好中球の減少が 3 例（3.2%）であった。プラセボ群では，ヘモグロビン減少が 6 例（6.3%），血小板数の減少が 7 例（7.3%），好中球の減少が 3 例（3.1%）であった。

2.5.5.5.1.2 血液生化学的検査

【2.7.4.3.2】

(1) 肝機能検査異常

1129 試験で，Grad 3 以上の肝機能検査の異常は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が 2 例，アルカリフォスファターゼ（ALP）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が各 1 例であった。

GVH3001 試験で，Grad 3 以上の肝機能検査の異常は，ALT 増加で Grade 3 が 3 例及び Grade 4 が 1 例，Grade 3 の AST 増加が 3 例，Grade 3 の ALP 増加が 1 例であった。

1146 試験で，Grade 3 以上の肝機能検査の異常は，ALT 増加が 3 例（16.7%）であった。

1140 試験で，Grad 3 以上の肝機能検査の異常は，イブルチニブ群で ALT 増加が 2 例（2.1%），AST 増加が 1 例（1.1%）及び ALP 増加が 2 例（2.1%）であった。プラセボ群で ALT 増加が 8 例（8.3%），AST 増加が 4 例（4.2%）及び ALP 増加が 1 例（1.0%）であった。

いずれの試験でも Hy's Law 基準に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見は認められなかった。

(2) 血清クレアチニン異常

1129 試験及び 1146 試験で Grade 3 以上のクレアチニン変動を示した被験者はいなかった。

GVH3001 試験では 1 例（5.3%）の被験者に Grade 4 のクレアチニン高値が認められた。

1140 試験では，イブルチニブ群の 1 例（1.1%）のみに Grade 3 以上のクレアチニン高値が認められた。

2.5.5.5.2 バイタルサイン

【2.7.4.4】

1129 試験，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験のいずれにおいても臨床的に意義のある異常変動の報告はなかった。

2.5.5.6 投与期間と有害事象の関連性，及び長期投与時の安全性

1129 試験では，最終解析時点で全例がイブルチニブ投与を中止しており，試験参加期間の中央値（範囲）は，25.56 ヵ月（0.53～36.70 ヵ月）であった。

GVH3001 試験では，主要解析時点で，19 例中 10 例（52.6%）がイブルチニブ投与を継続していた。試験参加期間の中央値（範囲）は，11.93 ヵ月（1.9～16.7 ヵ月）であった。

1146 試験では，中間解析時点で，18 例中 8 例（44.4%）がイブルチニブ投与を継続していた。試験参加期間の中央値（範囲）は，4.977 ヵ月（3.61～15.38 ヵ月）であった。

1140 試験の ITT 集団において，主要解析時点で，イブルチニブ又はプラセボの投与を継続していた被験者は，イブルチニブ群 95 例中 29 例（30.5%）及びプラセボ群 98 例中 20 例（20.4%）であった。試験参加期間の中央値（範囲）は，イブルチニブ群で 19.8 ヵ月（0.59～34.2 ヵ月），プラセボ群で 18.4 ヵ月（0.03～32.9 ヵ月）であった。

上記の各試験の試験参加期間において，イブルチニブの長期投与による新たな安全性の懸念は認められていない。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.7.1 青年期被験者への投与

【2.7.4.5.1.1】

青年期の被験者の安全性は，GVH3001 試験の 1 例（1[redacted] 歳），1146 試験の 18 例（12～1[redacted] 歳），1140 試験の 2 例（1[redacted] 歳，1[redacted] 歳）で評価した。

GVH3001 試験の青年期の被験者 1 例の詳細は【2.7.4.5.1.1】に示す。本被験者において，死亡に至った有害事象を含む複数の重篤な有害事象が報告されたものの，本剤の投与において，青年期被験者で特有な安全性上の懸念は認められなかった。

1146 試験の青年期の被験者の安全性データは 2.5.5.1～2.5.5.5 の各項目に記載した通り，本剤の投与期間 2.74 カ月（中央値）時点における中間解析の結果から，12～1[redacted] 歳の cGVHD 患者 18 例

（未治療の cGVHD 患者：2 例，治療歴を有する cGVHD 患者：16 例）に対する本剤投与の安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

1140 試験の青年期の被験者 2 例は，いずれもイブルチニブ群に割り付けられた。2 例の安全性情報の詳細は【2.7.4.5.1.1】に示す。これら 2 例の被験者では，青年期被験者で特有な安全性上の懸念は認められなかった。

以上，3 試験の結果から，青年期の cGVHD 患者に対するイブルチニブ投与の安全性は許容可能であり，本剤の成人に対する既知の安全性プロファイルと比較して青年期の患者に特有な安全性シグナルは特定されなかった。

2.5.5.7.2　CYP3A 阻害薬との併用

【2.7.4.5.3】

1129 試験では，有害事象が認められない限り，すべての被験者が本剤 420 mg の投与を受けた。中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時には非併用時と比較して本剤の曝露量の増加が認められた。しかし，事後解析の結果[1)]，中程度又は強力な CYP3A 阻害薬の投与に伴う Grade 3 以上の有害事象の発現割合の増加傾向及び本薬の減量は認められず，本剤の曝露量と本剤の減量又は投与中止に至った有害事象との間に有意な関連性は認められなかった。

GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験では，併用する CYP3A 阻害薬の種類によってイブルチニブの用量調節基準を設定した。GVH3001 試験及び 1140 試験の薬物動態解析の結果，中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時には，非併用時と比較して本剤の曝露量は同程度，又は高くなる傾向が認められたが，曝露量の増加は薬物動態シミュレーションで予測された範囲内であった。また，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験において本剤投与の安全性プロファイルは許容可能であった。

1129 試験，GVH3001 試験及び 1140 試験における曝露量－安全性解析の結果，検討した安全性の指標について曝露量との関連は見られなかった。

以上より，本剤の用量調節基準を用いたときの曝露量において，cGVHD 患者におけるイブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であると考えられる。

2.5.5.7.3　その他

【2.7.4.5.1.2，2.7.4.5.1.3，2.7.4.5.1.4】

1129 試験では，年齢別及び性別の有害事象発現状況を検討した。年齢別では 65 歳以上の被験者数が少なく，意味のある比較はできなかった。性別の安全性プロファイルに一定の傾向は認められなかった。

1140 試験では，免疫抑制剤の併用有無別，年齢別（65 歳以上，65 歳未満），性別，人種別，地域別，cGVHD 重症度別，肝障害の有無別及び腎機能障害の有無別で安全性を評価したが，いずれのサブグループ間でも有害事象の発現状況に大きな違いは見られなかった。

また，妊婦，授乳中の女性，高齢者，腎機能障害及び肝機能障害に関する新たな安全性の知見は得られなかった。

2.5.5.8　世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

イブルチニブの国際誕生日は，イブルチニブ（カプセル）が米国にて承認された 2013 年 11 月 13 日である。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告／市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）第 9 報（集積期間：2019 年 11 月 13 日～2020 年 11 月 12 日）によると，イブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。

2.5.5.9　安全性の結論

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした 1129 試験及び GVH3001 試験でのイブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの既知の安全性プロファイル及びステロイドを継続的に投与している cGVHD 患者において予測される安全性プロファイルとおおむね同様であった。

また，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験での青年期の cGVHD 患者におけるイブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの成人に対する既知の安全性プロファイルと比較して青年期の患者に特有な安全性シグナルは特定されなかった。

未治療の cGVHD 患者を対象とした 1140 試験でも，イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，ステロイド併用時の cGVHD 患者におけるイブルチニブの安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

以上より，青年期を含む cGVHD 患者に対するイブルチニブ投与の安全性プロファイルは許容可能であり，新たな安全性の懸念は認められなかった。

参考文献

1） Clinical Overview: Update to the Product Information Regarding Hepatitis B Reactivation, Ibrutinib Dosing Modifications for Concomitant CYP3A Inhibitors, and Patient-Reported Outcomes Data for Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease (August 2017 CCDS Version 16 Update). 24 Aug 2017.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

【2.5.1.3】

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。

2.5.6.1.2 現行の治療

【2.5.1.4】

cGVHD に対する一次治療の標準療法はステロイド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。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非常に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。

イブルチニブは，B 細胞の活性化に関与するブルトン型チロシンキナーゼ及び T 細胞の活性化に関与するインターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ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，cGVHD に対する新規作用機序を有する新たな治療選択肢となり得ると考えられ，臨床開発が進められた。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.3】【2.5.4】

ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした PCYC-1129-CA 試験（以下，1129 試験）及び 54179060GVH3001 試験（以下，GVH3001 試験）において，イブルチニブの高い有効性が示された。

- 海外で実施された 1129 試験において，National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Project Criteria（2005）に基づいた高い奏効率が示され，有効性の主要目的を達成した。ステロイド必要量の全体的な減量を伴って，持続的な奏効も認められた。1129 試験の登録患者の半数以上は 2 レジメン以上の治療歴を有しており，体外循環光療法，リツキシマブ，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）等の治療歴を有する患者も含まれていた。
- 国内で実施された GVH3001 試験においても，NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づいた高い奏効率が示され，有効性の主要目的を達成した。ステロイド必要量の全体的な減量を伴って，持続的な奏効も認められた。青年期患者 1 例の奏効評価は試

験期間を通じて「安定」であり，ステロイド必要量の減少も認められた。GVH3001 試験の登録患者の半数以上が 2 レジメン以上の治療歴を有しており，MMF，メトトレキサート等の治療歴を有する患者も含まれていた。

以上のとおり，NIH Consensus Development Project Criteria に基づいた 1129 試験及び GVH3001 試験の結果，治療歴のある cGVHD 患者に対するイブルチニブの持続的な高い有効性が示されたことから，承認されている薬剤はステロイド及び CI だけであり標準治療が確立されていない cGVHD の二次治療において，イブルチニブが標準治療薬になる可能性があると考えられる。

また，1129 試験，GVH3001 試験，PCYC-1146-IM 試験（以下，1146 試験）及び PCYC-1140-IM 試験（以下，1140 試験）の青年期を含む cGVHD 患者を対象とした母集団薬物動態（PK）解析の結果，年齢及び体重はイブルチニブの曝露量に有意な影響を与えなかった。したがって，青年期 cGVHD 患者の推奨用量は成人と同じ 420 mg/日と設定した。

2.5.6.3 リスク

【2.5.3】【2.5.5】

本申請のために評価及び参考にした cGVHD 患者を対象としたイブルチニブの臨床試験において，安全性プロファイルは許容可能であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。

- 海外で実施されたステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした 1129 試験において，イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，B 細胞腫瘍患者で認められたイブルチニブの既知の安全性プロファイル及びステロイドを継続的に投与している cGVHD 患者において予測される安全性プロファイルとおおむね同様であった。
- 青年期患者 1 例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 GVH3001 試験の主要解析でも，イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの既知の安全性プロファイル及びステロイドを継続的に投与している cGVHD 患者で予測される安全性プロファイルとおおむね同様であった。青年期患者において，死亡に至った有害事象を含む複数の重篤な有害事象が報告されたものの，患者素因の影響も含まれており，青年期患者に対するイブルチニブ投与において新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 1146 試験の 12～1[redacted] 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 18 例の中間解析においても，イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの成人に対する既知の安全性プロファイルと比較して青年期特有の新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- 青年期患者 2 例を含む未治療の cGVHD 患者を対象とした 1140 試験でも，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特定されなかった。
- 1129 試験，GVH3001 試験及び 1140 試験の cGVHD 患者における曝露量－安全性関係を，イブルチニブの注目すべき有害事象である出血事象，心房細動，血球減少症，肝機能異常及び感染症を指標に検討したところ，いずれの指標についても曝露量と安全性事象の発現割合との関連は認められなかった。

- 1129 試験，GVH3001 試験及び 1140 試験で得られた曝露量を用いて，チトクローム P450（CYP）3A 阻害薬非併用時の cGVHD 患者と B 細胞腫瘍患者の曝露量を比較したところ，定常状態の cGVHD 患者における最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）はそれぞれ約 2.8 倍及び 2.5 倍高値であったが，1129 試験，GVH3001 試験及び 1140 試験において，イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，cGVHD 患者に対するイブルチニブ投与の安全性に新たな懸念は認められなかった。
- 1129 試験，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験の青年期患者を含む cGVHD 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，年齢及び体重はイブルチニブの曝露量に有意な影響を与えなかった。民族（日本人）が相対的バイオアベイラビリティに対して有意に影響し，日本人の曝露量は非日本人の 1.76 倍となることが推定されたが，日本人の臨床で想定される最大曝露量の予測値は cGVHD 患者における臨床試験で得られた実測値の範囲内であり，曝露量と安全性指標の発現割合に関連は認められなかったことから，臨床的意義は乏しいと考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

NIH Consensus Development Project Criteria に基づいて実施された 1129 試験及び GVH3001 試験の結果，青年期を含むステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者において，高い奏効率及びステロイド必要量の減量を伴う持続的な奏効が認められ，イブルチニブは臨床的に意義のある高い有効性を示した。また，1129 試験，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験において，青年期を含む cGVHD 患者に対するイブルチニブ投与の安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの既知の安全性プロファイル及びステロイドを継続的に投与している cGVHD 患者において予想される安全性プロファイルとおおむね同様であった。

青年期 cGVHD 患者のデータは限られているものの，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験の青年期 cGVHD 患者の PK 解析の結果から，青年期 cGVHD 患者は成人患者と同様の評価が可能であり，成人患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。

以上のとおり，NIH Consensus Development Project Criteria に基づいて実施された青年期を含む cGVHD 患者を対象としたイブルチニブの臨床試験の結果から，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者におけるイブルチニブの良好なベネフィット・リスクバランスが示された。イブルチニブは cGVHD に対する新規作用機序を有し，標準治療が確立されていない cGVHD の二次治療において，新たな治療薬として標準治療薬になり得ると考える。

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：該当なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：該当なし