# 目次

2.6.1 緒言 ..... 2

## 2.6.1 緒言

イブルチニブ（PCI-32765，JNJ-54179060）はブルトン型チロシンキナーゼ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（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。

# 目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6 考察及び結論 7
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献 8
2.6.3 薬理試験概要表 1

# 略号一覧表

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| BTK | ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase） |
| aGVHD | 急性移植片対宿主病（acute graft versus host disease） |
| cGVHD | 慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease） |
| HP-β-CD | ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（hydroxypropyl-β-cyclodextrin） |
| 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） |

## 2.6.2 薬理試験の概要文

イブルチニブ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可能な薬剤である。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）」を効能・効果として承認され，その後，2016 年 12 月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」，2018 年に「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）」が効能・効果に追加された。これら既承認の効能・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。

本申請は，「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。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。

### 2.6.2.1 まとめ

複数のマウス cGVHD モデルを用いてイブルチニブの cGVHD に対する効果を検討した。強皮症 cGVHD モデルにおいて，イブルチニブは cGVHD の進行を抑制し，cGVHD スコアの改善及び無増悪生存期間の延長を示した。全身多臓器発症 cGVHD モデルにおいて，イブルチニブは B 細胞応答の指標である胚中心反応，並びに肺の線維化及び機能の悪化を抑制した。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。さらに，野生型若しくは B 細胞欠損マウスの移植モデルでは，B 細胞の有無に関わらずイブルチニブの効果が示された。

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

#### 2.6.2.2.1 cGVHD モデルにおける効果

##### 2.6.2.2.1.1 マウス強皮症 cGVHD モデルにおけるイブルチニブの治療効果

**【参考資料 4.2.1.1.1】**

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 マウスの骨髄細胞（$1\times10^7$ 個）及び脾細胞（$2\times10^6$ 個）を移植することにより強皮症 cGVHD モデルを作成した。被毛状態，皮膚状態，体重，姿勢及び行動を週に 1 回盲検下で観察し，Cooke ら [1] の方法に基づき算出したスコア（0～19）から cGVHD の重症度及び進行度を経時的に評価した。本モデルでは移植 20～25 日後より cGVHD 症状を発現し，37～47 日後にピークに達する。移植したマウスの大半（72%）が cGVHD 症状を発現する移植 25 日目に群分け後，溶媒［1%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）］，イブルチニブ（25 mg/kg/日，飲水投与）又はシクロスポリン（10 mg/kg/日，腹腔内投与）を投与し，cGVHD に対するイブルチニブの効果を評価した。

移植 39 日後に肉眼的及び病理組織学的に評価したところ，溶媒及び陽性対照であるシクロスポリン投与群でみられた cGVHD 症状（脱毛，皮膚病変，円背位）がイブルチニブの投与により顕著に消失し（図 2.6.2-1A），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みられた（図 2.6.2-1B）。投与開始日（25 日目）からの cGVHD スコア変化は，溶媒投与群と比べてイブルチニブ投与群で有意に低かった（p = 0.0184，図 2.6.2-2A）。投与開始日から cGVHD スコアが 2 ポイント以上増加した時点を cGVHD 症状の増悪と定義し，無増悪生存期間を評価したところ，溶媒又はシクロスポリン投与群と比べ，イブルチニブ投与群で無増悪生存期間の中央値が有意に延長した（図 2.6.2-2B）。

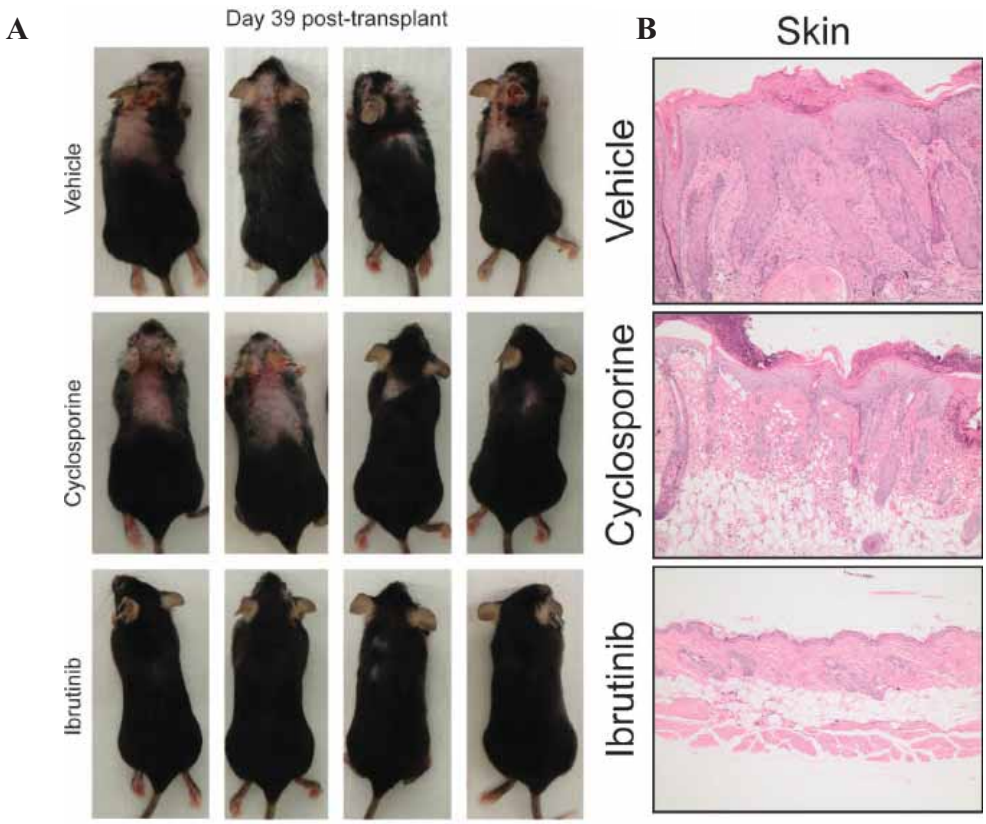



**図 2.6.2-1 マウス cGVHD モデルの皮膚病変に対する効果**

A; 移植 39 日後の溶媒，シクロスポリン（10 mg/kg/日，腹腔内投与*）又はイブルチニブ（25 mg/kg/日，飲水投与**）を投与したマウスの背部全身写真。各群 18 又は 11 例より無作為に 4 例を抽出して提示。
*0.2% カルボキシメチルセルロース溶液，**1% HP-β-CD
B; 各投与群における皮膚病変部のヘマトキシリン・エオジン染色組織像（200 倍）

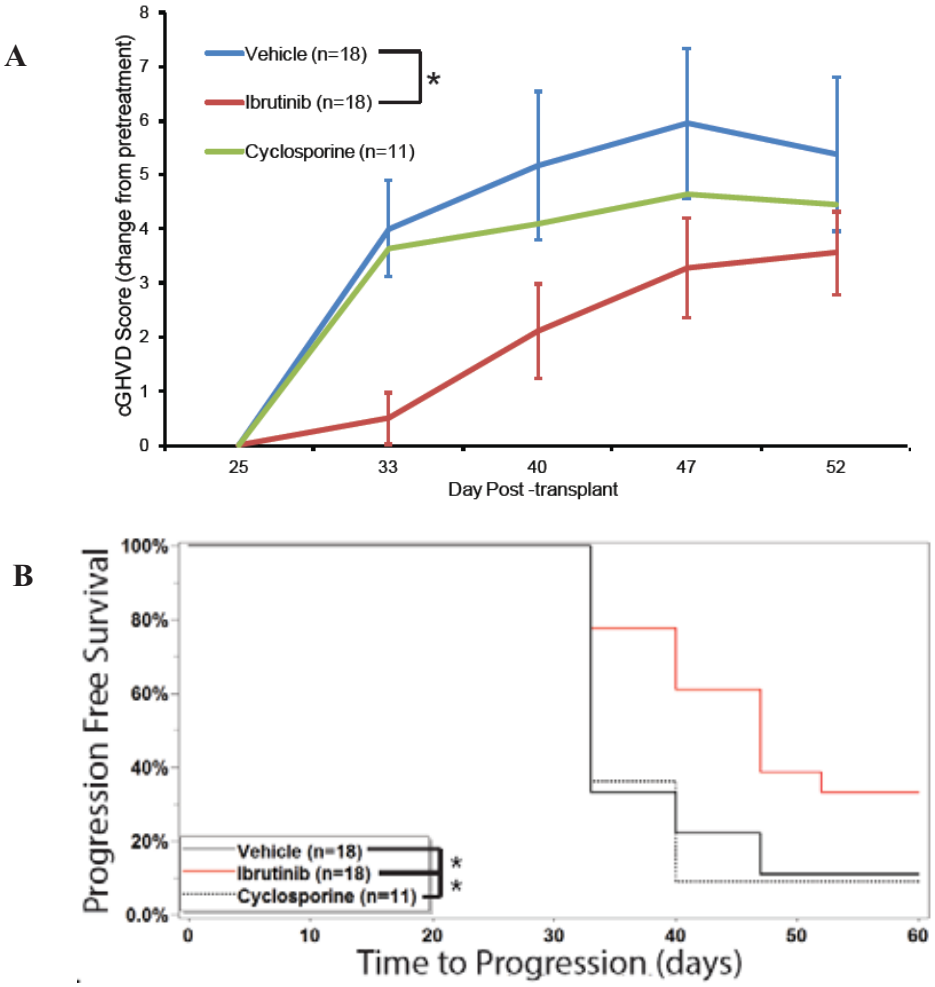



図 2.6.2-2 cGVHD スコア変化及び無増悪生存期間に対する効果

A; 薬剤投与開始後の cGVHD スコア変化
被毛状態，皮膚状態，体重，姿勢及び行動を週に 1 回盲検下で観察し，cGVHD スコアを算出
各群 18 又は 11 例，平均値±SEM（独立した 2 試験を統合して解析），*p < 0.01 vs 溶媒投与群（線形混合モデル）
B; cGVHD 無増悪生存期間
薬剤投与開始時から cGVHD スコアが 2 ポイント以上増加した時点を cGVHD 症状の増悪と定義してカプランマイヤープロットを作成し，無増悪生存期間を算出
各群 18 又は 11 例（独立した 2 試験を統合して解析），*p < 0.01 vs 溶媒投与群

### 2.6.2.2.1.2　マウス全身多臓器発症 cGVHD モデルにおけるイブルチニブの治療効果

【参考資料 4.2.1.1.1】

B10.BR マウスに移植 3 及び 2 日前にシクロフォスファミド（120 mg/kg/日）を腹腔内投与及び前日に放射線全身照射（8.3 Gy）を実施し，尾静脈より C57BL/6 マウスの骨髄細胞（$1\times10^7$ 個，Thy1.2 抗体により T 細胞を除去）及び脾細胞（$1\times10^6$ 個）を移植することにより細気管支閉塞を伴う全身多臓器発症 cGVHD モデルを作成した。cGVHD 症状を発現する移植 28 日目より溶媒（0.4%メチルセルロース溶液）又はイブルチニブ（15 mg/kg/日）を腹腔内投与し，移植 60 日目に胚中心反応，肺機能（抵抗，弾性及びコンプライアンス），並びに肺の線維化を測定した。

イブルチニブの投与により胚中心反応の減少（$p < 0.001$），肺（$p < 0.0001$）及び肝（データ掲載せず）の線維化，並びに肺機能（$p = 0.009$，0.0019 及び 0.0071）の悪化の抑制が認められた（図 2.6.2-3，図 2.6.2-4）。

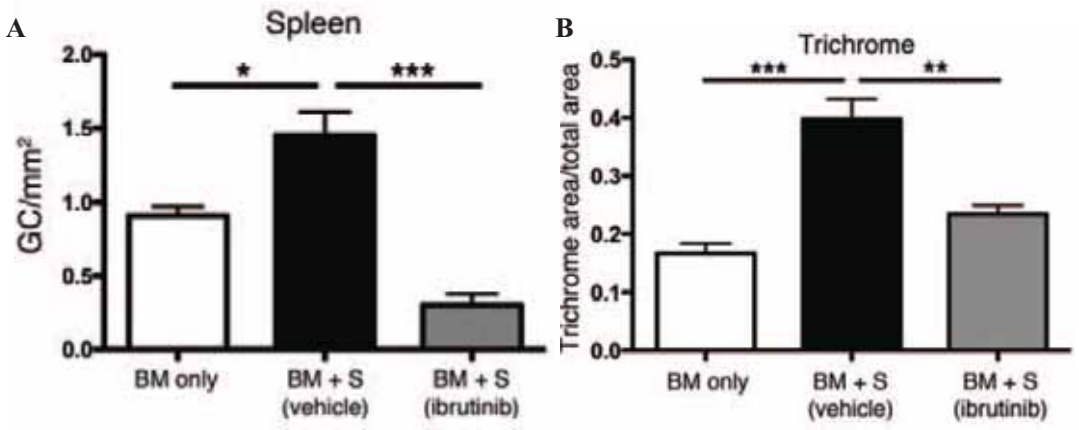



図 2.6.2-3 胚中心反応及び肺線維化に対する効果

A; 胚中心反応，摘出脾臓での胚中心 B 細胞のマーカーとしてピーナッツアグルチニンを組織染色し，染色されたエリアの面積を測定，各群 4 例
B; 肺線維化，摘出肺組織をマッソントリクローム染色し，コラーゲン沈着がみられた面積を測定，各群 8 例
平均値±SEM，*p < 0.05, **p < 0.01, *** p < 0.001 vs 溶媒投与群（2-tailed Student's *t* test）
BM = 骨髄細胞移植，S = 脾細胞移植

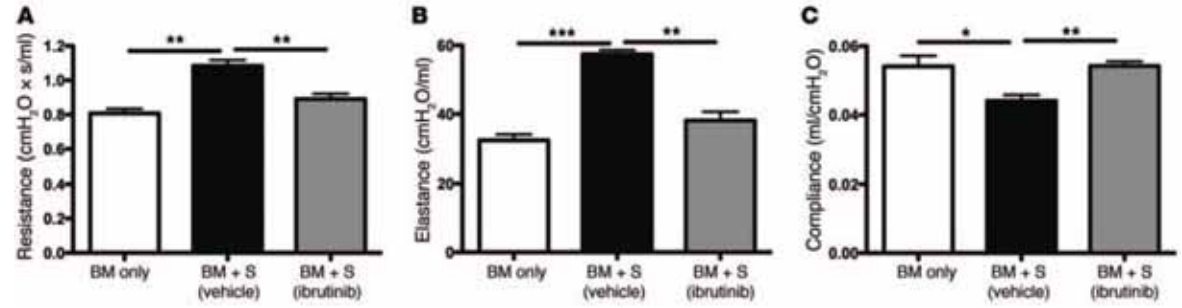



図 2.6.2-4 肺機能に対する効果

移植 60 日後に麻酔下でプレスチモグラフィーを用いて肺機能を測定。A; 抵抗，B; 弾性，C; コンプライアンス
各群 4 例，平均値±SEM，*p < 0.05, **p < 0.01, *** p < 0.001 vs 溶媒投与群（2-tailed Student's *t* test）
BM = 骨髄細胞移植，S = 脾細胞移植

### 2.6.2.2.1.3　各種マウス cGVHD モデルにおけるイブルチニブの予防効果

【参考資料 4.2.1.1.2】

イブルチニブの予防的投与による cGVHD に対する効果は，異なる系統のマウスを用いた 4 種の cGVHD モデルで評価され報告されている。各試験において，イブルチニブはいずれも移植 2～4 時間前より連日経口投与した。

BALB/c マウスに DBA/2 マウスの骨髄細胞（T 細胞除去）を移植した自己抗体産生と強皮症を呈する cGVHD マウスモデルにおいて，イブルチニブを予防的に投与（10 mg/kg/日，4 週間）したところ，溶媒投与群と比べて cGVHD 発症の遅延，タンパク尿（自己免疫性腎傷害の指標）の減少，腹水の抑制及び生存期間の延長が認められた。さらに，蛍光標識した脾細胞を同時に移植して B 細胞に対する影響を確認したところ，イブルチニブの投与（10 mg/kg/日，4 日間）により CD86 及び CD40 発現（B 細胞活性化マーカー）の抑制，並びにアロ反応性 B 細胞の *in vivo* での増殖が有意に抑制された。

B6D2F1 マウスに DBA/2 マウスの骨髄細胞及び脾細胞を移植した自己抗体誘導性 cGVHD モデルにおいて，イブルチニブの投与（10 又は 20 mg/kg/日，4 週間）により自己抗体の産生及びタンパク尿が抑制された。

BALB/c マウスに B10.D2 マウスの骨髄細胞及び脾細胞を移植した強皮症を呈する cGVHD モデルにおいて，イブルチニブの投与（10 mg/kg/日，4 週間）により cGVHD スコアの改善がみられ，9 例中 7 例で皮膚傷害が抑制又は消失し，残り 2 例で中等度の皮膚の発赤及び脱毛がみられたものの強皮症による皮膚傷害に特徴づけられる所見ではなく，骨髄細胞のみを移植して強皮症を発症していない対照群との有意差はなかった。

BALB/c マウスに野生型若しくは B 細胞欠損 B6 マウスの骨髄細胞を移植した急性移植片対宿主病（aGVHD）モデルにおいて，B 細胞の有無に関わらずイブルチニブの投与（10 mg/kg/日，4 週間）により aGVHD スコアの改善及び生存期間の延長がみられた。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

### 2.6.2.6 考察及び結論

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[2)]。BTK に加え，イブルチニブはインターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ（ITK）にも同様に共有結合し，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］。

イブルチニブは複数のマウス cGVHD モデルで効果が示された。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，イブルチニブは胚中心反応，並びに肺機能，肺及び肝線維化の悪化を抑制した【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 マウス骨髄を移植した aGVHD 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】，ドナー由来の B 細胞に加えて T 細胞に対するイブルチニブの作用が GVHD に対する治療効果につながることが示唆された。

以上のことから，イブルチニブは cGVHD の治療薬として期待される。

### 2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

### 2.6.2.8 参考文献

1） Cooke KR, et al. An experimental model of idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: I. The roles of minor H antigens and endotoxin. Blood. 1996;8(8):3230-9.

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

## 2.6.3　薬理試験概要表

### 2.6.3.1　薬理試験：一覧表

Test Article：Ibrutinib

| Type of Study | Test System | Route | GLP compliance | Test Facility | Study No./ Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Pharmacodynamics** | | | | | |
| Evaluation of treatment effect in mice cGVHD with Scleroderma or Bronchiolitic Obliterans | LP/J mouse ->C57BL/6 mouse<br>C57BL/6 mouse ->B10.BR mouse | Orally (drinking water)<br>Intraperitoneally | No | Ohio State Univ.<br>OH, US<br>Univ. of Minnesota<br>MN, US | Dubovsky JA 2014<br>4.2.1.1.1 |
| Evaluation of prophylactic effect in mice cGVHD with Scleroderma, systemic aggressive Ig deposition, alloantibody production | DBA/2 mouse ->BALB/c mouse<br>DBA/2 mouse ->B6D2F1 mouse<br>B10.D2 mouse ->BALB/c mouse<br>B6 mouse ->BALB/c mouse | Orally (gavage) | No | Med. Univ. of South Carolina<br>SC,US | Schutt SD 2015<br>4.2.1.1.2 |

cGVHD = chronic graft-versus-host disease; GLP = Good Laboratory Practice; Ig = immunoglobulin; -> = donor -> recipient



### 2.6.3.2　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の詳細は概要文中に記載した。

### 2.6.3.3　副次的薬理試験

該当資料なし

### 2.6.3.4　安全性薬理試験

該当資料なし

## 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし