

審議結果報告書

令和4年11月30日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イムブルビカカプセル140mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月22日

[審議結果]

令和4年11月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] イムブルビカカプセル 140 mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月22日
[剤形・含量] 1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第479号、令和2年8月17日付け薬生薬
審発0817第5号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、Stevens-Johnson 症候群、肝不全、肝機能障害、間質性肺疾患、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用、肝機能障害患者への使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- 1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
 - 2) 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
 - 3) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
 - 4) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)
- (下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

- 1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) 、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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

2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

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

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

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年9月26日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	イムブルピカカプセル 140 mg
[一般名]	イブルチニブ
[申請者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和4年4月22日
[剤形・含量]	1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 2) <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u> 3) <u>再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</u> 4) <u>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）</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]	1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、 <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u> 通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2) <u>再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</u> 通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 3) <u>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）</u> 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
-------------	--

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Celera Genomics 社により創製された、B 細胞に発現する BCR 及びケモカイン受容体の下流シグナル伝達分子である BTK に対する阻害作用を示す低分子化合物である。本薬は、BTK の活性部位である 481 番目のシステイン残基と共有結合し、BTK 活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると推測されている。

本邦において、本薬は、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）」、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 7 月に「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」、2021 年 9 月に「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）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

WM 及び LPL に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Pharmacyclics 社により、再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（1118E 試験）及び WM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1127 試験）がそれぞれ 2012 年 5 月及び 2014 年 7 月から実施された。

米国では、1118E 試験を主要な試験成績として、2014 年 10 月に WM に対する本薬単独投与に係る承認申請¹⁾ が行われ、2015 年 1 月に「IMBRUVICA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM)」を効能・効果として承認された。EU では、1118E 試験を主要な試験成績として、2014 年 11 月に WM に対する本薬単独投与に係る承認申請²⁾ が行われ、2015 年 7 月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2022 年 8 月時点において、本薬は WM 及び LPL に関する効能・効果にて、100 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、WM 患者を対象とした第Ⅱ相試験（WAL2002 試験）が 2019 年 9 月から実施された。

今般、1127 試験及び WAL2002 試験を主要な試験成績として、WM 及び LPL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2020 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R2 薬) 第 479 号）。

¹⁾ WM に対する本薬単独投与に係る承認後に、1127 試験を主要な試験成績として、2018 年 4 月に本薬/RIT 投与に係る承認申請が行われ、2018 年 8 月に本薬単独投与と同一の効能・効果にて承認された。

²⁾ WM に対する本薬単独投与に係る承認後に、1127 試験を主要な試験成績として、2018 年 11 月に本薬/RIT 投与に係る承認申請が行われ、2019 年 8 月に「IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy. IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with WM.」を効能・効果として承認された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

本一変申請において新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と概ね相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国内第II相試験1試験、海外第II相試験1試験及び海外第III相試験1試験の計3試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	WAL2002試験	II	WM患者	16	RIT ³⁾ との併用で、本薬420 mgをQDで経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	1118E試験	II	再発又は難治性のWM患者	63	本薬420 mgをQDで経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	1127試験	III	WM患者	150 ①75 ②75	①本薬/RIT群：RIT ³⁾ との併用で、本薬420 mgをQDで経口投与 ②プラセボ/RIT群：RIT ³⁾ との併用で、プラセボをQDで経口投与	有効性 安全性 PK
				RITを含む前治療に抵抗性を有する再発又は難治性のWM患者	31	本薬420 mgをQDで経口投与	

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

³⁾ RIT 1回 375 mg/m²を第1～4週及び第17～20週の第1日目に静脈内投与（計8回）。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : WAL2002 試験<2019年9月25日～実施中 [データカットオフ日 : 2021年8月24日] >)

WM 患者 (目標症例数 : 14 例) を対象に、本薬/RIT 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、RIT³⁾ との併用で本薬 420 mg を QD で経口投与することとされ、本薬は疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 16 例全例に本薬/RIT 投与が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第 6 回 IWWM 基準 (改訂版) (Br J Haematol 2013; 160: 171-6) に基づく中央判定による奏効率⁴⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性解析対象、2021年8月24日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	WM 患者 16 例
CR	0
VGPR	3 (18.8)
PR	11 (68.8)
MR	1 (6.3)
SD	0
PD	0
—*1	1 (6.3)
奏効 (CR+VGPR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%))	14 (87.5 [61.7, 98.4])

*1 : 評価不能、*2 : Clopper-Pearson 法

なお、未治療の WM 患者 (8 例) 及び再発又は難治性の WM 患者 (8 例) における奏効率は、いずれも 87.5% (7/8 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1118E 試験<2012年5月18日～2014年2月28日>)

再発又は難治性の WM 患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 420 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大 160 週間投与を継続することとされた。

本試験に登録された 64 例のうち、63 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第 3 回 IWWM 基準 (Clin Lymphoma Myeloma 2006; 6: 380-3) に基づく治験担当医師判定による臨床的奏効 (MR 以上の奏効) 率⁵⁾ は表 3 のとおりであった。

⁴⁾ WM 患者を対象に、本薬/RIT 投与の有効性及び安全性をプラセボ/RIT 投与と比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (1127 試験) において、プラセボ/RIT 群の奏効率が 32% であったこと等を参考に、閾値奏効率は 32% と設定された。

⁵⁾ 再発又は難治性の WM 患者における救援療法の臨床的奏効率が 30~40% であること (Clin Investig 2011; 1: 815-24) 等を参考に、臨床的奏効率の閾値は 32% と設定された。

表 3 最良総合効果及び臨床的奏効率
(治験担当医師判定、有効性解析対象集団、2014年2月28日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	63例
CR	0
VGPR	9 (14.3)
PR	35 (55.6)
MR	11 (17.5)
SD	7 (11.1)
PD	1 (1.6)
臨床的奏効 (CR+VGPR+PR+MR) (臨床的奏効率 [95%CI*] (%))	55 (87.3 [76.5, 94.4])

* : Clopper-pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は1例 (1.6%) に認められ、死因は疾患進行 (胸水の悪化) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1, 5.3.5.1.1-2:1127 試験<2014年7月7日~2019年12月18日>)

本試験は、①本薬/RIT 投与が検討されたランダム化パートと、②本薬単独投与が検討されたサブスタディパートから構成され、海外 48 施設で実施された。

① ランダム化パート

WM 患者 (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬/RIT 投与とプラセボ/RIT 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、RIT³⁾ との併用で本薬420 mg又はプラセボをQDで経口投与するとされ、本薬は疾患進行又は投与中止基準に該当するまで経口投与を継続することとされた。

本パートに登録され、無作為化された 150 例 (本薬/RIT 群 75 例、プラセボ/RIT 群 75 例) が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、第 6 回 IWWM 基準 (改訂版) (Br J Haematol 2013; 160: 171-6) に基づく中央判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした 1 回の中間解析を 50 件の PFS イベントが観察された時点で実施する計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、第 6 回 IWWM 基準 (改訂版) (Br J Haematol 2013; 160: 171-6) に基づく中央判定による PFS の中間解析 (データカットオフ日 : 2017 年 10 月 17 日) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/RIT 群に対する本薬/RIT 群の優越性が検証された。

表 4 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 10 月 17 日データカットオフ)

	本薬/RIT 群	プラセボ/RIT 群
例数	75	75
死亡又は増悪数 (%)	14 (18.7)	42 (56.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [35.0, NE]	20.3 [13.7, 27.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.202 [0.107, 0.380]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1 : WM IPSS (低リスク、中間リスク、高リスク) 及び前治療数 (0、1 以上) を層別因子とした、層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.023

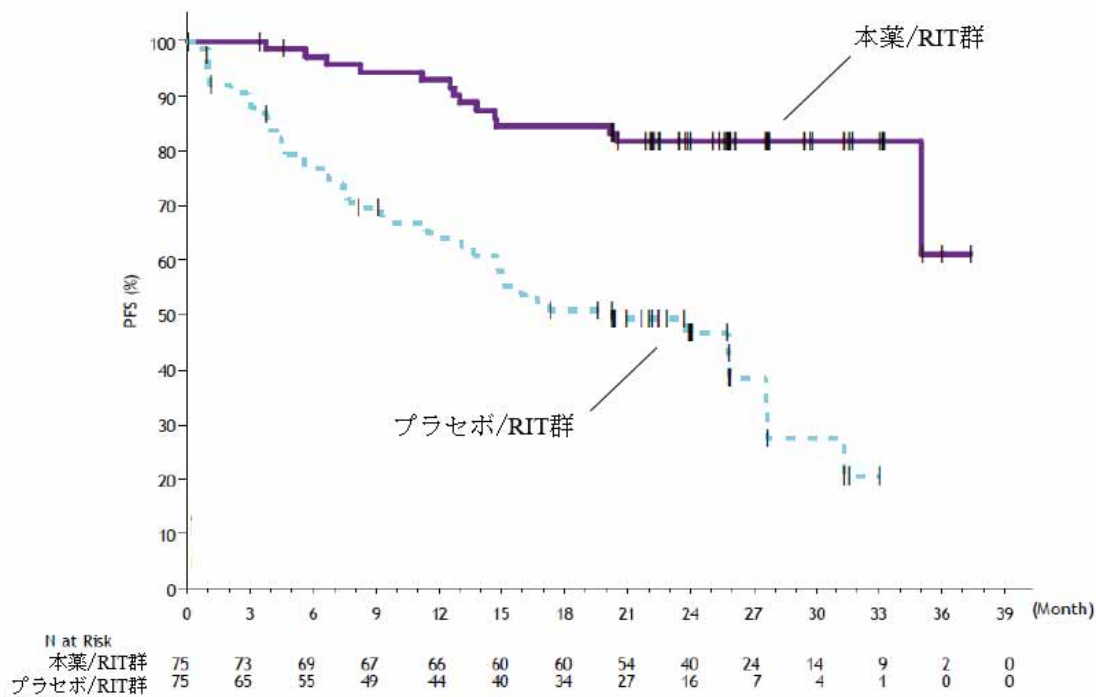


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線(ITT集団、2017年10月17日データカットオフ)

なお、未治療のWM患者及び再発又は難治性のWM患者におけるPFSのハザード比[95%CI]は、それぞれ0.337[0.120, 0.948]及び0.165[0.075, 0.363]であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/RIT群1例(1.3%)、プラセボ/RIT群2例(2.7%)に認められた。死因は、本薬/RIT群で肺炎1例、プラセボ/RIT群で頭蓋内出血及び死亡各1例であり、うち、プラセボ/RIT群の死亡1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

② サブスタディパート

RITを含む前治療に抵抗性を有する再発又は難治性のWM患者⁶⁾(目標症例数:30例)を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬420mgをQDで経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本パートに登録された31例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第6回IWWM基準(改訂版)(Br J Haematol 2013; 160: 171-6)に基づく中央判定によるPFSの中央値[95%CI](カ月)は、NE[27.4, NE]であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

⁶⁾ 直近のRITの最終投与から12カ月未満で再発した、又はRITを含む直近の治療によりMR以上の奏効が得られなかった患者。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、本薬/RIT投与が検討された WM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1127 試験）のランダム化パートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、WM患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（WAL2002試験）を中心に評価する方針とした。

なお、以降の1127試験に関する記述においては、特に記載のない限り、ランダム化パートの内容を示す。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、WM 患者に対する本薬/RIT 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、1127 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

1127 試験が計画された 20██ 年当時の NCCN ガイドライン（v.██.20██）等において、1127 試験の対象患者に対する治療として、未治療及び再発又は難治性の患者を問わず、RIT の単独投与が推奨されていたことから、1127 試験の対照群としてプラセボ/RIT 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1127 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

WM患者の予後は不良であり、治癒が期待できる治療法はなく、疾患の進行に伴い過粘稠度症候群等の重大な臨床症状が発現することから、主な治療目的は症状の改善及び病勢進行の遅延である（Blood 2015; 126: 721-32）。また、WMは治療を繰り返すことで治療抵抗性を示すことが報告されており（Front. Oncol 2022; 11: 801124）、治療方法が限定的なWM患者において、PFSの延長は、症状の改善及び病勢進行の遅延のみならず、後治療の開始を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、1127試験の主要評価項目としてPFSを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、WM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、本薬の有効性については、1127 試験で主要評価項目とされた中央判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

1127 試験において、主要評価項目とされた第 6 回 IWWM 基準（改訂版）に基づく中央判定による PFS の中間解析（データカットオフ日：2017 年 10 月 17 日）について、プラセボ/RIT 群に対する本薬/RIT 群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。また、感度解析として実施された、第 6 回 IWWM 基準（改訂版）に基づく、治験担当医師判定による PFS の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、治験担当医師判定、2017 年 10 月 17 日データカットオフ)

	本薬/RIT 群	プラセボ/RIT 群
例数	75	75
死亡又は増悪数 (%)	15 (20.0)	41 (54.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [35.0, NE]	20.3 [11.6, 31.3]
ハザード比 [95%CI] *1		0.218 [0.118, 0.404]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1: WM IPSS (低リスク、中間リスク、高リスク) 及び前治療数 (0、1 以上) を層別因子とした、層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

なお、第 6 回 IWWM 基準 (改訂版) に基づく中央判定による PFS の最終解析 (データカットオフ日: 2019 年 12 月 18 日) のハザード比 [95%CI] は 0.250 [0.148, 0.420] であった。

また、1127 試験では、主要評価項目である中央判定による PFS において統計学的な有意差が認められた場合には、①奏効率、②次治療開始までの期間、③ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合、④FACIT-Fatigue スコア⁷⁾ がベースラインから投与 25 週目までの間に 3 ポイント以上改善した被験者の割合、⑤OS の順で、階層的に仮説検定を実施する計画とされた。その結果、①～③の解析までは統計学的な有意差が認められたものの、④の解析では統計学的な有意差が認められず、⑤OS に係る統計学的な検定は実施されなかった⁸⁾。

副次評価項目とされた OS の最終解析⁸⁾ (データカットオフ日: 2019 年 12 月 18 日) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。

表 6 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2019 年 12 月 18 日データカットオフ)

	本薬/RIT 群	プラセボ/RIT 群
例数	75	75
死亡数 (%)	9 (12.0)	10 (13.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [57.7, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *		0.808 [0.328, 1.990]

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定

⁷⁾ 慢性疾患患者を対象とした、倦怠感を評価する自己評価スコア。

⁸⁾ 統計解析計画書第 2 版 (20 年 月 日付け) にて、中間解析時点における OS の検定は実施しないこととされた。

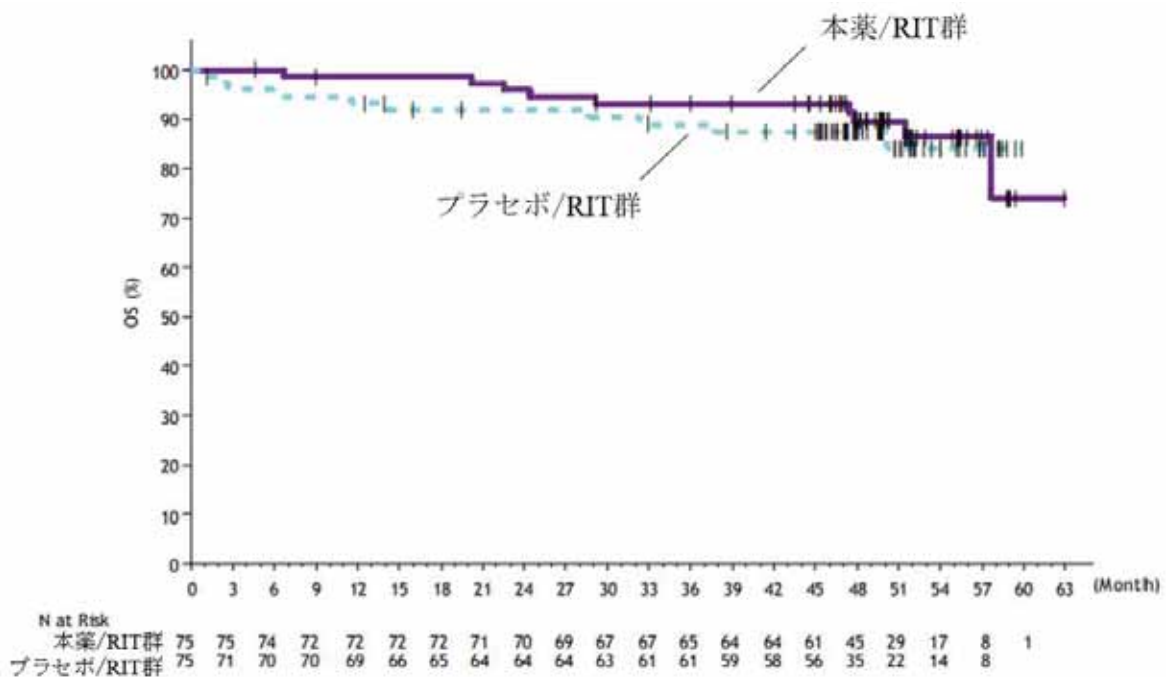


図2 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線(ITT集団、2019年12月18日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、WM患者に対する本薬/RIT投与の有効性は示されたと判断した。

- 1127試験において、主要評価項目とされた第6回IWWM基準（改訂版）に基づく中央判定によるPFSについて、プラセボ/RIT群に対する本薬/RIT群の優越性が検証され、かつ得られたPFSの延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- 1127試験において副次評価項目とされたOSの最終解析の結果、プラセボ/RIT群と比較して本薬/RIT群でOSが明確に短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬/RIT投与の有効性について、以下のように説明している。

WAL2002試験において、主要評価項目とされた第6回IWWM基準（改訂版）に基づく中央判定による本薬/RIT投与の奏効率 [95%CI] (%) は 87.5 [61.7, 98.4] (14/16例) であり、95%CIの下限值が事前に設定された閾値 (32%) を上回ったことから (7.1.1.1 参照)、日本人患者に対する本薬/RIT投与の有効性は期待できると考える。

なお、1127試験のITT集団における最終解析時点（データカットオフ日：2019年12月18日）の中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬/RIT群及びプラセボ/RIT群において、それぞれ 76.0 [64.7, 85.1] 及び 30.7 [20.5, 42.4] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、WMの診断及び治療体系並びに本薬のPKに明確な国内外差は認められていないこと等も考慮すると、日本人のWM患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、WM 患者に対する本薬/RIT 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症⁹⁾、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害及びILD）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬投与の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

WAL2002 試験及び 1127 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要（WAL2002 試験、1127 試験）

	例数 (%)		
	WAL2002 試験	1127 試験	
	本薬/RIT 投与	本薬/RIT 群	プラセボ/RIT 群
	16 例	75 例	75 例
全有害事象	16 (100)	75 (100)	75 (100)
Grade 3 以上の有害事象	10 (62.5)	54 (72.0)	45 (60.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (1.3)	3 (4.0)
重篤な有害事象	2 (12.5)	40 (53.3)	25 (33.3)
投与中止 ^{*1} に至った有害事象	0	1 (1.3)	3 (4.0)
休薬 ^{*2} に至った有害事象	7 (43.8)	52 (69.3)	24 (32.0)
減量 ^{*3} に至った有害事象	1 (6.3)	17 (22.7)	0

*1：すべての治験薬の投与中止、*2：いずれか 1 剤以上の治験薬の休薬、*3：WAL2002 試験及び 1127 試験において RIT の減量は許容されていなかったため、本薬（又はプラセボ）の減量に至った有害事象が集計された。

1127 試験において、プラセボ/RIT 群と比較して本薬/RIT 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（本薬/RIT 群：23 例（30.7%）、プラセボ/RIT 群：11 例（14.7%）、以下、同順）、高血圧（19 例（25.3%）、4 例（5.3%））、関節痛（20 例（26.7%）、9 例（12.0%））、末梢性浮腫（17 例（22.7%）、9 例（12.0%））、悪心（17 例（22.7%）、9 例（12.0%））、咳嗽（16 例（21.3%）、8 例（10.7%））、心房細動（14 例（18.7%）、2 例（2.7%））、消化不良（13 例（17.3%）、1 例（1.3%））、不眠症（12 例（16.0%）、3 例（4.0%））、尿路感染（11 例（14.7%）、0 例）、低カリウム血症（9 例（12.0%）、1 例（1.3%））、斑状出血（9 例（12.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、心房細動（12 例（16.0%）、1 例（1.3%））、高血圧（11 例（14.7%）、3 例（4.0%））、好中球減少症（10 例（13.3%）、2 例（2.7%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、認められなかった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、心房細動（8 例（10.7%）、1 例（1.3%））、肺炎（8 例（10.7%）、2 例（2.7%））、気道感染（4 例（5.3%）、0 例）であった。発現率が 10%以上高かったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの薬剤が休薬に至った有害事象及び本薬¹⁰⁾の減量に至った有害事象は認められなかった。

⁹⁾ 微小血管内で白血球が凝集・停滞することにより、脳、肺等の臓器に悪影響を及ぼす白血球増加症に伴う症状。

¹⁰⁾ WAL2002 試験及び 1127 試験において RIT の減量は許容されていなかったため、本薬（又はプラセボ）の減量に至った有害事象が集計された。

また、申請者は、WM患者における本薬/RIT投与と本薬単独投与との間における安全性¹¹⁾の差異について、以下のように説明している。

本薬単独投与と比較して本薬/RIT投与で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、上咽頭炎（本薬/RIT投与：15例（16.5%）、本薬単独投与：6例（6.4%）、以下、同順）、消化不良（13例（14.3%）、4例（4.3%））、末梢性浮腫（19例（20.9%）、9例（9.6%））、注入に伴う反応（32例（35.2%）、0例）、関節痛（22例（24.2%）、12例（12.8%））、心房細動（16例（17.6%）、5例（5.3%））及び高血圧（23例（25.3%）、13例（13.8%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、肺炎（9例（9.9%）、3例（3.2%））、心房細動（12例（13.2%）、2例（2.1%））及び高血圧（14例（15.4%）、4例（4.3%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（9例（9.9%）、3例（3.2%））及び心房細動（8例（8.8%）、1例（1.1%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎（8例（8.8%）、1例（1.1%））、好中球減少症（8例（8.8%）、3例（3.2%））及び心房細動（6例（6.6%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった本薬¹⁰⁾の減量に至った有害事象は、好中球減少症（3例（3.3%）、1例（1.1%））、筋痙縮（3例（3.3%）、0例）及び心房細動（2例（2.2%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、1127試験の本薬/RIT群及びWAL2002試験の結果に基づき、以下のように説明している。

外国人患者（1127試験の本薬/RIT群）と比較して日本人患者（WAL2002試験）で発現率が15%以上高かった全Gradeの有害事象は、発疹（日本人患者：5例（31.3%）、外国人患者：3例（4.0%）、以下、同順）、紅斑及び白血球数減少（3例（18.8%）、2例（2.7%））、好中球数減少（5例（31.3%）、2例（2.7%））並びに血小板数減少（3例（18.8%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、熱中症及び脱水（1例（6.3%）、0例）であった。同様に、5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、ウイルス感染（2例（12.5%）、0例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、熱中症、脱水及び関節炎（1例（6.3%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった本薬¹⁰⁾の減量に至った有害事象は、真菌性肺炎（1例（6.3%）、0例）であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、WMと既承認の効能・効果（再発又は難治性のMCL及びCLL/SLL）との間における本薬の安全性¹²⁾の差異について、以下のように説明している。

WM患者、MCL患者及びCLL/SLL患者における、安全性の概要は表8のとおりであった。

¹¹⁾ 本薬/RIT投与は、WAL2002試験及び1127試験（ランダム化パート）との併合解析結果、本薬単独投与は、1118E試験及び1127試験（サブスタディパート）との併合解析結果に基づく。

¹²⁾ ①WM患者、②MCL患者及び③CLL/SLL患者の結果について、それぞれ①WAL2002試験及び1127試験（ランダム化パート）との併合解析結果、②再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（PCI-32765MCL2002試験）及び海外第Ⅲ相試験（PCI-32765MCL3001試験）の併合解析結果、並びに③再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（PCI-32765-JPN-101試験）、再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PCYC-1112-CA試験）、未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（54179060LEU1001試験）及び海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA試験）の併合解析結果に基づく。

表 8 WM 患者、MCL 患者及び CLL/SLL 患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	WM 併合解析*1	MCL 併合解析*2	CLL/SLL 併合解析*3
	91 例	155 例	349 例
全有害事象	91 (100)	154 (99.4)	346 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	64 (70.3)	102 (65.8)	209 (59.9)
死亡に至った有害事象	1 (1.1)	18 (11.6)	15 (4.3)
重篤な有害事象	42 (46.2)	72 (46.5)	141 (40.4)
投与中止*4に至った有害事象	1 (1.1)	20 (12.9)	31 (8.9)
休薬*5に至った有害事象	59 (64.8)	72 (46.5)	150 (43.0)
減量*6に至った有害事象	18 (19.8)	7 (4.5)	24 (6.9)

*1: 本薬 (420 mg) /RIT 投与、*2: 本薬 (560 mg) 単独投与、*3: 本薬 (420 mg) 単独投与、*4: すべての治験薬の投与中止、*5: いずれか 1 剤以上の治験薬の休薬、*6: WAL2002 試験及び 1127 試験において RIT の減量は許容されていなかったため、本薬の減量に至った有害事象が集計された。

既承認の効能・効果 (再発又は難治性の MCL 及び CLL/SLL) のいずれのがん種と比較しても、WM 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、注入に伴う反応 (WM: 32 例 (35.2%)、MCL: 0 例、CLL/SLL: 0 例、以下、同順)、心房細動 (16 例 (17.6%)、7 例 (4.5%)、19 例 (5.4%))、高血圧 (23 例 (25.3%)、11 例 (7.1%)、31 例 (8.9%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、心房細動 (12 例 (13.2%)、5 例 (3.2%)、8 例 (2.3%))、高血圧 (14 例 (15.4%)、5 例 (3.2%)、11 例 (3.2%))、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は心房細動 (8 例 (8.8%)、5 例 (3.2%)、8 例 (2.3%))、発現率が 2%以上高かった本薬¹⁰⁾の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (3 例 (3.3%)、0 例、0 例)、筋痙縮 (3 例 (3.3%)、0 例、0 例)、心房細動 (2 例 (2.2%)、0 例、0 例) であった。既承認の効能・効果 (再発又は難治性の MCL 及び CLL/SLL) のいずれのがん種と比較しても、WM 患者で 2%以上高かった、死亡に至った有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに WM 患者で 5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1127 試験において、プラセボ/RIT 群と比較して本薬/RIT 群で発現率が高かった有害事象については、本薬/RIT 投与時に特に注意が必要である。また、本薬/RIT 投与と本薬単独投与との間の安全性の差異について、本薬/RIT 群で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。

本薬/RIT 投与の安全性の国内外差について、WAL2002 試験において検討された日本人症例数は極めて限られていることから明確に結論付けることは困難ではあるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

さらに、既承認の効能・効果の対象患者 (再発又は難治性の MCL 及び CLL/SLL) との安全性比較について、一部併用薬や用法・用量が異なることから、厳密な比較は困難であるものの、本薬/RIT 群で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬又は RIT 投与で既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、WM 患者において本薬/RIT 投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬/RIT 投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、WM に対する本薬/RIT 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.1.2023) : 未治療及び再発又は難治性のWM及びLPL患者に対して、本薬/RIT 投与が推奨される (Category 1¹³⁾)。

<教科書>

- 血液専門医テキスト改訂第3版 (日本血液学会編、2019) : 未治療及び再発の WM に対して、1127 試験 (ランダム化パート) の結果に基づき、本薬/RIT 投与が良好な成績を示している旨が記載されている。
- Williams Hematology 第10版 (McGraw Hill Medical, 2021, USA) : 未治療及び再発又は難治性のWM 患者に対して、本薬/RIT投与が治療選択肢の一つである旨が記載されている。

申請者は、本薬/RIT 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

WM 患者を対象とした 1127 試験において、本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬/RIT 投与は WM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬/RIT 投与と本邦において WM に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤 (チラブルチニブ塩酸塩等) との使い分けについて、当該薬剤と本薬/RIT 投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるべきと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

1127試験において、本薬のWMに対する臨床的有用性が示された (7.R.2及び7.R.3参照)。また、本薬の臨床試験においてLPL患者に対する本薬の投与経験はないものの、WMは、LPLのうち、骨髄浸潤及びIgMタンパク血症を呈する疾患であり、国内外の診療ガイドライン等において両者は同一の治療体系であるとされていること (NCCNガイドライン (v.1.2023)) 等を考慮すると、LPLについても本薬の投与対象とすることは可能と考える。

¹³⁾ 高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。

以上より、本薬の効能・効果を「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定した。なお、少数例での検討ではあるものの、LPL患者に対して本薬投与により有効性が認められた旨の報告（Leuk Lymphoma 2016; 57: 2699-701、Blood 2018; 132: 2886）が得られている。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5. 用法・用量について

WM及びLPLの申請効能・効果に対する本薬の用法・用量は、既承認の効能・効果¹⁴⁾と同一の、「通常、成人にはイブルチニブとして420 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項においては、以下の旨¹⁵⁾が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 副作用発現時の用量調節について。
- CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節について。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意を下記のように設定¹⁵⁾した上で、WM 及び LPL に対する用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

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

* : CTCAE v4.0 に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回	1日1回 420 mg
2回	1日1回 280 mg
3回	1日1回 140 mg
4回	投与中止

- 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

¹⁴⁾ 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）。

¹⁵⁾ 効能共通の部分は、既承認効能・効果である慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）及び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）に対する設定と同一。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬	投与方法
ボリコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること
ボサコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

- RIT の投与が困難な場合を除き、RIT と併用投与すること。
- RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、WM 及び LPL に対する本薬の用法・用量及び用量調節について、以下のように説明している。

本薬の作用機序であるBTKへの結合は、本薬420 mg QD投与で飽和していたこと、CLL/SLL患者を対象とした臨床試験において420 mg QD投与の臨床的有用性が示されたこと等を踏まえ、WM患者を対象とした臨床試験においても420 mg QD投与を設定した。その結果、RITとの併用投与を検討した臨床試験（WAL2002試験及び1127試験（ランダム化パート））及び本薬単独投与を検討した臨床試験（1118E試験及び1127試験（サブスタディパート））において、WM患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の用法・用量に基づき、本薬のWM及びLPLに対する用法・用量を設定した。また、RITとの併用を含め治療法の選択に際して十分な検討が行われるよう、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を設定した。なお、本薬の用量調節基準について、臨床試験における基準は既承認の効能・効果で設定されている基準と概ね同様の設定¹⁶⁾であったこと等を踏まえ、効能共通として同一の内容を設定した。

〈用法・用量に関連する注意〉

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、WM 及び LPL に対する上記の用法・用量に関連する注意の内容の適切性を含め、本薬の単独投与については「7.R.5.2 本薬単独投与について」の項で検討する。

7.R.5.2 本薬単独投与について

申請者は、本薬の単独投与について、以下のように説明している。

1127 試験の結果より、WM 患者に対する本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬/RIT 投与が推奨されると考えるものの、下記の点等を考慮すると、本薬単独投与についても、WM における治療選択肢の一つになると考える。

¹⁶⁾ 臨床試験における休薬基準は一部の Grade 3 以上の副作用に限定した設定であった一方、既承認効能・効果の休薬基準は Grade 3 以上の副作用で一律休薬の設定となっている。既承認の設定理由について、日本人患者において骨髄抑制の発現率が高かったことを考慮して設定されたが、WM 患者においても同様の傾向が認められたため、既承認の内容と同一の設定とした。

- 国内外の診療ガイドライン等において、以下のとおり、本薬/RIT 投与のみならず、本薬単独投与も推奨されていること。
 - <診療ガイドライン>
 - 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編）：再発又は難治性の WM に対して、本薬単独投与が推奨される（カテゴリー2A¹⁷⁾）。
 - NCCN ガイドライン（v.1.2023）：未治療及び再発又は難治性の WM/LPL 患者に対して、本薬単独投与が推奨される（Category 1¹³⁾）。
 - 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドライン（Ann Oncol 2019; 30: 860-2）：再発又は難治性の WM に対して、本薬単独投与が推奨される（エビデンスレベルⅢ¹⁸⁾、推奨グレード A¹⁹⁾）。
 - <教科書>
 - Wintrobe's Clinical Hematology 第14版（Wolters Kluwer, 2018, USA）：再発又は難治性の WM に対して、1118E試験及び1127試験（サブスタディパート）の結果に基づき、本薬単独投与が有効である旨が記載されている。
- 有効性について、以下の点を踏まえると、WM 患者に対する本薬単独投与の有効性は期待できると考えること。
 - RIT の前治療に抵抗性を示した患者を含む、再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外臨床試験（①1118E 試験及び②1127 試験（サブスタディパート））における本薬単独投与の奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ①69.8 [57.0, 80.8]、②77.4 [58.9, 90.4] であったこと。
 - 本申請で提出した臨床試験では未治療の WM 患者に対する本薬単独投与の経験がないものの、国内外の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v.1.2023）等）では未治療患者と既治療患者に対する治療は同様であるとされていることに加え、未治療の WM 患者を対象とした本薬単独投与の医師主導臨床試験において、一定の奏効が得られた旨が報告（J Clin Oncol 2018; 36: 2755-61）されていることを考慮すると、未治療の WM 患者に対する本薬単独投与の有効性が期待できること。
 - 日本人の WM 患者に対して本薬単独投与の有効性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、本薬/RIT 投与の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（7.R.2.4）等を考慮すると、日本人の WM 患者に対する本薬単独投与の有効性は期待できると考えること。
- 安全性について、本薬単独投与と本薬/RIT 投与の間における安全性プロファイルの差異は、RIT 投与により発現する事象の差異で概ね説明可能であり、本薬/RIT 投与と比較して本薬単独投与で安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えること（7.R.3.1 参照）。
- RIT に対して不耐、RIT 抵抗性、高腫瘍量のため RIT 投与による IgM フレアの懸念がある場合等、RIT の投与が困難となる WM 及び LPL 患者が一定数存在すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬単独投与の有効性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、RIT の投与が困難な場合を除き、本薬の推奨される用法は RIT との併用投与

¹⁷⁾ 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。

¹⁸⁾ 前向きコホート研究である。

¹⁹⁾ 臨床的有用性を示す高いエビデンスが存在し、強く推奨される。

と考えることから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- RIT の投与が困難な場合を除き、RIT と併用投与すること。

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、当該併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該併用投与の有効性及び安全性は不明であることから、現時点において、本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記のとおり、用法・用量に関連する注意の項において、本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本一変申請において新たな安全性上の懸念はないと考えるものの、日本人の WM 及び LPL 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていることを踏まえ、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的に、本薬が投与された WM 及び LPL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項について、医薬品リスク管理計画において設定されている本薬の重要な特定されたリスクのうち、欧州リスク管理計画（EU-RMP）においても重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして設定されている事象である、出血、感染症、不整脈、肝不全及び肝機能障害を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 1127 試験（ランダム化パート）における発現率を考慮し、63 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 1127 試験の本薬群及び 1118E 試験における発現時期等を考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の WM 及び LPL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等について情報収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害、ILD、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用、肝機能障害患者への使用を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（WAL2002 試験）

有害事象は 16/16 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12/16 例（75.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、発疹及び好中球数減少各 5 例（31.3%）、発熱及び高血圧各 4 例（25.0%）であった。

重篤な有害事象は 2/16 例（12.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎、脱水、熱中症及び肺炎各 1 例（6.3%）（重複あり）であり、うち、蜂巣炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験（1118E 試験）

有害事象は 63/63 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 42/63 例（66.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 23 例（36.5%）、好中球減少症 16 例（25.4%）、悪心、筋痙縮及び疲労各 13 例（20.6%）であった。

重篤な有害事象は 24/63 例（38.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 3 例（4.8%）、肺炎及び血小板減少症各 2 例（3.2%）（重複あり）であり、うち、血小板減少症 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/63 例（9.5%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（1127 試験）

7.2.3.1 ランダム化パート

有害事象は本薬/RIT 群で 75/75 例（100%）、プラセボ/RIT 群 75/75 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/RIT 群で 67/75 例（89.3%）、プラセボ/RIT 群で 70/75 例（93.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬/RIT 群 75 例		プラセボ/RIT 群 75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (100)	54 (72.0)	75 (100)	45 (60.0)

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬/RIT 群 75 例		プラセボ/RIT 群 75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	12 (16.0)	0	7 (9.3)	0
尿路感染	11 (14.7)	0	0	0
気管支炎	11 (14.7)	2 (2.7)	5 (6.7)	0
上気道感染	10 (13.3)	1 (1.3)	3 (4.0)	0
インフルエンザ	10 (13.3)	0	5 (6.7)	1 (1.3)
肺炎	9 (12.0)	8 (10.7)	4 (5.3)	2 (2.7)
気道感染	8 (10.7)	3 (4.0)	2 (2.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	17 (22.7)	0	9 (12.0)	1 (1.3)
発熱	13 (17.3)	2 (2.7)	12 (16.0)	0
疲労	13 (17.3)	3 (4.0)	18 (24.0)	1 (1.3)
無力症	12 (16.0)	0	19 (25.3)	2 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	32 (42.7)	1 (1.3)	44 (58.7)	12 (16.0)
転倒	8 (10.7)	2 (2.7)	3 (4.0)	0
胃腸障害				
下痢	23 (30.7)	0	11 (14.7)	1 (1.3)
悪心	17 (22.7)	0	9 (12.0)	0
消化不良	13 (17.3)	0	1 (1.3)	0
便秘	10 (13.3)	1 (1.3)	9 (12.0)	1 (1.3)
嘔吐	5 (6.7)	1 (1.3)	8 (10.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
斑状出血	9 (12.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	20 (26.7)	3 (4.0)	9 (12.0)	1 (1.3)
筋痙縮	16 (21.3)	0	9 (12.0)	1 (1.3)
背部痛	13 (17.3)	0	7 (9.3)	0
四肢痛	10 (13.3)	3 (4.0)	6 (8.0)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	18 (24.0)	9 (12.0)	21 (28.0)	12 (16.0)
好中球減少症	12 (16.0)	10 (13.3)	7 (9.3)	2 (2.7)
内出血発生の増加傾向	9 (12.0)	0	2 (2.7)	0
血小板減少症	5 (6.7)	1 (1.3)	8 (10.7)	4 (5.3)
神経系障害				
頭痛	13 (17.3)	0	17 (22.7)	0
浮動性めまい	10 (13.3)	0	6 (8.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	16 (21.3)	0	8 (10.7)	0
鼻出血	8 (10.7)	1 (1.3)	8 (10.7)	1 (1.3)
呼吸困難	8 (10.7)	1 (1.3)	10 (13.3)	0
眼障害				
流涙増加	9 (12.0)	0	3 (4.0)	0
視力低下	9 (12.0)	0	3 (4.0)	1 (1.3)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	9 (12.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
心臓障害				
心房細動	14 (18.7)	12 (16.0)	2 (2.7)	1 (1.3)
血管障害				
高血圧	19 (25.3)	11 (14.7)	4 (5.3)	3 (4.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
腫瘍フレア	6 (8.0)	0	35 (46.7)	2 (2.7)
精神障害				
不眠症	12 (16.0)	0	3 (4.0)	0

重篤な有害事象は、本薬/RIT 群で 40/75 例 (53.3%)、プラセボ/RIT 群で 25/75 例 (33.3%) に認められた。各群で発現率が 5%以上であった重篤な有害事象は、本薬/RIT 群で心房細動及び肺炎各 8 例 (10.7%)、気道感染 4 例 (5.3%)、プラセボ/RIT 群で注入に伴う反応 5 例 (6.7%) であった。このうち、本薬/RIT 群の心房細動 7 例、肺炎 5 例、気道感染 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/RIT 群で 1/75 例 (1.3%)、プラセボ/RIT 群で 3/75 例 (4.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/RIT 群で無力症 2 例 (2.7%) であった (本薬/RIT 群は該当なし)。このうち、プラセボ/RIT 群の無力症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.2 サブスタディパート

有害事象は 30/31 例 (96.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 27/31 例 (87.1%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢 15 例 (48.4%)、発熱 11 例 (35.5%)、好中球減少症、背部痛及び咳嗽各 9 例 (29.0%)、内出血発生の増加傾向及び高血圧各 8 例 (25.8%)、悪心、血小板減少症、関節痛及び頭痛各 7 例 (22.6%) であった。

重篤な有害事象は 16/31 例 (51.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は失神 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/31 例 (6.5%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の WM に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は WM 及び LPL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年11月1日

申請品目

[販売名] イムブルビカカプセル 140 mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月22日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、WM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(1127試験)のランダム化パートにおいて、主要評価項目とされた第6回IWWM基準(改訂版)に基づく中央判定によるPFSについて、プラセボ/RIT投与に対する本薬/RIT投与の優越性が検証されたこと等から、WM患者に対する本薬/RIT投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、WM患者に対する本薬/RIT投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害及びILD)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはイブルチニブとして420 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

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

* : CTCAE v4.0 に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回	1日1回 420 mg
2回	1日1回 280 mg
3回	1日1回 140 mg
4回	投与中止

- 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬	投与方法
ポリコナゾール	イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること
ボサコナゾール	イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること

<原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫>

- RITの投与が困難な場合を除き、RITと併用投与すること。
- RIT以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的に、本薬が投与されたWM及びLPL患者を対象に、調査予定症例数を63例、観察期間を52週間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、WM及びLPL患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害、ILD、CYP3A阻害剤との薬物相互作用、肝機能障害患者への使用を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、製造販売後調査の実施について検討するよう申請者に指示し、申請者は、以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害、ILD、CYP3A阻害剤との薬物相互作用、肝機能障害患者への使用を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現率等を考慮し、それぞれ82例及び52週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表10に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表11及び表12に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表10 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 出血 • 骨髄抑制 • 感染症 • 不整脈 • 過敏症 • 腫瘍崩壊症候群 • 眼障害 • 肝不全、肝機能障害 • ILD • 二次性悪性腫瘍 • CYP3A阻害剤との薬物相互作用 • 肝機能障害患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> • 白血球症 • 皮膚粘膜眼症候群(SJS) 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 慢性移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 <u>WM 及び LPL 患者を対象とした使用成績調査</u> 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	WM 及び LPL 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	82 例
主な調査項目	安全性検討事項：出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害、ILD、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用及び肝機能障害患者への使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

- 1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
- 2) 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- 3) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 4) 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）

[用法・用量] (下線部追加)

1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) 、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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

2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

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

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 中等度以上の肝機能障害のある患者
3. ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

〈慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) 〉

1. 未治療の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

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

2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

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

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

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病 原発性マクログロブリン血症 及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回 420 mg	1日1回 560 mg
2回	1日1回 280 mg	1日1回 420 mg
3回	1日1回 140 mg	1日1回 280 mg
4回	投与中止	

- 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

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

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

- 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

- リツキシマブ (遺伝子組換え) の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ (遺伝子組換え) と併用投与すること。
- リツキシマブ (遺伝子組換え) 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

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

- 6.4本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPSS	international prognostic scoring system	国際予後スコアリングシステム
ITT	intent-to-treat	
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia	
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	Mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MR	Minor response	小奏効
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma	
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
SJS	Stevens-Johnson syndrome	Stevens-Johnson 症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WAL2002 試験		54179060WAL2002 試験
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WM	Waldenström's macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症
1118E 試験		PCYC-1118E 試験

略語	英語	日本語
1127 試験		PCYC-1127-CA 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
プラセボ/RIT		プラセボと RIT との併用
本薬		イブルチニブ
本薬/RIT		本薬と RIT との併用