2.2 緒言

イブルチニブは，Janssen Research & Development, LLC と Pharmacyclics LLC（an AbbVie company）が共同開発しているファースト・イン・クラスの強力な低分子経口ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬である。

イブルチニブは B 細胞性腫瘍及び慢性移植片対宿主病を主な対象に国内外で開発が行われ，米国及び欧州を含む約 100 カ国で，慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫，マントル細胞リンパ腫，原発性マクログロブリン血症（WM），辺縁帯リンパ腫，慢性移植片対宿主病等を適応として承認を取得している。国内では，「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」，「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」及び「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）」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。

WM／リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）は低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の一種である。WHO 分類では，LPL は小型 B 細胞リンパ球，形質細胞への分化傾向にあるリンパ球及び形質細胞が混在したリンパ系腫瘍と定義され，WM は腫瘍細胞の骨髄浸潤と免疫グロブリン M 型 M 蛋白血症を伴う LPL のサブセットとして定義されている（Swerdlow 2017）。WM と LPL は同じ腫瘍細胞による疾患であり，国内外で同じ診断・治療体系で説明されている（NCCN 2021；日本血液学会 2020）。

WM／LPL の臨床経過は一般に緩徐であるが，治癒は望めず，症状コントロールを目的として治療が行われる。WM／LPL は極めてまれな疾患であり，WM／LPL を対象とした大規模な前向き比較試験は少ない。標準治療は確立されておらず，国内では，リツキシマブの単剤又は併用療法を中心にいくつかの治療法が推奨されているものの，治療選択肢は少ない。また，初回治療の奏効期間が短い場合や初回治療に対する抵抗性を示した場合は，初回治療とは異なる薬剤の単剤又は併用療法が推奨されており，治療選択肢はさらに限られる（日本血液学会 2020）。このため，新たな治療法が望まれている。

海外では，再発又は難治性の WM 患者を対象とした第 II 相医師主導治験（PCYC-1118E 試験）の結果，イブルチニブ単剤療法の良好な有効性及び安全性が確認され，2015 年 1 月に米国で，2015 年 7 月に欧州で，WM に対するイブルチニブの単剤療法が承認された。また，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした第Ⅲ相試験（PCYC-1127-CA 試験）の結果，イブルチニブとリツキシマブの併用療法はリツキシマブ単剤療法より優れた有効性が認められ，安全性も良好であった。PCYC-1127-CA 試験の結果に基づき，2018 年 8 月に米国で，2019 年 8 月に欧州で，WM に対するイブルチニブとリツキシマブの併用療法が承認された。現在，WM に対する適応は，米国及び欧州を含む世界中の多くの国で承認されている。

国内では，未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象とした第 II 相試験（54179060WAL2002 試験）を実施中である。54179060WAL2002 の主要解析の結果，日本人 WM 患者でも，WM に対するイブルチニブとリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性が確認された。

以上のとおり，海外の PCYC-1118E 試験及び PCYC-1127-CA 試験，並びに国内の 54179060WAL2002 試験において，WM に対するイブルチニブの単剤療法及びリツキシマブとの

併用療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認されたことから，これらの成績に基づき医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。WM と LPL は国内外で同じ診断・治療体系で説明されており，イブルチニブでも WM を含む LPL に対する有効性及び安全性が期待できるため，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」とした。なお，イブルチニブ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又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている。

参考文献

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2. 2022 - December 7, 2021.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017; 232-5.

日本血液学会，編．II リンパ腫 3 リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版．金原出版株式会社；2020. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html. Accessed 2022 年 3 月 10 日.