目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 3
2.5.1.2 開発の科学的根拠 3
2.5.1.3 臨床開発経緯 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 試験対象集団 14
2.5.4.2 試験デザイン 16
2.5.4.3 統計学的手法 18
2.5.4.4 有効性の結果の比較 18
2.5.4.5 特別な集団における有効性 27
2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係 28
2.5.4.7 長期投与時の有効性 28
2.5.4.8 有効性の結論 29
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 31
2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法 33
2.5.5.3 有害事象 34
2.5.5.4 器官別の評価 39
2.5.5.5 臨床検査値及び他の安全性パラメータ 50
2.5.5.6 投与期間と有害事象との関連性，及び長期投与時の安全性 52
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性 53
2.5.5.8 世界における市販後使用経験 53
2.5.5.9 安全性の結論 53
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 55
2.5.6.1 治療の背景 55
2.5.6.2 ベネフィット 55
2.5.6.3 リスク 57
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 57
2.5.7 参考文献 60

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
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）
CR	complete response（完全奏効）
CrCL	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
ESMO	European Society for Medical Oncology（欧州臨床腫瘍学会）
Ibr+R	ibrutinib and rituximab（イブルチニブ及びリツキシマブ）
IgM	immunoglobulin M（免疫グロブリン M）
IPSSWM	International Prognostic Scoring System for Waldenstrom’s Macroglobulinemia（－）
IRC	Independent Review Committee（独立判定委員会）
IRR	infusion-related reaction（－）
IRRC	Independent response review committee（独立効果判定委員会）
ITT	intent-to-treat（－）
IWWM	International Workshop on Waldenstrom’s Macroglobulinemia（－）
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma（リンパ形質細胞リンパ腫）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MR	minor response（最小奏効）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network（－）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（－）
Pbo+R	placebo and rituximab（プラセボ及びリツキシマブ）
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PR	partial response（部分奏効）
PT	preferred term（基本語）
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
VGPR	very good partial response（最良部分奏効）
WM	Waldenstrom’s Macroglobulinemia（原発性マクログロブリン血症）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

イブルチニブは，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（BTK）阻害薬である。BTK は B 細胞シグナル伝達経路の重要なメディエーターであり，B 細胞性腫瘍の発生に関与する。イブルチニブは，BTK の活性部位にあるシステイン残基と共有結合し，BTK 活性を持続的に阻害する。

2.5.1.1.2 国内外の承認状況

イブルチニブは，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），辺縁帯リンパ腫及び慢性移植片対宿主病等を適応として，米国及び欧州を含む約 100 カ国で承認されている。

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。

2.5.1.1.3 申請効能・効果

本申請の効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果	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
用法・用量	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。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 WM／リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）の臨床的／病態生理学的側面

WM／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ている。腫瘍細胞は通常骨髄に浸潤しており，時にリンパ節及び脾臓にも浸潤している。WM は骨髄浸潤と免疫グロブリン M（IgM）型 M 蛋白血症を伴う LPL のサブセットとして定義されており（Swerdlow 2017），WM と LPL は，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 の発生頻度は非常に低く，国内では非ホジキンリンパ腫の約 0.7%と報告されている（Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists 2000）。海外では，WM は非ホジキンリンパ腫の 1～2%であり（Kastritis 2018），年齢調整罹患率は，米国では 100 万人あたり男性 6.5 人及び女性 3.6 人（Yin 2020），欧州ではそれぞれ 7.3 人及び 4.2 人（Phekoo 2008）と報告されている。LPL 患者に占める WM 患者の割合は，国内では 70～80%（Iwanaga 2014, 日本血液学会 2019），海外では 95%以上（NCCN 2021）と報告されている。WM は LPL のサブセットであり，国内で

は WM が LPL として報告されることがあるため，海外に比べて WM の報告の割合が少ないと考えられる。

WM／LPL の臨床症状には，腫瘍細胞の骨髄浸潤による血球減少，リンパ節腫脹，肝脾腫，血清 IgM 値上昇による過粘稠度症候群，IgM と凝固因子や血小板との結合による凝固障害，IgM の組織沈着によるアミロイドーシス，クリオグロブリン血症，寒冷凝集素症，末梢神経障害などがある。臨床経過は一般に緩徐であるが，治癒の望めない疾患である。無症候性の WM／LPL に対しては経過観察が推奨され，症候性となった場合に治療を開始する（Kastritis 2018；NCCN 2021；日本血液学会 2019，2020）。生存期間は患者の背景因子によって異なり，予後不良因子である高齢（65 歳超），ヘモグロビン低値（11.5 g/dL 以下），血小板数低値（10 万/μL 以下），β2 マイクログロブリン高値（3 mg/L 超）及び IgM 高値（7.0 g/dL 超）をスコア化した予後指標に基づく症候性 WM 患者の 5 年生存率は，低リスク（年齢を除く予後不良因子 1 つ以下）で 87%，中間リスク（予後不良因子 2 つ又は 65 歳超）で 68%，高リスク（予後不良因子 2 つ超）で 36%と報告されている（Morel 2009）。死因としては，原病の悪化，悪性度の高いリンパ腫への進展，感染，抗腫瘍療法に起因する二次性白血病などが挙げられる（日本血液学会 2020）。

2.5.1.2.2 WM／LPL の治療の現状

2.5.1.2.2.1 WM／LPL の治療法

(1) 国内の治療法

WM／LPL に対する検証的な試験成績は得られておらず，標準治療は確立されていない。造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会 2020）では，海外で実施された単群又は WM／LPL 以外のリンパ腫も含むランダム化比較試験の結果等に基づき未治療の WM／LPL に対して以下の治療法が推奨され，血球減少の有無，IgM 量の多寡，年齢及び合併症の有無を考慮して選択するとされている。いずれの治療法も，推奨カテゴリーは 2A（比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で，統一したコンセンサスが存在する）である。

- リツキシマブ単剤療法
- リツキシマブ／ステロイド（デキサメタゾン）／アルキル化剤（シクロホスファミド）併用療法（DRC）
- リツキシマブ／ベンダムスチン併用療法（BR）
- リツキシマブ／ボルテゾミブ併用療法（BOR）
- リツキシマブ／プリンアナログ（フルダラビン）併用療法

再発又は難治性の WM／LPL に対しては，初回治療が奏効し 24 カ月以上の無治療期間が得られている場合は，初回治療と同一の治療の再実施を考慮し，初回治療の奏効期間が 24 カ月未満の場合又は初回治療に抵抗性を示した場合は，初回治療とは異なる薬剤による治療が推奨されている。初回治療で推奨されている治療法以外の薬剤として，ボルテゾミブ，サリドマイド，レナ

リドミド，ベンダムスチン，及びイブルチニブ（いずれも推奨カテゴリーは 2A）が挙げられているが，ボルテゾミブとベンダムスチン以外は保険適用外である。

なお，BTK 阻害剤であるチラブルチニブの単剤療法が，国内第Ⅱ相試験の結果に基づき「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」の適応で 2020 年に承認されたが，2022 年 3 月時点で造血器腫瘍診療ガイドラインには記載されていない。

(2) 海外の治療法

第 10 回 International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia（IWWM）（Castillo 2020）で未治療及び再発又は難治性の WM に対して推奨されている治療を表 2.5.1-1 に示す。イブルチニブ単剤療法又はリツキシマブとの併用療法は，優先治療として推奨されている。

表 2.5.1-1 第 10 回 IWWM で推奨されている WM に対する治療

優先治療	その他の推奨治療
・ ベンダムスチン／リツキシマブ ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ ・ シクロホスファミド／デキサメタゾン／リツキシマブ ・ イブルチニブ±リツキシマブ	・ アカラブルチニブ ・ カルフィルゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ ・ フルダラビン／リツキシマブ ・ イキサゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチン／prednisone（R-CHOP） ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／ビンクリスチン／prednisone（R-CVP） ・ リツキシマブ ・ オファツムマブ

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（NCCN 2021）で未治療の WM／LPL に対して推奨されている治療を表 2.5.1-2 に，再発又は難治性の WM／LPL に対して推奨されている治療を表 2.5.1-3 に示す。イブルチニブ単剤療法又はリツキシマブとの併用療法（イブルチニブ±リツキシマブ）は，未治療及び再発又は難治性の WM／LPL のいずれにおいても，優先レジメンの推奨カテゴリー1（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）である。

表 2.5.1-2 NCCN ガイドラインで推奨されている未治療の WM／LPL に対する治療

優先レジメン	その他推奨レジメン
・ ベンダムスチン／リツキシマブ ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ ・ イブルチニブ±リツキシマブ（1） ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／デキサメタゾン ・ Zanubrutinib（1）	・ ベンダムスチン ・ ボルテゾミブ±リツキシマブ ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン ・ カルフィルゾミブ／リツキシマブ／デキサメタゾン ・ クラドリビン±リツキシマブ ・ フルダラビン±リツキシマブ ・ フルダラビン／シクロホスファミド／リツキシマブ ・ イキサゾミブ／リツキシマブ／デキサメタゾン ・ リツキシマブ ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／prednisone

括弧内は推奨カテゴリー，記載がない場合は 2A：1（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），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）。

表 2.5.1-3 NCCN ガイドラインで推奨されている再発又は難治性の WM／LPL に対する治療

優先レジメン	その他推奨レジメン	特定の状況で有用な治療
・ ベンダムスチン／リツキシマブ ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ ・ イブルチニブ±リツキシマブ（1） ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／デキサメタゾン ・ Zanubrutinib（1）	・ アカラブルチニブ ・ ベンダムスチン ・ ボルテゾミブ±リツキシマブ ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン ・ クラドリビン±リツキシマブ ・ シクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチン／prednisone／リツキシマブ ・ フルダラビン±リツキシマブ ・ フルダラビン／シクロホスファミド／リツキシマブ ・ リツキシマブ ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／prednisone ・ ベネトクラクス	・ エベロリムス ・ オファツムマブ（リツキシマブ不耐性の患者） ・ 自家幹細胞移植 ・ 同種幹細胞移植

括弧内は推奨カテゴリー，記載がない場合は 2A：1（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），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）。

欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドライン（Kastritis 2018）で未治療の WM に対して推奨されている治療を表 2.5.1-4 に，再発又は難治性の WM に対して推奨されている治療を表 2.5.1-5 に示す。イブルチニブ単剤療法は，患者の状態によらず全ての患者で推奨されており，再発又は難治性の WM に対しては，推奨カテゴリーA（有効性について強いエビデンスがあり，臨床的ベネフィットが高く，強く推奨される）である。イブルチニブとリツキシマブの併用療法は，本ガイドライン発表後に欧州において承認されたため記載されていない。

表 2.5.1-4 ESMO ガイドラインで推奨されている未治療の WM に対する治療

Fit[a]		Unfit[b]	
低腫瘍量	高腫瘍量	低腫瘍量	高腫瘍量
・ リツキシマブ／シクロホスファミド／デキサメタゾン（B） ・ ベンダムスチン／リツキシマブ（B） ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ（B） ・ ボルテゾミブ／リツキシマブ（B） ・ イブルチニブ（B）	・ ベンダムスチン／リツキシマブ（B） ・ ボルテゾミブ／デキサメタゾン／リツキシマブ（B） ・ イブルチニブ（B）	・ 経口フルダラビン（B） ・ リツキシマブ／シクロホスファミド／デキサメタゾン（B） ・ リツキシマブ（B） ・ イブルチニブ（C） ・ Chlorambucil（B）	・ イブルチニブ（C） ・ ベンダムスチン／リツキシマブ（B）

[a] 強力な化学免疫療法が施行可能な患者
[b] 合併症などの理由で強力な化学免疫療法が施行できない患者
括弧内は推奨カテゴリー：A（有効性について強いエビデンスがあり，臨床的ベネフィットが高く，強く推奨される），B（有効性について強い又は中程度のエビデンスがあるが，臨床的なベネフィットは限定的であり，一般的に推奨される），C（有効性についてエビデンスが十分ではなく，ベネフィットがリスクを上回るとは言えず，オプションの一つ）

表 2.5.1-5 ESMO ガイドラインで推奨されている再発又は難治性の WM に対する治療

Fit[a]			Unfit[b]		
R を含む治療後 12 カ月未満	R を含む治療後 1-3 年	R を含む治療後 3 年超	R を含む治療後 12 カ月未満	R を含む治療後 1-3 年	R を含む治療後 3 年超
・ 臨床試験 ・ イブルチニブ（A）	・ 臨床試験 ・ R を含む治療：違うレジメンを実施（B） ・ イブルチニブ（A）	・ 臨床試験 ・ R を含む治療：同じレジメンを再実施（B） ・ イブルチニブ（A）	・ 臨床試験 ・ イブルチニブ（A）	・ 臨床試験 ・ R を含む治療：違うレジメンを実施（B） ・ イブルチニブ（A）	・ 臨床試験 ・ R を含む治療：同じレジメンを再実施，又は違うレジメンを実施 ・ イブルチニブ（A）

a 強力な化学免疫療法が施行可能な患者
b 合併症などの理由で強力な化学免疫療法が施行できない患者
R：リツキシマブ
括弧内は推奨カテゴリー：A（有効性について強いエビデンスがあり，臨床的ベネフィットが高く，強く推奨される），B（有効性について強い又は中程度のエビデンスがあるが，臨床的なベネフィットは限定的であり，一般的に推奨される），C（有効性についてエビデンスが十分ではなく，ベネフィットがリスクを上回るとは言えず，オプションの一つ）

2.5.1.2.2.2　医療上のニーズ

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。WM／LPL に対する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いるが，初回治療で推奨されている治療法以外で国内において保険適用されている薬剤はボルテゾミブあるいはベンダムスチンのみであり，治療選択肢はさらに限られる（日本血液学会 2020）。

リツキシマブは忍容性が高く骨髄抑制を起こさないことなどから，未治療及び再発又は難治性の WM／LPL 治療において単剤又は併用療法で広く使用されているが，リツキシマブ投与後の一時的な IgM 増加（IgM フレア）（Leblond 2016）や infusion-related reaction（Dimopoulos 2002）の副作用が報告されている。

以上のとおり，WM／LPL に対する標準治療は確立されておらず，国内では治療選択肢が限られていることから，新たな治療法が望まれている。

2.5.1.3　臨床開発経緯

2.5.1.3.1　国内外での臨床開発

イブルチニブの臨床試験は，国内外において，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，濾胞性リンパ腫，辺縁帯リンパ腫及び WM 等の B 細胞性腫瘍，慢性移植片対宿主病並びに固形がん等に対して実施されている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で 59 試験が主要解析又は最終解析を完了し，14 試験が進行中である。

本申請の臨床データパッケージに含めた試験を表 2.5.1-6 に示す。

表 2.5.1-6 本申請の臨床データパッケージ

試験番号	内容	被験者数	治験薬，用法，投与期間	試験の状況
PCYC-1118E	再発又は難治性の WM 患者を対象にイブルチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験	63	イブルチニブカプセル（経口）420 mg を進行が認められるまで 1 日 1 回単独投与。	完了
PCYC-1127-CA	ランダム化パート 未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象にイブルチニブ又はプラセボとリツキシマブを併用投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，第 III 相試験 非盲検サブスタディ 直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象にイブルチニブ単剤を投与する非盲検試験	投与群 A/B: 75/75 投与群 C:31	ランダム化パート 投与群 A：イブルチニブカプセル（経口）420 mg を進行が認められるまで 1 日 1 回投与。リツキシマブ 375 mg/m^2（IV）を週 1 回 4 週投与，3 カ月後に再度リツキシマブを週 1 回 4 週投与。 投与群 B：イブルチニブのプラセボカプセル（経口）を進行が認められるまで 1 日 1 回投与。リツキシマブ 375 mg/m^2（IV）を週 1 回 4 週投与，3 カ月後に再度リツキシマブを週 1 回 4 週投与。 非盲検サブスタディ 投与群 C：イブルチニブカプセル（経口）420 mg を進行が認められるまで 1 日 1 回単独投与。	完了
54179060 WAL2002	未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験	16	イブルチニブカプセル（経口）420 mg を進行が認められるまで 1 日 1 回投与。リツキシマブ 375 mg/m^2（IV）を週 1 回 4 週投与，3 カ月後に再度リツキシマブを週 1 回 4 週投与。	実施中（主要解析完了）

IV: intravenous

PCYC-1118E 試験（以下 1118E 試験）は，再発又は難治性の WM 患者を対象にイブルチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価した医師主導，単群，非盲検，多施設共同，海外第Ⅱ相試験で

あり，2012 年 5 月に開始した。1118E 試験の結果に基づき，米国では 2015 年 1 月に，欧州では 2015 年 7 月に，WM に対するイブルチニブの単剤療法が承認された。

PCYC-1127-CA 試験（以下 1127 試験）は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象にイブルチニブとリツキシマブの併用投与の有効性及び安全性を評価したランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，海外第Ⅲ相試験であり，2014 年 7 月に開始した。リツキシマブを含むレジメンは WM の治療に広く使用されており，イブルチニブとリツキシマブは WM に対して異なる作用機序を有することから，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独療法に比べて高い臨床的有用性を示す可能性が期待された。加えて，単群，非盲検のサブスタディとして，リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象にイブルチニブ単剤療法の有効性及び安全性も評価した。1127 試験の主要解析の結果に基づき，米国では 2018 年 8 月に，欧州では 2019 年 8 月に，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。サブスタディを含む 1127 試験の最終解析（2019 年 12 月データベースロック）においても，主要解析と同様に良好な有効性及び安全性が確認された。現在，WM の適応は，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。

54179060WAL2002 試験（以下 WAL2002 試験）は，未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象にイブルチニブとリツキシマブの併用投与の有効性及び安全性を評価する単群，非盲検，多施設共同，国内第Ⅱ相試験であり，2019 年 9 月に開始した。WAL2002 試験の結果，日本人 WM 患者でもイブルチニブとリツキシマブの併用投与の有効性及び安全性が確認された。

以上のとおり，海外の 1118E 試験及び 1127 試験並びに国内の WAL2002 試験の成績から，WM 患者に対するイブルチニブ単剤療法及びリツキシマブとの併用療法の優れた有効性及び安全性が確認されたため，本申請を行うこととした。

2.5.1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言

1118E 試験及び 1127 試験の結果に基づき，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談[redacted]を実施し，[redacted]について相談した。医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ，日本人の WM 患者を対象とした WAL2002 試験を開始した。

また，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，2020 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定された。

参考文献

Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. Lancet Haematol. 2020 Nov;7(11):e827-37.

Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002 May 1;20(9):2327-33.

Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, et al. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinaemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. Int J Cancer. 2014 Jan 1;134(1):174-80.

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement 4):iv41-iv50. Erratum in Correction to: "Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol. 2019 May;30(5):860-2.

Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016 Sep 8;128(10):1321-8.

Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000;50(9):696-702.

Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009 Apr 30;113(18):4163-70.

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

Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, Møller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. Leuk Res. 2008 Jan;32(1):55-9.

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.

Yin X, Chen L, Fan F, Yan H, et al. Trends in Incidence and Mortality of Waldenström Macroglobulinemia: A Population-Based Study. Front Oncol. 2020 Sep 10;10:1712. Erratum in: Front Oncol. 2021 Feb 18;11:657016.

日本血液学会，編. IX 白血球系疾患：腫瘍性疾患 26 マクログロブリン血症: 血液専門医テキスト. 改訂第 3 版. 南江堂; 2019. p. 366-71.

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.

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

WAL2002 試験及び 1127 試験で原発性マクログロブリン血症（WM）患者に本剤を投与したときの血漿中イブルチニブ濃度及び血漿中代謝物 PCI-45227 濃度を測定し，標準的な薬物動態解析結果を用いて WM 患者におけるイブルチニブの薬物動態を評価した【M2.7.2.3】。

WM 患者における薬物動態パラメータは，リツキシマブの併用有無，日本人と非日本人によらず類似した値を示した【M2.7.2.3.1】。WM 患者におけるイブルチニブの薬物動態パラメータの値は，未治療及び再発又は難治性の慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者とおおむね類似していた【M2.7.2.3.1】。WM 患者での血漿中未変化体濃度の分布は，B 細胞腫瘍患者とおおむね重なっており，臨床上問題となるような大きな差異はないと考えられた【M2.7.2.3.1】。

リツキシマブの併用有無にかかわらず，イブルチニブの曝露量が類似していることから，リツキシマブがイブルチニブの薬物動態に影響を与えないことが確認された【M2.7.2.3.2】。低分子であるイブルチニブとモノクローナル抗体であるリツキシマブの消失経路は異なることから，薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

原発性マクログロブリン血症（WM）の患者に対するイブルチニブの臨床的有効性の評価は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第 III 相試験（PCYC-1127-CA 試験，以下 1127 試験），未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象とした国内第 II 相試験（54179060WAL2002 試験，以下 WAL2002 試験）及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第 II 相試験（PCYC-1118E 試験，以下 1118E 試験）の 3 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

試験番号	実施地域	開発の相	実施状況
PCYC-1127-CA	海外	第 III 相	試験完了
54179060WAL2002	国内	第 II 相	試験継続中 （主要解析データカットオフ日：2021 年 8 月 24 日）
PCYC-1118E	海外	第 II 相	試験完了

2.5.4.1 試験対象集団

【2.7.3.1.2.2】

1127 試験ランダム化パート及び WAL2002 試験では，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした。1127 試験非盲検サブスタディではリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象とし，1118E 試験では再発又は難治性の WM 患者を対象とした。各試験の主たる有効性の解析対象集団を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2 各試験の主たる有効性解析対象集団

試験番号	主たる有効性解析対象集団	定義
PCYC-1127-CA （ランダム化パート）	ITT 集団 （Ibr+R 群 75 例，Pbo+R 群 75 例，計 150 例）	ランダム化された全被験者
PCYC-1127-CA （非盲検サブスタディ）	全投与集団（31 例）	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者
54179060WAL2002	主要評価項目：奏効評価可能集団（16 例）	ベースライン時に測定可能病変を有し，イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な有効性評価が 1 つ以上ある全被験者
	副次評価項目：全投与集団（16 例）	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者
PCYC-1118E	全投与集団（63 例）	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者

Ibr+R：イブルチニブ及びリツキシマブ，ITT：intent-to-treat，Pbo+R：プラセボ及びリツキシマブ

2.5.4.1.1 海外第 III 相試験（1127 試験）

【2.7.3.1.1.1】，【2.7.3.3.1.2（1）】【2.7.3.3.1.2（4）】

<u>ランダム化パート</u>

1127 試験のランダム化パートでは，未治療及び再発又は難治性の WM 患者で，18 歳以上，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 2 以下の患者を対象とし，直

近のリツキシマブを含む治療に抵抗性［リツキシマブの最終投与から 12 カ月未満での再発，又はリツキシマブを含む最終治療後に最小奏効（MR）以上の奏効が認められない場合と定義］を示した患者は除外した。被験者はイブルチニブ及びリツキシマブ（Ibr+R）群又はプラセボ及びリツキシマブ（Pbo+R）群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

各群に 75 例の被験者を割り付け，全被験者に治験薬を投与した。各群 75 例全例を intent-to-treat（ITT）集団に含めた。ITT 集団（150 例）において，被験者の年齢の中央値（範囲）は，69.0 歳（36～89 歳）で，65 歳以上は 61.3%（92 例）であった。男性被験者（66.0%）の方が女性被験者より多く，白人（78.7%）の割合が高かった。初回診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 52.6 カ月（0.5～257.2 カ月）であった。WM に対して既治療の被験者は 54.7%（82 例）で，45.3%（68 例）が未治療の被験者であった。International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia（IPSSWM）では，中間リスクの被験者が 40.7%（61 例）及び高リスクの被験者が 38.0%（57 例）であった。ランダム化パート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。Ibr+R 群及び Pbo+R 群の被験者の人口統計学的特性はおおむね同様であったが，Ibr+R 群で Pbo+R 群より女性の被験者（40.0% vs. 28.0%）及び 75 歳以上の被験者（40.0% vs. 26.7%）の割合が高かった。

<u>非盲検サブスタディ</u>

1127 試験のサブスタディでは，リツキシマブを含む治療に抵抗性（リツキシマブの最終投与から 12 カ月未満での再発，又はリツキシマブを含む治療で MR 以上の奏効が認められない）を示した WM 患者を対象とした。

31 例をサブスタディに組み入れ，全例にイブルチニブを単剤投与した。全例を全投与集団に含めた。

全投与集団（31 例）において，被験者の年齢の中央値（範囲）は，67.0 歳（47～90 歳）で，65 歳以上は 54.8%（17 例）であった。男性被験者（64.5%）の方が女性被験者より多く，白人（83.9%）の割合が高かった。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 91.0 カ月（5.5～197.7 カ月）であった。WM の前治療レジメン数の中央値（範囲）は 4（1～7）であった。IPSSWM は，中間リスクの被験者が 35.5%（11 例）及び高リスクの被験者が 41.9%（13 例）であった。サブスタディ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 II 相試験（WAL2002 試験）

【2.7.3.1.1.2】，【2.7.3.3.1.2（2）】

WAL2002 試験は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者で，20 歳以上，ECOG PS が 2 以下の日本人患者を対象とした。

16 例にイブルチニブを投与し，全例を奏効評価可能集団及び全投与集団に含めた。

全投与集団（16 例）において，被験者の年齢の中央値（範囲）は，68 歳（39～84 歳）であり，65 歳超の被験者の割合は 68.8%（11 例）であった。男性の割合が多かった（75.0%）。初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 51.63 カ月（0.5～221.1 カ月）であった。WM に対して既治療の被験者は 50.0%（8 例）であり，WM の前治療レジメン数が 1～2

レジメンであった被験者の割合は 43.8%（7 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 6.3%（1 例）であった。未治療の被験者は 50.0%（8 例）であった。IPSSWM スコアで中間リスクの被験者は 25.0%（4 例），高リスクの被験者は 50.0%（8 例）であった。

WAL2002 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。WAL2002 試験は，1127 試験と比較して被験者が少なく，全例が日本人であったが，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，1127 試験の Ibr+R 群と同様であった。

2.5.4.1.3 海外第 II 相試験（1118E 試験）

【2.7.3.1.1.3】，【2.7.3.3.1.2（3）】

1118E 試験では，再発又は難治性の WM 患者で，18 歳以上，ECOG PS が 2 以下の患者を対象とした。

64 例を試験に組み入れ，63 例にイブルチニブを投与した。イブルチニブを投与した全例を全投与集団に含めた。

全投与集団（63 例）において，被験者の年齢の中央値（範囲）は 63 歳（44～86 歳）で，65 歳以上の割合は 49.2%（31 例）であった。男性被験者（76.2%）の方が女性被験者より多く，白人（95.2%）の割合が高かった。初回診断から治験薬初回投与までの期間の中央値（範囲）は 73.7 カ月（6.3～334.0 カ月）であった。WM の前治療レジメン数の中央値（範囲）は，2（1～11）であった。IPSSWM では，中間リスクの被験者が 42.9%（27 例），高リスクの被験者が 33.3%（21 例）であった。

1118E 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。

2.5.4.2 試験デザイン

【2.7.3.1.1】，【2.7.3.1.2.1】

2.5.4.2.1 海外第 III 相試験（1127 試験）

1127 試験は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象に，イブルチニブ又はプラセボとリツキシマブ併用投与時の有効性及び安全性を評価する二重盲検，無作為化，プラセボ対照，第 III 相試験である。また，リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者でのイブルチニブ単剤の安全性及び有効性評価のための非盲検単剤療法サブスタディも実施した。1127 試験は，2017 年 10 月 17 日データベースロックのデータで主要解析を実施し，その後 2019 年 12 月 18 日データベースロックのデータで最終解析を実施した。ランダム化パートでは，主要解析時に盲検を解除し，Pbo+R 群のプラセボ投与を中止した。

<u>ランダム化パート</u>

ランダム化パートでは，ECOG PS，IPSSWM 及び前治療の数を層別化因子として，被験者を Ibr+R 群又は Pbo+R 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

イブルチニブ 420 mg 及びプラセボは，1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで経口投与した。リツキシマブは，375 mg/m^2 を 1 週間に 1 回（Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に計 8 回）静脈内投与した。

有効性の主要評価項目は，独立判定委員会（IRC）判定による無増悪生存期間（PFS）であった。主な有効性の副次評価項目は，IRC 判定による全奏効率［部分奏効（PR）以上］，次治療開始までの期間，ヘモグロビンの持続的改善，全生存期間であった。また，探索的評価項目として，臨床的奏効率（MR 以上），奏効持続期間，脾腫及びリンパ節腫大についても評価した。

奏効評価は，第 6 回 International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia（IWWM）modified consensus criteria［第 6 回 IWWM 評価基準（改訂版）］（Owen 2013）に基づいて評価した。リンパ節及びリンパ節外病変の進行は，International Working Group for non-Hodgkin’s Lymphoma 基準改訂版（Cheson 2007）の悪性リンパ腫の基準に従って評価し，脾臓の病変はリンパ節病変とみなした。

<u>非盲検サブスタディ</u>

サブスタディでは，全例にイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで経口投与した。

有効性の評価項目はランダム化パートと同様であり，主要評価項目は，IRC 判定による PFS であった。主な有効性の副次評価項目は，IRC 判定による全奏効率（PR 以上），次治療開始までの期間，ヘモグロビンの持続的改善，全生存期間であった。また，探索的評価項目として，臨床的奏効率（MR 以上），奏効持続期間，脾腫及びリンパ節腫大についても評価した。奏効評価は，ランダム化パートと同様の評価基準を用いた。

2.5.4.2.2 国内第 II 相試験（WAL2002 試験）

WAL2002 試験は，未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブ併用投与時の有効性，安全性及び薬物動態を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験である。

イブルチニブは，420 mg を 1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで経口投与した。リツキシマブは，375 mg/m^2 を 1 週間に 1 回（Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に計 8 回）静脈内投与した。

有効性の主要評価項目は，IRC 判定による全奏効率（PR 以上）とした。副次評価項目として PFS，探索的評価項目として奏効持続期間，臨床的奏効率（MR 以上），ヘモグロビン値の持続的改善，次治療開始までの期間，及び全生存期間を評価した。

奏効評価は 1127 試験と同様に，第 6 回 IWWM 評価基準（改訂版）（Owen 2013）に基づいて評価した。リンパ節及びリンパ節外病変の進行は，International Working Group for non-Hodgkin’s Lymphoma 基準改訂版（Cheson 2007）の悪性リンパ腫の基準に従って評価し，脾臓の病変はリンパ節病変とみなした。

2.5.4.2.3 海外第 II 相試験（1118E 試験）

1118E 試験は，再発又は難治性の WM 患者を対象に，イブルチニブ単剤投与時の安全性及び有効性を評価する，医師主導，単群，多施設共同，第 II 相試験である。

イブルチニブは，420 mg を 1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで最大 40 サイクル（1 サイクル 4 週間）経口投与した。

有効性の主要評価項目は，治験担当医師判定による臨床的奏効率（MR 以上）であった。主な副次評価項目は，全奏効率（PR 以上），奏効持続期間，PFS，ヘモグロビン値の持続的改善，全生存期間であった。探索的評価項目として，脾腫及びリンパ節腫大を評価した。

1118E 試験では，治験担当医師判定による奏効評価は第 3 回 IWWM で採択された基準（Kimby 2006）を基に治験実施計画書で規定した基準で奏効を評価した。

2.5.4.3 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。

2.5.4.4 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。

1127 試験，WAL2002 試験及び 1118E 試験の結果は試験ごとに記載し，併合解析は行わなかった。

2.5.4.4.1 無増悪生存期間（PFS）

【2.7.3.3.2.1】

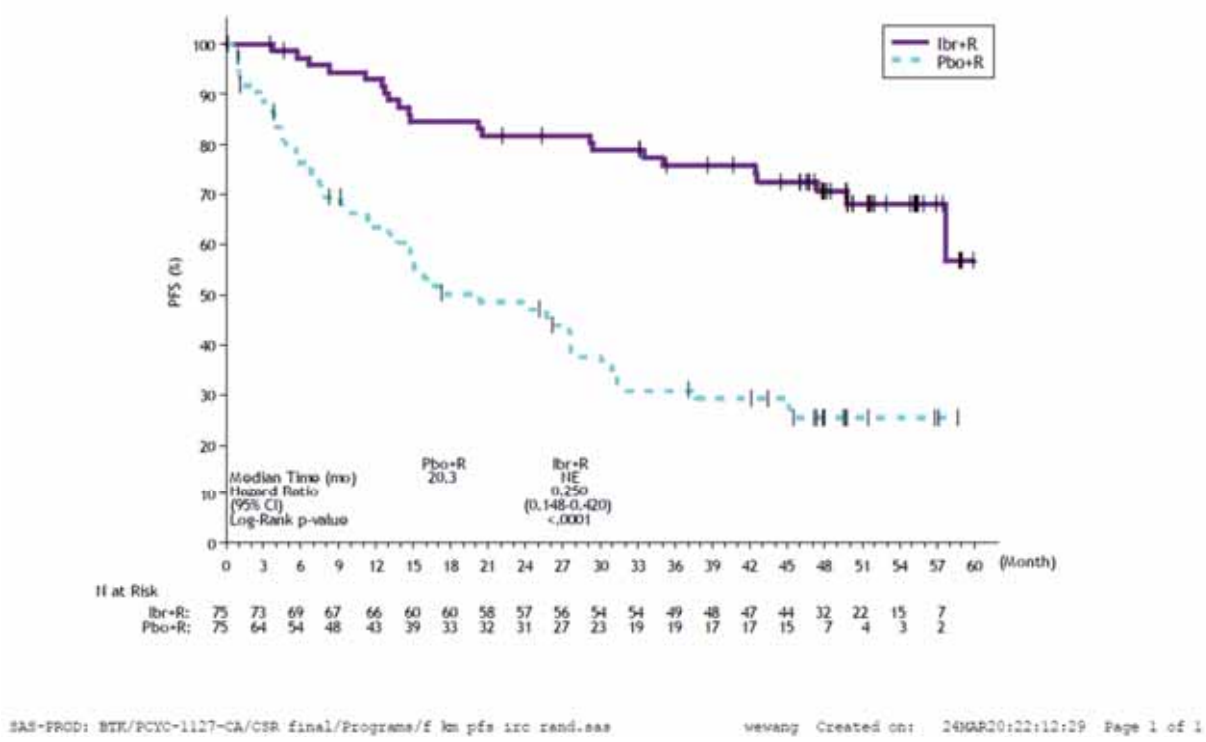
2.5.4.4.1.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示す。未治療・既治療別の IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示す。

主要解析時点では，中央値 26.5 カ月の観察期間において，IRC 判定による PFS の評価で，Ibr+R 群の疾患進行又は死亡のリスクは，Pbo+R 群と比較して 80%低下し，統計学的有意に改善した［ハザード比：0.202，95%信頼区間（CI）：0.107～0.380，p<0.0001］。PFS の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。治験担当医師判定による PFS の結果（ハザード比：0.218，95%CI：0.118～0.404）は，IRC 判定の結果と一貫しており，主要評価項目の頑健性が示された。IRC 判定による PFS 率は，18 カ月時点では Ibr+R 群 84.5%（95%CI：73.8%～91.1%）及び Pbo+R 群 50.8%（95%CI：38.7%～61.8%），30 カ月時点では Ibr+R 群 81.6%（95%CI：70.5%～88.9%）及び Pbo+R 群 27.5%（95%CI：12.8%～44.4%）であった。未治療・既治療別の PFS のハザード比は，未治療の被験者で 0.337（95%CI：0.120～0.948）及び既治療の被験者で 0.165（95%CI：0.075～0.363）であり，前治療の有無にかかわらず，イブルチニブをリツキシマブに上乗せした時の有効性が確認された。

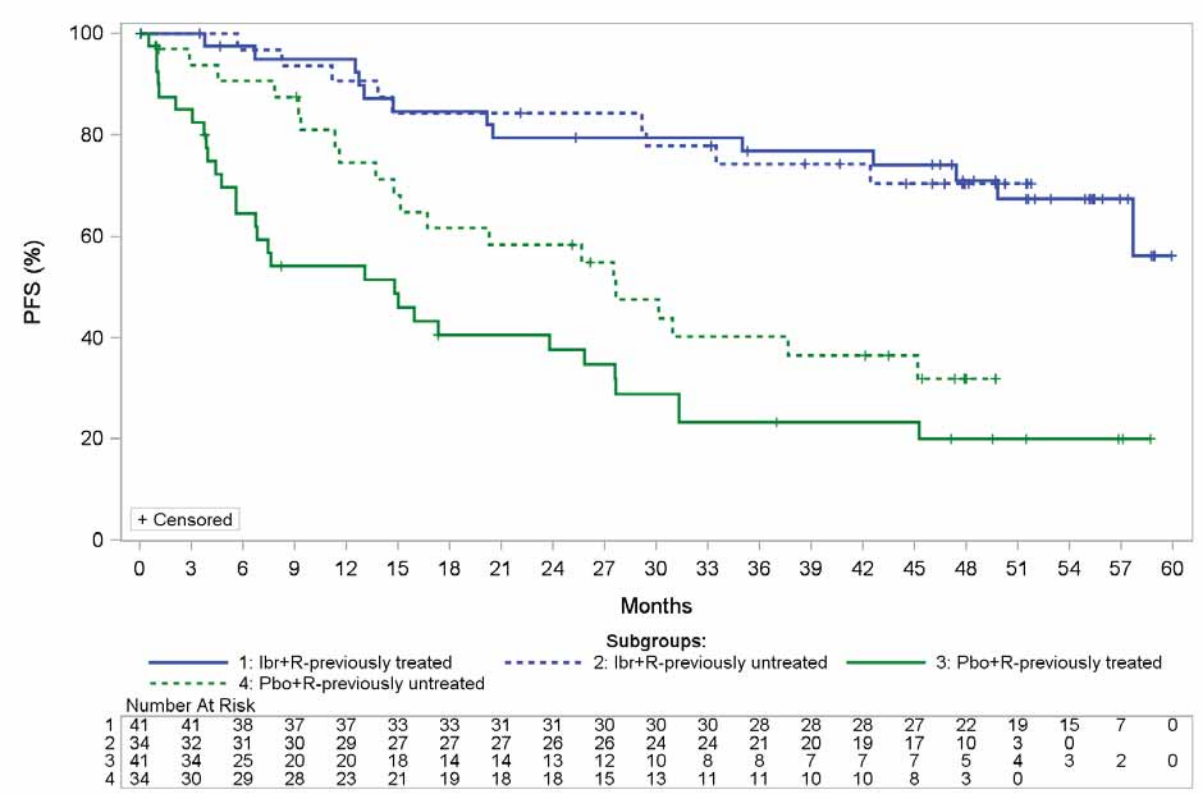
最終解析時点では，中央値 49.7 カ月の観察期間において，Ibr+R 群の IRC 判定による疾患進行又は死亡のリスクは，Pbo+R 群と比較して 75.0%低下し，主要解析時点と同様の傾向を維持して

いた（ハザード比：0.250，95%CI：0.148～0.420）。PFS の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。治験担当医師判定による PFS の結果（ハザード比：0.208，95%CI：0.121～0.359）も主要解析時点と同様の傾向を維持しており，IRC 判定の結果と一貫していた。IRC 判定による PFS 率は，54 カ月時点では Ibr+R 群 68.0%（95%CI：54.8%～78.1%）及び Pbo+R 群 25.3%（95%CI：15.3%～36.6%）であった。未治療・既治療別の PFS のハザード比は，未治療の被験者で 0.315（95%CI：0.142～0.695）及び既治療の被験者で 0.222（95%CI：0.114～0.433）であり，主要解析時点と同様の傾向が維持されていた。



CI: confidence interval; Ibr+R: ibrutinib and rituximab; mo: month; NE: not estimable; Pbo+R: placebo and rituximab; PFS: progression-free survival.

図 2.5.4-1 IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）



SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/f_km_pfs_irc_rand_nmprtrt.sas we 24MAR2020:22:12
Ibr+R: ibrutinib and rituximab; Pbo+R: placebo and rituximab; PFS: progression-free survival.

図 2.5.4-2 IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線-未治療・既治療別（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

2.5.4.4.1.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験では，中央値 18.3 カ月の観察期間において，IRC 判定による PFS は中央値に到達せず，18 カ月時点での PFS 率は 86%（95%CI：53%～96%）であった。1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で得られた結果と同様の傾向が日本人被験者でも確認できた。

2.5.4.4.1.3 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験では，中央値 14.8 カ月の観察期間において，独立効果判定委員会（IRRC）及び治験担当医師判定による PFS はいずれも中央値に到達しなかった。18 カ月時点での PFS 率は，IRRC 判定で 79.5%（95%CI：65.8%～88.2%），治験担当医師判定で 83.2%（95%CI：66.3%～92.1%）であり，IRRC 判定及び治験担当医師判定で一貫した結果が認められた。

2.5.4.4.1.4 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点では，34.4 カ月の観察期間において，PFS は IRC 判定及び治験担当医師判定のいずれも中央値に到達しなかった。30 カ月時点の PFS 率は，IRC 判定で 57.5%（95%CI：38.2%～72.7%）であった。

最終解析時点では，57.9 カ月の観察期間において，IRC 判定による PFS の中央値は 38.7 カ月（95%CI：25.0～推定不能），治験担当医師判定では中央値に到達しなかった。IRC 判定による PFS 率は，60 カ月時点で 39.7%（95%CI：22.3%～56.7%）であった。

2.5.4.4.2 全奏効率（PR 以上）

【2.7.3.3.2.2】

2.5.4.4.2.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定による全奏効率は，Pbo+R 群（32.0%）と比較して，Ibr+R 群（72.0%）で有意に高かった（全奏効率の群間比：2.299，95%CI：1.592～3.319，p<0.0001）。Ibr+R 群における PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，完全奏効（CR）が 2.7%，最良部分奏効（VGPR）が 22.7%，PR が 46.7%であった。治験担当医師判定による全奏効率は，Ibr+R 群で 77.3%，Pbo+R 群で 33.3%であり，IRC 判定の結果と一貫していた。未治療・既治療別の全奏効率は，未治療の被験者で Ibr+R 群 70.6%及び Pbo+R 群 47.1%，既治療の被験者で Ibr+R 群 73.2%及び Pbo+R 群 19.5%で，Ibr+R 群では前治療の有無にかかわらず，高い奏効率が確認された。

最終解析時点で，IRC 判定による全奏効率は，Ibr+R 群（76.0%）で Pbo+R 群（30.7%）より高く，Ibr+R 群では主要解析時点と比較して全奏効率はわずかに上昇した。Ibr+R 群における PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 1.3%，VGPR が 29.3%，PR が 45.3%であった。治験担当医師判定による全奏効率は，Ibr+R 群 81.3%，Pbo+R 群 33.3%で，主要解析時点と同様の傾向を維持しており，IRC 判定の結果とも一貫していた。未治療・既治療別の全奏効率は，未治療の被験者で Ibr+R 群 76.5%及び Pbo+R 群 41.2%，既治療の被験者で Ibr+R 群 75.6%及び Pbo+R 群 22.0%で，主要解析時点と同様に Ibr+R 群では前治療の有無にかかわらず，高い奏効率が確認された。

2.5.4.4.2.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IRC 判定による全奏効率は 87.5%（95%CI：61.7%～98.4%）であった。全奏効率の 95%CI の下限が事前に設定した閾値の 32%を超え（片側 p<0.0001），試験の成功基準を満たした。PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 18.8%，PR が 68.8%であった。未治療・既治療別の全奏効率は，いずれも 87.5%で，前治療の有無にかかわらず高い奏効率が確認された。1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で得られた結果と同様の傾向が日本人被験者でも認められた。

2.5.4.4.2.3 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

治験担当医師判定による全奏効率は，69.8%（95%CI：57.0%～80.8%）であった。IRRC 判定による全奏効率（61.9%）と治験担当医師判定による全奏効率の一致率は 92.1%であり，一貫した結果が得られた。IRRC 判定による PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 11.1%，PR が 50.8%であった。

2.5.4.4.2.4 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点での全奏効率は，IRC 判定で 71.0%（95%CI：52.0%～85.8%）であり，PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 29.0%，PR が 41.9%であった。治験担当医師判定による全奏効率は 77.4%であり，IRC 判定の結果と一貫していた。

最終解析時点での全奏効率は，IRC 判定で 77.4%（95%CI：58.9%～90.4%）であり，主要解析時点よりわずかに上昇した。また，治験担当医師判定による全奏効率も 77.4%であり，IRC 判定と一貫した結果が得られた。IRC 判定による PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 29.0%，PR が 48.4%であった。

2.5.4.4.3 奏効持続期間

【2.7.3.3.2.3】

2.5.4.4.3.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間は，Ibr+R 群では中央値に到達せず，Pbo+R 群の中央値は 21.2 カ月であった。IRC 判定による奏効持続率（95%CI）は，24 カ月時点で Ibr+R 群 92.2%（80.6%～97.0%）及び Pbo+R 群 40.8%（6.5%～74.6%）であった。

最終解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効を示した被験者での奏効持続期間は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれにおいても中央値に到達しなかった。IRC 判定による奏効持続率（95%CI）は，48 カ月時点で Ibr+R 群 76.9%（60.3%～87.2%）及び Pbo+R 群 50.1%（28.3%～68.5%）であり，主要解析時点と同様の傾向を維持していた。

2.5.4.4.3.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IRC 判定により PR 以上の奏効を示した被験者の奏効持続期間は，中央値に到達しなかった。IRC 判定による奏効持続率は，12 カ月時点で 92%（95%CI：57%～99%）であった。1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で得られた結果と同様の傾向が日本人被験者でも確認できた。

2.5.4.4.3.3 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

IRRC 判定により PR 以上の奏効を示した被験者の奏効持続期間は，中央値に到達しなかった。IRRC 判定による奏効持続率は，18 カ月時点で 86.7%（95%CI：67.9%～94.9%）であった。

2.5.4.4.3.4 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効を示した被験者の奏効持続期間は中央値に到達しなかった。IRC 判定による奏効持続率は，30 カ月時点で 61.6%（95%CI：37.5%～78.7%）であった。

最終解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効を示した被験者の奏効持続期間の中央値（範囲）は，33.0 カ月（2.43～60.22 カ月+，+は打切り例を示す）であった。IRC 判定による奏効持続率は，60 カ月時点で 39.6%（95%CI：19.4%～59.2%）であった。

2.5.4.4.4 次治療開始までの期間

【2.7.3.3.2.4】

2.5.4.4.4.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，次治療を開始していた被験者は Ibr+R 群で 6/75 例（8.0%），Pbo+R 群で 41/75 例（54.7%）であった。次治療開始までの期間は，Ibr+R 群で Pbo+R 群より有意に改善した（ハザード比：0.096，95%CI：0.040～0.227，p<0.0001）。次治療開始までの期間の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 18.1 カ月であった。次治療を開始していない被験者の割合（95%CI）は，30 カ月時点で Ibr+R 群 91.5%（82.0%～96.1%）及び Pbo+R 群 41.4%（29.1%～53.3%）であった。

最終解析時点で，治療を開始していた被験者は Ibr+R 群で 9/75 例（12.0%），Pbo+R 群で 47/75 例（62.7%）であった。Ibr+R 群の Pbo+R 群に対する次治療開始までの期間のハザード比は 0.102（95%CI：0.049～0.212）であり，主要解析時点と同様の傾向を維持していた。次治療開始までの期間の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 18.1 カ月であった。次治療を開始していない被験者の割合（95%CI）は，54 カ月時点で Ibr+R 群 87.4%（77.2%～93.3%）及び Pbo+R 群 29.4%（18.2%～41.6%）であり，主要解析時点と同様の傾向を維持していた。

2.5.4.4.4.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で次治療を開始していた被験者は，1/16 例（6.3%）であった。次治療開始までの期間は中央値に到達せず，18 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 92%（95%CI：54%～99%）であった。1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で得られた結果と同様の傾向が日本人被験者でも確認できた。

2.5.4.4.4.3 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，次治療を開始していた被験者は 5/31 例（16.1%）であった。次治療開始までの期間は中央値に到達せず，30 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 82.9%（95%CI：63.7%～92.5%）であった。

最終解析時点で，次治療を開始していた被験者は 10/31 例（32.3%）であった。次治療開始までの期間は中央値に到達せず，60 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 64.6%（95%CI：44.1%～79.2%）であった。

2.5.4.4.5 ヘモグロビン値の持続的改善

【2.7.3.3.2.5】

2.5.4.4.5.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点でヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は，Ibr+R 群（73.3%，55/75 例）で Pbo+R 群（41.3%，31/75 例）と比較して有意に高かった（ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合の群間比：1.774，95%CI：1.311～2.400，p<0.0001）。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群で 95.5%（42/44 例）及び Pbo+R 群 56.0%（28/50 例）であった（群間比：1.705，95%CI：1.322～2.197）。

最終解析時点で，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は，Ibr+R 群で 77.3%（58/75 例）及び Pbo+R 群で 42.7%（32/75 例）で，主要解析時点と同様の傾向が維持されていた（群間比：1.813，95%CI：1.357～2.421）。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群で 95.5%（42/44 例）及び Pbo+R 群 56.0%（28/50 例）であった（群間比：1.705，95%CI：1.322～2.197）。

2.5.4.4.5.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

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は，68.8%（11/16 例）であった。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，91.7%（11/12 例）であった。1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群と同様の傾向が日本人被験者でも認められた。

2.5.4.4.5.3 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

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は，58.7%（37/63 例）であった。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，81.6%（31/38 例）であった。

2.5.4.4.5.4 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，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は，71.0%（22/31 例）であった。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は 81.0%（17/21 例）であった。

最終解析時点で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及びベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，主要解析時点と同一であった。

2.5.4.4.6 臨床的奏効率（MR 以上）

【2.7.3.3.2.6】

2.5.4.4.6.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定による臨床的奏効率は，Ibr+R 群で 92.0%，Pbo+R 群で 46.7%であった（臨床的奏効率の群間比：2.001，95%CI：1.554～2.576）。治験担当医師判定による臨床的奏効率は，Ibr+R 群で 94.7%，Pbo+R 群で 48.0%であり，IRC 判定と一貫した結果が得られた。

最終解析時点で，IRC 判定による臨床的奏効率は，主要解析時点と同一で，Ibr+R 群（92.0%）で Pbo+R 群（44.0%）より高かった（群間比：2.122，95%CI：1.627～2.767）。治験担当医師判定による臨床的奏効率も IRC 判定と一貫した結果が得られ，Ibr+R 群（96.0%）で Pbo+R 群（48.0%）より高かった。

2.5.4.4.6.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IRC 判定による臨床的奏効率は，93.8%（95%CI：69.8%～99.8%）であった。

1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で得られた結果と同様の傾向が日本人被験者でも確認できた。

2.5.4.4.6.3 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

治験担当医師判定による臨床的奏効率は 87.3%（95%CI：76.5%～94.4%）であった。95%CI の下限が事前に設定した閾値の 32%を超えたため（片側 $p<0.0001$），1118E 試験の主要目的及び成功基準を満たした。IRRC 判定による臨床的奏効率は 82.5%であり，一致率は 95.2%で，治験担当医師判定の結果と一貫していた。

2.5.4.4.6.4 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定による臨床的奏効率は 87.1%（95%CI：70.2%～96.4%）であった。治験担当医師判定による臨床的奏効率は 90.3%（95%CI：74.2%～98.0%）であり，IRC 判定と一貫した結果が得られた。

最終解析時点で，IRC 及び治験担当医師判定による臨床的奏効率は，いずれも主要解析時点と同一であった。

2.5.4.4.7 全生存期間

【2.7.3.3.2.7】

2.5.4.4.7.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれも全生存期間は中央値に到達しなかった（ハザード比：0.616，95%CI：0.174～2.186）。全生存率（95%CI）は，30 カ月時点で Ibr+R 群 93.7%（83.8%～97.6%）及び Pbo+R 群 91.9%（82.8%～96.3%）であった。

最終解析時点で，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれにおいても全生存期間は中央値に到達しなかった（ハザード比：0.808，95%CI：0.328～1.990）。全生存率（95%CI）は，54 カ月時点で Ibr+R 群 86.4%（73.7%～93.3%）及び Pbo+R 群 84.2%（71.3%～91.6%）であった。

2.5.4.4.7.2 WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。18 カ月時点の全生存率は 100%（95%CI：100%～100%）であり，1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で得られた結果と同様の傾向が日本人被験者でも認められた。

2.5.4.4.7.3 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。18 カ月時点の全生存率は，92.7%（95%CI：76.6%～97.9%）であった。

2.5.4.4.7.4 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。全生存率（95%CI）は，30 カ月時点で 90.3%（72.9%～96.8%）であった。

最終解析時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。全生存率（95%CI）は，60 カ月時点で 73.4%（53.7%～85.7%）であった。

2.5.4.4.8 脾腫

【2.7.3.3.2.8】

2.5.4.4.8.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

Ibr+R 群の脾臓体積の平均値は，ベースライン時で 320.8 cm^3，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 222.2 cm^3 であった。Pbo+R 群では，ベースライン時 375.9 cm^3，Week 65 で 287.6 cm^3 であった。いずれの群でも治験治療後に脾臓の縮小が認められた。

2.5.4.4.8.2 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

ベースライン時に脾腫（容積＞315 cm^3）が認められた被験者は，26/63 例（41.3%）であった。フォローアップ評価可能であった 25 例中 24 例（96.0%）で，脾腫の縮小が認められた。

1118E 試験では，PR 及び VGPR の被験者の脾腫の評価を必要としなかったため，IRRC では，奏効評価とは別に PR 及び VGPR の被験者の脾腫についても評価した。IRRC による評価で PR 又は VGPR と評価された 39 例のうち，ベースライン時に脾腫が認められた被験者は 21 例であった。このうち，フォローアップ評価時点で縮小が認められた被験者は 20 例であった。

2.5.4.4.8.3 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

脾臓体積の平均値は，ベースライン時で 334.7 cm^3，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 270.8 cm^3 であり，イブルチニブ投与後に縮小が認められた。

2.5.4.4.9 リンパ節腫大

【2.7.3.3.2.9】

2.5.4.4.9.1 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

Ibr+R 群のリンパ節の二方向積和の平均値は，ベースライン時に 1424.1 mm^2，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 739.6 mm^2 であった。Pbo+R 群では，ベースライン時に 1508.7 mm^2，Week 65 時点で 769.5 mm^2 であった。いずれの群でも治験治療後にリンパ節腫大の縮小が認められた。

2.5.4.4.9.2 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

ベースライン時に 50/63 例（79.4%）にリンパ節腫大（いずれかのリンパ節＞1.5 cm）が認められた。ベースライン時にリンパ節腫大が認められた被験者のうち，5 cm 超の大きなリンパ節を有していた被験者は 3/50 例（6.0%）であった。45 例がフォローアップ評価を完了し，そのうち 38 例（84.4%）でリンパ節腫大の縮小が認められた。フォローアップ評価を実施しなかった 5 例のうち，3 例は治験担当医師によりベースライン時にリンパ節腫大無しと評価され，2 例はフォローアップ評価が不完全であった。

1118E 試験では，PR 及び VGPR の被験者のリンパ節腫大の評価を必要としなかったため，IRRC では奏効評価とは別に PR 及び VGPR の被験者のリンパ節腫大について評価した。IRRC による評価で PR 又は VGPR と評価された 39 例のうち，ベースライン時にリンパ節腫大が認められた被験者は 38 例であった。このうち 36 例がフォローアップ評価を完了し，32/36 例でリンパ節腫大の縮小が認められた。フォローアップ評価を実施しなかった 2 例は，ベースライン時に治験担当医師がリンパ節腫大無しと評価した被験者であった。

2.5.4.4.9.3 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

リンパ節の二方向積和の平均値は，ベースライン時に 1770.0 mm^2，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 1036.4 mm^2 であり，イブルチニブ投与後にリンパ節腫大の縮小が認められた。

2.5.4.5 特別な集団における有効性

【2.7.3.3.3】

1127 試験ランダム化パート及び WAL2002 試験の未治療・既治療別の有効性については，PFS（1127 試験ランダム化パートのみ）及び全奏効率の項に記載した（2.5.4.4.1 及び 2.5.4.4.2）。

1127 試験ランダム化パートの主要解析時点での PFS は，事前に規定した部分集団（年齢別，性別等）の全てで Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で良好な結果が認められ，最終解析時点でも同様の傾向を維持していた。

1118E 試験では，全奏効率（PR 以上）及び臨床的奏効率（MR 以上）について，事前に規定した部分集団別（年齢別，性別等）の解析を行った。IRRC 判定による臨床的奏効率で，全ての部分集団で全体集団と一貫した結果が得られた。また，IRRC 判定による全奏効率，並びに治験担当医師判定による全奏効率及び臨床的奏効率での評価でも部分集団と全体集団とでおおむね一貫した結果が得られた。

2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係

【2.7.3.4】

イブルチニブの作用機序であるブルトン型チロシンキナーゼへの結合は，イブルチニブ 420 mg/日の用量で飽和していた。慢性リンパ性白血病患者（小リンパ球性リンパ腫を含む）を対象に，イブルチニブ 420 mg/日を投与した臨床試験で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されていたことから，WM 患者を対象とした海外臨床試験（1118E 試験及び 1127 試験）では，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量を選択した。

1118E 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量で WM 患者に対する有効性及び安全性が確認された。1127 試験でも，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量でリツキシマブと併用した時の WM 患者に対する有効性及び安全性が確認された。これらの結果を踏まえ，海外では WM 患者でのイブルチニブの推奨用法・用量を 420 mg/日とした。

日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用投与した WAL2002 試験では，試験開始時までにイブルチニブとリツキシマブの薬物間相互作用が確認されていないこと，及びイブルチニブの薬物動態が日本人及び非日本人患者で類似することを踏まえ，海外での推奨用法・用量と同じイブルチニブ 420 mg/日を選択した。WAL2002 試験でも，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量でリツキシマブと併用した時の日本人 WM 患者に対する有効性及び安全性が確認された。イブルチニブ及びリツキシマブ併用療法で，日本人被験者と 1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群の結果に一貫した傾向が認められたことから，日本人 WM 患者に対するイブルチニブ単剤療法でも海外試験（1118E 試験）と同様の有効性が期待できる。以上から，日本人 WM 患者に対するイブルチニブの推奨用法・用量は，リツキシマブとの併用の有無を問わず，海外と同じ 420 mg/日とした。

2.5.4.7 長期投与時の有効性

【2.7.3.5】

イブルチニブとリツキシマブを併用投与した 1127 試験ランダム化パートでは，最終解析時点での Ibr+R 群の投与期間の中央値は 47.7 カ月，観察期間の中央値は 49.8 カ月であった。Ibr+R 群の IRC 判定による PFS は最終解析時点では中央値に到達せず，54 カ月時点の PFS 率は 68.0%であった。Ibr+R 群の IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は，主要解析時点で 72.0%であり，最終解析時点では 76.0%とわずかに上昇した（新たに 3 名の被験者で奏効が認められた）。最良総合

効果でも新たに 4 名の被験者が VGPR 以上となった。また，54 カ月時点での Ibr+R 群の全生存率は 86.4%，48 カ月時点の奏効持続率は 76.9%であった。

日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用投与した WAL2002 試験では，イブルチニブの投与期間の中央値は 16.62 カ月，観察期間の中央値は 18.30 カ月であった。データカットオフ時点では，PFS は中央値に到達せず，18 カ月時点での PFS 率は 86%であった。また，全奏効率は 87.5%，18 カ月時点の全生存率は 100%，12 カ月時点の奏効持続率は 92%であった。

イブルチニブを単剤投与した 1118E 試験（投与期間の中央値：11.7 カ月，観察期間の中央値：14.8 カ月）では，IRRC 判定による PFS は中央値に到達せず，18 カ月時点の PFS 率は 79.5%であった。また，データカットオフ時点での IRRC 判定による全奏効率は 61.9%，18 カ月時点の全生存率は 92.7%，奏効持続率は 86.7%であった。

1118E 試験と同様にイブルチニブを単剤投与した 1127 試験サブスタディの投与期間の中央値は 40.7 カ月，観察期間の中央値は 57.9 カ月であった。最終解析時点の IRC 判定による PFS の中央値は 38.7 カ月であり，60 カ月時点の PFS 率は 39.7%であった。IRC 判定による全奏効率は，主要解析時点で 71.0%であり，最終解析時点では 77.4%とわずかに上昇した。また，60 カ月時点での全生存率は 73.4%，奏効持続率は 39.6%であった。

以上より，WM 患者に対してイブルチニブ及びリツキシマブを併用した時の効果及びイブルチニブ単剤投与の効果は，イブルチニブの継続投与によって持続すると考えられる。

2.5.4.8 有効性の結論

イブルチニブ及びリツキシマブの併用療法の有効性は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1127 試験ランダム化パート及び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 WAL2002 試験で評価した。1127 試験のランダム化パートの主要解析では，Ibr+R 群で Pbo+R 群と比較して主要評価項目である PFS の有意な延長が認められた。また，副次評価項目である全奏効率（PR 以上），次治療開始までの期間，ヘモグロビン値の持続的改善においても Ibr+R 群で Pbo+R 群に比べて統計学的有意差を示した。未治療及び既治療の WM 患者のいずれにおいても，Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で一貫して高い効果が認められた。これらの効果は，最終解析時点でも同様の傾向を維持していた。日本人 WM 患者を対象とした WAL2002 試験では，主要評価項目である全奏効率が試験の成功基準を満たすとともに，全奏効率及び 18 カ月時点の PFS 率を含む有効性評価指標で 1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群と同様の傾向を日本人被験者でも確認できた。

イブルチニブ単剤投与の有効性は，再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1118E 試験及びリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象とした 1127 試験サブスタディで評価した。1118E 試験では，主要評価項目である臨床的奏効率（MR 以上）が，事前に設定した閾値を超え，試験の成功基準を満たした。1118E 試験及び 1127 試験サブスタディのいずれにおいても高い全奏効率が確認された。また，その他の評価項目でも 1118E 試験及び 1127 試験サブスタディで同様の傾向が認められ，イブルチニブ単剤投与の有効性が確認できた。

以上より，イブルチニブの WM 患者における臨床的有用性が示された。

参考文献

Cheson BD, Pfistner BF, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.

Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;6:380-383.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-176.

2.5.5　安全性の概括評価

本申請の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。原発性マクログロブリン血症（WM）の患者に対するイブルチニブ 420 mg/日の安全性の評価には，イブルチニブとリツキシマブを併用投与した海外第 III 相試験（PCYC-1127-CA 試験，以下 1127 試験）及び国内第 II 相試験（54179060WAL2002 試験，以下 WAL2002 試験）並びにイブルチニブを単剤投与した海外第 II 相試験（PCYC-1118E 試験，以下 1118E 試験）及び 1127 試験のサブスタディを用いた。

1127 試験は主に 2019 年 12 月 18 日のデータベースロック時点での最終解析結果，1118E 試験及び WAL2002 試験はそれぞれ 2014 年 2 月 28 日及び 2021 年 8 月 24 日のデータカットオフ時点での解析結果に基づき評価した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

開発の相 試験番号 （試験略称） データカットオフ／ データベース ロック日	試験デザイン	対象患者	試験治療	安全性解析対象集団
海外第 III 相試験 PCYC-1127-CA （1127 試験） 主要解析： 2017 年 10 月 17 日 データベースロック， 最終解析： 2019 年 12 月 18 日 データベースロック	ランダム化パート ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同 サブスタディ 非盲検，単群，多施設共同	ランダム化パート 未治療及び再発又は難治性の WM 患者 サブスタディ リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者	ランダム化パート イブルチニブ又はプラセボとリツキシマブの併用投与 サブスタディ イブルチニブ単剤投与	ランダム化パート Ibr+R 群 75 例 Pbo+R 群 75 例 サブスタディ 31 例
国内第 II 相試験 54179060WAL2002 （WAL2002 試験） データカットオフ： 2021 年 8 月 24 日	非盲検，単群，多施設共同	未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者	イブルチニブとリツキシマブの併用投与	16 例
海外第 II 相試験 PCYC-1118E （1118E 試験） データカットオフ： 2014 年 2 月 28 日	非盲検，単群，多施設共同	再発又は難治性の WM 患者	イブルチニブ単剤投与	63 例

Ibr+R＝イブルチニブ及びリツキシマブ，Pbo+R＝プラセボ及びリツキシマブ，WM＝原発性マクログロブリン血症

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】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね同様であった。被験者集団全体（150 例）の年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（36～89 歳）

であり，65 歳以上の被験者の割合は 61.3%（92 例），75 歳以上の被験者の割合は 33.3%（50 例）であった。男性の割合は 66.0%（99 例）で，78.7%（118 例）の被験者が白人であった。WM の前治療歴を有する被験者の割合は 54.7%（82 例）であり，レジメン数が 1～2 レジメンであった被験者の割合は 46.7%（70 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 8.0%（12 例）であった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験の被験者集団（16 例）の年齢の中央値（範囲）は，68.0 歳（39～84 歳）であり，65 歳超の被験者の割合は 68.8%（11 例），75 歳超の被験者は 18.8%（3 例）であった。本試験は日本人患者を対象としており，男性の割合は 75.0%（12 例）で，WM の前治療歴を有する被験者の割合は 50.0%（8 例）であり，レジメン数が 1～2 レジメンであった被験者の割合は 43.8%（7 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 6.3%（1 例）であった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験の被験者集団（63 例）の年齢の中央値（範囲）は，63.0 歳（44.0～86.0 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 49.2%（31 例），75 歳以上の被験者の割合は 17.5%（11 例）であった。男性の割合は 76.2%（48 例）で，95.2%（60 例）の被験者が白人であった。本試験は WM の前治療歴を有する患者を対象としており，レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～11 レジメン）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディの被験者集団（31 例）の年齢の中央値（範囲）は，67.0 歳（47～90 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 54.8%（17 例），75 歳以上の被験者の割合は 22.6%（7 例）であった。男性の割合は 64.5%（20 例）で，83.9%（26 例）の被験者が白人であった。本サブスタディは WM の前治療歴を有する患者を対象としており，レジメン数の中央値（範囲）は 4 レジメン（1～7 レジメン）であった。

2.5.5.1.2 曝露

【2.7.4.1.2】【2.7.4.1.4】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートでは，150 例［イブルチニブとリツキシマブを併用投与した群（以下 Ibr+R 群）及びプラセボとリツキシマブを投与した群（以下 Pbo+R 群）各 75 例］が治験薬（イブルチニブ又はプラセボ）の投与を受け，最終解析時点で 150 例全例が治験薬投与を中止していた。主な治験薬投与中止の理由は，Ibr+R 群では治験依頼者による試験終了（62.7%，47 例）及び同意撤回（13.3%，10 例），Pbo+R 群では疾患進行（45.3%，34 例）及び治験担当医師の判断（38.7%，29 例）であった。

1127 試験ランダム化パートでは，主要解析時に盲検を解除して，Pbo+R 群のプラセボ投与を中止しており，最終解析時点の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Ibr+R 群 47.7 カ月（1.0～58.9 カ月），Pbo+R 群 15.5 カ月（0.4～36.8 カ月）であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 97.4%（38.8～100.0%）であり，プラセボの相対用量強度の中央値（範囲）は 99.6%（55.8～102.4%）であった。Ibr+R 群の 90.7%（68 例）及び Pbo+R 群の 70.7%（53 例）が計 8 回のリツキシマブ投与を完了した。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験では，16 例がイブルチニブの投与を受け，データカットオフ時点で 4 例（25.0%）がイブルチニブの投与を中止していた。主な投与中止の理由は，被験者希望による治験治療の中止（12.5%，2 例）であった。

データカットオフ時点のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，16.62 カ月（4.3～22.0 カ月）で，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 98.66%（43.3～100.0%）であった。全ての被験者が計 8 回のリツキシマブ投与を完了した。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験では，63 例が治験薬の投与を受け，データカットオフ時点で 12 例（19.0%）がイブルチニブの投与を中止していた。主な治験薬投与中止の理由は，許容できない毒性の発現（6.3%，4 例）及び疾患進行（4.8%，3 例）であった。

データカットオフ時点のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，11.7 カ月（0.5～21.1 カ月）で，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 99.0%（37.6～100.0%）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディでは，31 例が治験薬の投与を受け，最終解析時点で 31 例全例がイブルチニブの投与を中止していた。主な治験薬投与中止の理由は，治験依頼者による試験終了（45.2%，14 例）及び疾患進行（41.9%，13 例）であった。

最終解析時点のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，40.7 カ月（0.3～61.1 カ月）で，イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 99.0%（64.5～100.0%）であった。

以上より，本申請でのイブルチニブの用法・用量（420 mg/日）の遵守率は高く，これらの臨床試験でのイブルチニブの曝露量は，安全性を評価するのに十分なものであることが示された。

2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法

いずれの試験も，治験治療薬（イブルチニブ又はプラセボ／リツキシマブ）を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。解析対象となった被験者は，1127 試験ランダム化パートの 150 例（Ibr+R 群 75 例，Pbo+R 群 75 例），WAL2002 試験の 16 例，1118E 試験の 63 例，1127 試験サブスタディの 31 例であった。

有害事象の集計対象は，いずれの試験も治験治療薬投与後に発現した有害事象とし，治験治療薬の初回投与から治験治療薬の最終投与後 30 日以内又は次の抗がん療法開始（1127 試験ではその前日）のいずれか早い日までに発現した事象，発現日を問わず治験治療薬と関連性ありと判断された事象，治験治療薬の投与後に重症度が悪化した事象を収集対象とした。有害事象名は，1127 試験では医薬品規制用語集（MedDRA）ver. 22.1，WAL2002 試験では MedDRA ver. 24.0，1118E 試験では MedDRA ver. 17.0 を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。

有害事象の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）に基づいて判定した。1127 試験及び WAL2002 試験では NCI-CTCAE ver. 4.03，1118E 試験では NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて Grade を判定した。有害事象と治験薬の因果関係は，関連なし（Not Related/Unrelated），多分なし（Unlikely/Doubtful），可能性小（Possibly Related/Possible），可能性大（Probable）及びほぼ確実（Related/Very Likely/Definite）の 5 段階（1127 試験では，可能性大を除いた 4 段階）で評価され，関連なし又は多分なしと判断された事象を「関連性なし」，それ以外を「関連性あり」とした【2.7.4.1.1.2】。

臨床的に重要な有害事象として出血事象を評価した【2.7.4.2.1.6】。また，器官別又は症候群別有害事象として，不整脈，心不全，高血圧，虚血性脳卒中，肝機能に関する有害事象，二次性悪性腫瘍，感染症，間質性肺疾患，腫瘍崩壊症候群，白血球停滞症候群，血球減少症，胃腸障害，眼障害，過敏症及び発疹を評価し，リツキシマブとの併用療法では，infusion-related reaction（IRR）及び IgM フレアも評価した【2.7.4.2.1.7】。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 全ての有害事象

【2.7.4.2.1.2 (1)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点では，治験薬を投与された 150 例全例に有害事象が認められた。Ibr+R 群（75 例）の 20%以上に認められた有害事象（PT）は，注入に伴う反応（42.7%，32 例），下痢（30.7%，23 例），関節痛（26.7%，20 例），高血圧（25.3%，19 例），貧血（24.0%，18 例），末梢性浮腫及び悪心（各 22.7%，17 例），筋痙縮及び咳嗽（各 21.3%，16 例）であった。

最終解析時の Ibr+R 群の治験薬投与期間は，Pbo+R 群より 2 年以上長かった［2.5.5.1.2 (1)］。同じ期間での有害事象の発現割合を比較するため，最初の 16 カ月間に認められた有害事象の解析を実施した結果，各群の有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 98.7%（74 例），Pbo+R 群 100.0%（75 例）であった。最初の 16 カ月間で Ibr+R 群の 20%以上に認められた有害事象は，注入に伴う反応［Ibr+R 群 42.7%（32 例），Pbo+R 群 58.7%（44 例），以下同順］，下痢［28.0%（21 例），14.7%（11 例）］及び関節痛［22.7%（17 例），9.3%（7 例）］であった。注入に伴う反応の発現割合は，Ibr+R 群と比べて Pbo+R 群で高く，下痢及び関節痛の発現割合は，Pbo+R 群と比べて Ibr+R 群で高かった。Ibr+R 群では，注入に伴う反応及び関節痛のほとんど並びに下痢の全てが Grade 1 又は 2 であった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された 16 例全例に有害事象が認められた。被験者の 20%以上に認められた有害事象（PT）は，発疹及び好中球数減少（各 31.3%，5 例），並びに発熱及び高血圧（各 25.0%，4 例）であった。

1127 試験ランダム化パートの最初の 16 カ月間に Ibr+R 群で認められた有害事象と比べて発現割合が 20%以上高かった有害事象は，発疹［WAL2002 試験 31.3%（5 例），1127 試験ランダム化パート 2.7%（2 例），以下同順］及び好中球数減少［31.3%（5 例），2.7%（2 例）］であった。このうち，重篤な有害事象として報告された事象はなく，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象もなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された 63 例全例に有害事象が認められた。被験者の 20%以上に認められた有害事象（PT）は，下痢（36.5%，23 例），好中球減少症（25.4%，16 例），並びに悪心，筋痙縮及び疲労（各 20.6%，13 例）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時点で，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 96.8%（30 例）に有害事象が認められた。被験者の 20%以上に認められた有害事象（PT）は，下痢（48.4%，15 例），発熱（35.5%，11 例），好中球減少症，背部痛及び咳嗽（各 29.0%，9 例），内出血発生の増加傾向及び高血圧（各 25.8%，8 例），並びに悪心，血小板減少症，関節痛及び頭痛（各 22.6%，7 例）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)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点で，Grade 3 以上の有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 72.0%（54 例），Pbo+R 群（75 例）の 60.0%（45 例）に認められた。Ibr+R 群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は，心房細動が 16.0%（12 例），高血圧が 14.7%（11 例），好中球減少症が 13.3%（10 例），貧血が 12.0%（9 例），肺炎が 10.7%（8 例），低ナトリウム血症が 5.3%（4 例）であった。

最初の 16 カ月間の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，いずれの群も 57.3%（各 43/75 例）であった。最初の 16 カ月間で Ibr+R 群の 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，貧血［Ibr+R 群 10.7%（8 例），Pbo+R 群 14.7%（11 例），以下同順］，心房細動［10.7%（8 例），1.3%（1 例）］，高血圧［8.0%（6 例），4.0%（3 例）］，好中球減少症［8.0%（6 例），2.7%（2 例）］，肺炎［8.0%（6 例），2.7%（2 例）］及び低ナトリウム血症［5.3%（4 例），2.7%（2 例）］であった。このうち，心房細動，好中球減少症及び肺炎は，Pbo+R 群より Ibr+R 群で

発現割合が高く，その他の事象の発現割合は，投与群間で同程度又は Ibr+R 群より Pbo+R 群で高かった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 62.5%（10 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（3 例，18.8%）及び好中球数減少（2 例，12.5%）であった。

1127 試験ランダム化パートの最初の 16 カ月間に Ibr+R 群で認められた有害事象と比べて発現割合が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 50.8%（32 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（17.5%，11 例）及び血小板減少症（12.7%，8 例）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時点で，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 80.6%（25 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（16.1%，5 例），貧血及び高血圧（各 9.7%，3 例），下痢，疲労，失神及び血小板減少症（各 6.5%，2 例）であった。

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】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，Ibr+R 群で 1 例，Pbo+R 群で 2 例であり，いずれも有害事象による死亡であった。死亡に至った有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 1 例（1.3%），Pbo+R 群（75 例）の 3 例（4.0%）に認められ，その内訳は，Ibr+R 群では肺炎，Pbo+R 群では頭蓋内出血，ビング・ニール症候群及び死亡であった。Pbo+R 群の死亡の 1 例を除き，治験治療薬と関連性なしと判断された。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点では，死亡した被験者はいなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 1 例（1.6%）であった。当該被験者は疾患進行に起因する胸水によりイブルチニブの最終投与 23 日後に死亡した。当該事象はイブルチニブと関連性なしと判断された。当該事象以外で死亡に至った有害事象はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はなく，死亡に至った有害事象の発現もなかった。

2.5.5.3.3.2 重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.4】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

重篤な有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 53.3%（40 例），Pbo+R 群（75 例）の 33.3%（25 例）に認められた。Ibr+R 群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は，心房細動及び肺炎（各 10.7%，8 例）並びに気道感染（5.3%，4 例）であった。このうち，心房細動の 7 例，肺炎の 5 例，気道感染の 1 例が，治験薬と関連性ありと判断された。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

重篤な有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 12.5%（2 例）に認められた。1 例が蜂巣炎を発現し，もう 1 例は脱水，熱中症及び肺炎を発現した。蜂巣炎がイブルチニブとの因果関係を「可能性大」と判断された以外は，いずれも治験治療薬と関連性なしと判断された。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

重篤な有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 38.1%（24 例）に認められた。5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなく，発現割合が最も高かった重篤な有害事象は，発熱（4.8%，3 例）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

重篤な有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 51.6%（16 例）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）であった。いずれの事象も，イブルチニブと関連性なしと判断された。

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) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 12.0%（9 例），Pbo+R 群（75 例）の 8.0%（6 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象で，Ibr+R 群の 5%以上に認められた事象は，心房細動（6.5%，5 例）であった。

治験薬の減量に至った有害事象は，Ibr+R 群の 22.7%（17 例）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった。治験薬の減量に至った有害事象で，Ibr+R 群の 5%以上に認められた事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブの投与中止に至った有害事象はなかった。

イブルチニブの減量に至った有害事象は，1 例（真菌性肺炎）に認められた。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの投与中止に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 9.5%（6 例）に認められた。イブルチニブの投与中止に至った有害事象で，被験者の 5%以上に認められた事象はなかった。

イブルチニブの減量に至った有害事象は，11.1%（7 例）の被験者に認められた。データベースロック後，もう 1 例が有害事象によりイブルチニブを減量していたことが判明した。イブルチニブの減量に至った有害事象で，被験者の 5%以上に認められた事象はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの投与中止に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 6.5%（2 例）に認められた。1 例が便秘，もう 1 例が下痢によりイブルチニブの投与を中止した。

イブルチニブの減量に至った有害事象は，16.1%（5 例）に認められた。2 例以上に認められた事象は下痢（2 例）であった。

(2) 大出血事象

【2.7.4.2.1.6】

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

大出血事象は，Ibr+R 群（75 例）の 6.7%（5 例），Pbo+R 群（75 例）の 4.0%（3 例）に認められた。Ibr+R 群では，喀血，鼻出血，メレナ，硬膜下血腫及び紫斑が各 1 例に認められた。硬膜下血腫以外の事象はいずれも Grade 3 であり，硬膜下血腫は Grade 2 と Grade 3 の 2 件が同一被験

者に発現した。喀血以外の事象は，重篤な有害事象として報告されたが，いずれも回復した。鼻出血及びメレナはイブルチニブとの因果関係を「可能性小」と判断され，紫斑はリツキシマブとの因果関係を「ほぼ確実」と判断された。それ以外の事象は，治験治療薬と関連性なしと判断された。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，大出血事象の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

大出血事象は 1 例に認められた。当該被験者は Grade 3 の処置後血腫を 2 件発現したが，いずれも回復した。1 件目の事象とイブルチニブとの因果関係は「多分なし」，2 件目の事象とイブルチニブとの因果関係は「可能性小」と判断された。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

大出血事象は認められなかった。

2.5.5.4 器官別の評価

2.5.5.4.1 不整脈

【2.7.4.2.1.7 (1)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

心房細動（PT）は，Ibr+R 群（75 例）の 18.7%（14 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた。Grade 5 の心房細動の発現はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の心房細動の発現割合は，16.0%（12 例）であった。重篤な心房細動は，Ibr+R 群の 10.7%（8 例）に認められた。Ibr+R 群では，心房細動により 5 例（6.7%）が治験薬の投与を中止し，2 例（2.7%）が治験薬を減量した。

MedDRA 標準検索式（SMQ）の「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，Ibr+R 群の 16.0%（12 例），Pbo+R 群の 9.3%（7 例）に認められた。Ibr+R 群で 2 例以上に発現した事象（PT）は，動悸（4 例，5.3%）及び失神（2 例，2.7%）であった。Grade 5 の事象はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は，2.7%（2 例）であった。Ibr+R 群では，1 例に重篤な失神が認められた。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

上記「不整脈」のうち，SMQ（狭域）の「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象は，Ibr+R 群の 1.3%（1 例），Pbo+R 群の 2.7%（2 例）に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

心房細動（PT）は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 12.5%（2 例）に認められた。Grade 3 以上の心房細動，重篤な心房細動，イブルチニブの投与中止又は減量に至った心房細動はなかった。

SMQ の「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，イブルチニブを投与された被験者の 18.8%（3 例）に認められた。2 例以上に発現した事象（PT）は，動悸（2 例，12.5%）であった。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，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。

上記「不整脈」のうち，SMQ（狭域）の「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

心房細動（PT）は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 7.9%（5 例）に認められた。Grade 5 の心房細動の発現はなく，Grade 3 又は 4 の心房細動の発現割合は，3.2%（2 例）であった。重篤な心房細動及びイブルチニブの投与中止に至った心房細動は各 1 例に認められた。イブルチニブの減量に至った心房細動はなかった。

SMQ の「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，イブルチニブを投与された被験者の 9.5%（6 例）に認められた。2 例以上に発現した事象（PT）は，動悸（3 例，4.8%）であった。1 例の失神（Grade 3）を除き，Grade 3 以上の事象はなかった。重篤な洞性頻脈及び重篤な失神が各 1 例に認められた。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。

上記「不整脈」のうち，SMQ（狭域）の「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象の発現はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

心房細動（PT）の発現はなかった。

SMQ の「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 12.9%（4 例）に認められた。2 例以上に認められた事象（PT）は，動悸及び失神（各 2 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 6.5%（2 例，いずれも失神）であり，いずれも重篤な有害事象として報告された。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。

上記「不整脈」のうち，SMQ（狭域）の「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象の発現はなかった。

2.5.5.4.2 心不全

【2.7.4.2.1.7 (2)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「心不全」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 4.0%（3 例）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった。Ibr+R 群の「心不全」の内訳（PT）は，心不全が 2 例，肺水腫が 2 例，左室不全が 1 例であった。Grade 2 の肺水腫 1 例以外は，全て Grade 3 で重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

SMQ（狭域）の「心不全」に該当する事象の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「心不全」に該当する事象の発現はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「心不全」に該当する事象の発現はなかった。

2.5.5.4.3 高血圧

【2.7.4.2.1.7 (3)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「高血圧」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 28.0%（21 例），Pbo+R 群（75 例）の 5.3%（4 例）に認められた。Ibr+R 群で 5%以上に発現した事象（PT）は，高血圧（25.3%，19 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は，14.7%（11 例）であり，内訳（PT）はいずれも高血圧であった。Ibr+R 群では，重篤な事象（高血圧）が 1 例に認められた。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

SMQ（狭域）の「高血圧」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 25.0%（4 例）に認められ，内訳（PT）はいずれも高血圧であった。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の高血圧が 3 例に認められた。重篤な事象，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。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「高血圧」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 7.9%（5 例）に認められ，内訳（PT）はいずれも高血圧であった。Grade 4 又は 5 の事象はな

く，Grade 3 の事象が 1 例に認められた。重篤な事象，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。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「高血圧」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 29.0%（9 例）に認められた。2 例以上に認められた事象（PT）は，高血圧（8 例，25.8%）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（9.7%）に認められた（いずれも高血圧）。重篤な事象，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。

2.5.5.4.4 虚血性脳卒中

【2.7.4.2.1.7 (4)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 1.3%（1 例）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった。Ibr+R 群の 1 例に Grade 1 の一過性脳虚血発作（非重篤）が認められた。当該事象による治験薬の中止又は減量はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

SMQ（狭域）の「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象として，Grade 1 のラクナ梗塞（非重篤）が 1 例（1.3%）に認められた。本事象によるイブルチニブの中止又は減量はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象として，Grade 3 の重篤な一過性脳虚血発作が 1 例（3.2%）に認められた。本事象によるイブルチニブの中止又は減量はなかった。

2.5.5.4.5 肝機能に関する有害事象

【2.7.4.2.1.7 (5)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

肝胆道系障害（SOC）は，Ibr+R 群（75 例）の 5.3%（4 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の肝胆道系障害の発現割合は，4.0%（3 例）であった。Ibr+R 群では，重篤な肝胆道系障害が 2.7%（2 例）に認められ

た。治験薬の投与中止に至った事象はなく，治験薬の減量に至った事象は，Ibr+R 群の 1 例に認められた（肝機能異常）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

肝胆道系障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 6.3%（1 例）に認められた。当該 1 例には Grade 1 の肝機能異常（非重篤）が認められた。本事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

肝胆道系障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 1.6%（1 例）に認められた。当該 1 例には Grade 3 の重篤な胆嚢炎が認められた。本事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

肝胆道系障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 9.7%（3 例）に認められた。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の重篤な急性胆嚢炎が 1 例（3.2%）に認められた。その他の重篤な肝胆道系障害はなく，イブルチニブの投与中止又は減量に至った肝胆道系障害はなかった。

2.5.5.4.6 二次性悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.7 (6)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

二次性悪性腫瘍は，Ibr+R 群（75 例）の 16.0%（12 例），Pbo+R 群（75 例）の 9.3%（7 例）に認められた。Ibr+R 群では，Grade 5 の二次性悪性腫瘍はなく，Grade 3 又は 4 の二次性悪性腫瘍の発現割合は，4.0%（3 例）であった。

Ibr+R 群の皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫以外）の発現割合は 8.0%（6 例）であり，2 例以上に認められた事象（PT）は，基底細胞癌（4 例，5.3%）であった。Ibr+R 群では，悪性黒色腫に分類される事象の発現割合は 2.7%（2 例）であり，2 例以上に認められた事象はなかった。Ibr+R 群の皮膚以外の悪性腫瘍の発現割合は 9.3%（7 例）であり，2 例以上に認められた事象（PT）は，前立腺癌（2 例，2.7%）であった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

二次性悪性腫瘍の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

二次性悪性腫瘍は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 14.3%（9 例）に認められた。Grade 5 の二次性悪性腫瘍はなく，Grade 3 又は 4 の二次性悪性腫瘍の発現割合は，3.2%（2 例）であった。皮膚悪性腫瘍で 2 例以上に認められた事象（PT）は，基底細胞癌（6.3%，4 例）及び扁平上皮癌（3.2%，2 例）であり，その他の悪性腫瘍で 2 例以上に認められた事象はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

二次性悪性腫瘍は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 9.7%（3 例）に認められた。Grade 5 の二次性悪性腫瘍はなく，Grade 3 又は 4 の二次性悪性腫瘍は 9.7%（3 例）に認められた。

悪性黒色腫は認められなかった。皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫以外）では，扁平上皮癌が 1 例に認められ，皮膚以外の悪性腫瘍では，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び腎細胞癌が各 1 例に認められた。

2.5.5.4.7 感染症

【2.7.4.2.1.7 (7)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

感染症および寄生虫症（SOC）は，Ibr+R 群（75 例）の 78.7%（59 例），Pbo+R 群（75 例）の 42.7%（32 例）に認められた。Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症の発現割合は，28.0%（21 例）であり，Grade 5 の事象が 1 例（肺炎）に認められた［2.5.5.3.3.1(1)］。Ibr+R 群での重篤な感染症および寄生虫症の発現割合は 28.0%（21 例）であった。1 例が肺炎により治験薬の投与を中止し，1 例がブドウ球菌皮膚感染により治験薬を減量した。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

感染症および寄生虫症（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 68.8%（11 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症の発現割合は，18.8%（3 例）であった。重篤な蜂巣炎及び重篤な肺炎が各 1 例に認められた。イブルチニブの投与中止に至った事象はなく，1 例が真菌性肺炎によりイブルチニブを減量した。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

感染症および寄生虫症（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 73.0%（46 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症の発現割合は 14.3%（9 例）であった。重篤な感染症および寄生虫症の発現割合は，17.5%（11 例）であった。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。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

感染症および寄生虫症（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 74.2%（23 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症の発現割合は，19.4%（6 例）であった。重篤な感染症および寄生虫症は，5 例（16.1%）に認められた。イブルチニブの投与中止に至った事象はなく，1 例がインフルエンザによりイブルチニブを減量した。

2.5.5.4.8 間質性肺疾患

【2.7.4.2.1.7 (8)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 4.0%（3 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた。Ibr+R 群では，間質性肺疾患が 2 例，肺臓炎が 1 例に認められた。Grade 3 以上又は重篤な事象はなかった。Ibr+R 群では，間質性肺疾患により 1 例が治験薬の投与を中止した。治験薬の減量に至った事象はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する事象の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 3.2%（2 例）に認められた。内訳は，いずれも肺臓炎であり，Grade 3 以上の事象，重篤な事象，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。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する事象の発現はなかった。

2.5.5.4.9 腫瘍崩壊症候群

いずれの試験も，腫瘍崩壊症候群の発現はなかった。

2.5.5.4.10 白血球停滞症候群

いずれの試験も，白血球停滞症候群の発現はなかった。

2.5.5.4.11 血球減少症

【2.7.4.2.1.7 (11)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

好中球減少症は，Ibr+R 群（75 例）の 16.0%（12 例），Pbo+R 群（75 例）の 9.3%（7 例）に認められた。Grade 5 の好中球減少症の発現はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，13.3%（10 例）であった。重篤又は治験薬投与の中止に至った好中球減少症はなく，Ibr+R 群の 3 例（4.3%）が好中球減少症によりイブルチニブを減量した。

発熱性好中球減少症は，Ibr+R 群の 2 例（2.7%）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった。Ibr+R 群の 1 例が Grade 3 の発熱性好中球減少症を発現し，もう 1 例は Grade 2 の発熱性好中球減少症によりイブルチニブを減量した。重篤又は治験薬の投与中止に至った発熱性好中球減少症はなかった。

貧血は，Ibr+R 群の 24.0%（18 例），Pbo+R 群の 28.0%（21 例）に認められた。Grade 5 の貧血の発現はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は，12.0%（9 例）であった。Ibr+R 群では，重篤な貧血が 2 例（2.7%）に認められた。Ibr+R 群で貧血による治験薬の投与中止又は治験薬の減量はなかった。

血小板減少症は，Ibr+R 群の 6.7%（5 例），Pbo+R 群の 10.7%（8 例）に認められた。Grade 4 又は 5 の血小板減少症の発現はなく，Ibr+R 群では Grade 3 の血小板減少症が 1 例に認められた。重篤な血小板減少症，治験薬の投与中止又は減量に至った血小板減少症はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

好中球減少症，貧血，血小板減少症は，各 1 例に認められ，このうち Grade 3 以上であった事象は，好中球減少症（Grade 3）で，重篤な事象，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。発熱性好中球減少症の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

好中球減少症は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 25.4%（16 例）に認められた。Grade 5 の好中球減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，17.5%（11 例）であった。重篤な好中球減少症及びイブルチニブの減量に至った好中球減少症は各 1 例に認められた。好中球減少症によるイブルチニブの投与中止はなかった。

発熱性好中球減少症は，2 例（3.2%）に認められた（Grade 3 及び Grade 4，各 1 例）。1 例が重篤な発熱性好中球減少症であり，当該事象によりイブルチニブを減量した。イブルチニブの投与中止に至った好中球減少症はなかった。

貧血は，15.9%（10 例）の被験者に認められた。Grade 5 の貧血の発現はなく，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は，3.2%（2 例）であった。重篤な貧血，イブルチニブの投与中止又は減量に至った貧血はなかった。

血小板減少症は，17.5%（11 例）の被験者に認められた。Grade 5 の血小板減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は，12.7%（8 例）であった。重篤な血小板減少症

は，2 例（3.2%）に認められた。1 例が血小板減少症によりイブルチニブの投与を中止し，3 例（4.3%）が血小板減少症によりイブルチニブを減量した。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

好中球減少症は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 29.0%（9 例）に認められた。Grade 5 の好中球減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，16.1%（5 例）であった。1 例に重篤な好中球減少症が認められた。イブルチニブの投与中止又は減量に至った好中球減少症はなかった。

発熱性好中球減少症は 1 例に認められ，本事象は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。本事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

貧血は，16.1%（5 例）の被験者に認められた。Grade 5 の貧血の発現はなく，Grade 3 又は 4 の貧血は 9.7%（3 例）に認められた。重篤な貧血，イブルチニブの投与中止又は減量に至った貧血はなかった。

血小板減少症は，22.6%（7 例）の被験者に認められた。Grade 5 の血小板減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の血小板減少症は，6.5%（2 例）に認められた。1 例に重篤な血小板減少症が認められた。血小板減少症によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

2.5.5.4.12 胃腸障害

【2.7.4.2.1.7 (12)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

胃腸障害（SOC）は，Ibr+R 群（75 例）の 61.3%（46 例），Pbo+R 群（75 例）の 44.0%（33 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の胃腸障害の発現割合は，4.0%（3 例）であった。Ibr+R 群の重篤な胃腸障害の発現割合は 2.7%（2 例）であり，便秘及びメレナが各 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った事象はなく，Ibr+R 群では，3 例（4.0%）が胃腸障害により治験薬を減量した。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

胃腸障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 56.3%（9 例）に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，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。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

胃腸障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 79.4%（50 例）に認められた。Grade 3 の腹痛が 1 例に認められた以外，Grade 3 以上の事象はなかった。重篤な事象又は投与中止に至った事象はなく，1 例が口内炎によりイブルチニブを減量した。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

胃腸障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 74.2%（23 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の胃腸障害は，4 例（12.9%）に認められた。重篤な胃腸障害の発現割合は 12.9%（4 例）であり，上腹部痛，便秘，下痢，糞石及びイレウスが各 1 例に認められた（下痢及び糞石は同一被験者に発現）。2 例が胃腸障害によりイブルチニブの投与を中止し，3 例が胃腸障害によりイブルチニブを減量した。

2.5.5.4.13 眼障害

【2.7.4.2.1.7 (13)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

眼障害（SOC）は，Ibr+R 群（75 例）の 44.0%（33 例），Pbo+R 群（75 例）の 25.3%（19 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Ibr+R 群での Grade 3 又は 4 の眼障害の発現割合は，5.3%（4 例）であった。重篤な眼障害は 1 例に認められた（潰瘍性角膜炎）。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

眼障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 18.8%（3 例）に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，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。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

眼障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 19.0%（12 例）に認められた。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の網膜剥離が 1 例に認められた。重篤な事象，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。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

眼障害（SOC）は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 35.5%（11 例）に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，投与中止又は減量に至った事象はなかった。

2.5.5.4.14 過敏症

【2.7.4.2.1.7 (14)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

過敏症は，Ibr+R 群（75 例）の 1.3%（1 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた。Ibr+R 群の 1 例は，Grade 3 のアレルギー性皮膚炎（非重篤）を発現し，当該事象によりイブルチニブを減量した。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

過敏症の発現はなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

過敏症の発現はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

過敏症の発現はなかった。

2.5.5.4.15 発疹

【2.7.4.2.1.7 (15)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

発疹は，Ibr+R 群（75 例）の 22.7%（17 例），Pbo+R 群（75 例）の 8.0%（6 例）に認められた。Grade 3 以上の事象又は重篤な事象はなかった。Ibr+R 群では，1 例が斑状丘疹によりイブルチニブの投与を中止し，1 例が紅斑性皮疹によりイブルチニブを減量した。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

発疹は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 43.8%（7 例）に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，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。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

発疹は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 22.2%（14 例）に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，イブルチニブの中止又は減量に至った事象はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

発疹は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 12.9%（4 例）に認められた。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が 1 例に認められ，イブルチニブの減量に至った。重篤な事象又は投与中止に至った事象はなく，上記の斑状丘疹状皮疹以外でイブルチニブの減量に至った事象はなかった。

2.5.5.4.16 Infusion-Related Reactions（IRRs）

【2.7.4.2.1.7 (16)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

注入に伴う反応（PT）は，Ibr+R 群（75 例）の 42.7%（32 例），Pbo+R 群（75 例）の 58.7%（44 例）に認められた。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 以上の IRR は，Ibr+R 群の 1.3%（1

例），Pbo+R 群の 16.0%（12 例）に認められた。Ibr+R 群では重篤な IRR はなく，IRR によるイブルチニブの投与中止又は減量もなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

治験担当医師により IRR と判断された事象は，治験治療薬を投与された被験者（16 例）の 43.8%（7 例）に認められた。Grade 5 の IRR はなく，Grade 3 又は 4 の IRR は 2 例（12.5%）に認められた。重篤な IRR はなく，IRR によるイブルチニブの投与中止又は減量もなかった。

2.5.5.4.17 IgM フレア

【2.7.4.2.1.7 (17)】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

腫瘍フレア（PT）は，Ibr+R 群（75 例）の 8.0%（6 例），Pbo+R 群（75 例）の 46.7%（35 例）に認められた。Grade 5 の腫瘍フレアの発現はなく，Ibr+R 群では Grade 3 又は 4 の腫瘍フレアの発現もなかった。重篤な腫瘍フレアはなく，腫瘍フレアによる治験薬の投与中止又は減量もなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IgM フレア（腫瘍フレア）の報告はなかった。

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

2.5.5.5.1.1 血液学的検査

【2.7.4.3.1】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

いずれかの群（各群 75 例）の 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，Ibr+R 群では，好中球絶対数低値（12.0%，9 例），Pbo+R 群では，ヘモグロビン低値（10.7%，8 例），好中球絶対数低値（6.7%，5 例），血小板数低値（5.3%，4 例）であった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，貧血及び好中球数低値（各 2 例，12.5%）であった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 5%以上に認められた Grade 3 の血液学的検査値異常は，好中球絶対数低値（11.1%，7 例），血小板数低値（9.5%，6 例）及びヘモグロビン低値

（7.9%，5 例）で，5%以上に認められた Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球絶対数低値（7.9%，5 例）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，好中球絶対数低値（4 例，12.9%）及び血小板数低値（2 例，6.5%）であった。

2.5.5.5.1.2 血液生化学検査

【2.7.4.3.2】

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

いずれかの群（各群 75 例）の 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は，ナトリウム低値［Ibr+R 群 5.3%（4 例），Pbo+R 群 4.0%（3 例）］であった。

Ibr+R 群では，治験薬投与後にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍を超えた被験者が 5 例（6.8%），総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者が 2 例（2.7%）認められた。Pbo+R 群では，治験薬投与後に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者が 1 例（1.4%）認められた。いずれの群も，Hy’s Law に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見を有する被験者はいなかった。

クレアチニンクリアランス（CrCL）がベースライン時に 60 mL/min 以上で，治験薬投与後に 30 mL/min 未満となった被験者は，Ibr+R 群の 2 例（2.7%）で，Pbo+R 群ではいなかった。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

イブルチニブを投与された被験者（16 例）で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は，高血糖（2 例，12.5%）であった。

イブルチニブ投与後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は 2 例，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者は 1 例認められた。Hy’s Law に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見を有する被験者はいなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（63 例）で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常はなかった。

イブルチニブ投与後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。

CrCL がベースライン時に 60 mL/min 以上で，イブルチニブ投与後に 30 mL/min 未満となった被験者はいなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（31 例）で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常はなかった。

Week 9 に ALT が基準値上限の 3 倍超，及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となり，Hy's Law に該当する臨床検査所見を示した被験者が 1 例認められた。有害事象として報告された薬物性肝障害はなかった。

CrCL がベースライン時に 60 mL/min 以上で，イブルチニブ投与後に 30 mL/min 未満となった被験者はいなかった。

2.5.5.5.2 バイタルサイン

【2.7.4.4】

いずれの試験でも，臨床的に意義のあるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.5.5.6 投与期間と有害事象との関連性，及び長期投与時の安全性

1127 試験ランダム化パートでは，主要解析時に盲検を解除し，Pbo+R 群のプラセボ投与を中止した。最終解析時では，治験薬を投与された 150 例全例が治験薬の投与を中止しており，最終解析時点の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Ibr+R 群 47.7 カ月（1.0～58.9 カ月），Pbo+R 群 15.5 カ月（0.4～36.8 カ月）で，Ibr+R 群の方が Pbo+R 群より 2 年以上長かった。最初の 16 カ月間の有害事象の発現割合に投与群間で大きな差はなく，最終解析時の Ibr+R 群の結果も，イブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

WAL2002 試験のデータカットオフ時点でイブルチニブの投与を中止していた被験者は，16 例のうち 4 例（25.0%）であった。イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，16.62 カ月（4.3～22.0 カ月）であった。WAL2002 試験で認められた安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルと明らかな違いはなく，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

1118E 試験のデータカットオフ時点でイブルチニブの投与を中止していた被験者は，63 例のうち 12 例（19.0%）であった。イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，11.7 カ月（0.5～21.1 カ月）であった。1118E 試験で認められた安全性プロファイルは，イブルチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

1127 試験サブスタディでは，最終解析時点でイブルチニブを投与された 31 例全例が投与を中止していた。イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，40.7 カ月（0.3～61.1 カ月）であった。1127 試験サブスタディで認められた安全性プロファイルは，イブルチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

以上より，イブルチニブとリツキシマブの併用療法及びイブルチニブ単剤療法のいずれにおいても，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なかった。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.5】

1127 試験ランダム化パートの部分集団解析の結果，有害事象の発現割合に，年齢，性別，ベースライン時 CrCL の区分，又は治療歴の有無による大きな差はなかった。ベースライン時の肝機能異常の有無では，肝機能異常を有する被験者数が Ibr+R 群で 5 例と少なく，意味のある比較はできなかった。

イブルチニブは，主にチトクローム P450（CYP）3A により代謝されるため，CYP3A 阻害薬との併用について，添付文書で注意喚起されている。本申請に用いた全ての試験で，治験期間中に CYP3A 阻害薬や誘導薬を使用することは避け，CYP3A 阻害薬の使用が必要な場合には，イブルチニブの投与中断又は減量，若しくは被験者の状態に注意の上投与することとした。いずれの試験も，一部の被験者が CYP3A 阻害薬を使用したが，安全性に大きな問題はみられなかった。

また，低分子であるイブルチニブとモノクローナル抗体であるリツキシマブでは消失経路が異なり，1127 試験から算出されたイブルチニブの薬物動態パラメータは，リツキシマブの併用有無によらず類似していたことから，リツキシマブはイブルチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

2.5.5.8 世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）第 10 報（集積期間：2020 年 11 月 13 日～2021 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

イブルチニブとリツキシマブを併用投与した 1127 試験ランダム化パート及び WAL2002 試験，並びにイブルチニブを単剤投与した 1118E 試験及び 1127 試験サブスタディの各試験結果から，以下のことが示された。

- 未治療及び再発又は難治性の海外 WM 患者を対象とした 1127 試験ランダム化パートで認められた安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。Ibr+R 群で治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象により死亡した被験者は 1 例で，Ibr+R 群での重篤な有害事象の発現割合は 53.3%（40/75 例），イブルチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.0%（9/75 例）であった。Grade 3 以上の IRR 及び腫瘍フレアの発現割合は，Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で低かった。
- 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 WAL2002 試験の結果，1127 試験ランダム化パートで認められた安全性プロファイルやイブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルと明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象は 16 例中 2 例（12.5%）に認められ，死亡又はイブルチニブの投与中止に至った有害事象はなかっ

た。1127 試験ランダム化パートの最初の 16 カ月間に Ibr+R 群で認められた有害事象と比較して発現割合が高い傾向が認められた事象は，いずれも非重篤であり，臨床的に管理可能であった。

- 再発又は難治性の海外 WM 患者を対象とした 1118E 試験で認められた安全性プロファイルは，イブルチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。イブルチニブの最終投与後 30 日以内に有害事象により死亡した被験者は 1 例で，重篤な有害事象の発現割合は 38.1%（24/63 例），イブルチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.5%（6/63 例）であった。
- リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した海外 WM 患者を対象とした 1127 試験サブスタディで認められた安全性プロファイルは，イブルチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。イブルチニブの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はおらず，重篤な有害事象の発現割合は 51.6%（16/31 例），イブルチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.5%（2/31 例）であった。

以上より，日本人を含め，WM 患者に対するイブルチニブとリツキシマブの併用療法及びイブルチニブ単剤療法の安全性プロファイルは，いずれも許容可能であることが示された。

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

【2.5.1.2.1】

原発性マクログロブリン血症（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ている。腫瘍細胞は通常骨髄に浸潤しており，時にリンパ節及び脾臓にも浸潤している。WM は骨髄浸潤と免疫グロブリン M（IgM）型 M 蛋白血症を伴う LPL のサブセットとして定義されており（Swerdlow 2017），WM と LPL は，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）。

2.5.6.1.2 現行の治療

【2.5.1.2.2】

WM／LPL の臨床経過は一般に緩徐であるが，治癒の望めない疾患であり，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。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4】

未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象としたPCYC-1127-CA 試験（以下 1127 試験）のランダム化パート，並びに日本人の未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした 54179060WAL2002 試験（以下 WAL2002 試験）の結果，イブルチニブとリツキシマブの併用療法の高い有効性が示された。

- 1127 試験ランダム化パートの主要解析では，主要評価項目である無増悪生存期間（PFS），副次評価項目である全奏効率（部分奏効以上の奏効率），次治療開始までの期間及びヘモグロビン値の持続的改善において，イブルチニブとリツキシマブの併用群（Ibr+R 群）はプラセボとリツキシマブの併用群（Pbo+R 群）に比べて統計学的有意差を示し，臨床的に意義のある改善が認められた。イブルチニブの上乗せ効果は，未治療及び再発又は難治性のいずれの WM 患者でも認められた。最終解析でも，イブルチニブとリツキシマブの併用療法の高い有効性は維持されていた。

・ 日本人 WM 患者を対象とした WAL2002 試験では，主要評価項目である全奏効率は 1127 試験の結果に基づき設定した閾値を上回った。また，副次評価項目の PFS では 1127 試験と同様の傾向が確認された。

再発又は難治性の WM 患者を対象とした PCYC-1118E 試験（以下 1118E 試験）及びリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象とした 1127 試験サブスタディの結果，イブルチニブ単剤療法の高い有効性が示された。

・ 1118E 試験では，主要評価項目である治験担当医師判定による臨床的奏効率（最小奏効以上の奏効率）があらかじめ設定した閾値を上回り，試験の成功基準を達成した。独立効果判定委員会判定及び部分集団解析でも，一貫して高い奏効率が認められた。治験担当医師判定による全奏効率でも，高い奏効率が認められた。1127 試験サブスタディの主要解析では，全奏効率，PFS，ヘモグロビン値の持続的改善等の主要な有効性評価項目の結果は 1118E 試験と同様であり，再発又は難治性の WM 患者に対するイブルチニブ単剤療法の高い有効性が確認された。最終解析時点でも有効性は維持されていた。

また，未治療 WM 患者 30 例を対象としたイブルチニブ単剤療法試験（Treon 2018）において，高い奏効率（最小奏効以上 100%，部分奏効以上 83%）及び良好な PFS（観察期間の中央値 14.6 カ月における 18 カ月時点の推定 PFS 率 92%）が報告されている。1118E 試験は再発又は難治性の WM 患者を，1127 試験サブスタディはリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象としているが，1127 試験ランダム化パートにおいて未治療及び再発又は難治性のいずれの WM 患者でもイブルチニブの上乗せ効果が認められており，未治療 WM 患者に対してもイブルチニブ単剤療法の有効性が期待できると考える。

さらに，1127 試験及び WAL2002 試験において，WM 患者におけるイブルチニブの曝露量は，リツキシマブの併用有無，日本人と非日本人によらず類似した値を示し，イブルチニブが内因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考えられた【2.7.2.3.3】。また，WM の診断及び治療法に国内外で大きな違いはなく【2.5.1.2】，WM 治療において外因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考えられる。国内で承認されている慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫，再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫，及び慢性移植片対宿主病においても，イブルチニブの有効性及び安全性に日本人と非日本人の差は認められていない。日本人の WM 患者を対象にイブルチニブとリツキシマブの併用療法を評価した WAL2002 試験の有効性は海外の 1127 試験と同様の傾向であり，WM 患者に対するイブルチニブ治療は外因性及び内因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いことから，日本人の WM 患者においても海外と同様にイブルチニブ単剤療法の有効性が期待できると考える。

WM は LPL のうち腫瘍細胞の骨髄浸潤と IgM 型 M 蛋白血症を伴う病態であり，1118E 試験及び 1127 試験の治験治療後にリンパ節腫大や脾腫の縮小も確認された【2.5.4.4.8，2.5.4.4.9】。また，非 IgM 型 LPL 患者 31 例と年齢，性別，診断年をマッチさせた WM 患者 93 例の症例対照研究（Castillo 2020）において，非 IgM 型 LPL 患者と WM 患者の間で，リツキシマブ又はブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤を含む初回治療に対する奏効及び全生存期間に差が認められなかったことが報告されている。

以上のとおり，WM 患者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有効性が確認され，WM ではない LPL でも WM と同様の有効性が報告されていることから，WM を含む LPL 患者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有効性が期待できると考える。

2.5.6.3 リスク

【2.5.5】

WM 患者に対するイブルチニブとリツキシマブの併用療法試験（1127 試験ランダム化パート及び WAL2002 試験）及びイブルチニブ単剤療法試験（1118E 試験及び 1127 試験サブスタディ）の結果，良好な安全性が確認された。イブルチニブの長期投与による新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- 未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1127 試験ランダム化パートで認められた安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。
  - リツキシマブを含む治療で問題となる IgM フレア及び Grade 3 以上の infusion-related reaction の発現は，Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で少なかった。これは，イブルチニブによるサイトカイン分泌阻害に起因する可能性が考えられる（Dimopoulos 2018）。
  - 1127 試験ランダム化パートと非盲検サブスタディのイブルチニブの曝露量が類似していることから，リツキシマブがイブルチニブの薬物動態に影響を与えないことが確認された。低分子であるイブルチニブとモノクローナル抗体であるリツキシマブの消失経路は異なることから，薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。【2.5.3】
- 日本人の未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした WAL2002 試験で認められた安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった。
- 再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1118E 試験及びリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象とした 1127 試験サブスタディで認められた安全性プロファイルは，イブルチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

WM と LPL は同じ腫瘍細胞の疾患であり，イブルチニブの安全性が大きく異なる可能性は低いと考えられることから，WM を含む LPL 患者に対するイブルチニブの安全性に懸念はないと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

海外の 1127 試験及び 1118E 試験，並びに国内の WAL2002 試験の結果，WM 患者に対するイブルチニブとリツキシマブの併用療法及びイブルチニブ単剤療法のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1127 試験ランダム化パートにおいて，イブルチニブとリツキシマブの併用療法は，臨床的に意義のある持続的な有効性を示した。また，再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1118E 試験及びリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象とした 1127 試験サブスタディにおいて，イブルチニブ単剤療法は高い有効性を示した。1127 試験ランダム化パートにおいて未治療及び再発又は難治性のいずれの WM 患者でもイブルチニブの上乗せ効果が認められたこと，未治療 WM 患者を対象としたイブルチニブ単剤療法試験で高い奏効率及び良好な PFS が報告されていること（Treon 2018）から，未治療 WM 患者に対してもイブルチニブ単剤療法の有効性が期待できる。また，日本人の未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした WAL2002 試験の有効性は 1127 試験と同様の傾向を示し，WM 患者に対するイブルチニブ治療は外因性及び内因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考えられることから，日本人の WM 患者でも海外と同様に，イブルチニブとリツキシマブの併用療法及びイブルチニブ単剤療法の有効性が期待できる。

1127 試験，WAL2002 試験及び 1118E 試験において，日本人を含む WM 患者に対するイブルチニブとリツキシマブの併用療法及びイブルチニブ単剤療法の安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

WM と LPL は同じ腫瘍細胞による疾患であり，WM を含む LPL 患者で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有効性及び安全性が期待できる。

以上より，イブルチニブは単剤療法及びリツキシマブとの併用療法のいずれにおいても，WM 及び LPL 患者に対する有用な治療選択肢となり得ると考える。

参考文献

Castillo JJ, Itchaki G, Gustine JN, et al. A matched case-control study comparing features, treatment and outcomes between patients with non-IgM lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2020 Jun;61(6):1388-94.

Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2399-2410.

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.

Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2018 Sep 20;36(27):2755-61.

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.

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：該当なし
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項