

審議結果報告書

令和 6 年 5 月 14 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジャイパーカ錠50mg、同錠100mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 5 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 30 日

令和 6 年 4 月 15 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
31	表 23	モダフィニル <u>200</u> mg QD 投与	モダフィニル <u>100</u> mg QD 投与

(下線部変更)

以上

審査報告書

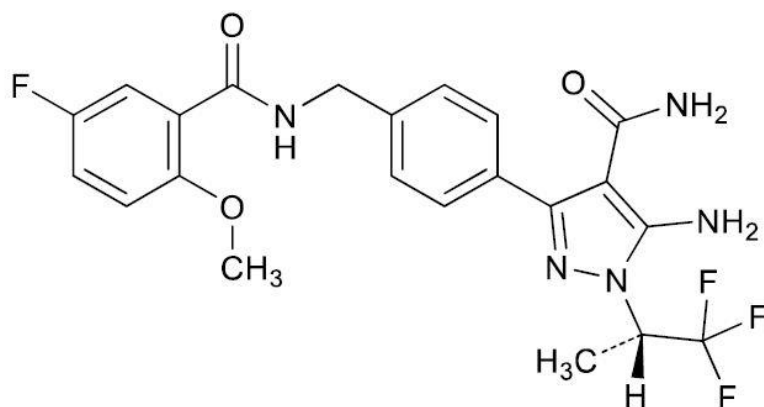
令和 6 年 4 月 15 日

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] ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 5 年 6 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にピルトブルチニブ 50 mg又は 100 mgを含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$

分子量: 479.43

化学名:

(日 本 名) 5-アミノ-3-{4-[(5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド)メチル]フェニル}-1-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド

(英 名) 5-Amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxamide

[特 記 事 項] なし

[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、本品目の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマンタル細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、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、不整脈及び二次性悪性腫瘍について、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]

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマンタル細胞リンパ腫

[用法及び用量]

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 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。

審査報告 (1)

令和 6 年 2 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〕	ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
〔一 般 名〕	ピルトブルチニブ
〔申 請 者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	令和 5 年 6 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にピルトブルチニブ 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 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。

〔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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	5
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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
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	22
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	32
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	61
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	61

〔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

BTK は主に B 細胞に発現する BCR の下流シグナル伝達分子であり (J Clin Oncol 2014; 32: 1830-9 等)、MCL 等の多くの B 細胞性腫瘍の発症、増殖及び進展に BCR シグナル伝達経路が関与している (Int Rev Immunol 2012; 31: 119-32 等)。

本薬は、米国 Loxo Oncology 社により創製された、BTK に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、既存の BTK 阻害剤¹⁾に抵抗性となった BTK C481S (481 番目のシステインがセリンに置換)等の耐性変異を有する B 細胞性腫瘍に対しても、BTK の活性部位に非共有結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Loxo Oncology 社により、NHL 患者及び CLL/SLL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (18001 試験) が 20 年 月 から実施された。

米国及び EU では、18001 試験を主要な試験成績として、いずれも 2022 年 5 月に BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL に係る承認申請が行われ、米国では 2023 年 1 月に「JAYPIRCA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after at least two lines of systemic therapy, including a BTK inhibitor. This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」を効能・効果として迅速承認され、EU では 2023 年 10 月に「Jaypirca as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have been previously treated with a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 1 月時点において、本薬は BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL に係る効能・効果にて、38 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、上記の 18001 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、18001 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色～褐色の固体であり、性状、溶解性、酸解離定数、結晶形、吸湿性、融点及び旋光度について検討されている。原薬には、3 種類の結晶形 (Form A、B 及び C) が認められているが、実生産においては Form A のみが製造され、安定性試験において結晶形の変化は認められないことが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (¹H-、¹³C-及び ¹⁹F-NMR)、単結晶 X 線構造解析、IR、UV-VIS、MS、元素分析及び旋光度測定により確認されている。

¹⁾ 本邦で MCL に係る効能・効果で承認されている BTK 阻害剤として、イブルチニブがある。

2.1.2 製造方法

原薬は、*化合物A²⁾及び*化合物B³⁾を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
無機不純物	製造方法、規格及び試験方法
██████████及び██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
元素不純物	製造方法
結晶形	製造方法

重要工程は、XXXXXXXXXX⁴⁾ のXXXXXX工程及びXXXXXXXXXXのXXXXXX工程とされ、XXXXXXのXXXXXX工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、XXXXXXXXXXが管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（LC）、XXXXXXXXXX（LC）、XXXXXXXXXX（LC）、XXXXXXXXXX（GC）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱残分及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	30℃	65%RH	直鎖状低密度ポリエチレン	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH	袋+アルミラミネート袋	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、直鎖状低密度ポリエチレン袋に入れ、これをアルミラミネート袋に入れて室温保存するとき、 カ月と設定された。

2) _____

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 50 又は 100 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及び[REDACTED]が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]の[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、コーティング懸濁液の調製、コーティング及び包装・表示・試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]の[REDACTED]工程、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]が管理されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- リスク評価に基づく CPP の検討及び製造工程パラメータの PAR の検討
- モデルを用いた不純物の管理戦略の構築

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法
元素不純物	製造方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC）、純度試験（LC）、製剤均一性（含量均一性（LC））、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	30℃	65%RH	PTP 包装（ポリ塩化ビニル/ ポリクロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 BTK に対する結合性（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.13）

野生型又は 3 種類の耐性変異⁵⁾ を有するヒト BTK（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 5 のとおりであった。

表 5 野生型又は各種耐性変異を有する BTK に対する本薬の結合親和性

耐性変異	n	K_D 値 (nmol/L)
なし	3	1.0 ± 0.3
C481S*	3	1.7 ± 0.8
C481R*	1	0.4
C481T*	1	0.2

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値、*：481 番目のシステイン（C）がセリン（S）、アルギニン（R）又はスレオニン（T）に置換

野生型又は C481S 変異を有するヒト BTK（組換えタンパク）への ATP の結合に対する本薬の阻害作用が、HTRF 法により検討された。その結果、野生型又は C481S 変異を有する BTK のキナーゼ活性に対する本薬の IC_{50} 値（n=1）はそれぞれ 5.5 及び 2.6 nmol/L であり、本薬は BTK の ATP 結合部位と競合的に結合し、阻害作用を示すことが示唆された。

ヒト PBMC に発現している BTK に対する本薬の占有率が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値⁶⁾（平均値±標準偏差、n=3）は 3.82 ± 1.35 nmol/L であり、本薬 1,000 nmol/L における占有率⁷⁾ は 97%超であった。

3.1.2 BTK のキナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9）

野生型又は C481S 変異を有する BTK のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、 K_m 値に相当する ATP 濃度⁸⁾ において、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、野生型又は C481S 変異を有する BTK に対する本薬の IC_{50} 値（平均値±標準偏差、n=12）は、それぞれ 3.15 ± 1.32 及び 1.42 ± 0.60 nmol/L であった。

野生型又は 4 種類の耐性変異を有する BTK をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、BTK の自己リン酸化に対する本薬、イブルチニブ及びアカラブルチニブの阻害作用が、ウエ

⁵⁾ 既存の共有結合型の BTK 阻害剤（イブルチニブ、アカラブルチニブ等）が投与された患者で認められた BTK のチロシンキナーゼ領域に生じた二次的な遺伝子変異として、C481S 変異等が報告されている（J Clin Oncol 2017; 35:1437-43、Blood 2019; 134: 504）。

⁶⁾ BTK の 50%が占有される濃度

⁷⁾ 占有率（%）=100－（溶媒対照（DMSO）に対する非占有 BTK の割合）

⁸⁾ 野生型 BTK では 50 μ mol/L、C481S 変異を有する BTK では 15 μ mol/L（n=10）又は 50 μ mol/L（n=2）を用いた。

スタンプロット法又は ECL 法により検討された。その結果、本薬、イブルチニブ及びアカラブルチニブの IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 野生型又は各種耐性変異を有する BTK の自己リン酸化に対する本薬、イブルチニブ及びアカラブルチニブの阻害作用

耐性変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)					
	n	本薬	n	イブルチニブ	n	アカラブルチニブ
なし* ¹	3	3.9±1.6	2	1.9、2.0	2	9.3、15
C481S* ^{1,3}	2	9.0、7.2	1	120	2	>300、>300
C481T* ^{1,3}	2	4.8、9.5	2	146、>300	2	270、>300
C481G* ^{2,3}	2	17、11	1	>300	1	>300
C481R* ^{2,3}	2	9.0、16	1	>300	1	>300

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値、*¹: ウェスタンブロット法により測定、*²: ECL 法により測定、*³: 481 番目のシステイン (C) がセリン (S)、スレオニン (T)、グリシン (G) 又はアルギニン (R) に置換

野生型又は C481S 変異を有する BTK を安定的に発現させた HEK293 細胞株を用いて、BTK の自己リン酸化に対する本薬及びイブルチニブの阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬及びイブルチニブの IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 野生型又は C481S 変異を有する BTK の自己リン酸化に対する本薬及びイブルチニブの阻害作用

耐性変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	イブルチニブ
なし	8.8±1.2	6.2±1.0
C481S	9.8±4.3	>300

平均値±標準偏差、n=3

ヒト ABC-DLBCL 由来 TMD8 細胞株及びヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos RA1 細胞株を用いて、BTK の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、①TMD8 及び②Ramos RA1 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ①0.9 及び 5.5 nmol/L (個別値、n=2) 並びに②3.3±0.8 nmol/L (平均値±標準偏差、n=3) であった。

ヒト BTK (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の代謝物である M1 (ピラゾール環の開環体) の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された結果、阻害作用は認められなかった。

3.1.3 BTK を介した下流のシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.8)

Ramos RA1 細胞株を用いて、BTK の下流シグナル伝達分子である PLCγ2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=3) は 9.1±4.1 nmol/L であった。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 MCL 由来細胞株

3.1.4.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.10)

ヒト MCL 由来 REC-1 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=3) は 3.13±0.54 nmol/L であった。

3.1.4.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.16)

REC-1 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 又は 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) とし、平均腫瘍体積が 150 mm³ に達した日の翌日 (第 19 日目) から本薬 10、30 又は 50 mg/kg が BID で 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 39 日目において、対照 (0.6%メチルセルロース及び 0.5%Tween 80) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

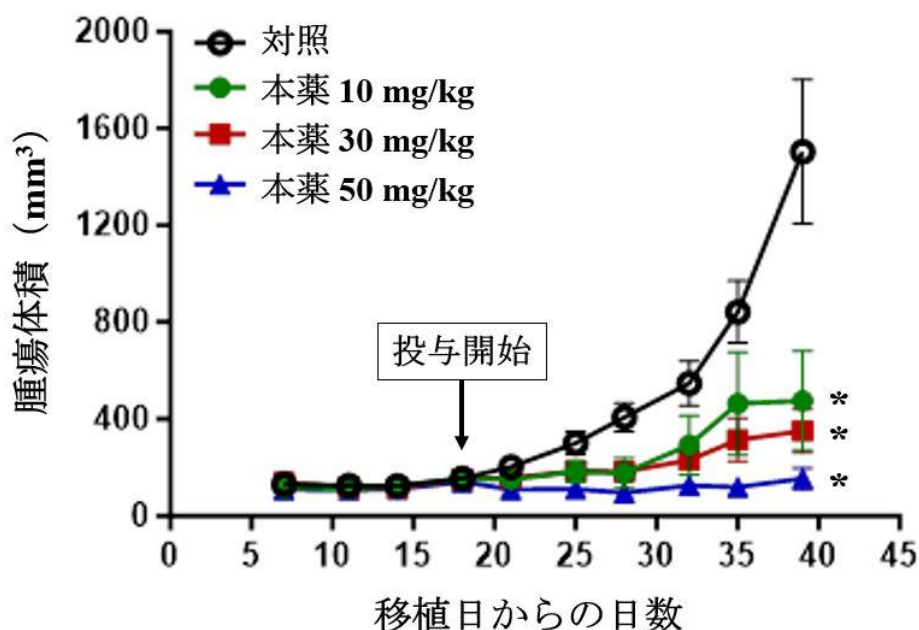


図 1 REC-1 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=6 又は 10、平均値±標準誤差、*: 対照群に対してそれぞれ $p=0.0007$ (本薬 10 mg/kg 群)、 $p=0.0002$ (本薬 30 mg/kg 群) 及び $p<0.0001$ (本薬 50 mg/kg 群) (いずれも二元配置反復測定分散分析及び Bonferroni の多重比較検定)

3.1.4.2 MCL 以外の悪性腫瘍由来細胞株

3.1.4.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.9)

TMD8 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、細胞数を計測することにより検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は 2.33 nmol/L であった。

3.1.4.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、4.2.1.1.17)

ヒト ABC-DLBCL 由来 OCI-Ly10 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス (10 又は 12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~200 mm³ に達した日 (無作為化した日) を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から本薬 10 又は 50 mg/kg が BID で 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目において、対照 (0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p<0.0001$ 、Dunnett の多重比較検定)。

TMD8 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) とし、平均腫瘍体積が 400 mm³ に達した日の翌日 (第 20 日目) から本薬 15 又は 30 mg/kg が BID で 18 日間 (対照群は 14 日間) 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 33 日目において、対照 (0.6%メチルセルロース及び 0.5%Tween 80) 群と比較して、すべ

ての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、Dunnett の多重比較検定）。

C481S 変異を有する BTK を安定的に発現させた TMD8 細胞株を皮下移植した SCID マウス（10 又は 14 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日目）とし、平均腫瘍体積が 150 mm^3 に達した日（無作為化した日）の翌日（第 13 日目）から、①本薬 3、10 若しくは 30 mg/kg 単独、②イブルチニブ 50 mg/kg 単独、又は③本薬（3、10 又は 30 mg/kg ）とイブルチニブ（ 50 mg/kg ）との併用が BID で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 27 日目において、対照（0.6%メチルセルロース及び 0.5%Tween 80）群と比較して、本薬 10 及び 30 mg/kg 単独群、並びにすべての併用群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、Dunnett の多重比較検定）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 BTK 以外のキナーゼに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4）

371 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の阻害作用が、 ^{33}P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 $1 \mu\text{mol/L}$ により 50%以上の阻害作用が認められた BTK 以外のキナーゼは、HER4、BRK、MEK2、MEK1、YES、TXK、CSK 及び FYN であった。

BTK、上記の 8 種類のキナーゼ及び TEC⁹⁾ に対する本薬の阻害作用が、 ^{33}P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種キナーゼに対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC_{50} 値 (nmol/L)	キナーゼ	n	IC_{50} 値 (nmol/L)
BTK	12	3.2 ± 1.3	YES	2	160、154
HER4/ERBB4	2	12、15	TXK	2	200、218
BRK	2	52、56	CSK	2	517、587
MEK2	2	87、79	FYN	2	1,580、1,840
MEK1	2	143、151	TEC	12	$1,230 \pm 256$

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値

BTK を含む 7 種類のキナーゼとルシフェラーゼの融合タンパクを発現させた HEK293 細胞株を用いて、各種キナーゼに対する本薬及びイブルチニブの阻害作用が、BRET 法により検討された。その結果、本薬及びイブルチニブの IC_{50} 値は表 9 のとおりであった。

表 9 各種キナーゼに対する本薬及びイブルチニブの阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)	
	本薬	イブルチニブ
BTK	0.66 ± 0.34	0.33 ± 0.13
TEC	70.46 ± 20.30	0.37 ± 0.18
BRK	360.47 ± 198.56	6.29 ± 2.65
YES	$> 5,000$	207.79 ± 116.77
TXK	$> 5,000$	0.26 ± 0.01
CSK	$> 5,000$	544.60 ± 269.24
FYN	$> 5,000$	$3,439.00 \pm 2,703.73$

平均値±標準偏差、n=3

⁹⁾ イブルチニブを用いた各種キナーゼに対する阻害作用の検討において、TEC はイブルチニブのオフターゲット分子として同定されている（Front Cell Dev Biol 2021; 9: 630942）。

β -ガラクトシダーゼ断片を融合させた HER4 と SH2 ドメインを共発現させたヒト骨肉腫由来 U2OS 細胞株を用いて、HER4 の二量体化に対する本薬の阻害作用が検討された¹⁰⁾。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=2、個別値) はいずれも 10,000 nmol/L 超であった。

ヒト結腸・直腸癌由来 HCT116 細胞株及びヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株を用いて、MEK1 及び MEK2 に対する本薬の阻害作用が、MEK の下流のシグナル伝達分子 (ERK1/2) のリン酸化 ERK1/2 に対する抗体を用いて、蛍光量を指標に検討された。その結果、HCT116 及び A375 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=3) は、それぞれ 12,600±2,400 nmol/L 及び 3,790±1,310 nmol/L であった。

上記の結果について、本薬の BRK の IC₅₀ 値 (0.36 μ mol/L) は本薬の臨床推奨用量 (200 mg QD 投与) における血漿中非結合形の C_{max} である 0.57 μ mol/L¹¹⁾ を下回った。しかしながら、BRK は正常組織での発現量は極めて低いことが報告されていること (Theranostics 2021; 11: 1115-28) 等を考慮すると、本薬による当該キナーゼに対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.2.2 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.5)

44 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬の阻害作用が、放射線標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、本薬 1 μ mol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等はなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 50、150 若しくは 500 mg/kg (雄) 又は本薬 20、60 若しくは 175 mg/kg (雌) がそれぞれ BID で経口投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法及び自発運動量により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入した HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 3、10、30 及び 100 μ mol/L の影響が検討された。その結果、本薬 3、10、30 及び 100 μ mol/L による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値±標準誤差、n=3) は、それぞれ 8.5±1.1、21.9±0.3、48.6±1.3 及び 76.7±0.9%であり、IC₅₀ 値は 32.1 μ mol/L であった。また、対照 (0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた (いずれも p<0.05、Dunnnett の多重比較検定)。

¹⁰⁾ β -ガラクトシダーゼの断片を融合させた HER4 と、HER4 に融合させた β -ガラクトシダーゼと相補的な β -ガラクトシダーゼの断片を融合させた SH2 ドメインが近接すると、活性型の β -ガラクトシダーゼが形成され、基質を加水分解することにより生じる化学発光シグナルを測定することで、本薬による阻害作用が検討された。

¹¹⁾ 国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) において、MCL 患者等对本薬 200 mg を QD 投与した際の PPK 解析に基づく本薬の定常状態における C_{max} (6,460 ng/mL) 及び血漿タンパク非結合形分率 (0.04207) (4.2.2 参照) から算出した値

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

イヌ (4 例) に本薬 5、20 又は 60 mg/kg が順次単回経口投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数及び心電図 (PR、RR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照 (0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 群と比較して、本薬①5 及び 20 mg/kg 投与群又は②60 mg/kg 投与群で、それぞれ統計学的に有意な①QRS 間隔の短縮及び②QRS 間隔の延長が認められた。

本薬投与による QRS 間隔への影響について、上記の検討において本薬の C_{max} と QRS 間隔との相関は認められなかったこと、イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験において上記の所見は認められていないこと (5.2 参照)、QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (20011 試験) において、血漿中本薬濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.6 参照) 等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験 (5.2 参照) 等において、本薬 10、30 又は 90 mg/kg が BID で経口投与され、呼吸数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに既存の BTK 阻害剤 (イブルチニブ等) に抵抗性の MCL に対する有効性について、以下のように説明している。

BTK は主に B 細胞に発現する BCR の下流シグナル伝達分子であり、BCR を介して活性化し、B 細胞の生存、増殖等の中心的役割を担っている (J Clin Oncol 2014; 32: 1830-9 等)。B 細胞性腫瘍である MCL では、BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが報告されている (Int Rev Immunol 2012; 31: 119-32 等)。

既存の BTK 阻害剤に対する主な耐性獲得機序として、BTK 阻害剤と BTK との共有結合部位 (C481) の耐性変異が報告されており (J Clin Oncol 2017; 35:1437-43、Blood 2019; 134: 504)、当該変異はイブルチニブに抵抗性の MCL 患者においても確認されている (Blood 2016; 127: 1559-63、Br J Haematol 2018; 183: 578-87 等)。また、MCL 患者におけるイブルチニブの耐性獲得機序として、BCR シグナル伝達経路に関わる因子 (CARD11 等) の遺伝子変異等も報告されている (Oncotarget 2016; 7: 38180-90 等)。

本薬は、BTK のキナーゼ活性を阻害する点では既存の共有結合型の BTK 阻害剤と同じであるが、既存の BTK 阻害剤とは異なり、BTK と非共有結合することで (Front Cell Dev Biol 2021; 9: 630942)、C481 変異を有する場合であっても BTK のキナーゼ活性を可逆的に阻害し (3.1.1 参照)、BTK を介した下流のシグナル伝達を阻害すること (3.1.2 及び 3.1.3 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

また、ヒト MCL 由来 REC-1 細胞株及び C481S 変異を有する BTK を発現させたヒト ABC-DLBCL 由来 TMD8 細胞株を移植したマウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと（3.1.4.1.2、3.1.4.2.2 参照）等を踏まえると、既存の BTK 阻害剤に抵抗性の MCL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

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、BTK C481 変異以外の耐性獲得機序により既存の BTK 阻害剤に抵抗性となった MCL に対する本薬の有効性については現時点で不明な点が残されている。当該情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

動物における本薬の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

ラット及びイヌ血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：20 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた（定量下限：178 ng Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄イヌに非絶食下又は絶食下で本薬 300 mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。また、本薬の PK に及ぼす食餌の影響は認められなかった。

表 10 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回経口投与）

給餌条件	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _t (ng・h/mL)
非絶食下	雄	4	12,800±5,260	1.00 (1.00, 4.00)	122,000±25,700
	雌	4	20,200±9,290	0.75 (0.50, 4.00)	144,000±26,600
絶食下	雄	4	14,500±4,350	3.00 (1.00, 4.00)	161,000±57,600
	雌	4	11,300±1,090	2.00 (2.00, 2.00)	110,000±24,800

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与

雄性ラットに本薬 50、150 及び 500 mg/kg、雌性ラットに本薬 20、60 及び 175 mg/kg を BID で 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 11）。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、検討された用量範囲で概ね用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由について、高用量では消化管における本薬の溶解が限界に達することで、本薬の吸収が飽和した可能性がある、と申請者は説明している。

表 11 本薬の PK パラメータ* (雌雄ラット、28 日間反復経口投与)

測定日 (日)	性別	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1	雄	50	1,480	13	16,200
		150	2,750	16	44,300
		500	1,860	4.0	27,000
	雌	20	1,440	4.0	18,000
		60	9,330	13	164,000
		175	14,100	13	260,000
28	雄	50	1,550	13	19,500
		150	2,420	4.0	38,600
		500	2,820	16	48,200
	雌	20	5,410	13	80,700
		60	9,680	4.0	172,000
		175	17,500	16	300,000

*: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=6) に基づき算出された

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。P-gp 阻害剤 (LSN335984 2.5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下における本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ は $48.8 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であった。当該結果に加え、高膜透過性のプロプラノロールの $P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ は $36.5 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は高い、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 35 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 2 時間後までに最高値を示した。肝臓、小腸、膀胱及び胃における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 55,700、18,600、18,200 及び 16,100 ng Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (10,200 ng Eq./g) と比較して特に高値を示した。大部分の組織において、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となったものの、ぶどう膜及び肝臓では投与 168 時間後においても放射能が検出された (それぞれ 294 及び 262 ng Eq./g)。

以上の結果より、申請者は、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において角膜以外の眼、皮膚及び神経系に毒性を示唆する異常又は所見は認められなかった旨 (5.2 参照)、並びに臨床試験においてメラニン含有組織 (眼及び皮膚) に安全性上の特段の懸念は認められていない旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬 (50~5,000 ng/mL) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 86.8~87.6%、82.0~83.0% 及び 94.8~95.9% であった。

ヒト男性血漿、ヒト女性血漿、ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (0.5 及び 2 mg/mL) と本薬 (0.5~50 $\mu\text{mol/L}$) 及び M1 (ピラゾール環の開環体、0.5~50 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬及び M1 のヒト血漿、ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -

酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト男性血漿、ヒト女性血漿、ヒト血清アルブミン及びヒト α 1-酸性糖タンパクへの本薬及び M1 の結合率は、表 12 のとおりであった。

表 12 ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及びヒト α 1-酸性糖タンパクへの本薬及び M1 の結合率

	本薬	M1
ヒト男性血漿	95.34～96.21%	99.87～99.91%
ヒト女性血漿	95.19～96.61%	99.83～99.90%
ヒト血清アルブミン	97.78～98.04%	99.72～99.78%
ヒト α 1-酸性糖タンパク (0.5 mg/mL)	21.02～31.04%	30.69～59.54%
ヒト α 1-酸性糖タンパク (2 mg/mL)	47.05～55.32%	73.08～91.93%

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬 (1 μ mol/L) を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の①血液/血漿中濃度比及び②血球/血漿中濃度比は、それぞれ①0.84、0.88 及び 0.79 並びに②0.64、0.74 及び 0.51 であった。以上より、ヒトにおいて、本薬は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていること (5.5 参照) から、本薬が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と本薬 (2 μ mol/L) を、CYP 分子種非選択的阻害剤 (1-アミノベンゾトリアゾール (1 mmol/L)) 存在下及び非存在下において 37℃で 24 又は 168 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における主な代謝物として、A (N-グルクロン酸化体)、B (水酸化及びグルクロン酸化体)、C (O-脱メチル化及びグルクロン酸化体) 並びに E 及び H (いずれも水酸化体) が検出された。また、CYP 分子種非選択的阻害剤存在下において、代謝物 B、C、E 及び H の生成量が減少した。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5) と本薬 (30 及び 60 nmol/L) を NADPH 存在下において 37℃で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討された。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 存在下で約 50%であり、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 85%以上であった。

以上の検討結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、それぞれ「6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 35 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に①M1、M5 (M1 の酸化体) 及び未変化体並びに②未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ①33.9、20.1 及び 17.9%並びに②74.2%)。
- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 24 時間後までの尿中には、主に①未変化体、M2 (N-グルクロン酸抱合体)、M4 (グルクロン酸抱合体) 及び M12 (O-脱メチルグルクロン酸抱合体) 並びに②M12、M2、未変化体及び M11 (O-脱メチル体) が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ①いずれも 0.1%並びに②0.6、0.5、0.4 及び 0.2%)。
- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、いずれも主に未変化体、M10 (硫酸抱合体) 及び M11 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ①57.7、12.3、5.7%並びに②72.9、1.8、10.3%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 48 時間までの胆汁中には、いずれも主に M4、未変化体、M3 (モノオキシグルクロン酸抱合体) 及び M2 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ①16.8、14.8、10.5 及び 3.8%並びに②11.8、9.7、6.2 及び 5.9%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 35 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、①雄性及び②雌性ラットにおいて、それぞれ①1.72 及び 95.7%並びに②3.64 及び 94.9%であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 35 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、投与 120 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、①雄性及び②雌性ラットにおいて、①1.40、41.6 及び 52.2%並びに②3.04、53.7 及び 39.4%であった。

以上の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄される、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。本薬の膜透過性は高いこと (4.1.3 参照) 及び本薬は BCRP の基質であること (4.5.3 参照) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加え、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の $C_{\max}$ (13.5 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、

¹²⁾ 国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) において、MCL 患者等にも本薬 200 mg を QD 投与した際の PPK 解析に基づく本薬の定常状態における $C_{\max}$ (6,460 ng/mL)

2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」、「6.2.3.3 レパグリニドとの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.4 カフェイン、S-ワルファリン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.06~60 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A) の基質¹³⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 12、27 及び 38¹⁴⁾ $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬は CYP2B6、2C19 及び 2D6 基質の代謝に対しても阻害作用を示したものの、検討された最高濃度における阻害率はそれぞれ 30、51 及び 22% であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.06~60 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A) の基質¹⁵⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 8.0 $\mu\text{mol/L}$ であった¹⁶⁾。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- cDNA 発現酵素又はヒト肝ミクロソーム¹⁷⁾ と本薬 (0.1~180 $\mu\text{mol/L}$) を、UGT 分子種 (1A1、1A8、1A9 及び 2B7) の基質¹⁸⁾ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1、1A9 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 18、57 及び 170 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、UGT1A8 の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.1~75 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP1A2、2B6、2C19、3A4 及び 3A5 の mRNA 発現量及び酵素活性、並びに CYP2C8、2C9 及び 2D6 の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は①CYP2B6、2C19 及び 3A4 並びに②CYP3A5 の mRNA 発現に対して、それぞれの陽性対照¹⁹⁾ の①最大 21.3~288²⁰⁾、122 及び 111%の誘導作用並びに②最大 20%以上の誘導作用を示し

¹³⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹⁴⁾ CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の IC_{50} 値。なお、ミダゾラムを用いた際の IC_{50} 値は 59 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹⁵⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹⁶⁾ CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の IC_{50} 値。なお、ミダゾラムを用いた際の IC_{50} 値は 9.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹⁷⁾ ①UGT1A8、②UGT1A1、UGT1A9 及び UGT2B7 の検討において、それぞれ①cDNA 発現酵素、②ヒト肝ミクロソームが用いられた。

¹⁸⁾ ①UGT1A1、②UGT1A8 及び UGT1A9、③UGT2B7 の基質として、それぞれ①17 β -エストラジオール、②プロポフェール、③ジドブジンが用いられた。

¹⁹⁾ CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4、並びに 3A5 の陽性対照として、それぞれリファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$) 及びフェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。また、CYP2B6 の陽性対照として、CITCO (100 nmol/L) 及びフェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁰⁾ 陽性対照として CITCO を用いた際の値。なお、フェノバルビタールを用いた際の値は最大 20.1~27.1% であった。

た。また、本薬は CYP2B6 及び 2C19 の酵素活性に対して、それぞれの陽性対照の最大 35.9²¹⁾ 及び 43.6～104%の誘導作用を示した。一方、その他の CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

以上の検討結果に加え、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の $C_{\max}$ (13.5 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はある、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP2C19 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.4 カフェイン、S-ワルファリン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果等に基づき、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。なお、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (1～10 $\mu\text{mol/L}$ ²²⁾) の輸送が検討された。その結果、トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 17.6～22.3 であり、P-gp 阻害剤 (エラクリダール (3 $\mu\text{mol/L}$)) 存在下で 1.17 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (1～10 $\mu\text{mol/L}$ ²²⁾) の輸送が検討された。その結果、トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 5.65～9.79 であり、BCRP 阻害剤 (Ko143 (1 $\mu\text{mol/L}$)) 存在下で 0.963 であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 をそれぞれ発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (1～10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。
- ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP を介した本薬 (1～10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、ATP 非存在下に対する ATP 存在下における本薬の取込み量の比は 2 未満であった。

また、以下の検討結果に加え、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照)、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の $C_{\max}$ (13.5 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) 及び本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (1,670 $\mu\text{mol/L}$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある、と申請者は説明している。なお、本薬と P-gp 及び BCRP 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.5 ジゴキシンの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.6 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させた HEK293 細胞株を用いて、P-gp の基質 (³H 標識したビンブラスチン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)) の輸送に対する本薬 (0.274～200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 6.01 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K をそれぞれ発現させた MDCK II 細胞株、及び BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、

²¹⁾ 陽性対照として CITCO を用いた際の値。なお、フェノバルビタールを用いた際の値は最大 19.2%であった。

²²⁾ P-gp 又は BCRP の阻害剤存在下における検討は 3 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

各トランスポーターの基質²³⁾の輸送に対する本薬 (0.3~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、BCRP、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 18.1、11.8、26.1、21.0、18.5、11.8 及び 22.7 µmol/L であった。一方、OAT1 及び OCT1 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト OATP2B1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP2B1 の基質 (ロสบスタチン (10 µmol/L)) の輸送に対する本薬 (0.005~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OATP2B1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 2.73 µmol/L であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、本薬と CYP2B6 若しくは 2D6 基質、又は BCRP 阻害剤を併用した際に薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された (4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 参照)。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に上記の薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

- 国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) において、本薬と CYP2B6 若しくは 2D6 基質、又は BCRP 阻害剤との併用投与された患者は限られており評価には限界があるものの、当該患者において併用時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと

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、本薬と CYP2B6 若しくは 2D6 基質、又は BCRP 阻害剤を併用した際の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における初回投与後の結果並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験の結果に基づき、本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価された。ラットにおける急性症状としてラットを用いた *in vivo* 小核試験において粗毛及び立毛が認められ、イヌにおいて急性症状は認められなかった。以上より、経口投与における概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 2,000 mg/kg 超及び 90 mg/kg 超と判断された。

²³⁾ BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質として、それぞれプラゾシン (2 µmol/L)、*p*-アミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、エストロン-3-硫酸 (0.1 µmol/L)、1-メチル-4-フェニルピリジニウム (2 µmol/L)、エストラジオール-17β-グルクロニド (2 µmol/L)、コレシストキニンオクタペプチド (2 µmol/L) 及びタウロコール酸 (1 µmol/L) が用いられた。また、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 28 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験が実施された（表 13）。ラット及びイヌに共通した主な異常所見として、リンパ系器官及び組織のリンパ球減少、TDAR 低下、並びに赤血球数低値が認められた。また、ラットでは脾臓の出血、炎症、腺房萎縮等、イヌでは消化管及び肺の炎症・出血、角膜混濁、びらん、潰瘍等が認められた。

ラットを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は雄で 100 mg/kg/日、雌で 600 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は、19,100 ng・h/mL（雄）及び 369,000 ng・h/mL（雌）であり、臨床曝露量²⁴⁾と比較して、雄で 1 倍未満及び雌で 4 倍であった。イヌを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は 5 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は 15,600 ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較して 1 倍未満であった。

ラットで認められた脾臓の所見について、他の BTK 阻害剤の毒性試験でも認められている所見と類似性が高いこと、当該所見はラットのみで発現する BTK 阻害剤のクラスエフェクトである可能性が高い旨が報告されていること（J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38）等を考慮すると、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

イヌで認められた肺の所見について、本薬の免疫抑制作用により日和見感染が生じ、その二次的变化として炎症性変化が生じた可能性がある、と申請者は説明している。また、イヌで認められた消化管の所見について、感染を示唆する所見は認められなかったこと等から本薬の直接的な毒性である可能性があるものの、本薬の臨床試験において認められた血便及び血性下痢の発現は少数であり重篤性は低かったことから、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日間 +回復 28 日間	雄：0 ^{*1} 、100、 300、1,000 雌：0 ^{*1} 、40、 120、350	≥100（雄）/40（雌）：血中カリウム低値、血中 ALT 高値、脾臓重量低値、腸管膜リンパ節赤血球貪食・洞内赤血球、脾臓出血・混合細胞性炎症・腺房萎縮・線維化・色素沈着（雌雄）、体重増加量低値（雄） ≥300（雄）/120（雌）：脾臓白脾髄リンパ球減少（雌雄）、体重低値（雄）、血中クロール高値、血中総タンパク低値（雌） 1,000/350：摂餌量低値（雄）、赤血球数・白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数低値、腸管膜リンパ節リンパ球減少（雌） 回復期間終了後： 回復性あり	雄：1,000 雌：350	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	3 カ月間	雄 0 ^{*1} 、100、 1,000 雌：0 ^{*1} 、120、 600	≥100（雄）/120（雌）：血中クレアチンキナーゼ・カリウム低値、脾臓重量低値・リンパ球数低値・細胞密度低下、血中・脾臓 B 細胞相対比率低値・T 細胞相対比率高値、TDAR 低下、リンパ節赤血球貪食、脾臓出血・腺房及びランゲルハンス島炎症・腺房萎縮・線維化・色素沈着（雌雄）、血中グロブリン低値、A/G 比高値、脾臓腺房混合細胞性炎症（雌） 1,000（雄）/600（雌）：血中総ビリルビン高値（雌雄）、体重低値、体重増加量低値、血中グロブリン低値、脾臓小型化、脾臓血管・血管周囲炎症（雄）、血中尿素窒素・総タンパク低値（雌）	雄：100 雌：600	4.2.3.2.3

²⁴⁾ 国際共同第 I / II 相試験（18001 試験）において、MCL 患者等にも本薬 200 mg を QD 投与した際の PPK 解析に基づく本薬の定常状態における AUC_{0-24h}（91,300 ng・h/mL）

雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	28日間 +回復 28日間	雌雄：0*1、 20/10*2、 60/20*2、 180/120*3	<u>死亡又は屠殺例</u> 180：雄 5/5 例、雌 5/5 例 脱水、体温上昇、粘液便、赤色便、体重・体重増加量・摂餌量低値、白血球数・血小板数低値、血中アルブミン低値、腸管膜リンパ節リンパ球減少、肺赤色化・混合細胞性炎症・出血、直腸混合細胞性炎症（雌雄）、盲腸赤色化・混合細胞性炎症・壊死・出血、骨髓細胞密度低下、直腸出血（雄）、活動性低下、肺隆起部位、結腸混合細胞性炎症・壊死・出血・腸重積（雌） <u>生存例</u> ≥20：血中フィブリノゲン・コレステロール高値、リンパ球数低値、脾臓白脾髄・腸管関連リンパ組織リンパ球減少、リンパ節赤血球貪食・洞内赤血球・混合細胞浸潤（雌雄）、赤血球数低値、胸腺リンパ球減少（雄） ≥60：嘔吐、無形便、好中球数・単球数低値（雌雄）、活動性低下（雄）、赤血球数・好酸球数低値、胸腺リンパ球減少（雌） 回復期間終了後： 回復性あり	20/10*2	4.2.3.2.5
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	3カ月間	0*1、1、5、 10	≥1：血中 B 細胞絶対数及び相対比率低値・T 細胞絶対数及び相対比率高値、TDAR 低下、腸管関連リンパ組織リンパ系細胞密度低下（雌雄）、血中無機リン低値（雄） ≥5：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、腸管膜リンパ節リンパ系細胞密度低下（雌） 10：腸管膜リンパ節リンパ系細胞密度低下、角膜混濁・上皮有糸分裂増加・上皮過形成・上皮単細胞壊死・びらん・潰瘍・間質線維化・間質混合細胞浸潤（雄）、血中アルブミン・総タンパク低値（雌）	5	4.2.3.2.6

*1：0.5% HPMC 溶液、*2：一般状態の悪化により投与 12 日目から 60 mg/kg 群を 20 mg/kg/日に減量したことを考慮し、投与 11 日目から 20 mg/kg 群を 10 mg/kg/日に減量、*3：一般状態の悪化により投与 6 日目から 120 mg/kg/日に減量したが、忍容性が認められず投与 13 日目に全例屠殺

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された（表 14）。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験において異数性誘発性に起因すると考えられる小核誘発性が認められたものの、ラットを用いた *in vivo* 小核試験の結果は陰性であったこと等から、本薬の遺伝毒性の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－ 0*1、33.3、100、333、1,000、3,333、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9＋ 0*1、33.3、100、333、1,000、3,333、 5,000 µg/plate		
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－ (4 時間) 0*1、50、120、150 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1.3
			S9－ (24 時間) 0*1、5、12、16 µg/mL	陽性	
			S9＋ (4 時間) 0*1、50、100、225 µg/mL	陽性	
			S9－ (24 時間) 0*1、1.25、2.5、5.0、12、16 µg/mL	陽性*3	4.2.3.3.1.4
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット（Sprague Dawley）、単回経口、骨髓	0*2、250、500、1,000、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：0.5% HPMC 溶液、3：FISH 法において、小核のセントロメア染色が高頻度で認められた

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験が実施された（表 15）。胎児に対する毒性所見として、腎臓、尿路、卵巣、子宮及び骨格の奇形、並びに腎臓、尿路及び骨格の変異が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験における無毒性量は 150 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は 106,000 ng・h/mL であり、臨床曝露量²⁴⁾と比較して 1.2 倍であった。

妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験における無毒性量での曝露量は臨床曝露量と同等であること等から、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨、並びに②妊娠可能な女性には本薬投与中及び最終投与後 1 カ月間²⁵⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する、と申請者は説明している。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する予備試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6～ 17 日	0 ^{*1} 、50、150、 750、1,000	母動物 1,000：なし 胚・胎児 ≥750：胎児体重低値、腎臓形態異常 ^{*2} ・ 小型化 ^{*2} ・乳頭欠損 ^{*3} ・乳頭小型化 ^{*3} 、尿 管拡張 ^{*3} 750：腎臓位置異常 ^{*2} 1,000：全胚吸収、早期吸収胚数・後期吸 収胚数・総吸収胚数・着床後胚損失率高 値、腎臓欠損 ^{*2} 、尿管欠損 ^{*2} 、卵巣位置異 常 ^{*2} 、子宮形態異常 ^{*2} 、胸骨分節形態異常 ^{*2} 、 腰椎弓分離骨化部位 ^{*3}	母動物（一 般毒性）： 1,000 胚・胎児： 150	4.2.3.5.2.1

*1：0.5% HPMC 溶液、*2：奇形所見、*3：変異所見

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施された（表 16）。当該試験成績から、本薬は光毒性を示さない、と申請者は説明している。

表 16 光安全性試験

試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 [*] 、0.100、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100、 178 µg/mL で 90 分処理の後、UVA（5 J/cm ² ） 及び UVB（25 J/cm ² ）を 30 分照射	PIF：算出できない MPE：-0.04、0.013 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

*：DMSO

²⁵⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬のヒトでの半減期（幾何平均値：11.1 時間）（6.2.1.1 参照）の 5 倍を超える期間に基づき設定された。

5.6.2 不純物の安全性評価

ICH Q3A ガイドラインに示される、安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている原薬の不純物である *不純物A の安全性について、*不純物A は本薬の [REDACTED] であり、遺伝毒性は本薬と類似すると予測されることから、当該不純物の遺伝毒性試験は実施されていない。本薬のラット及びイヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験における無毒性量 (5.2 参照) での体表面積換算に基づく不純物の用量²⁶⁾ は、臨床推奨用量 (200 mg QD) での不純物の用量を上回ることを考慮すると、原薬の不純物に関して安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

ICH Q3B ガイドラインに示される、安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている製剤の不純物である *不純物B 及び *不純物C の安全性を確認することを目的として、ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験が実施された (表 17)。その結果、不純物の曝露に関連した毒性所見は認められなかった。また、*不純物B 及び *不純物C の細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった。*不純物B 及び *不純物C の染色体異常誘発性について、本薬と当該不純物の構造が類似していることを考慮すると、染色体異常誘発性が本薬を大きく上回る可能性は低いと考えられることから、本薬を臨床使用時の当該不純物による染色体異常誘発リスクは低く、製剤の不純物に関して安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 17 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	2 週間	0、600* ¹ 、600* ²	不純物含有原薬* ¹ 脾臓出血・混合細胞性炎症・腺房萎縮・線維化、 リンパ節形質細胞・出血 不純物非含有原薬* ² 脾臓出血・混合細胞性炎症・腺房萎縮・線維化、 リンパ節形質細胞・出血	4.2.3.7.2.2

*¹: 0.51%の *不純物B 及び 0.52%の *不純物C を含む原薬、*²: 不純物を含まない原薬

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 角膜への影響について

申請者は、イヌで認められた角膜における毒性所見について、以下のように説明している。

イヌで認められた角膜への影響の発現機序は不明であるが、BTK 阻害作用を有する他の薬剤では角膜における毒性所見は一貫して認められておらず、当該所見が BTK 阻害作用に起因する可能性は低いと考える。また、角膜への影響はイヌを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験のみで認められた所見であり、回復性は評価されていないものの、角膜上皮は再生性を示し、角膜間質傷害は修復性を示すことから (Wound Repair Regen 2001; 9: 483-94、Exp Eye Res 2020; 197: 108089)、休薬後に回復性を有すると考えられる。さらに、本薬の臨床試験において眼に関連する有害事象の発現率は低く、そのほとんどが非重篤であり本薬との因果関係は否定されていること²⁷⁾ から、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる

²⁶⁾ 雄ラットで 17 mg/m²、雌ラットで 6.1 mg/m²、イヌで 1.2 mg/m²であった。

²⁷⁾ 国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) の MSAS (表 26 参照) において、164 例中 29 例 (17.7%) に眼障害が認められた。重篤な眼障害は (0.3% : 失明及び眼瞼下垂各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

可能性は低いと考える。ただし、イヌで認められた角膜への影響については、添付文書を用いて情報提供するとともに、今後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 18)。また、市販予定製剤は T2 製剤の 50 及び 100 mg 錠である。なお、T2 製剤 (①50 mg 錠と 100 mg 錠及び②25 mg 錠と 50 mg 錠) の製剤間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号)に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 18 各臨床試験で使用された製剤

製剤		試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤		海外第 I 相試験 (20007 試験 ^{*1})
錠剤	T1 製剤 (25 及び 100 mg)	国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験)、海外第 I 相試験 (20014 試験 ^{*2})
	T2 製剤 (25 及び 100 mg)	国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験)、海外第 I 相試験 (20006 試験 ^{*2} 、20007 試験 ^{*2} 、20008 試験 ^{*2} 、20009 試験 ^{*2} 、20010 試験 ^{*2} 、20011 試験、20012 試験 ^{*2} 、20013 試験 ^{*2} 、20016 試験 ^{*2} 、20017 試験、20021 試験 ^{*2} 、21050 試験 ^{*2} 、JZNW 試験 ^{*2})

*1: 絶対的 BA を検討することを目的として、注射剤も用いられた、*2: 100 mg 錠のみが用いられた

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 20.0 ng/mL²⁸⁾)。

6.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2: 20014 試験<2020 年 2 月~3 月>)

健康成人 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、食事又はオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬 (T1 製剤) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 8 日目に本薬 (T1 製剤) 200 mg を空腹時²⁹⁾ 又は標準食の摂取 30 分後に単回経口投与し、第 15~17 日目にオメプラゾール 40 mg を QD で経口投与するとともに、第 18 日目に本薬 200 mg (T1 製剤) 及びオメプラゾール 40 mg を空腹時²⁹⁾ に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時 (空腹時) に対するオメプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.858, 1.18] 及び 1.11 [1.02, 1.22] であった。以上より、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

また、空腹時投与に対する標準食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.796 [0.678, 0.935] 及び 0.954 [0.874, 1.04] であった。なお、本薬の PK に及ぼす食事の影響に関する申請者の考察については、6.1.1.3 項に記載する。

²⁸⁾ 18001 試験の初期に使用された血漿検体は定量下限 1.0 ng/mL の測定法で定量された。

²⁹⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

6.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 20007 試験 パート 2<2020 年 9 月～11 月>)

健康成人 9 例 (PK 解析対象は 9 例)³⁰⁾ を対象に、マスバランス (パート 1)、絶対的 BA (パート 2) 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、パート 2 では本薬 200 mg を単回経口投与 2 時間後に ¹⁴C 標識体 100 µg 未満を単回静脈内投与することとされた。なお、パート 1 については、6.2.2.2 項に記載する。

その結果、本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA の幾何平均値は 85.5%であった。

6.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.3 : 20009 試験<2021 年 1 月～3 月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、食事が本薬 (市販予定製剤) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (市販予定製剤) 200 mg を空腹時²⁹⁾ 又は高脂肪食³¹⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 7 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.775 [0.672, 0.893] 及び 0.929 [0.805, 1.07] であり、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 3.00 及び 4.00 時間であった。上記の結果等を考慮すると、本薬の PK に及ぼす食事の影響は限定的³²⁾ であり、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える、と申請者は説明している。

6.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 21050 試験<2021 年 9 月～12 月>)

健康成人 28 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、製造プロセスが異なる製剤³³⁾ (いずれも T2 製剤の 100 mg 錠) 間の PK を比較することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を空腹時²⁹⁾ に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 7 日間とされた。

その結果、製造プロセス変更前の製剤投与時に対する変更後の製剤投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.928, 1.09] 及び 1.03 [0.963, 1.10] であった。以上より、T2 製剤における製造プロセスの変更が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム、レパグリニド、カフェイン、S-ワルファリン、オメプラゾール、ジゴキシン又はロスバスタチンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

³⁰⁾ パート 1 及び 2 でそれぞれ 4 及び 5 例 (PK 解析対象はそれぞれ 4 及び 5 例) が対象とされた。

³¹⁾ 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち、脂質約 500～600 kcal を含む。

³²⁾ 高脂肪食の摂取により胃内容排泄速度が低下したことから、t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性がある旨を、申請者は考察している。

³³⁾ 市販予定製剤の製造プロセスを最適化する過程で、溶出プロファイルが異なる製剤が確認された。

6.2.1 国際共同臨床試験

6.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 18001 試験 第 I 相及び第 II 相パート<20 年 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者 725 例 (PK 解析対象は 595 例³⁴⁾) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 I 相用量漸増パートでは本薬 (T1 又は T2 製剤) 25、50、100、150、200、250 及び 300 mg、第 I 相用量拡大パート及び第 II 相パートでは本薬 (T1 又は T2 製剤) 200 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。

表 19 本薬の PK パラメータ

製剤	用量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
T1	25	1	5	655 (21.3)	1.05 (1.00, 2.07)	2,930 (17.1)	—	—
		8	5	734 (11.0)	1.97 (1.00, 7.52)	4,240 (12.4)	9,330 (26.9)	—
	50	1	6	1,180 (23.7)	1.93 (1.15, 4.10)	5,910 (20.3) ^{*2}	—	—
		8	6	1,420 (19.2)	1.48 (0.883, 4.02)	8,650 (24.8)	20,000 (35.1)	—
	100	1	9	1,950 (26.8)	2.17 (1.02, 7.65)	11,000 (30.1) ^{*2}	—	—
		8	8	3,700 (33.3)	1.99 (1.08, 4.08)	20,500 (32.4)	48,400 (34.9)	—
	150	1	20	3,140 (25.8)	2.02 (0.950, 7.50)	16,800 (29.4) ^{*3}	—	—
		8	20	4,680 (29.1)	2.01 (0.783, 8.00)	28,000 (29.8)	62,200 (38.6) ^{*4}	9.76 (21.7) ^{*2}
	200	1	89	4,240 (34.5)	2.05 (0.817, 7.67)	24,300 (27.2) ^{*5}	—	—
		8	100	5,940 (48.4)	2.04 (0.00, 7.82)	37,900 (41.2) ^{*6}	98,700 (39.1) ^{*7}	11.1 (23.5) ^{*8}
	250	1	24	5,450 (18.9)	2.04 (0.817, 7.53)	29,900 (20.1) ^{*9}	—	—
		8	25	8,100 (28.1)	2.00 (0.800, 5.77)	48,500 (34.8)	111,000 (38.7)	9.55 (28.9) ^{*10}
T2	300	1	20	5,300 (22.9)	2.06 (0.933, 7.62)	30,800 (26.3) ^{*11}	—	—
		8	17	10,700 (26.6)	1.98 (0.750, 3.83)	65,800 (36.3)	158,000 (50.0)	5.54、12.6 ^{*12}
	200	1	12	4,440 (23.7)	2.00 (0.833, 4.15)	25,000 (27.0) ^{*13}	—	—
		8	373	3,670 (89.5)	0.00 (0.00, 8.17)	25,400 (80.7)	81,800 (66.6) ^{*14}	11.1 (18.7) ^{*15}

幾何平均値 (変動係数%) (2 例の場合は個別値)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : n=5、*3 : n=18、*4 : n=19、*5 : n=63、*6 : n=98、*7 : n=74、*8 : n=17、*9 : n=20、*10 : n=4、*11 : n=14、*12 : n=2、*13 : n=8、*14 : n=180、*15 : n=37、— : 算出せず^a

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 20007 試験 パート 1<2020 年 9 月～11 月>)

健康成人 9 例 (PK 解析対象は 9 例)³⁰⁾ を対象に、マスバランス (パート 1)、絶対的 BA (パート 2) 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、パート 1 では ¹⁴C 標識体約 200 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 96 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出された (総放射能の AUC_{0-96h} に対する未変化体の割合は 86.7%)。

投与 360 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 57.0 及び 37.3%であった。投与 96 時間後までの尿中において、主に M2 (グルクロン酸抱合体) 及び未変化体が検出された (それぞれ 22.8 及び 10.0%)。投与 168 時間後までの糞中において、主に未変化体が検出された (18.2%)。

³⁴⁾ 評価可能な本薬投与後の PK 評価用の血液検体及び投与情報を 1 つ以上有する患者の数。ノンコンパートメント解析の対象は PK 評価用の血液検体を経時的に採取した 559 例であった。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 20006 試験<2020 年 2 月～10 月>)

健康成人 27 例 (PK 解析対象は 27 例)³⁵⁾ を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤) 又はリファンピシン (単回投与時:P-gp 阻害剤³⁶⁾、反復投与時:強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討 (本薬の被相互作用薬としての検討) することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

パート 1: 第 1 及び 12 日目に本薬 200 mg を単回経口投与し、第 8 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID で経口投与した後、第 9～18 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与する。

パート 2: 第 1、8 及び 17 日目に本薬 200 mg を単回経口投与し、第 8～23 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与する。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール反復併用投与時、②リファンピシン単回併用投与時 (パート 2 の第 8 日目) 及び③リファンピシン反復併用投与時 (パート 2 の第 17 日目) における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} ³⁷⁾ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.04 [0.951, 1.13] 及び 1.49 [1.40, 1.58]、②0.929 [0.867, 0.996] 及び 0.968 [0.935, 1.00] 並びに③0.576 [0.537, 0.617] 及び 0.293 [0.271, 0.316] であった。

以上より、リファンピシン単回併用投与は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、P-gp 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える、と申請者は説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用に関する注意喚起については、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 20008 試験<2020 年 9 月～10 月>)

健康成人 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討 (本薬の相互作用薬としての検討) することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目にミダゾラム 250 µg を単回静脈内投与し、第 3 日目にミダゾラム 500 µg を単回経口投与した後、第 5～17 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与するとともに、第 15 日目の本薬投与 2 時間後にミダゾラム 250 µg を単回静脈内投与し、第 17 日目の本薬投与直後にミダゾラム 500 µg を単回経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独①静脈内及び②経口投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.993 [0.834, 1.18] 及び 1.12 [1.04, 1.21] 並びに②1.58 [1.40, 1.78] 及び 1.70 [1.55, 1.86] であった。

申請者は、上記の結果を基に、CYP3A 基質となる薬剤の PK に及ぼす本薬の影響について、以下のよう

に説明している。

本薬との併用によりミダゾラム経口投与時の曝露量の増加が認められた一方で、ミダゾラム静脈内投与時の曝露量は同程度であったことから、本薬は主に消化管における CYP3A を阻害すると考える。し

³⁵⁾ パート 1 及び 2 でそれぞれ 15 及び 12 例 (PK 解析対象はそれぞれ 15 及び 12 例) が対象とされた。

³⁶⁾ リファンピシンは、単回投与時では P-gp に対する阻害作用を示す旨が報告されている (Clin Drug Investig 2014; 34: 651-9)。

³⁷⁾ リファンピシン単回併用投与時については、 AUC_{0-24h} を用いて最小二乗幾何平均値の比を算出した。

たがって、CYP3A 基質となる薬剤（経口剤）との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

6.2.3.3 レパグリニドとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.4：20016 試験＜2020 年 11 月～12 月＞）

健康成人 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬がレパグリニド（CYP2C8 基質）の PK に及ぼす影響を検討（本薬の相互作用薬としての検討）することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 12 日目にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与するとともに、第 2～12 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、レパグリニド単独投与時に対する本薬併用投与時におけるレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.98 [1.62, 2.43] 及び 2.30 [1.86, 2.84] であった。

以上より、本薬との併用によりレパグリニドの曝露量の増加が認められたことから、CYP2C8 基質となる薬剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.3.4 カフェイン、S-ワルファリン及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験 CTD 5.3.3.4.3：20010 試験＜2021 年 1 月～4 月＞

健康成人 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬が各種 CYP 基質の PK に及ぼす影響を検討（本薬の相互作用薬としての検討）することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 15 日目にカクテル基質（カフェイン（CYP1A2 基質）200 mg、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）10 mg 及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）40 mg）を単回経口投与するとともに、第 6～19 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、カクテル基質単独投与時に対する本薬併用投与時における各 CYP 分子種の基質の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、表 20 のとおりであった。

表 20 本薬投与による各種 CYP 基質の PK に及ぼす影響

測定対象	n	幾何平均値の比 [90%CI]	
		C_{max}	AUC_{inf}
カフェイン（CYP1A2 基質）	16	0.986 [0.926, 1.05]	0.940 [0.905, 0.976]
S-ワルファリン（CYP2C9 基質）	16	1.02 [0.974, 1.06]	1.11 [1.08, 1.14]
オメプラゾール（CYP2C19 基質）	16	1.49 [1.31, 1.70]	1.56 [1.35, 1.80]

申請者は、CYP1A2、2C9 及び 2C19 基質を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬との併用によりオメプラゾールの曝露量の増加が認められたことから、CYP2C19 基質となる薬剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、本薬との併用によりカフェイン及び S-ワルファリンの曝露量の明確な増加は認められなかったことから、CYP1A2 及び 2C9 基質となる薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

6.2.3.5 ジゴキシンの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.5：20021 試験＜2021 年 3 月～6 月＞）

健康成人 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬がジゴキシリン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響を検討（本薬の相互作用薬としての検討）することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目にジゴキシリン 0.25 mg を BID で経口投与した後、第 2～16 日目にジゴキシリン 0.25 mg を QD で経口投与するとともに、第 8～16 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、ジゴキシン単独投与時に対する本薬①単回及び②反復併用投与時におけるジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.51 [1.32, 1.73] 及び 1.17 [1.11, 1.23] 並びに②1.55 [1.35, 1.78] 及び 1.35 [1.29, 1.42] であった。

以上より、本薬との併用によりジゴキシンの曝露量の増加が認められたことから、P-gp 基質となる薬剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.3.6 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.6 : JZNW 試験<2022 年 1 月～■月>)

健康成人 32 例 (PK 解析対象は 32 例) を対象に、本薬がロスバスタチン (BCRP 基質) の PK に及ぼす影響を検討 (本薬の相互作用薬としての検討) することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1、6 及び 13 日目にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与するとともに、第 6～17 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、ロスバスタチン単独投与時に対する本薬①単回及び②反復併用投与時におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.43 [2.18, 2.71] 及び 2.18 [2.00, 2.37] 並びに②2.46 [2.20, 2.75] 及び 2.40 [2.21, 2.62] であった。

以上より、本薬との併用によりロスバスタチンの曝露量の増加が認められたことから、BCRP 基質となる薬剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 20012 試験<2020 年 12 月～2021 年 12 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 22 例 (PK 解析対象は 22 例)³⁸⁾ を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

その結果、健康成人に対する①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害を有する患者における非結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.39 [1.10, 1.77] 及び 1.16 [0.857, 1.58]、②1.11 [0.831, 1.48] 及び 0.956 [0.725, 1.26] 並びに③1.00 [0.747, 1.35] 及び 1.05 [0.793, 1.38] であった。

以上より、肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 20013 試験<2021 年 2 月～6 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) 及び重度 (eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害を有する患者 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

その結果、健康成人に対する重度の腎機能障害を有する患者における非結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.825 [0.635, 1.07] 及び 1.34 [1.02, 1.77] であった。

³⁸⁾ 軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者としてそれぞれ 8、8 及び 6 例 (PK 解析対象はそれぞれ 8、8 及び 6 例) が対象とされた。

申請者は、上記の結果に加えて、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（20007 試験）における尿中未変化体排泄率の結果（6.2.2.2 参照）から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと
- 国際共同第 I / II 相試験（18001 試験）の結果、腎機能³⁹⁾が正常の患者（152 例）、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 357、208 及び 8 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③投与中止に至った有害事象、④休薬に至った有害事象及び⑤減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①5.3、5.6、7.7 及び 12.5%、②28.9、34.7、39.9 及び 50.0%、③4.6、5.9、7.2 及び 25.0%、④28.3、36.7、36.1 及び 37.5%並びに⑤2.0、4.8、8.2 及び 0%であり、軽度及び中等度の腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。なお、重度の腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常の患者と比較して有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、当該患者の検討例数が極めて限られていることから評価に限界があると考ええる。

6.2.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.1.1 : 20011 試験＜2020 年 12 月～2021 年 3 月＞）

健康成人 31 例（解析対象は 31 例）を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験⁴⁰⁾が実施された。用法・用量は、①本薬 900 mg、②モキシフロキサシン 400 mg 又は③プラセボを単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

本薬 900 mg 投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限は、いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与 0.75～8.5 時間後において、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の下限は 5 ms 超であった。

また、血漿中本薬濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された結果、血漿中本薬濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験（18001 試験⁴¹⁾）で得られた本薬の PK データ（595 例、4,487 測定時点）⁴²⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.2）。なお、本薬の PK は、吸収に 4 つのトランジットコンパートメントを伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

³⁹⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

⁴⁰⁾ 部分的二重盲検（本薬及びプラセボ投与は二重盲検、モキシフロキサシン投与は非盲検）とされた。

⁴¹⁾ 開始用量に関わらず本薬単独投与を 1 回以上受けた患者のうち、1 つ以上の評価可能な PK 評価用の血液検体及び十分な投与履歴を有する患者が解析対象とされた。

⁴²⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
体重：76.6 (35.7, 152.5) kg、年齢：71 (50, 87) 歳、性別：男性 394 例、女性 201 例、人種：白人 509 例、黒人 17 例、アジア人 39 例、その他 29 例、不明 1 例、民族：非ヒスパニック 548 例、ヒスパニック 23 例、不明 24 例、血清アルブミン：41.0 (19.0, 56.5) g/L、腎機能 (eGFR)：72.2 (22.3, 131.8) mL/min/1.73 m²、肝機能障害：正常 474 例、軽度 106 例、中等度 13 例、重度 1 例、不明 1 例、がん種：MCL 140 例、CLL/SLL 263 例、その他の NHL 192 例、製剤：T1 製剤 210 例、T2 製剤 385 例

本解析では、CL/F、 V_d/F 、 V_p/F 及び Q/F に体重の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、本薬の①CL/F、② V_d/F 及び V_p/F 、③ka 並びに④F に対する共変量として、それぞれ①年齢、性別、人種、民族、血清アルブミン、腎機能 (eGFR)、肝機能障害⁴³⁾ 及びがん種、②年齢、性別、血清アルブミン及びがん種、③年齢、性別、製剤及びがん種並びに④製剤が検討された。その結果、(i) CL/F 及び (ii) V_d/F に対する共変量として、それぞれ (i) 腎機能 (eGFR) 及び血清アルブミン並びに (ii) 血清アルブミンが選択された。

最終モデルに含まれた体重、並びに腎機能 (eGFR) 及び血清アルブミンが本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的⁴⁴⁾であったことから、当該共変量に基づく用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

18001 試験⁴⁵⁾の結果に基づき、本薬の曝露量⁴⁶⁾ (最良効果までの期間の平均濃度) と奏効率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

18001 試験⁴⁷⁾の結果に基づき、本薬の曝露量⁴⁶⁾ (有害事象発現までの期間の平均濃度及び最高濃度⁴⁸⁾) と貧血、好中球数減少及び感染症 (いずれも Grade 3 以上) 並びに高血圧 (全 Grade) との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 本薬の PK の国内外差

国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) の日本人患者と外国人患者との間で、本薬 200 mg を QD で経口投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (表 21) 等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

⁴³⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

⁴⁴⁾ 体重が中央値の患者と 5 及び 95%タイル値の患者における濃度推移は同様であった。血清アルブミンが中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者における①CL/F 及び② V_d/F の比は、それぞれ①1.21 及び 0.90 並びに②1.12 及び 0.97 であった。腎機能が正常の患者に対する①軽度、②中等度及び③重度の腎機能障害を有する患者における CL/F の比はそれぞれ①0.88、②0.78 及び③0.66 であったものの、当該値の範囲は腎機能障害の重症度ごとに重なっていた。なお、eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

⁴⁵⁾ 以下の基準を満たし、かつ最初に組み入れられた 90 例の MCL 患者のうち、PPK 解析対象の定義 (脚注 41) を満たす患者 (73 例) が解析対象とされた。

①組織学的に確認された B 細胞性悪性腫瘍が MCL と診断され、CNS への転移が確認されていない患者、②BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する患者及び③コンピュータ断層撮影によるリンパ節最長径が 1.5 cm 以上又はリンパ節外径が 1.0 cm 以上と定義される、治験責任医師による X 線撮影で評価可能な疾患が少なくとも 1 部位存在する者で、本薬単独投与を 1 回以上受けた患者

⁴⁶⁾ PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定された。

⁴⁷⁾ 開始用量に関わらず本薬単独投与を 1 回以上受けた患者のうち、安全性情報がすべて得られ、PPK 解析対象の定義 (脚注 41) を満たす患者 (595 例) が解析対象とされた。

⁴⁸⁾ 有害事象が発現しなかった患者は、試験期間全体での平均濃度又は最高濃度とされた。

表 21 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)
1	日本人患者	3	5,060 (30.6)	4.02 (2.00, 4.15)	26,500 (29.0)
	外国人患者	81	4,350 (32.9)	2.08 (0.817, 7.67)	22,700 (31.0)
8	日本人患者	4	7,790 (30.8)	5.79 (2.05, 7.75)	127,000 (30.2)
	外国人患者	204	6,480 (33.6)	2.10 (0.783, 8.00)	92,900 (38.9)

幾何平均値 (変動係数%)、*: 中央値 (最小値, 最大値)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬の PK 等に及ぼす製剤の影響について

申請者は、国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) で使用された製剤 (T1 及び T2 製剤) の差異が本薬の PK 等に及ぼす影響について、以下のように説明している。

18001 試験では、処方等が異なる⁴⁹⁾ 2 種類 (T1 及び T2 製剤) の製剤が使用された (表 18) もの、下記の点等を考慮すると、製剤の差異は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える。なお、18001 試験の大部分の患者において T2 製剤が使用された⁵⁰⁾。

- 本薬 (T1 又は T2 製剤) 200 mg を QD で投与された患者において、本薬の曝露量に製剤間で明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.1 参照)
- PPK 解析 (6.2.7 参照) に基づき、本薬 200 mg を QD で経口投与した際の定常状態における本薬の曝露量を推定した結果は表 22 のとおりであり、本薬の曝露量に製剤間で明確な差異は認められなかったこと

表 22 本薬の PK パラメータ (推定値)

使用製剤	n	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h,ss} (ng・h/mL)
T1 製剤のみ	30	6,370 (26)	88,000 (45)
T2 製剤のみ	341	6,240 (66)	88,100 (68)

幾何平均値 (変動係数%)

また、18001 試験において、①J-PAS 第 I 相パートにおいて T1 製剤のみで開始用量として 200 mg が投与された患者 (10 例)、②J-PAS 第 II 相パートにおいて T2 製剤のみで開始用量として 200 mg が投与された患者 (29 例) 及び③J-MEAS において T2 製剤のみで開始用量として 200 mg が投与された患者 (8 例) における奏効率 (%) は、それぞれ①50、②41.4 及び③50.0 であり⁵¹⁾、当該患者数は限られていること等から評価には限界があるものの、製剤間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁴⁹⁾ 製造のスケールアップ及び処方の最適化を目的として、T1 製剤から、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX並びに添加剤の種類及び比率が異なる T2 製剤への変更が行われた。

⁵⁰⁾ ①J-PAS (表 26 参照) 第 I 相パート (33 例)、②J-PAS 第 II 相パート (32 例) 及び③J-MEAS (表 26 参照) (8 例) の各集団において、「T1 製剤のみ」、「T1 及び T2 製剤の両方」並びに「T2 製剤のみ」が使用された患者は、それぞれ①19、14、0 例、②0、3、29 例、③0、0、8 例であった。

⁵¹⁾ J-PAS 第 I 相パートにおいて T2 製剤のみで開始用量として 200 mg が投与された患者は存在しなかったものの、J-PAS 第 I 相パートにおいて T1 及び T2 製剤の両方が使用され、かつ、試験全体の 80%以上で T2 製剤が使用され、開始用量として 200 mg が投与された患者 (1 例) では奏効が認められた。

6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬は CYP3A4 の基質であること（4.3.1 参照）、及びイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤）又はリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.3.1 参照）から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 19 を使用した。本薬の吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルを選択した。本薬の代謝における CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果（4.3.1 参照）等から 40%と設定した。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値等を用いた。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考ええる。

- ・ 海外第 I 相試験（20010 試験）等で得られた本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと
- ・ 本薬単独投与時に対するイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時における本薬の曝露量の比について、海外第 I 相試験（20006 試験）等で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと
- ・ ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比について、実測値（Clin Pharmacol Ther 2017; 101: 519-30 等）と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと

上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比を推定した結果は、表 23 のとおりであった。

表 23 CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値 又は予測値	幾何平均値の比*1	
		C_{max}	AUC_{tau}
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害及び P-gp 阻害作用を有する薬剤）	実測値*2	1.04	1.49
リトナビル（強い CYP3A 阻害剤）	予測値	1.35	1.51
ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）		1.34	1.49
クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）		1.25	1.37
ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）		1.14	1.20
フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）		1.20	1.29
ベラパミル（中程度の CYP3A 阻害剤）		1.21	1.30
リファンピシン反復投与（強い CYP3A 誘導剤）	実測値*2	0.576	0.293
エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）	予測値	0.67	0.51
ボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）		0.80	0.73
モダフィニル 400 mg QD 投与（中程度の CYP3A 誘導剤）		0.86	0.80
モダフィニル 200 mg QD 投与（弱い CYP3A 誘導剤）		0.90	0.86

*1：本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤併用投与時の比、*2：海外第 I 相試験（20006 試験）の成績（6.2.3.1 参照）

以上の検討結果を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、それぞれ下記のように考える。

- ・ 強い CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が増加する可能性があるものの、以下の点等を考慮すると、CYP3A 阻害剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

- 本薬の曝露量と安全性との関連（6.2.8.2 参照）を考慮すると、CYP3A 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増加が臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低く、本薬の安全性に大きな懸念は生じないと考えること
- PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された、本薬 200 mg を QD で経口投与した際の $AUC_{0-24,ss}$ の幾何平均値に対する変動比のカテゴリ別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、本薬の曝露量と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと

表 24 曝露量別の安全性の概要

	本薬 200 mg QD 投与時における $AUC_{0-24,ss}$ の幾何平均値に対する比				
	0.8 以上 1.25 未満 (222 例)	1.25 以上 1.4 未満 (51 例)	1.4 以上 1.6 未満 (46 例)	1.6 以上 2 未満 (37 例)	2 以上 (18 例)
重篤な有害事象 (%)	32.9	37.3	41.3	24.3	44.4
本薬の投与中止に至った有害事象 (%)	5.0	3.9	8.7	2.7	0
本薬の休薬に至った有害事象 (%)	33.8	37.3	37.0	37.8	33.3
本薬の減量に至った有害事象 (%)	6.8	2.0	2.2	10.8	0

- 中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与について注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。
- 弱い CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与に関する申請者の説明を了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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及び参考資料として、表 25 に示す試験が提出された。

なお、国際共同第 I / II 相試験（18001 試験）のうち、MCL 患者を含まない第 II 相パートのコホート 2 ～6 の有効性の結果、及び本薬をベネトクラクス等と併用した第 I b 相パート⁵²⁾の結果は、本申請で提出されていない。

⁵²⁾ 本薬と、①ベネトクラクスとの併用投与、及び②ベネトクラクスとリツキシマブとの併用投与の安全性等を検討する試験（再発又は難治性の CLL/SLL 患者が対象）

表 25 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	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	18001	I / II	<第Ⅰ相パート> 再発又は難治性のB細胞性悪性腫瘍患者 <第Ⅱ相パート> ①コホート1：BTK阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性MCL患者 ②コホート2：BTK阻害剤を含む2剤以上の前治療歴を有するCLL/SLL患者 ③コホート3：未治療のCLL/SLL患者 ④コホート4：BTK阻害剤以外の薬剤による前治療歴を有するCLL/SLL患者 ⑤コホート5：BTK阻害剤を含む前治療歴を有するWM患者 ⑥コホート6：BTK阻害剤を含む前治療歴を有するMZL患者 ⑦コホート7：分類不能な患者（コホート1～6に分類されないCLL/SLL又はNHL患者（リヒター形質転換、形質転換を伴う低悪性度NHL、芽球様細胞性MCL、若しくはCNS浸潤又はPCNSLの既往がある患者を含む）等）	第Ⅰ相及び第Ⅱ相パート 725 ①122 ②257 ③0 ④35 ⑤37 ⑥11 ⑦263	<第Ⅰ相パート> 本薬25、50、100、150、200、250及び300mgをQD経口投与 <第Ⅱ相パート> 本薬200mgをQD経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	20006	I	健康成人	パート1：15 パート2：12	パート1：イトラコナゾール併用下、本薬200mgを第1及び12日目に経口投与 パート2：リファンピシン併用下、本薬200mgを第1、8及び17日目に経口投与	PK
		20007	I	健康成人	パート1：4 パート2：5	パート1： ¹⁴ C標識した本薬200mgを単回経口投与 パート2：本薬200mgを単回経口投与後、 ¹⁴ C標識した本薬100µg未満を単回静脈内投与	PK
		20008	I	健康成人	15	第1期：ミダゾラムを第1日目に単回静脈内投与、及び第3日目に単回経口投与 第2期：ミダゾラム併用下、本薬200mgを第5～17日目にQD経口投与	PK
		20009	I	健康成人	20	本薬200mgを第1又は8日目の空腹時又は高脂肪食の食後に単回経口投与	PK
		20010	I	健康成人	16	第1期：カクテル基質（カフェイン、オメプラゾール及びワルファリン）を第1日目に単回経口投与 第2期：カクテル基質併用下、本薬200mgを第6～19日目にQD経口投与	PK
		20011	I	健康成人	31	投与A：本薬900mgを単回経口投与 投与B：プラセボを単回経口投与 投与C：モキシフロキサシン400mgを単回経口投与	安全性 PK
		20012	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	36	本薬200mgを単回経口投与	安全性 PK
		20013	I	健康成人又は腎機能障害を有する患者	16	本薬200mgを単回経口投与	安全性 PK
		20014	I	健康成人	10	オメプラゾール併用下、本薬200mgを第1又は8日目の空腹時又は標準食の食後に経口投与	PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		20016	I	健康成人	16	レパグリニド併用下、本薬200 mgを第2～12日目にQD経口投与	PK
		20017	I	健康成人	コホート 1：6 コホート 2：6 コホート 3：6 コホート 4：6	コホート1：本薬300 mgを単回経口投与 コホート2：本薬600 mgを単回経口投与 コホート3：本薬800 mgを単回経口投与 コホート4：本薬900 mgを単回経口投与	安全性 PK
		20021	I	健康成人	15	ジゴキシリン併用下、本薬200 mgを第8～16日目にQD経口投与	PK
		21050	I	健康成人	28	本薬200 mg（2つのロット製剤）を第1及び8日目に単回経口投与	PK
		JZNW	I	健康成人	32	ロスバスタチン併用下、本薬200 mgを第6～17日目にQD経口投与	PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同臨床試験

7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3：18001 試験＜20 年 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日]＞）

再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者（目標症例数：第 I 相用量漸増パート約 25 例、日本での RP2D 確認パート最大 10 例、用量拡大パート最大約 150 例、第 II 相パート各コホート最大約 100 例・合計最大約 600 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 10 カ国、57 施設で実施された。

本試験では、第 I 相及び第 II 相パートともに、「組織学的に確認された B 細胞性悪性腫瘍を有し、併用又は連続的に投与を受けた 2 剤以上の標準治療が無効若しくは不耐容となった患者、又は BTK 阻害剤を含む 1 種類の治療に抵抗性若しくは不耐容となった患者」が組み入れられ、第 II 相パートは以下の 7 つのコホートから構成された。

- ・ コホート 1：BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性 MCL 患者
- ・ コホート 2：BTK 阻害剤を含む 2 剤以上の前治療歴を有する CLL/SLL 患者
- ・ コホート 3：未治療の CLL/SLL 患者
- ・ コホート 4：BTK 阻害剤以外の薬剤による前治療歴を有する CLL/SLL 患者
- ・ コホート 5：BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する WM 患者
- ・ コホート 6：BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する MZL 患者
- ・ コホート 7：コホート 1～6 に含まれない、その他の B 細胞性悪性腫瘍患者⁵³⁾

⁵³⁾ 芽球様細胞性 MCL 等を含む。

また、本試験における各種解析対象集団は表 26 のとおりとされた。

表 26 18001 試験における各種解析対象集団の一覧*1

解析対象集団		例数	データ カットオフ日*2	定義
J-PAS (Japan-Primary Analysis Set)	有効性 解析 対象	65	①	BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性 MCL 患者の最初の 65 例
J-MEAS (Japan-MCL Efficacy Analysis Set)		8	③	BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性 MCL の日本人患者の最初の 8 例 (日本人患者の有効性解析対象集団)
OMTSAS (Overall Monotherapy Safety Analysis Set)	安全性 解析 対象	725	②	試験に組み入れられた、本薬単独投与を 1 回以上受けた MCL、CLL/SLL 及びその他の B 細胞性悪性腫瘍患者
MSAS (MCL Safety Analysis Set)		164	②	試験に組み入れられた、本薬単独投与を 1 回以上受けたすべての MCL 患者
J-OMTSAS (Japan-Overall Monotherapy Safety Analysis Set)		29	③	OMTSAS の定義を満たす日本人患者集団
J-MSAS (Japan-MCL Safety Analysis Set)		12	③	MSAS の定義を満たす日本人患者集団

*1：いずれも第 I 相パートの該当症例に加え、J-PAS 及び J-MEAS は第 II 相パートのコホート 1 のみ、MSAS 及び J-MSAS は第 II 相パートのコホート 1 とコホート 7、OMTSAS 及び J-OMTSAS は第 II 相パートのすべてのコホートの該当症例をそれぞれ含む、*2：①20■■年■■月■■日、②20■■年■■月■■日、③20■■年■■月■■日

用法・用量は、第 I 相パートでは、本薬 25、50、100、150、200、250 及び 300 mg を QD で連日経口投与、第 II 相パートでは、第 I 相パートで RP2D として選択された 200 mg を QD で連日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投与を継続することとされた。なお、本邦では第 I 相パートは本薬 200 mg⁵⁴⁾ を QD で連日経口投与することとされた。

本試験に登録された患者のうち、BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性 MCL 患者⁵⁵⁾ の投与開始順に最初の 65 例⁵⁶⁾ (第 I 相パートからの組入れ：33 例、第 II 相パートからの組入れ：32 例) が主要な有効性の解析対象集団 (J-PAS)⁵⁷⁾ とされた。また、本試験に登録された B 細胞性悪性腫瘍患者のうち、本薬を 1 回以上単独投与された 725 例⁵⁸⁾ が安全性の解析対象集団 (OMTSAS⁵⁹⁾) とされた。また、第 I 相パートの用量漸増コホートに登録された 21 例が、DLT の評価対象とされた。

⁵⁴⁾ 海外 (外国人) において第 I 相用量漸増パートで RP2D が 200 mg QD と決定された後に、当該用量が日本人患者に投与された。

⁵⁵⁾ 第 I 相パート又は第 II 相パートに登録された患者のうち、第 II 相パートのコホート 1 の基準 (①～③) を満たす患者とされた。

① 組織学的に確認された非芽球様細胞性 MCL を有し、BTK 阻害剤を含む治療による前治療歴を有する。

② ベースライン時に Lugano 基準を用いて評価した測定可能病変がある。

③ 本薬を単独で 1 回以上投与された。

⁵⁶⁾ 目標症例数設定について、BTK 阻害剤による前治療歴のない MCL に対して、単独投与として承認されている薬剤 (レナリドミド等) の奏効率が 20～30% であることから (Br J Haematol 2015; 170: 496-503 等)、閾値奏効率を 20%、期待奏効率を 40% と設定し、95%CI の下限が 20% を超える検出力が 92% となる例数として、65 例と設定された。なお、BTK 阻害剤 (イブルチニブ) 投与後にレナリドミド単独投与を行った後ろ向き観察研究においては、奏効率は 15% と報告されている (J Hematol Oncol 2017; 10: 171)。

⁵⁷⁾ 20■■年■■月■■日データカットオフ

⁵⁸⁾ 20■■年■■月■■日データカットオフ

⁵⁹⁾ 18001 試験に組み入れられ、本薬単独投与を 1 回以上受けたすべての B 細胞性悪性腫瘍患者 (MCL 164 例、CLL/SLL 311 例、その他の NHL 250 例 (WM 78 例、リヒター形質転換 57 例、FL 37 例、DLBCL 32 例、MZL 26 例、形質転化を伴う低悪性度 NHL 6 例、B-PLL 5 例、HCL 及び PCNSL 各 4 例、LPL 1 例)。このうち、日本人患者は MCL 10 例、CLL/SLL 2 例、その他 10 例) が含まれる。

DLT の評価期間とされた第 I 相パートの用量漸増パートの第 1 サイクル (28 日間) において、300 mg QD 投与まで DLT は認められず、MTD は決定されなかった。

有効性について、有効性の解析対象とされた J-PAS において、主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく中央判定による奏効率は表 27 のとおりであった。

表 27 最良総合効果及び奏効率
(18001 試験、J-PAS、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	65 例
CR	13 (20.0)
PR	24 (36.9)
SD	9 (13.8)
PD	10 (15.4)
NE	9 (13.8)
奏効 (CR+PR)	37
(奏効率 [95%CI*] (%))	(56.9 [44.0, 69.2])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は、第 I 相パートで 16/198 例 (8.1%) (150 mg QD 投与群 : 1/20 例、200 mg QD 投与群 : 13/113 例、300 mg QD 投与群 : 2/20 例)、第 II 相パートで 52/527 例 (9.9%) (コホート 1 : 11/89 例、コホート 2 : 20/174 例、コホート 4 : 2/19 例、コホート 5 : 1/33 例、コホート 7 : 18/203 例) に認められた。疾患進行による死亡 (第 I 相パート : 9 例、第 II 相パート : 21 例) 以外の死因は、第 I 相パートで COVID-19 肺炎、COVID-19、呼吸不全、呼吸困難、敗血症性ショック、大腸菌性敗血症及び悪性胸水各 1 例、第 II 相パートで COVID-19 肺炎 6 例、COVID-19 及び呼吸不全各 3 例、多臓器機能不全症候群及び敗血症各 2 例、呼吸困難、敗血症性ショック、細菌性敗血症、発育不全、出血、感染性胸水、レジオネラ感染、ムコール症、真菌性肺炎、ショック、脾破裂、レンサ球菌感染、突然死⁶⁰⁾、心停止⁶¹⁾ 及び COVID19 肺炎/脳血管発作各 1 例であった。このうち、第 II 相パートの COVID-19 肺炎、呼吸不全及び敗血症性ショック各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、上記のうち、MSAS⁶²⁾ の集団における本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は、第 I 相パートで 3/40 例 (7.5%)、第 II 相パートで 12/124 例 (9.7%) に認められた。疾患進行による死亡 (第 I 相パート : 1 例、第 II 相パート : 4 例) 以外の死因は、第 I 相パートで COVID-19 肺炎及び悪性胸水各 1 例、第 II 相パートで呼吸不全 2 例、心停止、出血、ムコール症、多臓器機能不全症候群、レンサ球菌感染及び突然死各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

なお、J-OMTSAS の集団 (日本人患者) における本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は疾患進行 (1 例) であった。

⁶⁰⁾ 6 歳男性の MCL 患者。急性心筋梗塞の既往があり、本薬の投与開始前より心機能低下 (駆出率 40%) 及び心尖部の壁運動低下が認められた。本薬投与開始から 22 日目 (本薬最終投与は 21 日目) に、自宅で突然意識を失い、心肺停止に至った。治験責任医師により、本薬との因果関係はなしと報告されている。

⁶¹⁾ 7 歳男性の MCL 患者。本薬投与開始 241 日目に COVID-19 肺炎のために入院し、軽快後に長期療養施設に転院した。転院先で酸素需要の増大が認められて人工呼吸器管理となり、本薬投与開始から 266 日目 (本薬最終投与は 243 日目) に突然心停止に至った。治験責任医師により、本薬との因果関係はなしと報告されている。

⁶²⁾ OMTSAS のうち、MCL 患者に限定した安全性の解析対象集団

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 14 試験⁶³⁾ が提出され（表 25 参照）、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の解析対象集団について

申請者は、18001 試験の有効性の解析対象について、以下のように説明している。

有効性の主要な解析対象として、J-PAS を設定した主な経緯は下記のとおりである。

当初、18001 試験の第Ⅱ相パートの構成は、対象疾患、BTK 阻害剤の治療歴の有無及び BTKC481 変異の有無に基づき、6 つのコホートに区分していたが、試験計画を変更し、対象疾患及び BTK 阻害剤の治療歴の有無で区分する 7 つのコホートに変更⁶⁴⁾ した。その際、MCL については、芽球様細胞性 MCL は非芽球様細胞性 MCL と比較して転帰が劣ることが予想されたため（Leuk Lymphoma 2018; 59: 1814-28 等）、MCL の組織型別に有効性等の評価が適切に行えるように、それぞれ別コホート（コホート 1（非芽球様細胞性 MCL）とコホート 7（その他のうちの一部として芽球様細胞性 MCL））に分けた（7.1.1.1 参照）。その上で、MCL 患者における本薬の有効性評価を行うにあたって主要な有効性解析対象を「コホート 1 の基準を満たす BTK 阻害剤の治療歴がある非芽球様細胞性 MCL」⁵⁵⁾ と設定した（治験実施計画書第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け））。

その後、治験実施計画書等で事前規定のない中間解析（20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）を実施した⁶⁵⁾ 上で、■ 主要な有効性解析対象を「BTK 阻害剤の治療歴がある芽球様細胞性 MCL 患者を含むすべての MCL 患者（コホート 1 とコホート 7 の一部）」に変更⁶⁶⁾ し、MCL の有効性に関する統計解析計画書の ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け）において、「BTK 阻害剤の治療歴がある非芽球様細胞性 MCL 及び芽球様細胞性 MCL」と設定した⁶⁷⁾。

しかしながら、上記の変更後の解析対象集団は、事前規定のない中間解析（20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）が実施された後に設定されたものであることを考慮し、本邦の承認申請においては、当初の計画どおりにすることが適切と考えた。以上より、主要な有効性解析対象として、治験実施計画書第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け）で規定した「コホート 1 の基準を満たす BTK 阻害剤の治療歴がある非芽球様細胞性 MCL」⁵⁵⁾ と設定した上で、日本用統計解析計画書第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け）⁶⁸⁾ にお

⁶³⁾ 20006 試験、20007 試験、20008 試験、20009 試験、20010 試験、20011 試験、20012 試験、20013 試験、20014 試験、20016 試験、20017 試験、20021 試験、21050 試験及び JZNW 試験

⁶⁴⁾ 実臨床では必ずしも BTK 変異の検査が行われておらず、また、BTK 阻害剤に対する耐性機序は BTK C481 変異のみでないことを考慮しての変更

⁶⁵⁾ ■ 目的のため

⁶⁶⁾ 芽球様細胞性 MCL と非芽球様細胞性 MCL について、診療ガイドライン等で両者の治療体系が明確に区別されていないこと等を考慮し、併合した評価が可能と考えたため。

⁶⁷⁾ 欧米での承認申請に利用することとされた。

⁶⁸⁾ データカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日付）のための、データ固定（20■ 年 ■ 月 ■ 日実施）前

いて、当該集団のうち、投与開始順に最初の 65 例⁵⁶⁾を解析対象例と規定した上で主解析を実施することとした（即ち、J-PAS）。

また、日本人患者における有効性評価について、上記の J-PAS には日本人患者は含まれていないことから、日本人患者における有効性評価を行うための追加解析を計画し、日本用統計解析計画書第 ■ 版（20■年■月■日付け）において、「コホート 1 に組み入れられた BTK 阻害剤の治療歴がある非芽球様細胞性 MCL の日本人患者」を解析対象として設定⁶⁹⁾し、目標症例数を 8 例⁷⁰⁾として、20■年■月■日付けのカットオフデータを用いた（即ち、J-MEAS）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

治験実施計画書等で事前規定のない中間解析の実施後に設定された解析対象集団を主要な評価対象と位置付けることは適切でないと考える。したがって、18001 試験における本薬の有効性については、申請者の説明どおり、J-PAS を主要な解析対象集団として当該集団での結果を中心に評価し、また、日本人患者における有効性は J-MEAS の結果を評価することとした。

7.R.1.2 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、18001 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL は予後不良であり（Blood; 2016, 127: 1559-63 等）、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。したがって、当該患者で奏効が得られることは、腫瘍縮小（奏効）が得られることで、腫瘍による周囲の臓器の圧迫に伴う症状（浮腫、消化管閉塞、神経症状等）や、疾患に伴う症状（発熱、体重減少、盗汗等）の改善等につながり、臨床的に意義があると考え、主要評価項目として奏効率を設定した。

その上で、申請者は、18001 試験における、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

18001 試験の J-PAS において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 56.9 [44.0, 69.2] であり、奏効率の 95%CI の下限値は、閾値奏効率 (20%)⁵⁶⁾を上回った (7.1.1.1 参照)。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、未到達 [8.31, NE] であった。

⁶⁹⁾ 具体的には、18001 試験の第Ⅱ相パートのコホート 1 に組み入れられた BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する日本人非芽球様細胞性 MCL 患者のうち、以下の①又は②のいずれかに合致した患者を除外した、投与開始順に最初の 8 例を対象とした（以下の基準により除外された患者は 3 例）。

① 20■年■月■日のデータカットオフ時点で、ベースライン後の疾患評価が 1 回以上実施された
② ベースライン後の疾患評価が 20■年■月■日以降であり、日本用統計解析計画書第 ■ 版（20■年■月■日付け）の最終化前に治験依頼者が確認可能であった患者

⁷⁰⁾ 期待奏効率を 40%と仮定し、奏効率の点推定値が主解析における閾値奏効率 20%を超える確率が約 89%となる例数

なお、中央判定による腫瘍サイズの最大変化率は図2のとおりであった。

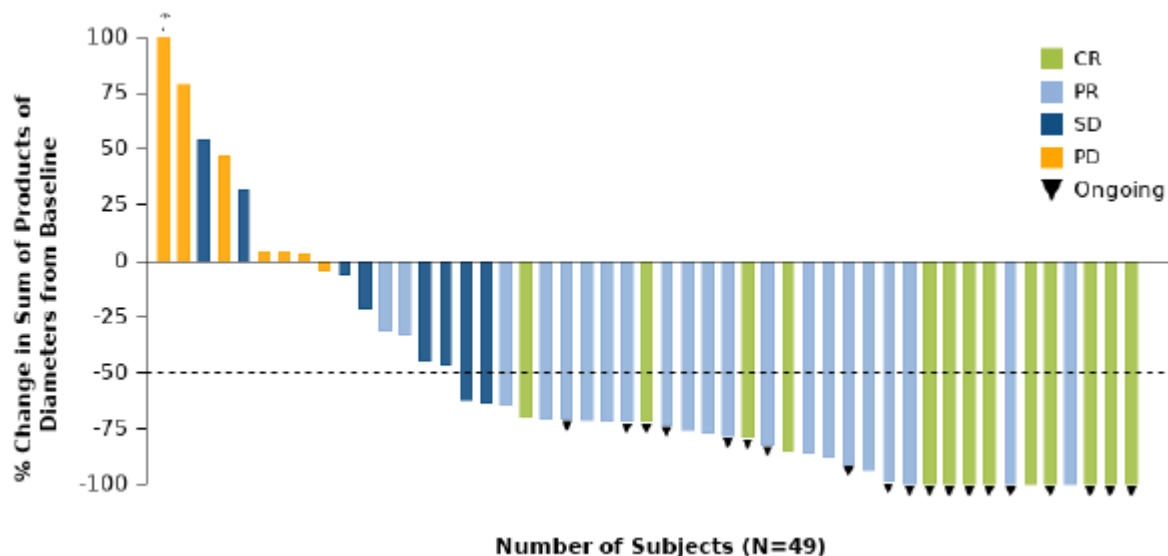


図2 腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率
(18001 試験、J-PAS、中央判定、2019年11月14日データカットオフ)

J-PAS のうち、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パート別の奏効率の結果は、表28のとおりであった。第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートとの間で奏効率に差異が認められたものの、この要因の一つとして、最良総合効果としてNEであった患者が第Ⅱ相パートで多くなったこと⁷¹⁾が考えられた。なお、両パートとも患者の組入れ基準は同様であり、組み入れられた患者背景に大きな差異は認められなかった。また、18001 試験では処方等が異なる2種類の製剤が使用されたものの、製剤の使用状況の差異が本薬の有効性に影響を及ぼした可能性は低い(6.R.1 参照)と考える。

表28 最良総合効果及び奏効率 (パート別)
(18001 試験、J-PAS、中央判定、2019年11月14日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	J-PAS (第Ⅰ相パート) 33 例	J-PAS (第Ⅱ相パート) 32 例	J-PAS 65 例
CR	9 (27.3)	4 (12.5)	13 (20.0)
PR	13 (39.4)	11 (34.4)	24 (36.9)
SD	1 (3.0)	8 (25.0)	9 (13.8)
PD	9 (27.3)	1 (3.1)	10 (15.4)
NE	1 (3.0)	8 (25.0)	9 (13.8)
奏効 (CR+PR)	22	15	37
(奏効率 [95%CI*] (%))	(66.7 [48.2, 82.0])	(46.9 [29.1, 65.3])	(56.9 [44.0, 69.2])

* : Clopper-Pearson 法

また、J-PAS における本薬開始用量別 (①200 mg QD 未満 (6 例)、②200 mg QD (52 例)、③200 mg QD 超 (7 例)) の奏効率 [95%CI] (%) の結果は、それぞれ①50.0 [11.8, 88.2] (3/6 例)、②57.7 [43.2, 71.3] (30/52 例)、③57.1 [18.4, 90.1] (4/7 例) であった。

⁷¹⁾ NE と判定された理由は、いずれの症例も、予定された最初の腫瘍評価を行う前に本薬の投与中止に至り、適切な腫瘍評価結果が存在しないためであった。第Ⅱ相パートで NE となった症例では疾患特性が悪い傾向にあったことが関係している可能性があるため、申請者は考察している。

なお、申請者は、J-PAS における有効性の解析実施時期について、以下のように説明している。

J-PAS は、日本用統計解析計画書第 ■ 版 (20■ 年 ■ 月 ■ 日付け) において、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点でのデータカットオフに基づき解析することを規定した。これは、J-PAS の基準を満たす患者の目標症例数 (65 例) のうち、■ こと、■ こと等を考慮し設定した。その結果、観察期間の中央値 (最小値、最大値) は 8.6 (0.5、27.9) (カ月) であり、■、事前に規定した有効性の仮説を満たし、かつ臨床的に意義のある結果が得られたこと (表 27) から、データカットオフを行った時点に大きな問題はなかったと考える。

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

日本人患者における有効性解析対象集団である J-MEAS⁷²⁾ の奏効率の結果は、表 29 のとおりであった。なお、奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、7.4 [5.6, NE] であった。

表 29 最良総合効果及び奏効率
(18001 試験、J-MEAS、中央判定、20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	J-MEAS 8 例
CR	2 (25.0)
PR	2 (25.0)
SD	3 (37.5)
PD	1 (12.5)
NE	0
奏効 (CR+PR)	4
(奏効率 [95%CI*] (%))	(50.0 [15.7, 84.3])

* : Clopper-Pearson 法

⁷²⁾ 18001 試験の第 II 相パートのコホート 1 に組み入れられた BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する非芽球様細胞性 MCL の日本人患者のうち、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点で有効性の結果が確認可能であった患者を除く最初の 8 例の患者を対象とした。

また、中央判定による腫瘍サイズの最良変化率は図 3 のとおりであった。

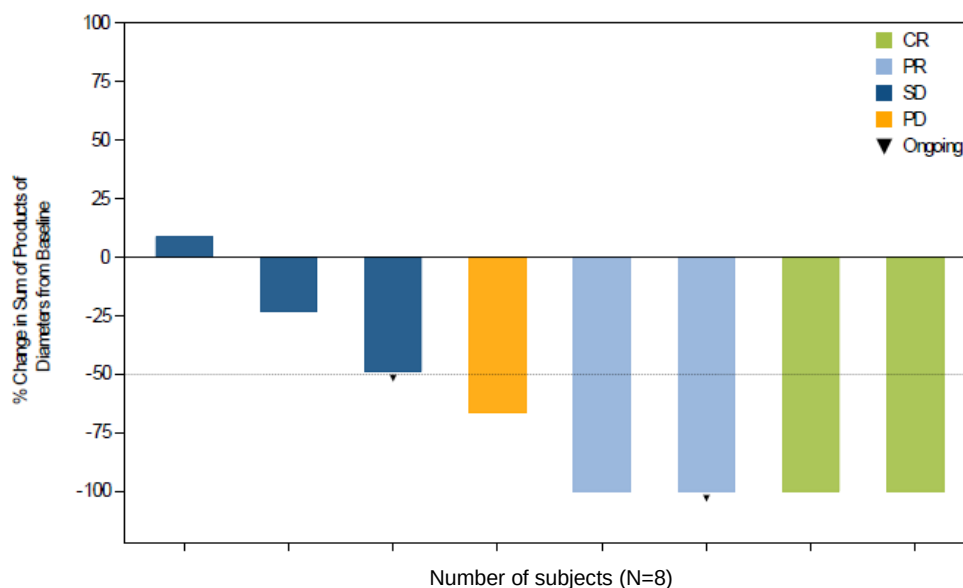


図 3 腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率
(18001 試験、J-MEAS、中央判定、20██年██月██日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。また、有効性の評価結果について、下記の点等から、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者における本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 18001 試験の J-PAS において主要評価項目とされた中央判定による奏効率の 95%CI の下限値が、事前に設定された閾値奏効率を上回り、かつ、当該奏効率の結果は臨床的に意義のあると考えること
- 有効性の主要な解析対象集団である J-PAS は、第 I 相及び第 II 相パートの併合であり、かつ、異なる開始用量の投与例が含まれた集団であったが、各相の部分集団での奏効率は J-PAS 全体集団と明確な差異はなく、また、本薬の推奨用法・用量（申請用法・用量）とされた 200 mg QD 投与例が大部分を占めており（80%、52/65 例）、当該集団の奏効率の結果は、全体集団（J-PAS）と同様の結果であったこと
- 日本人患者における有効性について、18001 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、日本人患者集団（J-MEAS）においても一定の奏効が得られていること、対象疾患の治療体系並びに本薬投与時の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.9 参照）等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できること

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制及び出血であり、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.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、18001 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

18001 試験において、本薬が単独投与された MCL 患者集団 (MSAS) における安全性の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要 (18001 試験)

	例数 (%)
	MSAS
	164 例
全有害事象	146 (89.0)
Grade 3 以上の有害事象	76 (46.3)
死亡に至った有害事象	11 (6.7)
重篤な有害事象	55 (33.5)
本薬の投与中止に至った有害事象	15 (9.1)
本薬の休薬に至った有害事象	47 (28.7)
本薬の減量に至った有害事象	8 (4.9)

18001 試験の MSAS において、発現率が 10%以上の有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 発現率が 10%以上の有害事象
(18001 試験、MSAS、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	146 (89.0)	76 (46.3)
疲労	49 (29.9)	4 (2.4)
下痢	35 (21.3)	0
呼吸困難	27 (16.5)	3 (1.8)
挫傷	24 (14.6)	0
背部痛	21 (12.8)	2 (1.2)
貧血	21 (12.8)	8 (4.9)
咳嗽	20 (12.2)	0
発熱	19 (11.6)	0
血小板数減少	19 (11.6)	9 (5.5)
便秘	18 (11.0)	0
悪心	18 (11.0)	0
肺炎	17 (10.4)	14 (8.5)
筋肉痛	17 (10.4)	0

18001 試験の MSAS において、死亡に至った有害事象は、呼吸不全 2 例 (1.2%)、心停止、出血、ムコール症、多臓器機能不全症候群、レンサ球菌感染、突然死、COVID-19 肺炎、肺炎及び悪性胸水各 1 例 (0.6%) であった。複数例で認められた重篤な有害事象は、肺炎 13 例 (7.9%)、COVID-19 肺炎 5 例 (3.0%)、白血球増加症、胸水、非心臓性胸痛及び敗血症各 3 例 (1.8%)、急性腎障害、COVID-19 及び呼吸不全各 2 例 (1.2%) であった。複数例で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は肺炎 2 例 (1.2%) であった。複数例で認められた本薬の休薬に至った有害事象は、肺炎 8 例 (4.9%)、好中球数減少 6 例 (3.7%)、血小板数減少及び上気道感染各 4 例 (2.4%)、白血球増加症及び貧血各 3 例 (1.8%)、COVID-19、COVID-19 肺炎、腹痛、消化不良、白血球数減少、胸水、ALT 増加、AST 増加、非心臓性胸痛及び上部消化管出血各 2 例 (1.2%) であった。複数例で認められた本薬の減量に至った有害事象は好中球数減少 2 例 (1.2%) であった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

18001 試験の外国人患者（MSAS から日本人患者を除外した集団）及び日本人患者（J-MSAS⁷³⁾）における安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の国内外差の概要（18001 試験）

	例数 (%)	
	外国人集団 (MSAS*)	日本人集団 (J-MSAS)
	154 例	12 例
全有害事象	136 (88.3)	12 (100)
Grade 3 以上の有害事象	70 (45.5)	7 (58.3)
死亡に至った有害事象	11 (7.1)	0
重篤な有害事象	50 (32.5)	5 (41.7)
本薬の投与中止に至った有害事象	14 (9.1)	1 (8.3)
本薬の休薬に至った有害事象	42 (27.3)	7 (58.3)
本薬の減量に至った有害事象	6 (3.9)	2 (16.7)

*：日本人患者を除外したデータ

外国人患者（MSAS から日本人患者を除外した集団）と比較して、日本人患者（J-MSAS）で発現率が 10%以上高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	外国人集団 (MSAS*)		日本人集団 (J-MSAS)	
	154 例		12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	136 (88.3)	70 (45.5)	12 (100)	7 (58.3)
貧血	18 (11.7)	7 (4.5)	3 (25.0)	1 (8.3)
血小板数減少	17 (11.0)	9 (5.8)	6 (50.0)	1 (8.3)
発熱	15 (9.7)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
COVID-19	8 (5.2)	4 (2.6)	2 (16.7)	0
AST 増加	8 (5.2)	1 (0.6)	2 (16.7)	0
そう痒症	4 (2.6)	0	2 (16.7)	0
低カリウム血症	4 (2.6)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
血中クレアチニン増加	3 (1.9)	0	2 (16.7)	0
白血球数減少	2 (1.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
発疹	1 (0.6)	0	3 (25.0)	0
低アルブミン血症	1 (0.6)	0	2 (16.7)	1 (8.3)

*：日本人患者を除外したデータ

また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（日本人患者：2 例（16.7%）、外国人患者 11 例（7.1%）、以下、同順）、発熱性好中球減少症（1 例（8.3%）、0 例）、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（1 例（8.3%）、0 例）、誤嚥（1 例（8.3%）、0 例）、胆嚢炎（1 例（8.3%）、0 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1 例（8.3%）、0 例）であった。同様に、3%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、胆嚢炎（1 例（8.3%）、0 例）であった。同様に、3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、COVID-19（2 例（16.7%）、2 例（1.3%））、好中球数減少（1 例（8.3%）、5 例（3.2%））、肺炎（2 例（16.7%）、6 例（3.9%））、発熱性好中球減少症（1 例（8.3%）、0 例）、白血球数減少（1 例（8.3%）、1 例（0.6%））、誤嚥（1 例（8.3%）、0 例）、

⁷³⁾ MSAS（20 年 月 日データカットオフ）に含まれる日本人患者（10 例）に、20 年 月 日データカットオフ時点まで試験を継続して組み入れられた日本人患者 2 例を追加した集団

直腸炎（1 例（8.3%）、0 例）であった。同様に、3%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少（1 例（8.3%）、1 例（0.6%））、発疹（1 例（8.3%）、0 例）であった。同様に、3%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。

なお、申請者は、18001 試験における MCL 患者と MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

MCL 患者と MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者の安全性の概要は表 34 のとおりであった。

表 34 疾患別の安全性の概要
(18001 試験、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	MCL 患者 164 例	MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者* 561 例
全有害事象	146 (89.0)	535 (95.4)
Grade 3 以上の有害事象	76 (46.3)	309 (55.1)
死亡に至った有害事象	11 (6.7)	34 (6.1)
重篤な有害事象	55 (33.5)	200 (35.7)
本薬の投与中止に至った有害事象	15 (9.1)	30 (5.3)
本薬の休薬に至った有害事象	47 (28.7)	205 (36.5)
本薬の減量に至った有害事象	8 (4.9)	29 (5.2)

* : OMTSAS（試験に組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された、すべての B 細胞性悪性腫瘍患者）から MCL 患者を除外した集団

MCL 患者と MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者に認められた全 Grade⁷⁴⁾、Grade 3 以上⁷⁵⁾ 及び重篤な⁷⁶⁾ 有害事象について、発現率に差異のある事象が一部認められたものの、その差はわずかであり、MCL 患者と MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者に対する本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18001 試験の MCL 患者において、発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、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り、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

⁷⁴⁾ MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者と比較して、MCL 患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢腫脹（MCL 患者：13 例（7.9%）、MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者 14 例（2.5%）、以下、同順）、筋肉痛（17 例（10.4%）、29 例（5.2%））、関節腫脹（9 例（5.5%）、2 例（0.4%））、錯感覚（16 例（9.8%）、22 例（3.9%））、ドライアイ（11 例（6.7%）、9 例（1.6%））であった。

⁷⁵⁾ MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者と比較して、MCL 患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（MCL 患者：14 例（8.5%）、MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者 21 例（3.7%）、以下、同順）、白血球増加症（6 例（3.7%）、8 例（1.4%））であった。

⁷⁶⁾ MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者と比較して、MCL 患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（MCL 患者：13 例（7.9%）、MCL 以外の B 細胞性悪性腫瘍患者 21 例（3.7%））であった。

機構は、以下の項では、主に 18001 試験の MCL 患者における本薬の安全性の結果 (MSAS) を基に、発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象に加え、既承認の BTK 阻害剤であるイブルチニブ等の添付文書の重大な副作用として注意喚起されている事象に着目して検討を行った。

7.R.2.2 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における感染症の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (18001 試験、MSAS)		
PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	59 (36.0)	28 (17.1)
肺炎	17 (10.4)	14 (8.5)
上気道感染	9 (5.5)	0
尿路感染	9 (5.5)	0

18001 試験の MSAS において、死亡に至った感染症は 4 例 (2.4%：肺炎、COVID-19 肺炎、レンサ球菌感染及びムコール症各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は 27 例 (16.5%：肺炎 13 例⁷⁾、COVID-19 肺炎 5 例、敗血症 3 例、COVID-19 2 例、菌血症、ライノウイルス感染症、好中球減少性敗血症、心内膜炎、感染性動脈瘤、ムコール症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ヘモフィルス性肺炎、シュードモナス肺炎、ウイルス性肺炎、帯状疱疹後神経痛及びレンサ球菌感染各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、肺炎 3 例⁷⁾、敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 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感染症は 6/164 例 (3.7%：肺炎 2 例、COVID-19 肺炎、敗血症、感染性動脈瘤、ムコール症及びレンサ球菌感染症各 1 例 (重複あり)) に認められた。本薬の休薬に至った感染症は 21 例 (12.8%) に認められた。本薬の減量に至った感染症は 1 例 (0.6%) に認められた。

機構は、18001 試験における①HBV 感染症及び日和見感染症 (ウイルスの再活性化を含む) に対するスクリーニング、モニタリング及び予防投与の実施状況、並びに②HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HBV 感染症及び日和見感染症として、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、真菌、VZV 及び JC ウイルスについて検討した。

上記①について、HBV 及び CMV に対してはスクリーニング・モニタリングとして、抗原検査、抗体検査、DNA 定量検査が行われた。また、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、真菌、VZV 及び JC ウイルスに対しては、個別のスクリーニング検査は設定されなかったものの、治験担当医師による身体的診察において除外基準に抵触する感染症の有無のスクリーニングがなされた。各感染症の予防投与に

⁷⁾ 開始用量 300 mg QD の症例 1 例を含む。

については必須の規定はなく、ガイドラインや治験担当医師の判断によって、必要に応じた予防投与が行われた。

上記②について、18001 試験 (MSAS) における HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況は下記のとおりであった。

- HBV による感染症⁷⁸⁾ について、2/164 例 (1.2%) で予防投与が実施された。HBV による感染症は、予防投与の有無によらず、認められなかった。
- CMV による感染症⁷⁹⁾ について、2/164 例 (1.2%) で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与の有無によらず、認められなかった。
- 結核菌による感染症⁸⁰⁾ は、認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症⁸¹⁾ について、41/164 例 (25.0%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与が実施された患者では 1/41 例 (2.4%) で認められ、予防投与が実施されなかった患者では認められなかった。
- 真菌による感染症⁸²⁾ について、4/164 例 (2.4%) で予防投与が実施された。真菌による感染症は、予防投与が実施された患者では認められず、予防投与が実施されなかった患者で 4/160 例 (2.5%) で認められた。
- VZV による感染症⁸³⁾ について、61/164 例 (37.2%) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与が実施された患者では 1/61 例 (1.6%) で認められ、予防投与が実施されなかった患者では 2/103 例 (1.9%) で認められた。
- JC ウイルスによる感染症⁸⁴⁾ 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。

原疾患等の影響である可能性も考えられるものの、18001 試験の MSAS において本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には感染症の発現

⁷⁸⁾ MedDRA PT の「慢性 B 型肝炎」、「B 型肝炎再活性化」、「急性 B 型肝炎」、「B 型肝炎表面抗原陽性」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎 DNA 増加」及び「B 型肝炎ウイルス検査陽性」を集計した。

⁷⁹⁾ MedDRA PT の「サイトメガロウイルス感染」、「サイトメガロウイルス感染再燃」、「サイトメガロウイルス性肝炎」、「サイトメガロウイルス血症」、「サイトメガロウイルス検査陽性」、「サイトメガロウイルス症候群」、「サイトメガロウイルス性胃炎」、「サイトメガロウイルス性胃腸炎」、「サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍」、「サイトメガロウイルス性十二指腸炎」、「サイトメガロウイルス性小腸炎」、「サイトメガロウイルス性消化管感染」、「サイトメガロウイルス性食道炎」、「サイトメガロウイルス性心筋炎」、「サイトメガロウイルス性心膜炎」、「サイトメガロウイルス性腎炎」、「サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎」、「サイトメガロウイルス性大腸炎」、「サイトメガロウイルス性単核症」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「サイトメガロウイルス性尿路感染」、「サイトメガロウイルス性脳炎」、「サイトメガロウイルス性肺炎」、「サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍」、「サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎」、「サイトメガロウイルス性睪炎」及び「播種性サイトメガロウイルス感染」を集計した。

⁸⁰⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に含まれる PT を集計した。

⁸¹⁾ MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に含まれる PT を集計した。

⁸²⁾ MedDRA HLGT の「真菌感染症」に含まれる PT を集計した。

⁸³⁾ MedDRA PT の「带状疱疹」、「眼带状疱疹」、「神経合併症を伴う带状疱疹感染」、「耳带状疱疹」、「播種性带状疱疹」、「陰部带状疱疹」、「水痘带状疱疹性胃炎」、「水痘带状疱疹性食道炎」、「带状疱疹性咽頭炎」、「带状疱疹性髄膜脳炎」、「带状疱疹性髄膜脊髄炎」、「带状疱疹性壊死性網膜症」、「水痘带状疱疹性肺炎」、「带状疱疹性髄膜炎」、「皮膚播種性带状疱疹」、「水痘带状疱疹性敗血症」、「水痘带状疱疹ウイルス感染」、「播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染」、「带状疱疹性髄膜神経根炎」、「带状疱疹再燃」、「带状疱疹免疫」、「播種性水痘带状疱疹ウイルス感染」、「口腔带状疱疹」及び「水痘带状疱疹性ウイルス血症」を集計した。

⁸⁴⁾ MedDRA PT の「JC ポリオーマウイルス検査陽性」、「CSF 中 JC ウイルス検査陽性」、「JC ウイルスによる顆粒細胞障害」、「JC ウイルス感染」、「ポリオーマウイルス関連腎症」及び「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」、「造血障害による血小板減少症」（いずれも広域）に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における骨髄抑制の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況 (18001 試験 MSAS)		
PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	47 (28.7)	35 (21.3)
貧血	21 (12.8)	8 (4.9)
血小板数減少	19 (11.6)	9 (5.5)
好中球数減少	14 (8.5)	14 (8.5)

18001 試験の MSAS において、重篤な骨髄抑制は 4 例 (2.4%：発熱性好中球減少症、貧血、血小板数減少及び好中球減少性敗血症各 1 例) に認められ、うち、発熱性好中球減少症 1 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骨髄抑制は 3 例 (1.8%：骨髄異形成症候群、好中球減少症及び好中球数減少各 1 例) に認められた。本薬の休薬に至った骨髄抑制は 15 例 (9.1%) に認められた。本薬の減量に至った骨髄抑制は 3 例 (1.8%) に認められた。死亡に至った骨髄抑制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。

18001 試験の MSAS において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること、複数例で Grade 3 以上の骨髄抑制が発現していること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要であり、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.4 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」の PT から、「表在性挫傷の PT」を除いた PT を集計した。

18001 試験の MSAS における出血の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 発現率が 1%以上の出血の発現状況 (18001 試験)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
出血	25 (15.2)	6 (3.7)
鼻出血	5 (3.0)	1 (0.6)
血尿	2 (1.2)	0
血腫	2 (1.2)	0
結膜出血	2 (1.2)	0
直腸出血	2 (1.2)	0
上部消化管出血	2 (1.2)	2 (1.2)

18001 試験の MSAS において、死亡に至った出血は 1 例⁸⁵⁾ (0.6%：出血)に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は 3 例 (1.8%：上部消化管出血、鼻出血及び出血各 1 例)に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の休薬に至った出血は 6 例 (3.7%)に認められた。本薬の投与中止に至った出血及び本薬の減量に至った出血は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、死亡に至った出血は 1 例⁸⁵⁾ (0.1%：出血)に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は 15 例 (2.1%：上部消化管出血 4 例、血腫及び処置後の出血各 2 例、鼻出血、出血性関節症、血便排泄、出血、粘膜出血、くも膜下出血及び硬膜下出血各 1 例)に認められた。このうち、上部消化管出血、血腫及び出血性関節症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

18001 試験の J-OMTSAS において、死亡に至った出血及び重篤な出血は認められなかった。

機構は、本薬投与による出血と血小板減少との関連について申請者に説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

18001 試験の OMTSAS において重篤な出血又は Grade 3 以上の出血が認められた患者 20 例のうち、血小板減少⁸⁶⁾が併発していた患者は 5 例であった。当該結果を踏まえると、出血が認められた患者において、血小板減少が認められなかった患者も存在すること、また、造血器悪性腫瘍患者では併存要因による出血リスクは比較的高いことも報告されていること (Haematologica 2015; 100: 1571-8) から、本薬投与による出血と血小板減少との関連について明確に結論付けることは困難であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18001 試験の MSAS における出血の発現状況は限定的であったものの、OMTSAS 及び MSAS において出血が複数例に認められていること、また、MSAS では認められていないものの、OMTSAS において本薬との因果関係が否定できない重篤な出血も認められていること、本邦での既承認の他の BTK 阻害剤のいずれにおいても出血が重大な副作用として注意喚起されていること等を考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。

また、本薬投与による出血と血小板減少との関連について、現時点で明確に結論付けることは困難であるものの、18001 試験において血小板減少を伴わない出血が複数例に認められていることを考慮する

⁸⁵⁾ 71 歳の MCL 患者。本薬の投与前より血小板減少 (ベースラインの血小板数が 41,000 / μ L) があり、慢性の錯乱及び健忘の既往があった。200 mg QD で本薬開始したが、自宅で転倒し、大量の外出血をきたして本薬投与開始から 56 日目 (本薬最終投与は 56 日目) に死亡に至ったと考えられ、本薬との因果関係は否定された。

⁸⁶⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」に含まれる PT 全体と定義

と、本薬投与時には、血小板減少の有無にかかわらず出血が発現する可能性があると考え。したがって、臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

さらに、①外科的処置では出血のリスクが伴うこと、②既承認の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて、外科的処置に伴う大量出血が報告されていること等を考慮すると、本薬投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、本薬の投与中断を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが適切であると判断した。

7.R.2.5 不整脈

申請者は、本薬投与による不整脈の発現状況について、以下のように説明している。

不整脈に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（狭域）」及び「不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）（狭域）」に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における不整脈の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 1%以上に認められた不整脈の発現状況（18001 試験）

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
不整脈	14 (8.5)	3 (1.8)
心房細動	4 (2.4)	2 (1.2)
洞性頻脈	3 (1.8)	0
洞性徐脈	2 (1.2)	1 (0.6)
心房粗動	3 (1.8)	0

18001 試験の MSAS において、重篤な不整脈は 2 例（1.2%：心房粗動及び洞性徐脈各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の休薬に至った不整脈は 1 例（0.6%）に認められた。死亡に至った不整脈、本薬の投与中止に至った不整脈及び本薬の減量に至った不整脈は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、重篤な不整脈は 10 例（1.4%：心房細動 4 例、洞性頻脈 3 例、心房粗動、洞性徐脈及び上室性頻脈各 1 例）に認められ、うち、心房細動 2 例⁸⁷⁾ は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った不整脈は認められなかった。

18001 試験の J-OMTSAS において、死亡に至った不整脈及び重篤な不整脈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。

18001 試験において、重篤な不整脈の発現は限定的であることから、現時点で本薬投与と不整脈との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な心房細動が発現していること、本邦での既承認の他の BTK 阻害剤において心房細動、心房粗動等の不整脈が重大な副作用として注意喚起されていることを考慮すると、臨床試験における不整脈の発現状

⁸⁷⁾ 1 例目：71 歳女性の CLL 患者。本薬（200 mg）投与開始 361 日目に内視鏡検査を施行中、心拍数の低下が認められたためアトロピンが投与され、その後に心房細動が発現した。ジルチアゼム塩酸塩及びアピキサバンが投与され、翌日、心房細動は回復した。2 例目：71 歳女性の CLL 患者。本薬（200 mg）投与開始 456 日目に動悸を自覚し、心房細動と診断された。メトプロロール酒石酸塩及びアミオダロン塩酸塩が投与され、同日夕方に洞調律に回復した。

況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.6 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」⁸⁸⁾ に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 二次性悪性腫瘍の発現状況 (18001 試験)		
PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	6 (3.7)	1 (0.6)
基底細胞癌	3 (1.8)	0
ボーエン病	1 (0.6)	0
悪性黒色腫	1 (0.6)	0
肛門扁平上皮癌	1 (0.6)	0
再発移行上皮癌	1 (0.6)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.6)	0

18001 試験の MSAS において、重篤な悪性腫瘍は 1 例 (0.6% : 再発移行上皮癌) に認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った悪性腫瘍は 1 例 (0.6% : 肛門扁平上皮癌) に認められた。死亡に至った悪性腫瘍、本薬の休薬に至った悪性腫瘍及び本薬の減量に至った悪性腫瘍は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、重篤な悪性腫瘍は 9 例 (1.2% : ボーエン病、乳癌、慢性リンパ性白血病、悪性黒色腫、表皮内悪性黒色腫、悪性新生物⁸⁹⁾、前立腺癌、第 2 原発性悪性疾患⁹⁰⁾ 及び再発移行上皮癌各 1 例) に認められた。このうち、第 2 原発性悪性疾患 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った悪性腫瘍は認められなかった。

18001 試験の J-OMTSAS において、重篤な悪性腫瘍は 1 例 (3.4% : 肺腺癌) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

18001 試験の OMTSAS 及び MSAS における、悪性腫瘍の初回発症時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 35.6 (0.3~94.7) 週及び 57.4 (6.4~83.9) 週であった。

また、18001 試験において、本薬投与により二次性悪性腫瘍が認められた MCL 患者の詳細は表 40 のとおりであった。

⁸⁸⁾ SMQ 「血液学的悪性腫瘍」及び SMQ 「非血液学的悪性腫瘍」が含まれる。

⁸⁹⁾ 扁平上皮癌

⁹⁰⁾ 61 歳女性の DLBCL 患者。DLBCL に対して複数の抗悪性腫瘍剤及び自家末梢血幹細胞移植の治療歴があり、皮膚新生物切除の既往があった。本薬投与開始後 309 日目に基底細胞癌の再発及び新規病変の発症を認め、本薬との因果関係は否定されなかった。

表 40 本薬投与により二次性悪性腫瘍を発現した MCL 患者一覧 (18001 試験)

年齢	性別	本薬の 開始用量	PT (MedDRA/J ver.24.0)	事象発現まで の期間* (日)	重篤度	Grade	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
8	女	300 mg	肛門扁平上皮癌	587	非重篤	2	なし	中止	未回復
8	男	200 mg	悪性黒色腫	212	非重篤	2	なし	継続	回復中
6	男	200 mg	基底細胞癌	561	非重篤	2	なし	継続	回復
5	男	200 mg	再発移行上皮癌	45	重篤	3	なし	継続	回復
6	男	200 mg	表皮内悪性黒色腫	不明	非重篤	2	なし	継続	回復
			基底細胞癌	313	非重篤	2	なし	継続	回復
			ボーエン病	337	非重篤	2	なし	継続	回復
7	女	200 mg	基底細胞癌	491	非重篤	1	なし	継続	回復

*: 本薬の投与開始日を第 1 日目とした

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18001 試験において、①本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍、及び重篤な二次性悪性腫瘍の発現は極めて限定的であること、②二次性悪性腫瘍の種類や発現時期に一定の傾向は認められなかったこと、③対象患者が原疾患や過去の治療により慢性的な免疫不全にあり、二次性悪性腫瘍が発現する可能性が増加していることを考慮すると、現時点において、本薬投与と二次性悪性腫瘍との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、18001 試験において、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍が認められていることを考慮すると、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.7 その他

本薬と同様の作用機序を有する BTK 阻害剤 (イブルチニブ等) の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象のうち、複数の薬剤で重大な副作用として設定されている事象 (ILD、TLS 及び肝機能障害)、及び 18001 試験 (OMTSAS) において、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として発現した事象 (リンパ球増加症、過敏症) の発現状況について、申請者はそれぞれ以下のよう説明している。

① ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のよう説明している。

ILD に関連する事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭域及び広域)」に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における ILD の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 ILD の発現状況 (18001 試験)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	3 (1.8)	0
肺陰影	1 (0.6)	0
肺臓炎	2 (1.2)	0

18001 試験の MSAS において、本薬の投与中止に至った ILD は 1 例 (0.6% : 肺臓炎) に認められた。死亡に至った ILD、重篤な ILD、本薬の休薬に至った ILD 及び本薬の減量に至った ILD は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、死亡に至った ILD、重篤な ILD は認められなかった。

② リンパ球増加症

申請者は、本薬投与によるリンパ球増加症の発現状況について、以下のように説明している。

リンパ球増加症に関連する有害事象として MedDRA PT の「リンパ球数増加」、「リンパ球増加症」、「白血球増加症」、「リンパ球百分率増加」及び「白血球数増加」を集計した。

18001 試験の MSAS におけるリンパ球増加症の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 リンパ球増加症の発現状況 (18001 試験)		
PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
リンパ球増加症*	10 (6.1)	7 (4.3)
リンパ球数増加	4 (2.4)	2 (1.2)
白血球増加症	6 (3.7)	6 (3.7)
リンパ球増加症	2 (1.2)	1 (0.6)

* : 集計対象とされた事象の合計

18001 試験の MSAS において、重篤なリンパ球増加症は 3 例 (1.8% : 白血球増加症 3 例) に認められ、うち、白血球増加症 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至ったリンパ球増加症は 3/164 例 (1.8% : 白血球増加症 3 例) に認められた。死亡に至ったリンパ球増加症、本薬の投与中止に至ったリンパ球増加症及び本薬の減量に至ったリンパ球増加症は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、重篤なリンパ球増加症は 6 例 (0.8% : 白血球増加症 6 例) に認められ、うち、白血球増加症 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至ったリンパ球増加症は認められなかった。

18001 試験の J-OMTSAS において、死亡に至ったリンパ球増加症及び重篤なリンパ球増加症は認められなかった。

③ TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「TLS」に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS において、TLS は 1 例 (0.6% : TLS (Grade 3)) に認められた。重篤な TLS は 1 例 (0.6% : TLS) に認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の休薬に至った TLS は 1 例 (0.6% : TLS) に認められた。死亡に至った TLS、本薬の投与中止に至った TLS 及び本薬の減量に至った TLS は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、重篤な TLS は 2 例 (0.3% : TLS 2 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った TLS は認められなかった。

18001 試験の J-OMTSAS において、死亡に至った TLS 及び、重篤な TLS は認められなかった。

④ 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象として MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」、「アナフィラキシー反応（狭域）」及び「血管浮腫（狭域）」に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における過敏症の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 複数例に認められた過敏症の発現状況（18001 試験）

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	23 (14.0)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	10 (6.1)	1 (0.6)
発疹	3 (1.8)	0
蕁麻疹	2 (1.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.2)	0
膿疱性皮疹	2 (1.2)	0

18001 試験の MSAS において、重篤な過敏症は 2 例（1.2%：抗好中球細胞質抗体陽性血管炎及び造影剤アレルギー各 1 例）に認められ、うち、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った過敏症は 3 例（1.8%：斑状丘疹状皮疹、発疹及び蕁麻疹各 1 例）に認められた。本薬の減量に至った過敏症は 1 例（0.6%：発疹）に認められた。死亡に至った過敏症及び本薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、死亡に至った過敏症は 1 例⁹¹⁾（0.1%：ショック）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な過敏症は 4 例（0.6%：抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、造影剤アレルギー、剥脱性皮膚炎及びショック各 1 例）に認められ、うち、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

18001 試験の J-OMTSAS において、重篤な過敏症は 1 例（3.4%：抗好中球細胞質抗体陽性血管炎）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った過敏症は認められなかった。

⑤ 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域及び広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域及び広域）」、「非感染性肝炎（狭域及び広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域及び広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」に該当する PT を集計した。

18001 試験の MSAS における肝機能障害の発現状況は表 44 のとおりであった。

⁹¹⁾ 71 歳の CLL 患者。尿路感染又は尿路性敗血症によるショック及び多臓器機能不全症候群により死亡し、本薬との因果関係は否定された。

表 44 複数例に認められた肝機能障害の発現状況 (18001 試験)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	MSAS 164 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	19 (11.6)	3 (1.8)
AST 増加	9 (5.5)	1 (0.6)
ALT 増加	8 (4.9)	2 (1.2)
血中ビリルビン増加	4 (2.4)	1 (0.6)
血中 ALP 増加	4 (2.4)	0
低アルブミン血症	3 (1.8)	1 (0.6)

18001 試験の MSAS において、本薬の休薬に至った肝機能障害は 3 例（1.8%：ALT 増加及び AST 増加各 2 例、腹水 1 例）に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、本薬の投与中止に至った肝機能障害及び本薬の減量に至った肝機能障害は認められなかった。

18001 試験の OMTSAS において、重篤な肝機能障害は 2 例（0.3%：腹水 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った肝機能障害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。

ILD、TLS 及び肝機能障害について、本薬の臨床試験で認められた当該事象の発現例数は限られていることに加え、認められた事象の多くは非重篤又は本薬との因果関係は否定されていること等を考慮すると、これらの事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、これらの事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

リンパ球増加症について、本薬の臨床試験で、本薬との因果関係が否定できない重篤なリンパ球増加症が認められたものの、①リンパ球増加症は BTK 阻害剤の on-target 効果として知られており、当該事象の発現は、患者の疾患の状態や治療の有効性を反映している可能性が考えられること、②認められた事象の多くが Grade 3 未満であったこと、③治療を要するリンパ球増加症の発現は稀であり、本薬投与中は定期的な血液検査によりリンパ球数も含めて適切にモニタリングされると考えられること等を考慮すると、現時点で重大な問題にはならないと考える。ただし、当該事象の発現状況については添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

過敏症について、本薬の臨床試験においては、重篤な事象を発現した症例が認められたものの、発現例数は限られていることに加え、認められた事象のほとんどが Grade 3 未満で非重篤であったこと等を考慮すると当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、これらの当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 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、「BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と整備して設定することが適切であると判断した。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン⁹²⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁹³⁾において、再発又は難治性の MCL に対する本薬投与の記載内容は、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.6.2023) : 非共有結合型の BTK 阻害剤である本薬は、野生型及び C481S 変異を有する BTK のいずれも阻害し、共有結合型の BTK 阻害剤⁹⁴⁾ に抵抗性又は不耐容の患者に、前治療の症状を再発させることなく、有効であることが示されている。したがって、三次治療以降で、共有結合型の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の MCL 患者に対して、本薬投与が推奨される (Category 2A⁹⁵⁾)。

<教科書>

- Cancer: Principles & Practice of Oncology 12th edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) : 非共有結合型の BTK 阻害剤は、共有結合型の BTK 阻害剤で認められている C481 変異による耐性を回避できる可能性のある治療として開発されており、本薬は非共有結合型の BTK 阻害剤の代表的な薬剤であり、C481 変異を有する BTK を含む BTK に結合して阻害する。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MCL に対する一次治療として、化学療法、抗 CD20 抗体医薬品を含むレジメン及び自家造血幹細胞移植が選択されるものの、高率に再発し、再発後の一連の治療のたびに奏効期間及び生存期間は短縮する (Blood Cancer J 2019; 9: 50)。また、再発又は難治性の MCL に対して、国内診療ガイドラインでは、共有結合型の BTK 阻害剤であるイブルチニブに加え、ベンダムスチン、ボルテゾミブ単独投与及びこれらの薬剤とリツキシマブとの併用投与、並びに多剤併用化学療法 (ゲムシタピン塩酸塩、デキサメタゾン及びシスプラチン等) が推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編))。本邦では、一次治療にも BTK 阻害剤 (イブルチニブ) が使用可能であるが、イブルチニブ治療後に増悪した場合の予後は極めて不良である旨が報告されており (Blood 2016; 127: 1559-63 等)、共有結合型の BTK 阻害剤による前治療に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者に対する標準的な治療は確立されていない。さらに、イブルチニブ治療後に増悪した患者に対する BR 療法やボルテゾミブとリツキシマブとの併用療法の有効性は限定的である旨が報告されており (Ann Oncol 2015; 26: 1175-9, Hematol Oncol 2017; 35: 528-35, Adv Ther 2022; 39: 4792-807 等)、BTK 阻害剤による治療後の MCL 患者に対する治療選択肢は極めて限られている。

⁹²⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v.6.2023) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: iv62-71)

⁹³⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023) 及び Cancer: Principles & Practice of Oncology 12th edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

⁹⁴⁾ イブルチニブ、アカラブルチニブ (本邦適応外)、zanubrutinib (本邦未承認) 等

⁹⁵⁾ 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。

以上の状況において、探索的な試験成績ではあるものの、共有結合型の BTK 阻害剤による前治療歴を有する MCL 患者を対象とした 18001 試験において、本薬投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、本薬は BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

18001 試験において、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。また、本薬の投与対象となる MCL 患者について、①前治療として使用された BTK 阻害剤、②患者の組織型の観点から、それぞれ下記のように考える。

① 前治療として使用された BTK 阻害剤

18001 試験の主要な有効性解析対象集団（J-PAS）において、前治療として使用された BTK 阻害剤はイブルチニブ 43 例、アカラブルチニブ（本邦適応外）23 例、ザヌブルチニブ（本邦未承認）4 例、及びその他の BTK 阻害剤⁹⁶⁾ 3 例（重複あり）であり、それぞれの奏効率 [95%CI] (%) は、53.5 [47.7, 74.6]、60.9 [36.6, 77.9]、75.0 [19.4, 99.4] 及び 33.3 [0.8, 90.6] であり、全体集団での奏効率 (56.9%) と同程度であった。以上より、前治療として使用された BTK 阻害剤の差異が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

② 患者の組織型について

18001 試験の主要な有効性解析対象集団（J-PAS）は、非芽球様細胞性 MCL（コホート 1）が対象とされており、芽球様細胞性 MCL（コホート 7）は含まれていなかった（7.R.1.1 参照）。しかしながら、以下の点を考慮すると、本薬は芽球様細胞性 MCL 患者も投与対象に含めることは可能と考える。

- 18001 試験のコホート 7 において組み入れられた芽球様細胞性 MCL 患者数は限定的であったものの、欧米での承認申請に利用した、BTK 阻害剤の治療歴がある芽球様細胞性 MCL を含む有効性の主要解析対象集団の 90 例のうち、芽球様細胞性 MCL 患者における奏効率は 75.0% (6/8 例) であったこと
- 国内外のガイドラインにおいて芽球様細胞性 MCL と非芽球様細胞性 MCL 患者の治療体系に明確な区別はなく、両者は同様の治療体系と考えられること

以上より、本薬の効能・効果を「BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁹⁶⁾ 共有結合型の BTK 阻害剤として開発中の治験薬（治験成分記号：M7583、TG-1701 又は TG-1701-101）

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 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ついては、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 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の項は以下のように修正した上で、本薬の用法・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>

- 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。
- Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 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 回目	200 mg
2 回目	100 mg
3 回目	50 mg
4 回目	投与中止

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

18001 試験の第Ⅱ相パートにおける本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、本薬 200 mg を QD で連日経口投与すると設定された。

- 再発又は難治性の MCL 患者等を対象とした 18001 試験の第Ⅰ相パート（用量漸増）の結果、MCL 患者に対して本薬 300 mg QD 投与までの忍容性が認められたこと
- 18001 試験の第Ⅰ相パート（用量漸増）で検討された用量範囲（25～300 mg QD）のうち、本薬 200 mg QD 投与により、ほぼすべての患者で BTK 阻害率が 90%を超えることが予想され、持続的な阻害が得られると考えたことから、200 mg QD を RP2D として選択したこと

上記の設定で 18001 試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量と設定した。

なお、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項に、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旨の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

18001 試験において、有害事象発現時の本薬の休薬・減量・投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、18001 試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

- 18001 試験は、保守的な設定として、忍容できない Grade 2 の副作用に対しては、必要に応じて治験担当医師の判断で休薬・減量が可能となる設定としていたが、実臨床においては、Grade 2 までの副作用発現時の用量調節の必要性は患者の状態等を考慮し、医師の判断に委ねることが適切と考えたことから、用量調節基準としては Grade 3 以上の副作用発現時に休薬・減量を行う旨を明記することとした。加えて、好中球減少症及び血小板減少症については、既承認の他の BTK 阻害剤の用量調節基準を参考に、症状の有無や持続期間を考慮した休薬・減量基準とした。
- 18001 試験で設定されていた、①有害事象が発現後 28 日以内にベースライン又は Grade 1 以下まで回復しない場合は投与を永続的に中止する旨の規定、及び②本薬を減量した用量で 2 週間以上の忍容性が認められた場合に本薬の用量を減量前の用量レベルまで再増量できる旨の規定については、本薬が造血器悪性腫瘍の診療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等から、添付文書において具体的な基準は設定しなかった。
- 無症候性リンパ球増加症について、18001 試験では当該事象に係る具体的な基準は設定されていなかったが、BTK 阻害剤による治療において一般的に認められる事象であり、治療介入は不要であること等から、無症候性リンパ球増加症が発現した際には用量調節の必要がない旨を添付文書に明記した。
- 無症候性リパーゼ増加について、18001 試験において、臨床的に重大でないと判断された場合は、本薬を休薬せずにモニタリングすることが可能と設定されていたことから、用量調節の必要がない旨を添付文書に明記した。

<用量調節基準>

本薬投与により副作用*が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

- Grade 3 又は 4 の非血液毒性
- 発熱、感染症又はその両方を伴う Grade 3 もしくは 7 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症
- 出血を伴う Grade 3 又は Grade 4 の血小板減少症

発生回数	処置
1 回目	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は投与開始用量で投与再開できる。
2 回目	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 100 mg に減量して投与再開できる。
3 回目	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 50 mg に減量して投与再開できる。
4 回目	中止する。

*：無症候性リンパ球増加症又は無症候性リパーゼ増加が認められた場合は用量調節の必要性はない。
Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

機構は、18001 試験において、無症候性リンパ球増加症又は無症候性リパーゼ増加が認められた患者における用量調節の有無についての説明を求め、申請者は以下のように回答した。

18001 試験の OMTSAS において、リンパ球増加⁹⁷⁾ は 23 例に認められ、うち、用量調節は 20 例⁹⁸⁾ で行われなかった。用量調節を行わずに未回復であった患者は 9/20 例で認められた。また、18001 試験の OMTSAS において、リパーゼ増加⁹⁹⁾ は 26 例に認められ、うち、用量調節は 17 例¹⁰⁰⁾ で行われなかった。用量調節を行わずに未回復であった患者は 5/17 例で認められた。なお、18001 試験において認められたリンパ球増加症及びリパーゼ増加のいずれも、症候性であるか否かは確認できなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、好中球減少症及び血小板減少症、並びに無症候性リンパ球減少及び無症候性リパーゼ増加についてはそれぞれ以下のとおり考える。

- 好中球減少症及び血小板減少症について、18001 試験では症状の有無や持続期間は明確に設定されておらず、本薬の用量調節基準として当該設定が適切であるかどうかは不明と考える。したがって、好中球減少症と血小板減少症については、18001 試験と同様に、症状の有無や持続期間にかかわらず、Grade 3 以上の副作用が発現した場合の規定することが適切であると判断した。
- 無症候性リンパ球増加症及び無症候性リパーゼ増加に対する用量調節の必要がない旨を明記することについて、臨床試験では各事象が症候性か否かは確認されていないことに加え、用量調節を行った患者や用量調節を行わずに未回復であった患者も一定数認められることを踏まえると、当該事象発現時の用量調節の必要性は、患者の状態等を考慮し医師の判断に委ねることが適切と考えることから、用量調節の必要がない旨を明記する必要性は低いと考える。

以上より、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように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>

- Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 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 回目	200 mg
2 回目	100 mg
3 回目	50 mg
4 回目	投与中止

7.R.5 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。

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として、本薬が投与された全例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は、18001 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬投与

⁹⁷⁾ MedDRA PT の「リンパ球数増加」及び「リンパ球増加症」を集計した。

⁹⁸⁾ 1 例で本薬の増量が行われ、2 例は用量調節の有無が不明であった。

⁹⁹⁾ MedDRA PT の「リパーゼ増加」及び「高リパーゼ血症」を集計した。

¹⁰⁰⁾ 8 例で本薬の減量又は休薬が行われ、1 例は用量調節の有無が不明であった。

時に特に注意が必要と考える事象である重篤な感染症、重篤な出血、心房細動・心房粗動及び二次性悪性腫瘍を設定した。

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した事象の 18001 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 85 例及び 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、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性情報について、国内で一定の使用経験のある BTK 阻害剤との間に明確な差異はなく、安全性上の新たな懸念は明確には認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討等を踏まえ、不整脈及び二次性悪性腫瘍を設定することが適切であると判断した。

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べきと考える上記の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。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。なお、該当がない場合は記載を省略する。

7.3.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（18001 試験）

7.3.1.1 第Ⅰ相パート

有害事象は 194/198 例（98.0%）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、140/198 例（70.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 83 例（41.9%）、下痢 53 例（26.8%）、挫傷 47 例（23.7%）、咳嗽 44 例（22.2%）であった。

重篤な有害事象は 79/198 例（39.9%）に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 13 例（6.6%）、COVID-19 肺炎 8 例（4.0%）、白血球増加症及び尿路感染各 5 例（2.5%）、発熱性好中球減少症、敗血症及び COVID-19 各 4 例（2.0%）であった。このうち、肺炎 4 例、発熱性好中球減少症及び白血球増加症各 3 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 13/198 例（6.6%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、COVID-19 2 例（1.0%）であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象は 487/527 例（92.4%）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 283/527 例（53.7%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、下痢 107 例（20.3%）、疲労 108 例（20.5%）、挫傷 91 例（17.3%）であった。

重篤な有害事象は 176/527 例（33.4%）に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 21 例（4.0%）、COVID-19 肺炎 20 例（3.8%）、COVID-19 13 例（2.5%）であった。このうち、肺炎 4 例、COVID-19 肺炎 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 32/527 例 (6.1%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、骨髄異形成症候群及び敗血症各 2 例 (0.4%) であり、本薬との因果関係は否定された。

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 BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL に対する一定の有効性は示され、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。本品目は、BTK の活性部位に非共有結合し、既存の BTK 阻害剤に対して抵抗性となることが知られている耐性変異を有する BTK に対しても阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 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、有効性、製造販売後の検討事項等については、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 6 年 4 月 12 日

申請品目

[販 売 名] ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 30 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.1 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) の主要な有効性解析対象集団 (J-PAS) である、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 56.9 [44.0, 69.2] (37/65 例) であったこと等から、BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬の一定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.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制及び出血であると判断した。

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、本薬の休薬、減量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.3 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「BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 18001 試験の主要な有効性解析対象集団 (J-PAS) には芽球様細胞性 MCL 患者は含まれていないことから、J-PAS に加え、18001 試験の芽球様細胞性 MCL の有効性の結果についても医療現場へ情報提供すべきと考える。
- 効能・効果の「BTK 阻害剤」の記載について、本薬以外の他の BTK 阻害剤であることが明確となるよう、当該記載を「他の BTK 阻害剤」と整備することがより適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に 18001 試験の芽球様細胞性 MCL 患者における本薬の有効性の結果¹⁰¹⁾を記載し、医療現場に情報提供することが適切であると判断した。また、本薬の効能・効果を「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と整備して設定することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 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>

- 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。
- Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

¹⁰¹⁾ 18001 試験の MSAS に含まれる BTK 阻害剤による前治療歴を有する芽球様細胞性 MCL 患者 (15 例) における奏効率 [95%CI] (%) は 46.7 [21.3, 73.4] (7/15 例) であった。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回目	200 mg
2 回目	100 mg
3 回目	50 mg
4 回目	投与中止

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、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は、一部整備した上でこれに従う旨を回答した。

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として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 85 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.5 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、日本人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、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。ただし、本薬の安全性情報について、国内で一定の使用経験のある BTK 阻害剤との間に明確な差異はなく、安全性上の新たな懸念は明確には認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、不整脈及び二次性悪性腫瘍を設定することが適切である。
- 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状況を考慮した上で再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。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を再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。

- 本調査の安全性検討事項として不整脈及び二次性悪性腫瘍を設定する。
- 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状況等を考慮し、それぞれ 45 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 45 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 46 及び表 47 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であると判断した。

表 45 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
- 感染症 - 骨髄抑制 - 出血	- 不整脈 - 二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 46 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
- 市販直後調査 - 使用成績調査	該当なし	市販直後調査による情報提供

表 47 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本薬の安全性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者
観察期間	52 週間
調査予定症例数	45 例
主な調査項目	安全性検討事項：不整脈、二次性悪性腫瘍 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）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
31	21	本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比	本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比
	表 23	AUC_{inf}	AUC_{tau}

(下線部修正)

3. 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

3.1 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。

3.2 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 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験の依頼及び管理に係る業務の一部委託に関する契約の不備

4. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特性生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 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]

本剤は、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、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に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する注意]

1. 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。
2. 本剤投与によりグレード3以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又はグレード1以下に回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

*：グレードは NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

(修正反映版)

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回目	200 mg
2 回目	100 mg
3 回目	50 mg
4 回目	投与中止

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABC-DLBCL	activated B cell subtype diffuse large B-cell lymphoma	活性化 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
B-PLL	B-cell prolymphocytic leukemia	B 細胞性前リンパ球性白血病
BR		ベンダムスチンとリツキシマブとの併用
BRET	bioluminescence resonance energy transfer	生物発光共鳴エネルギー転移
BRK	breast tumor kinase	
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
BTK C481 変異		コドン 481 のアミノ酸であるシステインが他のアミノ酸に置換された BTK
CARD11	caspase recruitment domain family member 11	
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CI	confidence interval	信頼区間
CITCO	6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-carbaldehyde O-(3,4-dichlorobenzyl)oxim	
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ球性白血病
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
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CSF	cerebrospinal	脳脊髄液
CSK	C-terminal Src kinase	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したピルトブルチニブ
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド

略語	英語	日本語
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	糸球体濾過量推定値
ESMO ガイドライン	ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
F	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FYN	tyrosine-protein kinase Fyn	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCL	hairy cell leukemia	有毛細胞白血病
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HTRF	homogeneous time-resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3A ガイドライン		「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」（平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号）
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JZNW 試験		J2N-MC-JZNW 試験
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	dissociation constant	解離定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ
MPE	mean photo effect	光平均作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸

略語	英語	日本語
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluated	評価不能
NHL	non hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app} A \rightarrow B$	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発悪性リンパ腫
PD	progressive disease	病勢進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
Q/F	apparent inter-compartmental clearance of apalutamide	本薬の見かけのコンパートメント間のクリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta QTcF$		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficiency mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
TDAR	T-cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生
TEC	tec protein tyrosine kinase	
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TXK	tyrosine protein kinase	
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _c /F	apparent volume of distribution of central compartment	本薬の見かけの中央コンパートメント分布容積
V _p /F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	本薬の見かけの末梢コンパートメント分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WM	Waldenström's macroglobulinaemia	原発性マクログロブリン血症
YES	Yamaguchi sarcoma viral oncogene homolog	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
18001 試験		LOXO-BTK-18001 試験
20006 試験		LOXO-BTK-20006 試験
20007 試験		LOXO-BTK-20007 試験
20008 試験		LOXO-BTK-20008 試験
20009 試験		LOXO-BTK-20009 試験
20010 試験		LOXO-BTK-20010 試験
20011 試験		LOXO-BTK-20011 試験
20012 試験		LOXO-BTK-20012 試験
20013 試験		LOXO-BTK-20013 試験
20014 試験		LOXO-BTK-20014 試験
20016 試験		LOXO-BTK-20016 試験
20017 試験		LOXO-BTK-20017 試験
20021 試験		LOXO-BTK-20021 試験
21050 試験		LOXO-BTK-21050 試験
申請		製造販売承認申請
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
本薬		ピルトブルチニブ
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）