

審議結果報告書

令和6年11月5日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ブルキンザカプセル80mg
[一般名] ザヌブルチニブ
[申請者名] BeiGene Japan 合同会社
[申請年月日] 令和5年9月25日

[審議結果]

令和6年10月30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] ブルキンザカプセル 80 mg
 [一般名] ザヌブルチニブ
 [申請者] BeiGene Japan 合同会社
 [申請年月日] 令和5年9月25日

令和6年10月10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
41	表 28	奏効率比 [95%CI] *4	奏効率比 [95%CI]
41	表 28	p 値 (非劣性) *2	p 値 (非劣性) *4
41	表 28	*4: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、難治性 (あり、なし)、17p 欠失及び TP53 変異 (あり、なし) 及び地理的地域 (中国、中国以外) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、*5: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、難治性 (あり、なし)、17p 欠失及び TP53 変異 (あり、なし) 及び地理的地域 (中国、中国以外) を層別因子とした CMH 検定により算出、有意水準片側 0.005	*4: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、難治性 (あり、なし)、17p 欠失及び TP53 変異 (あり、なし) 及び地理的地域 (中国、中国以外) を層別因子とした CMH 検定により算出、有意水準片側 0.005
43	表 29	群間差 [95%CI] *2	群間差 [95%CI]
43	表 29	p 値*3	p 値*2
43	表 29	*2: CXCR4 変異 (あり、なし及び不明)、前治療歴の数 (再発又は難治性の患者では 1~3、3 超、全体集団では 0、1~3、3 超) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、*3: CXCR4 変異 (あり、なし及び不明)、前治療歴の数 (再発又は難治性の患者では 1~3、3 超、全体集団では 0、1~3、3 超) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした CMH 検定、有意水準片側 0.025	*2: CXCR4 変異 (あり、なし及び不明)、前治療歴の数 (再発又は難治性の患者では 1~3、3 超、全体集団では 0、1~3、3 超) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした CMH 検定、有意水準片側 0.025

(下線部変更)
 以上

審査報告書の修正表

[販 売 名] ブルキンザカプセル 80 mg
[一 般 名] ザヌブルチニブ
[申 請 者] BeiGene Japan 合同会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 25 日

令和 6 年 10 月 10 日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
19	表 13	雌雄ラットの 26 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4) の結果について同一の記載が重複していたため、重複した記載を削除した	
21	43-44	5.6 その他の毒性試験 5.6.1 局所刺激性試験	5.5 その他の毒性試験 5.8.1 局所刺激性試験
21	48	5.6.2 光安全性試験	5.8.2 光安全性試験
22	1	5.6.3 代謝物に関する評価	5.8.4 代謝物に関する評価
22	9	5.6.4 不純物の安全性評価	5.8.5 不純物の安全性評価
29	31	6.2.2.1 参照	6.2.2.2 参照
31	表 23	比、*2 : 104 試験及び 112 試験では AUC _{inf} 、113 試験では AUC _{24h} 、*3 : 104 試験及び 113 試験の成績 (6.2.3 参照)、*4 :	比*2 : 104 試験及び 112 試験では AUC _{inf} 、113 試験では AUC _{24h} 、*3 : 104 試験及び 113 試験の成績 (6.2.3 参照) *4 :
34	表 24	本薬 160 mg を BID* ¹ 経口投与	本薬 160 mg を BID*経口投与
34	表 24	①パート 1 : 本薬 40~320 mg を QD 又は 160 mg を BID* ² 経口投与 ②パート 2 : 本薬 160 mg を BID* ² 又は 320 mg を QD 経口投与	①パート 1 : 本薬 40~320 mg を QD 又は 160 mg を BID*経口投与 ②パート 2 : 本薬 160 mg を BID*又は 320 mg を QD 経口投与
35	表 24	* <u>1</u> : パート 1 では投与初日のみ本薬 160 mg を単回経口投与、* <u>2</u> : 投与初日のみ本薬 160 mg を単回経口投与	* : パート 1 では投与初日のみ本薬 160 mg を単回経口投与
39	脚注 55)	PFS のハザード比	PFS のハザート比
60	表 36	治験薬の休薬に至った有害事象*	治験薬の休薬に至った有害事象
79	表 55	(214 試験の 7 歳の MZL 患者の本薬との因果関係) なし	(214 試験の 7 歳の MZL 患者の本薬との因果関係) あり
102	16	7.3.4.2 コホート 2	7.3.4.1 コホート 2

(下線部変更)

以上

審査報告書

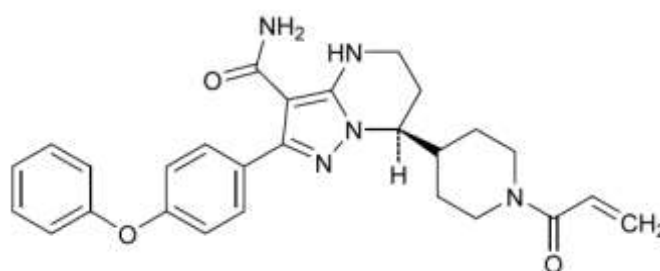
令和 6 年 10 月 10 日

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] ブルキンザカプセル 80 mg
[一 般 名] ザヌブルチニブ
[申 請 者] BeiGene Japan 合同会社
[申 請 年 月 日] 令和 5 年 9 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にザヌブルチニブ 80 mg を含有するカプセル剤
[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： $C_{27}H_{29}N_5O_3$

分子量： 471.55

化学名：

(日 本 名) (7S)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシアミド

(英 名) (7S)-2-(4-Phenoxyphenyl)-7-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-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、本品目の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）及び原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160 mgを1日2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7月2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]	ブルキンザカプセル 80 mg
[一般名]	ザヌブルチニブ
[申請者]	BeiGene Japan 合同会社
[申請年月日]	令和5年9月25日
[剤形・含量]	1カプセル中にザヌブルチニブ 80 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

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

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。

[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	3
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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	23
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	33
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	107
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	107

[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BCRシグナル伝達経路のシグナル伝達分子であり、PLC γ 等の下流エフェクターの活性化を介してNFAT等の重要なシグナル伝達分子の活性化を調整することで、B細胞性腫瘍の生存、増殖等に寄与している(Nat Rev Drug Discov 2013; 12: 229-43、Cancers 2020; 12: 1396等)。

本薬は、中国 BeiGene, Ltd.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、BTKと結合し、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、BeiGene, Ltd.により、B細胞性腫瘍患者を対象とした海外第I/II相試験(AU-003試験)が2014年9月から実施された。

CLL/SLLに関する本薬の臨床開発として、海外において、同社により、①未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外第III相試験(304試験)、及び②再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外第III相試験(305試験)が、それぞれ①2017年10月及び②2018年11月から実施された。

WM/LPLに関する本薬の臨床開発として、海外において、同社により、WM患者を対象とした海外第III相試験(302試験)が2017年1月から実施された。

米国では、302試験を主要な臨床試験成績として、2020年12月に承認申請が行われ、「BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM)」を効能・効果として、2021年8月に承認された。その後、304試験及び305試験を主要な臨床試験成績として、2021年12月に承認申請が行われ、「BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)」を効能・効果として、2023年1月に承認された。

EUでは、302試験を主要な臨床試験成績として、2020年5月に承認申請が行われ、「BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.」を効能・効果として、2021年11月に承認された。その後、304試験及び305試験を主要な臨床試験成績として、2022年1月に承認申請が行われ、「BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)」を効能・効果として、2022年11月に承認された。

なお、2024年4月時点において、本薬は、CLL/SLLに係る効能・効果にて63の国又は地域で、WM/LPLに係る効能・効果にて58の国又は地域で承認されている。

本邦においては、BeiGene, Ltd.により、B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第I/II相試験(111試験)が2020年1月から開始された。

今般、①304試験、305試験及び111試験、並びに②302試験及び111試験を主要な臨床試験成績として、それぞれ①CLL/SLL及び②WM/LPLに係る本薬の承認申請が行われた。

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～灰白色の粉末であり、性状、吸湿性、熱挙動、酸解離定数、分配係数及び溶解性について検討されている。原薬には、少なくとも2種類の結晶形（**■**、**■**）が認められているが、実生産における製造方法では**■**が製造され、安定性試験において室温条件下で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、MS、元素分析、FT-IR、UV-VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、旋光度及び単結晶 X線構造解析により確認されている。原薬は、1つの不斉中心を有し、単一の光学異性体となるよう管理されている。

2.1.2 製造方法

原薬は**■**¹⁾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、実験計画法等に基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
水分含量	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
乾燥減量	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
キラル純度	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
結晶多形	規格及び試験方法
粒度分布	製造方法、規格及び試験方法
微粒子	—*

* : GMP に基づく管理

重要工程として、**■**による**■**²⁾の合成工程、**■**³⁾の合成工程、並びに**■**の**■**工程及び**■**工程が設定されている。また、重要中間体として、**■**、**■**及び**■**が管理されている。

1) **■**
 2) **■**
 3) **■**

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、HPLC）、結晶形（粉末 X 線回折）、純度試験（元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（HPLC）、キラル純度（HPLC）、残留溶媒（GC））、乾燥減量、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量法（HPLC）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	ロットスケール	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	25±2℃	60±5%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）+ファイバードラム	60 カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 80 mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、解砕、混合、解砕、混合、滑沢化、カプセル充填、重量選別、中間製品の包装・試験・表示、最終製品の包装・試験・表示及び保管からなる工程により製造される。

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 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

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
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
重金属	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

重要工程は、■ 工程とされ、■ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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（HPLC、キラル HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、キラル純度（キラル HPLC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）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。また、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：	25±2℃	60±5%RH	ブリスター包装	48 カ月
加速試験	3 ロット	40±2℃	75±5%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、ブリスターパック（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びアルミニウム）に包装し、紙箱に入れて室温保存するとき 48 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXX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 に対する本薬の結合部位（CTD 4.2.1.1-4）

ヒト MCL 由来 Z-138 細胞株を用いて、BTK に対する本薬の結合部位が ELISA 法により検討された。その結果、本薬は BTK の 481 番目のシステイン（C481）と結合することが確認された。

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）

ヒト BTK⁴⁾（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬及び IBR の阻害作用が TR-FRET 法により検討された。その結果、本薬及び IBR の IC₅₀ 値（平均値±標準偏差、n=3）はそれぞれ 0.30±0.06 及び 0.18±0.04 nmol/L であった。

3.1.3 BTK シグナル伝達に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト MCL 由来 Rec-1、Mino 及び Jeko-1 細胞株を用いて、BTK の 223 番目のチロシンの自己リン酸化及び PLCγ2 の 1,217 番目のチロシンのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は BTK の 223 番目のチロシン及び PLCγ2 の 1,217 番目のチロシンのリン酸化を阻害した。

ヒト BL 由来 Ramos 細胞株を用いて、BTK の 223 番目のチロシンのリン酸化に対する本薬の阻害作用が TR-FRET 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 1.8±0.2 nmol/L であった。

⁴⁾ ヒト BTK の 2～659 番目のアミノ酸残基の組換えタンパク

3.1.4 造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3)

23 種類の造血器悪性腫瘍由来細胞株を用いて、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 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各ヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (mmol/L)
Rec-1	MCL	0.36±0.03	Ramos	BL	>10,000
Mino	MCL	3.8±1.8	K562	CML	>10,000
Jeko-1	MCL	20.0	MM1	MM	>3,000
Z-138	MCL	>10,000	RPMI-8226	MM	>10,000
JVM2	MCL	>10,000	U266	MM	>10,000
Maver-1	MCL	>10,000	U937	AML	>10,000
TMD-8	ABC-DLBCL	0.54±0.3	Hut78	CTCL	>10,000
Karpas299	ALCL	>10,000	HPB-ALL	ALL	>10,000
HEL	AML	>10,000	CCRF-CEM	ALL	>10,000
MV4,11	AML	1,054±499.5	Jurkat	ALL	>10,000
Daudi	BL	>10,000	MOLT4	ALL	>3,000
Namalwa	BL	>10,000			

平均値±標準偏差、n=3

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-5, 4.2.1.1-6, 4.2.1.1-7)

Rec-1 細胞株を皮下移植した NOD/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。移植当日を第 1 日目とし、第 3 日目から本薬 2.5、7.5 若しくは 24.9 mg/kg が BID で、又は IBR 14.7 若しくは 48.9 mg/kg が QD で 20 日間経口投与され、第 22 日目に腫瘍体積及び腫瘍重量が測定された。その結果、腫瘍体積及び腫瘍重量は表 6 のとおりであった。

表 6 Rec-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

被験薬	投与量 (mg/kg)	腫瘍体積 (mm ³)	腫瘍重量 (mg)
対照 (0.5%CMC+0.2%Tween 80)		2,981.4±382.2	1,157.8±240.1
本薬	2.5	1,100.4±179.6	302.8±63.6
	7.5	527.1±137.6	174.0±43.2
	24.9	392.3±95.5	90.1±17.9
IBR	14.7	1,526.0±281.0	428.2±128.5
	48.9	959.1±126.4	308.4±53.0

平均値±標準誤差、n=10

Rec-1 細胞株を静脈内移植した NOD/SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の生存期間への影響が検討された。移植当日を第 1 日目とし、第 8 日目から本薬 7.4 若しくは 24.7 mg/kg が BID で、又は IBR 48.9 mg/kg が QD 若しくは BID で 71 日間経口投与され、移植日からの生存期間⁵⁾ が評価された。その結果、生存期間及び ILS⁶⁾ は、表 7 のとおりであった。

⁵⁾ 移植日から死亡又は安楽死までの期間とされた。

⁶⁾ ILS (%) = { (被験薬群の生存期間) - (対照群の生存期間) } / (対照群の生存期間) × 100

表 7 Rec-1 細胞株を静脈内移植した NOD/SCID マウスにおける本薬の生存期間への影響

被験薬	投与量 (mg/kg)	投与回数	生存期間* (日)	ILS (%)
対照 (0.5%CMC+0.2%Tween 80)			58	—
本薬	7.4	BID	70	20.7
	24.7		80	37.9
IBR	48.9	QD	69.5	19.8
		BID	69.5	19.8

* : 中央値、n=10

ヒト ABC-DLBCL 由来 TMD-8 細胞株を皮下移植した NOD/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。移植当日を第 1 日目とし、第 3 日目から本薬 2.4、7.2、24.1 若しくは 48.3 mg/kg が BID で、又は IBR 48.9 mg/kg が QD 若しくは BID で 39 日間経口投与され、第 41 日目に腫瘍体積が測定された。その結果、腫瘍体積は、表 8 のとおりであった。

表 8 TMD-8 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

被験薬	投与量 (mg/kg)	投与回数	n	腫瘍体積 (mm ³)
対照 (0.5%CMC+0.2%Tween 80)			10	2,528±691
本薬	2.4	BID	10	482±192
	7.2		10	347±137
	24.1		9	11±8
	48.3		10	45±15
IBR	48.9	QD	10	297±89
		BID	10	99±27

平均値±標準誤差

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種キナーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-1)

342 種類のキナーゼに対する本薬の阻害作用が、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -ATP の基質へ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 70%以上の阻害作用が認められたキナーゼは BTK に加え、TXK、BRK、BLK、BMX、HER4、MEK2、EGFR、TEC、FGR、ITK、LCK 及び FRK であった。

これらのキナーゼに、BTK の 481 番目のシステインに相当する位置にシステイン残基を持つキナーゼ (JAK3 及び HER2) を加えた計 15 種類のキナーゼに対する本薬と IBR の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び IBR の IC₅₀ 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 IBR の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)				キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	n	本薬	n	IBR		n	本薬	n	IBR
BTK ^{*1}	3	0.30±0.06	3	0.18±0.04	BRK ^{*2}	1	33	1	18
ITK ^{*1}	3	56±12	3	3.0±0.7	HER4 ^{*2}	1	1.58	1	0.25
TEC ^{*1}	3	2.0±0.8	3	0.57±0.18	FGR ^{*2}	1	155	1	1.82
JAK3 ^{*1}	3	580±21	3	10±2	FRK ^{*2}	1	379	1	79
EGFR ^{*1}	3	2.6±1.0	3	0.75±0.14	LCK ^{*2}	1	187	1	2.85
HER2 ^{*1}	3	530±273	3	19±7	TXK ^{*2}	1	2.95	1	2.89
BLK ^{*2}	1	1.13	1	0.23	MEK ^{*3}	1	>10,000	1	3,475
BMX ^{*2}	1	0.62	1	0.50					

平均値±標準偏差、*1 : TR-FRET 法による検討、*2 : $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -ATP の基質への取込み量を指標とした検討、*3 : BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 株を用いて、ERK のリン酸化を指標とした検討

3.2.2 ITK のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-2、CTD 4.2.1.2-3)

ヒト急性 T 細胞性白血病由来の Jurkat 細胞株を用いて、過酸化水素誘導性の PLC γ 1 リン酸化に対する本薬及び IBR の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、PLC γ 1 リン酸化に対する①本薬及び②IBR の IC₅₀ 値 (個別値、n=2) は①3,323 及び 3,631、並びに②74.6 及び 79.2 nmol/L であった。

ヒト CTCL 由来 Hut78 細胞株を用いて、HEK293/OS8V 細胞株との混合により誘導される IL-2 産生に対する本薬及び IBR の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、IL-2 産生に対する本薬及び IBR の IC₅₀ 値 (n=1) はそれぞれ 2,536 及び 259.7 nmol/L であった。

CD16 及び FcR γ 鎖を過剰発現させたヒト末梢血単核球由来 NK92MI/CD16V 細胞株をエフェクター細胞として、また、Mino 細胞株をターゲット細胞としてそれぞれ用いて、①RIT 誘導性の IFN- γ 産生に対する本薬及び IBR の阻害作用が ELISA 法により、また、②細胞傷害活性に対する阻害作用が乳酸脱水素酵素活性を指標に検討された。その結果、①培養液中の IFN- γ 濃度は、表 10 のとおりであった。また、②細胞傷害活性に対する本薬及び IBR の IC₅₀ 値は、それぞれ 25 及び 0.85 μ mol/L であった。

表 10 RIT 誘導性の IFN- γ 産生に対する本薬及び IBR の影響

被験薬	被験薬の濃度 (μ mol/L)	培養液中の IFN- γ 濃度 (ng/L)
対照	(0.1% DMSO)	2,820 \pm 112
本薬	0.01	2,491 \pm 42
	0.1	2,251 \pm 101
	1	1,904 \pm 71
	10	440 \pm 8
IBR	0.01	2,204 \pm 63
	0.1	1,849 \pm 251
	1	519 \pm 43
	10	—

中央値 \pm 標準偏差、—：定量限界未満、n=3

3.2.3 EGFR のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-2)

ヒト皮膚扁平上皮癌由来の A431 細胞株を用いて、EGFR の 1,068 番目のチロシンのリン酸化に対する本薬及び IBR の阻害作用が TR-FRET 法により、細胞増殖に対する阻害作用が生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、EGFR の 1,068 番目のチロシンのリン酸化に対する①本薬及び②IBR の IC₅₀ 値 (個別値、n=2) は①571 及び 640、並びに②74 及び 128 nmol/L、細胞増殖に対する①本薬及び②IBR の IC₅₀ 値 (個別値、n=2) は①2,781 及び 3,638、並びに②252 及び 394 nmol/L であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (20 例/群) に本薬 30、100 又は 300 mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び行動に対する本薬の影響が、FOB 法により検討された。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 4.2.1.3-2)

hERG チャネルを安定発現させた CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 30 μ mol/L の影響が検討された。その結果、本薬 1、3、10 及び 30 μ mol/L による hERG カリウム電流

の阻害率（平均値±標準偏差、n=4）は、それぞれ 10.23±4.67%、26.39±10.05%、51.63±10.74%及び76.77±7.23%であり、IC₅₀値は9.11 µmol/Lであった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

イヌ (8例) に本薬 10、30、100 mg/kg が順次単回投与され、心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び脈圧) 及び心電図 (PR、RR、QRS、QT 間隔及び QTc) 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。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

Sprague Dawley ラット (10例/群) に本薬 30、100 又は 300 mg/kg が単回経口投与され、呼吸機能 (1回換気量、呼吸数、分時換気量) 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 CLL/SLL 及び WM/LPL に対する有効性について、以下のように説明している。

BCR シグナル伝達経路の活性化は、B 細胞性腫瘍の生存、増殖等に関与することが報告されている。BTK は BCR シグナル伝達経路のシグナル伝達分子であり、PLCγ 等の下流エフェクターの活性化を介して NFAT 等の重要なシグナル伝達分子の活性化を調整することで、B 細胞性腫瘍の生存、増殖等に寄与している (Nat Rev Drug Discov 2013; 12: 229-43、Cancers 2020; 12: 1396 等)。

本薬は BTK の 481 番目のシステインと共有結合し (3.1.1 参照)、BTK のキナーゼ活性を阻害すること (3.1.2 参照) 等により、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

ヒト CLL/SLL 及び WM/LPL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序に加えて、BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化している MCL 及び ABC-DLBCL 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.4 参照) 等を考慮すると、B 細胞性腫瘍である CLL/SLL 及び WM/LPL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で既承認の BTK 阻害剤 (IBR、Aca、チラブルチニブ及びピルトブルチニブ) との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬、IBR、Aca 及びチラブルチニブは、いずれも BTK に共有結合することで、BTK のキナーゼ活性を阻害する点で同一である。一方、ピルトブルチニブは、BTK と非共有結合することで、本薬を含む共有結合型の BTK 阻害剤に抵抗性となった 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 BTK に対しても阻害活性を示す (Blood 2023; 142: 62-72)。

また、本薬、Aca 及びチラブルチニブは、IBR と比較して BTK 以外のキナーゼ (EGFR、JAK3、TEC、ITK 等) に対する阻害活性が低く (3.2.1 参照、Blood 2020, 136: 51-52、PLoS One 2023; 18: e0282166 等)、ITK が寄与する抗体依存性細胞傷害活性について検討した結果、本薬は IBR と比較して、RIT 誘導性の

IFN- γ 産生阻害作用及び細胞傷害活性阻害作用が低かった (3.2.2 参照)。さらに、本薬を含む共有結合型の BTK 阻害剤 (IBR、Aca 及びチラブルチニブ) に対する耐性変異として、C481 変異、L528W 変異等の BTK 変異、及び *PLCG2* の変異が報告されており (N Engl J Med 2014; 370: 2352-4、Blood Adv 2017; 1: 715-27)、本薬では、これらの変異に加えて、*TP53*、*EGR2*、*NOTCH1* 及び *SF3B1* の遺伝子変異が耐性獲得に関与することが示唆されている (Blood 2022; 140: 6985-7、Blood 2022; 140: 9269-71)。

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 Aca 及びチラブルチニブとの薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、安全性の予測や適切な患者選択といった観点から有益な情報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、イヌ等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。

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: 1 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: 163 ng Eq./g)。

4.1 吸収

4.1.1 単回及び反復投与

雌雄イヌに本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与、本薬 2.5 及び 25 mg/kg を単回経口投与、並びに 7.5 mg/kg を QD で 7 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 PK パラメータに明確な性差は認められなかった。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。反復投与に伴う本薬の曝露量の明確な増加は認められなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回静脈内若しくは経口投与又は 7 日間反復経口投与)

投与経路	測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{inf} (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	1	2	—	—	—	—	1,484±308	1,447±354	1.1±0.4	0.83±0.09
経口	1	2.5	418±99	380±62	0.5±0	0.42±0.14	813±56	821±167	1.4±0.5	1.5±0.9
		7.5	1,251±278	934±308	0.42±0.14	0.67±0.29	2,734±519	2,580±623	2.4±0.3	2.3±0.8
		25	3,051±393	3,068±438	0.42±0.14	0.58±0.38	7,981±350	8,666±1,728	3.9±1.2	2.4±0.3
	7	7.5	986±216	962±213	0.58±0.38	0.42±0.14	2,442±327	2,411±538	2.8±2.3	2.1±0.7

平均値±標準偏差、n=3、—: 算出せず

4.1.2 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて本薬の膜透過性が検討された。本薬 0.5~10 $\mu\text{mol/L}$ の P_{app A→B} は 18.3~21.1×10⁻⁶ 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_{app A→B} は 26.6×10⁻⁶ 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

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 30 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、有色ラット及びアルビノラットにおいて、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 0.5 時間後までに最高値を示した。雄性有色ラット及び雄性アルビノラットにおいて、①小腸、②盲腸内容物、③大腸内容物、④小腸内容物、⑤胃内容物及び⑥肝臓における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①389 及び 157、②1,552 及び 299、③87.0 及び 434、④1,543 及び 1,578、⑤1,459 及び 488、並びに⑥78.5 及び 66.8 $\mu\text{g Eq./g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（それぞれ 2.95 及び 2.37 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。有色ラットの皮膚における放射能の組織分布は、アルビノラットと同様であったことから、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合しないと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（0.5～15 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 8 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、マウス、ラット、イヌ、サル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 94.6～95.2%、94.7～97.9%、93.1～93.6%、92.6～94.7% 及び 93.5～95.0% であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬（0.3～30 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C 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血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.766～1.39、0.724～0.793 及び 0.747～0.835 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催奇形性が認められていること（5.5 参照）等から、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*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 60 分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、いずれの動物種及びヒトにおいても主に M5（水酸化体）、M6（水酸化及び *N*-脱アルキル化体）及び M10（水酸化及び酸化的脱アミノ化体）が検出された。その他、マウス及びサルにおいて主に M8（酸化的脱アミノ化体）及び M9（水酸化体）が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素について、以下の検討が行われた。当該検討結果に基づき、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、「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.1 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。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤⁷⁾ 及び NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、CYP3A 阻害剤存在下において本薬の代謝は阻害された一方で、検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下において本薬の代謝は阻害されなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 存在下において 24.9% であり、検討された他の CYP 分子種存在下において 78.1% 以上であった。
- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) と本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を、UDPGA 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、検討されたいずれの UGT 分子種存在下においても 99.0% 以上であった。

4.3.2 *in vivo*

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 24 時間後までの血漿中には、主に①未変化体及び②M5 が認められた (血漿中総放射能の $\text{AUC}_{24\text{h}}$ に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ①45.65 及び 65.71% 並びに②14.49 及び 13.83%)。
- 投与 168 時間後までの尿中には、主に①M6 及び②M5 が認められた (投与放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ①0.43 及び 0.45% 並びに②0.23 及び 0.44%)。
- 投与 168 時間後までの糞中には、主に①M5、②M6 及び③未変化体が認められた (投与放射能に対する割合は、雄及び雌でそれぞれ①37.12 及び 41.2%、②6.37 及び 5.44% 及び③6.04 及び 6.28%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未施術の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの雌雄ラットにおける放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 2.05 及び 95.83% 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 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの雌雄ラットにおける放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 1.88、57.28 及び 39.55% 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。本薬の物理化学的性質 (pKa 値 : 3.3、logP 値 : 4.2 及びヒト血漿タンパク結合率 (4.2.2 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。

⁷⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれ α -ナフトフラボン、クロピドグレル、モンテルカスト、スルファフェナゾール、ヌートカトン、キニジン及びケトコナゾールが用いられた。

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定常状態における本薬の C_{max} ($0.042 \mu\text{mol/L}$ ⁸⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C8、2C9、2C19 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 CYP2C9、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 薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質⁹⁾ 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 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 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 121、121、4.03、5.69、7.58、72.9 及び $14.3 \mu\text{mol/L}$ ¹⁰⁾ であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) 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¹¹⁾ 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、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 ($0.3 \sim 30 \mu\text{mol/L}$) 存在下で 2 又は 3 日間インキュベートし、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬による CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれの陽性対照¹²⁾ の最大 94、188、158 及び 148% であった。また、本薬は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性に対して、それぞれの陽性対照¹²⁾ の最大 52、56、35、46 及び最大 57% の誘導作用を示した。一方、CYP1A2 の mRNA 発現量に増加は認められず、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定常状態における本薬の C_{max} ($0.042 \mu\text{mol/L}$) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の誘導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 CYP2C9、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 薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

⁸⁾ 海外第 I / II 相試験試験 (AU-003 試験) において、B 細胞性腫瘍患者に本薬 160 mg を BID 投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (344 ng/mL) (6.2.2.1 参照)

⁹⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、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 の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁰⁾ CYP3A に対する IC_{50} 値は CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の値。なお、テストステロンを用いた際の IC_{50} 値は $60.6 \mu\text{mol/L}$ であった。

¹¹⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びミダゾラムが用いられた。

¹²⁾ CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の陽性対照としてリファンピシン ($25 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。また、CYP2B6 の陽性対照としてフェノバルビタール ($1,000 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

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 の基質であることが示された。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (①Elacridar (4 $\mu\text{mol/L}$) 及び②LY335979 (2 $\mu\text{mol/L}$)) 存在下並びに③非存在下において、それぞれ①0.88 及び②1.5 並びに③2.1 であった。
- ヒト BCRP 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、BCRP を介した本薬 (0.1~5 $\mu\text{mol/L}$) 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。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 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、各トランスポーターを介した本薬 (0.1~5 $\mu\text{mol/L}$) 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。

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) 及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (0.042 $\mu\text{mol/L}$) 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 薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp の基質 (ジゴキシシン (10 $\mu\text{mol/L}$)) の輸送に対する本薬 (0.5~10 $\mu\text{mol/L}$) 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、本薬 0.5 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ における P-gp の基質の efflux ratio は、それぞれ 31 及び 17 であった。
- ヒト BCRP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BCRP の基質 (Lucifer yellow (0.1~25 $\mu\text{mol/L}$)) の輸送に対する本薬 (0.05~5 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、検討された濃度範囲で本薬は BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかったものの、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 (1,356 $\mu\text{mol/L}$) を考慮すると、消化管の BCRP を阻害する可能性はある。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹³⁾ の輸送に対する本薬 (0.05~5 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

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。

¹³⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてエストラジオール-17 β -グルクロニド (20 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。また、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれメトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$)、*p*-アミノ馬尿酸 (20 $\mu\text{mol/L}$) 及びエストロン-3-硫酸 (20 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

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 P-gp 阻害剤を併用した際に薬物動態学的相互作用が生じることが示唆された (4.5.3 参照)。しかしながら、下記の点を考慮すると、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。

- 海外第Ⅲ相試験 (302 試験、304 試験及び 305 試験) において、本薬と P-gp 阻害剤が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

また、*in vitro* 試験の結果から、臨床使用時において、本薬による CYP2C8 の阻害並びに CYP2B6 及び 2C8 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じることが示唆された (4.5.1 及び 4.5.2 参照)。しかしながら、PBPK モデルによる検討結果¹⁴⁾ 等から、本薬と CYP2C8 及び 2B6 基質との併用による有効性及び安全性の特段の懸念は示唆されていないこと等を考慮すると、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2B6 及び CYP2C8 の阻害又は誘導、P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する *in vitro* 試験の結果は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該試験の結果については、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、引き続き関連する情報を収集し、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

本薬の経口経路におけるラット及びイヌを用いた単回投与試験により概略の致死量及び急性毒性が評価され (表 12)、ラット及びイヌにおける概略の致死量はいずれも 1,000 mg/kg 超と判断された。主な急性症状としてイヌで嘔吐が認められた。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見*2	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	0*1、250、500、1,000	なし	>1,000	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	100、300、1,000	≥100 : 嘔吐*2	>1,000	4.2.3.1-2

*1 : 0.5%メチルセルロース水溶液、*2 : 急性毒性及び急性毒性に関連した所見

¹⁴⁾ CYP2B6 : ブプロピオン (CYP2B6 基質) に対する本薬併用/非併用時の PK パラメータ (①C_{max} 及び②AUC_{24h}) の幾何平均値の比は①0.96 及び②0.96 (感度解析として Ind_{max} を 10 倍にした場合は①0.86 及び②0.90、Ind₅₀ を 1/10 倍にした場合は①0.95 及び②0.93) と推定された。CYP2C8 : ロシグリタゾン (CYP2C8 基質) に対する本薬併用/非併用時の PK パラメータ (同上) の幾何平均値の比は①1.00 及び②1.00 (感度解析として K_i を 1/10 倍にした場合は①1.01 及び②1.01) と推定された。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 28 日間、13 及び 26 週間反復経口投与毒性試験並びにイヌを用いた 13 及び 39 週間反復経口投与毒性試験が実施された (表 13)。

ラットにおける主な毒性所見として、一般状態悪化に伴う死亡例、胃・小腸粘膜の変性・壊死、消化管粘膜固有層の出血・炎症性細胞浸潤、大腸・直腸リンパ濾胞壊死、皮膚のびらん/潰瘍と関連する炎症反応が認められた。また、BTK 阻害に関連した異常所見 (J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38) として、血中 B 細胞数低値、白血球系パラメータ高値、リンパ節・脾臓・胸腺リンパ濾胞細胞枯渇、及び脾臓の腺房変性・間質線維化・出血・炎症性変化・脾島線維化・出血が認められた。なお、その他の異常所見として、赤血球系パラメータ低値と関連する造血亢進、血液生化学¹⁵⁾・尿検査パラメータ¹⁶⁾変動、骨格筋の変性・単核細胞浸潤、甲状腺濾胞細胞のびまん性肥大及び子宮無活動が認められたものの、所見の程度及び関連する病理組織所見が認められないこと、並びに皮膚の炎症反応に無関係の好中球数の増加はストレスによる二次的な変化 (Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614) と考えられ、毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

また、ラットへの反復投与で低用量から認められた脾臓の毒性所見について、BTK 阻害作用に基づくラットにおける自然発生性病変の増悪に起因する可能性が高いこと (J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38、Toxicol Pathol 2018; 46: 460-72) 等から、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。

イヌにおける主な異常所見として、脾臓・リンパ節・GALT リンパ濾胞のリンパ球枯渇が認められ、BTK 阻害に関連した変化 (J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38) と判断された。なお、その他の異常所見として、糞便異常、赤血球系パラメータ低値と関連する造血亢進・リンパ節における赤血球貪食像、白血球パラメータの高値、その他の血液¹⁷⁾・血液生化学¹⁸⁾・器官重量¹⁹⁾パラメータ異常が認められたものの、所見の程度、関連する病理組織所見が認められないこと、並びに好中球増加はストレスによる二次的な変化 (Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614) と考えられ、毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 300 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与時の投与 26 週目における本薬の AUC_{0-24h} は 52,100 ng・h/mL (雄) 及び 87,300 ng・h/mL (雌) であり、臨床曝露量 (AUC_{0-24h})²⁰⁾ の約 25 倍 (雄) 及び約 42 倍であった。また、イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 100 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与時の投与 26 週目における本薬の AUC_{0-24h} は 41,500 ng・h/mL (雄) 及び 36,900 ng・h/mL (雌) であり、臨床曝露量の約 20 倍 (雄) 及び約 18 倍 (雌) であった。

¹⁵⁾ カリウム・クレアチニンキナーゼ・LDH・アルブミン・グロブリン・A/G 低値、ALT・総コレステロール高値

¹⁶⁾ ビリルビン・タンパク・ウロビリノーゲン・グルコース・潜血高値、尿素窒素低値、混濁尿

¹⁷⁾ フィブリノーゲン・APTT 高値

¹⁸⁾ 尿素窒素・クレアチニン・A/G 比・アルブミン・タンパク、ビリルビン・カリウム・無機リン・カルシウム・グルコース・コレステロール低値、AST 高値

¹⁹⁾ 前立腺・卵巣・子宮重量低値

²⁰⁾ 海外第 I / II 相試験試験 (AU-003 試験) において、B 細胞性腫瘍患者に本薬 160 mg を BID で経口投与した際の定常状態における本薬の AUC_{0-24h} (2,099 ng・h/mL) (6.2.2.1 参照)

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 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	28日間 + 回復28日間	0*1、50、150、500	<p>≥50：血中カリウム低値、脾臓髄外造血増加（雌雄）、尿中赤血球、脾臓小葉萎縮・腺房細胞空胞化*2・脾島線維化・出血・脾島周囲フィブリン沈着、脾臓間質線維化・出血・フィブリン沈着*2・色素性マクロファージ・混合性細胞炎症・単核細胞浸潤（雄）、鼻・口唇及び/又は眼瞼周囲の痲痺/腫脹、白血球数・好中球数高値（雌）</p> <p>≥150：大腸粘膜固有層混合性細胞浸潤（雌雄）、血中 ALT 高値、尿潜血（雄）、鼻部皮膚限局性痲痺・表皮混合性細胞炎症（雌）</p> <p>500：軟便、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・赤血球分布幅低値、網状赤血球数高値、血中アルブミン・A/G 比低値、脾臓腫大、肝臓・脾臓重量高値、口唇腫脹・限局性痲痺・限局性/多巣性漿液性滲出液・表皮混合細胞炎症、鼻部皮膚限局性痲痺・表皮多巣性/限局性びらん/潰瘍・限局性/多巣性漿液性滲出液、脾臓うっ血（雌雄）、流涎、鼻・口・口唇及び/又は眼瞼周囲の痲痺/腫脹、体重低値、白血球数・好中球数高値、尿中ビリルビン・タンパク高値、脾臓多巣性暗赤色化、前立腺・精巣上体重量低値、鼻部皮膚限局性痲痺・表皮混合細胞炎症、前立腺上皮萎縮・分泌物減少（雄）、血中 ALT 高値、尿潜血、卵巣・子宮・胸腺重量低値、副腎重量高値、脾臓うっ血・リンパ濾胞細胞枯渇、子宮無活動（雌）</p> <p>回復性あり</p>	—*10	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	13週間 + 回復28日間	0*1、30、100、300	<p>≥30：血中カリウム・クレアチニンキナーゼ・LDH 低値、脾臓脾島多巣性/限局性線維化・出血、脾臓間質・脾島色素性マクロファージ・間質混合性細胞浸潤*3・間質・脾島多巣性/限局性単核細胞浸潤（雌雄）、尿中タンパク高値、脾臓小葉萎縮、脾臓間質多巣性/限局性線維化、脾臓脾島多巣性/限局性フィブリン沈着*4、脾臓間質多巣性/限局性出血（雄）、鼻・口唇及び/又は眼瞼周囲の痲痺/腫脹（雌）</p> <p>≥100：血中尿素窒素低値、肺泡マクロファージ増加（雌雄）、体重低値（雄）、摂餌量低値、白血球数・好中球数・単球数・好酸球数高値、尿中タンパク高値、脾臓間質多巣性/限局性出血、脾臓脾島多巣性/限局性フィブリン沈着、鼻皮膚多巣性/限局性混合細胞浸潤（雌）</p> <p>300：血中 ALT 高値、副腎重量高値（雌雄）、鼻・口・口唇及び/又は眼瞼周囲の痲痺/腫脹、好中球数高値、尿中潜血・赤血球、副腎皮質びまん性肥大（雄）、血中総 T 細胞数・ヘルパー T 細胞数高値、血中 B 細胞数低値、血中総タンパク・アルブミン・グロブリン低値、尿中ビリルビン高値、心臓・肝臓・脾臓・胸腺重量高値、鼻皮膚多巣性/限局性好中球滲出液（雌）</p> <p>回復性あり</p>	300	4.2.3.2-3

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	26週間 + 回復 6週間	0*1、30、 100、 300、 1,000	<p>死亡例 1,000*5 : 5/10 (雄)、7/10 (雌) 冷感、円背、痩せ、活動性低下、無気力、異常歩行、被毛粗造、軟・褐色便、赤/褐色鼻汁、赤/褐色/黒色眼脂、肛門性器部の被毛汚れ、体重・摂餌量減少、胃粘膜多巣性隆起・暗赤色化、胸腺小型化、副腎・脾臓腫大、胃腺胃限局性/多巣性粘膜壊死、胃前胃限局性/多巣性潰瘍・粘膜下層限局性/多巣性好中球浸潤、十二指腸多巣性/びまん性絨毛萎縮・粘膜多巣性びらん及び壊死・粘膜固有層限局性出血及び限局性/多巣性好中球浸潤、回腸絨毛びまん性萎縮、盲腸リンパ濾胞壊死・粘膜固有層びまん性混合性細胞浸潤、直腸リンパ濾胞壊死、顎下・腸間膜リンパ節・脾臓・胸腺リンパ濾胞細胞枯渇、脾臓組織球浸潤、胸腺リンパ濾胞壊死、骨髄ミエロイド系細胞増生、副腎束状帯びまん性肥大</p> <p>生存例 ≥30 : 赤/褐色被毛粗造、血中総タンパク・グロブリン・カリウム・クレアチニンキナーゼ低値、血中 A/G 比高値、混濁尿*6、脾臓小葉萎縮*7、脾臓脾島多巣性/限局性線維化、脾臓間質多巣性/限局性出血*8、脾臓間質・脾島*8色素性マクロファージ、脾臓間質*9・脾島多巣性/限局性単核細胞浸潤 (雌雄)、赤/褐色/黒色眼脂、体重・体重増加量低値、尿中グルコース高値、尿潜血高値、脾臓間質多巣性/限局性線維化 (雄)、流涎、赤色/茶色/褐色鼻汁、白血球数・好中球数・単球数・好酸球数高値、血中総コレステロール高値、脾臓脾島限局性/多巣性出血、副腎皮質血管拡張、骨格筋限局性/多巣性筋線維変性・単核細胞浸潤 (雌) ≥100 : 流涎 (雄)、鼻周囲赤色/茶色物質、口腔周囲赤色/茶色物質、血中 ALT 高値、甲状腺重量高値 (雌) 300 : 軟・褐色便、血中トリグリセリド低値、尿中ウロビリノーゲン高値、副腎重量高値 (雌雄)、白血球数・好中球数・単球数・好酸球数高値、血中 ALT 高値、骨格筋限局性/多巣性筋線維変性・単核細胞浸潤 (雄)、赤色/茶色/褐色鼻汁、赤/褐色/黒色眼脂、尿潜血高値、甲状腺濾胞細胞びまん性肥大 (雌) 100 : 脾臓脾島限局性/多巣性出血 (雄)、脾臓多巣性フィブリン沈着 (雌) 30 : 脾臓間質限局性フィブリン沈着</p>	300	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	28日間 + 回復 28日間	0*1、10、 30、100	<p>≥10 : 脾臓リンパ濾胞リンパ球枯渇 (雌雄) ≥30 : フィブリンノーゲン高値 (雌雄)、嘔吐 (雄) 100 : 摂餌量低値 (雄)、嘔吐 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	100	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	13週間 + 回復 28日間	0*1、10、 30、100	<p>≥10 : 軟便/水様便/粘液便*11、白血球数・好中球数・単球数高値、APTT 高値*12、尿素窒素・クレアチニン低値、脾臓リンパ濾胞リンパ球枯渇 (雌雄)、体重低値、フィブリンノーゲン高値、血中 A/G 比低値、顎下腺リンパ節濾胞リンパ球枯渇 (雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、血中アルブミン・ビリルビン・カリウム低値 (雌) ≥30 : 好塩基球数低値 (雌雄)、血中アルブミン・ビリルビン・無機リン低値 (雄)、腸間膜・顎下腺リンパ節リンパ濾胞リンパ球枯渇 (雌) 100 : 血中総タンパク・カルシウム低値 (雌雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、血中カリウム低値、腸間膜リンパ節リンパ濾胞リンパ球枯渇 (雄)、フィブリンノーゲン高値、血中 A/G 比低値 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	100	4.2.3.2-7

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	39 週間 + 回復 6 週間	0*1、10、30、100	<p>≥10: 流涎*6、軟便/水様便/粘液便、皮膚脱毛・痲疲・赤色化・腫脹・発疹、体重低値、顎下リンパ節*9・腸間膜リンパ節赤血球貪食 (雌雄)、血中総コレステロール低値、前立腺重量低値 (雄)、被毛粗剛、赤血球数・ヘモグロビン低値、血小板数高値、平均血小板容積低値、血中尿素窒素低値、卵巣・子宮重量低値、回腸 GALT リンパ濾胞リンパ球枯渇 (雌)</p> <p>≥30: 皮膚肥厚、単球数高値、血中総タンパク・アルブミン低値 (雌雄)、被毛粗剛、血小板数高値、フィブリノーゲン高値、血中 AST 高値、血中尿素窒素・カルシウム・A/G 比低値、回腸 GALT リンパ濾胞リンパ球枯渇 (雄)、白血球数高値、血中総コレステロール低値、卵巣・子宮無活動 (雌)</p> <p>100: ヘマトクリット低値 (雌雄)、白血球数・好中球高値、平均血小板容積低値、血中総ビリルビン・グルコース低値 (雄)、赤血球数・ヘモグロビン低値、血中 AST 高値、血中カルシウム・A/G 比低値 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	100	4.2.3.2-8

*1: 0.5%メチルセルロース水溶液、*2: 500 mg/kg/日を除く、*4: 100 mg/kg/日を除く、*3: 300 mg/kg/日を除く、*5: 途中死亡及び瀕死期屠殺が認められ、投与 8 日 (雌) 及び 9 日 (雄) に生存全例を屠殺、*6: 100 mg/kg/日雌を除く、*7: 30 mg/kg/日雌及び 300 mg/kg/日雄を除く、*8: 300 mg/kg/日雄を除く、*9: 30 mg/kg/日雄を除く、*10: 無毒性量は求められていない、*11: 30 mg/kg/日を除く、*12: 30 mg/kg/日雌を除く

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)、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 14)。CHO 細胞を用いた染色体異常試験の非代謝活性化及び代謝活性化下 3 時間処理で核内倍加の陽性が認められたものの、ラットを用いた小核試験では陰性であったこと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
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{*1} 、100、250、500、1,000、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
	染色体 異常試験	CHO 細胞 (CHO-WBL)	S9- (3 時間)	0 ^{*1} 、10、20、60、80 µg/mL	核内倍加 陽性	4.2.3.3.1-3
			S9+ (3 時間)	0 ^{*1} 、10、20、50、60 µg/mL	核内倍加 陽性	
			S9- (22 時間)	0 ^{*1} 、5、10、30 µg/mL	陰性	
in vivo	小核 試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)、 単回、強制経口、骨 髄	/	0 ^{*2} 、500、1,000、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2-4

*1：DMSO、*2：0.5%メチルセルロース水溶液

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、がん原試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた授受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 15）。

ラットを用いた授受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌雄で軟便及び鼻周囲物質、雄で精子形態率の異常が認められたものの、軟便及び鼻周囲物質は関連する毒性所見が認められないこと、精子形態異常の発生状況から、毒性学的意義は低いと判断された。

胚・胎児発生に関する試験では、主な胚・胎児発生への毒性所見として、ラットで内臓奇形が臨床曝露量未満から認められた。ウサギでは着床後胚損失率及び流産発生頻度の上昇が認められたものの、着床後胚損失率は試験施設の背景値範囲内であること、流産発生頻度は試験施設の背景値を超えたものの用量反応関係がないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物の生殖能に対する影響は認められなかった。F₁ 出生児に対する影響として、眼球突出、角膜障害と関連する白内障及び網膜出血等の眼毒性が臨床曝露量未満から認められた。

上記の試験成績を踏まえ、①妊娠可能な女性及び男性については本薬投与中及び投与終了後 1 週間²¹⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨、②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を注意喚起する、と申請者は説明している。

²¹⁾ 「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）及び本薬の生殖発生毒性を踏まえ、本薬のヒトでの血漿中半減期（幾何平均値：2.73 時間）（6.2.2.1 参照）を考慮して 1 週間と設定された。

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 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	雄: 交配4週前～剖検前日 (1回/日) 雌: 交配2週前～妊娠7日 (1回/日)	0*1、30、100、300	雄 300: 軟便、鼻周囲物質、精子異常形態率高値 雌 300: 軟便、鼻周囲物質	親動物 (一般毒性) : 300 親動物 (受胎能) : 300 初期胚発生: 300	4.2.3.5.1-1
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	強制経口	妊娠6日～17日 (1回/日) 帝王切開: 妊娠20日	0*1、30、75、150	母動物 150: 摂餌量低値 胚・胎児 ≥30: 二腔心*2又は三腔心*2発生頻度高値	母動物 (一般毒性) : -*3 胚・胎児発生: -*3	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠6日～18日 (1回/日) 帝王切開: 妊娠29日	0*1、30、70、150	母動物 ≥30: 摂餌量低値*4 150: 体重低値*4 30・70: 糞便量減少*5、流産発生頻度上昇 胚・胎児 150: 着床後胚損失率高値	母動物 (一般毒性) : 150 胚・胎児発生: 150	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Sprague Dawley)	強制経口	妊娠6日～分娩後21日 (1回/日)	0*1、30、75、150	母動物 ≥75: 流涎、口唇腫脹、鼻周囲赤/茶色物質 150: 摂餌量低値*4 胚・胎児 なし 出生児 ≥30: 眼球突出、眼腫大、散瞳剤への反応欠如・不完全反応、白内障、角膜混濁、眼球突出・腫大、眼底不明瞭*6/眼内構造不明、角膜新生血管*6 ≥75: 体重増加量低値 150: 眼球小型/大型化、水晶体脱臼、角膜色素沈着、網膜出血	母動物 (一般毒性) : 150 生殖能: 150 次世代発生: 150*7	4.2.3.5.3-1

*1: 0.5%メチルセルロース水溶液、*2: 奇形所見、*3: 無毒性量は求められていない、*4: 一過性的変化であり毒性学的意義は低いと判断、*5: 摂餌量減少に関連した変化、*6: 75 mg/kg/日除く、*7: 眼障害を除く無毒性量

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

ラットを用いた26週間 (CTD 4.2.3.2-4) 及びイヌを用いた39週間 (CTD 4.2.3.2-8) 反復投与毒性試験において、消化管での刺激性を示唆する所見は認められなかった (表 13)。

5.6.2 光安全性試験

本薬は、290～320 nm の UVB 領域に光吸収性を示し、モル吸光係数は $1,000\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ を超えるが、以下の理由から、本薬の光毒性の懸念は低い、と申請者は説明している。

- UVB の表皮の透過は僅かであり、全身曝露経路の医薬品では皮膚毒性の懸念は低いと考えること
- 400 nm 未満の波長は角膜、水晶体及び硝子体への光透過は限られ、成人の網膜に達する可能性は低く、また、反復投与毒性試験において眼毒性は認められていないこと

5.6.3 代謝物に関する評価

ヒトマスバランス試験（6.2.2.2 参照）において、本薬に関連するすべての物質の曝露量の 10% を超える代謝物としてアクリル酸が同定され、総放射能の AUC の約 48.14% を占めた。米国環境保護庁によるアクリル酸のヒトにおけるリスク評価の結果、アクリル酸をヒトが長期間に当たり経口摂取可能な許容量は 0.5 mg/kg/日と示されている²²⁾。ヒトマスバランス試験の成績から、本薬 320 mg/日をヒトへ投与したときのアクリル酸の推定曝露量は 0.02 mg/kg/日に相当し、安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

5.6.4 不純物の安全性評価

原薬及び/又は製剤中に特定された不純物について、定量的構造活性相関（QSAR）モデル及び簡易 Ames 試験を用いて潜在的な変異原性が評価された（CTD4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2）。その結果、いずれの不純物についても変異原性は認められなかった。

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 全身毒性

5.R.1.1 免疫系への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、易感染性を示唆する所見は認められていないものの、血中 B 細胞及びリンパ組織におけるリンパ球減少を示した（5.2 参照）ことから、本薬は潜在的に免疫抑制作用に関連した易感染性リスクを有する可能性があると考えられる。本薬の免疫抑制に関連した易感染性に関するヒトでの安全性については、臨床試験における感染症に関連する有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3.5 感染症」の項で議論する。

5.R.1.2 皮膚への影響について

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で認められた皮膚毒性（5.2 参照）について、BTK 阻害剤である IBR においてもラットを用いた反復投与毒性試験で同様の毒性所見が認められていること（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルピカプセル 140 mg」）、IBR、チラブルチニブ等の臨床試験においても一定の発現割合で皮膚障害が認められていること（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルピカプセル 140 mg」、「令和 2 年 2 月 6 日付け審査報告書 ベレキシブル錠 80 mg」等参照）から、本薬は BTK 阻害作用に起因した皮膚毒性のリスクを有すると考える。本薬の皮膚障害に関するヒトでの安全性については、臨床試験における皮膚障害に関連する有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3.11 皮膚障害」の項で議論する。

²²⁾ Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Acrylic Acid, EPA/690/R-10/001F, United States Environmental Protection Agency; 2010

5.R.2. 授乳婦への投与について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、授乳中の女性患者に対して本薬を投与した場合、乳汁を介して本薬が出生児に曝露されることにより、眼毒性を誘発する可能性があると考えられる。したがって、ラットで認められた眼毒性について、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。

- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、本薬を妊娠及び授乳期の母ラットへ投与した際の出生児で、眼球突出及び白内障等の眼毒性が低用量より認められ、当該眼障害に対する無毒性量は求められていないこと（5.5 参照）
- 胚・胎児発生に関する試験では当該眼毒性は認められていないこと（5.5 参照）
- IBR のイヌへの反復投与において角膜ジストロフィーが認められているものの、ラットにおいては眼に対する毒性所見は認められておらず（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカプセル 140 mg」参照）、BTK 阻害の関与、種差等を考慮したヒトへの外挿性は現時点では明らかでないこと

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カプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された。海外第 I 相試験（104 試験及び 105 試験）及び海外第 I / II 相試験（AU-003 試験）では 20 及び 80 mg カプセルが用いられ、その他の臨床試験では 80 mg カプセルが用いられた。なお、市販予定製剤は 80 mg カプセルである。

ヒト血漿及び尿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：1 ng/mL）。

6.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：103 試験＜2016 年 5 月～7 月＞）

健康成人 18 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 320 mg を空腹時²³⁾ 又は高脂肪食²⁴⁾ 若しくは低脂肪食²⁵⁾ の摂取約 30 分後に単回経口投与することとされ、各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①高脂肪食及び②低脂肪食後投与における本薬の 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①1.03 [0.845, 1.258] 及び 0.93 [0.726, 1.178] 並びに②1.51 [1.239, 1.846] 及び 1.12 [0.885, 1.416] 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²⁶⁾ 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。

²³⁾ 10 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

²⁴⁾ 総カロリー約 1,000 kcal のうち、50%が脂質

²⁵⁾ 総カロリー約 388 kcal のうち、30%が脂質

²⁶⁾ 申請者は、高脂肪食後投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} 並びに低脂肪食後投与の AUC_{inf} は増加しなかった一方で、低脂肪食後投与の C_{max} のみが増加した理由は不明であるものの、本薬の C_{max} と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.8 参照）等を考慮すると、低脂肪食後投与による本薬の C_{max} の増加が臨床上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.1.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、以下の点を考慮すると、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 に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 108 試験において、①本薬単独投与時及び②オメプラゾール単回併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値 (変動係数%) は、それぞれ①231 (48.6) ng/mL 及び 1,032 (34.49) ng·h/mL 及び②233 (40.4) ng/mL 及び 1,073 (33.75) ng·h/mL であり、オメプラゾールとの併用は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと
- PPK 解析において、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として胃内 pH を上昇させる薬剤が選択されなかったこと (6.2.7 参照)

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-1、CTD 5.3.5.2(CLL)-1 : 111 試験 <2020 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 5 月 10 日] >)

B 細胞性腫瘍患者 53 例 (PK 解析対象は 53 例) 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。パート 1 の用法・用量は、投与初日にのみ本薬 160 mg を単回経口投与した後、第 2 日目以降は本薬 160 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

パート 1 の本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	6	459.9 (52.2)	2.50 (1.00, 4.00)	1,424.1 (91.4) ^{*2}	1.7 (26.3) ^{*2}
29	6	294.2 (53.0)	2.00 (1.00, 4.00)	1,027.8 (53.6) ^{*2}	1.5 (29.5) ^{*2}

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 5 例

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-2、5.3.5.2(CLL)-2 : AU-003 試験 <2014 年 9 月～2021 年 3 月 >)

B 細胞性腫瘍患者 385 例 (PK 解析対象は 169 例) 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、パート 1 では本薬 40～320 mg QD 及び 160 mg BID、パート 2 では本薬 320 mg QD 及び 160 mg BID²⁷⁾ で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。QD 投与で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。

²⁷⁾ パート 1 及び 2 の 160 mg BID 投与群では、第 1 日目のみ本薬 160 mg を単回投与した後、第 2 日目以降は本薬 160 mg を BID で投与された。

表 17 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
40 mg QD	1	3	86.0 (46.6)	1.00 (0.50, 1.98)	303.5 (52.1)	337.9 (56.7)	1.94 (28.5)
	8	3	75.7 (36.2)	2.00 (2.00, 2.00)	338.7 (43.1)	355.2 (47.8)	—
80 mg QD	1	4	125 (77.6)	2.00 (1.17, 2.00)	461.4 (95.5)	496.9 (95.0)	1.97 (29.8)
	8	4	169 (50.0)	2.50 (1.08, 3.00)	268.6、433.8	269.7、437.1	—
160 mg QD	1	5	397 (76.1)	1.92 (0.93, 2.08)	1,350 (54.1)	1,480 (52.9)	3.87 (24.9)
	8	5	387 (60.7)	2.00 (1.00, 3.17)	1,462 (28.5) ^{*2}	1,543 (22.6) ^{*2}	—
320 mg QD	1	19	566 (65.6)	2.00 (0.72, 3.08)	2,155 (57.3)	2,471 (51.3) ^{*3}	3.30 (61.2) ^{*3}
	8	72	533 (55.0)	2.00 (0.33, 6.00)	1,830 (56.2) ^{*4}	1,917 (58.7) ^{*4}	—
160 mg BID	1	76	304 (63.8)	2.00 (0.83, 8.00)	1,146 (57.0)	1,246 (55.5) ^{*5}	2.73 (60.2) ^{*6}
	8	77	299 (56.1)	2.00 (0.53, 6.00)	1,049 (41.8) ^{*7}	2,099 (41.8) ^{*7}	—

幾何平均値（幾何変動係数%）（2例の場合は個別値）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：4例、*3：18例、*4：27例、*5：66例、*6：59例、*7：55例、—：算出せず

なお、パート1の各用法・用量（40 mg QD、80 mg QD、160 mg QD、320 mg QD 及び 160 mg BID）における PBMC での BTK 占有率（中央値）は、各測定時点（第1日目投与4時間後、第2日目投与24時間後、第3日目投与前及び第8日目投与前）で 80 mg QD（各測定時点において、それぞれ 100、84.8、89.5 及び 91.9%）を除き、いずれも 100%であった。また、パート2の 320 mg QD 及び 160 mg BID 投与におけるリンパ節での BTK 占有率（中央値）は、それぞれ 94%及び 100%であった。

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1：105 試験＜2017年3月～4月＞）

健康成人6例（PK解析対象は6例）を対象に、マスバランス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、¹⁴C 標識体 320 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 48、72 又は 120 時間後までの血漿中において、主にアクリル酸²⁸⁾ 及び未変化体が検出された（総放射能の AUC に対する割合はそれぞれ 48.14 及び 20.77%）。投与 264 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 7.57 及び 87.1%であった。投与 48 時間後までの尿中において、主に未知の代謝物が検出され（1.95%）、未変化体も検出された（0.11%）。投与 120 時間後までの糞中において、主に未変化体が検出された（37.62%）。

6.2.3 薬物相互作用試験（CTD5.3.2.2-1：104 試験＜2017年8月～11月＞、5.3.2.2-6：113 試験＜2020年11月～2022年2月＞、5.3.2.2-5：112 試験＜2020年7月～11月＞、5.3.2.2-3：108 試験＜2018年5月～7月＞）

本薬と他の薬剤を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした、健康成人（104 試験、112 試験及び 108 試験）又は B 細胞性腫瘍患者（113 試験）を対象とした臨床試験が実施された（表 18 及び表 19）。

²⁸⁾ 申請者は、脱アクリル酸ザヌブルチニブ代謝物が本薬由来化合物総量の 0.1% 未満に相当することから、本薬の代謝に伴うアクリル酸の生成は少量であり、検出されたアクリル酸の大部分は ¹⁴C 標識体中の不純物として存在した可能性があると考える旨を説明している。

表 18 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の 用法・用量 (すべて経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 ^{*1} [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _{inf} ^{*2}
104	第 1 及び 6 日目に 20 mg QD	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	第 3~7 日目に 200 mg QD	18/18	2.57 [2.26, 2.91]	3.78 [3.44, 4.15]
	第 1 及び 10 日目に 320 mg QD	リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	第 3~11 日目に 600 mg QD	20/20 ^{*3}	0.0791 [0.0661, 0.0947]	0.0740 [0.0602, 0.0910]
113	第 1~3 及び 13~21 日目に 320 mg QD、第 4~12 及び 22~30 日目に 80 mg QD	ポリコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	第 4~10 日目に 200 mg BID	13/13 ^{*4}	3.29 [2.70, 4.01]	3.30 [2.58, 4.22]
		クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤)	第 22~28 日目に 250 mg BID	13/13 ^{*4}	2.01 [1.57, 2.57]	1.92 [1.60, 2.32]
	第 1~3 及び 13~21 日目に 320 mg QD、第 4~12 及び 22~30 日目に 80 mg BID	フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤)	第 4~10 日目に 400 mg QD	13/13	1.81 [1.41, 2.32]	1.88 [1.63, 2.16]
		ジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤)	第 22~28 日目に 180 mg QD	13/13	1.62 [1.28, 2.05]	1.62 [1.33, 1.98]
112	第 1 及び 11 日目に 320 mg QD	リファブチン (中程度の CYP3A 誘導剤)	第 3~11 日目に 300 mg QD	13/13 ^{*5}	0.518 [0.441, 0.608]	0.560 [0.532, 0.589]

*1: 113 試験では用量補正した値に基づき算出、*2: 113 試験では AUC_{24h}、*3: AUC_{inf} は 18/18、*4: AUC_{24h} は 11/11、*5: AUC_{inf} は 12/13

表 19 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬 (カクテル基質)	併用薬の 用法・用量 (すべて経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 ^{*1} [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _{inf} ^{*2}
108	第 7~19 日目に 160 mg BID	ミダゾラム (CYP3A 基質)	第 1 及び 14 日目に 2 mg QD	17/17	0.702 [0.632, 0.779]	0.526 [0.485, 0.570]
		ワルファリン (CYP2C9 基質)	第 1 及び 14 日目に 10 mg QD	16/16	0.953 [0.873, 1.04]	1.00 [0.979, 1.03]
		オメプラゾール (CYP2C19 基質)	第 5 及び 18 日目に 20 mg QD	17/17 ^{*3}	0.795 [0.650, 0.973]	0.635 [0.574, 0.703]
		ジゴキシン (P-gp 基質)	第 3 及び 16 日目に 0.25 mg QD	17/17	1.34 [1.16, 1.55]	1.11 [1.04, 1.19]
		ロスバスタチン (BCRP 基質)	第 3 及び 16 日目に 10 mg QD	17/17 ^{*4}	1.08 [0.919, 1.27]	0.893 [0.792, 1.01]

*1: 併用薬がワルファリンの場合、S-ワルファリンの曝露量の幾何平均値の比、*2: オメプラゾール及びジゴキシンでは AUC_t、*3: AUC_t は 14/14、*4: AUC_{inf} は 14/14

申請者は、上記の結果を踏まえ、本薬との併用は S-ワルファリン及びロスバスタチンの曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、CYP2C9 又は BCRP 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

なお、CYP3A 阻害剤及び誘導剤並びに CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与については、それぞれ「6.R.1 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」及び「6.R.2 CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4 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 5.3.2.2-2: 107 試験<2018 年 5 月~10 月>)

健康成人 11 例 (PK 解析対象は 11 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 18 例 (PK 解析対象は 18 例)²⁹⁾ 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 80 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。

非結合形本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 肝機能障害の重症度別の非結合形本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{inf}
正常	11	7.68 (45.8)	32.2 (42.6)	—	—
軽度	6	8.89 (51.0)	39.5 (31.8)	1.16 [0.82, 1.63]	1.23 [0.88, 1.71]
中等度	6	13.9 (34.6)	46.1 (47.6)	1.81 [1.29, 2.56]	1.43 [1.03, 2.00]
重度	6	18.1 (25.4)	94.7 (33.4)	2.36 [1.67, 3.32]	2.94 [2.11, 4.11]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず

申請者は、上記の結果に基づき、①軽度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと、②肝機能が正常な患者と比較して中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量の幾何平均値は高値を示したものの、両者間で曝露量の範囲は重なっていたこと等から、中等度以下の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旨を説明している。

なお、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、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臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、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 (105 試験) の結果から、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 (6.2.2.2 参照)
- PPK 解析 (6.2.7 参照) により、腎機能³⁰⁾ の程度別に本薬の曝露量を推定した結果は表 21 のとおりであったこと

²⁹⁾ 軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者として、いずれも 6 例 (PK 解析対象はいずれも 6 例) が対象とされた。

³⁰⁾ CrCL (mL/min) 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、15 未満では末期腎不全と分類された。

表 21 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ (推定値)

腎機能障害の重症度	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{ss} (ng・h/mL)
正常	362	281 (42.2)	1,071 (46.0)
軽度	523	294 (42.9)	1,094 (46.0)
中等度	303	320 (44.5)	1,182 (46.6)
重度	11	357 (58.5)	1,339 (60.0)
末期腎不全	1	337	1,143

幾何平均値 (幾何変動係数%) (1 例の場合は個別値)

6.2.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-2 : 106 試験 パート B<2018 年 1 月~4 月>)

健康成人 32 例 (解析対象は 32 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 4 群 4 期クロスオーバー試験³¹⁾ が実施された。用法・用量は、①本薬 160 mg、②本薬 480 mg、③モキシフロキサシン 400 mg 又は④プラセボを単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 7±2 日間とされた。

本薬 160 及び 480 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 1~8 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

海外第 I 相試験 (103 試験、104 試験、105 試験、106 試験、1002 試験)、海外第 I / II 相試験 (AU-003 試験)、海外第 II 相試験 (205 試験、206 試験) 及び海外第 III 相試験 (302 試験、304 試験、305 試験) で得られた本薬の PK データ (1,291 例、6,500 測定時点)³²⁾ 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 7.4.3)。なお、本薬の PK は、連続的な 0 次、その後の 1 次吸収並びに中央コンパートメントからの 1 次消失及び末梢コンパートメントからの再分布からなる、時間依存的な残余誤差モデルを含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F、②V_d/F 及び③D₁ に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、人種、CrCL、ALT、AST、ビリルビン、健康状態、胃内 pH を上昇させる薬剤及びがん種、②体重、年齢、性別、人種、健康状態、胃内 pH を上昇させる薬剤及びがん種、並びに③性別、人種、健康状態、胃内 pH を上昇させる薬剤及びがん種が検討された。その結果、CL/F に対する共変量として健康状態、ALT 及び年齢が、V_d/F に対する共変量として年齢が選択された。

³¹⁾ 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。

³²⁾ 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: 74.8 (36.0, 149) kg、年齢: 67 (19, 90) 歳、性別: 男性 872 例、女性 419 例、人種: 白人 964 例、黒人 30 例、アジア人 237 例、その他 25 例、不明 35 例、CrCL: 77.9 (13.5, 241) mL/min、ALT: 16.9 (4.00, 197) IU/L、AST: 21.0 (5.00, 190) IU/L、ビリルビン: 9.00 (2.00, 54.0) $\mu\text{mol/L}$ 、健康状態: 健康成人 90 例、B 細胞性腫瘍患者 1,201 例、胃内 pH を上昇させる薬剤: プロトンポンプ阻害剤 135 例、H₂ 受容体拮抗薬 40 例、いずれも併用なし 1,034 例、がん種: MCL 70 例、CLL/SLL 795 例、WM 195 例、それ以外の B 細胞性腫瘍 141 例

ALT 及び年齢が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的³³⁾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

海外第Ⅲ相試験（①304 試験及び②305 試験）の結果に基づき、CLL/SLL 患者における本薬の曝露量³⁴⁾（AUC_{0-24,ss}、C_{max} 及び C_{min}）と奏効率（それぞれ①PR-L 以上の割合及び②PR 以上の割合）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。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（AU-003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（302 試験）の結果に基づき、WM 患者における本薬の曝露量（AUC_{0-24,ss}、C_{max} 及び C_{min}）と奏効率（CR/VGPR の割合、PR 以上の割合及び MR 以上の割合）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

海外第Ⅲ相試験（304 試験及び 305 試験）の結果に基づき、CLL/SLL 患者における本薬の曝露量（AUC_{0-24,ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss}）と Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の血小板減少症、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の感染症/寄生虫症、全 Grade の二次性原発性悪性腫瘍、全 Grade の心房細動及び心房粗動、大出血事象（重篤又は Grade 3 以上の出血若しくは全 Grade の中枢神経系での出血）、すべての出血事象並びに投与中止に至った有害事象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割合との間に明確な関連は認められなかった。

海外第Ⅰ相試験（1002 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（AU-003 試験）、海外第Ⅱ相試験（205 試験、206 試験）及び海外第Ⅲ相試験（302 試験）の結果に基づき、WM 患者における本薬の曝露量（AUC_{0-24,ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss}）と Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の血小板減少症、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の感染症/寄生虫症、全 Grade の二次性原発性悪性腫瘍、全 Grade の心房細動及び心房粗動、大出血事象（重篤又は Grade 3 以上の出血若しくは全 Grade の中枢神経系での出血）、並びにすべての出血事象の発現割合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割合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

申請者は、AU-003 試験の外国人患者と 111 試験の日本人患者との間で、本薬 160 mg を単回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 22、6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）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考える旨を説明している。

表 22 本薬の PK パラメータ

試験名	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
AU-003	外国人患者	76	304 (63.8)	2.00 (0.83 8.00)	1,253 (59.0) ^{*2}
111	日本人患者	6	460 (52.2) ^{*3}	2.50 (1.00, 4.00)	1,420 (92.5) ^{*3}

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：59 例、*3：5 例

³³⁾ ALT が中央値の患者に対する 10 及び 90% タイル値の患者における①C_{max,ss} 及び②AUC_{ss} の比は、それぞれ①1.06 及び 0.942 並びに②1.08 及び 0.925 であった。年齢が中央値の患者に対する 10 及び 90% タイル値の患者における①C_{max,ss} 及び②AUC_{ss} の比は、それぞれ①1.09 及び 0.854 並びに②1.08 及び 0.865 であった。

³⁴⁾ CLL/SLL と WM の AUC_{0-24,ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss} は、PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

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 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)、並びに中程度以上の CYP3A 阻害剤及び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 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 16 を使用した。本薬の吸収モデルには the advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) 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、104 試験の結果 (6.2.3 参照) 及び感度分析の結果から 81.6% 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 の初期設定値を用いた。ただし、イトラコナゾール及びイトラコナゾールの代謝物、並びにリファンピシンに関連するパラメータは、公表論文 (それぞれ、Clin Pharmacokinet 2016; 55: 735-49 及び PLoS One 2013; 8: e70330) に基づき Simcyp の初期設定値から変更した。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られる。

- 海外第 I / II 相試験 (AU-003 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と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①イトラコナゾール又は②リファンピシンとの併用投与時における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_t) の比について、海外第 I 相試験 (104 試験) で得られた実測値 (それぞれ①2.57 及び 3.86、並びに②0.079 及び 0.071) と上記の PBPK モデルで得られた推定値 (それぞれ①3.2 及び 3.47、並びに②0.062 及び 0.060) は概ね一致したこと
- ミダゾラム単独投与時に対する CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾールを含む) 及び誘導剤 (リファンピシンを含む) との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比について、実測値 (Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 53-8、Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 7-13 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 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} ^{*2}
イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	実測値 ^{*3}	2.57	3.78
ボリコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)		3.29	3.30
クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤)		2.01	1.92
フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤)		1.81	1.88
ジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤)		1.62	1.62
リトナビル (強い CYP3A 阻害剤)	予測値	6.68	8.32
ボリコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)		2.16	1.79
クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤)		2.48	2.77
フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤)		2.98	2.94
ジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤)		1.30	1.29
エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤)		3.84	4.17
フルボキサミン (弱い CYP3A 阻害剤)		1.12	1.09
シクロスポリン (弱い CYP3A 阻害剤)		1.19	1.11
シメチジン (弱い CYP3A 阻害剤)		1.00	1.00
リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)		実測値 ^{*4}	0.0791
リファブチン (中程度の CYP3A 誘導剤)	0.518		0.560
カルバマゼピン (強い CYP3A 誘導剤)	予測値	0.39	0.42
リファブチン (中程度の CYP3A 誘導剤)		0.49	0.50
エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤)		0.42	0.40

*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 : 104 試験及び 112 試験では AUC_{inf}、113 試験では AUC_{24h}、*3 : 104 試験及び 113 試験の成績 (6.2.3 参照)、*4 : 104 試験及び 112 試験の成績 (6.2.3 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。

① 強い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用について :

海外第 I 相試験 (104 試験) 及び海外第 I 相試験 (113 試験) における本薬単独投与時に対する強い及び中程度の CYP3A 阻害剤併用投与時における本薬の AUC の幾何平均値の比 (6.2.3 参照) に加え、上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、(i) 強い CYP3A 阻害剤及び (ii) 中程度の CYP3A 阻害剤との併用時には、本薬をそれぞれ (i) 80 mg QD 及び (ii) 80 mg BID に減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する必要がある。なお、海外第 III 相試験 (304 試験、305 試験及び 302 試験) 等では、上記 (i) 及び (ii) の減量が規定されており、(i) 強い CYP3A 阻害剤が併用された 13 例及び (ii) 中程度の CYP3A 阻害剤が併用された 26 例において、当該減量規定にしたがって本薬が投与され、有効性及び安全性に明確な懸念は認められなかった。また、B 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験 (113 試験) において、(i) 強い CYP3A 阻害剤が併用された 11 例及び (ii) 中程度の CYP3A 阻害剤が併用された 8 例で本薬がそれぞれ (i) 80 mg QD 及び (ii) 80 mg BID に減量して投与され、当該患者における定常状態での本薬の曝露量は、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤非併用例の曝露量と同程度であり、有効性及び安全性に明確な懸念は認められなかった。

② 弱い CYP3A 阻害剤との併用について :

上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、弱い CYP3A 阻害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 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

③ 強い CYP3A 誘導剤との併用について：

海外第 I 相試験 (104 試験) における本薬単独投与時に対する強い CYP3A 誘導剤併用投与時における本薬の AUC_{inf} の幾何平均値の比 (6.2.3 参照) に加え、上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容について添付文書で注意喚起する必要がある。

④ 中程度の CYP3A 誘導剤との併用について：

海外第 I 相試験 (112 試験) における本薬単独投与時に対する中程度の CYP3A 誘導剤併用投与時における本薬の AUC_{inf} の幾何平均値の比 (6.2.3 参照) に加え、上記の PBPK モデルによる推定結果を考慮すると、中程度の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すべきであり、やむを得ず併用する場合には、本薬を 320 mg BID に増量する旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。なお、海外第 III 相試験 (304 試験、305 試験及び 302 試験) 等では上記の増量規定は設定されておらず、中程度の CYP3A 誘導剤との併用時に本薬を 320 mg BID に増量した患者はいなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤及び強い CYP3A 誘導剤との併用投与について、申請者の説明を了承した。

また、中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与について、本薬と中程度の CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められたことを考慮すると、本薬と中程度の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容について添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。ただし、中程度の CYP3A 誘導剤と併用する際に本薬の用量を 320 mg BID に増量した際の本薬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に加え、下記の点等を考慮すると、やむを得ず中程度の CYP3A 誘導剤を併用する場合の本薬の具体的な用量を明記する根拠は十分に得られていないと考えることから、320 mg BID に増量する旨の注意喚起は設定不要と判断した。

- 本薬 320 mg BID を単独投与した際の安全性情報は得られておらず、本薬 320 mg BID を単独投与した際の本薬の曝露量までの安全性は十分に検討されていないこと
- 曝露-反応解析において申請用法・用量 (160 mg BID) とその半量 (80 mg BID) の間の曝露量の範囲では有効性 (奏効率) に明確な差異が認められなかったこと (6.2.8.1 参照) 等を考慮すると、中程度の CYP3A 誘導剤との併用時の本薬の曝露量低下 (約 1/2) は本薬の有効性に大きな影響を及ぼさないことが示唆されていること

なお、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。

6.R.2 CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与について、以下のように説明している。

カクテル基質を用いて本薬の薬物動態学的相互作用を検討した 108 試験において、本薬との併用によりオメプラゾール、ミダゾラム及びビジゴキシンの曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと (6.2.3 参照) から、CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与時における CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質の曝露量の変化の程度 (CYP2C19 基質の AUC_{inf} が 0.635 倍、CYP3A 基質の AUC_{inf} が 0.526 倍、P-gp 基質の C_{max} が 1.34 倍) を考慮すると、CYP2C19、CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与に注意する必要があると考えることから、当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (107 試験) の結果、健康成人と比較して重度の肝機能障害を有する患者で非結合形本薬の AUC_{inf} が約 3 倍増加した (6.2.4 参照)。当該結果を考慮すると、肝機能が正常な患者に本薬 160 mg BID を投与した際と、重度の肝機能障害を有する患者に本薬 80 mg BID を投与した際との間で、非結合形本薬の AUC_{inf} は同程度であると想定されること等から、重度の肝機能障害を有する患者に対しては、本薬の開始用量を 80 mg BID とすることを考慮すべきと考える。なお、海外第 III 相試験 (304 試験、305 試験及び 302 試験) では重度の肝機能障害患者は除外されており、本薬を 80 mg BID に減量した重度の肝機能障害患者はいなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

重度の肝機能障害を有する患者において、非結合形本薬の曝露量が増加したこと等を考慮すると、当該患者に対する本薬投与時には、本薬の減量を考慮するとともに、投与に際して患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。ただし、重度の肝機能障害を有する患者における上記の曝露量の変動倍率等を考慮すると、当該患者に対する投与量として、通常の推奨用法・用量 (160 mg BID) の半量 (80 mg BID) のみならず、患者の状態等によっては 1/4 量 (80 mg QD) に減量する余地もあると考えられ、当該患者に対する本薬の投与量を一律に半量 (80 mg BID) に減量すると設定する根拠は乏しいと考える。以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、重度の肝機能障害を有する患者に投与する場合の本薬の具体的な減量用量は設定せずに、107 試験で得られた本薬の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で、重度の肝機能障害を有する患者に対して下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本薬の血中濃度が上昇し、有害事象が強くあらわれるおそれがある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 24 に示す試験が提出された。

表 24 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	国内	111	I / II	B細胞性腫瘍患者	53 パート1: 6 パート2: 47	本薬 160 mg を BID*1 経口投与	有効性 安全性 PK
		AU-003	I / II	B 細胞性腫瘍患者	385 ① 17 ② 368	①パート1: 本薬 40~320 mg を QD 又は 160 mg を BID*2 経口投与 ②パート2: 本薬 160 mg を BID*2 又は 320 mg を QD 経口投与	安全性 PK
	海外	205	II	再発又は難治性の CLL/SLL 患者	91	本薬 160 mg を BID 経口投与	有効性 安全性 PK
		210	II	再発又は難治性の WM 患者	44	本薬 160 mg を BID 経口投与	安全性 PK
		302	III	未治療若しくは再発又は難治性の WM 患者 コホート1: MYD88 遺伝子変異を有する患者 コホート2: MYD88 遺伝子野生型の患者	コホート1: 201 ① 102 ② 99 コホート2: 28	<コホート1> ①本薬群: 本薬 160 mg を BID 経口投与 ②IBR 群: IBR 420 mg を QD 経口投与 <コホート2> 本薬 160 mg を BID 経口投与	有効性 安全性
		304	III	未治療の CLL/SLL 患者 コホート1: 17p 欠失のない患者 コホート2: 17p 欠失を有する患者	コホート1: 479 ① 241 ② 238 コホート2: 111	<コホート1> ①本薬群: 本薬 160 mg を BID 経口投与 ②BR 群: 1 サイクルを 28 日間として、BEN 90 mg/m ² を第1及び2日目、RIT 375 mg/m ² を第1サイクルの第1日目、RIT 500 mg/m ² を第2~6 サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与 <コホート2> 本薬 160 mg を BID 経口投与	有効性 安全性
305	III	再発又は難治性の CLL/SLL 患者	652 ① 327 ② 325	①本薬群: 本薬 160 mg を BID 経口投与 ②IBR 群: IBR 420 mg を QD 経口投与	有効性 安全性		
参考	海外	103	I	健康成人	18	本薬 320 mg を第1、8及び15日目の空腹時、低脂肪食摂取時又は高脂肪食摂取時に QD 経口投与	PK
		104	I	健康成人	① 20 ② 18	①パートA: リファンピシン併用下、本薬 320 mg を第1及び10日目に QD 経口投与 ②パートB: イトラコナゾール併用下、本薬 20 mg を第1及び6日目に QD 経口投与	PK
		105	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識した本薬 320 mg を単回経口投与	PK
		106	I	健康成人	① 8 ② 32	①パートA: 本薬 480 mg 又はプラセボを単回経口投与 ②パートB: 本薬 160 mg、480 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
		107	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	29	本薬 80 mg を単回経口投与	PK
		108	I	健康成人	18	ミダゾラム、ワルファリン、オメプラゾール、ジゴキシン及びロスバスタチン併用下、本薬 160 mg を第7~19日目に BID 経口投与	PK
		112	I	健康成人	13	リファブチン併用下、本薬 320 mg を第1及び11日目に単回経口投与	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
		113	I	B細胞性腫瘍患者	26 ①13 ②13	①Arm A：フルコナゾール又はジルチアゼム併用下、本薬80 mgをBID又は320 mgをOD経口投与 ②Arm B：ポリコナゾール又はクラリスロマイシン併用下、本薬80 mg又は320 mgをQD経口投与	PK
		1002	I	B細胞性腫瘍患者	44 ①21 ②23	①パート I：本薬 160 mg を BID 又は 320 mg を QD 経口投与 ②パート II：本薬160 mgをBID経口投与	安全性 PK
		206	II	再発又は難治性のMCL患者	86	本薬160 mgをBID経口投与	有効性 安全性
		214	II	再発又は難治性のMZL患者	68	本薬160 mgをBID経口投与	有効性 安全性

*1：パート1では投与初日のみ本薬160 mgを単回経口投与、*2：投与初日のみ本薬160 mgを単回経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のために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」の項に記載した。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。

なお、有効性の評価について、CLLに対しては修正IWCLL基準（Blood 2008; 111: 5446-56 及び J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2）³⁵⁾、SLLに対してはLugano基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）、WMに対してはIWWM基準（Br J Haematol 2013; 160: 171-6）がそれぞれ用いられた。

7.1 評価資料

7.1.1 CLL/SLL及びWMに係る評価資料

7.1.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1.1 国内第I/II相試験（CTD 5.3.5.2(WM)-1、CTD 5.3.5.2(CLL)-1：111試験<2020年1月～実施中 [データカットオフ日：2022年5月10日]>）

B細胞性腫瘍患者³⁶⁾（目標症例数：42～62例³⁷⁾）を対象に、本薬の有効性、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、国内15施設で実施された。

用法・用量は、本薬160 mgをBIDで連日経口投与し、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、パート1では、投与初日にのみ本薬160 mgを単回経口投与することとされた。

³⁵⁾ 111試験では修正IWCLL基準（Blood 2018; 131: 2745-60 及び J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2）が用いられた。

³⁶⁾ パート1では、再発又は難治性のB細胞性腫瘍（CLL/SLL、WM、MCL、MZL及びFLを含む）患者、パート2では、再発又は難治性のMCL、未治療又は再発若しくは難治性のCLL/SLL患者、及び未治療又は再発若しくは難治性のWM患者が、それぞれ組入れ対象とされた。また、パート2では疾患ごとに4つのコホート（再発又は難治性のMCL、未治療のCLL/SLL、再発又は難治性のCLL/SLL、未治療又は再発若しくは難治性のWM）が設定された。

³⁷⁾ CLL/SLLについて、本邦での患者数が限られていることから、実施可能性を考慮して、未治療及び再発又は難治性のCLL/SLL患者それぞれで目標症例数は5～12例と設定された。なお、仮説検定は計画されなかった。また、WMについて、未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象としたRITの海外第II相試験の奏効率（MR以上）（全体：52.2%（36/69例）、未治療：52.9%（18/34例）、再発又は難治性：51.4%（18/35例））（Leuk Lymphoma 2004; 45: 2047-55）を参考に、WMコホートにおける閾値奏効率を52%、期待奏効率を91%とし、片側有意水準0.05の下で、未治療のWM患者を13例とした場合の検出力が89.5%、WMコホート全体を16～19例とした場合の検出力が95～99.5%と算出された（治験実施計画書改訂4版（2021年3月18日付））。

本試験に登録された 53 例（パート 1：6 例（FL 及び WM 各 2 例、MZL 及び MCL 各 1 例）、パート 2：47 例（CLL/SLL コホート：17 例、WM コホート：19 例、MCL コホート：11 例））全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、パート 2 に登録された 47 例全例が有効性の解析対象、パート 1 に登録された 6 例全例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクル（28 日間）において、DLT は認められなかった。

CLL/SLL における有効性について、パート 2 の CLL/SLL 患者において主要評価項目とされた中央判定による奏効率（PR-L 以上³⁸⁾）は、表 25 のとおりであった。

表 25 最良総合効果及び奏効率
(111 試験のパート 2 の CLL/SLL コホート、有効性解析対象、中央判定、2022 年 5 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	全体 17 例	未治療 14 例	再発又は難治性 3 例
CR	0	0	0
CRi	0	0	0
PR	14 (82.4)	11 (78.6)	3 (100)
PR-L*1	3 (17.6)	3 (21.4)	0
SD	0	0	0
PD	0	0	0
奏効 (PR-L 以上) (奏効率 [95%CI*2] (%))	17 (100 [80.5, 100.0])	14 (100 [76.8, 100.0])	3 (100 [29.2, 100.0])

*1：PR-L はいずれも CLL 患者、*2：Clopper-Pearson 法

また、WM における有効性について、パート 2 の WM 患者において主要評価項目とされた中央判定による奏効率（MR 以上）は、表 26 のとおりであった。

表 26 最良総合効果及び奏効率
(111 試験のパート 2 の WM コホート、有効性解析対象、中央判定、2022 年 5 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	全体 19 例	未治療 13 例	再発又は難治性 6 例
CR	0	0	0
VGPR	6 (31.6)	2 (15.4)	4 (66.7)
PR	7 (36.8)	6 (46.2)	1 (16.7)
MR	5 (26.3)	4 (30.8)	1 (16.7)
SD	0	0	0
PD	0	0	0
NE	1 (5.3)	1 (7.7)	0
奏効 (MR 以上) (奏効率 [95%CI*] (%))	18 (94.7 [74.0, 99.9])	12 (92.3 [64.0, 99.8])	6 (100 [54.1, 100.0])

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 2 の MCL コホートで 2/11 例 (18.1%) に認められた。疾患進行による死亡 (1 例) 以外の死因は敗血症性ショック 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

³⁸⁾ CLL は IWCLL 基準に基づき PR-L 以上が奏効例、SLL は Lugano 基準に基づき PR 以上が奏効例とされた。

7.1.1.2 海外臨床試験

7.1.1.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-2、5.3.5.2(CLL)-2 : AU-003 試験<2014 年 9 月~2021 年 3 月>)

B 細胞性腫瘍患者³⁹⁾ (目標症例数 : パート 1 は 25 例、パート 2⁴⁰⁾ は約 380 例) を対象に、本薬の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、海外 24 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では本薬 40 mg QD、80 mg QD、160 mg QD、160 mg BID²⁷⁾ 又は 320 mg QD、パート 2 では本薬 160 mg BID²⁷⁾ 又は 320 mg QD⁴¹⁾ 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。

本試験に登録された 385 例 (パート 1 : 17 例、パート 2 : 368 例) 全例に本薬が投与された。このうち、CLL/SLL 患者については、登録された 125 例⁴²⁾ (未治療の患者 22 例、再発又は難治性の患者 103 例) 全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。WM 患者については、登録された 78 例 (未治療の患者 24 例、再発又は難治性の患者 54 例) 全例が安全性の解析対象とされ、BTK 阻害剤の治療歴を有する患者等を除く⁴³⁾ 73 例 (未治療 24 例、再発又は難治性 49 例) が有効性の解析対象とされた。また、本試験のパート 1 に登録された 17 例全例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた本薬初回投与後 21 日間において、DLT は認められなかった。

CLL/SLL 患者における有効性について、治験担当医師判定による奏効率 (PR-L 以上) [95%CI] (%) は、95.2 [89.8, 98.2] (119/125 例)⁴⁴⁾ であった。

また、WM 患者における有効性について、軽微な改訂⁴⁵⁾ を行った IWWM 基準 (Br J Haematol 2013; 160: 171-6) に基づく治験担当医師判定による奏効率 (VGPR 以上) [95%CI] (%) は、46.6 [34.8, 58.6] (34/73 例)⁴⁶⁾ であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1 で 2/17 例 (11.7%)、パート 2 で 32/368 例 (8.7%) に認められた。疾患進行による死亡 (パート 1 : 2 例、パート 2 : 11 例) 以外の死因は、パート 2 で肺炎、COVID-19、死因不明⁴⁷⁾ 及びその他⁴⁸⁾ 各 2 例、インフルエンザ性肺炎 / 多臓器機能不全症候群、肺炎/敗血症性ショック、細菌性関節炎、気管支拡張症、脳梗塞、敗血症性ショック、急性腎障害/TLS、うっ血性心不全、多臓器機能不全症候群、ブドウ球菌性肺炎、急性心筋梗塞、

³⁹⁾ パート 1 では、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者、パート 2 では、再発又は難治性の MCL、CLL/SLL、WM、CLL/SLL のリヒター転化等の患者が、それぞれ組入れ対象とされた。

⁴⁰⁾ パート 2 は、13 の疾患特異的又は患者特異的コホートから構成され、コホート 2c 及びコホート 2e には再発又は難治性の CLL/SLL 患者、コホート 2h には治療が必要な標準化学療法に不適格な未治療 CLL/SLL 患者が、それぞれ組入れ対象とされた。また、コホート 2d には再発又は難治性の WM 患者が組入れ対象とされた。

⁴¹⁾ 治験実施計画書第 6 版 (2016 年 9 月 9 日付け) において、160 mg BID 投与のみに変更された。

⁴²⁾ 未治療の患者では 3 例が 160 mg BID、19 例が 320 mg QD で投与が開始され、再発又は難治性の患者では、80 例が 160 mg BID、21 例が 320 mg QD、2 例が 160 mg QD で投与が開始された。

⁴³⁾ ベースライン時に IgM \geq 5 g/L で、BTK 阻害剤による治療歴がなく、かつ、本薬を 1 回以上投与された患者が、有効性の解析対象とされた。

⁴⁴⁾ 未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者における奏効率 (PR-L 以上) [95%CI] (%) は、それぞれ 100 [84.6, 100] (22/22 例) 及び 94.2 [87.8, 97.8] (97/103 例) であった。

⁴⁵⁾ VGPR の基準が公表論文 (N Engl J Med 2015; 372: 1430-144) に基づき一部修正された。

⁴⁶⁾ 未治療及び再発又は難治性の WM 患者における奏効率 (VGPR 以上) [95%CI] (%) は、それぞれ 37.5 [18.8, 59.4] (9/24 例)、51.0 [36.3, 65.6] (25/49 例) であった。

⁴⁷⁾ 1 例目 : 81 歳男性の DLBCL 患者。本薬 160 mg BID で投与開始から 196 日目に、治験責任医師の判断により本薬は中止された。本薬投与開始から 216 日目に Grade 3 の倦怠感のために入院し、221 日目に死亡したが、死因に関する情報は得られなかった。2 例目 : 61 歳男性の DLBCL 患者。本薬 160 mg BID で投与開始から 44 日目に、疾患進行のため本薬は中止され、他の抗悪性腫瘍剤が投与された。本薬投与開始から 56 日目の就寝中に死亡した。

⁴⁸⁾ 多臓器不全に至る大腸菌性敗血症及び好中球減少性敗血症 各 1 例

菌血症及び皮膚有棘細胞癌各 1 例であった。このうち、肺炎、インフルエンザ性肺炎及び菌血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 CLL/SLL に係る評価資料

7.1.2.1 海外臨床試験

7.1.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-10、5.3.5.2(CLL)-10 : 205 試験<2017 年 3 月～2020 年 9 月>)

再発又は難治性の CLL/SLL 患者 (目標症例数 : 約 80 例⁴⁹⁾) を対象に、本薬の有効性、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、海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160 mg を BID 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、最長 3 年間、投与を継続することとされた。

本試験に登録された 91 例 (CLL 患者 : 82 例、SLL 患者 : 9 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による奏効率 (PR-L 以上) [95%CI] (%) ⁵⁰⁾ は、87.9 [79.4, 93.8] (80/91 例) であった (閾値を 32%とした正確二項検定、 $p < 0.0001$ 、有意水準片側 0.025)。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、6/91 例 (6.6%) に認められた。疾患進行による死亡 (2 例) 以外の死因は、脳ヘルニア、肺炎、心肺不全及び心不全/肺炎/呼吸不全各 1 例であった。このうち、肺炎 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(WM)-3、5.3.5.1(CLL)-2、5.3.5.1(CLL)-3 : 304 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 5 月 7 日、2022 年 10 月 31 日] ⁵¹⁾>)

本試験は、コホート 1、コホート 2 等から構成され、海外 153 施設で実施された。

① コホート 1

未治療の CLL/SLL 患者⁵²⁾、⁵³⁾ (目標症例数 : 約 450 例⁵⁴⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を BR 投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

⁴⁹⁾ 閾値奏効率を 32%、期待奏効率 (VGPR 以上) を 63%と仮定し、有意水準片側 2.5%、正確二項検定に基づく検出力を 99%以上として目標症例数が算出された。なお、閾値について、試験開始時のヒストリカルコントロール (N Engl J Med 2014; 370: 997-1007 及び J Clin Oncol 1997; 15: 458-65) の全奏効率を考慮し 32%と設定された。

⁵⁰⁾ CLL 及び SLL の各部分集団の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 87.8 [78.7, 94.0] (72/82 例) 及び 88.9 [51.8, 99.7] (8/9 例) であった。

⁵¹⁾ 2021 年 5 月 7 日データカットオフ時点の中間解析の結果を記載した。OS については、2022 年 10 月 31 日データカットオフ時点の最終解析の結果を記載した。

⁵²⁾ ①65 歳以上の CLL/SLL 患者、又は②65 歳未満であって、以下 (i) ~ (iii) の少なくとも 1 つを満たし、FCR 等の化学免疫療法の適応とならない CLL/SLL 患者が対象とされた。

(i) CIRS スコアが 6 超、(ii) CrCL が 70 mL/min 未満、(iii) 重篤な感染症又は過去 2 年以内に複数の感染症の既往

⁵³⁾ コホート 1 には 17p 欠失のない患者が組入れ対象とされ、コホート 2 には 17p 欠失を有する患者が組入れ対象とされた。なお、17p 欠失を有する CLL/SLL 患者では免疫化学療法に対する反応が不良であることが報告されていたため (Lancet 2010; 376: 1164-74 等)、当該患者への BR 投与は適切でないとの理由から、コホート 2 は本薬投与のみ検討された。

⁵⁴⁾ コホート 1 において主要評価項目とされた中央判定による PFS のハザード比を 0.58 と仮定し、有意水準両側 5%、イベント数を 118 件とした場合の検出力が 83.5%と算出され、観察期間等を考慮し目標症例数が算出された。なお、BR 群の治療反応割合は ALLIANCE 試験 (N Engl J Med 2018; 379: 2517-28) に基づき設定された。

用法・用量は、本薬群では本薬 160 mg を BID 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。また、BR 群では、1 サイクルを 28 日間とし、BEN を第 1 及び 2 日目に 90 mg/m²、RIT を第 1 サイクルの第 1 日目は 375 mg/m²、第 2～6 サイクルの第 1 日目は 500 mg/m² をそれぞれ静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル投与することとされた。

コホート 1 に登録され、無作為化された 479 例（本薬群 241 例、BR 群 238 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 12 例（本薬群 1 例、BR 群 11 例）を除く 467 例（本薬群 240 例、BR 群 227 例）が安全性の解析対象とされた。

コホート 1 の主要評価項目は、中央判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした 1 回の中間解析を、本薬群と BR 群をあわせて 86 件の PFS イベント（目標イベント数 118 件の 73%）が観察された時点で実施する計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による PFS の中間解析（データカットオフ日：2021 年 5 月 7 日）の結果⁵⁵⁾ 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 27 及び図 1 のとおりであり、BR 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 27 PFS の中間解析結果 (304 試験のコホート 1、ITT 集団、中央判定、2021 年 5 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	BR 群
例数	241	238
死亡又は増悪数 (%)	36 (14.9)	71 (29.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	33.7 [28.1, NE]
ハザード比*1 [95%CI]		0.42 [0.28, 0.63] *2
p 値*3		<0.0001

*1：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、Binet 分類（C、A 又は B）及び IGHV 変異（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより算出、*2：有意水準に対応した 96.3%CI は [0.27, 0.65]、*3：層別 log-rank 検定（Cox 回帰モデルと同一の層別因子）、有意水準片側 0.0186

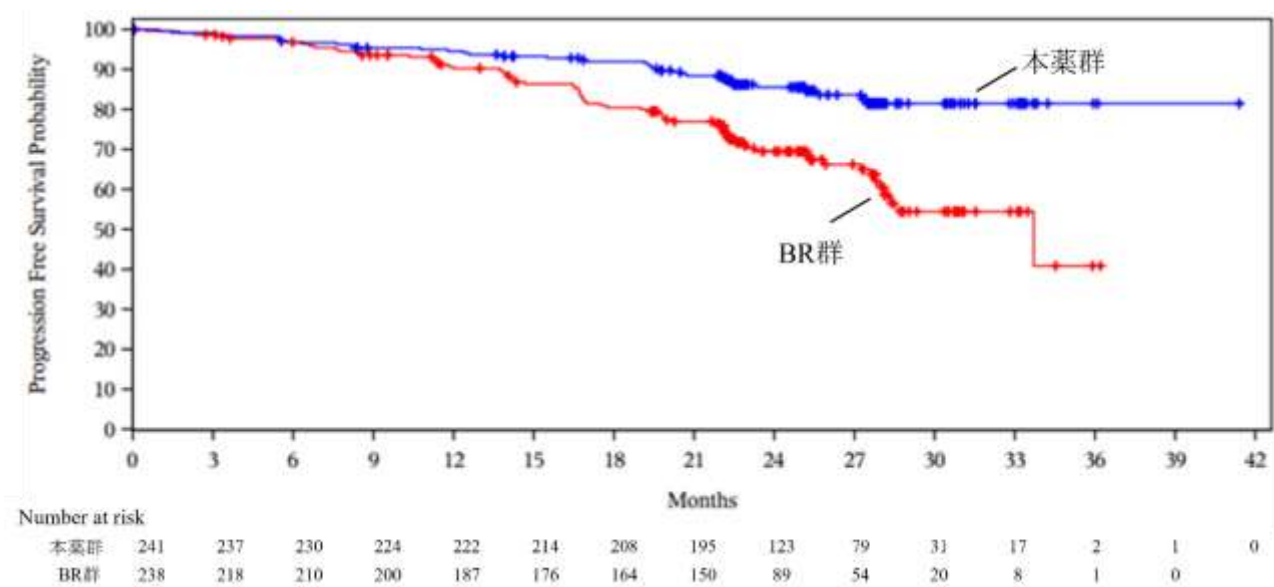


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(304 試験のコホート 1、ITT 集団、中央判定、2021 年 5 月 7 日データカットオフ)

⁵⁵⁾ CLL と SLL の各部分集団（本薬群（CLL：221 例、SLL：20 例）、BR 群（CLL：218 例、SLL：20 例））の PFS のハザード比 [95%CI] は、CLL 集団で 0.39 [0.26, 0.60]、SLL 集団で 0.83 [0.18, 3.69] であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁵⁶⁾の死亡は、本薬群 14/240 例 (5.8%)、BR 群 7/227 例 (3.1%) に認められた。認められた死亡の死因は、本薬群で COVID-19 4 例、肺炎/呼吸不全、肺の悪性新生物、急性心筋梗塞/心原性ショック、COVID-19 肺炎、うっ血性心不全/高血圧性心疾患、心停止、肺扁平上皮癌、心内膜炎、卒中の出血性変化及び敗血症性ショック/ブドウ球菌性菌血症各 1 例、BR 群で下痢 2 例、腸炎、敗血症、心血管系不全/呼吸不全、肺炎/シュードモナス性敗血症及び肺臓炎各 1 例であった。このうち、本薬群の COVID-19、肺炎/呼吸不全及び卒中の出血性変化各 1 例、BR 群の肺炎/シュードモナス性敗血症、敗血症、肺臓炎及び腸炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

② コホート 2

未治療の CLL/SLL 患者⁵²⁾、⁵³⁾ (目標症例数：約 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 160 mg を BID 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。

コホート 2 に登録された 111 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性解析対象のうち 17p 欠失の有無が中央検査で確定されなかった 1 例を除く 110 例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、中央判定による奏効率 (PR-L 以上) [95%CI] (%) は 90.0 [82.8, 94.9] (99/110 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中の死亡は 4/111 例 (3.6%) に認められた。認められた死亡の死因は、COVID-19 肺炎、肺炎、大動脈解離による無脈性電気活動及び腎不全各 1 例であり、このうち肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(WM)-4、5.3.5.1(CLL)-4、5.3.5.1(CLL)-5、5.3.5.1(CLL)-6 : 305 試験<2018 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 8 月 8 日]⁵⁷⁾>)

再発又は難治性の CLL/SLL 患者⁵⁸⁾ (目標症例数：約 600 例⁵⁹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を IBR と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 113 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 160 mg を BID、IBR 群では、IBR 420 mg を QD でそれぞれ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。

本試験に登録され、無作為化された 652 例 (本薬群 327 例⁶⁰⁾、IBR 群 325 例⁶¹⁾) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例 (本薬群 3 例、IBR 群 1 例) を除く 648 例 (各群 324 例) が安全性の解析対象とされた。

⁵⁶⁾ 本薬最終投与後 30 日まで、又は BEN 若しくは RIT の最終投与後 90 日までの期間

⁵⁷⁾ 奏効率について、2 回解析が実施された (1 回目は、中間解析として 2020 年 12 月 31 日データカットオフに基づいて実施され、2 回目は最終解析として 2021 年 12 月 1 日データカットオフに基づいて実施された)。また、PFS 及び OS について、1 回のみ最終解析として 2022 年 8 月 8 日データカットオフに基づき実施された。

⁵⁸⁾ BTK 阻害剤による治療歴のある患者は組入れから除外された。

⁵⁹⁾ 主要評価項目とされた奏効率の比を 1.03 (本薬群 72%、IBR 群 70%) と仮定し、非劣性マージン 0.8558、有意水準片側 0.025、非劣性を検証するための検出力 90% 以上として目標症例数が算出された。なお、IBR の治療反応割合は再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした IBR の海外第Ⅲ相試験 (RESONATE 試験) の結果 (N Engl J Med 2014; 371: 213-23) に基づき設定された。

⁶⁰⁾ CLL : 314 例、SLL : 13 例

⁶¹⁾ CLL : 309 例、SLL : 16 例

本試験の目標症例数について、治験実施計画書初版（2018年7月9日付）では、奏効率の比を1.25（本薬群75%、IBR群60%）と仮定した場合に、非劣性及び優越性の検出力はそれぞれ99%超及び88%となる400例を目標症例数として設定していた。その後、RESONATE試験の長期フォローアップデータが公表されたこと（Blood 2019; 133: 2031-42）から、治験実施計画書改訂第3.0版（2020年1月31日付）において奏効率の比を1.03（本薬群72%、IBR群70%）と修正し、非劣性の検出力が90%超となる600例に目標症例数を変更した。なお、優越性の検出力は算出されなかった。

本試験の主要評価項目は、治験担当医師判定による奏効率（PR以上）とされた。有効性の評価を目的とした1回の中間解析を、本薬群とIBR群をあわせて最初の415例（目標症例数600例の69%）が無作為化された約12カ月後の時点で実施する計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。また、奏効率の非劣性が検証された場合に、奏効率の優越性の検証を実施する計画とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率（PR以上）の中間解析結果は表28のとおりであり、IBR群に対する本薬群の奏効率（PR以上）の比の95%CIの下限值が、事前に設定された非劣性マージン（0.8558）⁶²⁾を上回ったことから、IBR群に対する本薬群の非劣性が検証された。

表 28 最良総合効果及び奏効率の中間解析結果
(305 試験、ITT 集団^{*1}、治験担当医師判定、2020 年 12 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬群 207 例	IBR 群 208 例
CR	3 (1.4)	3 (1.4)
CRi	1 (0.5)	0
nPR	1 (0.5)	0
PR	157 (75.8)	127 (61.1)
PR-L	21 (10.1)	39 (18.8)
SD	17 (8.2)	28 (13.5)
PD	1 (0.5)	2 (1.0)
NE/NA	6 (2.9)	9 (4.3)
奏効 (PR 以上)	162	130
(奏効率 [95%CI ^{*2}] (%))	(78.3 [72.0, 83.7])	(62.5 [55.5, 69.1])
奏効率比 [95%CI] ^{*4}	1.25 [1.10, 1.41] ^{*3}	
p 値 (非劣性) ^{*5}	<0.001	

*1: ITT 集団のうち、最初に組み入れられた 415 例が解析対象、*2: Clopper-Pearson 法、*3: 有意水準に対応した 99%CI は 1.25 [1.05, 1.47]、*4: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、難治性 (あり、なし)、17p 欠失及び TP53 変異 (あり、なし) 及び地理的地域 (中国、中国以外) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、*5: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、難治性 (あり、なし)、17p 欠失及び TP53 変異 (あり、なし) 及び地理的地域 (中国、中国以外) を層別因子とした CMH 検定により算出、有意水準片側 0.005

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 26/324 例 (8.0%)、IBR 群 35/324 例 (10.8%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群: 5 例、IBR 群: 8 例) 以外の死

⁶²⁾ 非劣性マージン (0.8558) の設定根拠について、RESONATE 試験 (N Engl J Med 2014; 371: 213-23) では、IBR の効果の大きさがオフアツムマブと比較した奏効率 (PR 以上) の比によって表され、中央判定による奏効率の比 [95%CI] は、10.4 [5.2, 21.0] であった。比較対照がプラセボではなく、実薬 (オフアツムマブ) 対照との比較によるものであるため、90%超を保持することとした上で、95%-95% fixed margin approach (FDA guidance, 2016) に基づき設定された。

因は、本薬群で COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 3 例、原因不明 2 例⁶³⁾、真菌性肺炎、神経内分泌癌、倦怠感、気道感染、肺炎、COVID-19/COVID-19 肺炎、呼吸不全/COVID-19、虚血性脳卒中、急性呼吸不全/COVID-19、大動脈瘤破裂、細菌性下気道感染/多臓器機能不全症候群/シェードモナス肺炎/敗血症、細菌性肺炎/COVID-19 肺炎及び頭蓋能損傷/脳出血各 1 例、IBR 群で COVID-19 8 例、COVID-19 肺炎 4 例、肺炎、敗血症性ショック、心停止及び原因不明各 2 例、硬膜下血腫、心筋梗塞/COVID-19 肺炎、急性心不全、うっ血性心筋症、心筋梗塞、脳梗塞及び急性腎障害各 1 例であった。このうち、本薬群では、COVID-19 肺炎、大動脈瘤破裂及び細菌性肺炎/COVID-19 肺炎各 1 例、IBR 群では、COVID-19 肺炎 2 例、うっ血性心筋症及び脳梗塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 WM に係る評価資料

7.1.3.1 海外臨床試験

7.1.3.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-3、CTD 5.3.5.2(CLL)-3 : 210 試験<2017 年 8 月～2021 年 1 月>)

再発又は難治性の WM 患者⁶⁴⁾ (目標症例数 : 約 40 例) を対象に、本薬の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、11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160 mg を BID 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しない限り、最長 3 年間、投与を継続することとされた。

本試験に登録された 44 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、ベースラインの IgM 値が 5 g/L 未満であった 1 例を除く 43 例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、中央判定による奏効率 (PR 以上) [95%CI] (%) は、69.8 [53.9, 82.8] (30/43 例) であった (閾値を 30%⁶⁵⁾ とした正確二項検定、 $p < 0.001$)。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/44 例 (4.5%) に認められた。認められた死因は、死亡⁶⁶⁾ 及び急性 B 型肝炎/多臓器機能不全症候群各 1 例であり、このうち、急性 B 型肝炎/多臓器機能不全症候群 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1(WM)-1、5.3.5.1(WM)-2、5.3.5.1(CLL)-1 : 302 試験<2017 年 1 月～2022 年 6 月>)

本試験は、コホート 1 及びコホート 2 から構成され、海外 60 施設で実施された。

⁶³⁾ 1 例目 : 8 歳の女性。本薬 160 mg BID で投与開始から 469 日目に、自宅で睡眠中に死亡した。本薬の最終投与は、本薬投与開始 464 日目であった。2 例目 : 7 歳の男性。本薬 160 mg BID で投与開始から 893 日目より腹痛、嘔吐等が認められた。また、本薬の投与開始から 899 日目に胃腸炎が認められ 902 日目にも症状が継続したため、同日で本薬は中止された。本薬の投与開始から 905 日目に自宅で死亡したが、死因に関する情報は得られなかった。

⁶⁴⁾ BTK 阻害剤による治療歴のある患者は除外された。

⁶⁵⁾ 試験開始時のヒストリカルコントロールの奏効率 (PR 以上) の結果 (未治療の WM : 25～45.6%、再発又は難治性の WM : 20～27% (Leuk Lymphoma 2004; 45: 2047-55、J Clin Oncol 2007; 25: 1570-5 等)) を考慮し、閾値奏効率は 30% と設定された。

⁶⁶⁾ 9 歳の男性。本薬 160 mg BID で投与開始から 68 日目に上部消化管出血のために入院し、疾患進行と診断され、同日に本薬の投与が中止された。本薬の投与開始から 98 日目に死亡に至ったが、死因に関する情報は得られなかった。

① コホート 1

WM 患者⁶⁷⁾ (目標症例数: 188 例⁶⁸⁾ (未治療の患者 38 例、再発又は難治性の患者 150 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を IBR と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 160 mg を BID、IBR 群では IBR 420 mg を QD でそれぞれ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。

コホート 1 に登録され、無作為化された 201 例 (本薬群 102 例、IBR 群 99 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (本薬群及び IBR 群各 1 例) を除く 199 例 (本薬群 101 例 (未治療の患者 19 例、再発又は難治性の患者 82 例)、IBR 群 98 例 (未治療の患者 18 例、再発又は難治性の患者 80 例)) が安全性の解析対象とされた。

コホート 1 の主要評価項目は中央判定による奏効率 (VGPR 以上) とされた。また、主要評価項目の主要解析は最初に再発又は難治性の WM 患者集団で実施することとされ、当該解析で統計学的な有意差が示された場合に、コホート 1 の全体集団 (ITT 集団) での仮説検定を階層的に実施する計画とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による奏効率 (VGPR 以上) の結果は表 29 のとおりであり、再発又は難治性の WM 患者集団において、IBR 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。そのため、コホート 1 の全体集団 (ITT 集団) での仮説検定は実施されなかった。

表 29 最良総合効果及び奏効率 (302 試験のコホート 1、ITT 集団、中央判定、2019 年 8 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)					
	全体 201 例		未治療 37 例		再発又は難治性 164 例	
	本薬群 102 例	IBR 群 99 例	本薬群 19 例	IBR 群 18 例	本薬群 83 例	IBR 群 81 例
CR	0	0	0	0	0	0
VGPR	29 (28.4)	19 (19.2)	5 (26.3)	3 (16.7)	24 (28.9)	16 (19.8)
PR	50 (49.0)	58 (58.6)	9 (47.4)	9 (50.0)	41 (49.4)	49 (60.5)
MR	17 (16.7)	15 (15.2)	4 (21.1)	4 (22.2)	13 (15.7)	11 (13.6)
SD	3 (2.9)	3 (3.0)	0	1 (5.6)	3 (3.6)	2 (2.5)
PD	2 (2.0)	0	1 (5.3)	0	1 (1.2)	2 (2.5)
NE/NA	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (5.6)	1 (1.2)	1 (1.2)
奏効 (VGPR 以上) (奏効率 [95%CI] *1 (%))	29 (28.4) [19.9, 38.2]	19 (19.2) [12.0, 28.3]	5 (26.3) [9.1, 51.2]	3 (16.7) [3.6, 41.4]	24 (28.9) [19.5, 39.9]	16 (19.8) [11.7, 30.1]
群間差 [95%CI] *2	10.2 [-1.5, 22.0]		—		10.7 [-2.5, 23.9]	
p 値*3	—		—		0.1160	

— : 実施せず、*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : *CXCR4* 変異 (あり、なし及び不明)、前治療歴の数 (再発又は難治性の患者では 1~3、3 超、全体集団では 0、1~3、3 超) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、*3 : *CXCR4* 変異 (あり、なし及び不明)、前治療歴の数 (再発又は難治性の患者では 1~3、3 超、全体集団では 0、1~3、3 超) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした CMH 検定、有意水準片側 0.025

⁶⁷⁾ BTK 阻害剤による治療歴のある患者は組入れから除外された。また、コホート 1 は、未治療又は再発若しくは難治性の *MYD88* 遺伝子変異を有する WM 患者が組入れ対象とされた。コホート 2 は、未治療又は再発若しくは難治性の *MYD88* 遺伝子野生型の WM 患者が組入れ対象とされた。なお、*MYD88* 遺伝子野生型の WM 患者では IBR に対する反応が不良であることが報告されていたため (N Engl J Med 2015; 372: 1430-40 等)、当該患者への IBR の投与は適切でないとの理由から、コホート 2 は本薬投与のみ検討された。

⁶⁸⁾ コホート 1 における主要評価項目とされた奏効 (VGPR 以上) 率について、再発又は難治性の WM 患者では、本薬群 35% (AU-003 試験における奏効 (VGPR 以上) 率 33% を参考)、IBR 群 15% (再発又は難治性の WM 患者を対象とした IBR の海外臨床試験 (N Engl J Med 2015; 372: 1430-40) の報告 (16%) を参考) と仮定し、有意水準両側 0.05 の下で目標症例数を 150 例とした場合の検出力が 81.4% と算出された。なお、未治療の WM 患者は、試験の実施可能性等を考慮し、組入れ全体の 20% 程度の目標症例数 (38 例) と設定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 2/101 例 (2.0%)、IBR 群 7/98 例 (7.1%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群 : 0 例、IBR 群 : 2 例) 以外の死因は、本薬群で心拡大及び硬膜下血腫各 1 例、IBR 群で原因不明 2 例、細菌性敗血症、敗血症及び肺炎各 1 例であった。このうち、本薬群の心拡大及び硬膜下血腫各 1 例、IBR 群の肺炎 1 例は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

② コホート 2

WM 患者⁶⁷⁾ (目標症例数 : 約 22 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 160 mg を BID 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。

コホート 2 に登録された 28 例 (未治療の患者 5 例、再発又は難治性の患者 23 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされ、このうち中央検査において MYD88 遺伝子野生型であることが確認されなかった 2 例 (再発又は難治性の患者 2 例) を除く 26 例 (未治療の患者 5 例、再発又は難治性の患者 21 例) が有効性の解析対象とされた。

有効性について、中央判定による奏効率 (VGPR 以上) [95%CI] (%) は、26.9 [11.6, 47.8] (7/26 例)⁶⁹⁾ であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4/28 例 (14.3%) に認められた。疾患進行による死亡 (2 例) 以外の死因は、COVID-19 及び心停止各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 8 試験 (103 試験、104 試験、105 試験、106 試験、107 試験、108 試験、112 試験、113 試験) が提出され (表 24 参照)、これらの試験のうち、本薬投与期間中又は追跡期間中⁷⁰⁾ の死亡は、B 細胞性腫瘍患者を対象とした 113 試験で 1/26 例 (3.8%) のみに認められ、当該死亡例は疾患進行による死亡であった。

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-4、5.3.5.2(CLL)-4 : 1002 試験 <2016 年 7 月~2020 年 8 月 >)

B 細胞性腫瘍患者 (目標症例数 : 約 40 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 44 例 (パート I : 21 例、パート II : 23 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/44 例 (パート I : 1 例) で認められ、当該死亡例は疾患進行による死亡であった。

⁶⁹⁾ 未治療及び再発又は難治性の WM の部分集団の奏効率 (VGPR 以上) [95%CI] (%) は、それぞれ 20.0 [0.5, 71.6] (1/5 例) 及び 28.6 [11.3, 52.2] (6/21 例) であった。

⁷⁰⁾ 治験薬の最終投与後 30 日未満

7.2.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-5、5.3.5.2(CLL)-5 : 206 試験<2017年3月~2020年9月>)

再発又は難治性の MCL 患者 (目標症例数 : 約 80 例) を対象に、本薬の有効性、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、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 86 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 8/86 例 (9.3%) で認められ、疾患進行による死亡 (2 例) 以外の死因は、原因不明の死亡 3 例⁷¹⁾、交通事故、脳出血及び肺炎各 1 例であった。このうち、原因不明の死亡 2 例、脳出血及び肺炎各 1 例が本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2(WM)-6、5.3.5.2(CLL)-6 : 214 試験<2019年2月~2022年5月>)

再発又は難治性の MZL 患者 (目標症例数 : 約 65 例) を対象に、本薬の有効性、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、海外 31 施設で実施された。

本試験に登録された 68 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/68 例 (4.4%) で認められ、死因は COVID-19 肺炎、心筋梗塞及び敗血症性脳症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、①CLL/SLL 及び②WM における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、それぞれ①未治療の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (304 試験) 及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (305 試験)、並びに②WM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (302 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (111 試験) を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 CLL/SLL の有効性について

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

7.R.2.1.1 対照群について

申請者は、①304 試験のコホート 1 及び②305 試験における対照群の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

⁷¹⁾ 1 例目 : 67 歳の女性。本薬 160 mg BID で投与開始から 53 日目に、Grade 4 の感染症が発現し、54 日目に本薬の投与が中止された。発熱が続いたため、治験責任医師により病院受診が勧められたものの患者が拒否し、56 日目に自宅で死亡した。2 例目 : 67 歳の女性。本薬 160 mg BID で投与開始から 25 日目に Grade 3 の肺炎が発現し入院となり、27 日目から腹痛が認められたため、32 日目に本薬の投与が中止された。本薬の投与開始から 53 日目に患者は死亡したが、詳細は家族から情報が提供されなかった。3 例目 : 67 歳の女性。本薬 160 mg BID で投与開始から 283 日目に、Grade 4 の血小板数減少が発現し入院となった (本薬最終投与は 280 日目)。本薬の投与開始から 298 日目に患者は退院し、300 日目に自宅で死亡した。

① 304 試験 (未治療の CLL/SLL)

304 試験が計画された当時 (2017 年)、海外診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.2.2017) 等) において、304 試験のコホート 1 の対象とされた、17p 欠失のない未治療の CLL/SLL 患者のうち、65 歳以上の患者及び重大な併存疾患を有する若年の患者に対する治療選択肢の一つとして、BR 投与が推奨されていたことから、304 試験のコホート 1 の対照群として BR 投与を設定した。

② 305 試験 (再発又は難治性の CLL/SLL)

305 試験が計画された当時 (2018 年)、海外診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.2.2017)) において、305 試験の対象とされた再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対しては、年齢、17p 欠失/TP53 変異の有無及び併存疾患の有無にかかわらず、標準的治療の一つとして IBR が推奨されていたことから、305 試験の対照群として IBR を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.1.2 本薬の有効性の評価項目について

申請者は、①304 試験のコホート 1 及び②305 試験における有効性の評価項目について、それぞれ以下のように説明している。

① 304 試験 (未治療の CLL/SLL)

CLL/SLL 患者に対する治療は生存期間の延長を目的として行われるものの、PFS の延長により症状の緩和や病勢進行の遅延が期待でき (Blood 2008; 111: 5446-56)、臨床的意義があると考えことから、304 試験のコホート 1 の主要評価項目として PFS を設定した。

② 305 試験 (再発又は難治性の CLL/SLL)

下記の点から、305 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

- CLL/SLL 患者では、リンパ節腫脹や肝脾腫による正常臓器の圧迫、体重減少、発熱等の症状を伴うことから、奏効が得られることは疾患に伴う症状の改善及び疾患進行の遅延につながり、臨床的意義があると考えること
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者における IBR の観察研究の結果から、奏効率が PFS 及び OS と相関することが示されていること (Haematologica 2016; 101: 1563-72、Haematologica 2018; 103: 874-9 等)、及び本薬と IBR は同様の作用機序を有することから、奏効率 (PR 以上) は PFS 及び OS の代替となる評価項目と考えたこと

また、305 試験では、下記の理由により、主要評価項目の奏効率について IBR に対する非劣性を検証することを主目的とし、奏効率の非劣性が検証された場合には奏効率における優越性を検証することとした。

- 305 試験計画時に得られていた海外第 I / II 相試験 (AU-003 試験) における本薬の有効性の結果、及び本薬では IBR で問題となっている心房細動等の発現割合が低いことが示唆されていたことから、本薬と IBR の直接比較において少なくとも有効性の非劣性を示すことにより、本薬の臨床的有用性の説明が可能と考えたこと

- 305 試験計画時の症例数設定において仮定された奏効率比⁷²⁾ 1.25 であれば、非劣性を検証した後に奏効率の優越性の検証を行うことは可能であると考えたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 304 試験（未治療の CLL/SLL）

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、CLL/SLL 患者に対する治療は延命を期待して行われることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、未治療の CLL/SLL 患者における本薬の有効性については、304 試験で主要評価項目とされた中央判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

② 305 試験（再発又は難治性の CLL/SLL）

本薬と同様の作用機序を有する IBR との非劣性の検証を主目的としたことについては一定の理解は可能である。しかしながら、下記の点等から、再発又は難治性の CLL/SLL 患者における本薬の有効性の評価にあたっては、主要評価項目とされた中央判定による奏効率の結果に加えて、副次評価項目とされた PFS 及び OS の結果も含めて総合的に検討することとした。

- 主要評価項目とされた奏効率（PR 以上）について、本薬において奏効率（PR 以上）と PFS 及び OS との相関は不明であり、奏効率の結果のみに基づき再発又は難治性の CLL/SLL 患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えること
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると、OS の結果も重要と考えること

7.R.2.1.3 有効性の評価結果について

申請者は、①304 試験のコホート 1 及び②305 試験における本薬の有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

① 304 試験（未治療の CLL/SLL）

304 試験のコホート 1 において主要評価項目とされた、未治療の CLL/SLL 患者における中央判定による PFS について、BR 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.1.2 参照）。

304 試験コホート 1 では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目とされた OS について階層的な仮説検定を実施する計画とされた。OS の最終解析結果⁷³⁾ 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 30 及び図 2 のとおりであり、統計学的な有意差は示されなかった。

表 30 OS の解析結果（304 試験、コホート 1、ITT 集団、2022 年 10 月 31 日データカットオフ）

	本薬群	BR 群
例数	241	238
死亡 (%)	26 (10.8)	27 (11.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		0.87 [0.50, 1.48]
p 値*2		0.2998

*1：年齢（65 歳未満、65 歳以上）、Binet 分類（C、A 又は B）及び IGHV 変異（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 回帰モデルと同一の層別因子）、有意水準片側 0.0249

⁷²⁾ 治験実施計画書初版（2018 年 7 月 9 日付）において、奏効率の比を 1.25（本薬群 75%、IBR 群 60%）と仮定した場合に、非劣性及び優越性の検出力はそれぞれ 99% 超及び 88% であった。

⁷³⁾ OS の解析は、PFS の中間解析及び最終解析時点、並びに OS の最終解析時点の 3 回計画されていた。

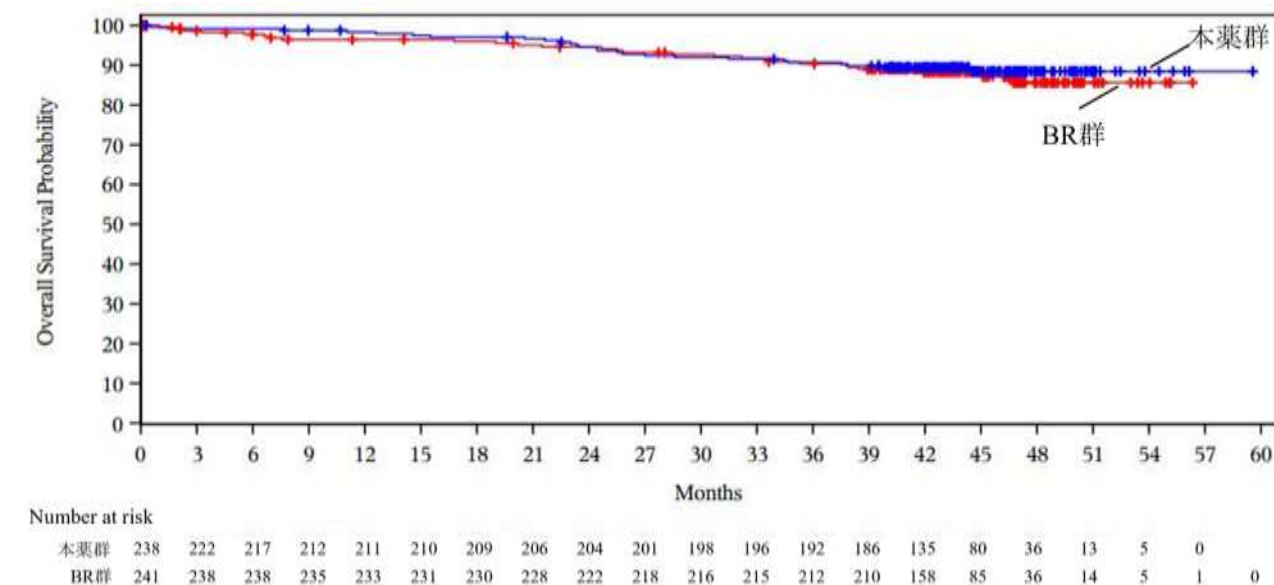


図2 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線
(304試験、コホート1、ITT集団、2022年10月31日データカットオフ)

② 305試験（再発又は難治性のCLL/SLL）：

305試験において主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、IBR群に対する本薬群の非劣性が検証された（7.1.2.1.3参照）。また、感度解析として実施されたPPS⁷⁴⁾（本薬群203例、IBR群207例）における奏効率は、本薬群79.8%（162/203例）及びIBR群62.8%（130/207例）、奏効率比[95%CI]は1.26[1.11, 1.43]であった。

305試験では、主要評価項目（奏効率）において非劣性が検証された場合に、①主要評価項目（奏効率）のIBR群に対する本薬群の優越性、②治験担当医師判定によるPFSのIBR群に対する本薬群の非劣性及び③優越性の順で、階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。その結果、①の奏効率の優越性が示され⁷⁵⁾、PFS（②及び③）について、最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表31及び図3のとおりであり、PFSの優越性が示された。

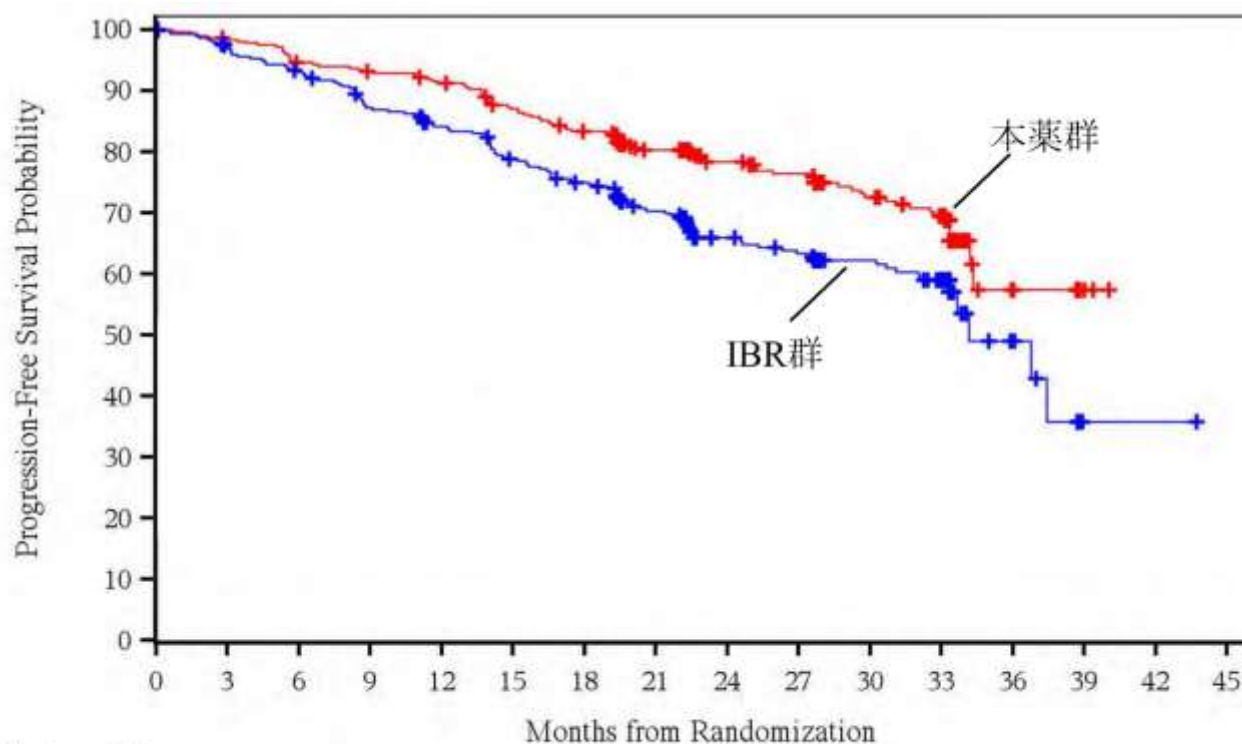
表31 PFSの最終解析結果（305試験、ITT集団、治験担当医師判定、2022年8月8日データカットオフ）

	本薬群	IBR群
例数	327	325
死亡又は増悪数(%)	87 (26.6)	118 (36.3)
中央値[95%CI](カ月)	NE [34.3, NE]	34.2 [33.3, NE]
ハザード比[95%CI] ^{*1}		0.65 [0.49, 0.86]
p値 ^{*2}		0.0024

*1：年齢（65歳未満、65歳以上）、難治性（あり、なし）、17p欠失及びTP53変異（あり、なし）及び地理的地域（中国、中国以外）を層別因子とした層別Cox回帰モデルにより算出、*2：層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準0.05

⁷⁴⁾ ITT集団から5例（「治験薬の未投与」4例（本薬群3例及びIBR群1例）、「併用禁止薬の投与」1例（本薬群1例））が除外された。

⁷⁵⁾ IBR群に対する本薬群の奏効率比[99%CI]は1.25[1.05, 1.47]（p=0.0006、CMH検定、両側有意水準0.0099）



Number at risk

本薬群	327	316	303	297	290	274	260	221	165	158	122	111	12	2	0	
IBR群	325	306	293	273	259	241	227	186	128	121	97	87	9	1	1	0

図3 PFSの最終解析結果のKaplan-Meier曲線
(305試験、ITT集団、治験担当医師判定、2022年8月8日データカットオフ)

なお、症例数設計の仮定としていたハザード比(0.9)と比較して、実際に得られたPFSのハザード比(0.65)が異なる結果が得られた理由については、上記のハザード比の仮定は先行する本薬の試験結果に基づくものではなく、保守的な仮定に基づいて設定していたことによるものと考えている。また、305試験ではハイリスク因子(17p欠失又はTP53変異の有無等)に基づく患者組入れの制限は特に行わず、すべての患者を組入れ対象として計画し、組み入れられた患者集団が想定どおりであったことから、得られた結果は実臨床を反映した結果であると考えられる。

また、副次評価項目とされたOSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表32及び図4のとおりであった。

表32 OSの最終解析結果(305試験、ITT集団、2022年8月8日データカットオフ)

	本薬群	IBR群
例数	327	325
死亡(%)	48(14.7)	60(18.5)
中央値[95%CI](カ月)	NE[NE, NE]	NE[NE, NE]
ハザード比[95%CI]*	0.76[0.51, 1.11]	

*: 年齢(65歳未満、65歳以上)、難治性(あり、なし)、17p欠失及びTP53変異(あり、なし)及び地理的地域(中国、中国以外)を層別因子とした層別Cox回帰モデルにより算出

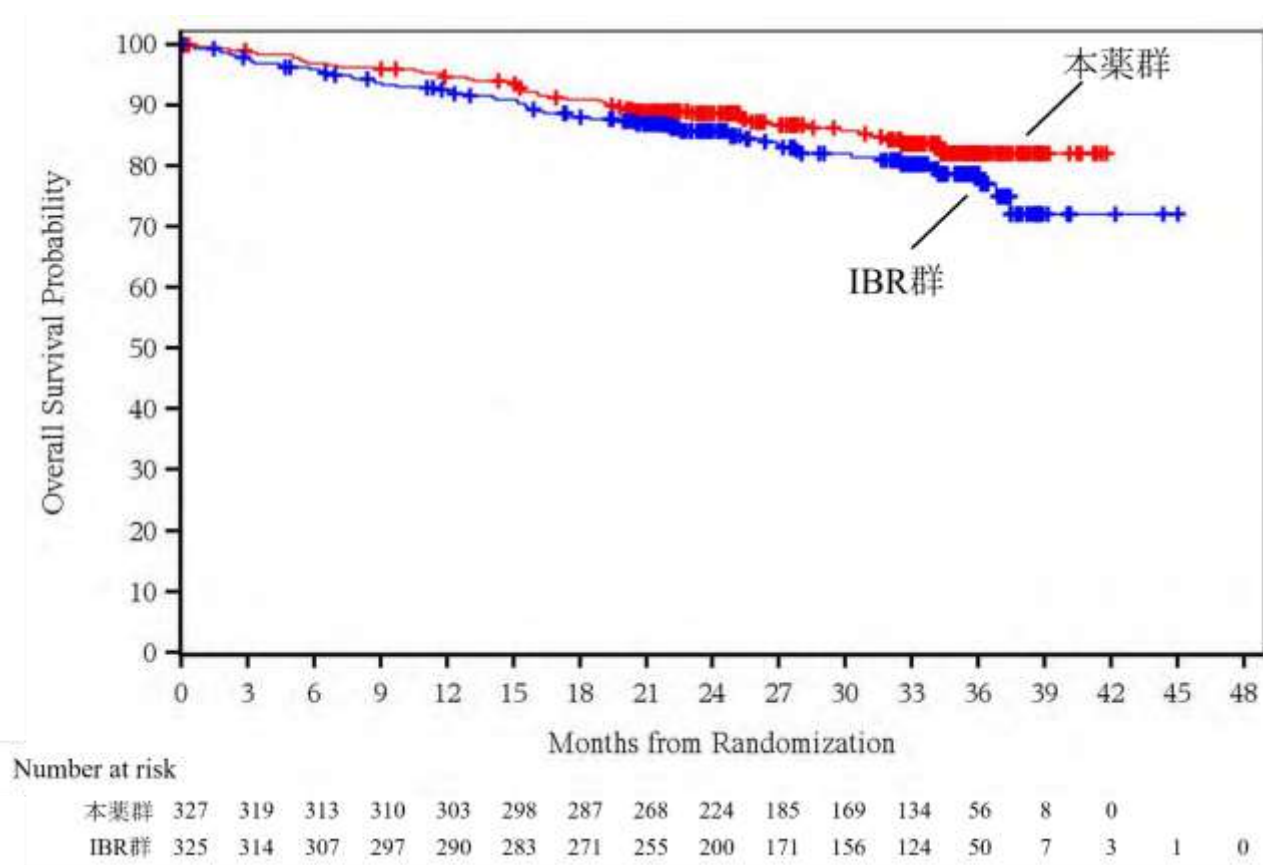


図4 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線(305試験、ITT集団、2022年8月8日データカットオフ)

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

111試験のパート2の未治療及び再発又は難治性のCLL/SLL患者における中央判定による奏効率(PR-L以上) [95%CI] (%)は、100 [80.5, 100.0] (17/17例)であったことから(7.1.1.1.1参照)、日本人患者に対する本薬投与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。

下記の点等から、未治療及び再発又は難治性のCLL/SLL患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 未治療のCLL/SLL患者を対象とした304試験のコホート1において、主要評価項目とされた中央判定によるPFSについて、BR群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られたPFSの延長効果には臨床的に意義があると考えること
- 再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした305試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、IBR群に対する本薬群の非劣性が検証されたこと
- 305試験は奏効率の非劣性の検証が主目的であったこと、奏効率比の仮定の変更(1.25→1.03、治験実施計画書改訂第3版)により奏効率の優越性の検出力が低下したこと等を考慮すると、PFSの優越性が検証されたと解釈することは困難と考えるものの、IBR群と比較して本薬群でPFSの延長傾向が認められたこと
- 304試験及び305試験において、各試験の対照群と比較して本薬群でOSが明確に短縮する傾向は認められなかったこと

- 111 試験において検討された日本人患者数が限られていること等から、当該試験成績に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点から本薬の有効性は期待できると考えること
 - 111 試験では PR-L 以上が奏効例と定義されていた (7.1.1.1 参照) もの、修正 IWCLL 基準 (Blood 2018; 131: 2745-60) では、PR-L は奏効例と明確に定義されていないことを踏まえ、奏効率 (PR 以上) も確認した結果、当該結果 (82.4% (14/17 例)) に臨床的意義があると考えること
 - CLL/SLL の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照)

7.R.2.2 WM の有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、WM 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2.1 対照群について

申請者は 302 試験のコホート 1 における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

302 試験が計画された当時 (2016 年)、第 8 回 IWWM (2014 年、ロンドン開催) の専門家パネルにおいて、公表済み及び進行中の臨床試験データに基づき、未治療及び再発又は難治性の患者を問わず、IBR を WM 患者に対する治療選択肢とすることで合意されていた状況を踏まえ、302 試験のコホート 1 の対照群として IBR を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加えて、302 試験の計画時点の海外診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (WM/LPL) (v.2.2016) 等) において、WM/LPL 患者に対する治療選択肢の一つとして、未治療及び再発又は難治性の患者を問わず、IBR が推奨されていたことを考慮すると、302 試験のコホート 1 の対照群の設定は受入れ可能と判断した。

7.R.2.2.2 本薬の有効性の評価項目について

申請者は、302 試験のコホート 1 における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

下記の点から、302 試験の主要評価項目を奏効率 (VGPR 以上) と設定した。

- WM は予後不良な疾患で、治癒が期待できる治療法はなく、疾患の進行とともに IgM が上昇し、過粘稠度症候群等の重大な臨床症状が発現することから、WM 患者で IgM の低下が定義付けられる奏効⁷⁶⁾ が得られることには臨床的意義があると考えたこと
- WM 患者において MR 以上の奏効を達成すれば臨床的意義があると考えたものの、①302 試験では IBR に対する優越性を検証することを目的としていたこと、②MR 以上の奏効は IBR でも大部分の患者で達成されることが想定されたことから、より厳格な指標であり、かつ群間差を検出しやすいと考えられる VGPR 以上 (CR+VGPR) の奏効を主要評価項目とすることが適切と考えたこと

⁷⁶⁾ IWWM 基準 (Br J Haematol 2013; 160: 171-6) に基づき、以下のように設定された。

CR: 血清 IgM 値が正常範囲内かつ免疫固定法による M タンパクの消失、VGPR: 血清 IgM 値がベースラインから 90% 以上減少又は正常範囲内、PR: 血清 IgM 値がベースラインから 50% 以上減少、MR: 血清 IgM 値がベースラインから 25% 以上かつ 50% 未満減少、SD: CR、VGPR、PR、MR 及び PD のいずれの基準も満たさない、PD: 血清 IgM 値が治療中の最低値から 25% 以上の増加かつ 500 mg/dL 以上の増加

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と同様の作用機序である IBR との有効性の比較を行う上では、302 試験の主要評価項目を奏効率 (VGPR 以上) と設定したことについては一定の理解は可能である。しかしながら、下記の点等から、WM 患者における本薬の有効性の評価にあたっては、302 試験のコホート 1 で主要評価項目とされた中央判定による奏効率 (VGPR 以上) の結果に加えて、副次評価項目とされた PFS 及び OS の結果も含めて総合的に検討することとした。

- 群間差を検出しやすくするために VGPR 以上の奏効が設定されたものの、臨床的意義の観点からは、MR 以上の奏効よりも VGPR 以上の奏効を達成することの方がさらに意義のある有効性の説明に繋がるか否かは明確でないこと等から、奏効率 (VGPR 以上) の結果のみに基づき WM 患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えること
- WM 患者に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えること

7.R.2.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、302 試験のコホート 1 における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

WM の治療体系として再発時には前回の治療を再度実施することが推奨されていたこと (Blood 2016; 128: 1321-8) 等を考慮し、302 試験のコホート 1 では未治療及び再発又は難治性の患者を纏めて組み入れて評価することとした。ただし、治療対象となり得る未治療の WM の患者数は限られており、本薬と IBR との比較解析の検出力が高くないことから、主要解析は再発又は難治性の患者集団で実施することとした (7.1.3.1.2 参照)。

その結果、主要評価項目である再発又は難治性の WM 患者集団における中央判定による奏効率 (VGPR 以上) について、IBR 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった (7.1.3.1.2 参照)。

また、副次評価項目とされた PFS 及び OS について、解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 5~7、並びに表 34 及び図 8~10 のとおりであった。

表 33 PFS の解析結果 (302 試験のコホート 1、ITT 集団、治験担当医師判定、2022 年 6 月 21 日データカットオフ)

	全体集団		未治療		再発又は難治性	
	本薬群	IBR 群	本薬群	IBR 群	本薬群	IBR 群
例数	102	99	19	18	83	81
死亡又は増悪数 (%)	21 (20.6)	31 (31.3)	5 (26.3)	2 (11.1)	16 (19.3)	29 (35.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [54.4, NE]	NE [50.1, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	54.4 [48.2, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.63 [0.36, 1.10]		2.04 [0.40, 10.54]		0.52 [0.28, 0.97]	

* : CXCR4 変異 (あり、なし及び不明) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより算出

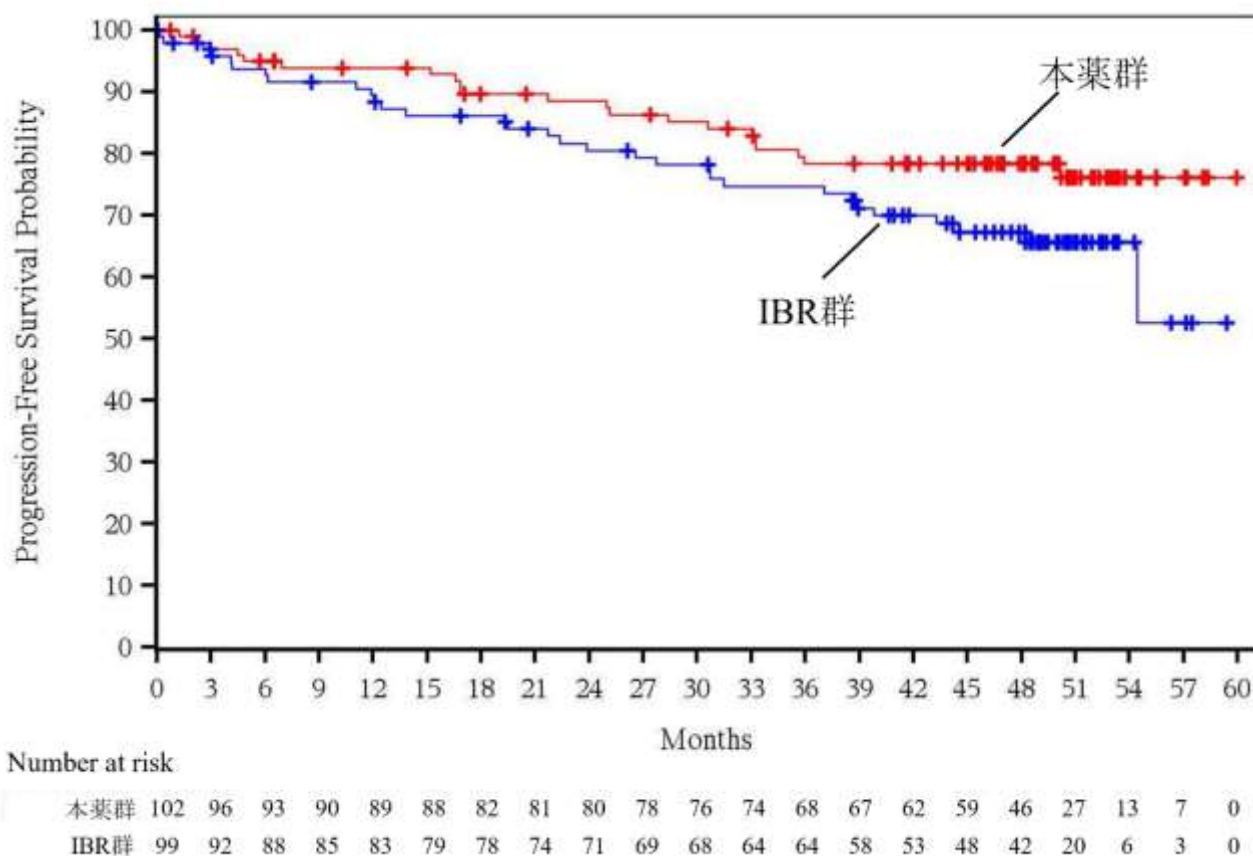


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線
(302 試験のコホート 1、ITT 集団、治験担当医師判定、2022 年 6 月 21 日データカットオフ)

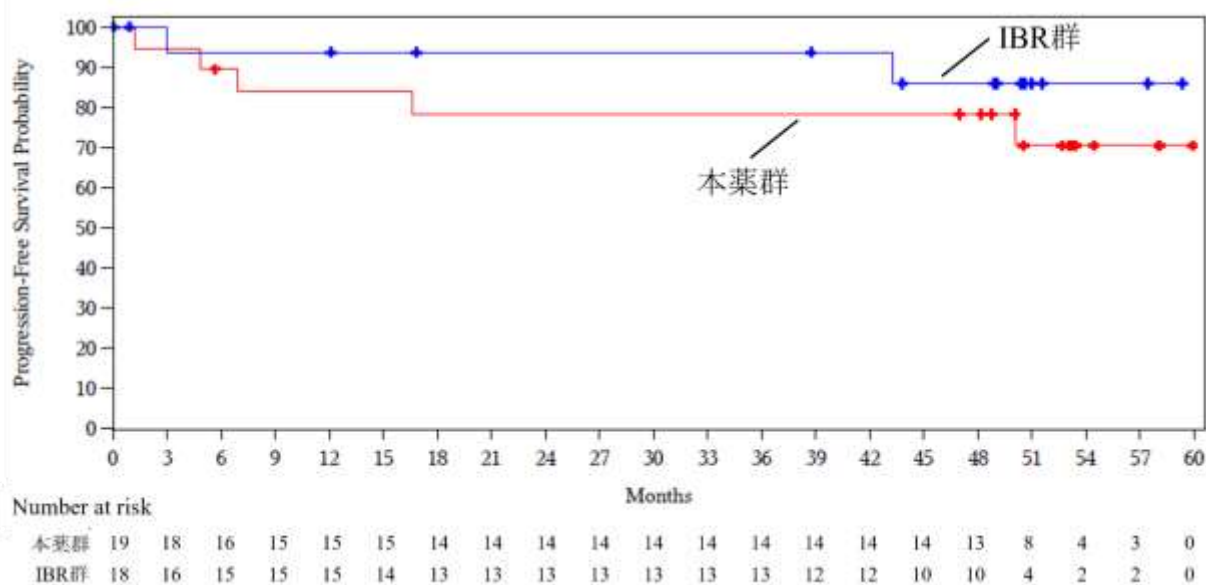


図6 PFSのKaplan-Meier曲線
(302試験のコホート1、未治療のWM患者集団、治験担当医師判定、2022年6月21日データカットオフ)

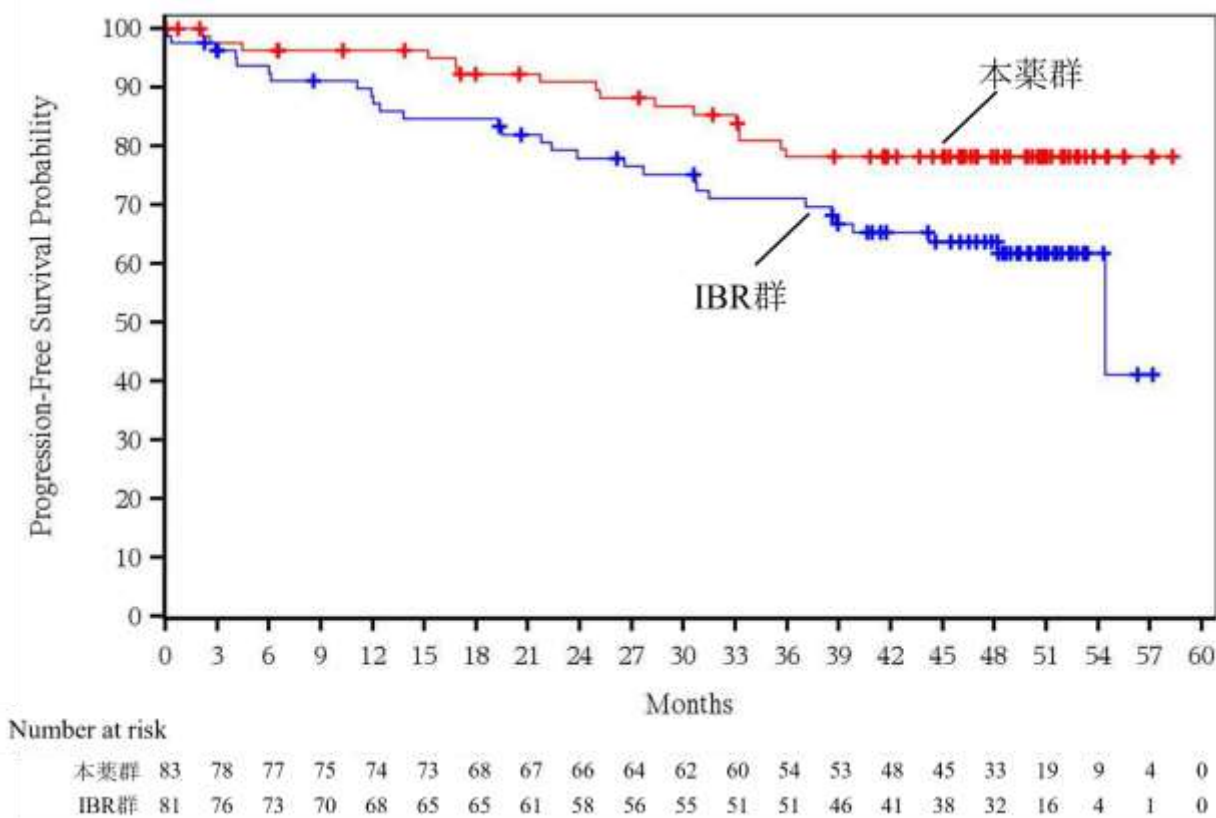


図7 PFSのKaplan-Meier曲線
(302試験のコホート1、再発又は難治性のWM患者集団、治験担当医師判定、2022年6月21日データカットオフ)

表 34 OS の解析結果 (302 試験のコホート 1、ITT 集団、2022 年 6 月 21 日データカットオフ)

	全体集団		未治療		再発又は難治性	
	本薬群	IBR 群	本薬群	IBR 群	本薬群	IBR 群
例数	102	99	19	18	83	81
死亡数 (%)	14 (13.7)	19 (19.2)	4 (21.1)	1 (5.6)	10 (12.0)	18 (22.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [54.4, NE]	NE [50.1, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [54.4, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.79 [0.39, 1.59]		3.82 [0.43, 34.18]		0.61 [0.28, 1.33]	

* : CXCR4 変異 (あり、なし及び不明) 及び年齢 (65 歳以下、65 歳超) を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより算出

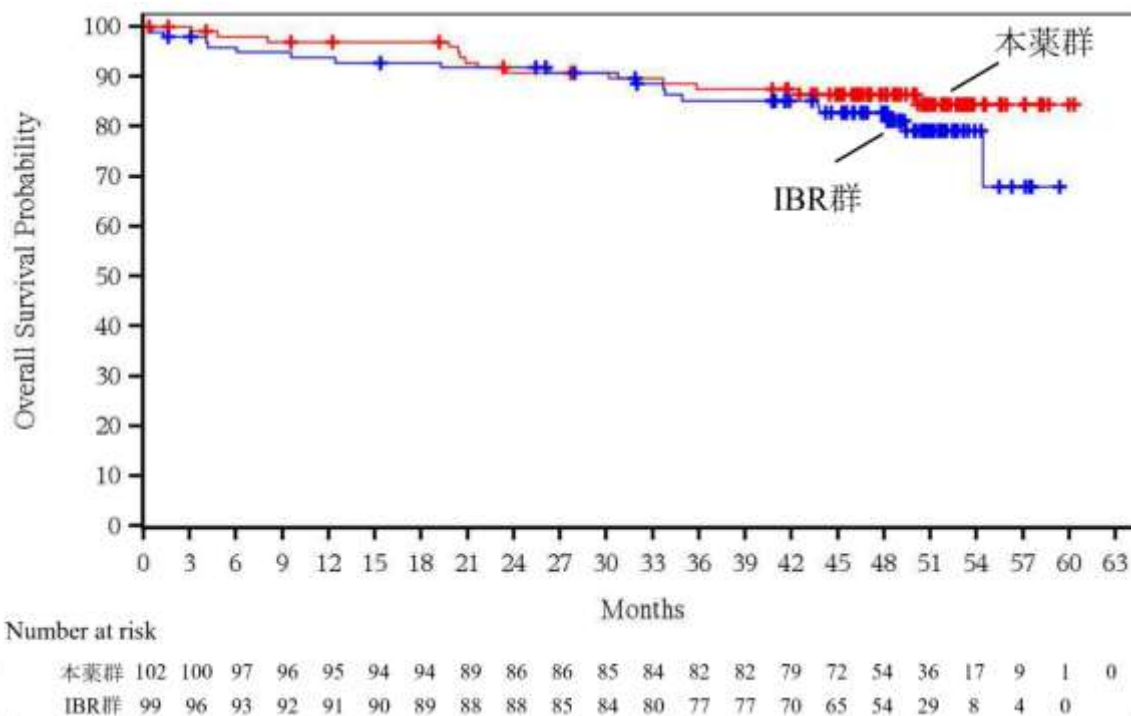


図 8 OS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験のコホート 1、ITT 集団、2022 年 6 月 21 日データカットオフ)

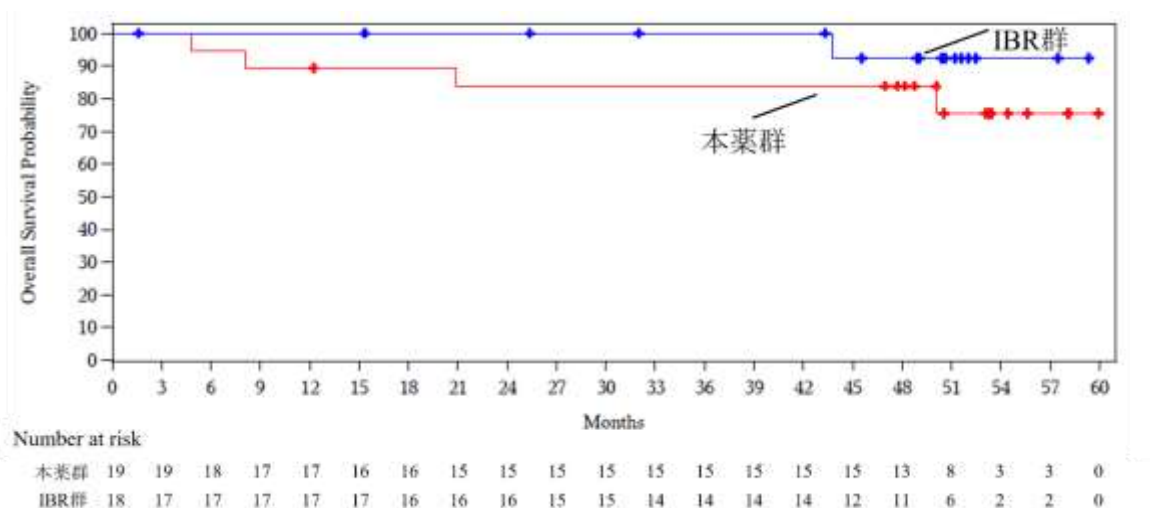


図 9 OS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験のコホート 1、未治療の WM 患者集団、2022 年 6 月 21 日データカットオフ)

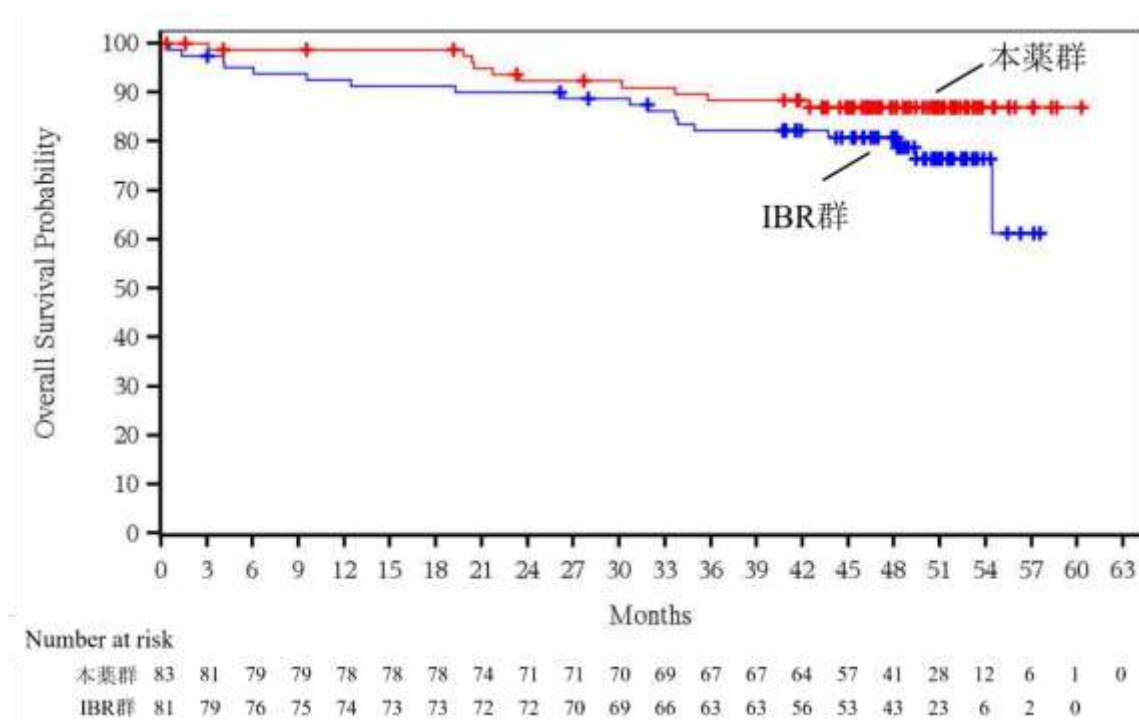


図 10 OS の Kaplan-Meier 曲線
(302 試験のコホート 1、再発又は難治性の WM 患者集団、2022 年 6 月 21 日データカットオフ)

以上の結果を踏まえ、302 試験において主要評価項目とされた奏効率について、再発又は難治性の WM 患者集団における IBR 群に対する本薬群の優越性は検証されなかったものの、下記の点を考慮すると、本薬の一定の有効性は示されたと考える。

- 本薬群における奏効率の結果に臨床的意義はあると考えること
- 統計学的な解釈は困難であるものの、IBR 群と比較して本薬群で PFS の延長傾向が認められたこと
- IBR 群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと

なお、再発又は難治性の WM 患者集団において、IBR 群に対する本薬群の奏効率 (VGPR 以上) の優越性が検証されなかった理由について、以下の検討から、群間の $CXCR4^{WHIM}$ 変異の分布の不均衡が生じたことにより、IBR 群に有利に傾いたことが要因の一つと考えられた。

- 302 試験のコホート 1 における奏効率 (VGPR 以上) の期待値を本薬群及び IBR 群でそれぞれ 35 及び 15% と仮定していたのに対し、実際の奏効率の結果は本薬群及び IBR 群でそれぞれ 28.9 及び 19.2% と、上記の仮定の期待値よりも本薬群では低く、IBR 群では高かった。
- 上記の理由として、302 試験のコホート 1 では、 $MYD88$ 遺伝子変異を有する患者を対象とし、 $CXCR4$ 遺伝子⁷⁷⁾ の変異状態 (WHIM、野生型 (WT)、欠損) 等を層別化因子として無作為割付を行った。しかしながら、事後的な解析として、一部の骨髄検体を用いて、高感度の次世代シーケンシング法

⁷⁷⁾ WM 患者では、 $MYD88$ 遺伝子変異を有し ($MYD88^{MUT}$) かつ $CXCR4$ 変異遺伝子変異のない ($CXCR4^{WT}$) 患者 ($MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT}$) は、IBR に対する反応性が良好である一方で、 $MYD88$ 遺伝子変異及び $CXCR4$ 変異遺伝子変異両方を有する患者 ($MYD88^{MUT}/CXCR4^{WHIM}$) では、IBR の薬効が発現するまでに時間を要することが報告されている (J Clin Oncol 2020; 38: 1198-208 等)。

により *CXCR4* 遺伝子変異有無の解析を行った⁷⁸⁾ ところ、*CXCR4*^{WHIM} 変異を有する患者の割合は本薬群及び IBR 群でそれぞれ 31.6% (25/79 例) 及び 25.3% (19/75 例) と本薬群で高く、群間の不均衡が認められた。

- *CXCR4*^{WHIM} 変異を有する患者集団における奏効率 (VGPR 以上) は、本薬群及び IBR 群でそれぞれ 20.0% (5/25 例) 及び 10.5% (2/19 例) であり、各群の全体集団の結果 (それぞれ 28.9 及び 19.2%) と比較して有効性が低い傾向であった。

また、未治療の WM 患者における有効性について、下記の点等から、当該患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 302 試験のコホート 1 の未治療の WM 患者において、本薬により一定の奏効が認められていること (7.1.3.1.2 参照)
- 302 試験のコホート 1 の未治療 WM 患者における PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線が IBR 群と比較して本薬群で下回る傾向が認められているものの、以下の点等から、当該結果は偶発的なものであり、当該結果に基づき IBR と比べて本薬が OS に悪影響を及ぼすと判断することは適切でないと考えること
 - PFS イベントの大部分は OS イベントであったが、302 試験のコホート 1 では OS 等の time to event の評価項目に関する検出力を有しておらず、また、未治療の WM 患者は、試験の実施可能性を考慮して目標症例数を設定 (全体の 20%) したために、当該集団に対する検出力も有する計画ではなかったこと
 - 302 試験におけるフォローアップ期間の中央値 (本薬群 53.1 カ月、IBR 群 49.1 カ月) を考慮すると、OS のイベント数 (本薬群 4 件、IBR 群 1 件) は極めて限られていること
 - 発生した OS イベントの内訳⁷⁹⁾ は、本薬群 4 件は疾患進行及び原因不明各 2 件、IBR 群 1 件は疾患進行であり、本薬群の症例経過を踏まえると本薬の毒性によるものと明確に結論付けられないと考えること

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

⁷⁸⁾ 302 試験では *CXCR4* 遺伝子の検査はサンガーシーケンシング法 (感度 10~15%) が用いられたが、302 試験のコホート 1 の再発又は難治性の患者集団の *CXCR4*^{WHIM} 変異を有する患者の割合は 11.0% (18/164 例) と、既報の *CXCR4*^{WHIM} 変異を有する患者割合 (25~40%、J Clin Oncol 2018; 36: 2755-61 等) よりも低かったことから、事後的な検討が実施された。その結果、高感度の次世代シーケンシング法では、*CXCR4*^{WHIM} 変異を有する患者は 28.6% (44/154 例) となり、上記の既報の *CXCR4*^{WHIM} 変異を有する患者割合と同程度であった。なお、302 試験で用いられた上記の検査法について、申請者は、302 試験開始時点で確立されたプラットフォームではあったものの、*CXCR4* 変異解析の標準的な検査法は存在していなかった旨を説明している。

⁷⁹⁾ 本薬群：1 例目：7 歳男性。本薬 160 mg BID で投与開始から 558 日目に Grade 3 の胸水を発症後、559 日目に疾患進行と診断され、本薬は投与中止された (本薬の最終投与は 558 日目)。本薬の投与開始から 635 日目に疾患進行のために死亡した。2 例目：7 歳男性。既往に結核があった。本薬 160 mg BID で投与開始から 35 日目に Grade 3 の肺結核と診断され本薬は休薬されたが、軽快傾向が認められたことから、71 日目から本薬を再開した。本薬の投与開始から 193 日目に Grade 4 の呼吸不全のために本薬は投与中止された。CT で右胸壁病変を認められたことから、疾患進行とれ、本薬投与開始から 242 日目に疾患進行のために死亡した。3 例目：7 歳男性。本薬 160 mg BID で本薬の投与開始から 1,413 日目に Grade 3 の急性左室不全及び Grade 3 の心房細動のために入院し、本薬は投与中止された。本薬の投与開始から 1,414 及び 1,425 日目に、それぞれ Grade 3 及び Grade 4 の急性心筋梗塞を発症し、1,482 日目に Grade 3 の貧血及び尿路感染を合併し、1,525 日目に死亡した。死因は原因不明と報告された。4 例目：7 歳女性。本薬 160 mg BID で本薬の投与開始の 14 日目以降から、Grade 3 の末梢静脈疾患及び関節痛、Grade 2 以下の挫傷、嘔気、下痢等を発症し、本薬の投与開始から 50 日目に被験者による同意撤回により本薬は投与中止された。本薬の投与開始から 146 日目に死亡し、死因は原因不明と報告された。IBR 群：9 歳男性。IBR の投与開始から 1,295 日目に Grade 3 の嗜眠のために本薬は中止された。嗜眠は継続し、IBR の投与開始から 1,332 日目に疾患進行のために死亡した。

111 試験のパート 2 の WM 患者において主要評価項目とされた中央判定による奏効率 (MR 以上) は 94.7% (18/19 例) であり (7.1.1.1.1 参照)、臨床的に意義のある結果が得られた。また、VGPR 以上の奏効率は 31.6% (6/19 例) であり、302 試験のコホート 1 の結果 (28.4%) と明確な差異は認められなかった。以上より、日本人患者に対しても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。

下記の点等を考慮すると、未治療及び再発又は難治性の WM 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 302 試験のコホート 1 の主要評価項目とされた奏効率 (VGPR 以上) について、IBR 群に対する本薬群の優越性は示されず、またその要因は明確でないと考えるものの、本薬群の奏効率 (VGPR 以上) は未治療及び再発又は難治性の WM 集団のいずれにおいても IBR 群と比較して高い傾向にあったこと (表 29) に加えて、奏効率 (MR 以上) の結果⁸⁰⁾ も IBR 群と同程度であったことから、本薬群の奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 統計学的に解釈することは困難であるものの、302 試験のコホート 1 の副次評価項目とされた PFS について、再発又は難治性の WM 患者集団において、IBR 群と比較して本薬群の延長傾向が認められたこと。また、当該集団の OS について、IBR 群と比較して本薬群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと
- 未治療の WM 患者について、302 試験のコホート 1 の検討例数が限られていること等から厳密な評価は困難と考えるものの、下記の点を考慮すると、未治療の WM 患者における OS の結果から、IBR と比べて本薬の方が OS に悪影響を及ぼすと判断することは適切でないと考える旨の申請者の説明は一定の理解は可能であり、未治療の WM 患者における奏効率の結果を考慮すると、本薬の有効性が期待できると考えること
 - OS イベントの内訳及び症例経過から、本薬の毒性による死亡とは明確に判断できないと考えること
 - 本薬の安全性が IBR と比べて明確に劣る傾向は認められていないこと (7.3.7 等参照)
- 日本人患者における有効性について、111 試験において検討された日本人患者数が限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考え、WM の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照) 等も考慮すると、日本人の WM 患者においても本薬投与の有効性は期待できると考えること

7.R.3 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、骨髄抑制、感染症、不整脈、心臓障害 (不整脈を除く)、出血及びILDであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に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・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

⁸⁰⁾ 未治療の WM 患者集団 (本薬群 : 94.7% (18/19 例)、IBR 群 : 88.9% (16/18 例))、再発又は難治性の WM 患者集団 (本薬群 : 94.0% (78/83 例)、IBR 群 : 93.8% (76/81 例))

7.R.3.1 CLL/SLL における本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、304 試験、305 試験及び 111 試験において認められた安全性情報を基に、CLL/SLL 患者における本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

304 試験のコホート 1（未治療の CLL/SLL 患者）、305 試験（再発又は難治性の CLL/SLL 患者）及び 111 試験（パート 1 及びパート 2 を併合した全 CLL/SLL 患者）における安全性の概要は表 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要（304 試験、305 試験及び 111 試験）

	例数 (%)				111 試験 CLL/SLL 患者 集団 17 例
	304 試験 コホート 1		305 試験		
	本薬群 240 例	BR 群 227 例	本薬群 324 例	IBR 群 324 例	
全有害事象	227 (94.6)	221 (97.4)	318 (98.1)	321 (99.1)	16 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	147 (61.3)	186 (81.9)	218 (67.3)	228 (70.4)	7 (41.2)
死亡に至った有害事象	17 (7.1)	16 (7.0)	33 (10.2)	36 (11.1)	0
重篤な有害事象	114 (47.5)	123 (54.2)	136 (42.0)	162 (50.0)	5 (29.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	36 (15.0)	31 (13.7)	50 (15.4)	72 (22.2)	1 (5.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	138 (57.5)	154 (67.8)	162 (50.0)	184 (56.8)	7 (41.2)
治験薬の減量に至った有害事象	26 (10.8)	84 (37.0)	40 (12.3)	55 (17.0)	1 (5.9)

①304 試験のコホート 1 及び②305 試験において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、それぞれ①表 36 及び②表 37 であった。なお、①304 試験のコホート 1 で対照（BR）群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象、並びに②305 試験で対照（IBR）群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 36 対照 (BR) 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (304 試験、コホート 1)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 240 例	BR 群 227 例
全有害事象*		
COVID-19	61 (25.4)	19 (8.4)
点状出血	19 (7.9)	0
関節痛	37 (15.4)	23 (10.1)
鼻出血	13 (5.4)	1 (0.4)
挫傷	49 (20.4)	8 (3.5)
血腫	15 (6.3)	1 (0.4)
Grade 3 以上の有害事象*		
COVID-19	18 (7.5)	3 (1.3)
COVID-19 肺炎	13 (5.4)	2 (0.9)
高血圧	20 (8.3)	14 (6.2)
重篤な有害事象*		
COVID-19	16 (6.7)	3 (1.3)
COVID-19 肺炎	14 (5.8)	2 (0.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象*		
COVID-19	7 (2.9)	0
治験薬の休薬に至った有害事象*		
COVID-19	24 (10.0)	0
嘔吐	14 (5.8)	7 (3.1)
COVID-19 肺炎	11 (4.6)	0
下痢	10 (4.2)	1 (0.4)
肺炎	9 (3.8)	1 (0.4)
血尿	5 (2.1)	0

*: 全有害事象は対照群と比較して本薬群で発現割合が 5% 以上高かった有害事象、それ以外は対照群と比較して本薬群で発現割合が 2% 以上高かった有害事象を記載

表 37 対照 (IBR) 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (305 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 324 例	IBR 群 324 例
全有害事象*		
COVID-19	75 (23.1)	58 (17.9)
上気道感染	68 (21.0)	46 (14.2)
Grade 3 以上の有害事象*		
COVID-19 肺炎	23 (7.1)	13 (4.0)
好中球減少症	52 (16.0)	45 (13.9)
高血圧	48 (14.8)	36 (11.1)
重篤な有害事象*		
COVID-19 肺炎	24 (7.4)	13 (4.0)
治験薬の休薬に至った有害事象*		
COVID-19	31 (9.6)	21 (6.5)
COVID-19 肺炎	17 (5.2)	8 (2.5)

*: 全有害事象は対照群と比較して本薬群で発現割合が 5% 以上高かった有害事象、それ以外は対照群と比較して本薬群で発現割合が 2% 以上高かった有害事象を記載

また、111 試験の CLL/SLL 患者において、発現割合が 10% 以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 発現割合が 10%以上の有害事象 (111 試験、CLL/SLL 患者)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (94.1)	7 (41.2)
胃腸障害		
便秘	4 (23.5)	0
齲齒	3 (17.6)	1 (5.9)
悪心	2 (11.8)	0
臨床検査		
血小板数減少	3 (17.6)	3 (17.6)
好中球数減少	3 (17.6)	3 (17.6)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (17.6)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (11.8)	1 (5.9)
神経系障害		
頭痛	2 (11.8)	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害		
間質性肺疾患	2 (11.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	2 (11.8)	0
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	2 (11.8)	0
皮膚および皮下組織障害		
点状出血	2 (11.8)	0
斑状出血	2 (11.8)	0

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。

外国人患者 (304 試験のコホート 1 の本薬群及び 305 試験の本薬群) と比較して、日本人患者 (111 試験のパート 1 及びパート 2 を併合した全 CLL/SLL 患者) で、発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は、ボーエン病 (日本人患者: 1 例 (5.9%)、外国人患者 0 例、以下、同順)、胃癌 (1 例 (5.9%)、0 例)、腫瘍出血 (1 例 (5.9%)、0 例)、虫垂炎 (1 例 (5.9%)、1 例 (0.2%))、胃腸炎 (1 例 (5.9%)、4 例 (0.7%)) であった。同様に、5%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患 (1 例 (5.9%)、0 例) であった。同様に、5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、前房出血 (1 例 (5.9%)、0 例)、処置後出血 (1 例 (5.9%)、1 例 (0.2%))、外傷性頭蓋内出血 (1 例 (5.9%)、0 例)、胃腸炎 (1 例 (5.9%)、4 例 (0.7%)) であった。同様に、5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、腫瘍出血 (1 例 (5.9%)、0 例) であった。同様に、5%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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

304 試験及び 305 試験において対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象については注意が必要であり、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、111 試験で検討された日本人患者数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合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。

7.R.3.2 WMにおける本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、302 試験及び 111 試験において認められた安全性情報を基に、WM 患者における本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

302 試験のコホート 1 及び 111 試験（パート 1 及びパート 2 を併合した全 WM 患者）における安全性の概要は、表 39 のとおりであった。

表 39 安全性の概要（302 試験及び 111 試験）

	例数 (%)		
	302 試験 コホート 1		111 試験 WM 患者併合集団
	本薬群 101 例	IBR 群 98 例	
全有害事象	101 (100)	98 (100)	19 (90.5)
Grade 3 以上の有害事象	77 (76.2)	72 (73.5)	7 (33.3)
死亡に至った有害事象	3 (3.0)	7 (7.1)	0 (0.0)
重篤な有害事象	59 (58.4)	50 (51.0)	4 (19.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (9.9)	21 (21.4)	0 (0.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	65 (64.4)	65 (66.3)	3 (14.3)
治験薬の減量に至った有害事象	17 (16.8)	26 (26.5)	0 (0.0)

302 試験のコホート 1 において IBR 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 40 のとおりであった。なお、IBR 群と比較して本薬群で発現割合が 3% 以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 40 IBR 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象（302 試験、コホート 1）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬群 101 例	IBR 群 98 例
全有害事象*		
好中球減少症	30 (29.7)	16 (16.3)
そう痒症	15 (14.9)	6 (6.1)
便秘	20 (19.8)	12 (12.2)
呼吸困難	17 (16.8)	9 (9.2)
疲労	26 (25.7)	19 (19.4)
Grade 3 以上の有害事象*		
好中球減少症	20 (19.8)	9 (9.2)
貧血	12 (11.9)	6 (6.1)
好中球数減少	6 (5.9)	1 (1.0)
背部痛	5 (5.0)	1 (1.0)
血小板減少症	10 (9.9)	6 (6.1)
関節痛	3 (3.0)	0
発熱性好中球減少症	4 (4.0)	1 (1.0)
発熱	5 (5.0)	2 (2.0)
重篤な有害事象*		
発熱性好中球減少症	3 (3.0)	0
好中球数減少	3 (3.0)	0
治験薬の休薬に至った有害事象*		
好中球減少症	12 (11.9)	6 (6.1)
気道感染	5 (5.0)	1 (1.0)
血小板減少症	5 (5.0)	1 (1.0)
下気道感染	3 (3.0)	0

*：全有害事象は対照群と比較して本薬群で発現割合が 5% 以上高かった有害事象、それ以外は対照群と比較して本薬群で発現割合が 3% 以上高かった有害事象を記載

また、111 試験の WM 患者において、発現割合が 5%以上の有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41 発現割合が 5%以上の有害事象 (111 試験、WM 患者)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	19 (90.5)	7 (33.3)
皮膚および皮下組織障害		
紫斑	4 (19.0)	0
臨床検査		
血小板数減少	4 (19.0)	2 (9.5)
好中球数減少	2 (9.5)	2 (9.5)
眼障害		
結膜出血	3 (14.3)	0
血管障害		
高血圧	3 (14.3)	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3 (14.3)	0
倦怠感	2 (9.5)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3 (14.3)	0
背部痛	2 (9.5)	0
骨粗鬆症	2 (9.5)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	2 (9.5)	0

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。

外国人患者 (302 試験のコホート 1 の本薬群) と比較して、日本人患者 (111 試験のパート 1 及びパート 2 を併合した全 WM 患者) で、発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は、リンパ節症 (日本人患者: 1 例 (4.8%)、外国人患者 0 例、以下、同順)、腹痛 (1 例 (4.8%)、0 例)、胆管炎 (1 例 (4.8%)、0 例)、クリプトコッカス性肺炎 (1 例 (4.8%)、0 例)、皮膚血管肉腫 (1 例 (4.8%)、0 例) であった。同様に、2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症 (1 例 (4.8%)、1 例 (1.0%))、顔面浮腫 (1 例 (4.8%)、0 例)、紅斑 (1 例 (4.8%)、0 例) であった。同様に、2%以上高かった死亡に至った有害事象、2%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象及び 2%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験のコホート 1 において IBR 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象については注意が必要であり、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、111 試験で検討された日本人患者数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合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。

7.R.3.3 本薬の疾患別の安全性について

申請者は、CLL/SLL 患者と WM 患者との間における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⁸¹⁾。

CLL/SLL 患者と WM 患者との安全性の概要は表 42 のとおりであった。

表 42 疾患別の安全性の概要 (302 試験、304 試験、305 試験及び 111 試験)

	例数 (%)	
	CLL/SLL 併合解析 692 例	WM 併合解析 150 例
全有害事象	670 (96.8)	147 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	442 (63.9)	105 (70.0)
死亡に至った有害事象	54 (7.8)	6 (4.0)
重篤な有害事象	314 (45.4)	78 (52.0)
本薬の投与中止に至った有害事象	102 (14.7)	16 (10.7)
本薬の休薬に至った有害事象	378 (54.6)	86 (57.3)
本薬の減量に至った有害事象	74 (10.7)	19 (12.7)

WM 患者と比較して、CLL/SLL 患者で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎 (CLL/SLL 患者 : 43 例 (6.2%)、WM 患者 : 2 例 (1.3%)、以下、同順)、COVID-19 (36 例 (5.2%)、4 例 (2.7%)) であった。同様に、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、COVID-19 (44 例 (6.4%)、3 例 (2.0%))、COVID-19 肺炎 (42 例 (6.1%)、2 例 (1.3%))、肺炎 (36 例 (5.2%)、3 例 (2.0%)) であった。同様に、2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、COVID-19 肺炎 (67 例 (9.7%)、6 例 (4.0%))、COVID-19 (33 例 (4.8%)、2 例 (1.3%)) であった。同様に、2%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

CLL/SLL 患者と比較して、WM 患者で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (WM 患者 : 5 例 (3.3%)、CLL 患者 : 6 例 (0.9%)、以下、同順)、発熱性好中球減少症 (4 例 (2.7%)、3 例 (0.4%))、インフルエンザ (3 例 (2.0%)、0 例) であった。同様に、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (25 例 (16.7%)、89 例 (12.9%))、貧血 (16 例 (10.7%)、8 例 (1.2%))、血小板減少症 (12 例 (8.0%)、15 例 (2.2%))、発熱性好中球減少症 (5 例 (3.3%)、7 例 (1.0%))、背部痛及び発熱 (5 例 (3.3%)、0 例) であった。同様に、2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (14 例 (9.3%)、34 例 (4.9%))、気道感染 (7 例 (4.7%)、6 例 (0.9%))、発熱 (6 例 (4.0%)、9 例 (1.3%))、血小板減少症 (5 例 (3.3%)、7 例 (1.0%)) であった。同様に、2%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の疾患別の安全性について、CLL/SLL 患者と WM 患者との間で発現割合が異なる有害事象が一部認められたものの、有害事象の種類は明確に異なる傾向は認められていないことから、CLL/SLL と WM との間で本薬の安全性のプロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

⁸¹⁾ CLL/SLL 併合解析は、304 試験 (コホート 1 の本薬群及びコホート 2 の併合)、305 試験の本薬群及び 111 試験の CLL/SLL 患者のデータ、WM 併合解析は、302 試験 (コホート 1 の本薬群及びコホート 2 の併合) 及び 111 試験の WM 患者のデータに基づき実施された。

機構は、以下の項では、CLL/SLL 患者及び WM 患者における本薬の安全性の結果 (7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照) を基に、発現割合が高かった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等に注目して検討を行った。なお、CLL/SLL と WM との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったことから、以下の項では、両疾患のデータを纏めて評価することとした。

7.R.3.4 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。

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) における骨髄抑制の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で発現割合が 3%以上の骨髄抑制の発現状況 (304 試験、305 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	59 (24.6)	35 (14.6)	159 (70.0)	129 (56.8)	134 (41.4)	73 (22.5)	131 (40.4)	72 (22.2)	6 (35.3)	5 (29.4)
好中球減少症	32 (13.3)	24 (10.0)	104 (45.8)	94 (41.4)	74 (22.8)	52 (16.0)	59 (18.2)	45 (13.9)	1 (5.9)	1 (5.9)
貧血	17 (7.1)	1 (0.4)	46 (20.3)	5 (2.2)	49 (15.1)	7 (2.2)	51 (15.7)	8 (2.5)	3 (17.6)	0
血小板減少症	12 (5.0)	4 (1.7)	31 (13.7)	16 (7.0)	32 (9.9)	9 (2.8)	31 (9.6)	12 (3.7)	0	0
好中球数減少	7 (2.9)	5 (2.1)	28 (12.3)	24 (10.6)	25 (7.7)	17 (5.2)	21 (6.5)	14 (4.3)	3 (17.6)	3 (17.6)
血小板数減少	3 (1.3)	1 (0.4)	12 (5.3)	2 (0.9)	13 (4.0)	2 (0.6)	20 (6.2)	5 (1.5)	3 (17.6)	3 (17.6)
発熱性好中球減少症	2 (0.8)	2 (0.8)	17 (7.5)	17 (7.5)	4 (1.2)	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
白血球減少症	1 (0.4)	0	7 (3.1)	5 (2.2)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.9)	1 (5.9)

表 44 いずれかの群で発現割合が 3%以上の骨髄抑制の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	51 (50.5)	37 (36.6)	35 (35.7)	16 (16.3)	4 (19.0)	3 (14.3)
好中球減少症	30 (29.7)	20 (19.8)	16 (16.3)	9 (9.2)	1 (4.8)	1 (4.8)
貧血	18 (17.8)	12 (11.9)	22 (22.4)	6 (6.1)	2 (9.5)	1 (4.8)
血小板減少症	15 (14.9)	10 (9.9)	16 (16.3)	6 (6.1)	0	0
好中球数減少	8 (7.9)	6 (5.9)	4 (4.1)	1 (1.0)	2 (9.5)	2 (9.5)
発熱性好中球減少症	4 (4.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
血小板数減少	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	4 (19.0)	2 (9.5)

304 試験のコホート 1 において、重篤な骨髄抑制は、本薬群 7 例 (2.9% : 好中球減少症 3 例、貧血 2 例、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 1 例)、BR 群 19 例 (8.4% : 発熱性好中球減少症 11 例、貧血 5 例、好中球減少症 4 例、血小板減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の好中球減少症 3 例、発熱性好中球減少症 1 例、BR 群の発熱性好中球減少症 11

例、好中球減少症 3 例、貧血 2 例、血小板減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例（重複あり）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、本薬群 2 例（0.8%）、BR 群 9 例（4.0%）に認められた。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬群 14 例（5.8%）、BR 群 93 例（41.0%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は、本薬群 2 例（0.8%）、BR 群 70 例（30.8%）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。

305 試験において、重篤な骨髄抑制は、本薬群 9 例（2.8%：貧血 4 例、血小板数減少 2 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例）、IBR 群 7 例（2.2%：貧血 3 例、血小板数減少、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び白血球数減少各 1 例）に認められた。このうち、本薬群の貧血 3 例、血小板数減少 2 例、発熱性好中球減少症 1 例、IBR 群の発熱性好中球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、本薬群 3 例（0.9%）、IBR 群 1 例（0.3%）に認められた。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬群 27 例（8.3%）、IBR 群 36 例（11.1%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は、本薬群 6 例（1.9%）、IBR 群 9 例（2.8%）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。

111 試験（CLL/SLL 併合）において、本薬の休薬に至った骨髄抑制は 1 例（5.9%）に認められた。死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制、治験薬の投与中止に至った骨髄抑制、並びに治験薬の減量に至った骨髄抑制は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、重篤な骨髄抑制は、本薬群 8 例（7.9%：発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 3 例、貧血及び血小板減少症各 2 例、好中球減少性敗血症 1 例（重複あり））、IBR 群 1 例（1.0%：貧血）に認められた。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 2 例、貧血、好中球減少性敗血症及び血小板減少症各 1 例（重複あり）、IBR 群の貧血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、本薬群 1 例（1.0%）、IBR 群 1 例（1.0%）に認められた。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬群 17 例（16.8%）、IBR 群 10 例（10.2%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は、本薬群 6 例（5.9%）、IBR 群 3 例（3.1%）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。

111 試験（WM 併合）において、重篤な骨髄抑制は 1 例（4.8%：発熱性好中球減少症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は 1 例（4.8%）に認められた。死亡に至った骨髄抑制、本薬の投与中止に至った骨髄抑制、並びに本薬の減量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。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例で認められ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る。したがって、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.3.5 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」及びMedDRA SMQの「日和見感染症（狭域）」に該当するPTを集計した。

304試験のコホート1、305試験、302試験のコホート1及び111試験（CLL/SLL併合及びWM併合）における感染症の発現状況は、表45及び表46のとおりであった。

表45 いずれかの群で発現割合が5%以上*の感染症の発現状況（304試験、305試験及び111試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304試験 コホート1				305試験				111試験 CLL/SLL併合	
	本薬群 240例		BR群 227例		本薬群 324例		IBR群 324例		本薬投与 17例	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
感染症	175 (72.9)	57 (23.8)	142 (62.6)	50 (22.0)	231 (71.3)	86 (26.5)	237 (73.1)	91 (28.1)	8 (47.1)	3 (17.6)
COVID-19	61 (25.4)	18 (7.5)	19 (8.4)	3 (1.3)	75 (23.1)	22 (6.8)	58 (17.9)	16 (4.9)	1 (5.9)	0
上気道感染	42 (17.5)	2 (0.8)	29 (12.8)	2 (0.9)	68 (21.0)	5 (1.5)	46 (14.2)	3 (0.9)	0	0
肺炎	20 (8.3)	9 (3.8)	23 (10.1)	11 (4.8)	34 (10.5)	19 (5.9)	40 (12.3)	26 (8.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
尿路感染	24 (10.0)	4 (1.7)	21 (9.3)	6 (2.6)	31 (9.6)	5 (1.5)	30 (9.3)	6 (1.9)	0	0
COVID-19肺炎	16 (6.7)	13 (5.4)	3 (1.3)	2 (0.9)	25 (7.7)	23 (7.1)	14 (4.3)	13 (4.0)	0	0
副鼻腔炎	16 (6.7)	1 (0.4)	11 (4.8)	1 (0.4)	15 (4.6)	1 (0.3)	12 (3.7)	0	0	0
気管支炎	10 (4.2)	0	18 (7.9)	1 (0.4)	13 (4.0)	2 (0.6)	19 (5.9)	3 (0.9)	1 (5.9)	0
上咽頭炎	19 (7.9)	0	14 (6.2)	0	11 (3.4)	0	9 (2.8)	0	2 (11.8)	0
蜂巣炎	14 (5.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	10 (3.1)	3 (0.9)	13 (4.0)	2 (0.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
下気道感染	12 (5.0)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.4)	10 (3.1)	2 (0.6)	8 (2.5)	0	0	0

*：111試験においてのみ1例発現した事象は除く

表46 いずれかの群で発現割合が5%以上*の感染症の発現状況（302試験及び111試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302試験 コホート1				111試験 WM併合	
	本薬群 101例		IBR群 98例		本薬投与 21例	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
感染症	81 (80.2)	27 (26.7)	80 (81.6)	29 (29.6)	5 (23.8)	1 (4.8)
上気道感染	33 (32.7)	0	32 (32.7)	1 (1.0)	0	0
尿路感染	16 (15.8)	0	19 (19.4)	0	0	0
COVID-19	14 (13.9)	0	6 (6.1)	0	0	0
上咽頭炎	14 (13.9)	0	9 (9.2)	0	1 (4.8)	0
下気道感染	11 (10.9)	1 (1.0)	10 (10.2)	0	0	0
気道感染	8 (7.9)	0	3 (3.1)	0	0	0
鼻炎	7 (6.9)	0	7 (7.1)	0	0	0
蜂巣炎	6 (5.9)	0	8 (8.2)	2 (2.0)	0	0
胃腸炎	6 (5.9)	0	5 (5.1)	0	0	0
带状疱疹	6 (5.9)	1 (1.0)	4 (4.1)	1 (1.0)	1 (4.8)	0
インフルエンザ	6 (5.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0
副鼻腔炎	6 (5.9)	0	10 (10.2)	0	0	0
肺炎	5 (5.0)	0	21 (21.4)	6 (6.1)	0	0
歯感染	3 (3.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
結膜炎	2 (2.0)	0	7 (7.1)	0	0	0
毛包炎	2 (2.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
限局性感染	2 (2.0)	0	11 (11.2)	0	0	0
爪真菌症	1 (1.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
爪感染	0	0	6 (6.1)	0	0	0

*：111試験においてのみ1例発現した事象は除く

304 試験のコホート 1 において、死亡に至った感染症は、本薬群 11 例 (4.6% : COVID-19 5 例、COVID-19 肺炎 3 例、肺炎、心内膜炎、敗血症性ショック及びブドウ球菌性菌血症各 1 例 (重複あり))、BR 群 6 例 (2.6% : COVID-19 及び肺炎各 2 例、COVID-19 肺炎、敗血症及びシュードモナス性敗血症各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の肺炎及び COVID-19 各 1 例、BR 群の肺炎、敗血症、シュードモナス性敗血症各 1 例 (重複あり) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症⁸²⁾ は、本薬群 62 例 (25.8% : COVID-19 16 例、COVID-19 肺炎 14 例、肺炎 9 例、尿路感染 4 例、蜂巣炎 3 例、敗血症、尿路性敗血症、上気道感染、憩室炎及び敗血症性ショック各 2 例)、BR 群 44 例 (19.4% : 肺炎 9 例、敗血症 6 例、尿路感染 5 例、感染 4 例、COVID-19 肺炎 3 例、COVID-19、下気道感染、気道感染及びシュードモナス性敗血症各 2 例) に認められた。このうち、本薬群の肺炎 4 例、尿路感染、COVID-19、COVID-19 肺炎、敗血症、蜂巣炎、及び尿路性敗血症各 1 例、BR 群の敗血症 4 例、感染 3 例、肺炎、尿路感染、シュードモナス性敗血症及び気道感染各 2 例、下気道感染、及びシュードモナス性菌血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、本薬群 11 例 (4.6%)、BR 群 4 例 (1.8%) に認められた。治験薬の休薬に至った感染症は、本薬群 64 例 (26.7%)、BR 群 22 例 (9.7%) に認められた。治験薬の減量に至った感染症は、本薬群 2 例 (0.8%)、BR 群 6 例 (2.6%) に認められた。

305 試験において、死亡に至った感染症は、本薬群 22 例 (6.8% : COVID-19 肺炎 7 例、COVID-19 6 例、肺炎 4 例、敗血症 2 例、細菌性敗血症、感染、細菌性下気道感染、細菌性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、真菌性肺炎、シュードモナス肺炎及び気道感染各 1 例 (重複あり))、IBR 群 22 例 (6.8% : COVID-19 8 例、COVID-19 肺炎 7 例、肺炎 4 例、敗血症性ショック 2 例、インフルエンザ 1 例) に認められた。このうち、本薬群の COVID-19 肺炎 2 例、肺炎、細菌性肺炎及び敗血症各 1 例 (重複あり)、IBR 群の COVID-19 肺炎及び肺炎各 2 例、インフルエンザ 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症⁸²⁾ は、本薬群 80 例 (24.7% : COVID-19 肺炎 24 例、COVID-19 及び肺炎各 18 例、尿路感染 5 例、敗血症 4 例、蜂巣炎及び下気道感染各 3 例、尿路性敗血症 2 例)、IBR 群 82 例 (25.3% : 肺炎 25 例、COVID-19 16 例、COVID-19 肺炎 13 例、尿路感染 8 例、带状疱疹、感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、上気道感染、虫垂炎、インフルエンザ、乳様突起炎及び敗血症性ショック各 2 例) に認められた。このうち、本薬群の肺炎 4 例、尿路感染 3 例、COVID-19、COVID-19 肺炎及び敗血症各 3 例、蜂巣炎及び下気道感染各 1 例)、IBR 群の肺炎 17 例、COVID-19 肺炎 3 例、尿路感染、虫垂炎、インフルエンザ及び上気道感染各 2 例、COVID-19、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、感染、乳様突起炎及び肺結核各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、本薬群 23 例 (7.1%)、IBR 群 24 例 (7.4%) に認められた。治験薬の休薬に至った感染症は、本薬群 85 例 (26.2%)、IBR 群 98 例 (30.2%) に認められた。治験薬の減量に至った感染症は、本薬群 9 例 (2.8%)、IBR 群 7 例 (2.2%) に認められた。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、重篤な感染症は、2 例 (11.8% : 肺炎及び虫垂炎各 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。治験薬の休薬に至った感染症は、2 例 (11.8%) に認められた。死亡に至った感染症、本薬の投与中止に至った感染症、及び本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、死亡に至った感染症は、本薬群では認められず、IBR 群 4 例 (4.1%) に認められ、うち IBR 群 1 例 (肺炎) は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症⁸²⁾ は、

⁸²⁾ 1 例のみ発現の有害事象は記載省略

本薬群 22 例 (21.8% : COVID-19 肺炎、インフルエンザ及び敗血症各 3 例、下気道感染、肺炎及び蜂巣炎各 2 例)、IBR 群 30 例 (30.6% : 肺炎 14 例、敗血症 4 例、COVID-19 肺炎、COVID-19、蜂巣炎、上気道感染及び尿路感染各 2 例) に認められた。このうち、本薬群のインフルエンザ 2 例、下気道感染 1 例、IBR 群の肺炎 6 例、蜂巣炎 2 例、上気道感染及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、本薬群では認められず、IBR 群 4 例 (4.1%) に認められた。治験薬の休薬に至った感染症は、本薬群 30 例 (29.7%)、IBR 群 31 例 (31.6%) に認められた。治験薬の減量に至った感染症は、本薬群 2 例 (2.0%)、IBR 群 3 例 (3.1%) に認められた。

111 試験 (WM 併合) において、重篤な感染症は 1 例 (4.8% : クリプトコッカス性肺炎) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症、本薬の投与中止に至った感染症、本薬の休薬に至った感染症、及び本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

機構は、304 試験、305 試験、302 試験及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) 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 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、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。ニューモシスチス・イロベチイの予防投与については、必要に応じた予防投与⁸³⁾ が行われた。その他の病原体の予防投与に関する規定はなかった。

上記②について、304 試験、305 試験、302 試験及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) の 4 試験における本薬群の併合解析における 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⁸⁴⁾ について、29/842 例 (3.4%) で予防投与が実施された。HBV による感染症は、予防投与が実施された患者では 2/29 例 (6.9%)⁸⁵⁾ で認められ、予防投与が実施されなかった患者では 6/813 例 (0.7%)⁸⁶⁾ で認められた。
- CMV による感染症⁸⁷⁾ は、認められなかった。

⁸³⁾ 日和見感染症のリスクが高い患者に対して、実施医療機関の基準に従い予防投与を検討する旨が、治験実施計画書において規定されていた。

⁸⁴⁾ MedDRA PT の「急性 B 型肝炎」、「B 型肝炎」、「B 型肝炎抗原陽性」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎 DNA 増加」、「B 型肝炎 e 抗原陽性」、「B 型肝炎表面抗原陽性」及び「B 型肝炎再活性化」を集計した。

⁸⁵⁾ B 型肝炎再活性化 2 例

⁸⁶⁾ B 型肝炎 2 例、B 型肝炎再活性化 4 例

⁸⁷⁾ MedDRA PT の「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消化管感染」、「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肝炎」、「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単核症」、「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脊髄髄膜神経根炎」、「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食道炎」、「サイトメガロウイルス性膵炎」、「サイトメガロウイルス性心膜炎」、「サイトメガロウイルス症候群」、「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血症」、「播種性サイトメガロウイルス感染」、「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脈絡網膜炎」、「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十二指腸炎」、「サイトメガロウイルス性小腸炎」及び「サイトメガロウイルス性腸炎」を集計した。

- 結核菌による感染症⁸⁸⁾は、1/842例(0.1%)で予防投与が実施された。結核菌による感染症は、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は1/841例(0.1%)で認められた。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症⁸⁹⁾は、2/857例(0.2%)で認められ、いずれも予防投与が実施されなかった患者であった。
- 真菌による感染症⁹⁰⁾について、227/842例(27.0%)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26/227例(11.5%)で認められ、予防投与が実施されなかった患者では27/615例(4.4%)で認められた。
- VZVによる感染症⁹¹⁾について、243/842例(27.8%)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5/243例(2.1%)で認められ、予防投与が実施されなかった患者では24/608例(3.9%)で認められた。
- JCウイルスによる感染症⁹²⁾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、提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症、重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現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.3.6 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 HLGТの「不整脈」に該当するPTを集計した。

304試験のコホート1、305試験、302試験のコホート1及び111試験(CLL/SLL併合及びWM併合)における不整脈の発現状況は、表47及び表48のとおりであった。

⁸⁸⁾ MedDRA PTの「抗酸性桿菌感染」、「骨結核」、「ウシ結核」、「結核性結膜炎」、「皮膚結核」、「播種性結核」、「耳結核」、「精巣上体結核」、「肺外結核」、「女性生殖器結核」、「免疫再構築炎症反応症候群関連結核」、「腸結核」、「関節結核」、「リンパ節結核」、「男性生殖器結核」、「結核性髄膜炎」、「食道結核」、「口腔結核」、「結核性心膜炎」、「結核性腹膜炎」、「結核性前立腺炎」、「肺結核腫」、「肺結核」、「腎結核」、「結核性卵管炎」、「脾臓結核」、「甲状腺結核」、「中枢神経系結核腫」、「結核」、「膀胱結核」、「消化器結核」、「肝結核」、「中枢神経系結核」、「眼結核」、「泌尿生殖器結核」、「胸腔内リンパ節結核」、「末梢リンパ節結核」、「尿管結核」、「中枢神経系結核性膿瘍」、「結核性子宮内膜炎」、「結核性喉頭炎」、「結核性胸膜炎」、「結核性腱鞘炎」、「脈絡膜結核結節」及び「結核菌群検査陽性」を集計した。

⁸⁹⁾ MedDRA PTの「ニューモシスチス・イロベチイ感染」及び「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」を集計した。

⁹⁰⁾ MedDRA HLGТの「真菌感染症」に含まれるPTを集計した。

⁹¹⁾ MedDRA PTの「皮膚播種性帯状疱疹」、「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性壊死性網膜炎」、「耳帯状疱疹」、「帯状疱疹性咽頭炎」、「眼帯状疱疹」、「水痘帯状疱疹性胃炎」、「水痘帯状疱疹性食道炎」、「水痘帯状疱疹性肺炎」、「水痘帯状疱疹性敗血症」、「水痘後脳炎」、「陰部帯状疱疹」、「帯状疱疹」及び「水痘帯状疱疹ウイルス感染」を集計した。

⁹²⁾ MedDRA HLGТの「ポリオーマウイルス感染」に含まれるPTを集計した。

表 47 いずれかの群で複数例に認められた不整脈の発現状況 (304 試験、305 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
不整脈*	22 (9.2)	6 (2.5)	10 (4.4)	4 (1.8)	47 (14.5)	8 (2.5)	70 (21.6)	20 (6.2)	0	0
心房細動	10 (4.2)	2 (0.8)	6 (2.6)	3 (1.3)	15 (4.6)	6 (1.9)	40 (12.3)	12 (3.7)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (1.5)	0	7 (2.2)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	4 (1.2)	0	3 (0.9)	0	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0
心房粗動	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
頻脈	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
徐脈	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
心室細動	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 48 いずれかの群で複数例に認められた不整脈の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
不整脈*	25 (24.8)	4 (4.0)	28 (28.6)	8 (8.2)	1 (4.8)	0
心房細動	8 (7.9)	2 (2.0)	21 (21.4)	6 (6.1)	0	0
洞性徐脈	6 (5.9)	0	3 (3.1)	0	1 (4.8)	0
右脚ブロック	2 (2.0)	0	0	0	0	0
期外収縮	2 (2.0)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	2 (2.0)	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (1.0)	0	4 (4.1)	2 (2.0)	0	0
徐脈	1 (1.0)	0	3 (3.1)	0	0	0
心粗動	0	0	2 (2.0)	0	0	0

*: 集計対象とされた事象の合計

304 試験のコホート 1 において、死亡に至った不整脈は、BR 群では認められず、本薬群 1 例 (0.4% : 心停止) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な不整脈は、本薬群 8 例 (3.3% : 心房細動 5 例、徐脈、心停止及び心室性頻脈各 1 例)、BR 群 2 例 (0.9% : 心房細動 2 例) に認められた。このうち、本薬群の心房細動 5 例、徐脈及び心室性頻脈各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った不整脈は、BR 群には認められず、本薬群 2 例 (0.8%) に認められた。治験薬の休薬に至った不整脈は、本薬群 6 例 (2.5%)、BR 群 3 例 (1.3%) に認められた。治験薬の減量に至った不整脈は、BR 群には認められず、本薬群 4 例 (1.7%) 認められた。

305 試験において、死亡に至った不整脈は本薬群には認められず、IBR 群 2 例 (0.6% : 心停止) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な不整脈は、本薬群 2 例 (0.6% : 心房細動及び心房粗動各 1 例)、IBR 群 15 例 (4.6% : 心房細動 8 例、心停止 3 例、心室細動 2 例、心房粗動、心房頻脈及び上室性頻脈各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の心房細動 1 例、IBR 群の心房細動 6 例、心室細動 2 例、心房粗動、心房頻脈、心停止及び上室性頻脈各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った不整脈は、本薬群 1 例 (0.3%)、IBR 群 8 例 (2.5%) に認められた。治験薬の休薬に至った不整脈は、本薬群 5 例 (1.5%)、IBR 群 21 例 (6.5%) に認められた。治験薬の減量に至った不整脈は、本薬群 3 例 (0.9%)、IBR 群 6 例 (1.9%) に認められた。

302 試験のコホート 1 において、重篤な不整脈は、本薬群 5 例 (5.0% : 心房細動 2 例、完全房室ブロック、第二度房室ブロック及び洞結節機能不全各 1 例)、IBR 群 7 例 (7.1% : 心房細動 5 例、心房粗動 2 例) に認められた。このうち、本薬群の心房細動 2 例、第二度房室ブロック 1 例、IBR 群の心房細動 4 例、心房粗動 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った不整脈は、本薬群では認められず、IBR 群 2 例に認められた。治験薬の休薬に至った不整脈は、本薬群 6 例 (5.9%)、IBR 群 6 例 (6.1%) に認められた。治験薬の減量に至った不整脈は、本薬群では認められず、IBR 群 4 例 (4.1%) に認められた。死亡に至った不整脈は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合) 及び 111 試験 (WM 併合) において、死亡に至った不整脈、重篤な不整脈、本薬の投与中止に至った不整脈、本薬の休薬に至った不整脈、及び本薬の減量に至った不整脈は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心房細動が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤又は Grade 3 以上の心房細動以外の不整脈 (徐脈、心室性頻脈、第二度房室ブロック等) が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には不整脈の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における不整脈の発現状況について、添付文書等を用いて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心機能検査を実施し、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、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.3.7 心臓障害 (不整脈を除く)

申請者は、本薬投与による心臓障害 (不整脈を除く) の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害 (不整脈を除く) に関連する有害事象として、MedDRA SOC 「心臓障害」に該当する PT (MedDRA HLT 「不整脈」に該当する PT を除く) を集計した。

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) における心臓障害 (不整脈を除く) の発現状況は、表 49 及び表 50 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で複数例に認められた心臓障害（不整脈を除く）の発現状況
（304 試験、305 試験及び 111 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	35 (14.6)	13 (5.4)	18 (7.9)	9 (4.0)	27 (8.3)	9 (2.8)	33 (10.2)	12 (3.7)	0	0
動悸	11 (4.6)	0	4 (1.8)	0	9 (2.8)	1 (0.3)	13 (4.0)	0	0	0
心不全	4 (1.7)	4 (1.7)	2 (0.9)	0	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.9)	2 (0.6)	0	0
心筋虚血	4 (1.7)	2 (0.8)	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性冠動脈症候群	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
心筋梗塞	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
心嚢液貯留	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心不快感	0	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
心血管不全	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0

表 50 いずれかの群で複数例に認められた心臓障害（不整脈を除く）の発現状況（302 試験及び 111 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	19 (18.8)	9 (8.9)	23 (23.5)	7 (7.1)	0	0
動悸	6 (5.9)	0	10 (10.2)	0	0	0
心不全	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0
急性心筋梗塞	2 (2.0)	2 (2.0)	3 (3.1)	2 (2.0)	0	0
大動脈弁狭窄	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (1.0)	0	3 (3.1)	1 (1.0)	0	0
心膜炎	0	0	3 (3.1)	2 (2.0)	0	0

304 試験のコホート 1 において、死亡に至った心臓障害は、本薬群 2 例（0.8%：急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心原性ショック及び高血圧性心疾患各 1 例（重複あり））、BR 群 1 例（0.4%：心血管不全）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は、本薬群 16 例（6.7%：心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞及び心筋虚血各 3 例、急性冠動脈症候群 2 例、うっ血性心不全、心原性ショック、高血圧性心疾患、心筋炎及び動悸各 1 例（重複あり））、BR 群 10 例（4.4%：心筋梗塞 3 例、心血管不全 2 例、急性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈疾患、心筋虚血及びストレス心筋症各 1 例）に認められた。このうち、本薬群の心筋梗塞 2 例、心筋炎及び動悸各 1 例、BR 群の心筋梗塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は、本薬群 1 例（0.4%）、BR 群 2 例（0.9%）に認められた。治験薬の休薬に至った心臓障害は、本薬群 11 例（4.6%）、BR 群 1 例（0.4%）に認められた。治験薬の減量に至った心臓障害は、BR 群には認められず、本薬群 2 例（0.8%）に認められた。

305 試験において、死亡に至った心臓障害は本薬群には認められず、IBR 群 4 例 (1.2% : 心筋梗塞 2 例、急性心不全及びうっ血性心筋症各 1 例) に認められ、うち、IBR 群のうっ血性心筋症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は、本薬群 4 例 (1.2% : 急性冠動脈症候群、心不全、うっ血性心不全及び心筋梗塞各 1 例)、IBR 群 9 例 (2.8% : 心筋梗塞 3 例、心不全、うっ血性心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心筋症及び冠動脈疾患各 1 例) に認められた。このうち、本薬群の心不全 1 例、IBR 群の心不全、慢性心不全及びうっ血性心筋症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は、本薬群には認められず、IBR 群 6 例 (1.9%) に認められた。治験薬の休薬に至った心臓障害は、本薬群には認められず、IBR 群 5 例 (1.5%) に認められた。治験薬の減量に至った心臓障害は、本薬群には認められず、IBR 群 1 例 (0.3%) に認められた。

302 試験のコホート 1 において、死亡に至った心臓障害は、本薬群 1 例 (1.0% : 心拡大 1 例)、IBR 群 1 例 (1.0% : 急性心不全) に認められた。このうち、本薬群の心拡大 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は、本薬群 9 例 (8.9% : 急性心筋梗塞 2 例、急性左室不全、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄、心不全、うっ血性心不全、心タンポナーデ、心拡大及び僧帽弁閉鎖不全各 1 例 (重複あり))、IBR 群 8 例 (8.2% : 急性心筋梗塞及び心膜炎各 3 例、急性心不全、冠動脈疾患及び心嚢内出血各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の急性左室不全、急性心筋梗塞、心タンポナーデ及び心拡大各 1 例 (重複あり)、IBR 群の急性心筋梗塞及び心嚢内出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は、本薬群 1 例 (1.0%)、IBR 群 2 例 (2.0%) に認められた。治験薬の休薬に至った心臓障害は、本薬群 5 例 (5.0%)、IBR 群 5 例 (5.1%) に認められた。治験薬の減量に至った心臓障害は、IBR 群には認められず、本薬群 1 例 (1.0%) に認められた。

111 試験の CLL/SLL 患者及び WM 患者において、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害、本薬の投与中止に至った心臓障害、本薬の休薬に至った心臓障害、及び本薬の減量に至った心臓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。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心臓障害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.3.8 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) (狭域)」に該当する PT を集計した。

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) における出血の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で発現割合が5%以上の出血の発現状況 (304 試験、305 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	117 (48.8)	14 (5.8)	28 (12.3)	4 (1.8)	137 (42.3)	11 (3.4)	134 (41.4)	12 (3.7)	8 (47.1)	4 (23.5)
挫傷	49 (20.4)	0	8 (3.5)	0	44 (13.6)	0	34 (10.5)	0	0	0
点状出血	19 (7.9)	1 (0.4)	0	0	29 (9.0)	0	15 (4.6)	0	2 (11.8)	0
鼻出血	13 (5.4)	0	1 (0.4)	0	24 (7.4)	0	22 (6.8)	1 (0.3)	0	0
血腫	15 (6.3)	0	1 (0.4)	0	15 (4.6)	1 (0.3)	16 (4.9)	3 (0.9)	0	0
血尿	17 (7.1)	4 (1.7)	6 (2.6)	1 (0.4)	15 (4.6)	0	13 (4.0)	2 (0.6)	1 (5.9)	0
皮膚出血	3 (1.3)	0	0	0	9 (2.8)	1 (0.3)	9 (2.8)	0	1 (5.9)	0
歯肉出血	2 (0.8)	0	0	0	7 (2.2)	0	4 (1.2)	0	1 (5.9)	0
紫斑	5 (2.1)	0	0	0	6 (1.9)	0	7 (2.2)	0	1 (5.9)	0
斑状出血	7 (2.9)	0	1 (0.4)	0	4 (1.2)	0	9 (2.8)	0	2 (11.8)	0
前房出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
処置後出血	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	4 (1.2)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
外傷性頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
腫瘍出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

表 52 いずれかの群で発現割合が5%以上の出血の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	57 (56.4)	9 (8.9)	61 (62.2)	10 (10.2)	9 (42.9)	0
挫傷	19 (18.8)	0	28 (28.6)	0	1 (4.8)	0
鼻出血	18 (17.8)	1 (1.0)	21 (21.4)	0	0	0
血尿	12 (11.9)	1 (1.0)	13 (13.3)	3 (3.1)	1 (4.8)	0
点状出血	7 (6.9)	0	5 (5.1)	0	1 (4.8)	0
結膜出血	5 (5.0)	0	6 (6.1)	0	3 (14.3)	0
血腫	5 (5.0)	0	9 (9.2)	0	1 (4.8)	0
直腸出血	5 (5.0)	0	2 (2.0)	0	0	0
紫斑	4 (4.0)	0	6 (6.1)	0	4 (19.0)	0
内出血発生の増加傾向	3 (3.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
歯肉出血	2 (2.0)	0	5 (5.1)	0	0	0

304 試験のコホート 1 において、死亡に至った出血は、BR 群では認められず、本薬群 1 例 (0.4% : 卒中の出血性変化) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は、本薬群 14 例 (5.8% : 血尿 4 例、腹壁血腫、大動脈壁内血腫、挫傷、卒中の出血性変化、メレナ、直腸出血、後腹膜血腫、陰囊血腫、くも膜下出血及び硬膜下出血各 1 例)、BR 群 3 例 (1.3% : 血尿、免疫性血小板減少症及び上部消化管出血各 1 例) に認められた。このうち、本薬群の血尿 2 例、腹壁血腫、挫傷、卒中の出血性変化、陰囊血腫、くも膜下出血及び硬膜下出血各 1 例、BR 群の上部消化管出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は、本薬群 3 例 (1.3%)、BR 群 1 例 (0.4%) に認められた。治験薬の休薬に至った出血は、本薬群 19 例 (7.9%)、BR 群 1 例 (0.4%) に認められた。治験薬の減量に至った出血は、BR 群には認められず、本薬群 6 例 (2.5%) に認められた。

305 試験において、死亡に至った出血は、本薬群 2 例 (0.6% : 大動脈瘤破裂及び脳出血各 1 例)、IBR 群 2 例 (0.6% : 中枢神経系出血及び硬膜下血腫各 1 例) に認められた。このうち、本薬群の大動脈瘤破裂 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は、本薬群 9 例 (2.8% : 出血性関節症 2 例、大動脈瘤破裂、脳出血、血腫感染、血尿、喀血、免疫性血小板減少症及び脾血腫各 1 例)、IBR 群 11 例 (3.4% : 血尿、血腫及び硬膜下血腫各 2 例、失血性貧血、カテーテル留置部位血腫、中枢神経系出血、胃腸出血、筋肉内血腫、血胸及び脾臓出血各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の出血性関節症 2 例、大動脈瘤破裂 2 例、血腫感染、喀血及び腹壁血腫各 1 例、IBR 群の血尿 2 例、筋肉内血腫及び血胸各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は、本薬群 4 例 (1.2%)、IBR 群 5 例 (1.5%) に認められた。治験薬の休薬に至った出血は、本薬群 21 例 (6.5%)、IBR 群 18 例 (5.6%) に認められた。治験薬の減量に至った出血は、本薬群 5 例 (1.5%)、IBR 群 8 例 (2.5%) に認められた。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、重篤な出血は、3 例 (17.6% : 処置後出血、外傷性頭蓋内出血及び腫瘍出血各 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 5 例 (29.4%) に認められた。本薬の減量に至った出血は 1 例 (5.9%) に認められた。死亡に至った出血及び本薬の投与中止に至った出血は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、死亡に至った出血は、IBR 群には認められず、本薬群 1 例 (1.0% : 硬膜下血腫) に認められ、本薬群の硬膜下血腫は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は、本薬群 8 例 (7.9% : 眼出血、胃出血、吐血、血尿、血胸、眼窩周囲血腫、硬膜下血腫、硬膜下出血、外傷性頭蓋内出血及び腫瘍出血各 1 例 (重複あり))、IBR 群 9 例 (9.2% : 血尿 2 例、硬膜下出血、挫傷、出血性障害、メレナ、口腔血性水疱、心嚢内出血、処置後出血、くも膜下出血、上部消化管出血及び膀胱出血各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群 5 例 (5.0% : 眼出血、胃出血、吐血、血尿、血胸、硬膜下血腫各 1 例 (重複あり))、IBR 群は 7 例 (血尿 2 例、硬膜下血腫、出血性障害、メレナ、心嚢内出血、処置後出血及び上部消化管出血各 1 例 (重複あり)) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は、本薬群 1 例 (1.0%)、IBR 群 2 例 (2.0%) に認められた。治験薬の休薬に至った出血は、本薬群 10 例 (9.9%)、IBR 群 15 例 (15.3%) に認められた。治験薬の減量に至った出血は、本薬群 1 例 (1.0%)、BR 群 5 例 (5.1%) に認められた。

111 試験 (WM 併合) において、死亡に至った出血、重篤な出血、本薬の投与中止に至った出血、本薬の休薬に至った出血、及び本薬の減量に至った出血は認められなかった。

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。

治験薬投与後に出血が認められた患者のうち、当該事象の発現前に血小板減少が認められた患者⁹³⁾の割合について、304 試験のコホート 1 の本薬群 16/117 例 (13.7%) 及び BR 群 10/28 例 (35.7%)、305 試験の本薬群 16/137 例 (11.7%) 及び IBR 群 15/134 例 (11.2%)、302 試験のコホート 1 の本薬群 7/57 例 (12.3%) 及び IBR 群 10/61 例 (16.4%)、111 試験 (CLL/SLL 併合) 1/8 例 (12.5%)、並びに 111 試験 (WM 併合) 4/9 例 (44.4%) 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等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。

⁹³⁾ 血小板減少は MedDRA PT の「血小板減少症」又は「血小板数減少」と定義し、初回の出血の発現前の血小板減少の有無を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った出血及び重篤な出血が複数例に認められていること、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、提出された臨床試験において血小板減少を伴わない出血が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には血小板減少の有無にかかわらず出血の発現に注意が必要である。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.3.9 ILD

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

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

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験（CLL/SLL 併合及び WM 併合）における ILD の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。

表 53 ILD の発現状況（304 試験、305 試験及び 111 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	13 (5.4)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	6 (1.9)	1 (0.3)	6 (1.9)	0	3 (17.6)	1 (5.9)
ILD	3 (1.3)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	2 (11.8)	0
肺浸潤	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0
肺臓炎	5 (2.1)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細気管支炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
特発性間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肺陰影	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
器質化肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺線維症	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 54 ILD の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	4 (4.0)	2 (2.0)	8 (8.2)	0	0	0
ILD	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0
肺陰影	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.0)	0	3 (3.1)	0	0	0
肺線維症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0
肺浸潤	0	0	2 (2.0)	0	0	0

*: 集計対象とされた事象の合計

304 試験のコホート 1 において、死亡に至った ILD は、本薬群では認められず、BR 群 1 例 (0.4% : 肺臓炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な ILD は、本薬群では認められず、BR 群 1 例 (0.4% : 肺臓炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った ILD は、本薬群 3 例 (1.3%)、BR 群 1 例 (0.4%) に認められた。治験薬の休薬に至った ILD は、本薬群 2 例 (0.8%)、BR 群 1 例 (0.4%) に認められた。治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

305 試験において、治験薬の休薬に至った ILD は、IBR 群には認められず、本薬群 1 例 (0.3%) に認められた。死亡に至った ILD、重篤な ILD、治験薬の投与中止に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、本薬の投与中止に至った ILD 及び本薬の休薬に至った ILD は、1 例 (5.9%) に認められた。死亡に至った ILD、重篤な ILD 及び本薬の減量に至った ILD は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、重篤な ILD は、IBR 群には認められず、本薬群 2 例 (2.0% : ILD) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った ILD は、本薬群に認められず、IBR 群 3 例 (3.1%) に認められた。治験薬の休薬に至った ILD は、本薬群 2 例 (2.0%)、IBR 群 2 例 (2.0%) に認められた。治験薬の減量に至った ILD は、IBR 群には認められず、本薬群 1 例 (1.0%) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。

111 試験 (WM 併合) において、死亡に至った ILD、重篤な ILD、本薬の投与中止に至った 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。

また、提出されたすべての試験において、本薬投与により Grade 3 以上又は重篤な ILD が認められた患者の詳細は表 55 のとおりであった。

表 55 本薬投与により Grade 3 以上又は重篤な ILD を発現した患者一覧
(302 試験、304 試験、305 試験、111 試験、205 試験、206 試験及び 003 試験)

試験名	疾患	年齢	性別	PT (MedDRA ver.24.0)	Grade	重篤度	事象発現までの期間 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	本薬との因果関係	転帰			
111	CLL	6	M	肺臓炎	3	非重篤	141	16	継続	なし	回復			
304	CLL	8	M	肺臓炎	3	非重篤	1,101	—	中止	なし	未回復			
305	CLL	6	F	ILD	3	非重篤	351	118	継続	なし	回復			
205	CLL	5	M	ILD	2	重篤	1,688	31	休薬	あり	回復中			
				ILD	3	重篤	1,718	—	休薬	あり	回復中			
				ILD	3	重篤	1,245	28	休薬	あり	回復中			
AU-003	DLBCL	5	F	器質化肺炎	3	重篤	530	不明	休薬・中止	なし	回復			
				肺臓炎	3	重篤	88	34	休薬	あり	回復			
				肺臓炎	1	重篤	122	48	減量	あり	回復			
				WM	6	M	細気管支炎	3	重篤	862	12	休薬	あり	回復
				WM	6	F	ILD	3	重篤	1,273	19	休薬・減量	なし	回復
302	WM	7	M	肺臓炎	3	重篤	105	10	休薬・減量	あり	回復			
				肺臓炎	2	重篤	132	10	休薬	あり	回復			
				ILD	3	重篤	1,318	3	継続	なし	回復			
				器質化肺炎	3	重篤	257	4	不明	なし	回復			
206	MCL	7	M	ILD	3	重篤	164	21	中止	あり	回復中			
				肺臓炎	3	非重篤	477	8	休薬	あり	回復中			
214	MZL	7	M	器質化肺炎	3	重篤	15	15	休薬	なし	回復			

—：持続中

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における ILD の発現例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD 及び Grade 3 以上の ILD が複数例に発現していること等を考慮すると、本薬投与時には ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD 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.3.10 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（狭域）」に該当する PT を集計した。

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験（CLL/SLL 併合及び WM 併合）における二次性悪性腫瘍の発現状況は、表 56 及び表 57 のとおりであった。

表 56 いずれかの群で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況 (304 試験、305 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	45 (18.8)	22 (9.2)	28 (12.3)	11 (4.8)	40 (12.3)	22 (6.8)	43 (13.3)	17 (5.2)	2 (11.8)	2 (11.8)
皮膚有棘細胞癌	8 (3.3)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	12 (3.7)	3 (0.9)	14 (4.3)	3 (0.9)	0	0
基底細胞癌	19 (7.9)	2 (0.8)	7 (3.1)	1 (0.4)	11 (3.4)	4 (1.2)	12 (3.7)	1 (0.3)	0	0
ボーエン病	2 (0.8)	0	4 (1.8)	0	4 (1.2)	0	5 (1.5)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
膀胱移行上皮癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
乳管内増殖性病変	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
神経内分泌癌	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
前立腺癌	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
肺腺癌	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
悪性黒色腫	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃腺癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.6)	0	0	0
直腸腺癌	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎癌	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	2 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 57 いずれかの群で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	18 (17.8)	6 (5.9)	17 (17.3)	3 (3.1)	1 (4.8)	1 (4.8)
基底細胞癌	6 (5.9)	0	5 (5.1)	0	0	0
皮膚癌	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (5.1)	0	0	0
ボーエン病	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0	0	0
膀胱移行上皮癌	0	0	4 (4.1)	3 (3.1)	0	0

304 試験のコホート 1 において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群 4 例 (1.7% : 肺の悪性新生物、再発肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌及び肺扁平上皮癌各 1 例)、BR 群 2 例 (0.9% : 胃腺癌及び消化器癌各 1 例) に認められた。このうち、本薬群の遠隔転移を伴う扁平上皮癌 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群 14 例 (5.8% : 肺腺癌 4 例、基底細胞癌及び腎癌各 2 例、前立腺癌、遠隔転移を伴う肛門癌、膀胱癌、消化管間質性腫瘍、肺の悪性新生物、再発肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、直腸腺癌、腎細胞癌及び肺扁平上皮癌各 1 例 (重複あり))、BR 群 11 例 (4.8% : 皮膚有棘細胞癌、膀胱移行上皮癌、前立腺癌、胃腺癌、ボーエン病、乳癌、外耳の悪性新生物、消化器癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、肺扁平上皮癌、尿道移行上皮癌及び外陰部癌第 0 期各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の基底細胞癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌及び肺扁平上皮癌各 1 例、BR 群の胃腺癌、ボーエン病、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌及び肺扁平上皮癌各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、BR 群では認められず、本薬群 9 例 (3.8%) に認められた。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は、BR 群では認められず、本薬群 14 例 (5.8%) に認められた。治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は、BR 群では認められず、本薬群 1 例 (0.4%) に認められた。

305 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は、IBR 群では認められず、本薬群 3 例 (0.9% : 神経内分泌癌 2 例、結腸腺癌 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群 24 例 (7.4% : 基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌各 3 例、膀胱移行上皮癌、乳管内増殖性病変、神経内分泌癌及び前立腺癌各 2 例、結腸腺癌、脈絡膜黒色腫、腎明細胞癌、結腸癌、遠隔転移を伴う結腸癌、子宮内膜癌、再発喉頭癌、肺腺癌、悪性黒色腫、直腸癌、遠隔転移を伴う小細胞肺癌及び移行上皮癌各 1 例 (重複あり))、IBR 群 19 例 (5.9% : 皮膚有棘細胞癌 3 例、肺腺癌及び胃腺癌各 2 例、基底細胞癌、前立腺癌、結腸腺癌、結腸癌、乳癌、嫌色素性腎細胞癌、結腸直腸腺癌、結腸直腸癌、浸潤性乳管癌、口唇扁平上皮癌、唾液腺粘液性類表皮癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、表在拡大型黒色腫第 2 期、再発悪性胸腺腫及び腎盂および尿管移行上皮癌各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の乳管内増殖性病変 1 例、IBR 群の皮膚有棘細胞癌 2 例、結腸癌、口唇扁平上皮癌、肺腺癌、唾液腺粘液性類表皮癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌及び表在拡大型黒色腫第 2 期各 1 例 (重複あり) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群 7 例 (2.2%)、IBR 群 5 例 (1.5%) に認められた。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群 15 例 (4.6%)、IBR 群 16 例 (4.9%) に認められた。治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、重篤な二次性悪性腫瘍は 2 例 (11.8% : ボーエン病及び胃癌各 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。死亡に至った二次性悪性腫瘍、本薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍、本薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍及び本薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は IBR 群では認められず、本薬群 1 例 (1.0% : 遠隔転移を伴う悪性黒色腫) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群 6 例 (5.9% : 基底細胞癌 2 例、乳癌、子宮内膜腺癌、リンパ腫の転化、遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び結節性黒色腫各 1 例 (重複あり))、IBR 群 3 例 (3.1% : 膀胱移行上皮癌) に認められた。このうち、本薬群の遠隔転移を伴う悪性黒色腫 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群 3 例 (3.0%)、IBR 群 3 例 (3.1%) に認められた。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群 1 例 (1.0%)、IBR 群 7 例 (7.1%) に認められた。治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

111 試験 (WM 併合) において、重篤な二次性悪性腫瘍は 1 例 (4.8% : 皮膚血管肉腫) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍、本薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍、本薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍及び本薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値 [範囲] (日) は、304 試験コホート 1 の本薬群 416.0 [8, 1,355]、BR 群 97.0 [51, 164]、305 試験の本薬群 412.5 [22, 988]、IBR 群 434 [1, 1,012]、302 試験コホート 1 の本薬群 506.0 [2, 1,360]、IBR 群 501.0 [1, 1,362]、111 試験の CLL/SLL 患者 236 [152, 320] 及び WM 患者 17.0 [17, 17] であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍が認められた患者の詳細は表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

試験名	疾患	年齢	性別	PT (MedDRA ver.24.0)	Grade	重篤度	事象発現ま での期間 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
304	SLL	71	M	基底細胞癌	2	非重篤	1,355	—	継続	未回復
	CLL	71	M	基底細胞癌	2	非重篤	91	65	継続	回復
	CLL	71	M	腎盂および尿管移行上皮癌	3	非重篤	250	73	継続	回復
	CLL	61	M	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	2	重篤	380	276	中止	未回復
	CLL	61	M		5	重篤	655	1	—	死亡
	CLL	81	M	皮膚癌	2	非重篤	203	21	継続	回復
	SLL	71	F	基底細胞癌	3	非重篤	30	11	継続	回復
	SLL	81	M	基底細胞癌	1	非重篤	1,201	—	継続	不明
	CLL	61	M	肺扁平上皮癌	2	非重篤	252	103	継続	未回復
	CLL	61	M		3	重篤	355	5	継続	回復
CLL	71	M	肛門扁平上皮癌	3	非重篤	527	173	休薬	未回復	
CLL	71	M		4	非重篤	699	—	中止	未回復	
CLL	61	M	皮膚有棘細胞癌	2	非重篤	156	1	継続	回復	
305	CLL	41	F	乳管内増殖性病変	3	重篤	472	123	継続	回復
	CLL	71	M	皮膚有棘細胞癌	2	非重篤	471	104	継続	回復
	CLL	51	F	基底細胞癌	1	非重篤	841	180	継続	回復
	CLL	71	M	皮膚有棘細胞癌	2	非重篤	724	1	継続	回復
205	CLL	51	F	肺腺癌	1	非重篤	617	738	継続	未回復
					1	重篤	1,354	12	継続	未回復
					3	重篤	1,366	5	継続	未回復
					1	重篤	1,371	—	継続	未回復
AU-003	CLL	41	M	基底細胞癌	2	非重篤	617	1	継続	回復
	CLL	71	M	皮膚有棘細胞癌	2	非重篤	2,087	24	継続	回復
	CLL	61	F	皮膚有棘細胞癌	2	非重篤	1,739	1	継続	回復
	WM	81	F	皮膚有棘細胞癌	2	非重篤	2,044	58	継続	回復
302	WM	61	F	基底細胞癌	2	非重篤	25	225	継続	回復
	WM	81	F	リンパ腫の転化	5	重篤	666	13	中止	死亡
	WM	71	M	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	3	非重篤	738	18	継続	回復
					5	重篤	1,189	103	中止	死亡
	WM	71	M	基底細胞癌	1	非重篤	1,360	369	継続	回復
	WM	71	M		2	非重篤	1,567	—	継続	未回復
	WM	81	M	皮膚癌	1	非重篤	1,505	—	継続	未回復
WM	61	M	皮膚癌	2	非重篤	1,474	134	休薬	回復	
206	MCL	61	M	肝細胞癌	3	重篤	1,807	—	休薬	未回復
	MCL	51	M	紡錘細胞肉腫	1	非重篤	1,355	259	休薬	未回復
					3	非重篤	1,614	7	休薬	未回復
					1	非重篤	1,621	114	休薬	未回復
					3	重篤	1,735	12	休薬	未回復
				1	非重篤	1,747	104	休薬	未回復	
214	MZL	61	M	基底細胞癌	2	非重篤	335	25	継続	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、二次性悪性腫瘍が一定の頻度で認められているものの、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍の発現は限定的であること、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等を考慮すると、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、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った又は重篤な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.3.11 皮膚障害

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

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「皮膚および皮下組織障害」に該当するPTを集計した。

304試験のコホート1、305試験、302試験のコホート1及び111試験（CLL/SLL併合及びWM併合）における皮膚障害の発現状況は、表59及び表60のとおりであった。

表59 いずれかの群で発現割合が5%以上*の皮膚障害の発現状況（304試験、305試験及び111試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304試験 コホート1				305試験				111試験 CLL/SLL併合	
	本薬群 240例		BR群 227例		本薬群 324例		IBR群 324例		本薬投与 17例	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
皮膚障害	116 (48.3)	5 (2.1)	96 (42.3)	11 (4.8)	138 (42.6)	9 (2.8)	144 (44.4)	5 (1.5)	11 (64.7)	0
発疹	29 (12.1)	0	45 (19.8)	6 (2.6)	33 (10.2)	3 (0.9)	40 (12.3)	0	1 (5.9)	0
点状出血	19 (7.9)	1 (0.4)	0	0	29 (9.0)	0	15 (4.6)	0	2 (11.8)	0
そう痒症	22 (9.2)	0	16 (7.0)	0	21 (6.5)	1 (0.3)	8 (2.5)	0	1 (5.9)	0
斑状出血	7 (2.9)	0	1 (0.4)	0	4 (1.2)	0	9 (2.8)	0	2 (11.8)	0

*：111試験においてのみ1例発現した事象は除く

表60 いずれかの群で発現割合が5%以上*の皮膚障害の発現状況（302試験及び111試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302試験 コホート1				111試験 WM併合	
	本薬群 101例		IBR群 98例		本薬投与 21例	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
皮膚障害	58 (57.4)	2 (2.0)	58 (59.2)	0	9 (42.9)	0
発疹	19 (18.8)	0	19 (19.4)	0	0	0
そう痒症	15 (14.9)	2 (2.0)	6 (6.1)	0	0	0
点状出血	7 (6.9)	0	5 (5.1)	0	1 (4.8)	0
紅斑	6 (5.9)	0	3 (3.1)	0	1 (4.8)	0
皮膚病変	6 (5.9)	0	3 (3.1)	0	0	0
紅斑性皮疹	5 (5.0)	0	1 (1.0)	0	0	0
紫斑	4 (4.0)	0	6 (6.1)	0	4 (19.0)	0
光線角化症	3 (3.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (7.1)	0	0	0
酒さ	2 (2.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
皮膚炎	1 (1.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
爪破損	1 (1.0)	0	10 (10.2)	0	0	0

*：111試験においてのみ1例発現した事象は除く

304試験のコホート1において、重篤な皮膚障害は、本薬群では認められず、BR群6例（2.6%：発疹3例、斑状丘疹状皮疹2例、中毒性皮疹1例）に認められた。このうち、BR群の発疹3例、斑状丘疹状皮疹及び中毒性皮疹各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った皮膚障害は、本薬群1例（0.4%）、BR群3例（1.3%）に認められた。治験薬の休薬に至った皮膚障害は、本薬群7例（2.9%）、BR群17例（7.5%）に認められた。治験薬の減量に至った皮膚障害は、本薬群1例（0.4%）、BR群6例（2.6%）に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

305 試験において、重篤な皮膚障害は、本薬群では認められず、IBR 群 1 例 (0.3% : 皮膚潰瘍) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った皮膚障害は、本薬群 4 例 (1.2%)、IBR 群 3 例 (0.9%) に認められた。治験薬の休薬に至った皮膚障害は、本薬群 15 例 (4.6%)、IBR 群 11 例 (3.4%) に認められた。治験薬の減量に至った皮膚障害は、本薬群 7 例 (2.2%)、IBR 群 5 例 (1.5%) に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、本薬の休薬に至った皮膚障害は、1 例 (5.9%) に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害、本薬の投与中止に至った皮膚障害及び本薬の減量に至った皮膚障害は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、治験薬の休薬に至った皮膚障害は、本薬群 3 例 (3.0%)、IBR 群 1 例 (1.0%) に認められた。治験薬の減量に至った皮膚障害は、本薬群 1 例 (1.0%)、IBR 群 1 例 (1.0%) に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害及び治験薬の投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

111 試験 (WM 併合) において、本薬の休薬に至った皮膚障害は、1 例 (4.8%) に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害、本薬の投与中止に至った皮膚障害及び本薬の減量に至った皮膚障害は認められなかった。

304 試験のコホート 2 において、重篤な皮膚障害は、2 例 (1.8% : 紫斑及び皮膚潰瘍各 1 例) に認められ、うち 1 例 (0.9% : 紫斑) は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

003 試験において、重篤な皮膚障害は、2 例 (0.5% : 糖尿病性足病変及び紫斑各 1 例) に認められ、うち 1 例 (0.3% : 紫斑) は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

205 試験において、重篤な皮膚障害は、1 例 (1.1% : 斑状丘疹状皮疹) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

1002 試験において、死亡に至った皮膚障害は、1 例 (9.1% : 中毒性表皮壊死融解症⁹⁴⁾) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な皮膚障害は 1 例 (9.1% : 中毒性表皮壊死融解症) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、皮膚障害が一定の頻度で認められているものの、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上又は重篤な皮膚障害の発現例数は限られていること、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。しかしながら、毒性試験において皮膚障害が認められていること (5.R.1.2 参照) 等を考慮すると、本薬の製造販売後においても引き続き皮膚障害に関する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。

⁹⁴⁾ 94 歳男性、MZL に対して本薬 160 mg を 1 日 2 回投与された。45 日目に中毒性表皮壊死融解症 (Grade 5、重篤) を発症した。47 日目に全身性に発疹が拡大し、52 日目に症状悪化により本薬投与が中止された。140 日目 (本薬最終投与から 88 日目) に中毒性表皮壊死融解症により死亡した。

7.R.3.12 その他

本薬と同様の作用機序を有する BTK 阻害剤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 (TLS、肝機能障害、過敏症) の本薬における発現状況について、申請者はそれぞれ以下のように説明している。

① 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 SMQ の「腫瘍崩壊症候群 (狭域)」に該当する PT を集計した。

304 試験のコホート 1 において、TLS は本薬群で認められず、BR 群で 3 例 (1.3% : TLS) に認められた。重篤な TLS は本薬群には認められず、BR 群 2 例 (0.9% : TLS) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った TLS は本薬群には認められず、BR 群 1 例 (0.4%) に認められた。死亡に至った TLS、治験薬の投与中止に至った TLS 及び治験薬の減量に至った TLS は認められなかった。

305 試験において、TLS は、IBR 群で認められず、本薬群 1 例 (0.3% : TLS (grade 3)) に認められた。重篤な TLS は IBR 群には認められず、本薬群 1 例 (0.3% : TLS) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った TLS、治験薬の休薬に至った TLS 及び治験薬の減量に至った TLS は、本薬群 1 例 (0.3% : TLS) に認められた。死亡に至った TLS は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合)、302 試験のコホート 1 及び 111 試験 (WM 併合) において、死亡に至った TLS、重篤な TLS、治験薬の投与中止に至った TLS、治験薬の休薬に至った TLS 及び治験薬の減量に至った TLS は認められなかった。

AU-003 試験において、死亡に至った TLS は 1 例 (0.3% : TLS) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な TLS は 2 例 (0.5% : TLS) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

② 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 SOC の「肝胆道系障害」に該当する PT を集計した。

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) における肝機能障害の発現状況は、表 61 及び表 62 のとおりであった。

表 61 いずれかの群で複数例に認められた肝機能障害の発現状況 (304 試験、305 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	13 (5.4)	6 (2.5)	11 (4.8)	2 (0.9)	16 (4.9)	3 (0.9)	13 (4.0)	4 (1.2)	1 (5.9)	1 (5.9)
脂肪肝	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
肝嚢胞	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
肝腫大	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0
胆道仙痛	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆管炎	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	3 (1.3)	0	4 (1.8)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 62 いずれかの群で複数例に認められた肝機能障害の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	3 (3.0)	1 (1.0)	5 (5.1)	4 (4.1)	1 (4.8)	1 (4.8)
胆嚢炎	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

304 試験のコホート 1 において、重篤な肝機能障害は、本薬群 5 例 (2.1% : 胆管炎 2 例、胆嚢炎、結節性再生性過形成及び鉄沈着再生肝結節各 1 例)、BR 群 2 例 (0.9% : 急性胆嚢炎、胆道疝痛及び胆嚢破裂各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の結節性再生性過形成 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、BR 群では認められず、本薬群 1 例 (0.4%) に認められた。治験薬の休薬に至った肝機能障害は、本薬群 4 例 (1.7%)、BR 群 1 例 (0.4%) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び治験薬の減量に至った肝機能障害は認められなかった。

305 試験において、死亡に至った有害事象は、IBR 群では認められず、本薬群 1 例 (0.3% : 黄疸) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な肝機能障害は、本薬群 3 例 (0.9% : 胆嚢炎、急性胆嚢炎及び黄疸各 1 例)、IBR 群 3 例 (0.9% : 胆嚢炎、胆石症及び肝炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、IBR 群では認められず、本薬群 1 例 (0.3%) に認められた。治験薬の休薬に至った肝機能障害は、本薬群 1 例 (0.3%)、IBR 群 4 例 (1.2%) に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、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、本薬の休薬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。

302 試験のコホート 1 において、重篤な肝機能障害は、本薬群 1 例 (1.0% : 薬物性肝障害)、IBR 群 3 例 (3.1% : 胆嚢炎 2 例、薬物性肝障害 1 例) に認められ、うち、本薬群の薬物性肝障害 1 例、IBR 群の

薬物性肝障害 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、本薬群 1 例 (1.0%)、IBR 群 2 例 (2.0%) に認められた。治験薬の休薬に至った肝機能障害は、本薬群 1 例 (1.0%)、IBR 群 3 例 (3.1%) に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は、本薬群では認められず、IBR 群 2 例 (2.0%) に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

111 試験 (WM 併合) において、重篤な肝機能障害は 1 例 (4.8% : 胆管炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った肝機能障害、本薬の投与中止に至った肝機能障害、本薬の休薬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。

③ 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 SOC の「免疫系障害」に該当する PT を集計した。

304 試験のコホート 1、305 試験、302 試験のコホート 1 及び 111 試験 (CLL/SLL 併合及び WM 併合) における過敏症の発現状況は、表 63 及び表 64 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で発現割合が 2%以上の過敏症の発現状況 (304 試験、305 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)									
	304 試験 コホート 1				305 試験				111 試験 CLL/SLL 併合	
	本薬群 240 例		BR 群 227 例		本薬群 324 例		IBR 群 324 例		本薬投与 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	66 (27.5)	5 (2.1)	103 (45.4)	21 (9.3)	80 (24.7)	6 (1.9)	72 (22.2)	2 (0.6)	5 (29.4)	0
発疹	29 (12.1)	0	45 (19.8)	6 (2.6)	33 (10.2)	3 (0.9)	40 (12.3)	0	1 (5.9)	0
斑状丘疹状皮疹	10 (4.2)	3 (1.3)	11 (4.8)	3 (1.3)	12 (3.7)	0	7 (2.2)	1 (0.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	7 (2.2)	0	2 (0.6)	0	1 (5.9)	0
湿疹	5 (2.1)	1 (0.4)	0	0	6 (1.9)	1 (0.3)	0	0	1 (5.9)	0
造影剤アレルギー	2 (0.8)	0	8 (3.5)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (5.9)	0
薬物過敏症	1 (0.4)	0	9 (4.0)	2 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	43 (18.9)	6 (2.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 64 いずれかの群で発現割合が 2%以上の過敏症の発現状況 (302 試験及び 111 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	302 試験 コホート 1				111 試験 WM 併合	
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例		本薬投与 21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	35 (34.7)	2 (2.0)	34 (34.7)	0	2 (9.5)	0
発疹	19 (18.8)	0	19 (19.4)	0	0	0
紅斑性皮膚疹	5 (5.0)	0	1 (1.0)	0	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	4 (4.0)	0	2 (2.0)	0	1 (4.8)	0
湿疹	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (4.8)	0
造影剤アレルギー	2 (2.0)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	2 (2.0)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (1.0)	0	5 (5.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	2 (2.0)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (4.8)	0
斑状皮膚疹	0	0	2 (2.0)	0	0	0
舌腫脹	0	0	2 (2.0)	0	0	0

304 試験のコホート 1 において、重篤な過敏症は、本薬群では認められず、BR 群 16 例 (7.0% : 注入に伴う反応 7 例、発疹 3 例、薬物過敏症及び斑状丘疹状皮膚疹各 2 例、免疫性血小板減少症及び中毒性皮膚疹各 1 例) に認められた。このうち、BR 群の注入に伴う反応 7 例、発疹 3 例、薬物過敏症 2 例、斑状丘疹状皮膚疹各及び中毒性皮膚疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った過敏症は、本薬群では認められず、BR 群 10 例 (4.4%) に認められた。治験薬の休薬に至った過敏症は、本薬群 9 例 (3.8%)、BR 群 50 例 (22.0%) に認められた。治験薬の減量に至った過敏症は、本薬群では認められず、BR 群 6 例 (2.6%) に認められた。死亡に至った過敏症は認められなかった。

305 試験において、重篤な過敏症は、本薬群 1 例 (0.3% : 免疫性血小板減少症)、IBR 群 1 例 (0.3% : 眼窩周囲浮腫 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った過敏症は、本薬群 1 例 (0.3%)、IBR 群 4 例 (1.2%) に認められた。治験薬の休薬に至った過敏症は、本薬群 10 例 (3.1%)、IBR 群 7 例 (2.2%) に認められた。治験薬の減量に至った過敏症は、本薬群 2 例 (0.6%)、IBR 群 2 例 (0.6%) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

111 試験 (CLL/SLL 併合) において、死亡に至った過敏症、重篤な過敏症、本薬の投与中止に至った過敏症、本薬の休薬に至った過敏症及び本薬の減量に至った過敏症は認められなかった。

302 試験のコホート 1 において、重篤な過敏症は、本薬群には認められず、IBR 群 1 例 (1.0% : 喉頭浮腫) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った過敏症は、本薬群 2 例 (2.0%)、IBR 群 1 例 (1.0%) に認められた。死亡に至った過敏症、治験薬の投与中止に至った過敏症及び治験薬の減量に至った過敏症は認められなかった。

111 試験 (WM 併合) において、本薬の休薬に至った過敏症は 1 例 (4.8%) に認められた。死亡に至った過敏症、重篤な過敏症、本薬の投与中止に至った過敏症及び本薬の減量に至った過敏症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。

TLS、肝機能障害及び過敏症について、本薬の臨床試験で認められた各事象の発現例数は限られてい

ること⁹⁵⁾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情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.4.1 CLL/SLL における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、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」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.2.1 CLL/SLL の有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1.1 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、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、CLL/SLL 患者に対する本薬に関する記載は、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 (CLL/SLL) (v.3.2024) : 17p 欠失又は TP53 変異の有無にかかわらず、また、未治療及び再発又は難治性のいずれの CLL/SLL に対しても、本薬の投与が推奨される (Category 1⁹⁶⁾)。

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。

未治療の CLL/SLL 患者を対象とした 304 試験、及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした 305 試験において本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2.1 及び 7.R.3 参照) から、本薬は CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、①未治療及び②再発又は難治性の CLL/SLL 患者における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、それぞれ下記のように考える。

① 未治療の CLL/SLL 患者における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて

⁹⁵⁾ 過敏症について、302、304 及び 305 試験における過敏症に関連する有害事象のうち、発疹が比較的高い頻度 (10%以上) で認められているものの、Grade 3 以上の事象の発現は限られていた。

⁹⁶⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

304 試験のコホート1の結果、(i) 17p 欠失がなく、かつ (ii) 65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する未治療の CLL/SLL 患者において、本薬群は BR 群に対して統計学的に有意な PFS の延長が示された。さらに、海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.3.2024)) において、17p 欠失又は TP53 変異のない CLL/SLL 患者に対しては、年齢や併存疾患の有無にかかわらず本薬投与が推奨されており、BTK 阻害剤等の適応とならない患者等に対しては BR 投与が推奨されていること、17p 欠失又は TP53 変異を有する患者には BR 等の免疫化学療法は推奨されていないことも踏まえると、本薬は BR よりも優先して使用されるものとする。

また、同ガイドラインにおいて、本薬は IBR よりも推奨度が高いことから、IBR よりも本薬が選択されるものとする。一方、本薬と推奨度が同じで、本薬と同じ BTK 阻害剤である Aca の単独投与、及び Aca と OBI との併用投与との使い分けについては、個々の患者の状態等に応じて医師により適切に判断されるものとするが、Aca 投与に対して忍容性が不良であった CLL 患者において、本薬の忍容性は良好であった旨が報告されていること (Lancet Haematol 2023; 10: e35-e45) を考慮すると、Aca 投与による毒性が懸念される未治療の CLL/SLL 患者に対しては本薬が選択されるものとする。

② 再発又は難治性の CLL/SLL 患者における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて

305 試験の結果、再発又は難治性の CLL/SLL 患者において、本薬群は IBR 群に対して統計学的に有意な PFS の延長が示された。さらに、本薬群では IBR 群と比較して心房細動等の重篤な有害事象が低い傾向が示され、忍容性が良好であった (7.R.3.6、7.3.5 参照)。また、海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (CLL/SLL) (v.3.2024)) において、年齢や併存疾患の有無を問わない再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対して、本薬の投与は IBR 単独投与及び BR よりも推奨度が高い治療に位置付けられていることを踏まえると、本薬はこれらの治療よりも優先して使用されるものとする。一方、同ガイドラインにおいて本薬と推奨度が同じで、本薬と同じ BTK 阻害剤である Aca の単独投与、及びベネトクラクスと RIT との併用投与との使い分けについては、個々の患者の状態等に応じて医師により適切に判断されるものとするが、上述のとおり、特に Aca に対して忍容性が不良であった CLL 患者において、本薬の忍容性は良好であった旨が報告されていること (Lancet Haematol 2023; 10: e35-e45) を考慮すると、Aca による毒性が懸念される再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対しては本薬が選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明は受入れ可能と考える。また、他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、下記のように考える。

未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬と BR との使い分けについては、304 試験成績等を踏まえると申請者の説明は理解可能である。なお、他の治療選択肢 (IBR、Aca 単独又は OBI との併用投与等) との使い分けについては、未治療の CLL/SLL 患者を対象に本薬と本邦既承認のこれらの抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

一方、再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する本薬と IBR 投与との使い分けに関して、305 試験において副次評価項目とされた中央判定の PFS について、IBR 群に対する本薬群の優越性が検証されたと解

積することは困難と考えること（7.R.2.1.3 参照）、好中球減少症等の心房細動以外の一部の有害事象は IBR 群と比較して本薬群で発現割合が高いこと（7.R.3.4 参照）等を考慮すると、現時点で IBR よりも本薬を優先して使用する根拠は十分に得られていないと考える。

以上に加え、305 試験は主要評価項目とされた奏効率の IBR に対する非劣性の検証が主目的とされていたことから、当該内容を十分に理解した上で、本薬の適応患者の選択を行うことが適切と考える。したがって、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1.2 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。

304 試験及び 305 試験の結果から、未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、効能・効果を「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定した。また、本薬の投与対象となる未治療の CLL/SLL 患者の①年齢及び併存疾患の有無、並びに②17p 欠失又は TP53 変異の有無について、それぞれ下記のように考える。

① 年齢及び併存疾患の有無について

304 試験計画当時、未治療の CLL/SLL の治療体系は、FCR 等の免疫化学療法への適応の可否で治療体系が異なっており、65 歳以上、及び 65 歳未満で重大な併存疾患を有する又は感染症の既往歴のある、未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして BR 投与が推奨されていた（NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.2.2017）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2015; 26: v78-84））。以上より、304 試験のパート 1 では、BR 投与に対する本薬の有効性及び安全性を検討するために、65 歳以上又は 65 歳未満で併存疾患を有する（①CIRS スコアが 6 超、②CrCL が 70 mL/min 未満、③重篤な感染症又は過去 2 年以内に複数の感染症の既往の少なくとも 1 つを満たす）未治療の CLL/SLL 患者が対象とされた。

304 試験のパート 1 において本薬の臨床的有用性が認められたことを考慮すると、当該試験の対象患者に対して本薬投与は推奨されたと考える。また、304 試験のパート 1 の対象から除外された、65 歳未満で併存疾患のない未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬投与について、現時点で当該患者を対象に本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下の点等を考慮すると、当該患者についても本薬の投与対象になると考える。

- NCCN ガイドライン（CLL/SLL）（v.3.2024）において、年齢や併存疾患の有無にかかわらず、未治療の CLL/SLL 患者に対して本薬投与が推奨されていること
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版（日本血液学会編）において、年齢や併存疾患の有無を問わず、BTK 阻害剤が未治療の CLL/SLL 患者に対して推奨されていること

② 17p 欠失又は TP53 変異の有無について

未治療の CLL/SLL 患者を対象とした 304 試験では、(i) 17p 欠失のない患者を対象としたコホート 1 と (ii) 17p 欠失を有する患者を対象としたコホート 2 が設定⁹⁷⁾され、当該試験における 17p 欠失の有無別の奏効率 (PR 以上) [95%CI] (%) の結果は、(i) で本薬群 93.4 [89.4, 96.2]、BR 群 85.3 [80.1, 89.5]、(ii) で 88.2 [80.6, 93.6] であった。

再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした 305 試験では、17p 欠失又は TP53 変異の有無を問わない患者が組入れ対象とされ、当該試験における 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の (i) 本薬群及び (ii) IBR 群の奏効率 (PR 以上) (%) [95%CI] は、17p 欠失及び TP53 変異なしの集団で、(i) 79.3 [73.7, 84.1] 及び (ii) 74.8 [68.9, 80.1]、17p 欠失又は TP53 変異ありの集団で、それぞれ (i) 80.0 [69.2, 88.4] 及び (ii) 58.7 [46.7, 69.9] であった。

なお、17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要は、表 65 及び表 66 のとおりであった。

表 65 17p 欠失の有無別の安全性の概要 (304 試験)

	例数 (%)		
	コホート 2 (17p 欠失あり)		コホート 1 (17p 欠失なし)
	本薬群 111 例	本薬群 240 例	BR 群 227 例
全有害事象	109 (98.2)	227 (94.6)	221 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	70 (63.1)	147 (61.3)	186 (81.9)
死亡に至った有害事象	4 (3.6)	17 (7.1)	16 (7.0)
重篤な有害事象	59 (53.2)	114 (47.5)	123 (54.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	15 (13.5)	36 (15.0)	31 (13.7)
治験薬の休薬に至った有害事象	71 (64.0)	138 (57.5)	154 (67.8)
治験薬の減量に至った有害事象	7 (6.3)	26 (10.8)	84 (37.0)

表 66 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要 (305 試験)

	17p 欠失又は TP53 変異あり		17p 欠失及び TP53 変異なし	
	本薬群 74 例	IBR 群 75 例	本薬群 249 例	IBR 群 249 例
	全有害事象	72 (97.3)	75 (100)	245 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	50 (67.6)	58 (77.3)	168 (67.5)	170 (68.3)
死亡に至った有害事象	10 (13.5)	13 (17.3)	23 (9.2)	23 (9.2)
重篤な有害事象	34 (45.9)	40 (53.3)	102 (41.0)	122 (49.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (17.6)	20 (26.7)	37 (14.9)	52 (20.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	33 (44.6)	40 (53.3)	129 (51.8)	144 (57.8)
治験薬の減量に至った有害事象	7 (9.5)	10 (13.3)	33 (13.3)	45 (18.1)

上記の結果を踏まえ、以下のとおり考えることから、本薬の投与対象を 17p 欠失又は TP53 変異の有無を問わない CLL/SLL 患者とすることは可能と考える。

- 304 試験において、コホート 2 に組み入れられた 17p 欠失を有する患者と、コホート 1 に組み入れられた 17p 欠失のない患者との間で、本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと

⁹⁷⁾ 17p 欠失を有する CLL/SLL 患者においては、免疫化学療法に対する反応が不良であることが報告されていたため (Lancet 2010; 376: 1164-74 等)、当該患者への BR 投与は適切でないとの理由から、コホート 2 は本薬投与のみ検討された。なお、TP53 変異については、304 試験計画時には国際共同試験として広く利用可能な体外診断法がなかったことから検討されず、事後的に利用可能な保存検体を用いた評価が行われた。

- 305 試験において、17p 欠失又は TP53 変異を有する患者と 17p 欠失又は TP53 変異のない患者との間で、本薬の有効性及び安全性に明確な差異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。

本薬の投与対象を 17p 欠失又は TP53 変異の有無を問わない CLL/SLL 患者とすることは可能と考える旨の申請者の説明を了承した。

一方、304 試験において対象とされなかった、65 歳未満で併存疾患のない未治療 CLL/SLL 患者に対する本薬の投与について、当該患者を対象に本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で当該患者に対して本薬の投与が推奨できる根拠は十分に得られていないと考える。

しかしながら、本薬は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り使用される薬剤であり、個々の患者の状態等を考慮し、本薬の投与の適否が適切に検討されることを考慮し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することは可能と判断した。

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 WM における臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定され、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.2.2 WM の有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2.1 本薬の臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、WM/LPL 患者に対する本薬に関する記載は、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 (WM/LPL) (v.2.2024) : WM/LPL に対する治療として、未治療及び再発又は難治性を問わず、本薬の投与が推奨される (Category 1) ⁹⁶⁾。

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。

未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした 302 試験のコホート 1 において、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬は WM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬と IBR との使い分けについて、302 試験のコホート 1 において、IBR 群に対する本薬群の優越性は検証されなかったものの、下記の点を踏まえると、IBR よりも本薬の投与が優先される患者が一定数存在すると考えられる。

- IBR は心房細動等の不整脈の発現及び管理が問題となっている (Leuk Lymphoma 2018; 59: 1554-64 等) が、本薬は IBR と比較して心房細動の発現割合が低い傾向⁹⁸⁾ が認められていること (7.R.3.6 参照) から、本薬は不整脈のリスクが懸念される WM 患者に対する治療選択肢の一つになると考えられること
- MYD88 遺伝子野生型の WM 患者においては、IBR への反応性が不良であることが報告されている (N Engl J Med 2015; 372: 1430-40 等) 一方で、302 試験のコホート 2 に組み入れられた MYD88 遺伝子野生型の WM 患者においても一定の奏効が認められたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つになると考えられること

また、IBR 以外の本邦で既承認の他の抗悪性腫瘍剤 (チラブルチニブ、並びにデキサメタゾン、BEN、シクロホスファミド水和物及び RIT との併用投与等) との使い分けについては、本薬とこれらの抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから明確に結論付けることは困難であるが、診療ガイドライン等も参考に、個々の患者の状態等に応じて医師により適切な薬剤が選択されるものとする。

さらに、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。

302 試験及び 111 試験において本薬の一定の臨床的有用性が認められたことを考慮すると、WM 患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

また、302 試験及び 111 試験では WM 患者のみが対象とされたものの、WM は、LPL のうち骨髄浸潤及び IgM 型タンパク血症を呈する疾患であり、国内外の診療ガイドライン等において WM と LPL は同一の治療体系とされていること (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編) 等) を考慮すると、LPL 患者についても本薬の投与対象に含めることは可能と考える。なお、海外第 I / II 相試験 (AU-003 試験) では LPL 患者が 1 例登録され、最良総合効果は CR であった。

以上より、本薬の効能・効果を「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は WM/LPL 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旨の申請者の説明については一定の理解は可能であり、本薬の効能・効果を本薬の効能・効果を申請どおり、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

⁹⁸⁾ 302 試験のコホート 1 において、心房細動の発現割合は、本薬群で 7.9% (8/101 例) 及び IBR 群で 21.4% (21/98 例) であった。

ただし、下記の点を踏まえると、IBRを含む治療（IBR 単独投与又は IBR/RIT 投与）よりも本薬を優先して投与することが推奨できる根拠は十分に得られていないと考える。

- 302 試験のコホート 1 において主要評価項目とされた奏効率について、IBR 単独投与に対する本薬の優越性が検証されなかったこと
- MYD88 遺伝子野生型の WM 患者を対象としたコホート 2 の結果より、当該患者に対する本薬の有効性が期待できると考えるものの、当該試験は非対照の探索的位置付けの試験であり、当該試験成績に基づき、IBR よりも本薬の方がより高い有効性が期待できると明確に結論付けることには限界があると考えること
- 302 試験のコホート 1 の本薬群において、IBR 群よりも発現割合が高い有害事象（好中球減少症等）も認められていること等を踏まえると、IBR と比較して本薬の方が良好な安全性プロファイルであると結論付けることには限界があると考えること
- 上記の点に加え、IBR を用いた治療として、302 試験計画時には国内外で未承認であったものの、現在本邦においては IBR/RIT 投与が承認されており、RIT 投与が困難な場合を除き IBR/RIT 投与を行うこととされ⁹⁹⁾、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版（日本血液学会編））においても IBR/RIT 投与が推奨されていること

以上より、本薬の適応患者の選択にあたっては、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。」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、申請後に申請者により一部再検討がなされ、以下の旨が設定された。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について
- CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤との併用時の用量調節について
- 重度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節について

機構は、「6.R.1 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」、「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

⁹⁹⁾ イムブルピカカプセル 140 mg 添付文書

<用法・用量>

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<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。
- 血液毒性（Grade 3^注）以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、10日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、又は10日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症）、又は Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、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。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回目	1回160 mgを1日2回
2回目	1回80 mgを1日2回
3回目	1回80 mgを1日1回
4回目	投与中止

注) Grade はCTCAEに準じる。

- 中程度以上のCYP3A阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように用量調節すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬	投与量
強いCYP3A阻害剤	1回80 mgを1日1回
中程度のCYP3A阻害剤	1回80 mgを1日2回

7.R.5.1 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。

国内第I/II相試験（111試験）及び海外第III相試験（302試験、304試験及び305試験）における本薬の用法・用量は、下記の検討に基づき、本薬160 mgをBIDで経口投与することとされた。

- B細胞性腫瘍患者を対象とした海外第I/II相試験（AU-003試験）において、本薬40～320 mg QD及び160 mg BIDの経口投与は、いずれの用法・用量でもMTDに到達せず、忍容可能であったこと
- AU-003試験において、160 mg BID投与では、リンパ節組織における定常状態トラフ値でのBTK占有率の中央値が100%であり、当該用法・用量で十分な薬効が期待されたこと（6.2.2.1参照）

上記の設定で海外第III相試験（302試験、304試験及び305試験）及び国内第I/II相試験（111試験）が実施された結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2、7.R.3参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

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おらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないことから、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を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のよう説明している。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（111試験）及び海外第Ⅲ相試験（302、304及び305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・用量の関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、上記試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

- 上記の4つの臨床試験において、下記の有害事象発現時には、本薬の投与を永続的に中止する旨が規定されていたものの、本薬は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り、投与中止の判断は患者の状態等を考慮し適切に判断されると考えることから、添付文書においては臨床試験と同様の中止基準は設定しなかった。
 - 基礎疾患が完治して再出血の恐れがないと判断できる場合を除いた Grade 3 以上の本薬と関連する出血（111試験、302試験、304試験及び305試験）
 - Grade を問わない頭蓋内出血（111試験及び305試験）、又は再出血の可能性が否定できない Grade を問わない頭蓋内出血（302試験及び304試験）
- 4つの臨床試験（111試験、302試験、304試験及び305試験）において、心房細動を含む心毒性については、1段階減量での再開、減量前と同用量での再開等についての規定が個別に定められていたが、医師により患者の状態等を考慮し適切に判断されると考えることから、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、BTK 阻害剤投与後にみられるリンパ球増加は、薬剤の治療効果を反映していること等が知られていること（J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2）、4つの臨床試験（111試験、302試験、304試験及び305試験）において、リンパ球増加症に対して用量調節が行われた患者は認められなかったこと等から、無症候性リンパ球増加症が発現した際には用量調節せずに本薬の投与を継続できる旨を添付文書に明記した。

<用法・用量に関連する注意>

- 血液毒性（Grade 3^注）以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、10日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、又は10日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症）、又は Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1 又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回目	1回 160 mg を1日2回
2回目	1回 80 mg を1日2回
3回目	1回 80 mg を1日1回
4回目	投与中止

なお、無症候性リンパ球増加症は副作用と見なさず、本薬の投与を継続できる。
注) Grade は CTCAE に準じる。

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承した。ただし、無症候性リンパ球増加症について、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る旨の申請者の説明は理解可能であり、臨床試験では用量調節を必要としたリンパ球増加症は認められなかったものの、臨床試験ではリンパ球増加症が症候性であるか否かについて確認する規定とはされていなかったこと等を踏まえると、無症候性リンパ球増加症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、用量調節せずに本薬の投与を継続できる旨を用量調節基準に明記する必要性は低く、設定不要と判断した。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、下記のように整備した上で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>

- 血液毒性 (Grade 3^注) 以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、10 日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、又は 10 日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症)、又は Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、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。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回目	1回 160 mg を1日2回
2回目	1回 80 mg を1日2回
3回目	1回 80 mg を1日1回
4回目	投与中止

注) Grade は CTCAE に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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、CLL/SLL 及び WM/LPL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、臨床試験における発現状況等を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である、出血、感染症、心臓不整脈、二次性悪性腫瘍、二次性非黒色腫皮膚がん、CYP3A 誘導剤との薬物間相互作用及び催奇形性を設定した。

調査予定症例数については、臨床試験における二次性非黒色腫皮膚がんの発現割合等を考慮し、150 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の臨床試験における発現時期を考慮し 12 カ月と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討に加え、下記の点等から、本調査の安全性検討事項として二次性悪性腫瘍を設定し、製造販売後には当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。

- 現時点で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ものの、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った又は重篤な二次性悪性腫瘍が認められていること (7.R.3.10 参照) を考慮すると、本調査において日本人患者における本薬投与による二次性悪性腫瘍について更に情報収集を行うことが適切と考えること
- 本薬の海外第Ⅲ相臨床試験 (302 試験、304 試験及び 305 試験) においては、二次性悪性腫瘍の有害事象の発現割合は 12.3% (40/324 例) ～18.8% (45/240 例) である一方、国内臨床試験 (111 試験) は 7.9% (3/38 例) であるが、国内臨床試験での検討例数は限られており、日本人患者における二次性悪性腫瘍の発現状況について、更に検討すべきと考えること
- 本邦既承認の他の BTK 阻害剤 (Aca 及びピルトブルチニブ) においても、二次性悪性腫瘍は重要な潜在的リスク¹⁰⁰⁾ とされており、現在実施中又は計画中の製造販売後調査の主目的 (安全性検討事項) の一つとして、二次性悪性腫瘍の発現状況が設定されていること

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、二次性悪性腫瘍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。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験 (111 試験)

7.3.1.1 パート 1

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/6 例 (83.3%) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、血小板数減少 4 例 (66.7%)、好中球数減少及び血中クレアチニン増加、発熱及び貧血各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 5/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、中咽頭癌、リンパ節症及び胸水各 1 例 (16.7%) であり、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有害事象は認められなかった。

7.3.1.2 パート 2

有害事象は、①CLL 患者 16/17 例 (94.1%)、②WM 患者 17/19 例 (89.5%)、③MCL 患者 9/11 例 (81.8%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 9/17 例 (53.0%)、②で 11/19 例 (57.9%)、③で 6/11 例 (54.5%) 認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、①で便秘 4 例 (23.5%)、血小板数減少、好中球数減少、齲歯及び貧血各 3 例 (17.6%)、点状出血、斑状出血、悪心、上咽頭炎、間質性

¹⁰⁰⁾ カルケンスカプセル 100 mg に係る医薬品リスク計画書 (令和 5 年 8 月 25 日提出)、ジャイパーカ錠 50 mg 及び同錠 100 mg に係る医薬品リスク管理計画書 (令和 6 年 6 月 24 日提出)

肺疾患、発熱、食欲減退及び頭痛各 2 例 (11.8%)、②で紫斑、結膜出血及び高血圧各 3 例 (15.8%) 血小板数減少、発熱、倦怠感、背部痛、関節痛及び骨粗鬆症各 2 例 (10.5%)、③で C-反応性蛋白増加、鼻出血、背部痛、筋痙縮及び高血圧各 2 例 (18.2%) であった。

重篤な有害事象は、①で 5/17 例 (29.4%)、②で 3/19 例 (15.8%)、③で 2/11 例 (18.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は①で胃腸炎、肺炎、ボーエン病、胃癌、腫瘍出血、処置後出血、外傷性頭蓋内出血、副腎機能不全及び下垂体機能低下症各 1 例 (5.9%)、②でクリプトコッカス性肺炎、皮膚血管肉腫、発熱性好中球減少症、腹痛及び胆管炎各 1 例 (5.3%)、③で COVID-19 肺炎、蜂巣炎、敗血症性ショック及び腹水各 1 例 (9.1%) であった。このうち、②のクリプトコッカス性肺炎及び発熱性好中球減少症各 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有害事象は、①で 1/17 例 (5.9%)、③で 1/11 例 (9.1%) に認められた (②は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は①で間質性肺疾患 1 例 (5.9%)、③で敗血症性ショック 1 例 (9.1%) であった。このうち、①の間質性肺疾患 1 例 (5.9%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I / II 相試験 (AU-003 試験)

7.3.2.1 パート 1

有害事象は 17/17 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 13/17 例 (76.4%) に認められた。発現割合が 20% 以上の有害事象は、上気道感染及び下痢各 7 例 (41.2%)、咳嗽及び頭痛各 6 例 (35.3%)、便秘、悪心、嘔吐、挫傷、背部痛、関節痛、疲労及び発熱各 5 例 (29.4%)、貧血及び高血圧各 4 例 (23.5%) であった。

重篤な有害事象は 7/17 例 (41.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、蜂巣炎、下気道感染、腹部敗血症、合併症を伴う虫垂炎、呼吸困難、悪性黒子、発熱、腎動脈血栓症、頭痛、舌下神経麻痺及び骨盤痛各 1 例 (5.9%) であった。このうち、肺炎 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有害事象は 1/17 例 (5.9%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は腹部敗血症 1 例 (5.9%) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.2.2 パート 2

有害事象は 363/368 例 (98.6%) 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 278/368 例 (75.5%) に認められた。発現割合が 20% 以上の有害事象は、上気道感染 151 例 (41.0%)、挫傷 135 例 (36.7%)、下痢 100 例 (27.2%)、咳嗽 98 例 (26.6%)、発疹及び疲労各 76 例 (20.7%) であった。

重篤な有害事象は 201/368 例 (54.6%) に認められた。発現割合が 2% 以上の重篤な有害事象は肺炎 32 例 (8.7 例)、蜂巣炎、尿路感染及び発熱各 12 例 (3.3%) であった。このうち、肺炎 16 例、蜂巣炎 1 例、尿路感染 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 52/368 例 (14.1%) に認められた。発現割合が 2% 以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 II 相試験 (205 試験)

有害事象は 91/91 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 90/91 例 (98.9%) に認められた。発現割合が 10% 以上の有害事象は、上気道感染 51 例 (56.0%)、肺炎 34 例 (37.4%)、

貧血 32 例 (35.2%)、下痢 20 例 (22.0%)、尿路感染 17 例 (18.7%)、血小板減少症及び発熱各 12 例 (13.2%)、皮膚感染 11 例 (12.1%) であった。

重篤な有害事象は 47/91 例 (51.6%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 22 例 (24.2%)、上気道感染 4 例 (4.4%)、気管支炎及び B 型肝炎各 3 例 (3.3%)、胃腸炎、皮膚感染、胃腺癌及び頭痛各 2 例 (2.2%) であった。このうち、肺炎 17 例、B 型肝炎 3 例、皮膚感染 2 例、気管支炎 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有害事象は 14/91 例 (15.4%) に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 4 例 (4.4%)、B 型肝炎 2 例 (2.2%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (304 試験)

7.3.4.1 コホート 1

有害事象は、本薬群で 227/240 例 (94.6%)、BR 群で 214/227 例 (94.3%) 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、本薬群で 178/240 例 (74.2%)、BR 群で 202/227 例 (89.0%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 67 のとおりであった。

表 67 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 240 例		BR 群 227 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	227 (96.6)	54 (22.5)	214 (94.3)	45 (20.3)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	60 (25.0)	17 (7.1)	0	0
上気道感染	41 (17.1)	2 (0.8)	17 (7.5)	1 (0.4)
尿路感染	24 (10.0)	4 (1.7)	14 (6.2)	5 (2.2)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	32 (13.3)	24 (10.0)	102 (44.9)	90 (39.6)
血小板減少症	12 (5.0)	4 (1.7)	29 (12.8)	16 (7.0)
好中球数減少	7 (2.9)	5 (2.1)	28 (12.3)	24 (10.6)
貧血	16 (6.7)	1 (0.4)	40 (17.6)	3 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	49 (20.4)	0	5 (2.2)	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	43 (18.9)	6 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	40 (16.7)	4 (1.7)	34 (15.0)	2 (0.9)
発熱	23 (9.6)	0	60 (26.4)	8 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	37 (15.4)	2 (0.8)	16 (7.0)	1 (0.4)
四肢痛	25 (10.4)	0	10 (4.4)	0
背部痛	24 (10.0)	0	10 (4.4)	0
血管障害				
高血圧	37 (15.4)	20 (8.3)	10 (4.4)	6 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	35 (14.6)	0	21 (9.3)	0
胃腸障害				
悪心	31 (12.9)	0	74 (32.6)	3 (1.3)
嘔吐	28 (11.7)	0	31 (13.7)	2 (0.9)
便秘	27 (11.3)	1 (0.4)	40 (17.6)	0
下痢	41 (17.1)	4 (1.7)	26 (11.5)	4 (1.8)
神経系障害				
頭痛	29 (12.1)	1 (0.4)	15 (6.6)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 240 例		BR 群 227 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害 発疹	29 (12.1)	0	44 (19.4)	6 (2.6)

重篤な有害事象は、本薬群で 114/240 例 (47.5%)、BR 群で 93/227 例 (41.0%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は本薬群で COVID-19 15 例 (6.3%)、COVID-19 肺炎 14 例 (5.8%)、肺炎 9 例 (3.8%)、心房細動 5 例 (2.1%)、BR 群で、発熱 16 例 (7.0%)、発熱性好中球減少症 11 例 (4.8%)、注入に伴う反応 7 例 (3.1%)、肺炎及び敗血症各 6 例 (2.6%)、下痢 5 例 (2.2%) であった。このうち、本薬群の心房細動 5 例、肺炎 4 例、COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 1 例、BR 群の発熱 13 例、発熱性好中球減少症 11 例、注入に伴う反応 7 例、敗血症 4 例、肺炎及び下痢各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 36/240 例 (15.0%) で、BR 群で 31/227 例 (13.7%) に認められた。発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で COVID-19 7 例 (2.9%) であった (BR 群は該当なし)。このうち、本薬群の COVID-19 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2 コホート 2

有害事象は 109/111 例 (98.2%) 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 82/111 例 (73.9%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、上気道感染 27 例 (24.3%)、関節痛 26 例 (23.4%)、COVID-19 24 例 (21.6%)、挫傷 23 例 (20.7%)、下痢 22 例 (19.8%)、悪心及び便秘各 20 例 (18.0%)、背部痛 19 例 (17.1%)、咳嗽 17 例 (15.3%)、発疹 18 例 (16.2%)、基底細胞癌 15 例 (13.5%)、肺炎、疲労及び血尿各 14 例 (12.6%)、好中球減少症、転倒、高血圧及び頭痛各 13 例 (11.7%)、尿路感染、四肢痛及び嘔吐各 12 例 (10.8%) であった。

重篤な有害事象は 59/111 例 (53.2%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 7 例 (6.3%)、COVID-19 肺炎 5 例 (4.5%)、心房細動及び転倒各 4 例 (3.6%)、COVID-19、尿路性敗血症、良性前立腺肥大症及び悪性黒色腫各 3 例 (2.7%) であった。このうち、肺炎 4 例、心房細動 3 例、COVID-19、COVID-19 肺炎及び尿路性敗血症各 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有害事象は 15/111 例 (13.5%) に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (305 試験)

有害事象は、本薬群で 318/324 例 (98.1%)、IBR 群で 321/324 例 (99.1%) 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、本薬群で 243/324 例 (75%)、IBR 群で 267/324 例 (82.4%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 68 のとおりであった。

表 68 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬群 324 例		IBR 群 324 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	318 (98.1)	218 (67.3)	321 (99.1)	228 (70.4)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	75 (23.1)	22 (6.8)	58 (17.9)	16 (4.9)
上気道感染	68 (21.0)	5 (1.5)	46 (14.2)	3 (0.9)
肺炎	34 (10.5)	19 (5.9)	40 (12.3)	26 (8.0)
胃腸障害				
下痢	52 (16.0)	5 (1.5)	78 (24.1)	4 (1.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	33 (10.2)	3 (0.9)	40 (12.3)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	74 (22.8)	52 (16.0)	59 (18.2)	45 (13.9)
貧血	49 (15.1)	7 (2.2)	51 (15.7)	8 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	47 (14.5)	0	53 (16.4)	2 (0.6)
筋痙縮	10 (3.1)	2 (0.6)	41 (12.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	31 (9.6)	1 (0.3)	43 (13.3)	2 (0.6)
発熱	27 (8.3)	1 (0.3)	33 (10.2)	4 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	38 (11.7)	1 (0.3)	34 (10.5)	0
血管障害				
高血圧	71 (21.9)	48 (14.8)	64 (19.8)	36 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	44 (13.6)	0	34 (10.5)	0 (0.0)
心臓障害				
心房細動	15 (4.6)	6 (1.9)	40 (12.3)	12 (3.7)

重篤な有害事象は、本薬群で 136/324 例 (42.0%)、IBR 群で 162/324 例 (50.0%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び COVID-19 各 18 例 (5.6%)、COVID-19 肺炎 24 例 (7.4%)、IBR 群で肺炎 25 例 (7.7%)、COVID-19 16 例 (4.9%)、COVID-19 肺炎 13 例 (4.0%)、尿路感染及び心房細動各 8 例 (2.5%) であった。このうち、本薬群の肺炎 4 例、COVID-19 肺炎及び COVID-19 各 2 例、IBR 群の肺炎 17 例、心房細動 6 例、COVID-19 肺炎 3 例、尿路感染 2 例、COVID-19 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 50/324 (15.4%)、IBR 群で 72/324 (22.2%) に認められた。発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で COVID-19 肺炎 8 例 (2.5%)、IBR 群で COVID-19 11 例 (3.4%) であった。このうち、本薬群の COVID-19 肺炎 2 例、IBR 群の COVID-19 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅱ相試験 (210 試験)

有害事象は 44/44 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 41/44 例 (93.2%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、好中球数減少 26 例 (59.1%)、白血球数減少 14 例 (31.8%)、血小板数減少、肺炎及び上気道感染各 13 例 (29.5%)、下痢 11 例 (25.0%)、体重増加 10 例 (22.7%)、関節痛 9 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は 25/44 例 (56.8%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は肺炎 10 例 (22.7%)、上気道感染 3 例 (6.8%)、胸水及び皮膚感染各 2 例 (4.5%) であった。このうち、肺炎 3 例、胸水 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有害事象は 5/44 例 (11.4%) に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.7 海外第Ⅲ相試験 (302 試験)

7.3.7.1 コホート 1

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 83/101 例 (82.2%)、IBR 群で 88/98 例 (89.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 69 のとおりであった。

表 69 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	77 (76.2)	98 (100)	72 (73.5)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	33 (32.7)	0	32 (32.7)	1 (1.0)
尿路感染	16 (15.8)	0	19 (19.4)	2 (2.0)
上咽頭炎	14 (13.9)	0	9 (9.2)	0
下気道感染	10 (9.9)	2 (2.0)	10 (10.2)	0
副鼻腔炎	6 (5.9)	0	10 (10.2)	1 (1.0)
肺炎	5 (5.0)	1 (1.0)	21 (21.4)	11 (11.2)
限局性感染	2 (2.0)	0	11 (11.2)	0
胃腸障害				
下痢	23 (22.8)	3 (3.0)	36 (36.7)	2 (2.0)
便秘	20 (19.8)	1 (1.0)	12 (12.2)	0
悪心	19 (18.8)	0	15 (15.3)	1 (1.0)
嘔吐	15 (14.9)	1 (1.0)	15 (15.3)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	26 (25.7)	1 (1.0)	19 (19.4)	1 (1.0)
末梢性浮腫	19 (18.8)	0	22 (22.4)	0
発熱	18 (17.8)	5 (5.0)	15 (15.3)	2 (2.0)
末梢腫脹	5 (5.0)	0	12 (12.2)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	24 (23.8)	3 (3.0)	24 (24.5)	0
背部痛	18 (17.8)	5 (5.0)	18 (18.4)	1 (1.0)
四肢痛	15 (14.9)	1 (1.0)	10 (10.2)	0
筋痙縮	12 (11.9)	0	28 (28.6)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	19 (18.8)	0	19 (19.4)	0
そう痒症	15 (14.9)	2 (2.0)	6 (6.1)	0
爪破損	1 (1.0)	0	10 (10.2)	0
神経系障害				
頭痛	18 (17.8)	1 (1.0)	15 (15.3)	1 (1.0)
浮動性めまい	16 (15.8)	2 (2.0)	14 (14.3)	0
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	19 (18.8)	0	28 (28.6)	0
転倒	10 (9.9)	2 (2.0)	11 (11.2)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	20 (19.8)	0	20 (20.4)	0
鼻出血	18 (17.8)	1 (1.0)	21 (21.4)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬群 101 例		IBR 群 98 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	17 (16.8)	0	9 (9.2)	0
口腔咽頭痛	4 (4.0)	1 (1.0)	10 (10.2)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	30 (29.7)	20 (19.8)	16 (16.3)	9 (9.2)
貧血	18 (17.8)	12 (11.9)	22 (22.4)	6 (6.1)
血小板減少症	15 (14.9)	10 (9.9)	16 (16.3)	6 (6.1)
心臓障害				
心房細動	7 (6.9)	2 (2.0)	21 (21.4)	6 (6.1)
動悸	6 (5.9)	0	10 (10.2)	0
腎および尿路障害				
血尿	12 (11.9)	1 (1.0)	13 (13.3)	3 (3.1)
血管障害				
高血圧	16 (15.8)	10 (9.9)	24 (24.5)	19 (19.4)

重篤な有害事象は、本薬群で 59/101 例 (58.4%)、IBR 群で 50/98 例 (51.0%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は本薬群で発熱 4 例 (4.0%)、発熱性好中球減少症、インフルエンザ、好中球減少症、敗血症及び失神各 3 例 (3.0%)、急性心筋梗塞、貧血、心房細動、基底細胞癌、COVID-19 肺炎、転倒、間質性肺疾患、下気道感染、胸水、肺炎、血小板減少症各 2 例 (2.0%)、IBR 群で肺炎 14 例 (14.3%)、心房細動 5 例 (5.1%)、敗血症 4 例 (4.1%)、発熱、失神、急性心筋梗塞、膀胱移行上皮癌及び心膜炎各 3 例 (3.1%) COVID-19、COVID-19 肺炎、胸水、血尿、心房粗動、蜂巣炎、胆嚢炎、死亡、意識消失、上気道感染及び尿路感染各 2 例 (2.0%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症、インフルエンザ、好中球減少症及び心房細動各 2 例、発熱、急性心筋梗塞、貧血、下気道感染及び血小板減少症各 1 例、IBR 群の肺炎 6 例、心房細動 4 例、血尿、心房粗動及び蜂巣炎各 2 例、発熱、敗血症、失神、急性心筋梗塞、貧血、胸水及び上気道感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 10/101 例 (9.9%)、IBR 群で 21/98 例 (21.4%) に認められた。複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で心房細動及び肺炎各 2 例 (2.0%) であり (IBR 群では該当なし)、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7.2 コホート 2

有害事象は 27/28 例 (96.4%) 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 23/28 例 (82.1%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢 9 例 (32.1%)、上気道感染、そう痒症及び挫傷各 7 例 (25.0%)、COVID-19、便秘、発熱、背部痛、咳嗽及び貧血各 6 例 (21.4%)、尿路感染、気道感染、疲労、末梢性浮腫、関節痛及び好中球減少症各 5 例 (17.9%)、上咽頭炎、肺炎、気管支炎、嘔吐、筋痙縮、発疹、頭痛及び食欲減退各 4 例 (14.3%)、帯状疱疹、消化不良、無力症、四肢痛、末梢性感覚ニューロパチー、転倒、四肢損傷、皮膚裂傷、血小板減少症、基底細胞癌及び高血圧各 3 例 (10.7%) であった。

重篤な有害事象は 15/28 例 (53.6%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は COVID-19 肺炎、肺炎及び COVID-19 各 3 例 (10.7%)、蜂巣炎 2 例 (7.1%) であった。このうち、肺炎 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (1002 試験)

7.3.8.1 パート 1

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①160 mg BID 群で 11/11 例 (100%)、②320 mg QD 群で 9/10 例 (90.0%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、①で好中球数減少 8 例 (72.7%)、上気道感染 5 例 (45.5%)、血小板数減少、貧血及び血尿各 4 例 (36.4%)、白血球数減少、肺炎、発疹及び咳嗽各 3 例 (27.3%)、②で好中球数減少 7 例 (70.0%)、上気道感染 5 例 (50.0%)、貧血 4 例 (40.0%)、白血球数減少、体重増加、肺炎、斑状丘疹状皮疹、高尿酸血症、咳嗽及び血尿各 3 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 2/11 例 (18.2%)、②で 2/10 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で中耳のコレステリン肉芽腫及び中毒性表皮壊死融解症各 1 例 (9.1%)、②で好中球数減少、血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 1 例 (10.0%) であった。このうち、①の毒性表皮壊死融解症各 1 例、②の好中球数減少、血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 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有害事象は、①で 1/11 例 (9.1%) に認められた (②は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は中毒性表皮壊死融解症 1 例 (9.1%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8.2 パート 2

有害事象は 22/23 例 (95.7%) 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 21/23 例 (91.3%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、好中球数減少 9 例 (39.1%)、白血球数減少、貧血各 8 例 (34.8%)、上気道感染、発疹 5 例 (21.7%) であった。

重篤な有害事象は 5/23 例 (21.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、リンパ節症、腹水、疲労、胸膜感染、肺炎、高血糖、椎間板突出、胸水、人工流産各 1 例 (4.3%) であった。このうち、貧血及び高血糖各 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有害事象は 1/23 例 (4.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、人口流産 1 例 (4.3%) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.9 海外第 II 相試験 (206 試験)

有害事象は 83/86 例 (96.5%) 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 78/86 例 (90.7%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、好中球数減少 40 例 (46.5%)、上気道感染 33 例 (38.4%)、発疹 31 例 (36.0%)、白血球数減少 29 例 (33.7%)、血小板数減少 28 例 (32.6%) であった。

重篤な有害事象は 25/86 例 (29.1%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 10 例 (11.6%)、血小板数減少、上部消化管出血及び死亡各 2 例 (2.3%) であった。このうち、肺炎 5 例、血小板数減少及び死亡各 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 8/86 例 (9.3%) に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は肺炎 2 例 (2.3%) であった。このうち、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第Ⅱ相試験 (214 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 45/68 例 (66.2%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、挫傷 16 例 (23.5%)、下痢 15 例 (22.1%)、便秘 12 例 (17.6%)、腹痛及び背部痛各 8 例 (11.8%)、悪心、咳嗽及び血小板減少症各 7 例 (10.3%)、上気道感染 9 例 (13.2%)、関節痛及び発熱各 10 例 (14.7%) であった。

重篤な有害事象は 30/68 例 (44.1%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は COVID-19 肺炎 4 例 (5.9%)、肺炎及び発熱各 3 例 (4.4%)、転倒及び失神各 2 例 (2.9%) であった。このうち、肺炎及び発熱各 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有害事象は 5/68 例 (7.4%) に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は COVID-19 肺炎 2 例 (2.9%) 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 CLL/SLL 及び WM/LPL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は BTK と結合し、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新有効成分含有医薬品であり、CLL/SLL 及び WM/LPL 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、臨床的位置付け及び効能・効果等については、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 10 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ブルキンザカプセル 80 mg
[一 般 名] ザヌブルチニブ
[申 請 者] BeiGene Japan 合同会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2.1 CLL/SLL の有効性について」及び「7.R.2.2 WM の有効性について」の項における検討の結果、①CLL/SLL 患者及び②WM 患者に対する本薬の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

① 下記の点等から、CLL/SLL 患者に対する本薬の有効性は示された。

- 未治療の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (304 試験) のコホート 1 において、主要評価項目とされた中央判定による PFS について、BR 群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果には臨床的に意義があると考えること
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (305 試験) において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、IBR 群に対する本薬群の非劣性が検証されたこと。また、305 試験において副次評価項目とされた PFS について、優越性が検証されたと解釈することは困難と考えるものの、IBR 群と比較して本薬群で PFS の延長傾向が認められたこと

② 下記の点等から、WM 患者に対する本薬の有効性は期待できる。

- WM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (302 試験) のコホート 1 において、主要評価項目とされた再発又は難治性の WM 患者集団における中央判定による奏効率 (VGPR 以上) について、IBR 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。しかしながら、未治療及び再発又は難治性の WM 患者集団のいずれにおいても、本薬群の奏効率 (VGPR 以上) は IBR 群と比較して高い傾向にあったこと、奏効率 (MR 以上) の結果も IBR 群と同程度であったことから、本薬群の奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 再発又は難治性の WM 患者集団において、302 試験のコホート 1 の副次評価項目とされた PFS

について、統計学的に解釈は困難であるものの、IBR 群と比較して本薬群で延長傾向が認められたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、不整脈、心臓障害(不整脈を除く)、出血及びILDであると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4.1 CLL/SLLにおける臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.4.2 WMにおける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・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)	<ul style="list-style-type: none"> 未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果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.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項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「通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160mgを1日2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。

- 血液毒性 (Grade 3^{注)} 以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、10 日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、又は 10 日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症)、又は Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、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。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回目	1 回 160 mg を 1 日 2 回
2 回目	1 回 80 mg を 1 日 2 回
3 回目	1 回 80 mg を 1 日 1 回
4 回目	投与中止

注) Grade は CTCAE に準じる。

- 中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように用量調節すること。

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬	投与量
強い CYP3A 阻害剤	1 回 80 mg を 1 日 1 回
中程度の CYP3A 阻害剤	1 回 80 mg を 1 日 2 回

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、CLL/SLL 及び WM/LPL 患者を対象に、安全性検討事項を出血、感染症、心臓不整脈、二次性悪性腫瘍、二次性非黒色腫皮膚がん、CYP3A 誘導剤との薬物間相互作用及び催奇形性、調査予定症例数を 150 例、観察期間を 12 カ月と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の安全性検討事項として二次性悪性腫瘍を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。また、本調査の調査予定症例数及び観察期間については、二次性悪性腫瘍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と判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 二次性悪性腫瘍について、より長期的に 12 カ月以降の発現状況も確認することが望ましい。

機構は、上記の議論を踏まえ、本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については、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 160 例及び 24 カ月と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 70 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 71 及び 72 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び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 70 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 感染症 不整脈 心臓障害（不整脈を除く） 出血 ILD CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍 重度の皮膚障害 肝機能障害患者への使用 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 71 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

表 72 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投与時の二次性悪性腫瘍の発現状況等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	CLL/SLL 及び WM/LPL 患者
観察期間	24 カ月
調査予定症例数	160 例
主な調査項目	安全性検討事項：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、併用薬等

*：111 試験に登録された患者のうち、製造販売後に本薬の投与を継続する患者の情報についても収集する予定

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2(WM)-1、5.3.5.2(CLL)-1）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）

- モニターは、治験依頼者（治験国内管理人）が作成した同意説明文書の改訂案を一部の実施医療機関の治験責任医師に提供しておらず、また、当該文書を提供した旨の虚偽のモニタリング報告書を作成していた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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定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]

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

[用法・用量]

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160 mgを1日2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、緊急時に十分に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]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

<慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）>

1. 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫>

3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[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. 血液毒性（Grade 3^注）以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症、10日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、又は10日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症）、又は Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬すること。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回目	1回 160 mg を1日2回
2回目	1回 80 mg を1日2回
3回目	1回 80 mg を1日1回
4回目	投与中止

注) Grade はCTCAEに準じる。

3. 中程度以上のCYP3A阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように用量調節すること。

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬	投与量
強いCYP3A阻害剤	1回 80 mg を1日1回
中程度のCYP3A阻害剤	1回 80 mg を1日2回

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABC	activated B cell-like	活性化 B 細胞様
Aca	acalabrutinib	アカラブルチニブ
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン比
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
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
BEN	bendamustin hydrochloride	ベンダムスチン塩酸塩
BL	burkitt lymphoma	バーキットリンパ腫
BLK	B lymphoid kinase	B リンパ性チロシンキナーゼ
BMX	bone marrow tyrosine kinase on chromosome X	
BR		BEN と RIT との併用
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BRAF V600E 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがグルタミン酸に置換された変異
BRK	breast tumor kinase	
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CIRS	cumulative illness rating scale	
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
CMC	carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
CRi	CR with incomplete bone marrow recovery	不完全な骨髄回復を伴う完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニククリアランス

略語	英語	日本語
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
CXCR4	chemokine receptor 4	ケモカイン受容体 4
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したザヌブルチニブ
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	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
D ₁	the duration	持続時間
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	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FCR		フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及び RIT の併用
FGR	Gardner-Rasheed feline sarcoma viral oncogene homolog	
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
FRK	fyn related Src family tyrosine kinase	
FT-IR	fourier transform infrared spectrometer	フーリエ変換赤外吸収スペクトル
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
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	ヘアリー細胞白血病
HER	human epidermal growth factor receptor type	ヒト上皮増殖因子受容体
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBR	ibrutinib	イブルチニブ
IBR/RIT		IBR と RIT の併用投与
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）
IFN- γ	interferon- γ	インターフェロン- γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGHV	immunoglobulin heavy-chain variable region	免疫グロブリン重鎖可変領域
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ILS	increase in life-span	生存期間の延長
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITK	IL-2-inducible T cell kinase	IL-2 誘導性 T 細胞キナーゼ
ITT	intent-to-treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	慢性リンパ性白血病に関する国際研究集会

略語	英語	日本語
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症に関する国際研究集会
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JC	John Cunningham	
LCK	lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
logP		オクタノール-水分配係数
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	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 extracellular signal-regulated kinase 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
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minor response	小奏効
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MYD88	myeloid differentiation primary response gene 88	骨髄分化因子 88
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NA	not assessed	評価不能
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 (CLL/SLL)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	
NCCN ガイドライン (WM/LPL)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NE	not estimable	推定不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
nPR	nodular PR	結節性部分奏効
NZW	new zealand white	ニュージーランドホワイト
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBI	obinutuzumab (genetical recombination)	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
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
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失

略語	英語	日本語
$P_{app A \rightarrow B}$	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
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pKa		酸解離定数
PLC	phospholipase C	ホスホリパーゼ C
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	
PR	partial response	部分奏効
PR-L	partial response with lymphocytosis	リンパ球増加を伴う部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
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
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEC	tec protein tyrosine kinase	
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TP53	tumor protein 53	
TR-FRET	time-resolved fluorescence-resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
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
UVB	ultraviolet B	紫外線 B 波
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_d/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
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
WM/LPL	Waldenström's macroglobulinaemia/lymphoplasmacytic lymphoma	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
WHIM	Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis	
AU-003 試験		BGB-3111-AU-003 試験
103 試験		BGB-3111-103 試験
104 試験		BGB-3111-104 試験

略語	英語	日本語
105 試験		BGB-3111-105 試験
106 試験		BGB-3111-106 試験
107 試験		BGB-3111-107 試験
108 試験		BGB-3111-108 試験
111 試験		BGB-3111-111 試験
112 試験		BGB-3111-112 試験
113 試験		BGB-3111-113 試験
205 試験		BGB-3111-205 試験
206 試験		BGB-3111-206 試験
210 試験		BGB-3111-210 試験
214 試験		BGB-3111-214 試験
302 試験		BGB-3111-302 試験
304 試験		BGB-3111-304 試験
305 試験		BGB-3111-305 試験
1002 試験		BGB-3111-1002 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
チラブルチニブ		チラブルチニブ塩酸塩
本薬		ザヌブルチニブ