1. 緒言

本申請は、ザヌブルチニブについて、原発性マクログロブリン血症（WM）及びリンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、並びに慢性リンパ性白血病（CLL）（小リンパ球性リンパ腫［SLL］を含む）（本文書では CLL/SLL と記載）の経口治療薬としての医薬品製造販売承認取得を目的としたものである。

ザヌブルチニブは強力かつ不可逆的な第二世代のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬である。BTK 阻害作用の選択性はイブルチニブよりも高く、肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ（TEC キナーゼ）、ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）、C 末端 Src キナーゼ（Csk）、上皮増殖因子受容体（EGFR）、及びインターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼなどの他のキナーゼに対するオフターゲット効果が小さい。BeiGene 社は、ザヌブルチニブについて、CLL/SLL 及び WM を含むいくつかの B 細胞性腫瘍を対象とし、広範囲な臨床開発プログラムで検討しており、2019 年 11 月 14 日に米国で、少なくとも 1 種類の前治療を受けている成人マントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療薬として、販売承認された。その後、ザヌブルチニブ単剤療法は、MCL、WM、辺縁帯リンパ腫、CLL/SLL のうち 1 つ又は複数の疾患を適応症として、米国、欧州連合（EU）、中国、カナダ、オーストラリア、スイス、英国など全世界の 60 を超える国・地域で承認を得ている。

WM/LPL は、悪性のリンパ形質細胞様細胞からの免疫グロブリンの過剰産生を特徴とするまれな免疫グロブリン分泌成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫である。日本、諸外国いずれにおいても、WM と LPL の治療と管理は同じ枠組みの中で説明されている。BTK 阻害薬が選択肢に加わる前は、WM に対する治療法はアルキル化剤、抗 CD20 療法、プリンアナログ、及びプロテアソーム阻害薬の単剤もしくは併用療法のみであった。BTK 阻害薬（イブルチニブ）が治療選択肢として導入され、化学療法に比べ有効性及び安全性のいずれも改善されたが、WM／LPL は依然として重篤で生命を脅かす治癒不能な疾患である。

WM/LPL に対するザヌブルチニブのベネフィット・リスク評価は、WM 患者を対象として有効性と安全性を BTK 阻害薬のザヌブルチニブとイブルチニブの間で比較する BGB-3111-302 試験、及び成熟 B 細胞性腫瘍の日本人患者を対象としたザヌブルチニブの第 1/2 相臨床試験である BGB-3111-111 試験などの臨床開発プログラムに基づいている。BGB-3111-302 試験から得られた結果及びデータ全体に基づき、ザヌブルチニブはイブルチニブと比べ WM の治療薬として臨床的ベネフィットがあることは明らかであり、最良部分奏効以上の率が数値上高く、大奏効率はほぼ同じであり、奏効の質と無増悪生存期間（PFS）では改善傾向がみられ、明らかに多くの安全性のベネフィット（特に出血、下痢、及び心房細動と高血圧などの心血管事象に関して）があることを示している。BGB-3111-111 試験では、ザヌブルチニブの臨床プロファイルが日本人集団でも類似していることが確認された。これらの結果から、日本人 WM/LPL 患者の治療薬としてザヌブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることを示す十分なエビデンスが得られている。

CLL/SLL は重篤で生命を脅かす B 細胞性腫瘍であり、CLL と SLL は臨床像が異なる同じ疾患とされており、CLL と SLL は同じ治療体系の下で治療されている。現行の治療選択肢には有効性が不十分又は安全性プロファイルが好ましくないなどの欠点がある。CLL/SLL 患者及び難治性のサブ集団に対して、効果的かつ忍容性が良好な治療選択肢（例えば化学療法フリーレジメン）が必要である。

CLL/SLL に対するザヌブルチニブのベネフィット・リスクは、CLL を対象とした海外第 3 相臨床試験 2 試験（BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験）、CLL/SLL を対象としたその他の臨床試験 3 試験、及び種々の B 細胞性腫瘍を対象とした臨床試験 5 試験を含む臨床開発プログラムに基づいて評価した。BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験から得られた結果及びデータ全体から、ザヌブルチニブはより優れた PFS と全奏効率（ORR）を認め、奏効は持続的で、関連する生活の質の評価結果が改善され、投与中止又は中断に至った事象による忍容性評価や重要な安全性評価も良好であることが示されており、CLL/SLL の治療薬として臨床的ベネフィットがあることは明らかである。未治療の CLL/SLL 被験者ではベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R）に比べて ORR と PFS について優越性が示されており、再発／難治性の CLL/SLL 被験者でもイブルチニブに比べて ORR が優れており PFS が延長された。del(17p)及び／又は TP53 変異を有するサブグループなど難治性の集団においても、一貫して有効性が示されている。ザヌブルチニブは B+R と比べてもイブルチニブと比べても安全性プロファイルが改善されている。また、BGB-3111-111 試験の結果に基づき、日本の患者でも同様のベネフィット・リスクプロファイルが予想される。

以上より、ザヌブルチニブは日本人 WM/LPL 患者及び CLL/SLL 患者においても海外試験で確認された有効性及び安全性が得られることが予想され、これらの疾患に対する有用な治療選択肢の一つとなると考え、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞性リンパ腫」、並びに「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」を効能・効果（案）とする医薬品製造販売承認申請を実施することとした。