

審査報告書

令和7年8月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 令和6年11月8日
[剤 形 ・ 含 量] 1錠中にピルトブルチニブ 50 mg又は 100 mgを含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、不整脈及び二次性悪性腫瘍について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の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）

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（変更なし）

[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 7 年 6 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 8 日
[剤形・含量] 1 錠中にピルトブルチニブ 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]

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

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の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）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（変更なし）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	4
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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[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

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

本邦において、本薬は、2024 年 6 月に「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL に対する本薬の開発として、海外において、米国 Loxo Oncology 社により、NHL 患者及び CLL/SLL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (18001 試験) が 2019 年 3 月から実施された。その後、同社により、共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした第 III 相試験 (20020 試験) が 2021 年 3 月から実施された。

米国では、18001 試験を主要な試験成績として、2023 年 6 月に BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL に係る承認申請が行われ、2023 年 12 月に「JAYPIRCA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor. This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」を効能・効果として迅速承認された。その後、20██年██月に██である。

EU では、20020 試験を主要な試験成績として、2024 年 3 月に他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL に係る承認申請が行われ、2025 年 3 月に「Jaypirca as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have been previously treated with a BTK inhibitor.」を効能・効果として承認された。

なお、2025 年 4 月時点において、本薬は BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL に係る効能・効果にて、米国及び EU を含む 7 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、20020 試験への患者登録が 20██年██月から開始された。

今般、20020 試験を主要な試験成績として、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL に係る効能・効果を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ 本邦で CLL/SLL に係る効能・効果で承認されている共有結合型 BTK 阻害剤として、イブルチニブ、アカラブルチニブ、アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びザヌブルチニブがある。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請において、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬の測定法に関する資料が提出されたが、機構は、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 PPK 解析

初回承認時に提出された PPK モデル（「令和 6 年 4 月 15 日付け審査報告書 ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）が、18001 試験及び 20020 試験で得られた本薬の PK データ（780 例、5,252 測定時点）²⁾ に基づき更新された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.1）。

本解析では、初回承認時に提出された PPK モデルと同じ構造モデル及び共変量が使用された（「令和 6 年 4 月 15 日付け審査報告書 ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）。本解析では、クリアランス、 V_c 及び平均通過時間に対する共変量として、それぞれ人種及び民族が新たに検討されたが、新たな共変量は選択されなかった。

当該モデルを用いて、18001 試験及び 20020 試験において、本薬 200 mg が QD で経口投与された日本人集団及び全体集団における本薬の曝露量（ $C_{max,ss}$ 、 C_{trough} 、及び $AUC_{0-24,ss}$ ）を推定した結果、日本人集団の曝露量は全体集団での曝露量の範囲内にあり、CLL/SLL 患者において本薬の PK に明確な国内外差は認められなかった。

以上より、申請者は、CLL/SLL 患者における本薬の PK について、初回承認時の内容と異なる新たな知見は認められていない旨を説明している。

²⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
体重：76.3 (35.7, 152.5) kg、年齢：68 (22, 95) 歳、性別：男性 523 例、女性 257 例、人種：白人 655 例、黒人 23 例、アジア人 61 例、その他 34 例、不明 7 例、民族：非ヒスパニック 712 例、ヒスパニック 31 例、不明 37 例、血清アルブミン：41.0 (19.0, 56.5) g/L、腎機能（eGFR）：78.0 (26.2, 159) mL/min/1.73 m²

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

20020 試験の結果に基づき、本薬の曝露量 (C_{ave} 及び C_{trough})³⁾ と奏効率及び PFS との関連について検討された。その結果、本薬の C_{trough} が高値の場合に PFS が延長する傾向が認められた。一方、本薬の C_{trough} と奏効率、並びに本薬の C_{ave} と奏効率及び PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

20020 試験の結果に基づき、本薬の曝露量³⁾ (C_{ave} 及び C_{max}) と好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、収縮期血圧及び拡張期血圧の経時変化との関連について検討された。その結果、本薬の C_{max} と好中球数及びヘモグロビン濃度の経時変化との間に関連が認められた。一方、本薬の曝露量と血小板数、収縮期血圧及び拡張期血圧の経時変化との間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、本薬の C_{max} と①好中球数及び②ヘモグロビン濃度の経時変化との間に関連が認められたことについて、予測されたそれぞれの投与 100 日目時点でのベースラインからの変化の程度（①減少割合は C_{max} の 5 パーセンタイルで 11.7%、95 パーセンタイルで 10.3%、②増加割合は C_{max} の 95 パーセンタイルで 8.1%）を踏まえると、臨床的に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.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、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 1 に示す試験が提出された。なお、国際共同第 I / II 相試験（18001 試験）では、第 II 相パートは 7 つのコホートから構成されているが、本申請においては、CLL/SLL 患者を対象としたコホート（コホート 2、4 及び 7）の成績が提出された。

³⁾ PPK 解析（6.2.1 参照）により推定された。

表 1 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	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価		20020	Ⅲ	共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者	238 ①119 ②119	①本薬群：本薬 200 mg を QD で連日経口投与 ②対照群：治験担当医師が Ide/R ^{*2} 又は BR ^{*3} 投与からいずれかを選択	有効性 安全性 PK
参考	国際 共同	18001	I / II	<第 I 相パート> 再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者 <第 II 相パート> ①コホート 2：BTK 阻害剤を含む 2 剤以上の前治療歴を有する CLL/SLL 患者 ②コホート 4：BTK 阻害剤以外の薬剤による前治療歴を有する CLL/SLL 患者 ③コホート 7：分類不能な患者（コホート 1～6 に分類されない CLL/SLL 又は NHL 患者）	第 I 相及び第 II 相パート 778 ①263 ② 35 ③294 ^{*1}	<第 I 相パート> 本薬 25～300 mg を QD で連日経口投与 <第 II 相パート> 本薬 200 mg を QD で連日経口投与	有効性 安全性 PK

*1：CLL/SLL 患者は 19 例、*2：1 サイクルを 28 日間として、idelalisib（本邦未承認）150 mg を BID で連日経口投与、RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m² を第 1 サイクルの第 15 日目、第 2 サイクルの第 1 及び 15 日目、並びに第 3～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与、*3：1 サイクルを 28 日間として、ベンダムスチン 70 mg/m² を各サイクルの第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m² を第 2～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与（最大 6 サイクルまで投与）

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。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：20020 試験＜2021 年 3 月～実施中 [データカットオフ日：2023 年 8 月 29 日]＞）

共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者（目標症例数：250 例⁴⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した治療（Ide/R（本邦未承認）又は 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、本邦を含む 23 の国又は地域、235 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 200 mg を QD で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。対照群では、1 サイクルを 28 日間とし、治験担当医師により①Ide/R 投与又は②BR 投与から 1 つを無作為化前に選択することとされ、各レジメンの用

⁴⁾ 主要評価項目とされた PFS について、対照群に対する本薬群のハザード比を 0.5（本薬群及び対照群の PFS の中央値をそれぞれ 28 カ月及び 14 カ月）と仮定し、有意水準（両側）5%の下で約 90%の検出力を確保するために必要となる PFS イベント数は約 88 件と算出されたことから、登録期間（12 カ月）、脱落率（約 10%）等を考慮し、目標症例数は 250 例と設定された。なお、対照群の PFS は、BTK 阻害剤による前治療歴がない再発又は難治性の CLL 又は SLL 患者を対象に、アカラブルチニブと Ide/R 又は BR を比較した海外第Ⅲ相試験（ASCEND 試験）における、Ide/R 又は BR 群の PFS の中央値 [95%CI]（カ月）が 16.5 [14.0, 17.1] であったこと（J Clin Oncol 2020; 38: 2849-61）を参考に設定された。

法・用量は以下のとおりであった。なお、対照群に組み入れられた患者において、適格基準⁵⁾を満たした場合、治験担当医師の判断で本薬投与に切り替えることが可能とされた。

- ① Ide/R 投与：idelalisib（本邦未承認）150 mg を BID で疾患進行まで連日経口投与、RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m² を第 1 サイクルの第 15 日目、第 2 サイクルの第 1 及び 15 日目、並びに第 3～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。
- ② BR 投与：ベンダムスチン 70 mg/m² を各サイクルの第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m² を第 2～6 サイクルの第 1 日目に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。

本試験に登録され、無作為化⁶⁾された 238 例（本薬群 119 例、対照群 119 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 3 例、対照群 0 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 13 例（本薬群 3 例、対照群 10 例）を除く 225 例（本薬群 116 例、対照群 109 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 3 例、対照群 0 例）。

有効性について、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準（Blood 2018; 131: 2745-60）に基づく IRC 判定⁷⁾による PFS⁸⁾の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2 PFS の解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	119	119
イベント数 (%)	45 (37.8)	50 (42.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.24 [9.46, 11.43]	8.74 [7.20, 10.15]
ハザード比*1 [95%CI]	0.583 [0.383, 0.887]	
p 値 (両側) *2	0.0105	

*1：17p 欠失の有無、ベネトクラクスによる前治療歴の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

⁵⁾ 修正 IWCLL 基準に基づき IRC 判定により PD と判定され、対照群の治療を中止した時点から他の抗悪性腫瘍剤による全身療法を受けておらず、かつ 20020 試験の選択・除外基準を満たす場合に適格とされた。

⁶⁾ 17p 欠失の有無、ベネトクラクスによる前治療歴の有無が層別因子とされた。

⁷⁾ IRC による画像評価は、3 カ月ごとに実施することとされた。中央判定による CR の判定は、修正 IWCLL の基準に従い、画像検査及び末梢血検査において CR 確認後 4～8 週間後に、骨髓検査を実施し腫瘍細胞の浸潤がないこと等が確認された場合とされた。骨髓検査は、画像検査及び末梢血検査時では骨髓液による評価、CR が確認されてから 4～8 週間後では骨髓生検による評価をすることとされた。

⁸⁾ 無作為化された日から修正 IWCLL 基準に基づく PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方に至るまでの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ 次の抗悪性腫瘍剤治療を開始した場合、開始前の最後の疾患評価日
- ・ 連続 2 回以上の疾患評価の欠測がある場合、欠測前の最後の疾患評価日
- ・ ベースライン時点で腫瘍評価不能又はベースライン後に疾患評価不能な場合、無作為化された日

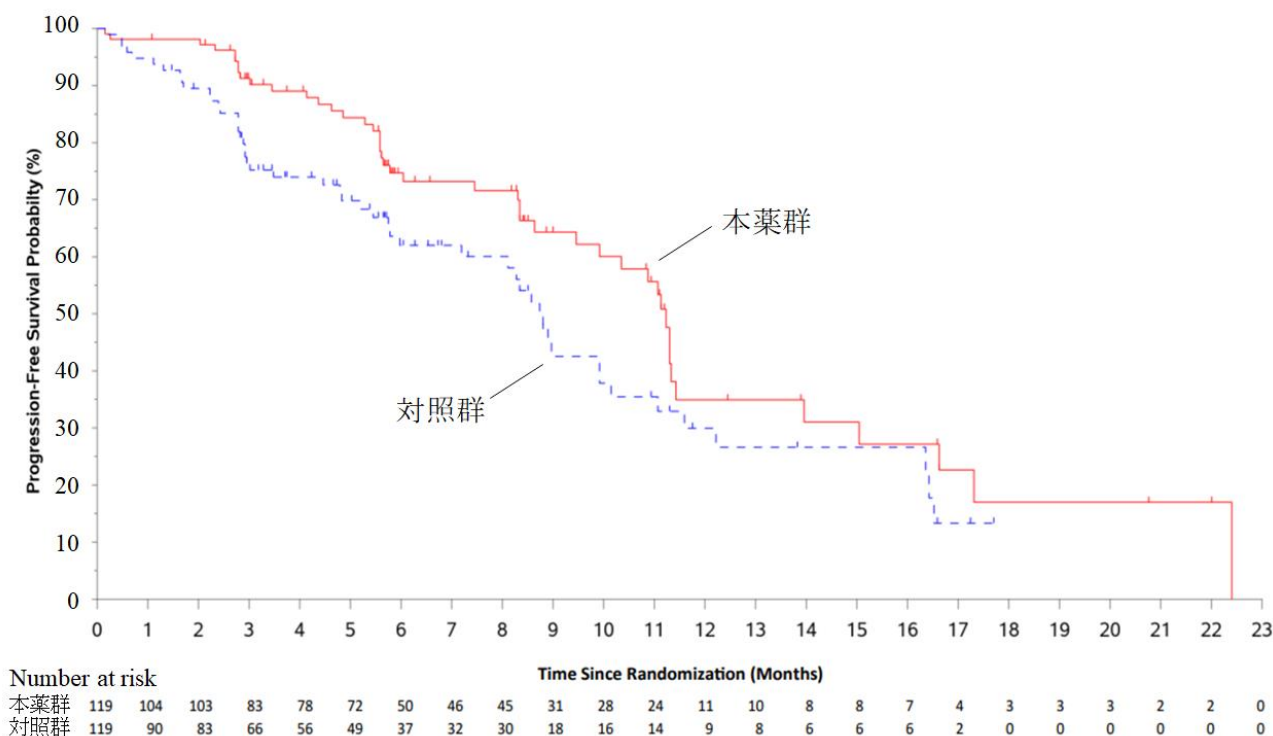


図1 PFSのKaplan-Meier曲線（IRC判定、ITT集団、2023年8月29日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群で6/116例（5.2%）、対照群で9/109例（8.3%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群0例、対照群2例）を除く死因は、本薬群でCOVID-19及びCOVID-19肺炎各2例、多臓器機能不全症候群及び肺炎各1例、対照群で肺炎2例、心停止、外傷性気胸、腫瘍性圧迫、呼吸不全及び血腫各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第I/II相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：18001試験＜2019年3月～実施中〔データカットオフ日：2022年12月31日、2023年12月31日〕＞）

安全性について、2022年12月31日データカットオフ時点でのCSAS-200⁹⁾の集団における本薬投与中又は投与終了後28日以内の死亡は、第I相パートで4/42例（9.5%）、第II相パートで27/178例（15.2%）に認められた（うち、J-CSAS-200¹⁰⁾（日本人患者）における死亡は1/2例）。疾患進行による死亡（第I相パート：1例、第II相パート：7例（うち、日本人患者1例））を除く死因は、第I相パートでCOVID-19、敗血症性ショック及び大腸菌性敗血症各1例、第II相パートでCOVID-19肺炎4例、COVID-19 3例、敗血症及び呼吸不全各2例、敗血症性ショック、脳血管発作、感染性胸水、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、真菌性肺炎、ショック、脾破裂、移行上皮癌、及びレジオネラ菌性肺炎各1例であった。このうち、第

⁹⁾ 試験に組み入れられた、開始用量として本薬200mg QDの単独投与を1回以上受け、その後にデータカットオフ時点まで用量漸増しなかったすべてのCLL/SLL患者

¹⁰⁾ CSAS-200（脚注9）の定義を満たす日本人患者集団

II 相パートの COVID-19 肺炎及び呼吸不全各 2 例、敗血症性ショック 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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、本薬の有効性及び安全性については、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20020 試験）を評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、20020 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

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

7.R.2.1 対照群について

申請者は、20020 試験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。

20020 試験の計画当時、NCCN ガイドライン（v.4.2020）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2015; 26: 78-84）等では、17p 欠失のない再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対して、共有結合型 BTK 阻害剤であるイブルチニブ及びアカラブルチニブ、ベネトクラクス/RIT 投与、Ide/R 投与、BR 投与等が推奨されていた。また、17p 欠失を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対しては、免疫化学療法に抵抗性であることが報告されており、Ide/R 投与等が推奨されていた（Blood 2016; 127: 208-15 等）。共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有し、17p 欠失の有無を問わない再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした 20020 試験では、下記の点等を踏まえ、対照群として、Ide/R 又は BR 投与から治験担当医師が患者の状態等を考慮していずれかの治療を選択する設定とされた¹¹⁾。

- 再発又は難治性の CLL 患者を対象にベネトクラクス/RIT 投与の有効性が検証された海外第Ⅲ相試験に組み入れられた BTK 阻害剤を含む B 細胞受容体シグナルの阻害剤による前治療歴を有する患者は 2.6%であったこと（N Engl J Med 2018; 378: 1107-20）等から、BTK 阻害剤による前治療歴のある CLL/SLL 患者に対するベネトクラクスの有効性を支持するエビデンスは限られていると考えたこと
- 共有結合型 BTK 阻害剤による前治療に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する標準的治療は確立していなかったこと

¹¹⁾ 対照群で選択する治療は、実施国で承認を取得している薬剤に限られており、本邦において idelalisib は承認されていないことから、BR 投与のみが選択可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、対照群で選択された各治療の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、対照群で選択された各治療と本薬を比較した有効性の評価結果について確認することとした（7.R.2.3 参照）。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、20020 試験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。

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行われるものの、PFS の延長により疾患進行の遅延や次治療の開始を遅らせることが期待でき（Blood 2008; 111: 5446-56）、臨床的意義があると考えことから、20020 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

なお、有効性の効果判定について、20020 試験計画当時、国内外の診療ガイドラインでは、CLL の病期分類は Rai 分類又は Binet 分類、SLL の病期分類は悪性リンパ腫の病期分類に従う旨が記載されていた（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版（日本血液学会編）及び NCCN ガイドライン（v.4.2020））。しかしながら、下記の点を踏まえ、20020 試験では、CLL 及び SLL のいずれに対しても修正 IWCLL 基準に基づき評価することとした。

- 国内外の診療ガイドラインにおいて、SLL は CLL と同一の細胞の腫瘍と定義され、SLL 患者に対する有効性の効果判定は CLL と同様に、修正 IWCLL 基準（Blood 2018; 131: 2745-60）を参考に、腫瘍量、全身症状及び造血機能を評価する旨が記載されていたこと
- 修正 IWCLL 基準と悪性リンパ腫の有効性の効果判定に用いられる Lugano 分類の治療効果判定基準との間で効果判定に用いた項目の差異¹²⁾を考慮すると、修正 IWCLL 基準に基づく判定は Lugano 分類の治療効果判定基準に基づく判定よりも保守的であり有効性評価に影響を及ぼさないと考えたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、本薬の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目とされた OS の結果も重要と考えることから、本薬の有効性については、主要評価項目とされた IRC 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。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

20020 試験において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

無作為化前に選択された対照群の薬剤（Ide/R 及び BR）別の部分集団における有効性について、修正 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS の解析結果は表 3 のとおりであり、いずれの部分集団においても、全体集団と同様に対照群と比較して本薬群で PFS が延長する傾向が認められたものの、部分集団間で PFS の結果に差異が認められた。この要因について、無作為化前に BR が選択された患者と比較して Ide/R が選択された患者では 17p 欠失又は TP53 変異を有する患者の割合が数値的に高い傾向が認め

¹²⁾ 修正 IWCLL 基準における全身症状の有無、末梢血の血球数等の判定基準については、Lugano 分類の治療効果判定基準では評価されないものの、SLL では末梢血の血球数に異常は認められないこと、並びに修正 IWCLL 基準における腫瘍量（リンパ節及び肝脾のサイズ）に関する判定基準は、Lugano 分類の治療効果判定基準における CT 検査によるリンパ節、臓器サイズ等の判定基準と同様であることから、申請者は、SLL に対する本薬の治療効果判定に判定基準の差異が影響することは考えにくい旨を説明している。

られたこと¹³⁾ から、当該患者背景¹⁴⁾ の差異がイベント発現に影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 3 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における PFS の解析結果
(ITT 集団、IRC 判定、2023 年 8 月 29 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
Ide/R	本薬群	92	40 (43.5)	11.07 [8.64, 11.33]	0.752 [0.479, 1.181]
	対照群	82	37 (45.1)	8.74 [7.20, 9.92]	
BR	本薬群	27	5 (18.5)	— [6.05, —]	0.329 [0.116, 0.936]
	対照群	37	13 (35.1)	11.07 [2.92, —]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

申請者は、20020 試験における IRC 判定による PFS の結果について、以下のように説明している。

20020 試験の主要解析（2023 年 8 月 29 日データカットオフ）時点の PFS の中央値について、対照群では判定者間で差異が認められなかったのに対し、本薬群では IRC 判定で 11.24 カ月、治験担当医師判定で 13.96 カ月¹⁵⁾ と差異が認められた。その要因として、以下の点が考えられた。

- 本薬群の PFS について、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線では中央値付近の at risk 患者数が限られていること（無作為化日から 11 及び 12 カ月時点でそれぞれ 24 及び 11 例）に加え、11 及び 12 カ月時点の間に at risk 患者数が半数以下になった結果、中央値付近での急峻な下降に繋がった（図 1 参照）のに対し、治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線では同様の傾向は認められなかったこと
- 主要解析時点における本薬群の PFS の追跡期間の中央値が 8 カ月程度であることを踏まえると、PFS の追跡期間の短い患者が含まれていたことが、PFS の中央値の推定に影響を及ぼした可能性があると考えられること

なお、20020 試験における PFS の判定について、IRC と治験担当医師との間で異なるデータを用いた判定が可能であったものの¹⁶⁾、IRC 判定と治験担当医師判定による PD 判定の一致率は、本薬群で 86.6%、対照群で 89.9%であったことから、判定者間の差異が PFS の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

主要解析時点（2023 年 8 月 29 日データカットオフ）の IRC 判定による PFS について、対照群に対して本薬群で統計学的な有意差が示されたが、中央値の群間差は約 2.5 カ月であった。当該結果が得られた原因について、本薬群の PFS の追跡期間の中央値が 8 カ月程度であったことから、本薬群において追跡期間の短い患者が含まれていたことにより PFS の中央値の推定に影響を及ぼした可能性がある。以上を踏まえ、OS の最終解析（2024 年 8 月 29 日データカットオフ）時点¹⁷⁾ で PFS についても追加解析を

¹³⁾ 20020 試験に組み入れられた 17p 欠失又は TP53 変異を有する患者の割合について、無作為化前に Ide/R が選択された患者では 174 例中 84 例（48.3%）、BR が選択された患者では 64 例中 17 例（26.6%）であった。

¹⁴⁾ 無作為化前に選択された薬剤別の各部分集団における本薬群と対照群との間の患者背景因子として、病期、17p 欠失の有無、TP53 変異の有無、前治療歴等が検討された。

¹⁵⁾ 治験担当医師判定による PFS について、中央値 [95%CI] (カ月) は本薬群で 13.96 [11.27, 16.62]、対照群で 8.74 [6.47, 9.92] であり、ハザード比 [95%CI] は 0.467 [0.303, 0.721] であった。

¹⁶⁾ PFS の判定において、IRC 判定では中央測定機関の血液検査結果が、治験担当医師判定では各治験実施医療機関の血液検査結果が使用された。画像評価では、IRC 判定と治験担当医師判定との間で異なる標的病変を選択可能な規定であった。なお、効果判定基準及び効果判定のタイミングは同一であった。

¹⁷⁾ OS の最終解析は、IRC 判定による PFS の主要解析の①約 12 カ月後又は② OS イベントが約 70 件発生した時点とされ、実際に解析された時点では①及び②のいずれも満たしていた。また、当該解析時点における IRC 判定による PFS の追跡期間の中央値 (カ月) は、本薬群で 19.35、対照群で 17.74 であった。

実施した。当該解析時点における IRC 判定による PFS の追跡期間の中央値は本薬群で 19.35 カ月であり、PFS の中央値のより強固な推定値が得られると想定された。当該解析時点で得られた IRC 判定による PFS の中央値は、本薬群で 13.96 カ月、対照群で 8.74 カ月であり、主要解析時点よりも本薬群における PFS の中央値が延長する傾向が認められた（表 4）。

なお、PFS の中央値について、試験計画時の仮定（対照群で 14 カ月）と比較して実際の結果が数値的に小さかった理由として、20020 試験に組み入れられた 4 ライン以上の前治療歴を有する患者の割合が高い傾向であったこと¹⁸⁾ から、試験計画時の想定よりも予後不良の患者集団が組み入れられた可能性が考えられた。

表 4 PFS の解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2024 年 8 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	119	119
イベント数 (%)	74 (62.2)	79 (66.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.96 [11.24, 16.56]	8.74 [8.08, 10.38]
ハザード比* [95%CI]	0.536 [0.385, 0.746]	

* : 17p 欠失の有無、ベネトクラクスによる前治療歴の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

また、20020 試験において、副次評価項目とされた OS の最終解析（2024 年 8 月 29 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 OS の最終解析結果（ITT 集団、2024 年 8 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	119	119
イベント数 (%)	38 (31.9)	32 (26.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	29.67 [27.10, -]	- [28.88, -]
ハザード比* [95%CI]	1.090 [0.679, 1.749]	

- : 推定不能、* : 17p 欠失の有無及びベネトクラクスによる前治療歴の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

¹⁸⁾ 20020試験に組み入れられた4ライン以上の前治療歴を有する患者の割合は、本薬群で32.8%（39/119例）、対照群で41.1%（49/119例）である一方で、実臨床での当該患者の割合は8.8%と報告されている（Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023; 23: 57-67）。なお、前治療ライン数別の部分集団における有効性について、IRC判定によるPFSのハザード比[95%CI]は、1ラインの集団で1.085 [0.313, 3.761]（PFSイベント件数は本薬群で5/21件、対照群で5/28件、以下、同順）、2ラインの集団で0.602 [0.246, 1.474]（11/30件、9/24件）、3ラインの集団で0.642 [0.247, 1.667]（10/29件、11/18件）、4ライン以上の集団で0.664 [0.361, 1.221]（19/39件、25/49件）であった。

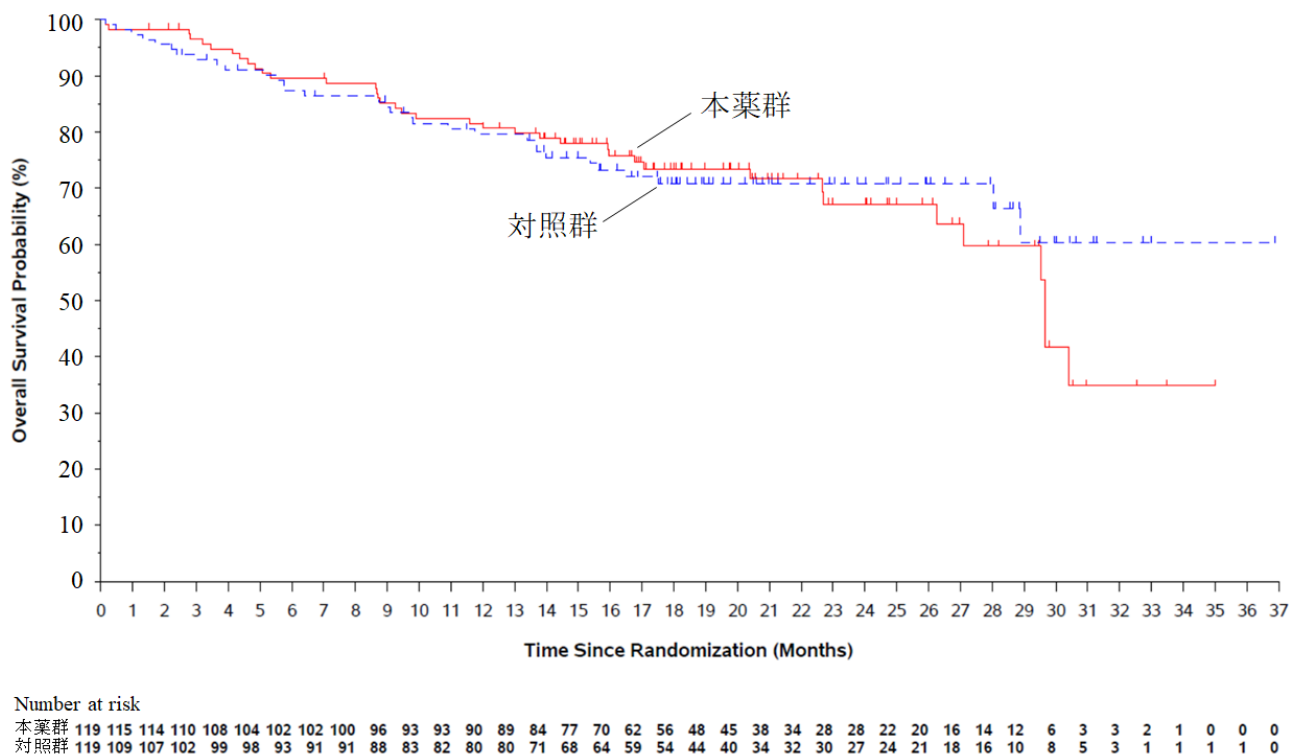


図2 OSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、2024年8月29日データカットオフ）

機構は、OSのKaplan-Meier曲線において、無作為化後22カ月以降は本薬群が対照群を下回る傾向が認められていること等を踏まえ、本薬がOSに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

2020試験の対象患者においてOSに影響を及ぼす可能性のある患者背景因子¹⁹⁾を検討した結果、本薬群と対照群との間で明らかな偏りは認められなかった。また、下記の点を踏まえると、本薬投与による有害事象の発現が、本薬群で認められた治療後期の死亡イベントの増加を引き起こした可能性は低いと考える。

- 本薬群における治療期別（治験薬投与開始から第670日目（約22カ月時点）までを「治療前期」、第671日目以降を「治療後期」と定義）の有害事象の発現状況について、治療後期のat risk患者数は限られていたこと等から考察に限界があるものの、治療期間別の安全性プロファイルに明らかに異なる傾向は認められていなかったこと²⁰⁾を踏まえると、治療後期に本薬投与に起因する死亡イベントの増加が認められた可能性は低いと考えること

¹⁹⁾ 前治療歴、IGHV変異の有無、17p欠失、TP53変異又は11q欠失の有無、病期、年齢、全身状態等（造血器腫瘍診療ガイドライン第3.1版2024年版（日本血液学会編）及びNCCNガイドライン（v.3.2025））

²⁰⁾ 全有害事象は、治療前期で93.1%（108/116例）、治療後期で47.8%（11/23例）、同様に、Grade 3以上の有害事象は、それぞれ56.9%（66/116例）、17.4%（4/23例）、死亡に至った有害事象は、それぞれ8.6%（10/116例）、8.7%（2/23例）、並びに重篤な有害事象は、それぞれ47.4%（55/116例）、13.0%（3/23例）であった。

- 本薬群で治療後期で死亡に至った8例は、有害事象による死亡2例²¹⁾及び有害事象以外による死亡6例²²⁾であり、再発に対する後治療等の本薬以外の要因が影響した可能性も考えられること

また、20020試験では、対照群に組み入れられた患者における本薬への切替えが許容されており、本薬に切り替えて投与された患者は75.8% (50/66例)であった。本薬への切替えによる影響を考慮した種々の補足的解析²³⁾を実施した結果も踏まえると、本薬への切替えによる交絡がOSの結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。

以上の検討結果も踏まえると、現時点で本薬がOSに悪影響を及ぼすような重大な懸念は認められていないと考える。

さらに、申請者は、日本人患者に対する有効性について、以下のように説明している。

20020試験開始当時、日本人患者を対象とした臨床試験の実施可能性を考慮し、日本人患者の目標症例数を10例と設定したものの、試験開始後の日本人患者の組入れ遅延が認められた。その後、治験実施施設の追加等を実施したものの、結果として、20020試験に組み入れられた日本人患者は本薬群3例であった。20020試験の本薬群の日本人患者3例について、IRC判定によるPFS(カ月)は、それぞれ16.62、2.79及び0.03(無作為化時点での打ち切り)であった。また、IRC判定による最良総合効果は、それぞれPR1例²⁴⁾、SD1例²⁵⁾及び未評価1例²⁶⁾であった(2023年8月29日データカットオフ)。

20020試験に組み入れられた日本人患者数は極めて限られているものの、上記の結果に加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者における本薬投与の有効性は期待できると考える。

- 20020試験の人種別の有効性について、以下の部分集団解析の結果(2024年8月29日データカットオフ時点)を踏まえると、人種間で本薬の有効性に明確な差異は認められていないことを踏まえると、日本人患者でのみ有効性に差異が認められる可能性は低いと考えること

²¹⁾ ①7歳男性、第686日目にクロストリジウム・ディフィシル感染が認められ、当該事象により第691日目に死亡した。本薬の最終投与日は第690日目であった、②6歳男性、第892日目にウイルス性肺炎が認められ、当該事象により第901日目に死亡した。本薬の最終投与日は第894日目であった。慢性閉塞性肺疾患、2型糖尿病等の既往が認められた。①及び②のいずれも因果関係が否定された。

²²⁾ 疾患進行による死亡が3例(①7歳男性、本薬の最終投与日は第335日目、再発に対して抗CD20モノクローナル抗体及びPI3K阻害剤が投与されたが第799日目に死亡、②6歳男性、本薬の最終投与日は第407日目、再発に対してCAR-T療法が実施されたが817日目に死亡、③8歳男性、895日目に死亡、本薬の最終投与日は第734日目)であった。また、その他の要因による死亡が3例(①5歳男性、925日目に死亡(死因：不明)、本薬の最終投与日は第225日目、②5歳男性、903日目に死亡(死因：不明)、本薬の最終投与日は第119日目、③7歳男性、本薬の最終投与日は第260日目、再発に対してPI3K阻害剤及びBcl-2阻害剤が投与されたが第689日目に死亡(死因：全身状態の悪化))であった。

²³⁾ ①本薬投与に切り替えた被験者を切替え時点で打ち切りとした事前に規定した解析、②Inverse Probability of Censoring Weighting法による解析、③Two-Stage Accelerated Failure Time modelによる解析が実施され、対照群に対する本薬群のOSのハザード比[95%CI]は、それぞれ①0.986 [0.570, 1.706]、②0.872 [0.507, 1.500]及び③0.776 [0.479, 1.258]であった。

²⁴⁾ 6歳男性、前治療歴は1つであり、11q欠失が認められた。2023年8月29日データカットオフ時点では、修正IWCLL基準に基づき、判定から8週間後の骨髄穿刺により採取された検体による骨髄検査の結果を確認し、本薬投与から第170日目までIRCによりCRと判定していたが、2024年8月29日データカットオフ時点では、判定から12週間後の骨髄生検により採取された検体による骨髄検査の結果を確認し腫瘍細胞の浸潤等が認められたことから、本薬投与から第170日目までIRCによりPRと判定された。以上の経緯を踏まえ、2024年8月のデータカットオフ時に判明した判定結果ではあるものの、2023年8月29日データカットオフ時点の結果として、PRと判定すべきであった旨が申請者より説明された。

²⁵⁾ 6歳女性、前治療歴は4つであり、17p欠失及び11q欠失が認められた。2023年8月29日データカットオフ時点で、本薬投与から第85日目はSDであったが、2024年8月29日データカットオフ時点でPRと判定された。

²⁶⁾ 7歳女性、前治療歴は3つであり、17p欠失又は11q欠失は認められなかった。2023年8月29日データカットオフ時点で、本薬投与後の情報がなく未評価と扱われたが、2024年8月29日データカットオフ時点でPRと判定された。

- IRC 判定による PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、①白人で、本薬群 11.43 [9.92, 15.05] (68/98 例)、対照群 8.64 [7.03, 10.15] (67/95 例)、②アジア人で、本薬群 推定不能 [13.96, 推定不能] (3/14 例)、対照群 10.64 [1.12, 推定不能] (6/15 例) 及び③黒人又はアフリカ系アメリカ人で、本薬群 10.87 [推定不能, 推定不能] (1/1 例)、対照群 5.45 [2.89, 推定不能] (3/5 例) であった。
- 他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (18001 試験) において、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg 初回承認申請資料」参照)、また日本人患者と外国人患者との間で本薬の有効性に明確な差異は認められていないこと (「令和 6 年 4 月 15 日付け審査報告書 ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg」参照) を踏まえると、本薬の有効性に明確な国内外差が生じる可能性は低いと考えること
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと

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、20020 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 20020 試験において主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS について、試験計画時の仮定⁴⁾と主要解析時点における中央値の推定との間で乖離が認められた。また、主要解析時点における追跡期間の中央値が短かったことから考察には限界があると考え。一方、対照群に対して本薬群で統計学的な有意差が示されたことに加えて、より長期の追跡調査 (2024 年 8 月 29 日データカットオフ) において、主要解析時点よりも PFS がさらに延長する傾向が認められたことを考慮すると、臨床的に意義のある効果の大きさが認められたと考えること
- 日本人患者における有効性について、20020 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全体集団との一貫性を適切に評価することには限界があるものの、下記の点を考慮すると、日本人の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者においても本薬の有効性が示唆されたと考えること
 - 20020 試験に組み入れられた日本人の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者において、2024 年 8 月 29 日データカットオフ時点で本薬投与により一定の奏効 (3/3 例、いずれも PR) が認められたこと
 - 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

また、最終解析における OS の中央値到達時点での死亡イベント数は限られており評価には限界があるものの、審査時点において本薬投与が OS に悪影響を及ぼしていることを示す明確な根拠は得られていないと考える。ただし、20020 試験における最終解析時点の OS の Kaplan-Meier 曲線、治療後期において死亡に至った患者の詳細な情報等を踏まえた OS に対する影響に関する検討結果については、資材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。

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、本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象²⁷⁾であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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。

7.R.3.1 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

申請者は、20020 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル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。

20020 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（20020 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 116 例	対照群 109 例
全有害事象	102 (87.9)	105 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	52 (44.8)	69 (63.3)
死亡に至った有害事象	7 (6.0)	10 (9.2)
重篤な有害事象	36 (31.0)	39 (35.8)
治験薬の投与中止*1に至った有害事象	12 (10.3)	26 (23.9)
治験薬の休薬*2に至った有害事象	41 (35.3)	63 (57.8)
治験薬の減量*3に至った有害事象	7 (6.0)	26 (23.9)

*1：いずれか 1 剤以上の治験薬投与中止、*2：いずれか 1 剤以上の治験薬休薬、*3：いずれか 1 剤以上の治験薬減量、対照群における RIT の減量基準は設定されなかった

20020 試験においていずれかの群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 7 のとおりであった。発現割合が 3%以上であ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。

²⁷⁾ 感染症、骨髄抑制、出血、不整脈及び二次性悪性腫瘍（「令和6年4月15日付け審査報告書 ジャイパーカ錠50 mg、同錠100 mg」参照）

表 7 いずれかの群で一定以上の発現が認められた有害事象* (2020 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 116 例	対照群 109 例
全有害事象		
発熱	13 (11.2)	26 (23.9)
下痢	16 (13.8)	26 (23.9)
悪心	11 (9.5)	22 (20.2)
Grade 3 以上の有害事象		
肺炎	16 (13.8)	7 (6.4)
貧血	12 (10.3)	6 (5.5)
好中球減少症	15 (12.9)	12 (11.0)
好中球数減少	5 (4.3)	13 (11.9)
死亡に至った有害事象		
COVID-19	2 (1.7)	1 (0.9)
COVID-19 肺炎	2 (1.7)	1 (0.9)
肺炎	2 (1.7)	2 (1.8)
重篤な有害事象		
肺炎	15 (12.9)	7 (6.4)
COVID-19 肺炎	3 (2.6)	4 (3.7)
COVID-19	2 (1.7)	5 (4.6)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
注入に伴う反応	0	13 (11.9)

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、死亡に至った有害事象は発現割合が 1%以上、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬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発現割合が 10%以上、それ以外は発現割合が 3%以上の事象を記載した

また、申請者は、CLL 患者と MCL 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。

2020 試験 (CLL 患者)、18001 試験の CSAS-200 (CLL/SLL 患者) 及び 18001 試験の MSAS²⁸⁾ (MCL 患者) における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (2020 試験及び 18001 試験)

	例数 (%)		
	CLL 患者		MCL 患者
	2020 試験	18001 試験	
	本薬群 116 例	CSAS-200 220 例	MSAS 166 例
全有害事象	102 (87.9)	219 (99.5)	152 (91.6)
Grade 3 以上の有害事象	52 (44.8)	156 (70.9)	87 (52.4)
死亡に至った有害事象	7 (6.0)	25 (11.4)	12 (7.2)
重篤な有害事象	36 (31.0)	123 (55.9)	64 (38.6)
本薬の投与中止に至った有害事象	12 (10.3)	22 (10.0)	17 (10.2)
本薬の休薬に至った有害事象	41 (35.3)	118 (53.6)	61 (36.7)
本薬の減量に至った有害事象	7 (6.0)	12 (5.5)	9 (5.4)

CLL/SLL 患者集団 (2020 試験の本薬群又は 18001 試験の CSAS-200) と MCL 患者集団 (18001 試験の MSAS) との間で発現割合に一定以上の差異が認められた有害事象は、表 9 のとおりであった。発現割合の差異が 3%以上であった死亡に至った有害事象、並びに発現割合の差異が 10%以上であった本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬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。

²⁸⁾ 18001 試験に組み入れられた、本薬単独投与を 1 回以上受けたすべての MCL 患者

表 9 発現割合に一定以上の差異が認められた有害事象*1 (20020 試験及び 18001 試験)

PT*2	例数 (%)		
	CLL 患者		MCL 患者
	20020 試験	18001 試験	
	本薬群 116 例	CSAS-200 220 例	MSAS 166 例
全有害事象			
疲労	9 (7.8)	71 (32.3)	53 (31.9)
挫傷	3 (2.6)	54 (24.5)	24 (14.5)
Grade 3 以上の有害事象			
好中球減少症	15 (12.9)	30 (13.6)	7 (4.2)
好中球数減少	5 (4.3)	39 (17.7)	16 (9.6)
COVID-19 肺炎	3 (2.6)	21 (9.5)	6 (3.6)
重篤な有害事象			
肺炎	15 (12.9)	20 (9.1)	14 (8.4)
COVID-19 肺炎	3 (2.6)	21 (9.5)	6 (3.6)
COVID-19	2 (1.7)	11 (5.0)	2 (1.2)
貧血	2 (1.7)	9 (4.1)	1 (0.6)
発熱性好中球減少症	0	10 (4.5)	1 (0.6)

*1：いずれかの群又はコホートとの差について、全有害事象の有害事象は 20%以上、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は 3%以上の差異が認められた事象を記載した、*2：20020 試験において MedDRA ver.26.0、18001 試験において MedDRA ver.24.0

CLL 患者集団（20020 試験の本薬群又は 18001 試験の CSAS-200）と MCL 患者集団（18001 試験の MSAS）との間で発現割合に差異のある事象が認められたものの、本薬投与期間に差異が認められること²⁹⁾を踏まえると、CLL 患者と MCL 患者に対する本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと考える。

申請者は、20020 試験において認められた安全性情報を基に、本薬投与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。

20020 試験における外国人患者及び日本人患者の安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の国内外差の概要 (20020 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	外国人患者 113 例	日本人患者 3 例
全有害事象	100 (88.5)	2 (66.7)
Grade 3 以上の有害事象	51 (45.1)	1 (33.3)
死亡に至った有害事象	7 (6.2)	0
重篤な有害事象	36 (31.9)	0
本薬の投与中止に至った有害事象	12 (10.6)	0
本薬の休薬に至った有害事象	40 (35.4)	1 (33.3)
本薬の減量に至った有害事象	7 (6.2)	0

機構は、20020 試験において組み入れられた日本人患者が本薬群で 3 例のみと極めて限られていたことを踏まえ、18001 試験の試験結果に基づいて、本薬の安全性の国内外差について説明するよう求め、申請者は以下のとおり回答した。

²⁹⁾ 本薬投与期間の中央値（カ月）は、20020 試験の本薬群で 6.6、18001 試験の CSAS-200 で 19.5、18001 試験の MSAS で 5.5 であった。

18001 試験の外国人患者（OMTSAS-200³⁰⁾ から日本人患者を除外した集団）及び日本人患者（J-OMTSAS-200³¹⁾）の安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の国内外差の概要（18001 試験、20 年 月 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	外国人患者 560 例	日本人患者 28 例
全有害事象	534 (95.4)	28 (100)
Grade 3 以上の有害事象	345 (61.6)	15 (53.6)
死亡に至った有害事象	44 (7.9)	0
重篤な有害事象	258 (46.1)	9 (32.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	52 (9.3)	4 (14.3)
本薬の休薬に至った有害事象	242 (43.2)	10 (35.7)
本薬の減量に至った有害事象	28 (5.0)	4 (14.3)

18001 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例で認められた有害事象は表 12 のとおりであった。発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。また、日本人患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 12 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象（18001 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	外国人患者 560 例	日本人患者 28 例
全有害事象 ^{*1}		
AST 増加	31 (5.5)	5 (17.9)
口内炎	16 (2.9)	4 (14.3)
白血球数減少	12 (2.1)	4 (14.3)
紫斑	2 (0.4)	3 (10.7)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
白血球数減少	3 (0.5)	3 (10.7)
低カリウム血症	5 (0.9)	2 (7.1)
本薬の減量に至った有害事象 ^{*2}		
好中球数減少	8 (1.4)	2 (7.1)

*1：発現割合が 10%以上高かった事象、*2：発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

20020 試験の本薬群において一定以上の発現が認められた上記の事象は概ね本薬の既知の事象であった。また、上記の事象のうち、本薬の添付文書で注意喚起されていない発熱について、20020 試験の本薬群において重篤な発熱は 2/116 例 (1.7%) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されたこと、感染症や骨髄抑制の随伴症状として発熱が認められた患者がいたことを踏まえると、現時点において発熱について特段の注意喚起は必要ないと判断した。一方、臨床試験において発熱性好中球減少症が一定の発現割合で認められていること³²⁾から、本薬の添付文書で既に注意喚起されている骨髄抑制と併せて、臨床試験における発熱性好中球減少症の発現状況についても、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。

³⁰⁾ 18001試験に組み入れられたCLL/SLL、MCL、及び他のNHLの患者のうち、開始用量として本薬200 mg QDの単独投与を受け、その後にデータカットオフ時点まで用量漸増しなかったすべての被験者が対象とされた。

³¹⁾ OMTSAS-200のうち、日本人患者が対象とされた。

³²⁾ 発熱性好中球減少症は、20020 試験の本薬群で 1 例 (0.9%)、18001 試験の CSAS-200 で 13 例 (5.9%) に認められた。

また、日本人患者で比較的発現割合が高い事象（白血球数減少、好中球数減少及び紫斑）も既に注意喚起されていること等を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に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等の適切な対応がなされるのであれば、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者において本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の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）」と設定されていた。

機構は、「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、本薬の効能・効果を、申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.4.1 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³³⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書³⁴⁾における、再発又は難治性の CLL/SLL に対する本薬の記載は、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（v.3.2025）：二次治療以降の共有結合型 BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者及び BTK 阻害剤及び Bcl-2 阻害剤を含むレジメン後の再発又は難治性の CLL/SLL 患者において、本薬の投与は推奨される（Category 2A³⁵⁾）。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2024; 35: 762-768）：BTK 阻害剤による治療後に再発し BTK 阻害剤及び Bcl-2 阻害剤の両方に対して難治性の CLL/SLL 患者に対して、本薬はコンパッションエートユースにおいて投与されることが、治療選択肢の一つである（エビデンスレベルⅢ, A³⁶⁾）。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）：本薬は非共有結合型の BTK 阻害剤であり、共有結合型の BTK 阻害剤とは異なり C481 変異を有する BTK に結合して阻害する。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした 20020 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 及び 7.R.3 参照）から、本薬は当該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。

³³⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v.3.2025）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2024; 35: 762-768）及び米国 NCI-PDQ Chronic lymphocytic leukemia treatment（2025 年 2 月版）

³⁴⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編、2023）、新臨床腫瘍学改訂第 7 版（日本臨床腫瘍学会編）、血液病レジデントマニュアル第 4 版（医学書院）、Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）、Williams Hematology, 10th Edition（McGraw Hill Medical, 2021, USA）及び Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）

³⁵⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

³⁶⁾ 前方視的試験で、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

なお、本邦において、再発又は難治性の CLL/SLL に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤としてベネトクラクス等が承認されており、また BTK 阻害剤による初回治療後の再発又は難治性の CLL に対してはベネトクラクス/RIT 投与が推奨されている（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）等）が、本薬と当該抗悪性腫瘍剤と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。

20020 試験の対照群である治験担当医師が選択する治療の一つとして設定された Ide/R 投与は本邦で未承認であることから、日本人の CLL/SLL 患者に対する 20020 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるが、20020 試験において本薬の臨床的有用性が示されていることに加え、NCCN ガイドライン（v.3.2025）において、Ide/R 投与は BTK 阻害剤及び Bcl-2 阻害剤を含むレジメン後の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されていること等も考慮すると、本薬は 20020 試験の対象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判断した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした 20020 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 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の対象患者に対して本薬の投与は推奨され则认为。

なお、20020 試験における病型（CLL 又は SLL）別の修正 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果及び安全性の概要は、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 病型別の PFS の解析結果（20020 試験、IRC 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 29 日データカットオフ）

	CLL 患者		SLL 患者	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	109	108	10	11
イベント数 (%)	44 (40.4)	47 (43.5)	1 (10.0)	3 (27.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.14 [8.64, 11.33]	8.57 [5.78, 9.92]	未到達 [2.73, -]	9.92 [1.64, -]
ハザード比*1 [95%CI]	0.644 [0.425, 0.975]		0.345 [0.035, 3.383]	

－：推定不能、*：Cox 比例ハザードモデルにより算出

表 14 病型別の安全性の概要（20020 試験）

	例数 (%)			
	CLL 患者		SLL 患者	
	本薬群 107 例	対照群 98 例	本薬群 9 例	対照群 11 例
全有害事象	94 (87.9)	94 (95.9)	8 (88.9)	11 (100)
Grade 3 以上の有害事象	50 (46.7)	61 (62.2)	2 (22.2)	8 (72.7)
死亡に至った有害事象	7 (6.5)	10 (10.2)	0	0
重篤な有害事象	35 (32.7)	33 (33.7)	1 (11.1)	6 (54.5)
投与中止に至った有害事象*1	11 (10.3)	24 (24.5)	1 (11.1)	2 (18.2)
休薬に至った有害事象*1	38 (35.5)	56 (57.1)	3 (33.3)	7 (63.6)
減量に至った有害事象*2	7 (6.5)	24 (24.5)	0	2 (18.2)

*1：いずれか 1 剤以上、*2：いずれか 1 剤以上、対照群における RIT の減量基準は設定されなかった

2020 試験において検討された SLL 患者数は限られていることから考察に限界はあるものの、上記の検討結果に加え、CLL 及び SLL は同一の細胞の腫瘍を起源としており、臨床像が異なるものの同一疾患として扱われ、同様の治療が行われていること（NCCN ガイドライン（v.3.2025）等）を考慮すると、CLL 及び SLL を纏めて効能・効果に明記することは可能と考える。

以上より、本薬の効能・効果を「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の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、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者について、①前治療として使用された共有結合型 BTK 阻害剤の差異、②Bcl-2 阻害剤による前治療の有無、及び③17p 欠失又は TP53 変異の有無の観点から、それぞれ下記のように考える。

① 前治療として使用された共有結合型 BTK 阻害剤の差異

2020 試験において、前治療として使用された共有結合型 BTK 阻害剤は、（i）イブルチニブ（本薬群 100 例、対照群 106 例）、（ii）アカラブルチニブ（本薬群 17 例、対照群 20 例）、（iii）ザヌブルチニブ（本薬群 9 例、対照群 7 例）、（iv）その他の BTK 阻害剤³⁷⁾（本薬群 5 例、対照群 3 例）であった（重複あり）。また、PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ（i）0.649 [0.423, 0.996]、（ii）0.399 [0.141, 1.131] であり、全体集団と同様に、本薬群で PFS が延長する傾向が認められた。なお、（iii）及び（iv）の集団における PFS イベントは、それぞれ（iii）本薬群 1 件、対照群 3 件、（iv）本薬群 1 件、対照群 0 件とイベント数が極めて限られており、当該部分集団における有効性評価は困難である。

以上の検討結果及び本薬の作用機序を踏まえると、前治療として使用された共有結合型 BTK 阻害剤の差異が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、共有結合型 BTK 阻害剤の種類によらず、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を投与対象とすることは可能と考える。

② Bcl-2 阻害剤による前治療の有無

2020 試験において、前治療として使用された Bcl-2 阻害剤は、ベネトクラクス（本薬群 60 例、対照群 60 例）又はその他の Bcl-2 阻害剤³⁸⁾（本薬群 0 例、対照群 2 例）であった。ベネトクラクスを含む Bcl-2 阻害剤による前治療歴のある患者とない患者で、PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.662 [0.389, 1.128] 及び 0.625 [0.326, 1.199] であり、Bcl-2 阻害剤による前治療の有無にかかわらず、本薬群で PFS が延長する傾向が認められた。

③ 17p 欠失又は TP53 変異の有無

2020 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 変異の有無及び対照群における選択された治療別の修正 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS の解析結果は、表 15 のとおりであった。

³⁷⁾ 共有結合型 BTK 阻害剤として、チラブルチニブ塩酸塩（本邦適応外）、orelabrutinib（本邦未承認）、zebutinib（本邦未承認）、開発中の治験薬（治験成分記号：AVL-292-003）

³⁸⁾ Bcl-2 阻害剤として開発中の治験薬（治験成分記号：APG2575 及び FCN-338）

表 15 17p 欠失又は TP53 変異の有無及び対照群における選択された治療別の PFS の解析結果
(IRC 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 29 日データカットオフ)

	17p 欠失又は TP53 変異を有する患者			
	本薬群	対照群		
		全体	Ide/R	BR
例数	50	51	40	11
死亡又は増悪数 (%)	28 (56.0)	31 (60.8)	22 (55.0)	9 (81.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.35 [8.34, 11.30]	5.98 [3.43, 8.97]	8.34 [4.80, 9.92]	2.81 [0.49, 5.19]
ハザード比 [95%CI] *	—	0.601 [0.360, 1.005]	0.699 [0.399, 1.225]	0.296 [0.137, 0.6423]

	17p 欠失及び TP53 変異のいずれも有さない患者			
	本薬群	対照群		
		全体	Ide/R	BR
例数	38	37	27	10
死亡又は増悪数 (%)	15 (39.5)	15 (40.5)	13 (48.1)	2 (20.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.33 [5.62, —]	9.92 [8.28, 16.36]	8.90 [8.28, 16.36]	11.07 [2.89, —]
ハザード比 [95%CI] *	—	0.781 [0.376, 1.623]	0.747 [0.350, 1.593]	0.899 [0.197, 4.100]

—：推定不能、*：Cox 比例ハザードモデルにより算出

なお、17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

表 16 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の安全性の概要 (20020 試験)

	17p 欠失又は TP53 変異 を有する患者		17p 欠失及び TP53 変異の いずれも有さない患者	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
	50 例	48 例	38 例	37 例
全有害事象	43 (86.0)	46 (95.8)	36 (94.7)	36 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	24 (48.0)	35 (72.9)	19 (50.0)	19 (51.4)
死亡に至った有害事象	5 (10.0)	6 (12.5)	2 (5.3)	2 (5.4)
重篤な有害事象	20 (40.0)	18 (37.5)	13 (34.2)	15 (40.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (12.0)	16 (33.3)	3 (7.9)	7 (18.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	18 (36.0)	33 (68.8)	15 (39.5)	21 (56.8)
治験薬の減量に至った有害事象	1 (2.0)	15 (31.3)	4 (10.5)	9 (24.3)

以上より、17p 欠失又は TP53 変異の有無別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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL に対する用法・用量と同じ「通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項についても、既承認と同じ以下の内容が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

用量調節の目安

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり設定することは可能であると判断した。

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。

20020 試験における本薬の用法・用量は、国際共同第 I / II 相試験（18001 試験）における検討の結果等（「令和 6 年 4 月 15 日付け審査報告書 ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）に基づき、既承認の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL と同様に、本薬 200 mg を QD で連日経口投与すると設定した。

上記の設定で 20020 試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、副作用発現時における本薬の用量調節について、20020 試験では他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者を対象とした 18001 試験と同様の設定であったことから、既承認の効能・効果に対する用量調節基準の設定から変更は行っていない。

なお、現時点において、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対し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、既承認の MCL と同様に、用法・用量に関連する注意の項において、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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP³⁹⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）について、現在公表されている RMP³⁹⁾（表 17）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

³⁹⁾ ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg に係る RMP（令和 7 年 4 月 10 日提出）

表 17 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 感染症 - 出血 - 骨髄抑制	- 不整脈 - 二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

*：今般の一変申請において変更なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

20020 試験における本薬投与の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果の患者における本薬投与時の安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性の懸念は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題等はないと考える。したがって、現時点では、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する本薬投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する。

なお、現在、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 患者を対象とした製造販売後調査（「令和 6 年 4 月 15 日付け審査報告書 ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）が現在実施中であるが、20 年 月時点で

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験の成績からは、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者と MCL 患者における本薬投与時の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず、現在実施中の製造販売後調査に、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を含めることは可能と考えることから、当該患者も含めた上で、使用実態下での本薬の安全性情報等の収集を継続することが適切と判断した。

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 国際共同第Ⅲ相試験（20020 試験）

有害事象は、本薬群では 102/116 例（87.9%）、対照群では 105/109（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群では 61/116 例（52.6%）、対照群では 84/109（77.1%）に認められた（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は表 6 参照、いずれかの群で一定以上の発現が認められた全有害事象及び重篤な有害事象は表 7 参照、いずれかの群で発現割合が 3% 以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった）。

7.3.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（18001 試験）

7.3.2.1 第Ⅰ相パート

有害事象は、42/42 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、32/42 例（76.2%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は疲労 17 例（40.5%）、COVID-19、下痢及び関節痛 11 例（26.2%）、肺炎、発熱及び好中球減少症各 10 例（23.8%）、頭痛、挫傷、高血圧及び不眠症各 9 例（21.4%）であった。

重篤な有害事象は、26/42 例（61.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 8 例（19.0%）、COVID-19 肺炎 4 例（9.5%）、発熱性好中球減少症、心不全、憩室炎及び白血球増加症各 2 例（4.8%）であった。このうち、肺炎及び発熱性好中球減少症各 2 例（4.8%）、白血球増加症 1 例（2.4%）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、3/42 例（7.1%）に認められた。1%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、COVID-19、発熱性好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 1 例（2.4%）であった。このうち、発熱性好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 第Ⅱ相パート

有害事象は、177/178 例（99.4%）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、107/178 例（60.1%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢 55 例（30.9%）、疲労 54 例（30.3%）、COVID-19 53 例（29.8%）、挫傷 45 例（25.3%）、咳嗽 41 例（23.0%）、好中球数減少 38 例（21.3%）、悪心及び呼吸困難各 37 例（20.8%）であった。

重篤な有害事象は、97/178 例（54.5%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎 17 例（9.6%）、肺炎 12 例（6.7%）、COVID-19 10 例（5.6%）、発熱性好中球減少症及び貧血各 8 例（4.5%）、呼吸困難 5 例（2.8%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 3 例、COVID-19 肺炎及び肺炎各 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、19/178 例（10.7%）に認められた。1%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、COVID-19 肺炎 3 例（1.7%）、COVID-19 2 例（1.1%）であった。このうち、COVID-19 肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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、本品目の他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 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、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとし

て、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 5 日

申請品目

[販 売 名] ジャイパーカ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ピルトブルチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 8 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 有効性について」の項における検討の結果、共有結合型 BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (20020 試験) において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象であり、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 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の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)」と設定することは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。

1.4 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・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、申請どおり以下のように設定することは可能であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

*：Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

用量調節の目安

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

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。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）について、表 18 のとおり、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 18 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 感染症 - 出血 - 骨髄抑制	- 不整脈 - 二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

*：今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、現在実施中の製造販売後調査に、他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を含めた上で、使用実態下での本薬の安全性情報等の収集を継続することが適切と判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 19 及び表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 19 RMP（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
他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 及び CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査	該当なし	該当なし

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL 及び CLL/SLL 患者
観察期間	52 週間
調査予定症例数	45 例
主な調査項目	安全性検討事項：不整脈、二次性悪性腫瘍 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬等

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（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 6 月 23 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

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

他の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の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）

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与によりグレード*3 以上の副作用が発現した場合には、ベースライン又はグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

*：グレードは NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

用量調節の目安

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24h, ss}	AUC from time zero to 24 hours at steady state	定常状態における投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2	
BID	bis in die	1 日 2 回
BR	bendamustine plus rituximab	ベンダムスチンと RIT との併用
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
C481 変異		コドン 481 のアミノ酸であるシステインが他のアミノ酸に置換
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
C _{ave}	average concentration	平均濃度
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma	CLL 及び SLL
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{max, ss}	maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CR	complete response	完全奏効
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ESMO	European Society of Medical Oncology	
Ide/R		idelalisib（本邦未承認）と RIT との併用
IGHV	immunoglobulin heavy-chain variable region	免疫グロブリン重鎖可変領域
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent to treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NHL	non hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫

OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
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
V _c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
18001 試験		LOXO-BTK-18001 試験
20020 試験		LOXO-BTK-20020 試験
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩