

## 審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] イムブルビカカプセル140mg  
[一 般 名] イブルチニブ  
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 26 年 11 月 25 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 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・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

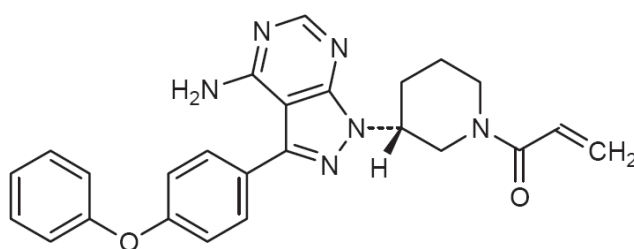
## 審査報告書

平成 27 年 8 月 18 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]	イムブルビカカプセル 140mg
[一 般 名]	イブルチニブ
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にイブルチニブ 140mg 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 :  $C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量 : 440.50

化学名 :

(日本名) 1-{(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

(英名) 1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl] piperidin-1-yl} prop-2-en-1-one

[特記事項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 : (26 薬) 第 339 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[担当審査部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 8 月 18 日

[販 売 名] イムブルピカカプセル 140mg

[一 般 名] イブルチニブ

[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 11 月 25 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症及び Stevens-Johnson 症候群については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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] 通常、成人にはイブルチニブとして 420mg 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] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 19 日

### I. 申請品目

[販売名]	インブルビカカプセル 140mg
[一般名]	イブルチニブ
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にイブルチニブ 140mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	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
[申請時効能・用量]	通常、成人にはイブルチニブとして 420mg を 1 日 1 回経口投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 申請品目の概要

慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）、小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）等の多くの B 細胞性腫瘍の発症、増殖及び進展に B 細胞受容体（以下、「BCR」）シグナル伝達経路が関与している（Nat Immunol 2011; 12: 933-40 等）。また、B 細胞に発現するケモカイン受容体（CXCR4、CXCR5 等）を介するシグナル伝達経路は、B 細胞の遊走、接着及びホーミングに関与している（Immunity 2007; 26: 93-104）。

米国 Celera Genomics 社により創製されたイブルチニブ（以下、「本薬」）は、B 細胞に発現する BCR 及びケモカイン受容体の下流において、上記の重要な役割に関与しているシグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（以下、「BTK」）に対する阻害作用を示す低分子化合物である。本薬は、BTK の活性部位（アデノシン三リン酸（ATP）結合部位）である 481 番目のシステイン残基と共有結合し、BTK 活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると推測されている。

##### (2) 開発の経緯等

海外において、米国 Pharnacyclics 社により、2009 年 2 月から、再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（PCYC-04753 試験）が実施された。その後、2010 年 5 月から、CLL 及び SLL 患者を対象とした第 I b/II 相試験（PCYC-1102-CA 試験、以下「1102 試験」）、並びに 2012 年 6 月から、再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者を対象とした第 III 相試験（PCYC-1112-CA 試験、以下「1112 試験」）が実施された。

米国では、1102 試験成績を基に、2013 年 6 月に本薬の製造販売承認申請がなされ、2014 年 2 月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として迅速承認 (accelerated approval) された。その後、1112 試験成績を基に、2014 年 7 月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy.」及び「IMBRUVICA is indicated for the treatment with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion」を効能・効果として完全承認 (full approval) された。

EU では、1112 試験成績を基に、2013 年 10 月に本薬の製造販売承認申請がなされ、2014 年 10 月に「IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy, or in first line in the presence of 17p

deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2015年5月時点において、本薬はCLLに関する効能・効果にて、48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、再発又難治性の成熟B細胞性腫瘍患者を対象として、2012年9月から第I相試験（PCI-32765-JPN-101試験、以下「JPN-101試験」）が実施された。

今般、1112試験及びJPN-101試験成績を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は、「慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を予定される効能又は効果として、2014年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(26薬)第339号）。また、本薬は、「インブルビカカプセル140mg」を販売名として製造販売承認申請されたが、医療安全上の観点から「イムブルビカカプセル140mg」へ変更することとされた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は、白色の固体であり、性状、融点、吸湿性、溶解度、解離定数、分配係数及び比旋光度について検討されている。原薬には3種類の[ ]（結晶形[ ]及び[ ]）及び3種類の[ ]（[ ]及び[ ]）が確認されているが、実生産における製造方法では[ ]の中で熱力学的に最も安定である結晶形[ ]が生成され、また、安定性試験において結晶形[ ]として存在することが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル及び単結晶X線回折により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬は、[ ]及び[ ]を出発物質として合成される。

重要工程は、[ ]<sup>\*1</sup>に[ ]する工程、[ ]<sup>\*2</sup>に[ ]する工程、[ ]工程及び[ ]工程とされ、[ ]<sup>\*1</sup>に[ ]する工程、[ ]<sup>\*2</sup>に[ ]する工程及び[ ]工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[ ]<sup>\*1</sup>、[ ]<sup>\*2</sup>及び[ ]が管理されている。

\*1 : [ ]  
\*2 : [ ]

なお、クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性として、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]（以下、「[ ]」）、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]を特定。
- 重要管理点の特定及び重要工程の管理戦略の策定。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (高速液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、鏡像異性体 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー (以下、「GC」)) 及び██████████ (GC))、水分、強熱残分、粒子径、結晶形及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重)	24 カ月
加速試験	パイロットスケール：3 ロット	40℃	75%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、これを高密度ポリエチレン容器、カードボードドラム又は同等の容器で室温保存するとき、██████ カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████ カ月まで継続予定である。

## (2) 製剤

### 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 140mg 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) 製造方法

製剤は、予備混合、██████████、██████、最終混合、カプセル充填及び包装からなる工程により製造される。

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

なお、QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性として、██████、██████、██████、██████████、██████、██████████、██████、██████及び██████████を特定。
- 実験計画法に基づく製造工程の管理戦略の策定。

### 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、UV/VIS)、純度試験 (分解生成物 (HPLC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (超高速液体クロマトグラフィー) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

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	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	パイロットスケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム/アルミニウム箔）に包装し、これを紙箱に入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

#### <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. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) 各種キナーゼに対する阻害作用（報告書 08-088-Z-X-BIO、13-042-Hu-X-ENZ、13-078-Hu-X-ENZ、13-047-Hu-X-ENZ、14-135-Hu-X-ENZ、14-120-Hu-X-ENZ）

ブルトン型チロシンキナーゼ（以下、「BTK」）は、T 細胞及び形質細胞以外の造血系細胞、並びに B 細胞性腫瘍で発現しており（J Immunol 1994; 152: 557-65, Int Rev Immunol 2012; 31: 119-32）、B 細胞性腫瘍の増殖等に関わる B 細胞受容体（以下、「BCR」）の活性化により活性化されるキナーゼである。イブルチニブ（以下、「本薬」）は、BTK のアデノシン三リン酸（以下、「ATP」）結合部位である 481 番目のシステイン残基（以下、「Cys-481」）と共有結合することが報告されている（Chem Med Chem. 2007; 2: 58-61）。

BTK と同様に ATP 結合部位にシステイン残基を有するヒト上皮細胞増殖因子受容体（以下、「HER」）4 型等を含むヒトタンパクキナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -ATP のキナーゼの基質への取込み量を指標に検討され、 $\text{IC}_{50}$  値は下表のとおりであった。なお、BTK のリン酸化に対する本薬の阻害作用については、その可逆性が検討され、BTK のリン酸化活性が回復しなかったことから、申請者は、本薬は BTK の ATP 結合部位である Cys-481 と共有結合を形成することにより、不可逆的に BTK のリン酸化を阻害することが示唆された旨を説明している。

また、本薬の鏡像異性体である①PCI-32769、並びに本薬の代謝物である②M23（アミド加水分解体）、③M25（ピペリジン環の酸化的開環及びカルボン酸への酸化体）、④M34（ピペリジン環の酸化的開環及び第一級アルコールへの還元体）及び⑤M37（ジヒドロジオール体）の BTK のリン酸化に対する阻害作用が同様に検討され、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ①1.31、②33.11、③898.5、④80.68 及び⑤6.16nmol/L であった。

各種キナーゼに対する本薬の阻害作用

キナーゼ	$\text{IC}_{50}$ 値 (nmol/L)	n	キナーゼ	$\text{IC}_{50}$ 値 (nmol/L)	n
BTK*	0.39 (0.11)	7	TEC*	5.49	1
HER4*	0.05, 1.23	2	CSK	2.25, 10.09	2
BLK*	0.52, 1.36	2	EGFR*	7.80 (7.22)	6
BMX*	0.76, 1.44	2	BRK	3.34, 16.85	2
FGR	2.31, 3.40	2	ITK*	11.70 (2.01)	3
TXK*	2.87	1	HCK	3.67, 30.29	2
LCK	3.49 (1.57)	4	HER2*	9.40, 33.74	2
YES1	6.51, 1.36	2	JAK3*	21.90 (11.54)	3

中央値（中央絶対偏差）、n=1 又は 2 の場合は個別値、\*：ATP 結合部位にシステイン残基を有するキナーゼ

#### 2) BTK に対する結合性（報告書 08-088-Z-X-BIO、07-114-M-IV-IP-PO-PDI、07-119-M-PO/IV/SC-PDI、07-130-M-SC/PO-PDI、08-082-M-PO-PDI、08-091-M-PO-PDI、12-098-R-PO-PDI、07-132-M-PO-PDI、08-087-M-PO-PDI）

本薬を蛍光標識したプローブを用いて、以下の BTK に対する本薬の結合性が検討され、



本薬と BTK が結合することが示された。

- BTK を内在性に発現するヒト濾胞性リンパ腫由来 DOHH2 細胞株、及び BTK を発現しないヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株（陰性対照）を用いて、BTK に対する本薬の結合性が検討された。その結果、DOHH2 細胞株において、本薬と BTK が結合することが示された。
- 本薬投与後のマウス及びラットから摘出した脾臓を用いて、BTK に対する本薬の結合性が検討された。その結果、マウスでは、検討されたすべての投与経路（静脈内、腹腔内、皮下及び経口投与）において、本薬と BTK が結合することが示され、経口投与では、3.125～50mg/kg の投与量において、用量依存的に本薬と BTK が結合することが示された。また、ラットでは、経口投与で 2～18mg/kg の投与量において、用量依存的に本薬と BTK が結合することが示された。
- DOHH2 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全（以下、「SCID」）マウスに本薬を経口投与した後に摘出した腫瘍組織を用いて、BTK に対する本薬の結合性が検討された。その結果、本薬と BTK が結合することが示された。

### 3) BCR シグナル伝達に対する作用（報告書 08-088-Z-X-BIO）

BTK は、下流の細胞内シグナル分子であるホスホリパーゼ C $\gamma$ （以下、「PLC $\gamma$ 」）1、PLC $\gamma$ 2 等（J Biol Chem 2004; 279: 37651-61）をリン酸化することが報告されており、PLC $\gamma$ 1、PLC $\gamma$ 2、AKT、ERK 及び JNK の BTK によるリン酸化に対する本薬の阻害作用が、①ヒトマンツル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）由来 Mino 細胞株、②DOHH2 細胞株、並びに③初代培養 MCL 細胞及び正常ヒト由来 CD19 陽性 B 細胞を用いて、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は、①では PLC $\gamma$ 2、AKT 及び JNK、②では PLC $\gamma$ 1 及び ERK、並びに③では PLC $\gamma$ 2 の BTK によるリン酸化を阻害した。

また、B 細胞の活性化に対する本薬（1、10、100、1,000、10,000nmol/L）の阻害作用が、ヒト末梢血単核球より採取した CD20 陽性 B 細胞及び CD3 陽性 T 細胞を用いて、CD69 の発現量を活性化の指標として、フローサイトメトリーにより検討された。その結果、B 細胞及び T 細胞の活性化の阻害が認められた本薬の最低濃度は、それぞれ 10nmol/L 及び 10,000nmol/L であった。申請者は、上記の結果を基に、本薬は選択的に B 細胞の活性化を阻害することが示唆された旨を説明している。

### 4) 接着及び遊走に対する作用（報告書 08-088-Z-X-BIO、Blood 2012; 119: 2590-4 [参考資料]）

- BCR 活性化による細胞の接着に対する本薬の阻害作用が、ヒト MCL 由来 Jeko-1 及び HBL2 細胞株を用いて、フィブロネクチン及び血管細胞接着分子-1（以下、「VCAM-1」）への接着に対する本薬の作用が検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬は抗免疫グロブリン（以下、「Ig」）M 抗体刺激による細胞のフィブロネクチン及び VCAM-1 への接着を阻害したが、BTK の下流のシグナル分子であるプロテインキナーゼ C を活性化するホルボールエステル（PMA）刺激による接着を阻害しなかったことから、本薬は BTK を介したシグナル伝達を阻害することにより、接着を阻害することが示唆された。
- CXC ケモカインリガンド（以下、「CXCL」）12 及び CXCL13 刺激によるフィブロネクチン及び VCAM-1 への接着に対する本薬の阻害作用が、ヒト MCL 由来 Mino 及び Jeko-1 細胞株を用いて検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬は CXCL12 及び CXCL13 刺激による細胞のフィブロネクチン及び VCAM-1 への接着を阻害した。
- CXCL12 及び CXCL13 刺激による細胞の遊走に対する本薬の阻害作用が検討され、ヒト MCL 由来 Mino、Jeko-1 及び JVM-1 細胞株を用いて、遊走細胞数が計測された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬は CXCL12 及び CXCL13 刺激による遊



走を阻害した。

- CXCL12、CXCL13 及び CC ケモカインリガンド (CCL) 19 刺激による細胞接着及び細胞遊走に対する本薬の阻害作用が、慢性リンパ性白血病 (以下、「CLL」) 患者から単離された CLL 細胞及びバーキットリンパ腫由来 Namalwa 細胞株を用いて検討された。その結果、いずれの CLL 細胞及び Namalwa 細胞株においても、本薬は接着及び遊走を阻害した。

## 5) 悪性腫瘍由来細胞に対する増殖抑制作用

### i) *in vitro*

#### ①CLL 由来細胞 (報告書 Blood 2012; 119: 1182-9 [参考資料])

CLL 患者 (9 例) から単離した CLL 細胞を用いて、 $[^3\text{H}]$ -チミジンの取込み量を指標として、本薬 500 及び 1,000nmol/L の増殖抑制作用が検討された。その結果、CLL 細胞に対して、本薬による増殖抑制作用が認められた。

#### ②CLL 以外の腫瘍由来細胞株 (報告書 08-088-Z-X-BIO)

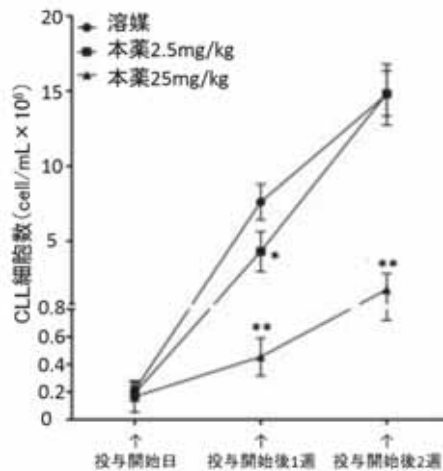
activated B cell-like (以下、「ABC」) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「DLBCL」) のうち、野生型カスパーゼリクルートドメイン (以下、「CARD」) 11 遺伝子を有する患者では、BTK が腫瘍細胞の生存に重要であることが報告されていること (Nature 2010; 463: 88-94) から、野生型の *CARD11* 遺伝子を有するヒト ABC DLBCL 由来 OCI-LY10 及び TMD8 細胞株、並びに変異型の *CARD11* 遺伝子を有するヒト ABC DLBCL 由来 OCI-LY3 細胞株を用いて、生細胞数を測定することにより、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、OCI-LY10、TMD8 及び OCI-LY3 細胞株に対する本薬の  $EC_{50}$  値はそれぞれ 2、1 及び 12,000nmol/L であった。

ヒト MCL 由来 Mino、JVM-2、Rec-1、Jeko-1、Granta-519 及び Maver-1 細胞株を用いて、酸化還元色素を指標として、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、Mino、JVM-2、Rec-1、Jeko-1 及び Granta-519 細胞株に対して、本薬による増殖抑制作用が認められた。

### ii) *in vivo*

#### ①CLL 由来細胞 (報告書 Blood 2012; 119: 1182-9 [参考資料])

ヒト CLL と類似した病態を示す  $E\mu$ TCL1 トランスジェニックマウス (Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 6955-60) 由来の TCL-192 細胞を腹腔内に移植した SCID マウスを用いて、本薬の増殖抑制作用が検討された。移植後 3 週間目から、本薬 2.5 及び 25mg/kg を 1 日 1 回 (以下、「QD」) 16 日間連日経口投与し、末梢血中の B220 及び CD5 陽性の CLL 細胞数がフローサイトメトリーにより算出された。その結果、溶媒 (1%ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン) 群と比較して、本薬群で、CLL 細胞数が減少した (下図)。



#### 本薬の増殖抑制作用

平均値±標準偏差、n=3 又は 4、\*：溶媒群に対して p<0.01、

\*\*：溶媒群に対して p<0.0001 (One-way ANOVA)

### ②CLL 以外の腫瘍由来細胞（報告書 08-063-D-PO-EF、12-035-M-PO-EFI、10-089-M-PO-EFI、11-105-M-PO-EFI）

Mino 細胞株を尾静脈内に移植した SCID マウスを用いて、本薬の増殖抑制作用が検討された。移植後 1 日目から本薬 12mg/kg QD を 70 日間経口投与し、組織中の CD19 陽性 Mino 細胞数がフローサイトメトリーにより算出された。その結果、対照（無処理）群と比較して、本薬群で、骨髄、末梢血単核細胞及びリンパ節（鼠径部、腸間膜、腋窩、頸部及び下顎）中の Mino 細胞数が減少した。

OCI-LY10 及び TMD8 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の増殖抑制作用が検討された。移植後それぞれ 33 及び 26 日目から本薬 3 及び 12mg/kg QD を経口投与し、腫瘍体積が算出された。その結果、いずれの細胞株を移植したマウスにおいても、溶媒（0.5%メチルセルロース）群と比較して本薬群で腫瘍体積が減少した。

B 細胞性非ホジキンリンパ腫を自然発症したイヌを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が、本薬 2.5 及び 20mg/kg（4 例/群）QD を病勢進行が認められるまで経口投与し、RECIST 基準（J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16）により検討された。なお、2.5mg/kg 投与群の 3 例については、投与 7 日目以降、投与量が 5mg/kg に増量された。その結果、5mg/kg に増量された 3 例中 2 例及び 20mg/kg 投与群 1 例に部分奏効が認められた。

### (2) 副次的薬理試験

#### 1) 受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する作用（報告書 05-0383-V-X-RB、07-074-Hu-X-RB、08-028-Hu-X-RB）

67 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬の結合性が、それぞれの受容体等への放射性標識リガンドの結合に対する本薬の阻害作用を指標に検討された。その結果、本薬 10µmol/L は、ドパミントランスポーター、ナトリウムチャネル、ニューロキニン 1 及びアデノシン A2 受容体のリガンド結合をそれぞれ 92、57、53 及び 52%阻害した。

申請者は、ドパミントランスポーターに対する本薬の阻害作用について、ドパミントランスポーターに対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 484nmol/L (213ng/mL) であり、臨床用量の本薬 420mg QD 経口投与による定常状態の血漿中非結合型の本薬の C<sub>max</sub> の平均値 (3.56ng/mL) の 60 倍であることから、臨床使用時に問題となる可能性は低い旨を説明している。

2) アレルギー及び自己免疫疾患に対する作用 (報告書 07-063-M-PO-EFI、10-040-M-PO-EF-2nd、07-065-M-PO-EFI、10-038-M-PO-EF-2nd、07-066-M-PO-EF、10-039-M-PO-EF-2nd、07-067-M-PO-EFI)

II型コラーゲンを投与し関節炎を誘発させたマウスを用いて、関節炎に対する本薬の作用が、四肢の紅斑及び腫れの改善を指標として検討された。その結果、本薬投与により四肢の紅斑及び腫れは改善した。

抗ジニトロフェノール (以下、「DNP」) IgE 抗体を皮内投与し受動感作させたマウスを用いて、皮膚アナフィラキシーに対する本薬の作用が、ウシ血清アルブミン (以下、「BSA」) に結合させた DNP 及びエバンスブルー色素を静脈内投与後の、皮膚組織の血管から漏出するエバンスブルー色素量を指標として検討された。その結果、エバンスブルー色素量は低下した。

ループス腎炎を発症することが報告されている (Kidney International 2001; 59: 565-78 等) MRL/MpJ-Tnfrsf6lpr/J マウスを用いて、ループス腎炎に対する本薬の作用が、血清中抗二本鎖 DNA 抗体濃度を指標として検討された。その結果、本薬投与により血清中抗二本鎖 DNA 抗体濃度は低下した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 06-024-R-PO-SP)

ラット (6 例/群) に本薬 2.5、40 及び 150mg/kg が単回経口投与され、一般症状、行動及び自発運動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。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 07-079-HEK-X-CT、10-015-HEK-X-CT)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) 導入ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬及び M37 の hERG カリウム電流に及ぼす阻害作用が検討された。その結果、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 970nmol/L (427ng/mL) 及び 9,600nmol/L (4,555ng/mL) であった。

申請者は、本薬及び M37 の IC<sub>50</sub> 値について、臨床用量の本薬 420mg QD 経口投与による定常状態の非結合形の本薬及び M37 の C<sub>max</sub> の平均値 (それぞれ 3.56 及び 11.0ng/mL) のそれぞれ 120 及び 415 倍であることから、臨床使用時に問題となる可能性は低い、と説明している。

ii) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 06-026-D-PO-SP)

イヌ (4 例/群) に本薬 1.5、24 及び 150mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧及び平均動脈圧)、体温及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、24mg/kg 投与群で心拍数の減少、脈圧上昇、RR 間隔の延長が認められ、150mg/kg 投与群で心拍数の減少、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧及び平均動脈圧の上昇、PR 及び RR 間隔の延長、並びに QTcV 間隔の短縮が認められた。

申請者は、上記所見及び臨床試験で認められた所見 (「4. (iii) <審査の概略> (3) 5 不整脈」の項参照) を考慮して、不整脈を含む心疾患のリスクについて、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する予定である旨を説明している。

3) 呼吸系に及ぼす作用 (報告書 07-077-R-PO-SP)

ラット (8 例/群) に本薬 2.5、40 及び 150mg/kg が単回経口投与され、呼吸頻度、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (報告書 08-080-V-X-PXI)

本薬とデキサメタゾン (以下、「DEX」) との併用 (以下、「本薬/DEX」) 投与による増殖

抑制作用が、Granta-519 及び DOHH2 細胞株、ヒト DLBCL 由来 DLCL2、DHL-4 及び Ly19、ヒト B 細胞性リンパ腫由来 DB 細胞株、バーキットリンパ腫由来 RAMOS 細胞株並びに Jurkat 細胞株を用いて、酸化還元色素を指標に検討された。その結果、DLCL2、DHL-4、RAMOS 及び DOHH2 細胞株では、本薬単独処理と比較して、本薬/DEX 投与で増殖抑制作用の増強が認められた。

また、フルダラビンリン酸エステル、ドキシソルビシン塩酸塩及びビンクリスチン硫酸塩の各薬剤について、本薬との併用による増殖抑制作用が同様に検討された結果、各薬剤の単独処理と比較して、本薬を併用することによる増殖抑制作用の増強は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CLL等のB細胞性腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

#### 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

CLL、小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）等の多くのB細胞性腫瘍の発症、増殖及び進展にBCRシグナル伝達経路が関与している（Nat Immunol 2011; 12: 933-40）。特に、CLL細胞の増殖等には、内因性の発癌性病変よりも、組織の微小環境からの種々の外部シグナルが重要であり（Blood 2011; 118: 4313-20）、BCRシグナル伝達経路が中心的な役割を果たしている可能性があることが報告されている（Blood 2011; 117: 563-74）。また、B細胞に発現するケモカイン受容体（CXCR4、CXCR5等）を介するシグナル伝達経路は、B細胞の遊走、接着及びホーミングに関与している（Immunity 2007; 26: 93-104）。

BTKは、B細胞に発現するBCR及びケモカイン受容体の下流において、上記の重要な役割に関与しているシグナル伝達分子であり、BTKの活性部位であるCys-481と共有結合する本薬（Chem Med Chem. 2007; 2: 58-61）は、BTK活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖等を制御すると考えられている。なお、本薬によるBTK阻害について、以下の非臨床試験成績等が得られている。

- BCR及びケモカイン受容体の下流の細胞内シグナル伝達が阻害された（「<提出された資料の概略>（1）3）BCRシグナル伝達に対する作用」の項参照）。
- フィブロネクチン及びVCAM-1に対するCLL等のB細胞性腫瘍細胞の接着が阻害された（「<提出された資料の概略>（1）4）接着及び遊走に対する作用」の項参照）。
- CLL細胞の増殖が阻害された（「<提出された資料の概略>（1）5）悪性腫瘍由来細胞に対する増殖抑制作用」の項参照）。

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、CLL等のB細胞性腫瘍の発症、増殖及び進展に対する、ケモカイン受容体（CXCR4、CXCR5等）を介したシグナル伝達経路の寄与に関する知見は限られており、ケモカイン受容体（CXCR4、CXCR5等）を介するシグナル伝達経路の阻害作用が、臨床使用時の本薬の有効性に寄与するか否かについては、現時点では不明であると考えられる。

#### （ii）薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

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

#### （1）吸収



## 1) 単回投与

雌性マウスに、本薬 3.31 若しくは 14.2mg/kg を単回経口投与又は 30mg/kg を単回静脈内投与、雄性マウスに本薬 12.5mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬を経口投与したとき、本薬は速やかに吸収された。本薬の経口バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に明らかな性差は認められなかった。

雌雄ラットに、本薬 10~100mg/kg を単回経口投与、又は本薬 4 若しくは 30mg/kg を単回静脈内投与し、本薬及び本薬の代謝物 M37 の血漿中濃度が検討された（下表）。

雌雄ラットに本薬を経口投与したとき、本薬は速やかに吸収された。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  に、概ね用量比例性が認められた。

雌雄ラットに本薬 10mg/kg を経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  に明らかな性差は認められず、また、M37 の  $t_{max}$  及び最終相の  $t_{1/2}$  は、それぞれ 0.56 及び 1.3 時間であった。

以下の検討結果に基づき、本薬は初回通過効果を受け、経口投与時には初回通過効果により多くの M37 が生成すると考えられる、と申請者は説明している。

- 本薬 10~100mg/kg を経口投与したときの経口 BA が絶食下及び摂餌下投与で、それぞれ 8.5~22.8% 及び 12.2~24.7% であったこと。
- 本薬 10mg/kg を経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の M37/未変化体比は、それぞれ 0.64 及び 1.10 であった一方、本薬 30mg/kg を静脈内投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の M37/未変化体比は、それぞれ 0.02 及び 0.08 であったこと。

以下の検討結果を踏まえて、本薬経口投与時の代謝には消化管及び肝臓が関与し、M37 の生成には消化管における代謝が主に関与すると考えられる、と申請者は説明している。

- 経口投与時の門脈血漿中及び循環血漿中の本薬の  $AUC_{\infty}$  は、静脈内投与時の循環血漿中の本薬の用量補正した  $AUC_{\infty}$  のそれぞれ 51 及び 19% であったこと。
- 経口投与時における M37 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  は、門脈及び循環血漿中において同程度であったこと。

本薬を単回経口投与したときの本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC$  に、個体間変動が認められた。当該理由について、ラットにおいて本薬は顕著な初回通過効果を受けることが認められており、初回通過効果の個体間変動に起因すると考えられる、と申請者は説明している。

雌雄イヌに、本薬 10~200mg/kg を単回経口投与、又は本薬 4mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬を経口投与したとき、本薬は速やかに吸収された。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  に明らかな性差は認められなかった。

各動物種における本薬の PK パラメータ

動物種	用量 (投与経路)	食餌	性別	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	経口BA (%)	$V_{ss}$ (L/kg)	CL (L/h/kg)
マウス	3.31mg/kg (経口)	摂餌	雌	3 <sup>*1</sup>	44.5	0.083	41.5	1.71	7.8	—	—
	14.2mg/kg (経口)	摂餌	雌	3 <sup>*1</sup>	474	0.333	573	3.10	25.2	—	—
	12.5mg/kg (経口)	摂餌	雄	3 <sup>*1</sup>	280	0.083	360	—	18.0	—	—
	30mg/kg (静脈内)	摂餌	雌	2 <sup>*1</sup>	16,000	—	4,810	0.71	—	1.92	6.24
ラット	10mg/kg (経口)	絶食	雄	3	489 ±462	0.333 ±0	795 ±568	4.65 ±2.57	22.8 <sup>*2</sup>	—	—
		絶食	雌	2	429、260 <sup>*3</sup>	0.083、 0.083 <sup>*3</sup>	986、561 <sup>*3</sup>	1.07、1.17 <sup>*3</sup>	18.0 <sup>*2*4</sup>	—	—
	30mg/kg	絶食	雄	3	429	0.333	1,190	1.53	11.4 <sup>*2</sup>	—	—

	(経口)	摂餌	雌	4	±258	±0	±690	±0.34			
					1,020 ±450	1.0 ±0	3,330 ±1060 <sup>*5</sup>	0.980 ±0.22 <sup>*5</sup>	24.7 <sup>*2</sup>	—	—
	100mg/kg (経口)	絶食	雄	4	601 ±417	2.5 ±1.0	3,870 ±2,600	3.08 ±0.82	8.5 <sup>*6</sup>	—	—
		摂餌	雄	4	672 ±147	1.5 ±1.0	5,570 ±910	2.85 ±0.63	12.2 <sup>*6</sup>	—	—
	4mg/kg (静脈内)	絶食	雄	3	3,280 ±160	—	1,390 ±210	0.231 ±0.031	—	2.68 ±2.56	2.92 ±0.47
		絶食	雌	3	3,030 ±250	—	1,920 ±530	0.437 ±0.12	—	1.89 ±0.17	2.44 ±0.807
30mg/kg (静脈内)	摂餌	雄	3	64,500 ±30,400	—	13,700 ±2,200	0.513 ±0.060	—	1.98 ±0.22	2.23 ±0.39	
イヌ	10mg/kg (経口)	絶食	雄	4	137 ±144	1.3 ±0.50	363 ±310	6.38 ±4.13	6.9 ±6.2	—	—
		絶食	雌	4	126 ±55	1.0 ±0	427 ±111	4.35 ±0.48	10.5 ±3.7	—	—
	100mg/kg (経口)	絶食	雄	1	788 <sup>*3</sup>	2.00 <sup>*3</sup>	3,630 <sup>*3</sup>	2.47 <sup>*3</sup>	—	—	—
		絶食	雌	1	1,100 <sup>*3</sup>	1.00 <sup>*3</sup>	5,050 <sup>*3</sup>	1.58 <sup>*3</sup>	—	—	—
	200mg/kg (経口)	絶食	雄	1	834 <sup>*3</sup>	4.00 <sup>*3</sup>	5,620 <sup>*3</sup>	2.32 <sup>*3</sup>	—	—	—
		絶食	雌	1	880 <sup>*3</sup>	1.00 <sup>*3</sup>	2,810 <sup>*3</sup>	1.73 <sup>*3</sup>	—	—	—
	4mg/kg (静脈内)	絶食	雄	4	1,220 ±140	—	2,120 ±330	1.16 ±0.12	—	4.53 ±0.52	1.92 ±0.26
		絶食	雌	4	1,120 ±400	—	1,690 ±330	1.04 ±0.21	—	5.76 ±2.21	2.43 ±0.48

算術平均±標準偏差、BA：バイオアベイラビリティ、—算出せず、\*1：各測定時点の例数、\*2：4mg/kg 静脈内投与群の AUC<sub>∞</sub>の平均値に対する各経口投与群の用量で補正した AUC<sub>∞</sub>の平均値の割合、\*3：個別値、\*4：10mg/kg 群（摂餌とされた n=1 を含む）として算出、\*5：n=3、\*6：30mg/kg 静脈内投与群の AUC<sub>∞</sub>の平均値に対する各経口投与群の用量で補正した AUC<sub>∞</sub>の平均値の割合

## 2) 反復投与

雌雄ラットに摂餌下で本薬 30、100 及び 300mg/kg QD を 13 週間反復経口投与し、本薬及び M37 の血漿中濃度が検討された（下表）。なお 300mg/kg 投与群の雌性ラットについては、毒性発現のため投与 8 日目以降は投与量が 175mg/kg に減量された。

本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> に概ね用量比例性が認められた。本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub>) は雄と比較して雌で高値を示した。また、反復投与時の AUC<sub>0-24h</sub> の M37/未変化体比は 0.24~0.75 であり、100mg/kg 以上の用量では雌と比較して雄で高値を示した。ラットにおいて、本薬の PK に性差が認められた理由について、本薬の代謝にはシトクロム P450（以下、「CYP」）3A が関与すること（「(3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）、及びラットにおいて CYP3A2 活性が雌と比較して雄で高値であることが報告されていること（J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 972-7）を考慮すると、ラットにおける CYP 分子種の性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、13 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>t</sub> <sup>*1</sup> (ng·h/mL)		t <sub>1/2</sub> (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	30	546	1,557	0.5	1.0	1,458	4,565	0.93	1.6
	100	627	3,050	2.0	1.0	3,660	14,652	2.0	2.9
	300	989	5,263	4.0	2.0	10,249	43,331	3.1	2.7
79	30	618	1,413	0.5	0.5	2,480	19,712	3.0	—
	100	666	1,923	1.0	1.0	5,506	20,661	4.6	2.1
	300 <sup>*2</sup>	1,847	3,970	1.0	8.0	21,732	51,549	2.8	—

3 例/測定時点、—：算出せず、\*1：1 日目については AUC<sub>∞</sub>、79 日目については AUC<sub>0-24h</sub>、\*2：雌については、投与 8 日目以降、300mg/kg から 175mg/kg に減量

雌雄イヌに摂餌下で本薬 30、80 及び 220mg/kg QD を 13 週間反復経口投与し、本薬及び



M37 の血漿中濃度が検討された (下表)。なお、80mg/kg 及び 220mg/kg 投与群については、毒性発現のため投与 42 日目以降は投与量が、それぞれ 60mg/kg 及び 120mg/kg に減量された。いずれの測定日においても、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  に概ね用量依存的な増加が認められた。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  に明らかな性差は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n		$C_{max}$ (ng/mL)		$t_{max}$ (h)		$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	30	3	3	147±135	136±67.3	1.0±0	1.0±0	263±244	261±173
	80	6	6	617±689	536±626	1.7±1.2	1.3±0.61	1,585±1,519	2,111±2,496
	220	6	6	536±250	438±142	1.3±0.52	1.1±0.49	1,295±478	917±182
38	30	3	3	87.2±26.7	271±167	0.8±0.29	3.2±4.2	310±290	524±272
	80	5	6	245±67.9	1,189±624	1.0±0	1.3±0.61	1,056±668	5,797±4,706
	220	4	5	2,144±2,404	998±523	4.0±2.8	2.8±3.0	17,647±20,921	5,036±4,567
79	30	3	3	151±135	451±404	1.0±0	2.0±0	377±335	1,682±1,786
	60*1	5	6	1,115±935	842±885	2.6±3.1	1.2±0.68	3,415±3,251	2,212±1,915
	120*2	5	6	1,859±2,176	1,044±718	2.8±3.0	2.4±2.8	12,195±15,165	6,621±7,810

算術平均±標準偏差、\*1: 投与 42 日目以降、80mg/kg から 60mg/kg に減量、\*2: 投与 42 日目以降、220mg/kg から 120mg/kg に減量

### 3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。P-糖タンパク (以下、「P-gp」) 阻害薬であるベラパミル (100µmol/L) 存在下において、本薬 10µmol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{appA \rightarrow B}$ 」) 及び側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{appB \rightarrow A}$ 」) は、それぞれ  $46.1 \times 10^{-6}$  及び  $4.33 \times 10^{-6}$  cm/sec であった。中透過性の薬剤であるアテノロール (10µmol/L) 及び高透過性の薬剤であるプロプラノロール (10µmol/L) のベラパミル (100µmol/L) 存在下における  $P_{appA \rightarrow B}$  は、それぞれ  $0.916 \times 10^{-6}$  及び  $50.3 \times 10^{-6}$  cm/sec であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

## (2) 分布

### 1) 組織分布

雄性有色ラットに  $^{14}C$  標識した本薬 (以下、「 $^{14}C$  標識体」) 10mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。

放射能は、経口投与後速やかに広範な組織に分布し、血漿を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示した。投与 1 時間後において、放射能濃度は、腎臓 (皮質、髄質外部及び髄質内部) でそれぞれ 2.65、2.53 及び 1.37µg Eq./g)、肝臓 (5.76µg Eq./g)、小腸壁 (45.1µg Eq./g)、食道壁 (2.00µg Eq./g)、膀胱壁 (5.22µg Eq./g) 等の排泄器官、及び副腎 (2.89µg Eq./g) で高値を示したが、眼及び一部の中枢神経系組織 (脳及び脊髄) では低値を示した。副腎、食道壁、腎臓、肝臓、小腸壁、胃壁及び膀胱壁を除く組織における放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して低く、各測定時点における放射能の分布パターンは概ね同様であった。投与 72 時間後においても、大部分の組織で放射能が測定可能であったが、投与 168 時間後においては、腎臓、肝臓、副腎、膵臓、脾臓、有色皮膚等の組織でわずかに定量下限 (0.033µg Eq./g) を上回ったのを除き、大部分の組織で定量下限未満となった。有色及び白色皮膚で放射能に顕著な差異は認められず ( $C_{max}$  はそれぞれ 0.635 及び 0.462µg Eq./g)、その他の有色組織 (髄膜、ブドウ膜及び眼) においても顕著に高い放射能は認められなかった、と申請者は説明している。

### 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と、本薬\*1 又は本薬の代謝物\*2 (①M23、②M25、

③M34 及び④M37) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び本薬の代謝物の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、検討された本薬の濃度範囲で、それぞれ 99.3~99.4、98.8~99.3、97.4 及び 97.2~97.4% であった。また、代謝物の血漿タンパク結合率はマウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、検討された本薬の代謝物濃度範囲で、①M23 ではそれぞれ 96.7~97.2、92.2~94.4、90.4~92.0 及び 92.3~93.8%、②M25 ではそれぞれ 74.8~75.8、84.1~84.5、72.0~72.4 及び 74.5~75.1%、③M34 ではそれぞれ 85.8~86.6、79.6~81.2、74.4~75.9 及び 77.1~79.7%、並びに④M37 ではそれぞれ 97.5~97.7、97.8~98.2、92.0 及び 91.0~92.0% であった。なお、代謝物の血漿タンパク結合率に種差が認められた理由については不明である、と申請者は説明している。

\*1 : マウス及びラットにおいては 500 及び 1,500ng/mL、イヌにおいては 100 及び 500ng/mL、ヒトにおいては 50、100、150、500 及び 1,000ng/mL

\*2 : 100 及び 500ng/mL

ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」) 及び  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク (以下、「AGP」) と、<sup>14</sup>C 標識体 (150ng/mL) 又は本薬の代謝物 (M23、M25、M34 及び M37 (それぞれ 100ng/mL)) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬又は本薬の代謝物と HSA 及び AGP との結合が検討された。4.3% HSA 溶液中及び 4.3% HSA/0.07% AGP 溶液中における本薬のタンパク結合率は、それぞれ 96.4 及び 96.6% であった一方、0.05、0.10 及び 0.20% AGP 溶液中における本薬のタンパク結合率は、それぞれ 24.3、58.1 及び 75.9% であり、本薬は血漿中において主に HSA と結合し、AGP とも結合することが示された。また、いずれの代謝物も本薬と同様に、血漿中において主に HSA と結合し、AGP とも結合することが示された。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬\*を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。血液/血漿中放射能濃度比は、マウス及びヒトにおいて濃度によらず概ね一定であり、検討された本薬の濃度範囲で、それぞれ 0.56~0.63 及び 0.74~0.82 であった一方で、ラットにおいては、本薬 500 及び 1,500ng/mL でそれぞれ 0.60 及び 0.89、イヌにおいては本薬 100 及び 500ng/mL でそれぞれ 0.65 及び 0.54 であり、濃度依存性が認められた。本薬の血球移行性に種差が認められた理由については不明である、と申請者は説明している。

\* : マウス及びラットにおいては 500 及び 1,500ng/mL、イヌにおいては 100 及び 500ng/mL、ヒトにおいては 100、150、500 及び 1,000ng/mL

雌雄ラット及び雄性イヌにそれぞれ <sup>14</sup>C 標識体 10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、放射能の血液/血漿中濃度比が検討された。血液/血漿中濃度比は、雄性及び雌性ラットにおいて、1 時間後にはそれぞれ 0.76 及び 0.74 であったが、時間経過に伴い増加し、48 時間後にはそれぞれ 1.44 及び 1.00 であった。一方で、雄性イヌにおいては、血液/血漿中濃度比は、投与 1~48 時間後において 0.66~0.71 の範囲内であった。

### 3) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠動物を用いた本薬の組織分布試験は実施されていない。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、母動物に対する本薬の毒性に起因しないと考えられる胎児への毒性として、右胸心、食道背方大動脈弓、動脈幹遺残及び右側大動脈弓が認められたこと (「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照) から、本薬又は本薬の代謝物の胎盤通過性及び胎児移行性が示唆された、と申請者は説明している。

### (3) 代謝

## 1) *in vitro* 代謝

<sup>14</sup>C 標識体 3 $\mu$ mol/L をラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームと 10 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソームでは、それぞれ 90、21、51 及び 66% が代謝された。主代謝物として M37、M38 (ピペリジン環の一酸化体)、M39 (ピペリジン環の一酸化体)、M40 (ピペリジン環の一酸化体)、M41 (ピペリジン環の二脱水素体) 及び M25 が検出された。

<sup>14</sup>C 標識体 3 $\mu$ mol/L をラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝細胞と 60 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝細胞では、それぞれ 87、98、72 及び 70% が代謝された。主代謝物として M25、M37、M38、M39、M40 及び M41 に加え M26 (グルタチオン抱合体)、M27 (エポキシ化体のグルタチオン抱合体)、M34、M35 (フェニル基の水酸化体) 及び M21 (M35 の硫酸抱合体) が検出された。肝細胞において、M34 が特異的に認められ、肝ミクロソームと比較して多くの M25 の生成が認められたことから、これらの代謝物生成反応に細胞質に局在する酵素が関与している可能性が示唆された。ヒトの *in vitro* 代謝系で認められた代謝物は、いずれも他の動物種にも認められ、ヒト特異的な代謝物はなかった。また、ヒト肝細胞への <sup>14</sup>C 標識体処理により認められた代謝物は、<sup>14</sup>C 標識体を 140mg の用量で単回経口投与したときのヒト血漿中代謝物(「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 海外第 I 相試験」の項参照) と類似していた。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。これらの検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A4/5 が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

- 本薬 5 $\mu$ mol/L を遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と 15 分間インキュベートした結果、本薬は CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 発現系においてのみ代謝され、本薬のそれぞれ 97、94 及び 88% が代謝された。
- 本薬 3 $\mu$ mol/L を、CYP1A、2B6、2C8、2D6、2C9、2C19 及び 3A 阻害剤の存在下でヒト肝ミクロソームと 45 分間インキュベートした結果、CYP3A 阻害剤 (ケトコナゾール) により本薬の代謝は 96% 阻害された。一方、その他の CYP 分子種の阻害剤は本薬の代謝に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

## 2) *in vivo* 代謝

胆管カニューレ未施術雌雄ラット及びイヌ、並びに胆管カニューレ挿入施術後のラットに、それぞれ <sup>14</sup>C 標識体 10 及び 30、並びに 10mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- 胆管カニューレ未施術ラットにおいて、主な血漿中代謝物は、M5 (二酸素付加体のグルクロン酸及びシステイン抱合体、雄及び雌で C<sub>max</sub> がそれぞれ 59.7 及び 31.0ng Eq./mL、以下、同様)、M15 (二酸素付加体のグルクロン酸抱合体、200 及び 153ng Eq./mL) 及び M37 (154 及び 150ng Eq./mL) であった。また、イヌにおいて、主な血漿中代謝物は、M21 (412ng Eq./mL)、M31 (アクリロイル基のエチレンのグルタチオン抱合体由来代謝物)、M34、M35 (M31、M34 及び M35 併せて 1214ng Eq./mL) 及び M37 (429ng Eq./mL) であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットにおいて、胆汁中の主要代謝物は M21 (投与放射能の約 8%) であった。
- 胆管カニューレ未施術ラットにおいて、糞中の主要代謝物は M35 (M34 を含む) 及び M17 (M34 のフェニル基の水酸化体、M16 及び M18 を含む) であり、雄性ラットにおいてそれぞれ投与放射能の 14 及び 12%、雌性ラットにおいてそれぞれ 16 及び 8% であった。イヌにおいて、糞中の主要代謝物は、M35、M17 及び M21 であり、それぞれ投与放射能の 16.7、8.16、及び 6.49% であった。

- ラット及びイヌのいずれにおいても、尿中に未変化体及び代謝物はほとんど検出されなかった。
- 未変化体の糞中排泄率は、ラット及びイヌではそれぞれ約 2 及び 2.7%であった。

#### (4) 排泄

以下の検討結果に基づき、胆汁中排泄が本薬の主要な排泄経路であると考えられる、と申請者は説明している。

- 雌雄ラットに、 $^{14}\text{C}$  標識体 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 96 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 1.54 及び 90.6%、雌でそれぞれ 1.75 及び 89.1%であった。なお、未変化体は糞中から約 2%が検出され、尿中からは検出されなかった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに、 $^{14}\text{C}$  標識体 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 24 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 1.15、48 及び 47%であった。なお、胆汁中に未変化体は検出されなかった。
- 雄性イヌに、 $^{14}\text{C}$  標識体 30mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 3.26 及び 87.5%であった。なお、未変化体は糞中から 2.7%が検出され、尿中からはほとんど検出されなかった。

本薬の乳汁中排泄を検討する試験は実施されていないものの、本薬が広範な組織に分布し、log P 値が 3.97 であり、乳汁移行の予測モデル（Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 643-52）に基づくと乳汁中の脂肪滴に分配することが考えられることから、本薬が乳汁中に排泄される可能性は否定できない、と申請者は説明している。

#### (5) 薬物動態学的相互作用

##### 1) 酵素阻害

本薬 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ 、M23 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 、M25 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 、M34 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$  又は M37 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$  存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6（M23、M25 及び M34 のみ）、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、以下の検討が行われた。

- 本薬は CYP2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 9.6、24、12、13、25 及び 20~24 $\mu\text{mol/L}$  であった（ $\text{K}_i$  値：4.8、12、6、6.5、12.5 及び 10~12）。本薬は、検討された最高濃度において、CYP1A2 及び 2E1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、CYP3A に対して、時間依存的な阻害作用を示さなかった。
- M23 は CYP2B6、2C8、2D6 及び 3A に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 51、79、2.8 及び 57~76 $\mu\text{mol/L}$  であった（ $\text{K}_i$  値：25.5、39.5、1.4 及び 28.5~38 $\mu\text{mol/L}$ ）。本薬は、検討された最高濃度において、CYP1A2、2A6、2C9、2C19 及び 2E1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- M25 は CYP2C8 に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 78 $\mu\text{mol/L}$  であった（ $\text{K}_i$  値：39 $\mu\text{mol/L}$ ）。本薬は、検討された最高濃度において、CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- M34 は CYP2C8、2C9 及び 3A に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 35、26~29 及び 7.6~76 $\mu\text{mol/L}$  であった（ $\text{K}_i$  値：17.5、13~14.5 及び 3.8~38 $\mu\text{mol/L}$ ）。本薬は、検討された最高濃度において、CYP1A2、2A6、2B6、2C19、2D6 及び 2E1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。



- M37 は CYP2B6、2C8、2C9 及び 2D6 に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 17、33、58 及 76µmol/L であった (K<sub>i</sub> 値 : 8.5、16.5、29 及び 38µmol/L)。本薬は、検討された最高濃度において、CYP1A2、2C19、2E1 及び 3A の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

申請者は、CLL 及び SLL (以下、「CLL/SLL」) 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の本薬、M23、M25、M34 及び M37 の C<sub>max</sub> はそれぞれ 0.132µg/mL (0.300µmol/L)、0.0537µg/mL (0.139µmol/L)、0.151µg/mL (0.319µmol/L)、0.302µg/mL (0.659µmol/L) 及び 0.122µg/mL (0.257µmol/L) と推定されること\*を考慮すると、臨床使用時において、検討された CYP 分子種の本薬及び代謝物による阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と説明している。

\* : 海外第 I b/II 相試験 (PCYC-1102-CA 試験) のコホート 1 及び 4 (「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I b/II 相試験」の項参照) における本薬反復投与時の本薬及び M37 の C<sub>max</sub> はそれぞれ 132 及び 122ng/mL であったこと、造血器腫瘍患者を対象に本薬 420mg QD を反復経口投与し、ヒト血漿中主要代謝物が検討され、投与 8 日目において、本薬、M23、M25、M34 及び M37 は総本薬関連物質の AUC に対してそれぞれ 10.6、3.03、11.3、23.3 及び 14.1% であったこと等から推定された。

## 2) 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬又は M37 (0.5、2.5 及び 10µmol/L) を 3 日間処置し、CYP 分子種の mRNA (1A2、2B6 及び 3A4) 及び酵素活性 (1A2、2B6 及び 3A) が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種についても、本薬又は M37 処置による酵素活性の上昇は認められなかったものの、本薬処置による CYP1A2 mRNA の本薬濃度非依存的な増加並びに M37 処置による CYP2B6 及び 3A4 mRNA の M37 濃度非依存的な増加が認められた。

申請者は、CLL/SLL 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の本薬及び M37 の C<sub>max</sub> はそれぞれ 0.132µg/mL (0.300µmol/L) 及び 0.122µg/mL (0.257µmol/L) であること\*、並びに mRNA の増加及び酵素活性の上昇に一貫した傾向が認められなかったことを考慮すると、検討された CYP 分子種の本薬及び M37 による誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と説明している。

\* : 海外第 I b/II 相試験 (PCYC-1102-CA 試験) のコホート 1 及び 4 (「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I b/II 相試験」の項参照) における本薬反復投与時の本薬及び M37 の C<sub>max</sub> はそれぞれ 132 及び 122ng/mL であった。

## 3) トランスポーター

以下の検討結果に基づき、M23、M34 及び M37 は P-gp の基質であり、本薬及び M25 は P-gp の基質ではないことが示された、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株 (以下、「MDR1-MDCK 細胞株」) を用いて、本薬又は M37 (10µmol/L) における P-gp を介した本薬及び M37 の輸送が検討された。その結果、本薬及び M37 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤非存在下ではそれぞれ 0.542 及び 53.3 であり、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン 10µmol/L) 存在下ではそれぞれ 0.342 及び 0.883 であった。
- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株 (以下、「MDR1-LLC-PK1 細胞株」) を用いて、M23 (1.13µmol/L)、M34 (1µmol/L) 又は M25 (1µmol/L) における P-gp を介した M23、M34 及び M25 の輸送が検討された。その結果、M23、M34 及び M25 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤非存在下ではそれぞれ 1.30、18.1 及び 0.83 であり、P-gp 阻害剤 (GF120918 5µmol/L) 存在下ではそれぞれ 0.46、1.08 及び 0.89 であった。

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1、1B3 又は 2B1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬又は M37 (0.2、1 及び 5µmol/L) の OATP1B1、

1B3 又は 2B1 を介した本薬及び M37 の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、本薬及び M37 の細胞内への取込み活性はトランスポーター非発現細胞株と同程度であり、また、OATP1B1、1B3 及び 2B1 阻害剤（リファンピシン 25 $\mu\text{mol/L}$ ）によって阻害されなかったことから、本薬及び M37 は OATP1B1、1B3 又は 2B1 の基質とならない、と申請者は説明している。

また、以下の検討結果に基づき、臨床使用時において、本薬及び本薬の代謝物による P-gp、乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 及び 3、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2、並びに OATP1B1 及び 1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- CLL/SLL 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の本薬、M23、M25、M34 及び M37 の  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 0.132 $\mu\text{g/mL}$  (0.300 $\mu\text{mol/L}$ )、0.0537 $\mu\text{g/mL}$  (0.139 $\mu\text{mol/L}$ )、0.151 $\mu\text{g/mL}$  (0.319 $\mu\text{mol/L}$ )、0.302 $\mu\text{g/mL}$  (0.659 $\mu\text{mol/L}$ ) 及び 0.122 $\mu\text{g/mL}$  (0.257 $\mu\text{mol/L}$ ) と推定された。
- MDR1-MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介したロペラミドの輸送に対する本薬及び M37 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 基質の輸送に対する阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 4.88 $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、M37 は検討された最高濃度においても、P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、MDR1-LLC-PK1 細胞株を用いて、1%BSA 存在下で、P-gp を介した  $^3\text{H}$  標識したジゴキシンの輸送に対する M23 (0.1~11.3 $\mu\text{mol/L}$ )、M25 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ) 及び M34 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、M23、M25 及び M34 は検討された最高濃度においても、P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- BCRP を発現させた反転膜小胞を用いて、1%BSA 存在下で、BCRP を介した  $^3\text{H}$  標識したエストロン-3-硫酸の輸送に対する本薬、M23、M25、M34 及び M37 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M23、M34 及び M37 は BCRP 基質の輸送に対する阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 0.99、40.6、74.4 及び 90.1 $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、M25 は検討された最高濃度においても、BCRP に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP を介した各トランスポーター基質\*の輸送に対する本薬、M23、M25、M34 及び M37 (OATP1B1 及び 1B3 に対してそれぞれ 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$  及び 0.03~10 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M34 及び M37 は、OATP1B1 の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 26.4、47.9 及び 36.6 $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、M23 及び M25 は検討された最高濃度においても、OATP1B1 に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、本薬、M23、M25、M34 及び M37 は検討された最高濃度においても、OATP1B3 に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OCT2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（以下、「CHO 細胞株」）を用いて、1%BSA 存在下で、OCT2 を介した  $^{14}\text{C}$  標識したメトホルミンの輸送に対する本薬、M23、M25、M34 及び M37 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M23、M34 及び M37 は、OCT2 の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 3.92、0.95、84.8 及び 12.6 $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、M25 は検討された最高濃度においても、OCT2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1 を発現させた CHO 細胞株又は OAT3 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、1%BSA 存在下で、OAT を介した各トランスポーター基質\*の輸送に対する本薬、M23、M25、M34 及び M37 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M25 は、OAT3 の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 48.4 及び 56.4 $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、M23、M34 及び M37 は検討された最高濃度



においても、OAT3 に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、本薬、M23、M25、M34 及び M37 は検討された最高濃度においても、OAT1 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

\*：各トランスポーターの基質として、OATP1B1 及び 1B3 に対しては <sup>3</sup>H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド、OAT1 に対しては <sup>3</sup>H 標識した p-アミノ馬尿酸、OAT3 に対しては <sup>3</sup>H 標識したエストロン-3-硫酸が用いられた。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れ可能と判断した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

*in vivo* 試験において、溶媒を特記した試験を除き、本薬は、0.5%メチルセルロース、0.1%ラウリル硫酸ナトリウム（以下、「SDS」）水溶液に懸濁して投与された。

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 単回投与毒性試験

##### 1) マウス単回経口投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

マウス（CD-1、雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロース、0.4%ポリオキシエチレンヒマシ油、0.1%SDS）、500、1,000 及び 2,000mg/kg が単回経口投与された。試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

500 及び 1,000mg/kg の群では、粗毛、2,000mg/kg 群では、自発運動の低下、眼瞼下垂、体温低下及び努力性呼吸が認められた。

以上より、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

##### 2) ラット単回経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロース、0.4%ポリオキシエチレンヒマシ油、0.1%SDS）、400、1,000 及び 2,000mg/kg が単回経口投与された。

1,000mg/kg 群の雌 1/5 例並びに 2,000mg/kg 群の雄 2/5 例及び雌 1/5 例に死亡が認められた。

1,000mg/kg 以上の群では、体重増加の抑制、2,000mg/kg 群では、軟便等の糞便異常、分泌物又は排泄物による体表の変色、削瘦、冷感、赤色の眼脂、ラッセル音を伴う呼吸異常、皮膚弛緩、脱毛及び耳の腫張が認められた。

以上より、概略の致死量は雄で 2,000mg/kg、雌で 1,000mg/kg と判断された。

##### 3) ラット単回静脈内投与毒性試験（参考資料、非GLP試験）

ラット（SD、雌 1~6 例/群）に本薬 0（溶媒対照：20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）、50、100 及び 150mg/kg が単回急速静脈内投与、並びに 100mg/kg が 30 及び 60 分間単回持続静脈内投与された。

100mg/kg 以上の急速静脈内投与群では、投与後 10 分以内で全例に死亡が認められた。持続静脈内投与群では本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

生存例では自発運動の低下、運動失調及び粗毛が認められた。

以上より、概略の致死量は急速静脈内投与で 100mg/kg、持続静脈内投与で 100mg/kg 超と判断された。

##### 4) イヌ単回経口及び単回皮下投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 2 例/群）に本薬 100 及び 200mg/kg が漸増法により単回経口投与された。雌雄各 1 例については、100mg/kg の経口投与前に、10mg/kg 単回経口投与の後、10、20 及び 40mg/kg が漸増法により単回皮下投与された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

10mg/kg 以上の皮下投与時に掻痒行動及び総白血球数の増加、40mg/kg 皮下投与時に身悶え、苦悶、投与部位の自咬、運動失調及び自発運動の低下、100mg/kg 以上の経口投与時に運動失調又は自発運動の低下、200mg/kg 経口投与時に眼球不動が認められた。

以上より、概略の致死量は経口投与で 200mg/kg 超、皮下投与で 40mg/kg 超と判断された。

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) ラット 2 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、12、36 及び 120mg/kg QD が 2 週間反復経口投与された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

12mg/kg QD 以上の群では、膵臓の腺房萎縮、脾臓のリンパ球枯渇及び盲腸の急性炎症、36mg/kg QD 以上の群では、精巣重量の減少、120mg/kg QD 群では、脾臓重量の減少及び甲状腺重量の増加が認められた。

12mg/kg QD 群で認められた膵臓の腺房萎縮、脾臓のリンパ球枯渇及び盲腸の急性炎症については、軽微な変化であることから、毒性学的意義は低い変化であると判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 12mg/kg QD と判断された。

### 2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10~15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照 : 0.5%メチルセルロース、0.4%ポリオキシエチレンヒマシ油、0.1%SDS)、2.5、40、150 及び 300mg/kg QD が 4 週間反復経口投与された。0、150 及び 300mg/kg QD 各群の雌雄各 5 例/群では投与終了後に 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

300mg/kg QD 群の 1/15 例に、一般状態悪化による死亡が認められた。

40mg/kg QD 以上の群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の増加、及び下顎リンパ節の過形成、150mg/kg QD 以上の群では、鼻周囲に乾燥した赤色物質、口周囲に湿潤した透明物質、軟便、泌尿器又は肛門周囲に湿潤、乾燥した黄色又は褐色物質、ヘモグロビン (以下、「Hb」)、ヘマトクリット (以下、「Ht」)、平均赤血球容積 (以下、「MCV」)、平均赤血球血色素量 (以下、「MCH」)、リンパ球数、アルブミン及び総タンパクの減少、網状赤血球数、好中球、単球数及び肝臓重量の増加、下顎リンパ節の腫大、脾臓のリンパ球枯渇、胸腺の単細胞壊死、前胃の扁平上皮過形成、粘膜下浮腫、粘膜炎症及び粘膜潰瘍、皮膚の表皮壊死、表皮表層の滲出液、真皮膿瘍、急性及び亜急性炎症、並びに肝臓の限局性又は多巣性肝細胞壊死、300mg/kg QD 群では、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、グロブリン及び胸腺重量の減少、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められた。

これらの変化は、4 週間の回復期間終了後、回復性が認められた。

下顎リンパ節のリンパ球過形成については、軽度な変化であり他試験において認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、無毒性量は 40mg/kg QD と判断された。

### 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 15~20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 300mg/kg QD が反復経口投与された。13 週間投与される予定であったが、300mg/kg QD 群の雌で体重減少が認められたため、投与 8 日目以降は、雌のみ投与量が 175mg/kg QD (以下、「300/175mg/kg QD 群」) に減量され、他投与群と同様に 13 週間まで投与が継続された。0、100、300/175 及び 300mg/kg QD 群の雌雄各 5 例/群では投与終了後に 42 日間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

300/175mg/kg QD 群の 1/20 例、及び 300mg/kg QD 群の 7/20 例に死亡又は一般状態悪化による切迫屠殺が認められた。死亡例では、リンパ球枯渇、腸管の急性炎症及び潰瘍が認められた。

30mg/kg QD 以上の群では、顔面の痂皮形成、鼻周囲の赤色物質、膵臓の腺房萎縮及び下垂体の細胞質空胞化が認められた。なお、申請者は、30mg/kg QD 群におけるこれらの変化について、発現が一過性であること又は軽微から軽度な変化であること等から、毒性学的意義の低い変化であると説明している。また、100mg/kg QD 以上の群では、顔面発赤、軟便、泌尿器又は肛門周囲に黄色又は褐色物質、前肢に赤色物質、リンパ球数、グロブリン、アルブミン、総タンパク、総ビリルビン、グルコース、子宮重量、骨皮質及び骨梁の減少、好中球数、単球数、網状赤血球数、赤血球分布幅（以下、「RDW」）及び ALT の増加、並びに脾臓のリンパ球枯渇、300/175 及び 300mg/kg QD 群では、削瘦、一部閉眼、口に透明又は赤色物質、体表に脱毛又は痂皮形成、皮膚弛緩、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、下顎リンパ節及び腋窩リンパ節のリンパ球枯渇、腸の急性炎症、トリグリセリド、MCV、MCH、平均赤血球血色素濃度（以下、「MCHC」）及びカルシウムの減少、白血球数、大型非染色球数、ヘモグロビン分布容積（以下、「HDW」）、尿素窒素及びリンの増加、胸腺の小型化、腸間膜リンパ節及び胸腺のリンパ球枯渇、前胃の潰瘍、浮腫及び扁平上皮過形成進行に伴う扁平上皮の萎縮、並びに腸の潰瘍が認められた。これらの変化は、42 日間の回復期間終了後、回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 30mg/kg QD と判断された。なお、30mg/kg QD における AUC<sub>last</sub>（雄 2,480ng・h/mL、雌 19,712ng・h/mL）は、臨床曝露量\*の 6.5 及び 51 倍であった。

\*：国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101 試験）において、CLL/SLL 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の、投与 8 日目の AUC<sub>last</sub> は 383ng・h/mL であった。

#### 4) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロース、0.4%ポリオキシエチレンヒマシ油、0.1%SDS）、1.5、24 及び 150mg/kg QD が 28 又は 29 日間反復経口投与された。

0 及び 150mg/kg QD 群の雌雄各 2 例/群では投与終了後に 29 日間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

24mg/kg QD 以上の群で、好酸球数の減少及び腎臓の梗塞、150mg/kg QD 群では、軟便等の糞便異常、摂餌量減少を伴う体重増加抑制、前部角膜実質上皮の角膜ジストロフィー及び混濁、リンパ球数、好塩基球数、血清アルブミン、総タンパク及びアルブミン/グロブリン（以下、「A/G」）比の減少、腸の炎症性変化、白血球数、好中球数及び単球数の増加並びに回腸の絨毛萎縮が認められた。

これらの変化について、4 週間の回復期間終了後、前部角膜実質上皮の角膜ジストロフィー及び混濁、並びに A/G 比の減少を除き、回復性が認められた。また、回復期間中に、150mg/kg QD 群で、回腸に急性炎症が認められた。

申請者は、上記の試験で認められた腎臓の梗塞について、以下の理由等から、本薬との関連がない、偶発的な変化である旨を説明している。

- 腎臓の梗塞が認められた 24mg/kg QD 群の雌 1/3 例及び 150mg/kg QD 群の雌 2/3 例について、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査から腎機能障害を示唆する変化が認められなかったこと。
- イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験において、腎臓の梗塞は認められておらず、再現性が得られていないこと。

以上より、無毒性量は 24mg/kg QD と判断された。

## 5) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 3～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、30、80 及び 220mg/kg QD が反復経口投与された。13 週間投与される予定であったが、80 及び 220mg/kg QD 群の雄で自発運動の低下等の一般状態の悪化、切迫屠殺例が認められたため、投与 42 日目以降は、投与量がそれぞれ 60（以下、「80/60mg/kg QD 群」）及び 120mg/kg QD（以下、「220/120mg/kg QD 群」）に減量され、他投与群と同様に 13 週間まで投与が継続された。なお、80/60mg/kg QD 群の雄 1 例、220/120mg/kg QD 群の雄 3 例及び雌 1 例について、試験期間中に 1～12 日間の休薬期間があった。0、80/60 及び 220/120mg/kg QD 群の雌雄各 2～3 例/群では、投与終了後 91 日間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

80/60mg/kg QD 群の雄 1/6 例、及び 220/120mg/kg QD 群の雄 1/6 例が一般状態悪化のため切迫屠殺された。

80/60mg/kg QD 以上の群では、削瘦、体温低下、軟便等の糞便異常、嘔吐、皮膚弛緩、歯茎の赤色又は退色、摂餌量の減少を伴う体重増加の抑制、MCHC、アルブミン及び A/G 比の減少、RR 間隔及び QT 間隔の延長を伴う心拍数の減少、RDW、HDW 及びグロブリンの増加、十二指腸の腺拡張、並びに腸管パイエル板のリンパ球枯渇、220/120mg/kg QD 群では、自発運動の低下、歯茎に隆起した赤色又は白色部分、振戦、間代性痙攣、硬直性の筋緊張、赤血球数、Hb、Ht、リンパ球数及びグルコースの減少、好中球数、単球数及び血小板数の増加、顔面腫張、鼻又は口周囲の赤色物質、角膜ジストロフィー及び角膜変性、急性炎症像を伴った盲腸及び回腸の赤色化域、並びに胃の平滑筋変性が認められた。

これらの変化について、91 日間の回復期間終了後、角膜ジストロフィー及び角膜変性を除き、回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 30mg/kg QD と判断された。なお、30mg/kg QD における  $AUC_{last}$ （雄 377ng・h/mL、雌 1,683ng・h/mL）は、臨床曝露量\*の 1.0 及び 4.4 倍であった。

\*：国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101 試験）において、CLL/SLL 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の、投与 8 日目の  $AUC_{last}$  は 383ng・h/mL であった。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験（以下、「Ames 試験」）、CHO 細胞株を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験が実施された。Ames 試験において本薬の遺伝毒性は認められなかった。微粉化した本薬を用いた染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性が認められたが、マウス小核試験において小核誘発は認められなかったことから、染色体異常は陰性と判断された。

以上より、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。

### (4) がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。なお、申請者は、臨床試験で二次性悪性腫瘍が認められていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 6) 二次性悪性腫瘍」の項参照）から、CB6F1/rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 カ月間がん原性試験を実施し、本薬のがん原性を評価する予定である旨を説明している。

### (5) 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、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は実施されていない。なお、申請者は、以下の旨を説明している。

- ・ ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、①ラットでは、精巣及び子宮重量の減少が認められたものの、関連した病理組織学的変化が認められていないこと、並びに②イヌでは雌雄生殖器の器官重量の変化



及び病理組織学的変化が認められていないことから、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低い。

- 本薬の胎盤通過性及び胎児移行性に関する試験は実施されていないものの、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児に奇形が認められていることから、本薬又は本薬の代謝物の胎盤通過性及び胎児移行性が示唆された。

#### 1) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、40 及び 80mg/kg QD が妊娠 6～17 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、80mg/kg QD 群では、体重増加の抑制及び妊娠時における子宮重量の減少が認められた。

胚・胎児への影響として、40mg/kg QD 以上の群では、平均胎児体重の減少、80mg/kg QD 群では、早期吸収胚の増加に関連した全吸収胚、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少、右胸心、食道背方大動脈弓、動脈幹遺残、右側大動脈弓及び骨格変異が認められた。

申請者は、母動物で認められた体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少について、胚・胎児における平均胎児体重及び生存胎児数の減少に起因する変化である旨を説明している。

また、申請者は、胚・胎児で認められた右胸心、食道背方大動脈弓、動脈幹遺残及び右側大動脈弓について、以下の理由から、臨床使用において、ヒトで心血管系の奇形が発現する可能性は低い旨を説明している。

- BTK について、中隔形成や弁の発生に関与する報告がなく、催奇形性が認められなかった 40mg/kg QD 群における妊娠 17 日の  $C_{max}$  (1,310ng/mL) 及び  $AUC_{0-24h}$  (5,348ng·h/mL) は、臨床曝露量\*の 16.8 及び 14.0 倍の安全域があること。
- 本薬が BTK の他に阻害作用を示す HER4 (Nature 1995; 378: 390-4)、BMX (Mol Cell Biol 2001; 21: 4647-55) 及び HER2 (Recent Prog Horm Res 2004; 59: 1-12) について、心血管系の形成に関与する可能性が報告されていることから、副次的薬理作用に関連した変化である可能性も考えられるが、これらキナーゼに対する本薬の  $IC_{50}$  値が、BTK に対する本薬の  $IC_{50}$  値と比較して、それぞれ 1.6、2.8 及び 55 倍であること (「(i) < 提出された資料の概略 > (1) 1) 各種キナーゼに対する阻害作用」の項参照)。

以上より、無毒性量は母動物に対し 80mg/kg QD、胚・胎児発生に対し 10mg/kg QD と判断された。なお、10mg/kg QD における妊娠 17 日の  $AUC_{0-24h}$  (1,278ng·h/mL) は、臨床曝露量\*の 3.3 倍であった。

\*: 国内第 I 相試験 (PCI-32765-JPN-101 試験) において、CLL/SLL 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の、投与 8 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、それぞれ 78ng/mL 及び 383ng·h/mL であった。

#### (6) その他の毒性試験

##### 1) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 2～3 例/群) に、懸濁液投与群として本薬 0 (溶媒対照)、4、12 及び 40mg/kg QD、溶液投与群として 100mg/kg QD (溶媒: 28%ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン) が反復経口投与され、毒性試験における本薬の投与液の性状について検討された。2 週間投与される予定であったが、100mg/kg QD 群で運動失調等の一般状態の悪化が認められたため、投与 8 日目以降は、投与量が 60mg/kg QD (以下、「100/60mg/kg QD 群」) に減量され、他投与群と同様に 2 週間まで投与が継続された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡は認められなかった。

懸濁液投与群において、4mg/kg QD 以上の群では、肝臓重量の増加を伴う肝細胞のグリコーゲン増加、12mg/kg QD 以上の群では、軟便が認められたものの、全て軽微な変化であったことから毒性学的意義の低い変化であると判断された。

溶液投与群では、運動失調、糞便異常、眼球の不動及び摂餌量の減少、並びに白血球数、

好中球数及び ALT の増加が認められた。

以上より、懸濁液投与群の無毒性量は 40mg/kg QD と判断された。また、溶液投与群では、100/60mg/kg QD 群での忍容性が認められなかった。

## 2) 3T3NRU 光毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

BALB/c 3T3 線維芽細胞を用いて、本薬 2.73～70.00µg/mL における光毒性が検討された。その結果、本薬処理により光毒性は認められなかった。

## 3) 免疫毒性試験

### ①ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における免疫毒性評価

ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における、本薬 0 (溶媒対照)、30 及び 300/175mg/kg QD 群 (「(2) 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照) の血液を用いて、イムノフェノタイピングを実施した。

30mg/kg QD 以上の群では、B 細胞の絶対数減少、300/175mg/kg QD 群では、B 細胞比率の減少に伴う T 細胞比率及びナチュラルキラー細胞比率の増加が認められた。

これらの変化について、本試験で認められたリンパ節及び脾臓のリンパ球枯渇に関連した変化であると判断された。

### ②免疫毒性追加試験

ラット (SD、雌各 12～20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 及び 100mg/kg QD が 28～33 日間反復経口投与された。0 及び 100mg/kg QD 群の 8 例/群では、28 日間の反復経口投与終了後、28 日間の回復期間が設定され、回復性が検討された。また、ラット (SD、雌 5 例) に陽性対照としてシクロホスファミド水和物 25mg/kg QD が 4 日間反復腹腔内投与された。

T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 及び血清 Ig 濃度については、keyhole limpet hemocyanin (以下、「KLH」) 抗原に対する免疫応答により評価された。

10mg/kg QD 以上の群では、血清 IgM 濃度の減少、好中球数及び顆粒球系細胞：赤芽球系細胞 (M : E) 比の増加、抗 KLH IgM 及び IgG 反応の抑制、並びに異型細胞の出現、100mg/kg QD 群では、白血球数、骨髄リンパ球数及び血清 IgG 濃度の減少、T 細胞及び B 細胞の減少を主とした総リンパ球数の減少、並びに脾臓におけるリンパ球枯渇が認められた。

これらの変化について、28 日間の回復期間終了後、回復性が認められた。回復期間終了後、下顎リンパ節の重量増加に関連した形質細胞増加及びリンパ濾胞過形成が認められた。申請者は、これらの所見について、本薬が免疫系に及ぼす影響の回復性が反映されたものである旨を説明している。

以上より、本薬は可逆性の免疫抑制を示すと判断された。

## 4) 不純物の安全性評価

本薬の原薬及び製剤に含有される不純物のうち、不純物A\*<sup>\*1</sup>、不純物B\*<sup>\*2</sup>、不純物C\*<sup>\*3</sup>、不純物D\*<sup>\*4</sup>及び不純物E\*<sup>\*5</sup>については、安全性確認の閾値を超えて原薬又は製剤に含まれることが確認された。

\*1：不純物A\*

\*2：不純物B\*

\*3：不純物C\*

\*4：不純物D\*

\*新薬情報提供時に置換



\*5：不純物E'

### ①不純物に関する一般毒性

不純物A' について、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（「(2) 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）の最大投与量 300mg/kg QD 群において、ヒト 1 日最大投与量以上の 不純物A' が含まれる原薬（不純物A' 含有量：2.09%）を投与し、不純物A' に起因する毒性所見は認められなかった。以上より、不純物A' の安全性は確認されたものと判断された。

不純物B'、不純物C'、不純物D' 及び 不純物E' について、不純物B'、不純物C'、不純物D' 及び 不純物E' を含有する（以下、「不純物添加」）原薬\*及び含有しない（以下、「不純物非添加」）原薬を用いて、ラット 28 日間反復経口投与毒性試験を実施した結果、不純物添加原薬投与群と不純物非添加原薬投与群で毒性プロファイルに差異は認められなかった。以上より、不純物B'、不純物C'、不純物D' 及び 不純物E' の安全性は確認されたものと判断された。

\*：不純物B'（3.30%）、不純物C'（0.90%）、不純物D'（0.95%）、不純物E'（1.29%）を含む原薬

### ②不純物に関する遺伝毒性

不純物A'、不純物B'、不純物C'、不純物D' 及び 不純物E' について、以下の検討結果から、遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

- 不純物A'、不純物B'、不純物C'、不純物D' 及び 不純物E' について、Ames 試験が実施され、変異原性は認められていないこと。
- 不純物A' を 0.1%含有する原薬を用いたマウス小核試験において、不純物A' のヒト 1 日最大投与量（          mg）を超える投与量で、小核誘発は認められていないこと。
- 不純物添加原薬を用いたマウス小核試験において、小核誘発は認められていないこと。

不純物A'、不純物B'、不純物C'、不純物D' 及び 不純物E' を除く、本薬に混在する可能性が高い不純物について、Deductive estimation of risk from existing knowledge (DEREK) Nexus (v.          ) を用いた *in silico* 構造活性相関 ((Q) SAR) 解析が実施された。当該推定結果から変異原性と関連する警告構造を有する可能性が考えられた 不純物F' \*<sup>1</sup> 及び 不純物G' \*<sup>2</sup> について、Ames 試験が実施され、いずれも変異原性は認められなかった。

以上より、不純物F' 及び 不純物G' について、遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

\*1：不純物F'

\*2：不純物G'

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

### 角膜ジストロフィーについて

イヌを用いた 4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験において認められた角膜ジストロフィー及び角膜変性について、回復性が認められていないことから、ヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点を考慮すると、本薬の臨床使用において角膜ジストロフィー及び角膜変性が発現する可能性は低いと考える。

- キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討されたキナーゼ（「(i) <提出された資料の概略> (1) 1) 各種キナーゼに対する阻害作用」の項参照）のうち、EGFR

阻害剤及び抗 HER2 抗体は角膜の血管新生を阻害することが報告されている (Curr Eye Res 2011; 36: 1005-13、Am J Ophthalmol 2009; 147: 703-8)。一方、①EGFR 及び HER2 の IC<sub>50</sub> 値に対する、臨床用量の本薬 420mg QD 反復経口投与時の血漿中非結合形の本薬濃度が、それぞれ 0.83 及び 0.30 倍であること、並びに②ラットを用いた検討において、血漿中本薬濃度に対する眼局所の本薬濃度が 0.10~0.38 倍であることから、眼局所において、本薬が EGFR 及び HER2 のリン酸化を阻害する可能性は低いと考えられること。

- 実施中のイヌを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験において、角膜ジストロフィー及び角膜変性は認められていないこと。
- 角膜ジストロフィー及び角膜変性が認められなかった最大投与量 80/60mg/kg QD 群における C<sub>max</sub> (雄 1,115ng/mL、雌 842ng/mL) 及び AUC<sub>last</sub> (雄 3,414ng・h/mL、雌 2,211ng・h/mL) は、臨床曝露量\*のそれぞれ 14.3 及び 10.8 倍、並びに 8.9 及び 5.8 倍であり、安全域があること。

\*：国内第 I 相試験 (PCI-32765-JPN-101 試験) において、CLL/SLL 患者に本薬 420mg QD を反復経口投与した際の、投与 8 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は、それぞれ 78ng/mL 及び 383ng・h/mL であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

イブルチニブ (以下、「本薬」) のカプセル剤 (社製 40、140 及び 200mg 並びに社製 140mg) を用いて、薬物動態 (以下、「PK」) 等が検討された (下表)。社製カプセル剤 140mg と比較して、社製カプセル剤 140mg は、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムが添加され、結晶セルロースが から に増量されている。なお、市販予定製剤は社により製造され、臨床試験に用いられた社製カプセル剤 140mg と同一の処方である。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
社製カプセル剤 (40、140及び200mg)	海外第 I 相試験 (PCYC-04753試験及び PCI-32765CLL1002試験)、海外第 I b/II 相試験 (PCYC-1102-CA 試験*)
社製カプセル剤 (140mg)	国内第 I 相試験 (PCI-32765-JPN-101 試験)、海外第 I 相試験 (PCYC-04753試験、PCI-32765CLL1001試験、PCI-32765CLL1006試験、PCI-32765CLL1010試験及び PCI-32765CLL1011試験)、海外第 I b/II 相試験 (PCYC-1102-CA 試験*)、海外第 III 相試験 (PCYC-1112-CA 試験)

\*：本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討したコホート 6 では、社製カプセル剤 140mg を使用。

##### (1) 定量法

ヒト血漿、尿及び血液における本薬及び主要な代謝物\*である M37 (ジヒドロジオール体)、並びにヒト血漿中の <sup>13</sup>C<sub>6</sub> で標識した本薬 (以下、「<sup>13</sup>C<sub>6</sub> 標識本薬」) の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は下表のとおりであった。

\*：非臨床試験において本薬血漿中濃度を超えることが示唆されている (「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収」の項参照)。

各臨床試験で使用された分析法の定量下限値

サンプル	測定対象	定量下限値 (ng/mL)	試験名
血漿	本薬	0.5	PCI-32675-JPN-101試験、PCYC-1102-CA試験（コホート6）、PCYC-1112-CA試験、PCI-32765CLL1001試験、PCI-32765CLL1011試験
		0.1	PCI-32765CLL1002試験、PCI-32765CLL1004試験、PCI-32765CLL1006試験、PCI-32765CLL1010試験
		0.05	PCYC-04753試験、PCYC-1102-CA試験（コホート1～5）
	M37	0.5	PCI-32675-JPN-101試験、PCYC-1102-CA試験（コホート6）、PCYC-1112-CA試験、PCI-32765CLL1001試験、PCI-32765CLL1011試験
		0.1	PCYC-04753試験、PCYC-1102-CA試験（コホート1～5）、PCI-32765CLL1002試験、PCI-32765CLL1004試験、PCI-32765CLL1010試験、PCI-32765CLL1006試験
<sup>13</sup> C <sub>6</sub> 標識本薬	2*	PCI-32765CLL1011試験	
尿	本薬	0.2	PCI-32765CLL1002試験、PCI-32765CLL1004試験
		0.1	PCI-32765CLL1006試験
	M37	0.25	PCI-32765CLL1006試験
		0.2	PCI-32765CLL1002試験、PCI-32765CLL1004試験
血液	本薬	0.1	PCI-32765CLL1004試験
	M37	0.1	PCI-32765CLL1004試験

\* : pg/mL

**(2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響****1) 海外第I相試験 (5.3.1.1.1 : PCI-32765CLL1011 試験<2013年7月~8月>)**

健康成人8例を対象に、本薬の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）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560mgを空腹時（一晚絶食後の本薬投与、本薬投与後4時間絶食）又は食事30分前に単回経口投与し、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>標識本薬100μgを経口投与2時間後に単回静脈内投与することとされた。

その結果、本薬を空腹時投与及び食事30分前投与したときのAUC<sub>last</sub>（幾何平均値）は、それぞれ264及び588ng・h/mLであり、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>標識本薬を静脈内投与したときのAUC<sub>last</sub>（幾何平均値）はそれぞれ9,134及び7,726ng・h/mLであった。本薬を空腹時投与及び食事30分前投与したときのAUC<sub>last</sub>に基づく絶対的BAはそれぞれ2.9及び7.6%であり、空腹時投与と比較して食事30分前投与では2.6倍増加した。

**2) 海外第I b/II相試験 (5.3.5.2.1 : PCYC-1102-CA 試験<2010年5月~2012年12月>)**

慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）及び小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）（以下、「CLL/SLL」）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。本試験はコホート1~6から構成され、コホート6（CLL患者16例）においては、本薬のPKに及ぼす食事の影響を検討することを目的とした2群クロスオーバー試験が実施された。コホート6では、28日間を1サイクルとして、本薬420mgを1日1回（以下、「QD」）、食事の2時間以上後又は食事の30分以上前に経口投与（以下、「modified fasting 投与」）することとされ、第1群では、第1サイクルの第8及び15日目のみ、本薬420mg QDを、それぞれ空腹時（一晚絶食後の本薬投与、本薬投与後4時間絶食）及び高脂肪食（総カロリー約1,000kcal、うち脂質約500kcal）摂取30分後に投与することとされ、第2群では、第1サイクルの第8及び15日目のみ、本薬420mg QDを、それぞれ高脂肪食摂取30分後及び空腹時に投与することとされた。

本薬のt<sub>max</sub>の中央値は空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で遅延し、また空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕はそれぞれ2.24〔1.62, 3.09〕及び1.65〔1.23, 2.19〕であった（下表）。

空腹時又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

投与条件	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)
空腹時	15 <sup>*2</sup>	51.7±46.7	1.9 (1.0, 4.1)	11.3±9.6 <sup>*3</sup>	485±249 <sup>*4</sup>	455±265
高脂肪食摂取後	16	120±95.4	3.9 (1.1, 6.0)	4.5±0.76 <sup>*5</sup>	864±402 <sup>*6</sup>	750±436

平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：PKパラメータが得られなかった例（n=1）を除外、\*3：n=9、\*4：n=14、\*5：n=4、\*6：n=13

### 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.3 : PCI-32765CLL1001 試験<2013年1月~6月>)

健康成人52例を対象に、本薬のPKに及ぼす食事の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。本試験は420mg群及び840mg群から構成され、420mg群（健康成人44例）では、4期クロスオーバー試験として、本薬420mgを①空腹時（10時間以上絶食後の本薬投与、本薬投与後4時間絶食）、②高脂肪食（総カロリー約800~1,000kcal、うち脂質約500~600kcal）摂取30分後、③30分前、又は④2時間後単回経口投与することとされた。840mg群（健康成人8例）では、本薬840mgを高脂肪食摂取30分後に単回経口投与することとされた。

本薬を空腹時、食前又は食後投与した際のPKパラメータは下表のとおりであった。本薬のPKに及ぼす食事の影響を上記①~④の投与条件別に検討した結果、空腹時投与に対する高脂肪食摂取30分後投与における本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比〔90%CI〕はそれぞれ3.15〔2.72, 3.65〕及び1.86〔1.69, 2.04〕であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食摂取30分前投与における本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比〔90%CI〕はそれぞれ2.63〔2.27, 3.05〕及び1.62〔1.48, 1.78〕であり、空腹時投与に対する高脂肪食摂取2時間後投与における本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比〔90%CI〕はそれぞれ3.85〔3.32, 4.47〕及び1.78〔1.62, 1.95〕であった。

空腹時、食前又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

投与条件	投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)
空腹時	420	43 <sup>*2</sup>	38.5±25.8	1.5 (1.0, 8.0)	9.7±3.2 <sup>*3</sup>	236±133	289±163
高脂肪食摂取30分後		43 <sup>*2</sup>	109±52.6	4.0 (2.0, 6.0)	4.8±1.4 <sup>*4</sup>	535±224 <sup>*5</sup>	514±237 <sup>*4</sup>
高脂肪食摂取30分前		43 <sup>*2</sup>	99.2±62.9	1.5 (1.0, 4.0)	9.0±3.3 <sup>*6</sup>	412±193	457±213
高脂肪食摂取2時間後		43 <sup>*2</sup>	147±100	3.0 (1.0, 6.0)	5.2±1.9 <sup>*7</sup>	611±301 <sup>*8</sup>	521±301
高脂肪食摂取30分後	840	8	190±86.2	4.0 (3.0, 6.0)	5.0±1.5	896±327	905±329

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：PKパラメータが得られなかった例（n=1）を除外、\*3：n=27、\*4：n=42、\*5：n=38、\*6：n=36、\*7：n=39、\*8：n=30

#### <審査の概略>

##### (1) 食事の影響について

申請者は、空腹時投与と比較して、食後投与により血漿中本薬のC<sub>max</sub>及びAUCが高値を示した理由について、以下のように説明している。

本薬単独投与時と比較して、グレープフルーツジュース併用投与時の本薬のAUC<sub>inf</sub>は2.1倍であったことから、腸管のシトクロムP450（以下、「CYP」）3Aによる代謝が、本薬の初回通過効果に寄与することが示唆されている（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 3) グレープフルーツジュースとの薬物相互作用試験」の項参照）。食事摂取による腸管血流の増加に伴う、腸細胞から腸間膜静脈及び門脈系への本薬の拡散の増加、及び腸細胞における本薬の滞留時間の減少により、CYP3Aを介した本薬の初回通過効果が低下した結果、空腹時投与と比較して、食後投与により血漿中本薬のC<sub>max</sub>及びAUCが高値を示したと考える。

機構は、空腹時投与と比較して、食後投与により本薬の曝露量が上昇すること（「<提出された資料の概略> (2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響」の項参照）、並びに完全な絶食状



態及び満腹状態を避ける目的で、海外第Ⅲ相試験（PCYC-1112-CA試験、以下、「1112試験」）を含む複数の本薬の臨床試験において、本薬のmodified fasting投与が設定されていたことから、本薬の用法・用量に食事条件を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点を考慮すると、本薬の用法・用量に食事条件を設定する必要はないと考える。

- 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（PCYC-1102-CA試験、以下、「1102試験」）における本薬反復投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は、本薬のmodified fasting投与が設定されたコホート1及び4ではそれぞれ $132 \pm 129 \text{ ng/mL}$ 及び $682 \pm 508 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、また高脂肪食摂取後の本薬投与時にはそれぞれ $120 \pm 95.4 \text{ ng/mL}$ 及び $864 \pm 402 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり（「<提出された資料の概略>（2）海外第Ⅰb/Ⅱ相試験」及び「(ii) <提出された資料の概略>（3）海外第Ⅰb/Ⅱ相試験」の項参照）、本薬のmodified fasting投与と食後投与では、本薬の曝露量に明らかな差異は生じないと考えられたこと。
- 母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析の結果から、modified fasting投与時及び食後投与時における本薬のBAは同程度であると考えられたこと（「(ii) <提出された資料の概略>（8）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
- 1112試験において、本薬のmodified fasting投与の規定を遵守した患者には、空腹時（一晚絶食後の本薬投与、本薬投与後4時間絶食）に本薬が投与された例が含まれる可能性はあるが、本薬投与前後の摂食時間等の摂食に関する情報は、本試験では収集されなかったことから、本薬が空腹時に投与された例の有無については不明である。食後投与と比較して本薬の空腹時投与の曝露量は低下する（<提出された資料の概略>（2）本薬のPKに及ぼす食事の影響」の項参照）ことから、1112試験において空腹時に本薬が投与され、本薬の有効性が減弱した例が含まれた可能性はあると考える。しかしながら、本薬の用法がQD投与であることから、間欠的に本薬が空腹時投与された場合においても、本薬の有効性等に臨床的な意義のある影響が生じる可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、本薬の空腹時投与が継続された場合に、本薬の有効性が減弱する可能性があるとの上記の申請者の検討結果を含め、本薬のPKに及ぼす食事の影響については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## （2）本薬のPKに及ぼす消化管内pHの影響について

機構は、本薬の溶解性はpHの上昇に伴い低下することから、プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の投与等に伴う消化管内pHの上昇が、本薬のPKに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点を踏まえると、低胃酸状態、PPIの投与等に伴う消化管内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。

- 1112試験において、制酸薬併用例及び非併用例の定常状態のAUCはそれぞれ509及び433 $\text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ と推定され、明らかな差異は認められなかったこと。
- 1112試験において、PPI等の胃内pHを上昇させる薬剤の併用例（本薬群91例）と非併用例（本薬群104例）との間で、本薬の有効性及び安全性に明らかな差異は認められなかったこと。
- PPK解析の結果から、制酸薬の併用の有無は本薬のクリアランス及びBAに対する有意な共変量として選択されなかったこと（「(ii) <提出された資料の概略>（8）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。

なお、制酸薬と本薬との併用投与により本薬の0次吸収持続時間（以下、「D1」）が61%

延長することが推定されたこと等を踏まえ、PPI との併用が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬物相互作用試験を計画中である、と申請者は説明している。

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、PPI との併用が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬物相互作用試験については結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール（以下、「KCZ」）、リファンピシン（以下、「RIF」）、又はグレープフルーツジュースとの併用投与時について検討された。

### (1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1-1 : PCI-32675-JPN-101 試験<2012 年 9 月～実施中 [データカットオフ : ■年 ■月 ■日] >)

再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者15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、①コホート1では本薬140mgを単回経口投与後に72～168時間休薬し、本薬280mgを単回経口投与後に72～168時間休薬し、本薬420mg QDを経口投与、②コホート2では本薬560mg QDを経口投与、③CLL/SLLコホートでは本薬420mg QDを経口投与することとし、血漿中本薬及びM37濃度が検討された（下表）。本薬及びM37のC<sub>max</sub>及びAUCは、概ね用量比例性を示した。本薬のトラフ濃度は投与開始2日目以降において概ね一定であったことから、投与開始8日目には、血漿中本薬濃度は定常状態に到達しており、本薬及びM37の蓄積比はともに1.6未満であった。また、本薬の曝露量は成熟B細胞性腫瘍（CLL7例、SLL4例、マントル細胞リンパ腫2例、濾胞性リンパ腫1例、その他1例）のサブタイプに係わらず、同様であった、と申請者は説明している。

本薬及びM37のPKパラメータ

測定日	投与量 (mg)	測定対象	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
1 日 目	140	本薬	3	42.53 ±23.74	2.0 (2.0, 4.0)	203.6 ±128.6	211.4 ±124.6	3.90 ±1.67	4,284 ±2,178	824 ±429
		M37	3	47.07 ±3.88	4.0 (2.0, 4.0)	412.8 ±79.27	452.9 ±93.6	6.56 ±1.43	—	—
	280	本薬	3	68.47 ±14.09	1.8 (1.0, 2.0)	339.2 ±72.4	354.2 ±76.4	5.64 ±1.50	6,535 ±1,740	816 ±176
		M37	3	74.00 ±30.26	1.8 (1.0, 2.0)	584.0 ±274.0	633.5 ±278.2	6.93 ±1.92	—	—
	420	本薬	9	87.33 ±62.15	2.0 (1.0, 4.0)	381.7 ±265.3	455.4 ±295.9 <sup>*3</sup>	6.99 ±3.34 <sup>*3</sup>	14,116 ±10,818 <sup>*3</sup>	1,333 ±971 <sup>*3</sup>
		M37	9	106.3 ±81.1	2.9 (1.1, 4.0)	893.1 ±736.8	989.5 ±849.7	6.92 <sup>*4</sup> ±1.21	—	—
	560	本薬	6	94.57 ±65.43	1.5 (1.0, 3.9)	419.1 ±238.7	229.5、 693.7 <sup>*2</sup>	7.35、 5.33 <sup>*2</sup>	25,882、 6,205 <sup>*2</sup>	2,440、 807 <sup>*2</sup>
		M37	6	102.7 ±43.8	1.5 (1.0, 3.9)	853.5 ±488.5	1,115.2 ±671.4	7.70 <sup>*5</sup> ±2.63	—	—
8 日 目	420	本薬	8 <sup>*7</sup>	77.50 ±58.11	2.0 (1.0, 4.0)	383.2 ±189.6	465.6 ±189.3 <sup>*3</sup>	4.60 ±1.86 <sup>*3</sup>	6,123 ±2,446 <sup>*3</sup>	1,106 ±627 <sup>*3</sup>
		M37	8 <sup>*7</sup>	81.48 ±50.72	3.0 (1.0, 4.0)	652.8 ±355.2	711.0 ±368.1	6.91 ±2.11	—	—
	560	本薬	6	105.47 ±68.60	2.0 (1.0, 4.0)	639.0 ±476.2	518.7、 635.9 <sup>*2</sup>	6.39、 4.23 <sup>*2</sup>	1,080、 5,369 <sup>*2</sup>	9,946、 881 <sup>*2</sup>
		M37	6	112.5 ±41.6	3.9 (2.0, 6.1)	1,097.5 ±478.3	1,150.4 ±546.3	6.65 <sup>*6</sup> ±1.20	—	—



算術平均値±標準偏差、次の①～③に該当する場合は AUC<sub>inf</sub>、t<sub>1/2</sub>、CL/F 及び Vd/F の集計から除外：① AUC<sub>inf</sub>算出における補外率が 20%以上、②みかけの最終相における消失速度定数（以下、「λ<sub>z</sub>」）の算出に 3 時点以上の濃度データが使用できなかった、③λ<sub>z</sub> の算出において補正決定係数が 0.9 未満であった、－：算出せず、\*1：中央値（範囲）、\*2：個別値、\*3：n=6、\*4：n=8、\*5：n=4、\*6：n=5、\*7：有害事象の発現により本薬が減量された 1 例を除外

### (2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.2 : PCYC-04753 試験<2009 年 2 月～2012 年 7 月>)

再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者66例（PK解析対象47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、①35日間を1サイクルとして、本薬1.25、2.5、5、8.3又は12.5mg/kg QDを28日間経口投与後、7日間休薬、又は②35日間を1サイクルとして、本薬560mg QDを経口投与することとされ、血漿中本薬及びM37濃度が検討された。単回投与時における本薬及びM37のPKパラメータは下表のとおりであった。

曝露量が偶発的に高値を示したと考えられる2.5mg/kgを除いて、検討された用量範囲において、本薬のC<sub>max</sub>及びAUCは概ね用量比例性を示した、と申請者は説明している。

単回投与時における本薬及びM37のPKパラメータ

用量	投与量*3 (mg)	n	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
1.25mg/kg	80 (40, 160)	7	本薬	36.0±30.5	126±105
			M37	33.8±20.7	258±145
2.5mg/kg	200 (40, 320)	9*2	本薬	90.4±82.9	451±395
			M37	45.8±22.5	475±193
5mg/kg	460 (280, 600)	6	本薬	86.1±117	372±398
			M37	60.7±39.4	571±285
8.3mg/kg	600 (440, 880)	7*2	本薬	109±63.5	547±422
			M37	158±75.1	1,402±711
12.5mg/kg	1,000 (840, 1,400)	7	本薬	383±274	1,445±869
			M37	278±135	2,259±1,015
560mg	560	9	本薬	156±141	780±558*1
			M37	122±67.9	1,314±783*1

算術平均値±標準偏差、AUC<sub>0-24h</sub>、\*1：n=8、\*2：PKパラメータが得られなかった例（n=1）を除外、\*3：中央値（範囲）

### (3) 海外第 I b/II 相試験 (5.3.3.2.3 : PCYC-1102-CA 試験<2010 年 5 月～2012 年 12 月>)

CLL/SLL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。本試験はコホート1～6から構成され、コホート1～5（CLL/SLL患者116例）では、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。コホート1及び3は再発又は難治性の患者、コホート2及び5は65歳以上の未治療の患者、並びにコホート4は再発又は難治性の高リスクの患者（プリンアナログ製剤又はベンダムスチン塩酸塩と抗体医薬品との併用レジメンを開始後24カ月以内に増悪した、又は奏効しなかった患者）を対象とし、用法・用量は、28日間を1サイクルとして、本薬420（コホート1、2及び4）又は840mg（コホート3及び5）QDを経口投与することとし、血漿中本薬及びM37濃度が検討された（下表）。

本薬及びM37のC<sub>max</sub>及びAUCは概ね用量比例性を示した。420及び840mg QD投与時のAUC<sub>0-24h</sub>の比（M37/本薬）はそれぞれ2.5及び1.7で、反復投与により影響されなかった。420mg QD投与及び840mg QD投与時のAUCに基づいた本薬の蓄積率はそれぞれ1.6及び1.1であり、420mg QD投与時と比較して840mg QD投与時では蓄積がほとんど認められなかった。当該差異について、申請者は個体間変動が大きかったことに起因すると説明している。

本薬及びM37のPKパラメータ

測定日	用量 (mg)	n	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)	蓄積率
1日目	420	77 <sup>*13</sup>	本薬	113 ±125	2.0 (0.5, 24.0)	585 ±488 <sup>*4</sup>	5.93 ±2.28 <sup>*3</sup>	10,837 ±14,742	1,221 ±1,436	—
			M37	104 ±81.6	2.0 (0.5, 24.0)	964 ±535	7.32 ±1.62 <sup>*10</sup>	—	—	—
	840	37 <sup>*13</sup>	本薬	218 ±168	2.0 (0.6, 4.2)	1,177 ±1,004 <sup>*5</sup>	7.17 ±3.34 <sup>*7</sup>	10,587 ±12,143	1,177 ±868	—
			M37	140 ±84.2	2.0 (1.0, 5.9)	1,371 ±812	6.58 ±1.73 <sup>*11</sup>	—	—	—
8日目	420	73	本薬	137 ±118	2.0 (0.5, 7.0)	732 ±521 <sup>*6</sup>	7.17 ±3.34 <sup>*8</sup>	—	—	1.60 ±1.04 <sup>*2</sup>
			M37	124 ±78.9	2.0 (0.9, 7.0)	1,317 ±763	8.47 ±3.77 <sup>*12</sup>	—	—	1.54 ±0.94 <sup>*2</sup>
	840	36	本薬	210 ±186	2.0 (0.5, 4.0)	1,202 ±879	7.30 ±2.73 <sup>*9</sup>	—	—	1.13 ±0.62 <sup>*3</sup>
			M37	166 ±69.2	2.0 (1.0, 4.1)	1,659 ±897	10.5 ±5.59 <sup>*9</sup>	—	—	1.41 ±0.98 <sup>*3</sup>

算術平均値±標準偏差、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=68、\*3：n=35、\*4：n=76、\*5：n=27、\*6：n=71、\*7：n=15、\*8：n=30、\*9：n=25、\*10：n=45、\*11：n=18、\*12：n=42、\*13：PKパラメータが得られなかった例（n=1）を除外、—：該当せず

(4) 海外第I相試験 (5.3.3.1.2 : PCI-32765CLL1004 試験<2012年8月~9月>)

健康成人6例を対象に、本薬の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。<sup>14</sup>C標識した本薬（以下、「<sup>14</sup>C標識体」）140mgを絶食下で単回経口投与し、血液、血漿、尿及び糞中放射能並びに本薬及びM37濃度が検討された。

血漿及び血液中の本薬、M37及び放射能のPKパラメータは下表のとおりであった。血液及び血漿中のいずれにおいても、本薬及びM37濃度の合算値は総放射能濃度の10%未満であった。総放射能の血液/血漿濃度比に明確な時間依存性は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬、M37及び放射能のPKパラメータ

測定対象	測定試料	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	t <sub>last</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
本薬	血液	33.9 ±19.1	0.52 (0.50, 1.50)	17.34 ±3.26	52.0 ±32.9	59.6 ±31.6	3.33 ±0.98
	血漿	37.1 ±22.4	0.52 (0.50, 1.50)	17.34 ±3.26	61.5 ±39.2	70.5 ±37.8	3.14 ±0.81
M37	血液	49.6 ±9.34	0.78 (0.50, 1.50)	56.01 ±12.39	280 ±55.0	283 ±54.7	8.45 ±0.84
	血漿	43.5 ±9.09	0.78 (0.50, 1.50)	56.01 ±12.39	257 ±61.5	259 ±60.7	8.37 ±0.88
放射能	血液	480 ±72.5 <sup>*2</sup>	0.78 (0.50, 1.50)	11.34 ±6.89	1,932 ±1,054 <sup>*3</sup>	6,173 ±7,076 <sup>*3</sup>	25.79 ±35.93
	血漿	634 ±87.9 <sup>*2</sup>	0.77 (0.50, 1.50)	72.03 ±0.03	6,821 ±908 <sup>*3</sup>	10,107 ±2,123 <sup>*3</sup>	47.25 ±11.60

算術平均値±標準偏差、n=6、\*1：中央値（範囲）、\*2：ng·Eq./mL、\*3：ng·Eq.·h/mL

投与7日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%、以下、同様）はそれぞれ7.8及び80.6%であり、本薬の未変化体の尿及び糞中への排泄はいずれもわずかであったことから、本薬は主に代謝により消失し、未変化体の消失における腎排泄の寄与は小さい、と申請者は説明している。

(5) 薬物相互作用試験

1) RIF との薬物相互作用試験 (5.3.3.1.4 : PCI-32765CLL1010 試験<2012年12月~2013年1月>)

健康成人 18 例を対象に、本薬及び M37 の PK に及ぼす RIF（強い CYP3A 誘導剤）の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（下表）。用法・用量は、本薬 560mg を第 1 及び 11 日目に単回経口投与するとともに、RIF 600mg QD を第 4～13 日目に経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対する RIF 併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.079 [0.055, 0.116] 及び 0.104 [0.074, 0.147] であった。以上より、強い CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量が減少することが示されたことから、強い CYP3A 誘導剤との併用に対する注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

本薬単独又は RIF 併用投与時における本薬の PK パラメータ

	本薬単独	RIF併用	RIF併用/本薬単独 幾何平均値の比 [90%CI]
n	18	17	
$C_{max}$ (ng/mL)	42.1±30.4	3.38±2.62	0.079 [0.055, 0.116]
$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	335±229	38.0±36.5	0.104 [0.074, 0.147]

算術平均値±標準偏差

## 2) KCZ との薬物相互作用試験 (5.3.3.1.1 : PCI-32765CLL1002 試験<2012 年 6 月～8 月>)

健康成人 18 例を対象に、本薬及び M37 の PK に及ぼす KCZ（強い CYP3A 阻害剤）の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（下表）。用法・用量は、本薬 1 回 120mg を第 1 日目、及び本薬 1 回 40mg を第 7 日目に経口投与するとともに、KCZ 1 回 400mg QD を第 4～9 日目に経口投与することとされた。なお、KCZ との併用時の本薬投与量については、KCZ との併用により本薬の曝露量が大きく増大する可能性が考えられたことから、本試験の実施当時に利用可能だった製剤のうち最小含量の 40mg カプセル剤を使用し、40mg と設定された。

その結果、本薬単独投与時に対する KCZ 併用投与時の用量補正した本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 28.5 [24.0, 34.0] 及び 23.9 [19.0, 30.1] であった。以上より、強い CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、強い CYP3A 阻害剤と本薬を併用する場合には、本薬の用量を 140mg に減量又は 7 日以下の投与中断を考慮する必要がある、と申請者は説明している。

本薬単独又は KCZ 併用投与時における本薬の PK パラメータ

	本薬単独	KCZ併用	KCZ併用/本薬単独 幾何平均値の比 [90%CI] *
例数	18	18	
$C_{max}$ (ng/mL)	11.8±6.67	108±44.3	28.5 [24.0, 34.0]
$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	71.4±45.1	533±199	23.9 [19.0, 30.1]

算術平均値±標準偏差、\*：用量補正して算出

## 3) グレープフルーツジュースとの薬物相互作用試験 (5.3.1.1.1 : PCI-32765CLL1011 試験<2013 年 1 月～6 月>)

健康成人 8 例を対象に、本薬及び M37 の PK に及ぼすグレープフルーツジュースの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（下表）。用法・用量は、①砂糖水\*240mL 摂取 30 分後、本薬 560mg を単回経口投与し、30 分後に食事摂取、又は②グレープフルーツジュース 240mL を本薬投与前夜及び 30 分前に摂取し、本薬 140mg を単回経口投与し、30 分後に食事摂取することとし、①及び②それぞれ本薬投与 2 時間後に、 $^{13}C_6$  標識本薬 100µg を単回静脈内投与した。

その結果、本薬単独投与時に対するグレープフルーツジュース併用投与時の用量補正した本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 3.60 [2.69, 4.83] 及び 2.10 [1.82, 2.43] であった。またグレープフルーツジュース摂取条件では、CL/F 及び  $t_{1/2}$  が

1/2に減少した。<sup>13</sup>C<sub>6</sub>標識本薬を単回静脈内投与時のCLはグレープフルーツジュースの併用及び非併用間で差はなかった。以上より、グレープフルーツジュースの併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、本薬とグレープフルーツジュースの併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

\*: 食事の摂取が本薬のPKに及ぼす影響を考慮して(「(i) <提出された資料の概略> (2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響」の項参照)、グレープフルーツジュースによるカロリー摂取と揃えるために規定された。

本薬単独又はグレープフルーツジュース併用投与時における本薬のPKパラメータ

	本薬単独	グレープフルーツジュース併用	グレープフルーツジュース併用/本薬単独 幾何平均値の比 [90%CI] *
n	8	8	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	128±45.6	125±67.5	3.60 [2.69, 4.83]
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	606±160	325±103	2.10 [1.82, 2.43]

算術平均値±標準偏差、\*: 用量補正して算出

#### (6) 肝機能障害患者を対象とした海外第I相試験 (5.3.3.3-1: PCI-32765CLL1006試験<2013年1月~11月>)

健康成人6例、並びに肝機能障害患者24例(軽度(Child-Pugh A)、中等度(Child-Pugh B)及び重度(Child-Pugh C)がそれぞれ6、10及び8例)を対象に、本薬140mgを空腹時に単回経口投与し、本薬のPKに及ぼす肝機能障害の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。

健康成人と比較して軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における本薬のC<sub>max</sub>はそれぞれ5.2、8.8及び7.0倍高値を示し、本薬のAUC<sub>last</sub>はそれぞれ2.7、8.2及び9.8倍高値を示した(下表)。本薬投与前の血漿を用いて、血漿タンパク非結合率を検討した結果、血漿タンパク非結合率は肝機能が正常な患者において3.3%であったのに対して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者において、それぞれ3.0、3.8及び4.8%であり、血漿タンパク非結合形の本薬のAUC<sub>last</sub>はそれぞれ健康成人と比較して、それぞれ4.1、9.8及び13.0倍増加すると推定された。また、本薬の代謝物であるM37の血漿中濃度を検討した結果、本薬の未変化体に対するM37のAUC<sub>last</sub>の比は、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ4.3、2.9、0.79及び0.71であり、肝機能障害の重症度に伴って減少した。

肝機能障害患者における本薬のPKパラメータ

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	
健康成人	6	8.66±8.29	1.5 (1.0, 6.0)	9.4±2.7	66.7±33.7	68.8±33.3	
肝機能 障害の 重症度	軽度	6	46.7±36.2	1.3 (1.0, 3.0)	8.8±2.0	273±338 <sup>*2</sup>	299±372 <sup>*2</sup>
	中等度	10	67.2±37.8	1.5 (0.5, 4.0)	10.6±4.0	558±235	562±236
	重度	8	56.7±37.8	1.3 (0.5, 36)	10.2±2.7	620±162	624±162

算術平均値±標準偏差、\*1: 中央値(範囲)、\*2: n=5

#### (7) 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討

海外第I b/II相試験(1102試験)において、Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT間隔(以下、「QTcF」)の延長は認められなかった。また、1102試験成績に基づき、血漿中本薬又はM37濃度と、QTcFのベースラインからの変化量の関係について線形混合効果モデルを用いて解析した。その結果、血漿中本薬濃度とQTcF間隔の線形混合効果モデルにおける傾きの推定値は-12.2µsec/ng/mL (p=0.0002; t検定)であり、血漿中本薬濃度が100ng/mL上昇するごとにQTcFが1.2msec短縮することが示された。また、血漿中M37濃度とQTcF間隔の線形混合効果モデルにおける傾きの推定値は-19.7µsec/ng/mL (p<0.0001; t検定)であり、血漿中M37濃度が100ng/mL上昇するごとにQTcFが2.0msec短縮することが示された。



申請者は以上の検討結果を踏まえて、本薬及びM37がQT間隔延長を引き起こす可能性が低いと考える旨を説明している。

### (8) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

海外臨床試験 (PCYC-04753 試験 (以下、「04753 試験」)、1102 試験及び PCYC-1104-CA 試験 (「以下、1104 試験」) \*) で得られた本薬の PK データ (245 例、3,477 測定時点) 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 extended version 7.1)。なお、本薬の PK は、0 次吸収過程及び一次消失過程を伴う 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、CL/F、みかけの中央コンパートメント分布容積 (以下、「V2/F」)、相対的 BA (以下、「F1」)、みかけのコンパートメント間クリアランス (以下、「Q/F」)、みかけの末梢コンパートメント分布容積 (以下、「V3/F」) 及び D1 に対する下表の共変量の影響が検討された。

\*: 再発のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 II 相試験

検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL/F、V2/F、F1	試験、本薬の用量、性別、人種、年齢、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン量、乳酸脱水素酵素、CYP3A 阻害剤の併用、前治療歴
CL/F、V2/F	クレアチニンクリアランス、血清アルブミン、血清総タンパク
CL/F、V2/F、Q/F、V3/F	体重
F1、D1	食事条件、併用薬、製剤
CL/F、F1、D1	制酸薬の併用

その結果、食事条件、体重並びに制酸薬の併用がそれぞれ、F1 及び D1、V2/F 並びに D1 に対する有意な共変量として選択された。当該結果について、申請者は以下のように説明している。なお、患者集団の多くが白人であり、患者集団の 10% 以上を占める他の人種がなかったため、本薬の PK に対する人種の影響は検討しなかった。

- modified fasting 及び空腹時投与、並びに食後投与における D1 はそれぞれ 1.10 及び 3.29 時間と推定された。また、modified fasting 及び食後投与に対する空腹時投与の F1 は 67% と推定された。以上より、modified fasting 及び空腹時投与と比較して食後投与では本薬の吸収が遅延すると考えられたこと、並びに空腹時投与と比較して modified fasting 及び食後投与では本薬の BA が増加すると考えられたことについては、1102 試験で得られた本薬の PK に及ぼす食事の影響と概ね一致した (「(i) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I 相試験」の項参照)。
- V2/F に対する有意な共変量として選択された体重に関して、体重の変動が本薬の AUC に及ぼす影響を検討した結果、体重 40、80 及び 160kg における本薬の AUC はいずれも 396 ng・h/mL と推測されたことから、体重の変動が本薬の PK に及ぼす影響の臨床的意義は小さいと考える。
- 制酸薬と本薬の併用投与が D1 を 61% 延長することが推定されたが、制酸薬の併用の有無は CL/F 及び F1 に対する有意な共変量として選択されなかったことから、本薬の PK に及ぼす影響の臨床的意義は小さいと考える。

### (9) 曝露量と有効性及び安全性の関連

#### 1) 曝露量と有効性との関連

1102 試験及び 04753 試験 (1102 試験: 81 例の患者から 396 の実測値、04753 試験: 46 例の患者から 299 の実測値) において、ブルトン型チロシンキナーゼ (以下、「BTK」) 活性部位占有率\*と当該評価時点での各患者での血漿中本薬濃度及び AUC (PPK モデルを用い

て推定)との関連を、 $E_{max}$ モデルを用いて検討した結果、50%のBTK活性部位占有率を示すAUC値は13.8ng・h/mLであった。また、1日投与量(140、280、420及び560mg)とBTK活性部位占有率が任意に定義した閾値(75、80、90及び95%)以上となる患者の割合の関係から、BTK活性部位占有率は1日投与量420及び560mgと比較して、140及び280mgで低値を示した。

\*: 蛍光標識プローブを用いたゲル電気泳動法により評価された。

1102試験の結果を基に、420mg投与群及び840mg投与群における本薬のAUCと有効性との関連性について検討した結果、本薬の曝露量には概ね用量比例性が認められた(「(3)海外第I b/II相試験」の項参照)が、治験医師判定に基づく奏効率はそれぞれ78.4%(40/51例)及び70.6%(24/34例)であったこと、及びBTK活性部位はいずれの投与群においても飽和しており明らかな差異は認められないことから、本薬の曝露量と有効性との間に明らかな関連性は認められない、と申請者は説明している。

## 2) 曝露量と安全性との関連

04753試験において、本薬1.25~12.5mg/kg QD(40~1,400mg QD)投与後の本薬の $C_{max}$ 及びAUCは概ね用量比例性が認められた(「(2)海外第I相試験」の項参照)こと、及びいずれの用量においても忍容可能な安全性プロファイルが認められた(「(iii) <提出された資料の概略> <評価資料> (2) 1) 海外第I相試験」の項参照)ことから、本薬の曝露量と安全性との間に明らかな関連性は認められない、と申請者は説明している。

なお、1102試験の結果を基に、420mg投与群及び840mg投与群における本薬のAUCと安全性の関連性についても同様に検討した結果(「1)曝露量と有効性との関連」の項参照)、重篤な有害事象の発現率は、420mg投与群(52.9%(27/51例))と比較して840mg投与群(73.5%(25/34例))で高かったが、両群間で発現率の差異が大きかった有害事象である感染症については、本薬の投与開始時に血球減少症を有していた患者の割合が840mg投与群(88.2%(30/34例))と比較して420mg投与群(54.9%(28/51例))で高かったこと等から、両用量間で曝露量と安全性に意義のある関連は認められないと考える、と申請者は説明している。

### <審査の概略>

#### (1) 本薬のPKの国内外差について

申請者は、本薬のPKの国内外差について、以下のように説明している。

CLL/SLL患者を対象とした海外第I相試験(04753試験)、海外第I b/II相試験(1102試験)及び国内第I相試験(PCI-32675-JPN-101試験、以下「JPN-101試験」)で得られたPKデータを基に、本薬のPKの国内外差について検討した結果、本薬420mg QD又は560mg QDをmodified fasting条件下で反復投与した際の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ の平均値は外国人患者と比較して、日本人患者で低値を示す傾向が認められた(「<提出された資料の概略> (1) 国内第I相試験」及び「<提出された資料の概略> (3) 海外第I b/II相試験」の項参照)。しかしながら、本薬420mg QD投与後における本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ の個別値(範囲)の分布は、日本人患者(それぞれ26.1~190ng/mL及び127~982ng・h/mL)及び外国人患者(それぞれ10.7~740ng/mL及び49.5~2,735ng・h/mL)で類似しており、本薬のPKの個体間変動は国内外ともに大きかったこと等を考慮すると、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬のPKが明らかに異なる傾向は認められないとの申請者の説明については許容可能と考えるものの、本薬のPKの国内外差を検討するための試験成績が限られていることから、日本人と外国人におけるPKの異同に

については、引き続き公表論文等を含めて情報収集する必要があると考える。

## (2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害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。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における非結合形の本薬の AUC は健康成人と比較して、それぞれ 4.1、9.8 及び 13.0 倍であった（「<提出された資料の概略> (6) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。軽度及び中等度の肝機能障害患者にそれぞれ非絶食条件下で 140mg QD を投与した際の非結合形の本薬の AUC（範囲）は、それぞれ 2.0~19.3<sup>\*1</sup> 及び 12.8~79.6ng・h/mL であった。

軽度及び中等度の肝機能障害患者にそれぞれ 280 及び 140mg QD を投与した場合の非結合形の AUC（範囲）<sup>\*2</sup> は、04753 試験、1102 試験及び 1104 試験において本薬の有効性及び安全性が検討された本薬の AUC（非結合形）の範囲（2.8~109ng・h/mL）内であったことから、軽度及び中等度の肝機能障害患者においては、それぞれ 280 及び 140mg QD に減量することを考慮すべきと考える。一方で、重度の肝機能障害患者においては、市販予定製剤を用いた際の最低用量である 140mg を投与した場合の非結合形の AUC（平均値）は 58.6ng・h/mL であり、04753 試験等において本薬の有効性及び安全性が検討された非結合形の AUC（平均値）の範囲（19.8~39.0ng・h/mL）内に入らなかったことから、重度の肝機能障害患者においては本薬を投与しないことが望ましいと考える。

\*1：外れ値（64.6 ng・h/mL）を示した 1 例を除く

\*2：軽度の肝機能障害患者については、本薬 140mg QD 投与した場合の AUC を基に、本薬 280mg QD 投与した場合の用量補正值である 4.0~38.6ng・h/mL

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等度及び重度の肝機能障害患者に対する本薬投与については、以下の理由等から、禁忌に設定する必要があると考える。

- 中等度及び重度の肝機能障害患者に対して、市販予定製剤の最低用量である 140mg を投与した場合の非結合形の本薬の AUC（平均値）はそれぞれ 42.8 及び 58.6ng・h/mL であり、04753 試験等において本薬の有効性及び安全性が検討された非結合形の AUC（平均値）の範囲（19.8~39.0ng・h/mL）を超えたこと。
- 1112 試験等の結果から、本薬の投与開始時における肝機能検査値異常の有無別での有害事象の発現状況について検討した結果、肝機能検査値異常を有する患者において、重篤な有害事象、減量に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象が高発現する傾向が認められたこと（「(iii) <審査の概略> (5) 4) 肝機能障害患者について」の項参照）。

また、軽度の肝機能障害患者に対する本薬投与については、本薬の開始用量を 280mg と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が得られておらず、申請者の提示する用量調節基準により、軽度の肝機能障害患者に対する本薬の用量調節を行うことの適切性は不明であると考え。したがって、PCI-32765CLL1006 試験の結果については、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供した上で、軽度の肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は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と考える。

## (3) CYP3A を介した薬物動態学的相互作用

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。

海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1002 試験、以下、「1002 試験」) 及び海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1011 試験、以下、「1011 試験」) において、それぞれ KCZ 及びグレープフルーツ

ジュースと本薬との併用投与により、本薬の AUC はそれぞれ 24.0 及び 2.1 倍上昇した。また、海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1010 試験、以下、「1010 試験」) において、本薬単独投与時に対する RIF 併用投与時の本薬の AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は 0.104 [0.074, 0.147] であった (「<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用試験」の項参照)。

上記の臨床薬物相互作用試験において、強い CYP3A 阻害剤等と本薬との併用により、本薬の曝露量に影響があることが確認されたことから、生理学的薬物速度論 (以下、「PBPK」) モデル (使用ソフトウェア: Simcyp ver12.2) を基に、中程度の CYP3A 阻害剤又は弱い CYP3A 阻害剤、並びに中程度の CYP3A 誘導剤との併用が本薬の PK に及ぼす影響が推定された (下表)。以上の臨床薬物相互作用試験の結果及び PBPK モデルを用いた推定結果から、CYP3A 阻害剤及び誘導剤と本薬との併用について、以下のように考える。

- 1002 試験における KCZ と本薬との臨床薬物動態学的相互作用の結果に加えて、KCZ、及びクラリスロマイシンと本薬 140mg を併用した場合の本薬の AUC の推定結果は、04753 試験等において本薬の有効性及び安全性が検討された AUC の範囲 (106~4,050ng・h/mL) を超えたことから、強い CYP3A 阻害剤との併用に際しては、本薬の投与を中断するか、本薬を 140mg QD に減量することを考慮すべきである。
- エリスロマイシン及びジルチアゼムと本薬 140mg を併用した場合の本薬の AUC の推定結果は、04753 試験等において本薬の有効性及び安全性が検討された AUC の範囲 (106~4,050ng・h/mL) と概ね重なったことから、中程度の CYP3A 阻害剤との併用に際しては、本薬を 140mg QD に減量することを考慮すべきである。なお、1011 試験におけるグレープフルーツジュースと本薬との臨床薬物動態学的相互作用の結果から、CYP3A 阻害作用が中程度であると考えられるグレープフルーツジュースについては、本薬投与に際しては摂取を避けることが望ましい。
- フルボキサミン及びアジスロマイシンと本薬 560mg を併用した場合の本薬の AUC の推定結果は、04753 試験等において有効性及び安全性が検討された AUC の範囲 (106~4,050ng・h/mL) 内であったことから、弱い CYP3A 阻害剤との併用に際しての本薬の用量調節は不要である。
- 1010 試験における RIF と本薬との臨床薬物動態学的相互作用の結果に加えて、カルバマゼピン及びエファビレンツと本薬 560mg を併用した場合の本薬の AUC について、非併用時と比較してそれぞれ 83 及び 41%低下するとの推定結果であったことから、CYP3A 誘導剤との併用は避けることを考慮すべきである。

PBPKモデルによるCYP3Aを介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定結果

本薬の用量	併用薬等	AUC <sub>0-48h</sub> <sup>*1</sup> (ng・h/mL)	非併用時に対する AUC <sub>0-48h</sub> の幾何平均比
560mg	なし	547 (104, 1,380)	—
140mg	グレープフルーツジュース <sup>*2</sup>	261 (57.8, 793)	2.0
140mg	KCZ <sup>*3</sup>	2,659 (1,030, 6,640)	21.0
140mg	クラリスロマイシン <sup>*3</sup>	1,368 (299, 4,840)	10.5
140mg	ポリコナゾール <sup>*3</sup>	1,029 (104, 3,430)	7.6
140mg	エリスロマイシン <sup>*4</sup>	905 (196, 4,820)	7.1
140mg	ジルチアゼム <sup>*4</sup>	602 (81.6, 3,950)	4.4
560mg	フルボキサミン <sup>*5</sup>	904 (175, 3,960)	1.7
560mg	アジスロマイシン <sup>*5</sup>	776 (94.5, 2,310)	1.5
560mg	RIF <sup>*6</sup>	51.8 (8.81, 368)	1/11
560mg	カルバマゼピン <sup>*6</sup>	86.4 (18.4, 250)	1/5.9
560mg	エファビレンツ <sup>*7</sup>	155 (25.5, 683)	1/2.6

非絶食条件下での推定結果、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 消化管におけるCYP3Aが完全に阻害されたと仮定し、消化管におけるCYP3Aの寄与を0としたPBPKモデルが使用された、\*3: 強いCYP3A阻害剤、\*4: 中程度のCYP3A阻害剤、\*5: 弱いCYP3A阻害剤、\*6: 強いCYP3A誘導剤、\*7: 中程度のCYP3A誘導剤、—: 該当せず、KCZ: ケトコナゾール、RIF: リファンピシン



機構は、上記の PBPK モデルを用いた検討において使用されたソフトウェアを選択した経緯、並びにソフトウェアにおけるモデルの構造、生理学的パラメータについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該解析には、PBPK モデルを用いた薬物動態学的相互作用の検討において汎用されているソフトウェアである Simcyp を使用した。本薬の初回通過効果には腸管の CYP3A が寄与すると考えられる（「<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用試験」の項参照）こと等から、消化管吸収モデルには advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデルを、また分布モデルには full PBPK モデルを選択した。本薬の消失には主に CYP3A が関与すると考えられる（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）ことから、肝臓消失モデルでは CYP3A による代謝のみを考慮した。生理学的パラメータ及び併用する薬剤に関連するパラメータについては Simcyp の初期設定値又は公表論文（Eur J Pharm Sci 2011; 43: 160-73 等）を用いた。

また、機構は、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用された PBPK モデルの妥当性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と KCZ との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした 1002 試験の結果等に基づいて PBPK モデルを構築した。1002 試験、1010 試験及び 1011 試験において確認された KCZ、RIF 及びグレープフルーツジュースとの併用時における本薬の曝露量に関する実測値と、当該モデルにより得られた推定値は概ね一致することを確認した。なお、当該推定の対象とされた CYP3A 阻害剤及び誘導剤と、ミダゾラム等の CYP3A の基質を併用した場合の、当該基質の曝露量の実測値（Drug Metab Dispos 2013; 41: 1329-38 等）と、当該モデルにより得られた推定値についても、概ね一致することを確認した。以上より、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 モデルは妥当であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1002 試験における KCZ と本薬との臨床薬物動態学的相互作用の結果に加えて、以下の理由から、KCZ 及びクラリスロマイシンについては本薬との併用を禁忌とする必要があると判断した。

- KCZ 及びクラリスロマイシンについて、本薬 140mg と併用投与した場合の本薬の AUC（平均値）の推定結果はそれぞれ 2,766 及び 1,547ng・h/mL であり、04753 試験等において本薬の有効性及び安全性が検討された AUC（平均値）の範囲（659～1445ng・h/mL）を超えたこと。
- 1102 試験では、420mg 投与群と比較して 840mg 投与群で重篤な有害事象が高発現したこと。なお、高発現した一部の有害事象についてのみの考察から、これらの用量間での曝露量と安全性に意義のある関連は認められないとの申請者の説明には限界があると考え（「<提出された資料の概略> (9) 2) 曝露量と安全性との関連」の項参照）。

KCZ 及びクラリスロマイシン以外の CYP3A 阻害剤については、エリスロマイシン等の CYP3A 阻害剤と本薬の併用投与により、04753 試験等において本薬の有効性及び安全性が検討された AUC（平均値）の範囲（659～1445ng・h/mL）上限付近にまで本薬の曝露量が上昇するとの推定結果が得られていることから、当該 CYP3A 阻害剤との併用については可能な限り避けることを考慮し、やむを得ず当該 CYP3A 阻害剤と本薬を併用する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は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と考える。CYP3A 阻害剤と本薬を併用投与する場合において本薬の用量調節を検討した臨床試験成績は極めて限られていることから、申請者の提示する用量調節基準に基づく用量調節を行うことの適切性については不明であると

考える。また、CYP3A 誘導剤と本薬を併用する場合の申請者の説明については受け入れ可能と考える。なお、1002 試験、1010 試験及び 1011 試験の結果、並びに PBPK モデルを用いた CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定結果については、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用された PBPK モデルについての申請者の説明を了承した。ただし、新たな臨床試験成績が得られた場合等にモデルの妥当性を再検討することは重要であり、上記のモデルが変更された場合等には、CYP3A の阻害又は誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定結果に影響があると考えことから、今後も、CYP3A の阻害又は誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、遅滞なく医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

機構は、上記以外の CYP3A 阻害剤のうち、臨床現場において本薬との併用が想定される CYP3A 阻害剤との併用が、本薬の PK 等に及ぼす影響について、申請者に照会中である。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I b/II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 6 試験が提出された。

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	PCI-32765-JPN-101	I	再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者	15 ①3 ②6 ③6	①コホート 1：本薬 140 及び 280mg をそれぞれ単回経口投与、その後 420mg QD を経口投与 ②コホート 2：本薬 560mg QD を経口投与 ③CLL/SLL コホート：本薬 420mg QD を経口投与	安全性 有効性 PK
	海外	PCYC-04753	I	再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者	66 ①37 ②29	①用量漸増コホート：本薬 1.25、2.5、5.0、8.3 又は 12.5mg/kg QD を経口投与、28 日投与後 7 日間休薬 ②連日投与コホート：本薬 8.3mg/kg 又は 560mg QD を経口投与	安全性 PK
		PCYC-1102-CA	I b/II	CLL/SLL 患者	132 ①27 ②26 ③34 ④25 ⑤ 5 ⑥16	①再発又は難治性患者：本薬 420mg QD を経口投与 ②65 歳以上の未治療患者：本薬 420mg QD を経口投与 ③再発又は難治性患者：本薬 840mg QD を経口投与 ④再発又は難治性の高リスク患者*：本薬 420mg QD を経口投与 ⑤65 歳以上の未治療患者：本薬 840mg QD を経口投与 ⑥再発又は難治性患者：本薬 420mg QD を経口投与	安全性 PK
		PCYC-1112-CA	III	再発又は難治性 CLL/SLL 患者	391 ①195 ②196	①本薬群：420mg QD を経口投与 ②オフアツムマブ（遺伝子組換え）群：初回 300mg、その後 1 回 2,000mg を 1 週間間隔で 7 回、その後 1 回 2,000mg	有効性 安全性

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
						を4週間間隔で4回静脈内投与	
参考	海外	PCI-32765C LL1011	I	健康成人	8	本薬 560mg を空腹時に単回経口投与、本薬 560mg を食事 30 分前に単回経口投与、又は本薬 140mg をグレープフルーツジュースとの併用で食事 30 分前に単回経口投与の 2 時間後に <sup>13</sup> C <sub>6</sub> 標識した本薬 100μg を単回静脈内投与	PK
		PCI-32765C LL1001	I	健康成人	52	本薬 420 又は 840mg を単回経口投与	PK
		PCI-32765C LL1004	I	健康成人	6	<sup>14</sup> C 標識した本薬 140mg を単回経口投与	安全性 PK
		PCI-32765C LL1010	I	健康成人	18	本薬 560mg QD を第 1 及び 11 日目に経口投与、並びにリファンピシリン 600mg QD を第 4～13 日目に経口投与	PK
		PCI-32765C LL1002	I	健康成人	21 ① 3 ② 18	①探索的コホート：本薬 70mg を単回経口投与 ②薬物相互作用コホート：本薬 120 及び 40mg QD をそれぞれ第 1 及び 7 日目に経口投与、並びにケトコナゾール 400mg QD を第 4～9 日目に経口投与	PK
		PCI-32765C LL1006	I	健康成人及び肝機能障害を有する成人	30	本薬 140mg を単回経口投与	PK

QD：1日1回、CLL：慢性リンパ性白血病、SLL：小リンパ球性リンパ腫、\*：プリンアナログ製剤又はベンダムスチン塩酸塩と抗体医薬品との併用レジメンを開始後 24 カ月以内に増悪した、又は奏効しなかった患者

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 国内臨床試験

##### 1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1-1 : PCI-32765-JPN-101 試験<2012 年 9 月～実施中 [データカットオフ： 年 月 日] >)

再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者 (目標症例数：コホート 1 に 3～12 例、コホート 2 に 6～12 例、CLL/SLL コホートに 6～12 例) を対象に、本薬の用量制限毒性 (以下、「DLT」)、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 では個体内用量漸増法が採用され、本薬 140mg を単回経口投与後に 72～168 時間休薬し、本薬 280mg を単回経口投与後に 72～168 時間休薬することとされた (単回投与期)。その後、28 日間を 1 サイクル (第 1 サイクルのみ 35 日間を 1 サイクル) として本薬 420mg QD を経口投与することとされた (反復投与期)。コホート 2 では、28 日間を 1 サイクル (第 1 サイクルのみ 35 日間を 1 サイクル) として、本薬 560mg QD を経口投与することとされた。CLL/SLL コホートでは、28 日間を 1 サイクル (第 1 サイクルのみ 35 日間を 1 サイクル) として、本薬 420mg QD を経口投与することとされた。

本試験に登録された 15 例 (コホート 1 に 3 例、コホート 2 に 6 例及び CLL/SLL コホー

トに 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

コホート 1 の単回投与期及び反復投与期の第 1 サイクル、コホート 2 の第 1 サイクル並びに CLL/SLL コホートの第 1 サイクルが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。コホート 1 及び 2 では DLT は認められなかったが、CLL/SLL コホートでは DLT として 1/6 例に Grade 3 の肺炎及び敗血症、並びに Grade 2 の血小板減少症が認められた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.2 : PCYC-04753 試験<2009 年 2 月~2012 年 7 月>)

再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者 (目標症例数: 各群 6~10 例、計 75 例) を対象に、本薬の最大耐量 (以下、「MTD」)、DLT、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増コホートでは、35 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.25、2.5、5.0、8.3、12.5 又は 17.5mg/kg\*QD を 28 日間経口投与後、7 日間休薬することとされた。連日投与コホートでは、本薬 8.3mg/kg\*<sup>1</sup> 又は 560mg QD を経口投与することとされた。

\*: スクリーニング時の体重を基に、40mg 以下は投与量から切り捨てることとされた。

本試験では、66 例 (用量漸増コホートの 1.25mg/kg 群 7 例、2.5mg/kg 群 9 例、5.0mg/kg 群 6 例、8.3mg/kg 群 8 例、12.5mg/kg 群 7 例、連日投与コホートの 8.3mg/kg 群 10 例、560mg 群 9 例、560mg びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「DLBCL」) 群 10 例) が登録され、本薬が投与された 66 例全例が安全性解析対象とされた。なお、2.5mg/kg 群に登録された 1 例に本薬 1.25mg/kg が投与されたことから、当該患者の解析は 1.25mg/kg 群に併合して行われた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされ、用量漸増コホートの 2.5mg/kg 群 1/8 例 (7 日間を超える休薬を要する毒性 (好中球数減少)) 及び 8.3mg/kg 群 1/8 例 (Grade 3 の過敏症) に DLT が認められたが、用量漸増コホート及び連日投与コホートのいずれにおいても MTD は決定されなかった。なお、連日投与コホートでは、BTK の完全占有\* (「(ii) <提出された資料の概略> (9) 1 曝露量と有効性との関連」の項参照) が認められた場合は、MTD に到達していなくても、完全占有を認めた最小用量より 3 段階高い用量までで用量漸増を終了することとされたため、BTK の完全占有例が認められた 2.5mg/kg 群より 3 段階高い用量である 12.5mg/kg を超える用量漸増は行われなかった。

\*: 本薬投与後 4 時間において、本薬と結合していない BTK が 5% 未満又は検出限界未満と定義された。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、5/66 例 (7.6%) に認められ、投与群別では、用量漸増コホートの 1.25mg/kg 群 2/8 例 (25.0%)、5.0mg/kg 群 1/6 例 (16.7%)、8.3mg/kg 群 1/8 例 (12.5%)、連日投与コホートの 560mg DLBCL 群 1/10 例 (10.0%) に認められた。当該死亡例のうち、疾患進行 (用量漸増コホートの 1.25mg/kg 群の 2 例、5.0mg/kg 群及び 8.3mg/kg 群の各 1 例) を除く死因は、連日投与コホートの 560mg DLBCL 群の呼吸抑制 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

### 2) 海外第 I b/II 相試験 (5.3.5.2.1 : PCYC-1102-CA 試験<2010 年 5 月~2012 年 12 月>)

CLL/SLL 患者 (目標症例数: コホート 1~4 に各 24 例、コホート 5 に 12 例、コホート 6 に 16 例、計 124 例) を対象に、本薬の MTD、安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして本薬 420mg QD を、コホート 1 及び 6 では再発又は難治性の患者を対象に、コホート 2 では 65 歳以上の未治療の患者を対象に、コホート 4 では再発又は難治性の高リスク\*患者を対象に経口投与することとされた。また、28 日間を 1 サイクルとして本薬 840mg QD を、コホート 3 では再発又は難治性の患者を対象



に、コホート5では65歳以上の未治療の患者を対象に経口投与することとされた。なお、コホート6では、本薬のPKに対する食事の影響を検討することを目的として2群クロスオーバー試験が実施された。

\*：プリンアナログ製剤又はベンダムスチン塩酸塩と抗体医薬品との併用レジメンを開始後24カ月以内に増悪した、又は奏効しなかった患者

本試験では、133例（コホート1～6にそれぞれ27、26、34、25、5及び16例）が登録され、本薬が投与された132例が安全性の解析対象集団とされた。なお、コホート5に登録されたものの本薬420mgが投与された1例については、コホート2に併合して解析が行われた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、8/132例（6.1%）に認められ、投与コホート別ではコホート1で1/27例（3.7%）、コホート3で5/34例（14.7%）及びコホート4で2/24例（8.3%）に認められた。当該死亡例のうち、疾患進行（コホート3の2例）を除く死因は、コホート1で悪性組織球増殖症1例、コホート3で肺炎、クリプトコッカス性肺炎、インフルエンザ性肺炎各1例、コホート4で全身性炎症反応症候群、T細胞性リンパ腫各1例であった。このうち、コホート4の全身性炎症反応症候群1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1-1：PCYC-1112-CA試験<2012年6月～実施中〔データカットオフ：2013年11月■日〕>）

再発又は難治性のCLL/SLL患者（目標症例数：350例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をオフアツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「オフアツムマブ」）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67施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬420mg QDを経口投与することとされた。オフアツムマブ群では初回用量として1回300mg、その後1回2,000mgを1週間間隔で7回、その後1回2,000mgを4週間間隔で4回点滴静注することとされた。本薬は、疾患の増悪又は有害事象による中止基準に該当するまで、オフアツムマブは、疾患の増悪、有害事象による中止基準に該当する又は治療完了まで継続することとされた。

本試験に登録された391例（本薬群：195例、オフアツムマブ群：196例）全例がintent-to-treat（以下、「ITT」）集団として有効性の解析対象集団とされた。また、ITT集団のうち本薬又はオフアツムマブが1回以上投与された386例（本薬群：195例、オフアツムマブ群：191例）が安全性の解析対象集団とされた。

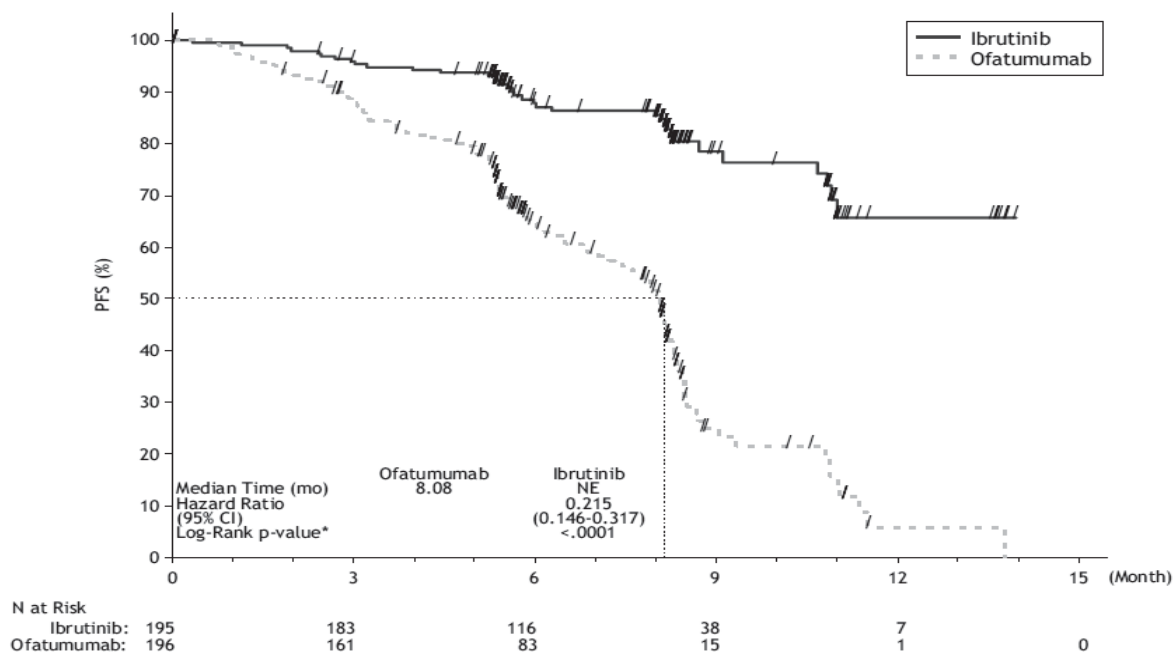
有効性について、主要評価項目はCLL国際ワークショップ（以下、「IWCLL」）基準（Blood 2008; 111: 5446-56）に基づく、独立評価委員会（以下、「IRC」）判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）とされた。また、最終解析に必要なIRC判定によるPFSのイベント数とされた176件のうち117件が観察された時点においてPFSの中間解析を実施し、本薬の有効性が確認された場合には本試験を早期有効中止することとされた。PFSの中間解析の結果（2013年11月■日データカットオフ）は下表及び下図のとおりであり、オフアツムマブ群に対する本薬群の優越性が検証された。なお、本中間解析は、計画時点で最終解析に必要とされたPFSのイベント数（176件）の83%に相当する146件で実施され、IRCにより最終解析とみなすことが勧告された。

PFSの中間解析\*1結果（ITT、IRC判定、2013年11月■日データカットオフ）

	本薬群	オフアツムマブ群
例数	195	196
死亡又は増悪数（%）	35（17.9）	111（56.6）
中央値〔95%CI〕（カ月）	NE〔NE, NE〕	8.08〔7.23, 8.28〕
ハザード比〔95%CI〕*2	0.215〔0.146, 0.317〕	
p値（両側）*3		<0.0001

NE：推定不能、\*1：計画時点で最終解析に必要とされたPFSのイベント数（176件）の83%に

相当する 146 件で実施された、\*2：層別因子（プリンアナログ製剤及び抗 CD20 抗体医薬品を含むレジメンに対する治療抵抗性の有無、並びに 17 番染色体短腕（以下、「17p」）欠失の有無）により調整した Cox 回帰、\*3：層別 log-rank 検定（Cox 回帰と同様の層別因子）、有意水準（両側）は試験開始当初設定された 0.01 から 0.05 に変更された（■■■年■月■日付け治験実施計画書）、中間解析の時点での有意水準（両側）は第一種の過誤確率を 0.05 以下に制御するために Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いて 0.028 とされた



PFS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（ITT、IRC 判定、2013 年 11 月■日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群で 11/195 例（5.6%）、オフアツムマブ群で 12/191 例（6.3%）に認められた。当該死亡例のうち、疾患進行（本薬群の 4 例及びオフアツムマブ群の 1 例）を除く死因は、本薬群で肺炎 3 例、敗血症 2 例、心停止、好中球減少性敗血症各 1 例であり、オフアツムマブ群で肺炎 2 例、菌血症、気管支肺炎、心不全、インフルエンザ、発熱、急性腎不全、敗血症症候群、扁平上皮癌、上気道感染各 1 例であった。このうち本薬群の肺炎 2 例、心停止、好中球減少性敗血症各 1 例、オフアツムマブ群の気管支肺炎、急性腎不全、扁平上皮癌各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### <参考資料>

##### 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の試験が提出されている（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。健康成人又は肝機能障害患者を対象とした以下の 6 試験について、治験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験（5.3.1.1.1 : PCI-32765CLL1011 試験<2013 年 7 月～8 月>）
- 2) 海外第 I 相試験（5.3.3.1.3 : PCI-32765CLL1001 試験<2013 年 1 月～6 月>）
- 3) 海外第 I 相試験（5.3.3.1.2 : PCI-32765CLL1004 試験<2012 年 8 月～9 月>）
- 4) 海外第 I 相試験（5.3.3.1.4 : PCI-32765CLL1010 試験<2012 年 12 月～2013 年 1 月>）
- 5) 海外第 I 相試験（5.3.3.1.1 : PCI-32765CLL1002 試験<2012 年 6 月～8 月>）
- 6) 海外第 I 相試験（5.3.3.3.1 : PCI-32765CLL1006 試験<2013 年 1 月～11 月>）

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、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（1112 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、日本人における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（JPN-101 試験）を中心に評価する方針とした。

### (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CLL/SLL に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 1) 対照群の設定について

申請者は、1112 試験において、対照群としてオフアツムマブ単独投与を設定した理由について、以下のように説明している。

1112 試験を計画した当時の診療ガイドラインにおいて、1112 試験の対象とされた、1 レジメン以上の前治療歴があり、プリンアナログ製剤による治療が適切ではない再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対しては、オフアツムマブの単独投与、アレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「アレムツズマブ」）の単独若しくは併用投与、又はリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）及び高用量ステロイドの併用投与が推奨されていた（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphoma（以下、「NCCN ガイドライン」）（version 1, 2012）、Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up（Ann Oncol 2011; 22（Suppl 6）:50-4））。対照群については、既治療の CLL 患者を対象として海外で実施されたオフアツムマブ単独投与の非盲検非対照試験成績（J Clin Oncol 2010; 28: 1749-55）等に基づいて、オフアツムマブ単独投与を選択した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2) 主要評価項目について

申請者は、1112 試験の主要評価項目として、IRC 判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対して治癒が期待できる治療法は同種造血幹細胞移植（以下、「allo-SCT」）のみであるが、予後不良因子、重大な合併症を有する患者等では allo-SCT の適応とならないこと、径が 5cm を超えるリンパ節腫大が認められる患者等では allo-SCT 後に再発する可能性が高いこと等から、再発又は難治性の CLL/SLL 患者は予後不良である（NCCN ガイドライン（version 1, 2015）等）。また、治療法が極めて限られる再発又は難治性の CLL/SLL 患者においては、PFS の延長により後治療の開始を可能な限り遅らせることに臨床的な意義があると考えることから、再発又は難治性の CLL/SLL 患者が対象とされた 1112 試験における主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL/SLL に対する治療目的は延命であると考えることから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、全生存期間（以下、「OS」）を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、1112 試験の対象患者に対する延命効果が検証された治療法はないことを考慮すると、当該患者における PFS の延長に一定の臨床的な意義はあると考える。以上より、1112 試験の有効性評価については、主要評価項目に設定され

た IRC 判定による PFS の結果を中心に評価し、OS についても確認することとした。

なお、CLL では異常リンパ球が骨髄及び末梢血中を中心に認められるのに対して、SLL ではリンパ節を中心に認められるという差異はあるものの、CLL/SLL は同一の疾患として同様に治療される (NCCN ガイドライン (version 1, 2015)、J Clin Oncol. 2007; 25:4648-56) ことから、同一の試験で評価することは許容可能と考える。ただし、1112 試験における PFS の評価に際して、SLL に対しても IWCLL 基準を用いたことの適切性については慎重に検討すべきと考えることから、国際ワーキンググループ (以下、「IWG」) が悪性リンパ腫の治療効果を判定するために作成した基準 (以下、「IWG 基準」) (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) を用いた、SLL に対する PFS の結果についても確認することとした。

### 3) 有効性について

1112 試験の主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果について、オフアツムマブ群に対する本薬群の優越性が示された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。また、感度分析として実施された治験責任医師判定による PFS の結果は、下表のとおりであった。なお、PFS の評価について、有意水準 (両側) が試験開始当初設定された 0.01 から 0.05 に変更された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照) が、変更前の治験実施計画に規定された PFS の有意水準 (両側) 0.01 を基に、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いて算出した、PFS の中間解析時点の有意水準 (両側) は 0.001 となることから、治験実施計画の変更によらず、中間解析時点の PFS の p 値 (両側) ( $2.907 \times 10^{-17}$ ) は有意水準を下回った。

	本薬群	オフアツムマブ群
例数	195	196
死亡又は増悪数 (%)	25 (12.8)	113 (57.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	8.0 [7.06, 8.18]
ハザード比 [95%CI] *1	0.133 [0.085, 0.209]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

NE: 推定不能、\*1: 層別因子 (プリンアナログ製剤及び抗 CD20 抗体医薬品を含むレジメンに対する治療抵抗性の有無、並びに 17p 欠失の有無) により調整した Cox 回帰、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 回帰と同様の層別因子)

組織型別の PFS の結果は、下表のとおりであった。なお、IWG 基準を用いて SLL に対する PFS を評価した結果、IWCLL 基準を用いて増悪と判定された患者数及びその判定時期からの変更は生じなかったことから、効果判定基準の違いが SLL に対する PFS の結果に及ぼす影響は認められなかった。

	CLL		SLL	
	本薬群	オフアツムマブ群	本薬群	オフアツムマブ群
例数	185	188	10	8
死亡又は増悪数 (%)	31 (16.8)	108 (57.4)	4 (40.0)	3 (37.5)
中央値 (カ月)	NE (NE, NE)	8.1 (7.2, 8.3)	NE (2.5, NE)	NE (2.9, NE)
ハザード比 [95%CI] *1	0.193 [0.129, 0.290]		0.690 [0.147, 3.242]	
p 値 (両側) *2	<0.0001		0.6366	

NE: 推定不能、\*1: 層別因子 (プリンアナログ製剤及び抗 CD20 抗体医薬品を含むレジメンに対する治療抵抗性の有無、並びに 17p 欠失の有無) により調整した Cox 回帰、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 回帰と同様の層別因子)

副次評価項目の一つとされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS について、主要評価項目である PFS において統計学

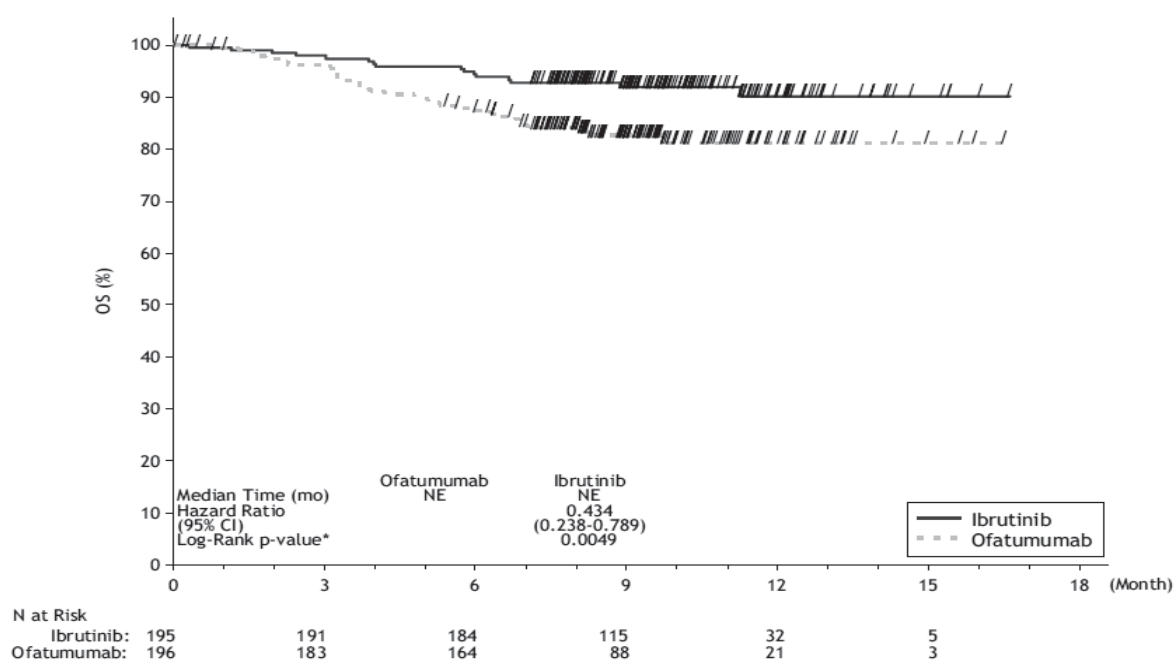


的な有意差が認められた場合に有意水準（両側）0.05 で解析することが統計解析計画書に規定されていた。

**OS の解析結果 (ITT、2013 年 11 月 日データカットオフ)**

	本薬群	オファツムマブ群
例数	195	196
死亡 (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.434 [0.238, 0.789]	
p 値 (両側) *2	0.0049	

NE：推定不能、\*1：層別因子（プリンアナログ製剤及び抗 CD20 抗体医薬品を含むレジメンに対する治療抵抗性の有無、並びに 17p 欠失の有無）により調整した Cox 回帰、\*2：層別 log-rank 検定 (Cox 回帰と同様の層別因子)



**OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、2013 年 11 月 日データカットオフ)**

機構は、中間解析が計画された試験において閉手順により評価項目間の多重性を調整する場合には結果解釈に注意が必要である旨の報告 (J Biopharm Stat 2007; 17: 1201-10) があることから、OS に関して第一種の過誤確率が增大する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験計画書の規定を基に、主要評価項目の中間解析時点で、副次評価項目の一つとされた OS の解析を有意水準（両側）0.05 で実施することにより、潜在的に副次評価項目における第一種の過誤確率が增大する可能性はあると考える。

なお、上記の公表論文 (J Biopharm Stat 2007; 17: 1201-10) では、副次評価項目における第一種の過誤確率の増大は最大で 0.07 程度（両側）であることに加えて、第一種の過誤確率の増大を制御するための方法として、副次評価項目の解析に主要評価項目と同じ有意水準を用いることが提案されている。当該提案を基に、1112 試験において、主要評価項目の中間解析時点の有意水準（両側）(0.028) を用いた場合には、副次評価項目の解析により得られる p 値（両側）は 0.0049 であり、検定結果は有意であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1112 試験の PFS の有意水準（両側）の変更の経緯は不明であるものの、以下の理由から、1112 試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1112 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、オフアツムマブ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- OS の解析結果（2013 年 11 月 日データカットオフ）について、厳密には統計学的な有意差が得られたと判断するのは難しいものの、得られた解析結果の p 値（0.0049）が十分に小さかったことから、オフアツムマブ群と比較して本薬群で OS の延長を示唆する結果が得られたこと。

#### 4) 日本人患者における本薬の有効性について

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

JPN-101 試験における、本薬 420mg QD が投与された再発又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例（コホート 1 では CLL、SLL 各 1 例、CLL/SLL コホートでは CLL5 例、SLL1 例）について、治験責任医師により判定された奏効率<sup>\*1</sup> [95%CI] (%) は、62.5 [24.5, 91.5] であり、95%CI の下限値は事前に設定された有効性の閾値 20%<sup>\*2</sup> を上回ったことから、日本人 CLL/SLL 患者において本薬の有効性は期待できると考える。なお、奏効例全例がデータカットオフ時点で投与を継続しており、奏効持続期間の中央値は推定できなかった。

\*1：CLL 患者に対しては IWCLL 基準、SLL 患者に対しては IWG 基準が用いられた。

\*2：CLL に効能・効果を有するオフアツムマブ（「平成 25 年 1 月 21 日付け審査報告書 アーゼラ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 1000mg」参照）及びアレムツズマブ（Blood 2002; 99: 3554-61）の臨床試験で設定された閾値、並びに医学専門家の意見を参考に設定された。

機構は、JPN-101 試験において、1112 試験と同様に SLL 患者に対しても IWCLL 基準を用いた場合の奏効率の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

JPN-101 試験において、SLL 患者に対して IWCLL 基準を用いた場合の奏効率 [95%CI] (%) は、62.5 [24.5, 91.5] であり、効果判定基準の違いが SLL に対する奏効率の結果に及ぼす影響は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害及び白血球症であり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考ええる。

本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節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。ただし、検討された日本人患者での安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考ええる。

#### 1) 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

再発又は難治性の CLL/SLL を対象として実施された 1112 試験及び再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍を対象として実施された JPN-101 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

## 安全性の概要

	例数 (%)		
	1112 試験		JPN-101 試験
	本薬群 195 例	オフアツムマブ群 191 例	15 例
有害事象	194 (99.5)	187 (97.9)	15 (100)
Grade 3 以上の有害事象	111 (56.9)	90 (47.1)	7 (46.7)
死亡	12 (6.2)	16 (8.4)	0
重篤な有害事象	81 (41.5)	58 (30.4)	3 (20.0)
投与中止に至った有害事象	16 (8.2)	16 (8.4)	1 (6.7)
休薬又は減量に至った有害事象	80 (41.0)	108 (56.5)	5 (33.5)

1112 試験の本薬群 195 例及びオフアツムマブ群 191 例で認められた有害事象のうち、本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢（本薬群：93 例（47.7%）、オフアツムマブ群：34 例（17.8%）、以下、同順）、関節痛（34 例（17.4%）、13 例（6.8%））及び点状出血（27 例（13.8%）、2 例（1.0%））であり、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（32 例（16.4%）、26 例（13.6%））、肺炎（16 例（8.2%）、11 例（5.8%））、下痢（8 例（4.1%）、3 例（1.6%））、尿路感染（7 例（3.6%）、1 例（0.5%））、心房細動（6 例（3.1%）、0 例）、白血球増加症（6 例（3.1%）、0 例）及び肺感染（5 例（2.6%）、0 例）であった。2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（17 例（8.7%）、12 例（6.3%））、心房細動（6 例（3.1%）、1 例（0.5%））、肺感染（5 例（2.6%）、0 例）、尿路感染（4 例（2.1%）、0 例）であった。

また、本薬の安全性プロファイルの国内外差は、以下のとおりであった。

1112 試験の本薬群 195 例及び JPN-101 試験の日本人患者 15 例において、日本人患者と外国人患者で発現率が 20%以上異なる有害事象は、好中球減少症（日本人患者：8 例（53.3%）、外国人患者：42 例（21.5%）、以下、同順）、貧血（7 例（46.7%）、44 例（22.6%））、発疹（6 例（40.0%）、15 例（7.7%））、鼻咽頭炎（6 例（40.0%）、8 例（4.1%））、血中ビリルビン増加（6 例（40.0%）、0 例）、白血球減少症（5 例（33.3%）、2 例（1.0%））、C-反応性タンパク増加（5 例（33.3%）、0 例）、白血球増加症（4 例（26.7%）、7 例（3.6%））、皮膚乾燥（4 例（26.7%）、5 例（2.6%））、血小板数減少（4 例（26.7%）、1 例（0.5%））、高リン酸血症（3 例（20.0%）、0 例）、血中重炭酸塩増加（3 例（20.0%）、0 例）であった。10%以上異なる Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。20%以上異なる有害事象のうち、日本人患者で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、休薬又は減量に至った有害事象は、好中球減少症、血小板数減少各 1 例（6.7%）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1112 試験において、オフアツムマブ群と比較して本薬群で高発現した下痢、関節痛及び点状出血等の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況については医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。JPN-101 試験において検討された日本人症例数は極めて限られることから、本薬の有害事象の発現率について国内外での差異を厳密に比較することは困難であると考え、外国人患者と比較して日本人患者で高発現した好中球減少症、貧血、発疹、鼻咽頭炎、血中ビリルビン増加、白血球減少症、高リン酸血症、血中重炭酸塩増加等については、国内外での有害事象の発現状況の差異に関する情報として、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では主に 1112 試験及び JPN-101 試験での安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、及び日本人患者で発現率が高かった有害事象等に着目して検討を行った。

## 2) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、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、赤血球数の減少、白血球数の減少、血小板数の減少等に該当する有害事象\*を集計した（下表）。

\*：骨髄抑制が原因ではない鉄欠乏性貧血、自己免疫性溶血性貧血及び溶血性貧血を除く。

骨髄抑制の発現状況

基本語 (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)					
	1112 試験				JPN-101 試験	
	本薬群 195 例		オファツムマブ群 191 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	44 (22.6)	9 (4.6)	33 (17.3)	15 (7.9)	7 (46.7)	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.5)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.5)	0	0	0
赤芽球癆	1 (0.5)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (33.3)	0
白血球数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
好中球減少症	42 (21.9)	32 (16.4)	28 (14.7)	26 (13.6)	8 (53.3)	3 (20.0)
好中球数減少	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
リンパ球減少症	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	2 (13.3)	0
発熱性好中球減少症	4 (2.1)	4 (2.1)	5 (2.6)	5 (2.6)	0	0
好中球減少性敗血症	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
血小板減少症	33 (16.9)	11 (5.6)	22 (11.5)	8 (4.2)	4 (26.7)	0
血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0	4 (26.7)	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
血中免疫グロブリン G 減少	0	0	1 (0.5)	0	0	0
血中免疫グロブリン M 減少	0	0	1 (0.5)	0	0	0
低γグロブリン血症	4 (2.1)	1 (0.5)	0	0	0	0

1112 試験の本薬群 195 例及びオファツムマブ群 191 例において、骨髄抑制はそれぞれ 81 例 (41.5%) 及び 62 例 (32.5%) 認められ、うち Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 49 例 (25.1%) 及び 47 例 (24.6%) 認められた。骨髄抑制により死亡に至った患者は、いずれの群においても各 1 例 (0.5%) 認められ、2 例とも好中球減少性敗血症であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 9 例 (4.6%) 及び 11 例 (5.8%) 認められ、うちそれぞれ 8 例 (4.1%) 及び 6 例 (3.1%) で治験薬との因果関係は否定されなかった。本薬群における重篤な骨髄抑制の内訳は、発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少症、貧血、好中球減少性敗血症各 2 例であった。骨髄抑制により治験薬の投与中止に至った患者は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 2 例 (1.0%) 及び 1 例 (0.5%) 認められた。骨髄抑制により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 18 例 (9.2%) 及び 20 例 (10.5%) 認められた。

JPN-101 試験の 15 例において、骨髄抑制は 13 例 (86.7%) 認められ、うち Grade 3 以上の有害事象は 3 例 (20.0%) 認められた。骨髄抑制により死亡に至った患者、重篤な骨髄抑制及び骨髄抑制により本薬の投与中止に至った患者は認められなかった。骨髄抑制により治験薬の休薬又は減量に至った患者は 2 例 (13.3%) 認められた。なお、本薬 420mg QD を投与された CLL/SLL 患者 8 例において、骨髄抑制は 6 例 (75.0%) 認められ、うち Grade 3 以上の有害事象は 2 例 (25.0%) 認められた。



機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること、及び外国人患者と比較して日本人患者で貧血、好中球減少症等が高発現していること等から、本薬投与に際しては、定期的に血液検査を行うこと、及び骨髄抑制が発現した際に適切な対処が可能となるよう、臨床試験で規定された本薬の減量・休薬・中止の目安について、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考える（「(5) 2) 減量・休薬・中止基準について」の項参照）。また、臨床試験における骨髄抑制の発現状況についても、同様に医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

### 3) 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。

MedDRA標準検索式（以下、「SMQ」）（MedDRA ver.16.1）の「出血」に該当する有害事象を集計した。

1112試験の本薬群195例及びオフアツムマブ群191例において、出血はそれぞれ85例（43.6%）及び22例（11.5%）認められ、うちGrade 3以上の有害事象はそれぞれ1例（0.5%）認められた。出血により死亡に至った患者は、いずれの群においても認められなかった。重篤な出血は、いずれの群においても各2例（1.0%）認められ、うち本薬群の2例（1.0%）で本薬との因果関係は否定されなかった。本薬群における重篤な出血の内訳は、硬膜下血腫、処置後出血各1例であった。出血により治験薬の投与中止に至った患者は、本薬群において1例（0.5%）認められ、オフアツムマブ群では認められなかった。出血により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、本薬群及びオフアツムマブ群においてそれぞれ2例（1.0%）及び1例（0.5%）認められた。

JPN-101試験の15例において、出血は6例（40.0%）認められたが、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。出血により死亡に至った患者、重篤な出血及び出血により本薬の投与中止に至った患者は、認められなかった。出血により休薬又は減量に至った患者は1例（6.7%）認められた。なお、本薬420mg QDを投与されたCLL/SLL患者8例において、出血は3例（37.5%）認められた。

機構は、血小板減少症と出血との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1112試験の本薬群195例において、出血85例（43.6%）、血小板減少症（血小板数減少を含む、以下、同）34例（17.4%）が認められた。出血が認められた患者における血小板減少症の合併は13例（15.3%）、血小板減少症が認められた患者における出血の合併は13例（38.2%）認められた。また、大出血事象（頭蓋内出血、視力喪失を引き起こす眼内出血、2単位以上の赤血球の輸血を要する出血事象、入院若しくは入院期間の延長を要する出血事象、又はGrade 3以上の出血事象に該当する事象）が2例認められ、当該事象の内訳は硬膜下血腫及び処置後出血各1例であり、いずれも血小板減少症を合併していなかった。

JPN-101試験の15例において、出血6例（40.0%）、血小板減少症8例（53.3%）が認められた。出血が認められた患者における血小板減少症の合併は5例（83.3%）、血小板減少症が認められた患者における出血の合併は5例（62.5%）認められた。また、本薬420mg QDの投与を受けたCLL/SLL患者8例において、出血3例（37.5%）、血小板減少症4例（50.0%）が認められ、出血が認められた患者における血小板減少症の合併は2例（66.7%）、血小板減少症が認められた患者における出血の合併は2例（50.0%）認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていることから、本薬投与に際しては、出血に対する注意が必要であると考え。血小板減少症と出血との関連性についての検討結果からは、血小板減少症の有無に係わらず出血が発現する可能性があるため、

当該検討結果を含め、臨床試験における出血の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 4) 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。

MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）（MedDRA ver.16.1）の「感染症及び寄生虫症」に該当する有害事象を感染症として集計した。

1112 試験の本薬群 195 例及びオファツムマブ群 191 例において、感染症はそれぞれ 137 例 (70.3%) 及び 104 例 (54.5%) 認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 47 例 (24.1%) 及び 42 例 (22.0%) 認められた。感染症により死亡に至った患者は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 6 例 (3.1%) 及び 9 例 (4.7%) 認められた。死亡例の内訳は、本薬群において肺炎 3 例、敗血症 2 例及び好中球減少性敗血症 1 例、オファツムマブ群において肺炎 2 例、菌血症、気管支肺炎、インフルエンザ、好中球減少性敗血症、ノカルジア症、敗血症症候群、上気道感染各 1 例であり、本薬群の肺炎 2 例、好中球減少性敗血症 1 例、オファツムマブ群の好中球減少性敗血症、気管支肺炎、ノカルジア症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 46 例 (23.6%) 及び 39 例 (20.4%) 認められ、うちそれぞれ 30 例 (15.4%) 及び 26 例 (13.6%) で治験薬との因果関係は否定されなかった。本薬群における重篤な感染症の内訳は、肺炎 17 例、肺感染 5 例、下気道感染、尿路感染各 4 例、蜂巣炎 3 例、アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症、敗血症各 2 例、バクテロイデス性菌血症、気管支炎、細菌性気管支炎、気管支肺炎、カンピロバクター胃腸炎、腸球菌感染、感染性小腸結腸炎、大腸菌性尿路感染、熱性感染症、ウイルス性胃腸炎、消化管感染、ヘモフィルス性菌血症、ヘモフィルス性敗血症、ヘルペスウイルス感染、带状疱疹、膿痂疹、椎間板炎、リンパ節感染、パラインフルエンザウイルス感染症、肺炎球菌性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ感染、細菌性肺炎、ライノウイルス感染、副鼻腔炎、ブドウ球菌皮膚感染、真菌性扁桃炎、上気道感染、尿道炎、尿路性敗血症、ウイルス性咽頭炎各 1 例（重複例あり）であった。感染症により治験薬の投与中止に至った患者は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 8 例 (4.1%) 及び 9 例 (4.7%) 認められた。感染症により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、本薬群及びオファツムマブ群においてそれぞれ 27 例 (13.8%) 及び 27 例 (14.1%) 認められた。

JPN-101 試験の 15 例において、感染症は 14 例 (93.3%) 認められ、うち Grade 3 以上の事象は 2 例 (13.3%) 認められた。感染症により死亡に至った患者は、認められなかった。重篤な感染症は、2 例 (13.3%) 認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な感染症の内訳は、感染、大葉性肺炎、肺炎、敗血症各 1 例（重複例あり）であった。感染症により治験薬の投与中止に至った患者は、認められなかった。感染症により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、2 例 (13.3%) 認められた。なお、本薬 420mg QD を投与された CLL/SLL 患者 8 例において、感染症は 7 例 (87.5%) 認められ、うち Grade 3 以上の事象は 1 例 (12.5%) 認められた。

機構は、感染症の発現を予防することを目的とした薬剤投与の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1112 試験及び JPN-101 試験において、感染症に対する予防的投与に関する規定は設定されなかった。1112 試験の本薬群において、感染症に対する予防的投与が行われた 72 例のうち 56 例 (77.8%)、及び予防的投与が行われなかった 123 例のうち 83 例 (67.5%) で感染症が認められた。JPN-101 試験の CLL/SLL 患者 11 例において、感染症に対する予防的投与が行われた 8 例のうち 8 例 (100%)、及び予防的投与が行われなかった 3 例のうち 2 例 (66.7%) で感染症が認められた。以上より、感染症の発現を予防することを目的として特定の薬剤を投与する必要はないと考える。

また、機構は、本薬投与により重篤な感染症が発現していること、及びCLL患者では免疫不全により易感染状態となっていることから、本薬投与による、進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）、並びにウイルス性肝炎、結核及び帯状疱疹の再活性化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。

PMLの再活性化について、1112試験の本薬群、1102試験及びJPN-101試験において該当する例は認められなかった。また、申請時に提出した臨床試験成績以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験\*（■■■年■月■日データカットオフ）における、本薬投与後のPMLの発現状況は下表のとおりであった。

\*：Janssen Global Medical Safetyが所有する安全性データベースを用いた集計結果（以後の「(3) 安全性について」の項における、臨床試験成績以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験に基づく発現状況について、特記しない場合には、本データベースを用いた集計結果）

#### 海外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において認められたPML

試験名等	年齢	性別	原疾患	事象発現までの期間*1（日）	Grade	重篤度	因果関係	転帰
PCI-32765CLL3001*2	7	女	CLL	392	4	重篤	あり	死亡
PCI-32765CLL3001*2	7	女	CLL	38	4	重篤	あり	死亡
OSU11133*3	5	女	CLL	323*4	不明	重篤	あり	死亡
PCYC/CTEP-A041202*5	7	女	CLL	68	5	重篤	あり	死亡
OSU11133*3	6	女	CLL	不明	2	重篤	あり	不明
自発報告	6	男	CLL	不明	不明	重篤	あり	未回復

\*1：本薬の投与開始日を第1日目とした、\*2：CLL/SLLを対象とした海外第Ⅲ相試験、\*3：CLL/SLLを対象とした海外第Ⅱ相試験、\*4：本薬の投与期間、\*5：CLLを対象とした海外第Ⅲ相試験

ウイルス性肝炎、結核及び帯状疱疹\*の再活性化について、1112試験の本薬群、1102試験及びJPN-101試験における発現状況は下表のとおりであった。なお、ウイルス性肝炎及び結核の再活性化は認められなかった。

\*：それぞれMedDRA高位用語（以下、「HLT」）の「肝炎ウイルス感染」、MedDRA HLTの「結核感染」、MedDRA基本語の「帯状疱疹」とされた。

#### 結核及び帯状疱疹の再活性化

試験名等	年齢	性別	事象名	事象発現までの期間*1（日）	Grade	重篤度	因果関係	転帰
1112	5	女	帯状疱疹	79	2	非重篤	なし	回復
	7	男	帯状疱疹	224	3	重篤	あり	未回復
	5	男	帯状疱疹	145	1	非重篤	なし	未回復
	5	女	帯状疱疹	296	2	非重篤	なし	回復
	6	女	帯状疱疹	172	2	非重篤	なし	回復
	3	女	帯状疱疹	46	2	非重篤	あり	未回復
	7	男	帯状疱疹	20	1	非重篤	なし	回復
1102	5	男	帯状疱疹	410	2	非重篤	なし	回復
	4	女	帯状疱疹	52	2	非重篤	なし	回復
	7	女	帯状疱疹	124	2	非重篤	なし	回復
	6	女	帯状疱疹	63	2	非重篤	あり	回復
	4	男	帯状疱疹	118	2	非重篤	なし	回復
JPN-101	6	女	帯状疱疹	289	2	非重篤	あり	回復
	7	男	帯状疱疹	149	1	非重篤	あり	回復

MedDRA v16.1、本薬投与例、MAC：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、\*1：本薬の投与開始日を第1日目とした

申請時に提出した臨床試験成績以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（■■■年■月■日データカットオフ）において、ウイルス性肝炎及び結核の再活性化各1例が認められ、事象の内訳はそれぞれB型肝炎の再燃及びMAC感染を合併した結核の再燃であった。いずれの事象も重篤であり、本薬との因果関係は否定されず、転帰はそれぞれ死亡及び不明であった。また、帯状疱疹の再活性化29例が認められ、うち20例が重篤であり、13例で本薬との因果関係は否定されなかった。当該事象により死亡に至った患者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。

本薬との因果関係が否定できない感染症による死亡例が認められていることから、臨床試験における感染症の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後には、使用実態下における感染症に対する予防的投与の有無やその内容、及び感染症の発現状況について情報収集すべきと考える。

## 5) 不整脈

申請者は、本薬投与による不整脈の発現状況について以下のように説明している。

MedDRA SMQ (MedDRA ver.16.1) の「不整脈」に該当する有害事象について集計した。1112 試験の本薬群 195 例及びオファツムマブ群 191 例において、不整脈はそれぞれ 18 例 (9.2%) 及び 11 例 (5.8%) 認められ、うち Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 8 例 (4.1%) 及び 1 例 (0.5%) 認められた。不整脈により死亡に至った患者は、本薬群において 1 例 (0.5%) 認められた。当該事象は心停止 1 例 (0.5%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な不整脈は、本薬群及びオファツムマブ群において、それぞれ 9 例 (4.6%) 及び 3 例 (1.6%) 認められ、本薬群の 5 例 (2.6%) で治験薬との因果関係は否定されなかった。本薬群における重篤な不整脈の内訳は、心房細動 6 例、心停止、心房頻拍、徐脈、房室ブロック各 1 例 (重複例あり) であり、うち心房細動 2 例、心停止、房室ブロック各 1 例で本薬との因果関係は否定されなかった。不整脈により治験薬の投与中止に至った患者は、本薬群においてそれぞれ 2 例 (1.0%) 認められた。不整脈により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、いずれの群においても認められなかった。

なお、1112 試験の本薬群において、不整脈の既往を有する患者のうち本薬投与後に不整脈を発現した患者は 4/32 例 (12.5%) 認められ、その内訳は心房細動 3 例 (9.4%) 及び心拍数増加 1 例 (3.1%) であった。

JPN-101 試験において、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。

本薬との因果関係が否定できない重篤な不整脈が認められていることから、本薬投与中は定期的に十二誘導心電図検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を実施する旨、及び不整脈を有する患者に対する本薬の投与は慎重に検討する旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験における不整脈の発現状況についても、同様に医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

## 6) 二次性悪性腫瘍

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

MedDRA SOC (MedDRA ver.16.1) の「良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)」に該当する有害事象のうち、良性の新生物に関する事象を除く PT を二次性悪性腫瘍として集計した。

1112 試験の本薬群 195 例及びオファツムマブ群 191 例において、二次性悪性腫瘍はそれぞれ 15 例 (7.7%) 及び 6 例 (3.1%) 認められた (下表)。1102 試験の 132 例において、



二次性悪性腫瘍は20例（15.2%）に認められ、当該事象を発現するまでの期間（範囲）は22～700日であった。うち二次性悪性腫瘍により死亡に至った患者は2例（1.5%）、重篤な事象は5例（3.8%）認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。JPN-101試験において、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

臨床試験で認められた二次性悪性腫瘍（1112試験）

年齢	性別	事象名	事象発現までの期間*（日）	Grade	重篤度	因果関係	転帰
7	男	基底細胞癌	64	1	非重篤	なし	回復
		基底細胞癌	218	1	非重篤	なし	回復
6	男	扁平上皮癌	不明	1	非重篤	なし	不明
8	女	肉腫	154	2	重篤	なし	未回復
7	男	ボーエン病	159	1	非重篤	なし	回復
6	男	扁平上皮癌	98	2	非重篤	なし	回復
7	男	皮膚有棘細胞癌	不明	1	非重篤	あり	回復
7	男	基底細胞癌	175	2	非重篤	なし	回復
7	女	基底細胞癌	不明	1	非重篤	なし	回復
		軟部組織新生物	162	1	非重篤	なし	未回復
5	男	白血病	260	5	重篤	なし	死亡
7	男	基底細胞癌	154	2	非重篤	なし	回復
6	男	扁平上皮癌	104	2	非重篤	なし	回復
		皮膚有棘細胞癌	48	2	非重篤	なし	回復
6	女	肺扁平上皮癌	308	3	重篤	なし	回復
7	女	皮膚癌	不明	3	非重篤	なし	回復
8	女	消化器癌	110	5	重篤	なし	死亡
6	男	遠隔転移を伴う肺腺癌	85	3	重篤	なし	未回復

本薬投与例、\*：本薬の投与開始日を第1日目とした

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与後に認められた二次性悪性腫瘍について、1112試験において、オフアツムマブ群と比較して本薬群で当該事象の発現率が高い傾向が認められること等から、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起が必要であると考えられる。

## 7) その他

申請者は、本薬の非臨床試験、海外における製造販売後の使用経験等から、本薬の投与により発現が懸念される眼障害、白血球症及び腫瘍崩壊症候群の発現状況について、以下のように説明している。

### ①眼障害

申請者は、イヌを用いた非臨床試験において角膜ジストロフィーの所見が認められた（「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 4 イヌ4週間反復経口投与毒性試験」の項参照）ことから、本薬投与による眼障害の発現状況について以下のように説明している。

MedDRA SOC (MedDRA ver.16.1) の「眼障害」に該当する有害事象を集計した。1112試験の本薬群195例及びオフアツムマブ群191例において、眼障害はそれぞれ71例（36.4%）及び36例（18.8%）認められ、うちGrade 3以上の眼障害はオフアツムマブ群で2例（1.0%）認められた。眼障害により死亡に至った患者、重篤な眼障害、眼障害により治験薬の投与中止に至った患者は、いずれの群においても認められなかった。眼障害により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、いずれの群においても各1例（0.5%）認められた。本薬群で発現率が2%以上高かった有害事象は、霧視（本薬群：19例（9.7%）、オフアツムマブ群：6例（3.1%）、以下、同順）、眼乾燥（14例（7.2%）、10例（5.2%））、流涙増加（10

例 (5.1%)、5例 (2.6%))、眼痛 (9例 (4.6%)、5例 (2.6%))、視力低下 (9例 (4.6%)、2例 (1.0%))、硝子体浮遊物 (7例 (3.6%)、3例 (1.6%))、羞明 (7例 (3.6%)、3例 (1.6%))、白内障 (6例 (3.1%)、2例 (1.0%)) 及び眼そう痒症 (6例 (3.1%)、1例 (0.5%)) であった。

JPN-101試験の15例において、眼障害は2例 (13.3%) 認められたが、Grade 3以上の眼障害は認められなかった。眼障害の内訳は、上強膜炎、霧視各1例であり、いずれの事象も本薬の因果関係は否定されなかった。眼障害により死亡に至った患者、重篤な眼障害、眼障害により投与中止に至った患者、眼障害により休薬又は減量に至った患者は認められなかった。なお、本薬420mg QDを投与されたCLL/SLL患者8例において、眼障害は1例 (12.5%) に認められ、当該事象は上強膜炎であった。

なお、1112試験では、スクリーニング及び来院時に、眼乾燥、流涙・異常分泌、眼痛、霧視・複視、視力低下、羞明・光線過敏、浮遊物、光のちらつき及び眼刺激について問診することとされ、スクリーニング時にGrade 2以上の所見が認められた場合には、治験薬の投与開始前に眼科的検査を実施することとした。また、試験期間中に症状がGrade 2以上に悪化した場合又は本薬の投与開始時にGrade 2以上であった症状がさらに悪化した場合においても、同様に検査を実施することとした。JPN-101試験では、スクリーニング時に、角膜検査、外観検査及び細隙灯顕微鏡による検査、並びに瞳孔機能、眼球運動、視野及び眼内圧に関する検査を行うこととされた。本薬の投与開始後に、外観検査及び細隙灯顕微鏡による検査、並びに第1サイクルの第25～35日目の間の角膜検査を必須とし、必要に応じて、瞳孔機能、眼球運動、視野及び眼内圧の検査を行うこととされた。治験薬との関連が否定できないGrade 1以上の眼障害が認められた場合は、月1回の定期検査を実施することとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1112試験において、眼障害の発現率が本薬群で高い傾向が認められていること等から、本薬投与中は眼症状について問診を行い、眼科受診等適切な安全管理対策を講じるとともに、異常が認められた場合には適切な処置が実施されるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験における眼科的検査に係る規定、及び本薬投与後の眼障害の発現状況については、同様に医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## ②白血球症

申請者は、申請時に提出した臨床試験成績以外の本薬の臨床試験において、本薬投与により発現が懸念される白血球症\*の発現状況について、以下のように説明している。

\*：白血球数の増加により、微小血管内で白血球が凝集・停滞することにより、脳、肺等の臓器に悪影響を及ぼす白血球増加症の症状

MedDRA ver.16.1 基本語の「白血球症」を集計した。

1112試験及びJPN-101試験において白血球症は認められなかった。1102試験の132例において、白血球症が1例 (0.8%) 認められた。当該患者 (本薬420mgQD投与) について、本薬の投与開始215日目に重篤な白血球症 (Grade 4) が認められ、本薬との因果関係は否定された。申請時に提出した臨床試験成績以外の本薬の臨床試験において白血球症が7例認められ、死亡に至った及び重篤な白血球症はそれぞれ1例及び5例認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。また、海外の製造販売後の使用経験において、白血球症に該当する例は報告されていない (■■■■年■■月■■日データカットオフ)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な白血球症が認められていることから、本薬投与後における白血球症の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### ③腫瘍崩壊症候群

申請者は、海外の製造販売後における使用経験等から本薬投与により発現が懸念される腫瘍崩壊症候群の発現状況について以下のように説明している。

1112 試験のオフアツムマブ群 191 例において腫瘍崩壊症候群は 1 例 (0.5%) 認められ、当該事象は重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。1112 試験の本薬群において腫瘍崩壊症候群は認められなかったが、1112 試験のオフアツムマブ群から本薬投与に切り替えた患者 57 例において、腫瘍崩壊症候群 (Grade 3) は 1 例 (1.8%) 認められた。当該患者は、本薬投与に切り替えた後 24 日目に重篤な腫瘍崩壊症候群が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。1102 試験の 132 例において腫瘍崩壊症候群は 2 例 (1.5%) 認められ、うち 1 例では本薬 420mg QD が投与され、本薬投与中止後 31 日目 (本薬の投与開始から 215 日目) に重篤な白血球症 (Grade 4) 及び非重篤な腫瘍崩壊症候群 (Grade 3) が認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。別の 1 例では本薬 840mg QD が投与され、本薬投与開始日に重篤な腫瘍崩壊症候群 (Grade 4) が認められ、本薬との因果関係は否定された。JPN-101 試験において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。なお、1112 試験においては、腫瘍崩壊症候群の危険因子 (①血清クレアチニン値：正常上限値の 1.5 倍以上、②白血球数：50,000/mm<sup>3</sup> 以上、③尿酸値：正常上限値を超える) を一つ以上有する患者に対して、水分補給及び高尿酸血症治療剤の投与を考慮すること等が規定されていた。

また、申請時に提出した臨床試験成績以外の本薬の臨床試験\*及び海外の製造販売後の使用経験 ( 年 月 日データカットオフ) における腫瘍崩壊症候群の発現状況は下表のとおりであった。

\*: 申請者が実施する本薬の臨床試験のうち、データカットオフ時点で安全性の解析が可能であった、マントル細胞リンパ腫患者等を対象とした 15 試験

海外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において認められた腫瘍崩壊症候群

年齢	性別	原疾患	事象発現までの期間*1 (日)	Grade	重篤度	因果関係	転帰
6	男	MCL	7	不明	重篤	あり	回復
8	男	CLL	6	不明	重篤	あり	回復
6	男	CLL	77	不明	重篤	あり	回復
7	男	MCL	約2カ月後	不明	重篤	あり	不明
7	男	CLL	2	不明	重篤	あり	回復
8	男	CLL	約1週間後	不明	重篤	あり	回復
不明	男	MCL	7	不明	重篤	あり	回復
6	女	CLL	11	不明	重篤	あり	不明

MCL：マントル細胞リンパ腫、\*1：本薬の投与開始日を第1日目とした、\*2：MCLを対象とした海外第III相試験 (PCI-32765MCL3001試験) において認められた例

機構は、1112試験及び1102試験において本薬投与後に腫瘍崩壊症候群が発現した時期が、抗悪性腫瘍剤投与後に認められる典型的な発現時期とは異なっており、当該事象の最新の発現状況を確認した上で、本薬による腫瘍崩壊症候群のリスクを検討する必要があると考えることから、申請時に提出された臨床試験成績以外の試験成績、海外の製造販売後における使用経験等を含め、本薬投与後に認められた腫瘍崩壊症候群の最新の発現状況について、申請者に照会中である。

#### (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「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」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下の検討結果から、効能・効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」と設定し、添付文書の

効能・効果に関連する使用上の注意の項では以下の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、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。

### 本薬の投与対象について

国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、CLL/SLLに対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版（金原出版株式会社、2013年）及び新臨床腫瘍学 第3版（南江堂、2012年）において本薬に関する記載は確認されなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (version 1, 2015) : 年齢 (70 歳以上又は未満)、17p 欠失の有無、11 番染色体長腕欠失の有無、及び重大な併存疾患の有無を問わず、本薬は再発又は難治性の CLL/SLL に対する主な治療選択肢の一つである。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 4 月 2 日版) : 未治療又は再発若しくは難治性の CLL 患者を対象とした第 I 相及び第 I/II 相試験において、本薬は良好な奏効期間及び無増悪生存率を示したことから、本薬は CLL 患者に対する治療選択肢の一つである。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 既治療の CLL 患者を対象に、オフアツムマブ単独投与と本薬の有効性等を比較することを目的とした無作為化比較試験 (1112 試験) が実施され、本薬投与により有意な PFS 及び OS の延長が認められた (N Engl J Med 2014; 371: 213-23)。17p 欠失がある CLL 患者においても、同様に予後の改善が認められた。

機構は、再発又は難治性の CLL/SLL に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦における再発又は難治性の CLL/SLL に対する薬物治療は、フルダラビンリン酸エステルを含む併用レジメン、17p 欠失等の遺伝子異常を有する患者に対してはアテムツズマブ等が推奨されており (造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (金原出版株式会社、2013 年))、2013 年 3 月に再発又は難治性の CLL に係る効能・効果で承認されたオフアツムマブについても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ていると考える。再発又は難治性の CLL/SLL を対象とした 1112 試験において、本薬の有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルが確認されたことから、本薬は、再発又は難治性の CLL/SLL 患者における治療選択肢の一つとなると考える。なお、1112 試験において層別因子の一つとされた 17p 欠失の有無による部分集団解析の PFS の結果について、17p 欠失あり及び 17p 欠失なしの集団のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.247 [0.136, 0.450] 及び 0.194 [0.117, 0.323] であったこと等から、17p 欠失を有する患者に対する治療法としても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。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項並びに本項における検討結果から、本薬は再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。なお、17p 欠失を有する患者に対する本薬の臨床的有用性については、1112 試験における部分集団解析の結果のみを基に評価することには限界があると考えるが、



当該部分集団解析の結果については、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、本薬の投与が推奨される対象は、再発又は難治性の CLL/SLL であると考え、それぞれの組織型については、同一の疾患として同様に治療されている（「(2) 2) 主要評価項目について」の項参照）ことを踏まえ、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験のある医師によって、本薬投与に際しての患者選択は適切になされるものと考え。したがって、「臨床成績」の項に 1112 試験の対象患者を記載し、組織型等について「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旨を使用上の注意に記載することを前提として、効能・効果には CLL を記載することとし、敢えて SLL を併記する必要性は乏しいと判断した。

### (5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはイブルチニブとして 420mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 有害事象が発現した場合の本薬の減量、休薬及び中止基準について。
- 軽度又は中等度の肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するため、本薬の開始量をそれぞれ 280mg 又は 140mg に減量すること。さらに、重度の肝機能障害患者では、本薬を投与しないこと。

機構は、「(ii) <審査の概略> (2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」の項及び以下の検討結果から、本薬の用法・用量を「通常、成人にはイブルチニブとして 420mg 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。」と記載整備した上で、設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項>

- Grade 3\*以上の副作用が発現した場合には、Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。  
\*: CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 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	420mg/日
2回	280mg/日
3回	140mg/日
4回	投与中止

- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、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。

### 1) 本薬の投与間隔及び用量について

申請者は、本薬の投与間隔及び用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (04753 試験) において、本薬 1.25、2.5、5、8.3 及び 12.5mg/kg QD 投与時の忍容性が確認されたことから、本薬 QD 投与時における用量の最適化は、主に BTK 活性部位の占有率の成績を基に行うこととされ、本薬 2.5mg/kg QD を超える用量での投与により、BTK の完全占有\*例が認められた（「(ii) <提出された資料の概略> (9) 1) 曝露量と有効性との関連」の項参照）。本薬 1.25、2.5、5、8.3 及び 12.5mg/kg QD 投与時における

本薬の曝露量は概ね用量比例性が認められたが、2.5mg/kg 群でのみ偶発的に曝露量が高値を示した（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）と考えられたこと等から、CLL/SLL において BTK の完全占有が達成されるために必要最小限の曝露量は 5mg/kg であると考えられた。

\*: 本薬投与後 4 時間において、本薬と結合していない BTK が 5%未満又は検出限界未満と定義された。

04753 試験の結果を基に、海外第 I b/II 相試験 (1102 試験) では、体重あたりの用量 5mg/kg が個体 (80kg 換算) あたりの用量 420mg QD に相当するとみなして、本薬の安全性等を評価することとされた。また、CLL/SLL 患者における本薬の用量反応の追加情報を得るために 840mg QD の用量についても検討された。その結果、420mg QD 及び 840mg QD のいずれの用量においても BTK 結合部位の飽和が確認されたこと、並びに 420mg QD と 840mg QD では本薬の有効性に明らかな差異は認められなかったことから、CLL/SLL に対する本薬の推奨用法・用量は 420mg QD と考えられた。

以上の検討を踏まえ、本薬 420mg QD 投与とされた 1112 試験において、本薬の有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルが確認された（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）こと、及び JPN-101 試験において、日本人患者における本薬 420mg QD 投与による一定の有効性及び安全性が確認されたことから、CLL/SLL に対する本薬の推奨用法・用量である 420mg QD を申請用法・用量として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の曝露量と有効性との間に明らかな関連性は認められないこと（「(ii) <提出された資料の概略> (9) 1) 曝露量と有効性との関連」の項参照）の項参照）等から、本薬の投与間隔及び用量を 420mg QD とする臨床薬理学的な根拠は示されていないと考えるが、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」における検討結果を踏まえ、1112 試験に準じて、再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する本薬の投与間隔及び用量を 420mg QD と設定することは可能と判断した。

## 2) 減量・休薬・中止基準について

申請者は、本薬投与後に副作用を発現した場合の本薬の減量・休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

CLL/SLL 患者が対象とされた 1112 試験の本薬群、1102 試験及び JPN-101 試験においては、本薬投与後に副作用を発現した場合の本薬の減量・休薬・中止の目安が規定され、それぞれの規定が遵守された結果、管理可能な本薬の安全性プロファイルが確認されたと考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、1102 試験での上記の規定等を基に設定された Company core data sheet ( 年 月 日付け第 4 版) における本薬の減量・休薬・中止の目安を基に、本薬投与後に①Grade 3 以上の非血液毒性、②Grade 3 以上の感染又は発熱を伴う好中球減少症、及び③Grade 4 の血液毒性が認められた場合の本薬の休薬等の目安を設定することとした。

上記③については、1102 試験では Grade 3 の出血を伴う血小板減少症と規定され、また 1112 試験では副作用の種類によらず Grade 3 以上の副作用が発現した場合には本薬を休薬することが規定されたが、CLL/SLL 患者では、本薬投与前から Grade 3 の血液毒性を伴う患者が多く、疾患の治癒に伴い血液毒性の改善も期待されることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、Grade 4 の血液毒性が認められた場合に本薬の休薬等を行う旨を注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

血液毒性が発現した場合の本薬の減量・休薬・中止の目安について、好中球減少症等の血液毒性の発現率は外国人患者と比較して日本人患者で高かったこと等から、1112 試験に

において規定された Grade 3 以上の事象が発現した場合に本薬の休薬等を行う旨を注意喚起する必要があると判断した。

### 3) 他の抗悪性腫瘍薬剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍薬剤との併用について、以下のように説明している。

CLL/SLL を対象とした、本薬と他の抗悪性腫瘍薬剤との併用投与の臨床試験について、①PCYC-1108-CA 試験（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、リツキシマブ及び本薬の併用、並びにベンダムスチン塩酸塩、リツキシマブ及び本薬の併用の海外第 I b 相試験）、②PCYC-1109-CA 試験（オフアツムマブ及び本薬の併用の海外第 I b/II 相試験）が終了し、③PCI-32765CLL3001 試験（ベンダムスチン塩酸塩、リツキシマブ及び本薬の併用の海外第 III 相試験）が実施中である。

PCYC-1108-CA 試験及び PCYC-1109-CA 試験は本薬の安全性等を検討することを目的として実施され、登録された全例（それぞれ 33 例及び 71 例）が安全性解析対象集団とされた。PCYC-1109-CA 試験において末梢性感覚ニューロパチーが 43.7%（31 例）と高発現したことを除いて、本薬単独投与時における安全性プロファイルと比較して、新たな安全上の懸念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。

1112 試験の結果に基づき、再発又は難治性の CLL/SLL に対する臨床有用性が示された本薬の用法は単独投与のみであることから、本薬と他の抗悪性腫瘍薬剤との併用投与の有効性及び安全性は確立していない旨を、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると判断した。なお、PCYC-1109-CA において高発現した末梢性感覚ニューロパチーについては、1112 試験において本薬群と比較してオフアツムマブ群で高発現（それぞれ 4.1% 及び 12.6%）したことから、本薬単独投与時の安全対策として直ちに措置を講じる必要性は乏しいと考えるが、本薬と他の抗悪性腫瘍薬剤との併用に際して、新たな安全性上の懸念が生じる情報が得られた際には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 4) 肝機能障害患者について

申請者は、肝機能障害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。

1112 試験及び 1102 試験を併合した 246 例のうち 60 例（24.4%）で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）又は総ビリルビンが本薬の投与開始時に正常上限値を超えていた。本薬の投与開始時における肝機能検査値異常の有無別の安全性の概要は下表のとおりであり、本薬の投与開始時に肝機能異常が認められた患者において、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められた。なお、1112 試験及び 1102 試験では、本薬の投与開始時に、ALT 又は AST が正常上限値の 2.5 倍以上、若しくは総ビリルビンが正常上限値の 1.5 倍を超える患者は、当該試験への組み入れから除外された。

**本薬の投与開始時における肝機能検査値異常\*の有無別の安全性の概要（1112 試験及び 1102 試験）**

	例数 (%)	
	肝機能検査値異常あり 60 例	肝機能検査値異常なし 186 例
有害事象	60 (100)	185 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	40 (66.7)	107 (57.5)
死亡	4 (6.7)	11 (5.9)
重篤な有害事象	33 (55.0)	75 (40.3)
投与中止に至った有害事象	4 (6.7)	17 (9.1)
減量に至った有害事象	6 (10.0)	8 (4.3)

\*：本薬の投与開始時に ALT、AST 又は総ビリルビンが正常上限値を超えた例

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与開始時に肝機能検査値異常を有するCLL/SLL患者において、重篤な有害事象、減量に至った有害事象及びGrade 3以上の有害事象が高発現する傾向が認められたこと、並びに本薬の投与開始時に、ALT又はASTが正常上限値の2.5倍以上、若しくは総ビリルビンが正常上限値の1.5倍を超えるCLL/SLL患者に対する本薬の安全性情報は得られていないことから、肝機能障害を有するCLL/SLL患者に対する本薬の安全性は不明であると考え。また、「(ii) <審査の概略> (2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」の項における検討結果から、中等度以上の肝機能障害患者に対する本薬投与は禁忌に設定するとともに、軽度の肝機能障害患者に対する本薬投与に際しては、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旨を注意喚起する必要があると判断した。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象に、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、全例調査方式の使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目については、1112 試験における安全性の結果から、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性が高く、重点的な情報収集が必要と考えられる事象として、出血、好中球減少症、血小板減少症及び感染を設定した。

調査予定症例数は、登録期間を1年間と設定した際に、CLL/SLL の年間予想患者数(2,000例程度)のうち、登録期間内に本薬の適応となる推定患者数は年間200例程度と想定されることから、200例と設定した。なお、重点調査項目に設定した事象については、いずれも1112試験において高頻度で発現しており、本調査においても95%以上の確率で十分な症例数の検出が可能である。

観察期間は、1112試験及び1102試験における、重点調査項目及び他の有害事象において、本剤投与により1年を超えて新たに発現する特徴的な有害事象を認めなかったことから、52週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CLL/SLL 日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて乏しいことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である不整脈及び二次性悪性腫瘍を設定することが適切であると考え。調査予定症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の臨床試験における発現状況も考慮して再検討する必要があると考える。

#### (iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」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。

#### (1) 国内第 I 相試験 (PCI-32765-JPN-101 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が3例以上の有害事象は下表のとおりであった。



いずれかの群で3例以上に発現が認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)					
	コホート1 (420mg) 3例		コホート2 (560mg) 6例		CLL/SLL コホート (420mg) 6例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	2 (33.3)	6 (100)	3 (50.0)
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
貧血	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0
白血球減少症	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0
血小板減少症	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
臨床検査						
血中ビリルビン増加	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
CRP 増加	0	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
血小板数減少	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	3 (100)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
胃腸障害						
下痢	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0

CRP : C 反応性タンパク

重篤な有害事象は、コホート2 (560mg) の1/6例 (16.7%)、CLL/SLL コホート (420mg) の2/6例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート2で大葉性肺炎1例 (16.7%)、CLL/SLL コホートで感染、肺炎、敗血症、口内炎及び食欲減退各1例 (16.7%)、であり、いずれの事象も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、CLL/SLL コホートの1/6例 (16.7%) 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、口内炎1例 (16.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第I相試験 (PCYC-04753 試験)

1) 用量漸増コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1.25mg/kg 群の6/8例 (75.0%)、2.5mg/kg 群の7/8例 (87.5%)、5.0mg/kg 群の6/6例 (100%)、8.3mg/kg 群8/8例 (100%)、12.5mg/kg 群の5/7例 (71.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)					
	1.25mg/kg 群 8例		2.5mg/kg 群 8例		5.0mg/kg 群 6例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	8 (100)	4 (50.0)	8 (100)	6 (75.0)	6 (100)	2 (33.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	5 (62.5)	0	2 (25.0)	0	0	0
発熱	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0
胃腸障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)					
	1.25mg/kg 群 8 例		2.5mg/kg 群 8 例		5.0mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
悪心	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0
腹痛	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0
便秘	1 (12.5)	0	0	0	2 (33.3)	0
下痢	0	0	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)
筋骨格系及び結合組織障害						
筋痙縮	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0
関節痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0
背部痛	1 (12.5)	0	0	0	2 (33.3)	0
顎痛	0	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0
神経系障害						
頭痛	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (37.5)	0	0	0	3 (50.0)	0
呼吸困難	0	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象 (続き)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 15.0)	例数 (%)			
	8.3mg/kg 群 8 例		12.5mg/kg 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	6 (75.0)	7 (100)	4 (57.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	3 (37.5)	0	4 (57.1)	0
発熱	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0
胃腸障害				
悪心	3 (37.5)	0	1 (14.3)	0
腹痛	1 (12.5)	0	0	0
便秘	2 (25.0)	0	1 (14.3)	0
下痢	4 (50.0)	0	3 (42.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	1 (12.5)	0	2 (28.6)	0
関節痛	0	0	2 (28.6)	0
背部痛	0	0	2 (28.6)	0
顎痛	0	0	0	0
神経系障害				
頭痛	4 (50.0)	0	2 (28.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	2 (25.0)	0	3 (42.9)	0
呼吸困難	2 (25.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、1.25mg/kg 群の 4/8 例 (50.0%)、2.5mg/kg 群の 4/8 例 (50.0%)、5.0mg/kg 群の 2/6 例 (33.3%)、8.3mg/kg 群の 4/8 例 (50.0%)、12.5mg/kg 群の 3/7 例 (42.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1.25mg/kg 群で疾患進行 2 例 (25.0%)、肺炎、貧血、転移部痛及び急性腎不全各 1 例 (12.5%)、2.5mg/kg 群で蜂巣炎、ウイルス性リンパ節炎、無力症、疾患進行、小腸閉塞、低血圧及び注入に伴う反応各 1 例 (12.5%)、5.0mg/kg 群で肺炎及び疾患進行各 1 例 (16.7%)、8.3mg/kg 群で大葉性肺炎、肺炎球菌性敗血症、胸膜痛、脳血管発作、リンパ腫及び過敏症各 1 例 (12.5%)、12.5 mg/kg 群で発熱性好中球減少症、咽頭食道憩室及び血尿各 1 例 (14.3%) であった。このうち、2.5mg/kg 群のウイルス

性リンパ節炎 1例、8.3mg/kg 群の過敏症 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、1.25mg/kg 群の 2/8 例 (25.0%)、2.5mg/kg 群 2/8 例 (25.0%)、8.3mg/kg 群の 3/8 例 (37.5%) 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、1.25mg/kg 群で血小板減少症及び疾患進行各 1 例 (12.5%)、2.5mg/kg 群で好中球数減少及び小腸閉塞各 1 例 (12.5%)、8.3mg/kg 群で過敏症、リンパ腫/疾患進行及び脳血管発作各 1 例 (12.5%) であった。このうち、1.25mg/kg 群の血小板減少症 1 例、2.5mg/kg 群の好中球数減少 1 例、8.3mg/kg 群の過敏症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 連日投与コホート

有害事象は 8.3mg/kg 群 10/10 例 (100%)、560mg 群 8/9 例 (88.9%) 及び 560mg DLBCL 群 (DLBCL 患者対象の 560mg 投与群) 10/10 例 (100%) 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、それぞれ 10/10 例 (100%)、5/9 例 (55.6%) 及び 8/10 例 (80.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)					
	8.3mg/kg 群 10 例		560mg 群 9 例		560mg DLBCL 群 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	4 (40.0)	8 (88.9)	2 (22.2)	10 (100)	7 (70.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	6 (60.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	2 (20.0)	0
発熱	3 (30.0)	0	2 (22.2)	0	2 (20.0)	0
胃腸障害						
悪心	3 (30.0)	0	2 (22.2)	0	2 (20.0)	0
腹痛	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0
口内乾燥	1 (10.0)	0	0	0	3 (30.0)	0
下痢	7 (70.0)	0	4 (44.4)	0	2 (20.0)	0
消化不良	2 (20.0)	0	3 (33.3)	0	1 (10.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
四肢痛	0	0	3 (33.3)	0	1 (10.0)	0
関節痛	3 (30.0)	0	0	0	0	0
背部痛	3 (30.0)	0	1 (11.1)	0	0	0
筋肉痛	2 (20.0)	0	3 (33.3)	0	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (30.0)	0	4 (44.4)	0	1 (10.0)	0
呼吸困難	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	1 (10.0)	0	3 (33.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	0
精神障害						
不眠症	3 (30.0)	0	0	0	1 (10.0)	0
心臓障害						
心房細動	0	0	1 (11.1)	0	3 (30.0)	1 (10.0)

重篤な有害事象は、8.3mg/kg 群の 4/10 例 (40.0%)、560mg 群の 5/9 例 (55.6%)、560mg DLBCL 群の 9/10 例 (90.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、8.3mg/kg 群で大葉性肺炎、貧血、発熱、慢性閉塞性肺疾患、胸膜痛、成長障害、腹痛及び失神各 1 例 (10.0%)、560mg 群で発熱性好中球減少症 2 例 (22.2%)、胃腸炎、肺炎、白血球増加症、肺臓炎及び

心房細動各 1 例 (11.1%)、560mg DLBCL 群で心房細動、脱水及び高カルシウム血症が各 2 例 (20.0%)、医療機器関連感染、発熱性好中球減少症、非心臓性胸痛、胸水、呼吸抑制、房室ブロック、心タンポナーデ、心嚢液貯留及び失神各 1 例 (10.0%) であった。このうち、560mg DLBCL 群の脱水及び失神各 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認められなかった。

### (3) 海外第 I/II 相試験 (PCYC-1102-CA 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 (再発又は難治性例、420mg) の 26/27 例 (96.3%)、コホート 2 (65 歳以上の未治療例、420mg) の 22/27 例 (81.5%)、コホート 3 (再発又は難治性例、840mg) の 30/34 例 (88.2%)、コホート 4 (高リスクの再発又は難治性例、420mg) の 21/24 例 (87.5%)、コホート 5 (65 歳以上の未治療例、840mg) の 4/4 例 (100%)、コホート 6 (食事の影響を評価する再発又は難治性例、420mg) の 12/16 例 (75.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30% 以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	コホート 1 (再発又は難治性 CLL/SLL、420mg) 27 例		コホート 2 (65 歳以上の未治療 CLL/SLL、420mg) 27 例		コホート 3 (再発又は難治性 CLL/SLL、840mg) 34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	27 (100)	18 (66.7)	27 (100)	14 (51.9)	34 (100)	27 (79.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	12 (44.4)	2 (7.4)	10 (37.0)	1 (3.7)	11 (32.4)	0
末梢性浮腫	7 (25.9)	0	7 (25.9)	0	13 (38.2)	0
発熱	8 (29.6)	0	3 (11.1)	0	13 (38.2)	2 (5.9)
胃腸障害						
下痢	17 (63.0)	2 (7.4)	17 (63.0)	3 (11.1)	15 (44.1)	0
悪心	8 (29.6)	1 (3.7)	14 (51.9)	0	6 (17.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	6 (22.2)	0	7 (25.9)	0	12 (35.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻出血	3 (11.1)	0	3 (11.1)	0	5 (14.7)	0
咳嗽	7 (25.9)	0	2 (7.4)	0	15 (44.1)	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.7)	5 (20.8)	5 (20.8)
血小板減少症	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.7)	4 (11.8)	3 (8.8)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	16 (59.3)	0	8 (29.6)	0	9 (26.5)	0
蜂巣炎	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.4)	0	3 (8.8)	1 (2.9)
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	10 (37.0)	0	5 (18.5)	0	4 (11.8)	0
血管障害						
高血圧	3 (11.1)	1 (3.7)	9 (33.3)	2 (7.4)	11 (32.4)	3 (8.8)
神経系障害						
浮動性めまい	7 (25.9)	0	6 (22.2)	1 (3.7)	6 (17.6)	1 (2.9)



いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象（続き）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	コホート 4 (高リスクの再発又は難 治性 CLL/SLL、420mg)		コホート 5 (65 歳以上の未治療 CLL/SLL、840mg)		コホート 6 (食事の影響を評価する 再発又は難治性 CLL、 420mg)	
	24 例		4 例		16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (100)	18 (75.0)	4 (100)	1 (25.0)	16 (100)	10 (62.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	5 (20.8)	1 (4.2)	0	0	4 (25.0)	0
末梢性浮腫	4 (16.7)	0	2 (50.0)	0	1 (6.3)	0
発熱	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	0	0
胃腸障害						
下痢	13 (54.2)	0	4 (100)	1 (25.0)	11 (68.8)	0
悪心	2 (8.3)	0	1 (25.0)	0	2 (12.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	6 (25.0)	0	0	0	5 (31.3)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻出血	0	0	2 (50.0)	0	4 (25.0)	0
咳嗽	3 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)	0
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	5 (20.8)	5 (20.8)	2 (50.0)	0	2 (12.5)	1 (6.3)
血小板減少症	4 (16.7)	3 (12.5)	2 (50.0)	0	0	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	4 (16.7)	0	0	0	4 (25.0)	0
蜂巣炎	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (50.0)	0	1 (6.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	3 (12.5)	0	0	0	4 (25.0)	0
血管障害						
高血圧	5 (20.8)	3 (12.5)	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
神経系障害						
浮動性めまい	3 (12.5)	0	2 (50.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、コホート 1 の 14/27 例 (51.9%)、コホート 2 の 8/27 例 (29.6%)、コホート 3 の 25/34 例 (73.5%)、コホート 4 の 13/24 例 (54.2%)、コホート 5 の 1/4 例 (25.0%)、コホート 6 の 7/16 例 (43.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 でクロストリジウム感染、硬膜下血腫及び心房細動各 2 例 (7.4%)、下痢、悪心、嘔吐、上気道感染、副鼻腔炎、蜂巣炎、肺炎、菌血症、細菌性敗血症、ウイルス性気管支炎、膀胱炎、医療機器関連感染、播種性帯状疱疹、関節膿瘍、ウイルス性肺炎、敗血症、前庭神経炎、無力症、背部痛、食欲減退、脱水、発熱性好中球減少症、リンパ球増加症、脾腫、起立性低血圧、悪性組織球増殖症及び非感染性膀胱炎各 1 例 (3.7%)、コホート 2 で下痢、肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、迷路炎、ウイルス感染、斑状丘疹状皮疹、背部痛、頸部脊柱管狭窄症、浮動性めまい、頭痛、脳血管発作、高血圧性脳症、一過性脳虚血発作、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、特発性血小板減少性紫斑病、霧視、高血圧、リクター症候群及び心房細動各 1 例 (3.7%)、コホート 3 で肺炎 6 例 (17.6%)、発熱性好中球減少症 3 例 (8.8%)、腹痛、菌血症及び敗血症各 2 例 (5.9%)、腹部癒着、胃腸出血、イレウス、副鼻腔炎、蜂巣炎、シトロバクター感染、胃腸炎、大葉性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、インフルエンザ性肺炎、レンサ球菌性肺炎、ウイルス性肺炎、ブドウ球菌性菌血症、水痘、発熱、骨病変、滑液包炎、浮動性めまい、高血糖、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、脾腫、前立腺癌、リクター症候群、扁平上皮癌、慢性リンパ性白

血病\*、悪性黒色腫、上室性頻脈及び尿閉各 1 例 (2.9%)、コホート 4 で肺炎 3 例 (12.5%)、副鼻腔炎及び蜂巣炎各 2 例 (8.3%)、尿路感染、菌血症、慢性副鼻腔炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、ライノウイルス感染、ウイルス性上気道感染、全身性炎症反応症候群、低酸素症、胸膜痛、発熱性好中球減少症、裂傷、白血球症、末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明、心房細動及び狭心症各 1 例 (4.2%)、コホート 5 で出血性腸炎 1 例 (25.0%)、コホート 6 で肺炎 4 例 (25.0%)、気管支炎、ブドウ球菌感染及び失神各 1 例 (6.3%) であった。このうち、コホート 1 の無力症、食欲減退、脱水、心房細動、細菌性敗血症及び硬膜下血腫各 1 例、コホート 2 の脳血管発作及び迷路炎各 1 例、コホート 3 の肺炎 2 例、浮動性めまい 1 例、コホート 4 の全身性炎症反応症候群及び肺炎各 1 例、コホート 5 の出血性腸炎 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、コホート 1 の 2/27 例 (7.4%)、コホート 2 の 3/27 例 (11.1%)、コホート 3 の 7/34 例 (20.6%)、コホート 4 の 3/24 例 (12.5%) 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、コホート 1 で敗血症及び硬膜下血腫各 1 例 (3.7%)、コホート 2 でウイルス感染、疲労及びリクター症候群各 1 例 (3.7%)、コホート 3 で胃腸出血、肺炎、クリプトコッカス性肺炎、インフルエンザ性肺炎、敗血症、骨病変及びリクター症候群各 1 例 (2.9%)、コホート 4 でインフルエンザ、菌血症及び末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明各 1 例 (4.2%) であった。このうち、コホート 2 の疲労 1 例、コホート 4 のインフルエンザ 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

\*: 疾患進行に伴って発現する臨床症状を有害事象として報告することとされていたものの、疾患進行以外の臨床症状を特定することが困難であったことから、1 例について、慢性リンパ性白血病として報告された。

#### (4) 海外第Ⅲ相試験 (PCYC-1112-CA 試験)

有害事象は本薬群 194/195 例 (99.5%) 及びオフアツムマブ群 187/191 例 (97.9%) 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、それぞれ 177/195 例 (90.8%) 及び 162/191 例 (84.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 195 例		オフアツムマブ群 191 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	194 (99.5)	111 (56.9)	187 (97.9)	90 (47.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	54 (27.7)	4 (2.1)	57 (29.8)	3 (1.6)
発熱	46 (23.6)	3 (1.5)	28 (14.7)	3 (1.6)
末梢性浮腫	22 (11.3)	0	15 (7.9)	0
胃腸障害				
下痢	93 (47.7)	8 (4.1)	34 (17.8)	3 (1.6)
悪心	51 (26.2)	3 (1.5)	35 (18.3)	0
便秘	30 (15.4)	0	18 (9.4)	0
嘔吐	28 (14.4)	0	12 (6.3)	1 (0.5)
口内炎	21 (10.8)	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (0.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	34 (17.4)	2 (1.0)	13 (6.8)	0
筋痙縮	25 (12.8)	0	16 (8.4)	0
背部痛	22 (11.3)	2 (1.0)	12 (6.3)	1 (0.5)
四肢痛	20 (10.3)	1 (0.5)	8 (4.2)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	38 (19.5)	0	44 (23.0)	2 (1.0)
呼吸困難	23 (11.8)	4 (2.1)	20 (10.5)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 195 例		オフアツムマブ群 191 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害	64 (32.8)	2 (1.0)	58 (30.4)	1 (0.5)
頭痛	27 (13.8)	2 (1.0)	11 (5.8)	0
浮動性めまい	22 (11.3)	0	10 (5.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	8 (4.1)	0	24 (12.6)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	44 (22.6)	9 (4.6)	33 (17.3)	15 (7.9)
好中球減少症	42 (21.5)	32 (16.4)	28 (14.7)	26 (13.6)
血小板減少症	33 (16.9)	11 (5.6)	22 (11.5)	8 (4.2)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	31 (15.9)	1 (0.5)	20 (10.5)	4 (2.1)
副鼻腔炎	21 (10.8)	1 (0.5)	12 (6.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
挫傷	21 (10.8)	0	6 (3.1)	0
注入に伴う反応	0	0	53 (27.7)	6 (3.1)
皮膚及び皮下組織障害				
点状出血	27 (13.8)	0	2 (1.0)	0
寝汗	10 (5.1)	1 (0.5)	24 (12.6)	0

重篤な有害事象は、本薬群の 81/195 例 (41.5%)、オフアツムマブ群の 58/191 例 (30.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 17 例 (8.7%)、心房細動及び発熱各 6 例 (3.1%)、肺感染 5 例 (2.6%)、下気道感染及び尿路感染各 4 例 (2.1%)、発熱性好中球減少症、下痢、蜂巣炎、慢性リンパ性白血病各 3 例 (1.5%)、貧血、好中球減少症、うっ血性心不全、腹痛、悪心、非心臓性胸痛、アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症、敗血症、低ナトリウム血症及び呼吸困難各 2 例 (1.0%)、オフアツムマブ群で肺炎 12 例 (6.3%)、発熱性好中球減少症、貧血、発熱及び上気道感染各 4 例 (2.1%)、好中球減少症、緑膿菌性肺炎、慢性リンパ性白血病各 3 例 (1.6%)、下気道感染、好中球減少性敗血症、敗血症、気管支炎、菌血症、気道感染、ステノトロフォモナス感染、注入に伴う反応及び急性腎不全各 2 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の肺炎 12 例、発熱 5 例、下気道感染、肺感染、心房細動及び下痢各 3 例、蜂巣炎、好中球減少性敗血症、非心臓性胸痛、貧血、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 2 例、アスペルギルス感染、うっ血性心不全及び気管支肺アスペルギルス症各 1 例、オフアツムマブ群の肺炎 6 例、発熱性好中球減少症及び緑膿菌性肺炎各 3 例、敗血症、上気道感染、下気道感染、発熱、好中球減少性敗血症、気道感染及び注入に伴う反応各 2 例、貧血、好中球減少症、ステノトロフォモナス感染、急性腎不全及び菌血症各 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有害事象は、本薬群の 16/195 例 (8.2%)、オフアツムマブ群の 16/191 例 (8.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺炎 4 例 (2.1%)、敗血症 2 例 (1.0%)、硬膜下血腫、心房細動、心停止、慢性閉塞性肺疾患、下痢、消化器癌、遠隔転移を伴う肺腺癌、好中球減少症、好中球減少性敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ感染各 1 例 (0.5%)、オフアツムマブ群で肺炎 4 例 (2.1%)、菌血症、インフルエンザ、急性心筋梗塞、発熱性好中球減少症、帯状疱疹、注入に伴う反応、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、ノカルジア症、発熱、紅斑性皮疹、扁平上皮癌及び上気道感染各 1 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の肺炎 3 例、硬膜下血腫、下痢、心停止、好中球減少性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ感染及び好中球減少症各 1 例、オフアツムマブ群の肺炎 2 例、急性心筋梗塞、帯状疱疹、注入に伴う反応、ノカルジア症、紅斑性皮疹及び扁平上皮癌各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

\*: 疾患進行に伴って発現する臨床症状を有害事象として報告することとされていたものの、疾患進行以外の臨床症状を特定することが困難であったことから、慢性リンパ性白血病として報告された。

#### (5) 海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1011 試験)

有害事象はクロスオーバー前群 2/8 例 (25.0%)、砂糖水群 2/8 例 (25.0%)、グレープフルーツジュース群 2/8 例 (25.0%) 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、クロスオーバー前群の 2/8 例 (25.0%)、砂糖水群の 1/8 例 (12.5%)、グレープフルーツジュース群の 2/8 例 (25.0%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

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。

#### (6) 海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1001 試験)

有害事象は、空腹時 420mg 群 4/43 例 (9.3%)、高脂肪食摂取 30 分後 420mg 群 4/44 例 (9.1%)、高脂肪食摂取 30 分前 420mg 群 4/43 例 (9.3%)、高脂肪食摂取 2 時間後 420mg 群 5/43 例 (11.6%)、高脂肪食摂取 30 分後 840mg 群 1/8 例 (12.5%) 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、空腹時 420mg 群の 2/43 例 (4.7%)、高脂肪食摂取 30 分後 420mg 群の 2/44 例 (4.5%)、高脂肪食摂取 30 分前 420mg 群の 3/43 例 (7.0%)、高脂肪食摂取 2 時間後 420mg 群の 2/43 例 (4.7%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

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) 海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1004 試験)

有害事象は 2/6 例 (33.3%) 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。

重篤な有害事象は認められなかった。

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。

#### (8) 海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1010 試験)

有害事象は本薬単独時 5/18 例 (27.8%)、RIF 併用時 4/18 例 (22.2%) 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単独時の 1/18 例 (5.6%)、RIF 併用時の 4/18 例 (22.2%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、RIF 併用時の 1 例 (5.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、麻疹様発疹 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (9) 海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1002 試験)

有害事象は、薬物相互作用コホートの本薬単独時 1/18 例 (5.6%)、KCZ 併用時 6/18 例 (33.3%) 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、KCZ 併用時の 4/18 例 (22.2%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

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。

#### (10) 海外第 I 相試験 (PCI-32765CLL1006 試験)

有害事象は軽度肝機能障害群 3/6 例 (50.0%)、中等度肝機能障害群 1/10 例 (10.0%)、重度肝機能障害群 1/8 例 (12.5%)、肝機能正常群 1/6 例 (16.7%) 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、軽度肝機能障害群の 2/6 例 (33.3%)、中等度肝機能障害患者 1/10 例 (10.0%)、重度肝機能障害群の 1/8 例 (12.5%) に認められた。



重篤な有害事象は認められなかった。  
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。

### Ⅲ. 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

#### 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書面による調査を実施した。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. 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（5.3.3.2.1-1）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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備
- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る中止基準の不遵守）

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ブルトン型チロシンキナーゼに対して阻害作用を有する新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫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られる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 14 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	イムブルビカカプセル 140mg
〔一般名〕	イブルチニブ
〔申請者名〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 11 月 25 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）及び小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PCYC-1112-CA 試験、以下、「1112 試験」）において、対照群として設定されたオフアツムマブ（遺伝子組換え）群（以下、「オフアツムマブ群」）と比較して、イブルチニブ（以下、「本薬」）群において、主要評価項目とされた無増悪生存期間（以下、「PFS」）の優越性が示されたこと等から、再発又は難治性の CLL 及び 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。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の投与に際しては、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害及び白血球症の発現に注意が必要であると判断した。

また、本薬の使用にあたって、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。

さらに、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であった、本薬投与による腫瘍崩壊症候群の最新の発現状況について、申請者は以下のように回答した。

承認申請時に提出した 1112 試験成績（2013 年 11 月 ■ 日データカットオフ）において、本薬投与による重篤な腫瘍崩壊症候群 1 例が認められ（審査報告 (1) 「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 7) ③腫瘍崩壊症候群」の項参照）、加えて当該データカットオフ以後の時期に、重篤な腫瘍崩壊症候群（Grade 3）1 例が認められた。当該患者では本薬の投与開始から 534 日目に腫瘍崩壊症候群が発現し、本薬との因果関係は否定された。

また、承認申請時に提出した臨床試験以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験\*（2015 年 6 月 25 日データカットオフ）において、腫瘍崩壊症候群 47 例が認められ、全例が重篤と判断された。うち 36 例で本薬との因果関係が否定されなかった。腫瘍崩壊症候群により死亡に至った患者は 5 例認められ、うち 2 例で本薬との因果関係が否定されなかった。当該 47 例の本薬の投与開始から腫瘍崩壊症候群発現までの期間（範囲）は 1～77 日目であった。なお、典型的な発現時期とされる投与開始から 3 日以内の発現例は 4 例であった。

\* : Janssen Global Medical Safety が所有する安全性データベースを用いた集計結果

加えて、承認申請後の 2015 年 1 月 29 日に、米国において本薬投与による過敏症に関する注意喚起が添付文書に追加されたことから、審査報告 (1) の作成後に、過敏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。

過敏症に関連する「過敏症」、「アナフィラキシー」、「血管浮腫」、「蕁麻疹」等の MedDRA 基本語 (以下、「PT」) に該当する有害事象を集計した結果、1112 試験の本薬群 195 例及びオファツムマブ群 191 例において、過敏症はそれぞれ 9 例 (4.6%) 及び 27 例 (14.1%) 認められ、うち重篤な事象は本薬群で 1 例 (0.5%) 認められた。なお、当該事象は血管浮腫であり、本薬との因果関係は否定された。第 I b/II 相試験 (PCYC-1102-CA 試験、以下、「1102 試験」) の 132 例及び国内第 I 相試験 (PCI-32765-JPN-101 試験、以下、「JPN-101 試験」) の 15 例において、過敏症はそれぞれ 9 例 (6.8%) 及び 1 例 (6.7%) 認められ、いずれの事象も非重篤であった。

承認申請時に提出した臨床試験以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (■年 ■月 ■日データカットオフ) において、過敏症は 210 例認められ、うち 3 例が過敏症により死亡に至った。当該死亡例における事象の内訳は、循環虚脱 2 例及びアナフィラキシーショック 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。また、重篤な過敏症は 60 例認められ、事象の内訳は、過敏症 8 例、薬物過敏症 5 例、口唇腫脹、血管浮腫、蕁麻疹、循環虚脱、中毒性皮疹各 4 例、顔面腫脹、アナフィラキシー反応、咽頭浮腫、薬疹各 3 例、舌腫脹、アレルギー性胞隔炎、皮膚炎、血清病各 2 例、ざ瘡様皮膚炎、ショック、Stevens-Johnson 症候群 (以下、「SJS」)、眼部腫脹、結節性紅斑、アナフィラキシーショック、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、紅斑、剥脱性皮膚炎、水疱性皮膚炎、顔面浮腫各 1 例 (重複例あり) であった。これらの重篤例のうち、薬物過敏症 4 例、過敏症 3 例、アナフィラキシー反応 2 例、薬疹、血管浮腫各 1 例を除いて本薬との因果関係は否定されなかった。なお、SJS の 1 例については、本薬の投与開始約 1 カ月後に発現した口腔内潰瘍形成により本薬が 7 日間休薬の後再開され、再開後 50 日目に当該事象を発現し、当該事象が未回復のうちに敗血症により死亡に至った。当該患者において認められた SJS と本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

腫瘍崩壊症候群については、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていること、典型的な発現時期とは異なる時期に発現が認められていること等から、本薬の投与に際して注意が必要であり、腫瘍崩壊症候群の発現時期等を含む、本薬投与による腫瘍崩壊症候群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考える。

過敏症については、本薬との因果関係が否定できない死亡例が認められていること等から、本薬の投与に際して注意が必要である。また、SJS については、本薬投与後に因果関係の否定できない重篤例が報告されていることから、本薬投与に際して注意が必要である。本薬投与による過敏症及び SJS の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、腫瘍崩壊症候群、過敏症及び SJS については、引き続き、製造販売後に情報収集が必要であると考えます。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 遅発性に腫瘍崩壊症候群を発現した患者が散見されることから、本薬投与による腫瘍崩壊症候群の発現状況に関して情報提供する際には、患者の腫瘍量等の背景因子、当該事象の発現時期等について、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- 本薬投与による白血球症に関する情報は極めて限られており、当該事象の特徴、発現の機序、リスク因子等が不明であるが、本薬に特徴的な有害事象であると考えられることから、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者における腫瘍量等の背景因子と、本薬投与による腫瘍崩壊症候群の発現の関連性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

腫瘍量が多い患者等では、腫瘍崩壊症候群の発現するリスクが高いことが報告されている (J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78)。本薬投与による腫瘍崩壊症候群について、1112 試験及び 1102 試験で認められた 4 例のうち 2 例で、当該事象の発現前に、径が 5cm を超えるリンパ節腫大が認められた。なお、1112 試験及び 1102 試験において、径が 5cm を超えるリンパ節腫大が認められた患者は、それぞれ 124/195 例 (63.6%) 及び 61/132 例 (46.2%) であった。

また、承認申請時に提出した臨床試験以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において認められた腫瘍崩壊症候群 47 例のうち 8 例については、径が 5cm を超える又は Bulky (海外製造販売後における自発報告のため、腫瘍径については不明) なリンパ節腫大が確認された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬特有の腫瘍崩壊症候群のリスク因子については明らかでないと考えますが、腫瘍量が本薬投与による腫瘍崩壊症候群の発現に及ぼした影響に関する検討結果については、資料等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、製造販売後に情報収集が必要であると考えます。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬投与による腫瘍崩壊症候群及び白血球症の発現状況については、当該事象の発現時期等を含め、医療現場に適切に情報提供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。

### (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「II. 4. (iii) <審査の概略> (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、本薬は再発又は難治性の CLL 及び 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ことを踏まえると、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。なお、機構は、CLL 及び SLL は同一の疾患として同様に治療されている (J Clin Oncol 2007; 25: 4648-56 等) こと等から、効能・効果に敢えて SLL を併記する必要性は低いと判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「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。

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

- 効能・効果に SLL を併記しない場合に、医療現場等において本薬の投与対象に SLL が含まれないとの誤解が生じることが懸念される。1112 試験は CLL 及び SLL 患者を対象に実施されたこと等を考慮して、効能・効果に「小リンパ球性リンパ腫」を記載することも一案であると考えます。



機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は、再発又は難治性の CLL 及び SLL に対して臨床的有用性が示されたと考えることから、専門委員からの指摘を踏まえ、本薬の投与対象に SLL が含まれることが医療現場等において誤解なく認識されるよう、本薬の効能・効果において、再発又は難治性の CLL に SLL が含まれる旨を明記することが望ましいと判断した。

以上より、機構は、効能・効果を「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）」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはイブルチニブとして 420mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- Grade 3\*以上の副作用が発現した場合には、Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

\* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 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	420mg/日
2回	280mg/日
3回	140mg/日
4回	投与中止

- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、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。

さらに、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であった、医療現場において本薬との併用が想定されるシトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A 阻害剤との併用が、本薬の薬物動態 (以下、「PK」) 等に及ぼす影響について、申請者は以下のように回答した。

CYP3A 阻害剤との併用が本薬の PK に及ぼす影響を検討する際の対象とした併用薬については、①臨床薬物相互作用試験 (PCI-32765CLL1002 試験) を実施したケトコナゾール、②生理学的薬物速度論 (以下、「PBPK」) モデルを構築可能であった CYP3A 阻害剤であるエリスロマイシン、ジルチアゼム及びフルボキサミン、並びに③医療現場において本薬との併用が想定される CYP3A 阻害剤のうち、PBPK モデルが構築可能であったクラリスロマイシン、ポリコナゾール及びアジスロマイシンを選択した (審査報告 (1) 「II. 4. (ii) <審査の概略> (3) CYP3A を介した薬物動態学的相互作用」の項参照)。これらの CYP3A 阻害剤以外の薬剤と本薬との併用による、本薬の PK に及ぼす影響については検討していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

審査報告 (1) の「II. 4. (ii) <審査の概略> (3) CYP3A を介した薬物動態学的相互作用」の項における検討のとおり、強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤及び抗真菌剤\*の一部の薬剤 (ケトコナゾール及びクラリスロマイシン) については、本薬との併用を禁忌とする必要があると考える。また、これら以外の、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 (イトラコナゾール等) に関する PK 等の新たな成績が得られた場合等には、引き続き、併用

による本薬の PK 等に及ぼす影響について情報を収集し、新たな知見が得られた際には、遅滞なく医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

\*: 強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤及び抗真菌剤として、それぞれクラリスロマイシン、並びにケトコナゾール（経口剤は本邦未発売）、イトラコナゾール及びボリコナゾールが該当する。

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

- 1112 試験において組入れから除外された、本薬の投与開始時にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）が正常上限値の 2.5 倍以上又は総ビリルビンが正常上限値の 1.5 倍を超える患者では本薬の安全性が不明であること等についても適切に情報提供する必要があると考える。また、肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（PCI-32765CLL1006 試験）において、肝機能障害の重症度の目安とされた Child-Pugh 分類の評価項目には ALT 及び AST が含まれていないこと等から、Child-Pugh 分類の評価結果のみから本薬投与を禁忌とする肝機能障害患者を特定するものではないことについても、適切に情報提供する必要があると考える。
- CYP3A 阻害剤と本薬との併用について、本薬を市販予定製剤の最低用量である 140mg に減量しても、これまでに実施された本薬の臨床試験において有効性及び安全性が検討された範囲を超えて、本薬の曝露量（AUC）を上昇させる可能性がある CYP3A 阻害剤との併用を禁忌とする判断（審査報告（1）「II. 4. (ii) <審査の概略>（3）CYP3A を介した薬物動態学的相互作用」の項参照）は理解可能である。CLL 患者は原疾患に伴う免疫不全のため易感染状態となっており、本薬投与後に感染症を発現した場合には抗菌剤又は抗真菌剤による治療が必要であり、感染症に対する治療を目的とした CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤又は抗真菌剤と本薬との併用は十分に想定されることから、CYP3A 阻害剤との併用による本薬の PK に加えて、安全性に及ぼす影響についても慎重に検討した上で、CYP3A 阻害剤と本薬との併用を禁忌とする措置の適切性を評価する必要があると考える。

機構は、CYP3A 阻害剤併用の有無別での本薬の安全性プロファイルについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

対象患者に CLL 及び SLL を含む海外臨床試験（1112 試験及び 1102 試験）及び国内臨床試験（JPN-101 試験）において、本薬 1 回 420mg を 1 日 1 回（以下、「QD」）投与されたそれぞれ 246 例及び 8 例のうち、CYP3A 阻害剤の併用はそれぞれ 115 例（46.7%）及び 2 例（25.0%）であった。海外臨床試験での当該併用例における併用薬の内訳は、アジスロマイシン 50 例（20.3%）、シプロフロキサシン 48 例（19.5%）、フルコナゾール 25 例（10.2%）、クラリスロマイシン 15 例（6.1%）、ボリコナゾール 9 例（3.7%）、ジルチアゼム 6 例（2.4%）、アミオダロン 5 例（2.0%）、クロラムフェニコール 3 例（1.2%）、シメチジン 2 例（0.8%）、並びにエリスロマイシン及びベラパミル各 1 例（0.4%）であった。また、JPN-101 試験では、それぞれフルコナゾール及びボリコナゾールが併用されていた。なお、1112 試験及び JPN-101 試験では、強い CYP3A 阻害剤\*による治療が必要な患者は組入れから除外することが規定されていた。

\*: 1112 試験、1102 試験及び JPN-101 試験において本薬との併用が確認された CYP3A 阻害剤のうち、クラリスロマイシン及びボリコナゾールが強い CYP3A 阻害剤に該当する。

海外臨床試験（1112 試験及び 1102 試験）において、CYP3A 阻害剤の非併用群と比較して併用群で発現率が 10%以上高かった有害事象は下表のとおりであった。

クラリスロマイシンが併用された 15 例については、13 例で有害事象が発現し、うち 2 例が死亡に至った。死因の内訳は消化器癌及び肺炎各 1 例であり、肺炎については本薬との因果関係が否定されなかった。肺炎の発現例については、本薬の投与開始後 66 日目に感

感染症の発現により入院し、本薬が中止（69 日目）された翌日に感染症の治療を目的としてクラリスロマイシン等が投与され、74 日目に肺炎により死亡に至った。また、上記の 13 例のうち 8 例で重篤な有害事象が認められ、2 例以上集積した事象は肺炎 3 例であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。ポリコナゾールが併用された 9 例については、8 例で有害事象が発現し、うち 1 例が疾患進行により死亡し、本薬との因果関係は否定された。また、上記の 9 例のうち 5 例で重篤な有害事象が認められ、2 例以上集積した事象は認められなかった。

**CYP3A 阻害剤の併用有無別での有害事象\*の発現状況（1112 試験及び 1102 試験）**

基本語 (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)			
	CYP3A 阻害剤併用群 115 例		CYP3A 阻害剤非併用群 131 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	67 (58.3%)	6 (5.2%)	56 (42.7%)	4 (3.1%)
上気道感染	34 (29.6%)	0	17 (13.0%)	1 (0.8%)
肺炎	21 (18.3%)	17 (14.8%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)
関節痛	29 (25.2%)	2 (1.7%)	17 (13.0%)	0
咳嗽	31 (27.0%)	0	17 (13.0%)	0

本薬 420mg QD が 1 回以上投与された再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者、\*：CYP3A 阻害剤の非併用群と比較して併用群で発現率が 10%以上高かった有害事象

また、機構は、本薬との併用が想定される、強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤又は抗真菌剤のうち、併用による本薬の PK に及ぼす影響が検討されていないイトラコナゾールと、本薬との薬物動態学的相互作用について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤又は抗真菌剤であるケトコナゾール、クラリスロマイシン及びポリコナゾールと同様に（審査報告 (1) 「II. 4. (ii) <審査の概略> (3) CYP3A を介した薬物動態学的相互作用」の項参照)、PBPK モデルを基に、イトラコナゾールとの併用が本薬の PK に及ぼす影響を検討した結果、イトラコナゾールと本薬 140mg を併用した場合に、本薬（非絶食条件下）の AUC<sub>0-48h</sub> の中央値（範囲）は 1,921ng・h/mL（598～6,674ng・h/mL）と推定され、クラリスロマイシンとの併用時における推定結果（AUC<sub>0-48h</sub> の中央値：1,368ng・h/mL）と比較して高値であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等度以上の肝機能障害患者に対する本薬の投与について、1112 試験において規定された、本薬の投与開始時の肝機能検査値に基づく除外基準、及び本薬の投与開始時における肝機能検査値異常の有無別での安全性の結果に加えて、肝機能障害の重症度別での本薬の PK に及ぼす影響が検討された PCI-32765CLL1006 試験において、肝機能障害の重症度の目安として Child-Pugh 分類が規定されたことについて、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考える。

強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤又は抗真菌剤と本薬との併用について、併用時における本薬の安全性に及ぼす影響を検討した結果、クラリスロマイシンについては、①併用時における本薬の PK に及ぼす影響（審査報告 (1) 「II. 4. (ii) <審査の概略> (3) CYP3A を介した薬物動態学的相互作用」の項参照）、②併用例において本薬との因果関係が否定できない死亡例があること等に基づき、本薬との併用は禁忌とする必要があると判断した。また、ケトコナゾール及びイトラコナゾールについては、本薬との併用時における安全性情報は極めて限られるが、併用による本薬の曝露量（AUC）に及ぼす影響は、クラリスロマイシンと比較して大きいと考えられることから、本薬との併用は禁忌とする必要があると判断した。

ポリコナゾール、並びに強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤又は抗真菌剤以外の

CYP3A 阻害剤との併用については、審査報告 (1) の「II. 4. (ii) <審査の概略> (3) CYP3A を介した薬物動態学的相互作用」の項における検討結果のとおり、本薬との併用を可能な限り避けることを考慮し、やむを得ず当該 CYP3A 阻害剤と本薬を併用する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は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と考える。また、CYP3A の阻害又は誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報については、引き続き、製造販売後に情報収集が必要であると考ええる。

なお、CYP3A 阻害剤の併用有無別での本薬の安全性プロファイル、及び強い CYP3A 阻害作用を有する抗菌剤又は抗真菌剤との併用時における本薬の安全性情報については、資料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考える。

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

#### (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、再発又は難治性の CLL 及び SLL の治療を目的に本薬が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後調査 (以下、「本調査」) を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (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、日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて乏しいこと等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査において、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である不整脈及び二次性悪性腫瘍を設定することが必要であると考えた。調査予定症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の臨床試験における発現状況等も考慮して再検討する必要があると判断した。また、腫瘍崩壊症候群については本薬の投与に際して注意が必要であること (「(2) 安全性について」の項参照) から、当該事象についても重点調査項目に設定することが必要であると考えた。

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

- 白血球症及び眼障害については、本薬の投与に際して注意が必要であることから、重点調査項目に設定する必要があると考える。
- 観察期間については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の発現時期等を踏まえ、適切な期間を設定する必要があると考える。

機構は、「(2) 安全性について」の項における検討結果及び上記の議論を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は本調査の計画を以下のように変更する旨を回答した。

- 重点調査項目に不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症及び SJS を追加する。
- 調査予定症例数については、新たに重点調査項目に設定する不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群及び過敏症 (対象患者に CLL 及び SLL を含む臨床試験において発現が確認されなかった SJS は除く) のうち、最も発現率が低かった事象である白血球症及び腫瘍崩壊症候群を 95%以上の確率で少なくとも 1 例以上収集可能となるよう、当初の計画どおり 200 例と設定する。



- 観察期間について、1112 試験における本薬投与開始後 3 カ月ごとの有害事象発現状況は、1～3、4～6、7～12 カ月及び12 カ月超の期間において、それぞれ 190/195 例 (97.4%)、153/183 例 (83.6%)、99/175 例 (56.6%) 及び 4/21 例 (19.0%) であり、新たに重点調査項目に設定する事象のうち不整脈、二次性悪性腫瘍及び眼障害（主に海外の製造販売後における発現状況を検討した白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症及び SJS は除く）についても同様の発現状況であることを踏まえ、当初の計画どおり 52 週間と設定する。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに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と判断した。

#### 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"> <li>出血</li> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>不整脈</li> <li>眼障害</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>過敏症</li> <li>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</li> <li>肝機能障害患者への使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>二次性悪性腫瘍</li> <li>白血球症</li> <li>SJS</li> <li>胚致死作用、胎児毒性及び催奇形性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

#### 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>製造販売後調査（全例調査） 予定症例数 200 例 観察期間：投与開始から 52 週間</li> <li>製造販売後臨床試験（JPN-101 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び配布</li> </ul>

#### 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者
観察期間	投与開始から 52 週間
予定症例数	200 例
主な調査項目	重点調査項目：出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、本薬の使用理由、CLL 又は SLL の初発時期、ECOG Performance Status、17 番染色体短腕欠失の有無、妊娠又は授乳の有無、既往歴又は合併症等）、再発又は難治性の CLL 及び SLL に対する前治療歴、本薬の投与状況、併用薬剤、臨床検査、奏効判定、有害事象等

### Ⅲ. 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

審査報告（1）作成後、申請者より、外国で収集された副作用等情報のうちの一部を厚生労働大臣に報告していなかったことが報告されたことを踏まえ、機構は、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書面による調査を追加で実施した。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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の改善すべき事項が認められた。

#### <改善すべき事項>

治験依頼者は、外国の未知で重篤な副作用等情報について収集し、及び検討するために必要な方策を適切に講じていなかったため、厚生労働省令で定める期間内に当該副作用等情報の一部を、厚生労働大臣に報告しておらず、また、治験責任医師及び実施医療機関の長にも直ちに通知していなかった。

当該事項が発覚した後、未報告であった副作用等情報が厚生労働大臣に報告された。また、治験責任医師及び実施医療機関の長にも当該情報が提供された結果、すべての治験責任医師から治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要であり、治験の継続は可能であったことが判断されている。また、この結果は、治験審査委員会に報告され、了解された。

#### IV. 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関する十分な知識・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、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。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

##### [効能・効果]

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]

通常、成人にはイブルチニブとして420mg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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

##### [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]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 中等度以上の肝機能障害のある患者
3. ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者

##### [用法・用量に関連する使用上の注意]

1. Grade 3<sup>注)</sup>以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 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	1日1回420mg
2回	1日1回280mg
3回	1日1回140mg
4回	投与中止

2. 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、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。
3. 本剤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。

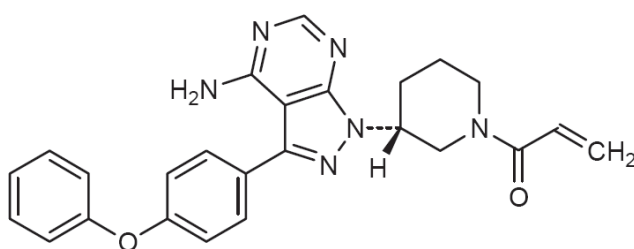
## 審査報告書 (2)

平成 28 年 2 月 18 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]	イムブルピカカプセル 140mg
[一 般 名]	イブルチニブ
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にイブルチニブ 140mg 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<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：440.50

化学名：

(日本名) 1-{(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

(英名) 1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl] piperidin-1-yl} prop-2-en-1-one

[特記事項]	希少疾病用医薬品 (指定番号：(26 薬) 第 339 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[担当審査部]	新薬審査第五部



## 審査結果

平成 28 年 2 月 18 日

[販 売 名] イムブルピカカプセル 140mg

[一 般 名] イブルチニブ

[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 11 月 25 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、Stevens-Johnson 症候群、肝不全、肝機能障害及び間質性肺疾患については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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] 通常、成人にはイブルチニブとして 420mg 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] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告

平成 28 年 1 月 25 日

### I. 申請品目

[販売名]	イムブルビカカプセル 140mg
[一般名]	イブルチニブ
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にイブルチニブ 140mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	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
[申請時効能・用量]	通常、成人にはイブルチニブとして 420mg を 1 日 1 回経口投与する。

### II. 審査内容

イブルチニブ（以下、「本薬」）の審査報告書（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140mg」参照）を確定した後に、申請者より、本薬の安全性に関して以下の追加情報が得られた旨が報告されたこと等から、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、追加の安全上の懸念を含めて、本薬の臨床的有用性を再度評価する必要があると判断した。

- 2015 年 8 月 ■ 日付け：本薬投与による肝不全、及び過量投与時における肝機能検査値異常に関して注意喚起するために、本薬の Company Core Data Sheet（以下、「CCDS」）を 2015 年 7 月 ■ 日付けで改訂した旨について。
- 2015 年 9 月 ■ 日付け：マントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）患者を対象として実施中である国内第Ⅱ相試験（PCI-32765MCL2002 試験、以下、「MCL2002 試験」）において認められた、本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患（以下、「ILD」）に関する副作用報告について。
- 2015 年 9 月 ■ 日付け：新たに得られたウサギ胚・胎児発生毒性試験の結果、及び未治療の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）及び小リンパ球性リンパ腫（以下、「SLL」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA 試験、以下、「1115 試験」）の結果を基に、本薬の CCDS を改訂予定である旨について。

機構が追加で実施した審査の概略は、以下のとおりである。

#### (1) 安全性について

機構は、以下の追加の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140mg」において注意を要すると判断した有害事象（出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症及び Stevens-Johnson 症候群（以下、「SJS」））に加えて肝不全、肝機能障害及び ILD であり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考ええる。

また、機構は、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節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。ただし、検討された日本人患者での安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考ええる。

#### 1) 肝不全、肝機能障害

申請者は、**■**年**■**月**■**日付けのCCDSの改訂に係る経緯について、以下のように説明している。

EUにおける本薬の承認時に、欧州医薬品庁からの指示により、本薬投与による心伝導系に及ぼす影響（QT/QTc間隔）を検討するための臨床試験（PCI-32765CLL1007試験、以下、「1007試験」）を実施することとなり、2014年11月より健康成人を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照としたクロスオーバー試験が、海外1施設で実施された（「4③曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討」の項参照）。本薬840mg又は1,680mgを第1及び7日目にそれぞれ単回経口投与することとされた。その結果、本薬1,680mg投与によりGrade4の肝酵素上昇1例\*が認められ、当該事象について、血清学的検査等の所見からはウイルス性又は自己免疫性肝障害は否定的であり、本薬との因果関係が否定できないと判断されたことから、**■**年**■**月に1007試験は中止された。

\*: 当該患者では、本薬1,680mgの投与から4日後に悪心、頭痛、胸痛、腹痛及び筋肉痛を主訴に入院し、最終投与から8日後に、軽度の好酸球数増多とともに、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の異常高値（それぞれ3,312及び926U/L）が認められた。

また、本薬投与により重篤な肝機能検査値異常が認められたことから、Janssen Global Medical Safetyは、海外の製造販売後の使用成績（**■**年**■**日データカットオフ）における肝機能障害の発現状況を検討した結果、74例が該当し、うち2例は肝機能障害により死亡に至った。また、重篤な事象は24例認められ、うち2例で本薬との因果関係が否定できない急性肝不全が認められた。

以上より、肝不全及び1007試験で認められたGrade4の肝酵素上昇に関する注意喚起を行う必要があると考えたことから、**■**年**■**月**■**日付けでCCDSを改訂した。

機構は、本薬投与による肝機能障害の最新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。

本薬投与による肝機能障害に関連する事象として、MedDRA標準検索式（以下、「SMQ」）の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」並びにMedDRA基本語の「低プロトロンビン血症」、「国際標準比異常」、「国際標準比増加」、「プロトロンビン量異常」、「プロトロンビン量増加」、「プロトロンビン時間異常」、「プロトロンビン時間延長」、「プロトロンビン時間比異常」及び「プロトロンビン時間比増加」に該当する有害事象を集計した。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験\*（**■**年**■**月**■**日データカットオフ）において、肝機能障害は283例認められ、10例以上で発現した事象の内訳は、肝酵素上昇37例、ALT増加36例、肝機能検査異常33例、AST増加32例、血中ビリルビン増加、腹水各28例、国際標準比増加18例、肝不全16例、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝障害各10例（重複例あり）であり、うちALT増加34例、肝酵素上昇32例、肝機能検査異常、AST増加各30例、血中ビリルビン増加25例、腹水18例、国際標準比増加17例、肝不全、肝障害各10例、トランスアミナーゼ上昇9例、肝機能異常8例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った肝機能障害は18例認められ、事象の内訳は、肝不全8例、急性肝不全3例、腹水、肝機能異常、黄疸、肝炎、肝損傷、肝壊死、急性肝炎各1例であり、うち肝不全4例、急性肝不全3例、腹水、肝損傷、肝壊死、急性肝炎各1例で本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な肝機能障害は132例認められ、事象の内訳は、腹水19例、肝不全16例、ALT増加、肝機能検査異常各11例、肝酵素上昇、AST増加、肝機能異常各8例、黄疸、急性肝不全各7例、血中ビリルビン増加、胆汁うっ滞各6例、国際標準比増加、トランスアミナーゼ上昇各5例、肝細胞損傷、肝炎、門脈圧亢進症各4例、肝腫大、肝脾腫大、薬物性肝障害各3例、肝障害、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝損傷、肝毒性、高ビリルビン血症、肝壊死、肝硬変、胆汁うっ滞

性黄疸、胆石症、胆嚢炎各 2 例、肝細胞癌、肝腎症候群、急性肝炎、血中ビリルビン異常、高トランスアミナーゼ血症、中毒性肝炎各 1 例（重複例あり）であり、うち腹水 11 例、肝機能検査異常、肝不全各 10 例、ALT 増加 9 例、急性肝不全 7 例、肝酵素上昇、AST 増加、肝機能異常各 6 例、血中ビリルビン増加 5 例、国際標準比増加、トランスアミナーゼ上昇各 4 例、黄疸、肝炎、胆汁うっ滞、門脈圧亢進症、薬物性肝障害各 3 例、肝障害、肝細胞損傷、肝腫大、肝損傷、肝脾腫大、肝壊死、胆石症各 2 例、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝毒性、肝硬変、胆汁うっ滞性黄疸、胆嚢炎、肝細胞癌、肝腎症候群、急性肝炎、血中ビリルビン異常、高トランスアミナーゼ血症、中毒性肝炎各 1 例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。

\* : Janssen Global Medical Safetyが所有する安全性データベースを用いた集計結果（以後の「(1) 安全性について」の項において、特記しない場合には本データベースを用いた集計結果）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な肝不全及び肝機能障害が認められ、当該事象により死亡に至った例も報告されていること等から、本薬投与に際して注意する必要があると考える。本薬投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと、及び本薬を過量投与した場合に肝酵素が上昇することについて、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考える。

## 2) ILD

■■■■年■■月■■日に、申請者より、MCL患者を対象として実施中である国内第Ⅱ相試験（MCL2002試験）において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが1例認められた旨の治験副作用報告が提出された。

機構は、本薬投与によるILDの最新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。

MedDRA SMQの「間質性肺疾患」に該当する有害事象を集計した。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（■■■■年■■月■■日データカットオフ）において、ILDは82例認められ、事象の内訳は、肺臓炎41例、ILD17例、肺浸潤15例、肺線維症5例、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎各2例、急性間質性肺臓炎、細気管支炎、肺毒性、胞隔炎各1例（重複例あり）であり、うち肺臓炎35例、ILD15例、肺浸潤14例、肺線維症4例、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎各2例、急性間質性肺臓炎、細気管支炎、肺毒性、胞隔炎各1例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至ったILDは6例認められ、事象の内訳は、肺臓炎、肺浸潤各2例、びまん性肺胞障害、胞隔炎各1例であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。重篤なILDは70例認められ、事象の内訳は、肺臓炎36例、ILD17例、肺浸潤9例、肺線維症、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎各2例、急性間質性肺臓炎、細気管支炎、肺毒性、胞隔炎各1例（重複例あり）であり、うち肺臓炎30例、ILD15例、肺浸潤8例、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎各2例、肺線維症、急性間質性肺臓炎、細気管支炎、肺毒性、胞隔炎各1例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが認められ、死亡に至った事象も認められていることから、本薬投与によるILDの発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

## 3) 妊産婦への投与

■■■■年■■月■■日に、申請者より、ウサギ胚・胎児発生に関する毒性試験の結果を基に本薬のCCDSの改訂を予定している旨が連絡された。当該毒性試験については、初発のB



細胞性腫瘍に対する本薬の開発において実施され、■■■年■月に終了したことから、■■■年■月■日付け CCDS の改訂時に試験成績が追記された。

機構は、ウサギ胚・胎児発生に関する毒性試験の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のウサギ胚・胎児発生に関する毒性試験では、妊娠ウサギ（New Zealand White、20例/群）に本薬 0（溶媒対照：0.5%メチルセルロース、0.1%ラウリル硫酸ナトリウム）、5、15 及び 45mg/kg が、1 日 1 回（以下、「QD」）の頻度で、妊娠 6～19 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、15 mg/kg QD 以上の群では摂餌量の減少が認められた。また、45mg/kg QD 群では 6/20 例が一般状態悪化により切迫屠殺され、体重増加抑制及び糞量の減少が認められた。胚・胎児への影響として、15mg/kg QD 以上の群では胸骨分節癒合を有する胎児の発現率（15mg/kg 群で 6.7%、45mg/kg 群で 50.4%）が増加し、胸骨分節癒合を有する胎児のうち、癒合した分節間にくびれがない重度の所見が認められた胎児の割合（15mg/kg 群で 1/10 例、45mg/kg 群で 10/36 例）についても増加した。また、45mg/kg QD 群では着床後胚損失率の増加が認められた。

以上より、母動物に対する無毒性量は 15mg/kg QD、また胚・胎児発生に対する無毒性量は 5mg/kg QD と判断された。なお、5mg/kg QD 群における妊娠 19 日の母動物の  $C_{max}$ （133ng/mL）及び  $AUC_{0-24h}$ （714ng・h/mL）は、日本人の CLL 及び SLL 患者における本薬 420mg QD 反復投与時の  $C_{max}$ （78ng/mL）及び  $AUC_{0-24h}$ （383ng・h/mL）のそれぞれ 1.7 倍及び 1.9 倍であった。

また、機構は、上記のウサギ胚・胎児発生に関する毒性試験において着床後胚損失率の増加及び胎児の胸骨分節癒合が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本薬の投与状況、及び当該患者に対する追加の安全対策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（■■■年■月■日データカットオフ）において、催奇形性に関連する事象は認められていない。また、妊娠中の妊婦に対する本薬投与に関する報告として、本薬投与後に人工中絶を実施した 2 例\*が認められている。なお、本薬の臨床試験では、妊娠中の婦人の組入れは除外することが規定されていた。

\*: PCI32765DBL3001 試験の 1 例では、本薬投与終了から 2 カ月後に妊娠し、妊娠 1 カ月時点での人工中絶が実施された。また、海外の製造販売後の使用経験における 1 例では、本薬投与開始から 4 カ月後に妊娠し、その後、人工中絶が実施された（実施時期は不明）。なお、いずれの例についても、人工中絶に至った経緯に関する情報は収集されていない。

本薬の胚致死作用を示す着床後胚損失率の増加及び胎児の胸骨分節癒合については、本薬の投与量の増加により発現率等が上昇したことから、本薬投与による変化であると考えられる。以上より、ウサギ胚・胎児発生に関する毒性試験の結果については、添付文書を用いて情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット胚・胎児発生に関する試験において、本薬 80mg/kg QD が投与された母動物の胎児で心血管系の奇形が認められたが、当該奇形に対する無毒性量と考えられた 40mg/kg QD 投与時の母動物の本薬曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）が、臨床曝露量のそれぞれ 16.8 倍及び 14.0 倍の安全域があることから、臨床使用時に心血管系の奇形が発現する可能性は低いと考えた（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルビカカプセル 140mg」参照）。しかしながら、今般、提出されたウサギ胚・胎児発生に関する毒性試験で認められた胸骨分節癒合の所見については、当該所見に対する無毒性量と考えられた 5mg/kg QD 投与時の母動物の本薬曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）が、臨床曝露量のそれぞれ 1.7 倍及び 1.9 倍であり、ラ

ット及びウサギを用いた両試験結果を総合して評価した結果、臨床使用時に本薬投与による催奇形性が懸念されたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、本薬の投与を禁忌とする必要があると判断した。

#### 4) その他

##### ①二次性悪性腫瘍

■■■年■■月■■日に、申請者より、未治療の慢性リンパ性白血病を対象とした海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA 試験、以下、「1115 試験」）の結果を基に本薬の CCDS の改訂を予定している旨が連絡され、■■■年■■月■■日付で改訂された。

機構は、1115 試験の対照群と比較して本薬群において基底細胞癌が高発現した旨が CCDS に記載されたことから、最新の二次性悪性腫瘍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。

■■■年■■月■■日付けの CCDS の改訂については、1115 試験の成績を追加することを目的としたものである。その後、CLL 及び MCL を対象とした海外第Ⅲ相試験（PCI-32765CLL3001 試験（以下、「CLL3001 試験」）及び PCI-32765MCL3001 試験（以下、「MCL3001 試験」））の総括報告書が、それぞれ■■■年■■月■■日及び■■■年■■月■■日に完成したことから、これら 2 試験、並びに CLL を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験（1112 試験及び 1115 試験）の計 4 試験の成績を基に併合解析を実施し、二次性悪性腫瘍の発現状況について検討した（下表）。二次性悪性腫瘍は、MedDRA 器官別大分類（MedDRA ver.17.1）の「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に該当する有害事象のうち、良性の新生物に関する事象を除く基本語を二次性悪性腫瘍として集計した。なお、集計に際しては、非黒色腫皮膚癌<sup>\*1</sup>、悪性黒色腫<sup>\*2</sup>及び皮膚癌以外の悪性腫瘍<sup>\*3</sup>に分類した。

\*1：「基底細胞癌」、「皮膚基底有棘細胞癌」、「ボーエン病」、「皮膚癌」、「皮膚有棘細胞癌」、「扁平上皮癌」、「皮膚神経内分泌癌」、「口唇扁平上皮癌」又は「陰茎扁平上皮癌」に該当する二次性悪性腫瘍

\*2：「悪性黒色腫」、「表皮内悪性黒色腫」又は「表在拡大型黒色腫、病期不明」に該当する二次性悪性腫瘍

\*3：非黒色腫皮膚癌及び悪性黒色腫以外の二次性悪性腫瘍

#### 二次性悪性腫瘍の発現状況（1112 試験、1115 試験、CLL3001 試験及び MCL3001 試験の併合解析）

事象名 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)	
	本薬群 756 例	対照群* 749 例
二次性悪性腫瘍	61 (8.1)	29 (3.9)
非黒色腫皮膚癌	43 (5.7)	17 (2.3)
基底細胞癌	25 (3.3)	7 (0.9)
扁平上皮癌	15 (2.0)	8 (1.1)
皮膚有棘細胞癌	4 (0.5)	4 (0.5)
ボーエン病	4 (0.5)	0
皮膚癌	2 (0.3)	2 (0.3)
皮膚基底有棘細胞癌	1 (0.1)	0
口唇扁平上皮癌	0	1 (0.1)
悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚癌以外の悪性腫瘍	18 (2.4)	12 (1.6)

\*：1112 試験、1115 試験、CLL3001 試験及び MCL3001 試験の対照群は、それぞれオフアツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「オフアツムマブ」）、Chlorambucil（本邦未承認）、ベンダムスチン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びプラセボの併用投与、並びにテムシロリムスであった。

併合解析を実施した 4 試験の本薬群 756 例及び対照群 749 例において、二次性悪性腫瘍は、それぞれ 61 例（8.1%）及び 29 例（3.9%）認められ、本薬群において 2 例以上で発現

した事象の内訳は、基底細胞癌 25 例、扁平上皮癌 15 例、皮膚有棘細胞癌、ボーエン病各 4 例、前立腺癌 3 例、皮膚癌、骨髄異形成症候群各 2 例（重複例あり）であり、基底細胞癌 4 例、扁平上皮癌 3 例、皮膚癌、骨髄異形成症候群、前立腺癌各 1 例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。二次性悪性腫瘍により死亡に至った患者は、本薬群及び対照群においてそれぞれそれぞれ 4 例（0.5%）及び 3 例（0.4%）認められ、本薬群における事象の内訳は、骨髄異形成症候群 2 例、移行上皮癌、消化器癌各 1 例であり、骨髄異形成症候群、移行上皮癌各 1 例で本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群及び対照群においてそれぞれそれぞれ 29 例（3.8%）及び 15 例（2.0%）認められ、本薬群における事象の内訳は、基底細胞癌 9 例、扁平上皮癌 4 例、前立腺癌 3 例、骨髄異形成症候群 2 例、皮膚有棘細胞癌、皮膚基底有棘細胞癌、表皮内悪性黒色腫、慢性骨髄単球性白血病、肛門扁平上皮癌、腺癌、消化器癌、肺腺癌、遠隔転移を伴う肺腺癌、非小細胞肺癌、唾液腺癌、肉腫、頭頸部扁平上皮癌、肺扁平上皮癌、移行上皮癌各 1 例であり、扁平上皮癌 1 例、前立腺癌、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、表皮内悪性黒色腫、移行上皮癌各 1 例で本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（      年  月  日データカットオフ）において、二次性悪性腫瘍は 383 例認められ、10 例以上で発現した事象の内訳は、扁平上皮癌 69 例、基底細胞癌 64 例、皮膚癌 55 例、前立腺癌 22 例、悪性黒色腫、皮膚有棘細胞癌各 20 例、リンパ腫 17 例、骨髄異形成症候群 16 例、ホジキン病、肺腺癌各 14 例、急性骨髄性白血病 12 例、形質細胞性骨髄腫 10 例（重複例あり）であり、うち扁平上皮癌 42 例、皮膚癌 48 例、基底細胞癌 40 例、皮膚有棘細胞癌 13 例、悪性黒色腫 12 例、骨髄異形成症候群 11 例、リンパ腫、ホジキン病、急性骨髄性白血病各 8 例、前立腺癌 7 例、肺腺癌 5 例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った二次性悪性腫瘍は 49 例認められ、事象の内訳は、リンパ腫、骨髄異形成症候群、形質細胞性骨髄腫各 7 例、急性骨髄性白血病 6 例、リンパ腫の転化 3 例、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、消化器癌各 2 例、扁平上皮癌、ホジキン病、肺腺癌、膀胱癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、皮膚神経内分泌癌、移行上皮癌、胃腺癌、慢性骨髄単球性白血病、卵巣癌、悪性組織球増殖症、悪性末梢神経鞘腫、上咽頭癌、末梢性 T 細胞性リンパ腫（組織型不明）各 1 例（重複例あり）であり、うち骨髄異形成症候群 5 例、悪性黒色腫、リンパ腫、急性骨髄性白血病各 2 例、扁平上皮癌、肺腺癌、リンパ腫の転化、非小細胞肺癌、移行上皮癌、消化器癌、胃腺癌、慢性骨髄単球性白血病、上咽頭癌各 1 例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は 370 例認められ、10 例以上で発現した事象の内訳は、扁平上皮癌 66 例、基底細胞癌 61 例、皮膚癌 51 例、前立腺癌 22 例、悪性黒色腫、皮膚有棘細胞癌各 20 例、骨髄異形成症候群 16 例、ホジキン病、肺腺癌各 14 例、リンパ腫 13 例、急性骨髄性白血病 12 例、形質細胞性骨髄腫 10 例（重複症例あり）であり、うち皮膚癌 45 例、扁平上皮癌 40 例、基底細胞癌 38 例、皮膚有棘細胞癌 13 例、悪性黒色腫 12 例、骨髄異形成症候群 11 例、ホジキン病、急性骨髄性白血病各 8 例、前立腺癌 7 例、肺腺癌 5 例、リンパ腫 4 例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

対照群が設定された本薬の 4 つの臨床試験成績を基にした併合解析において、対照群と比較して本薬群で二次性悪性腫瘍が高発現したこと等から、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## ②出血

機構は、肝機能障害等の本薬の追加の安全上の懸念が申請者より示されたことから、海外で講じられた追加の安全対策の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答し

た。

2015年8月にEUにおいて本薬の添付文書が改訂され、本薬投与による出血に関する注意喚起に、致死的な出血が認められた旨が追記された。当該添付文書の改訂は、■■■年■月の本薬のCCDSの改訂に伴うものであり、当該CCDSの改訂は、臨床試験で5例（中枢神経系4例、腸管出血1例）及び海外製造販売後で14例（中枢神経系13例、腸管出血1例）集積したことから、致死的な出血に関する注意喚起が必要であると考えたことによるものである。

次に、機構は、出血により死亡に至った例に関する、最新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。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（■■■年■月■日データカットオフ）を基に検討した結果、死亡に至った出血は58例認められ、事象の内訳は、脳出血13例、硬膜下血腫、頭蓋内出血各10例、胃腸出血、大動脈瘤破裂各3例、胃出血、出血、出血性卒中各2例、くも膜下出血、カテーテル留置部位出血、眼出血、筋肉内出血、血性胆汁、腫瘍出血、出血性素因、上部消化管出血、中枢神経系出血、動脈瘤破裂、粘膜出血、脳室内出血、腹腔内出血、脾臓出血各1例（重複例あり）であり、うち脳出血12例、頭蓋内出血8例、硬膜下血腫5例、大動脈瘤破裂3例、胃腸出血、胃出血、出血各2例、出血性卒中、くも膜下出血、眼出血、筋肉内出血、腫瘍出血、出血性素因、上部消化管出血、中枢神経系出血、動脈瘤破裂、粘膜出血、腹腔内出血、脾臓出血各1例（重複例あり）で本薬との因果関係は否定されなかった。

なお、1112試験（本薬群195例、オフアツムマブ群191例）において、いずれの群においても出血により死亡に至った患者は認められなかった（審査報告書「審査報告(1). II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 3 出血」の項参照）旨を説明したが、データカットオフ（2013年11月■日）後の発現状況等も踏まえると、1112試験において、出血により死亡に至った例が、下記のとおり2例認められている。

- 本薬の投与開始から第778日目に硬膜下血腫を発現し、翌日に死亡した。当該事象と本薬との因果関係は否定された。
- オファツムマブ群に割り付けられ、オフアツムマブの投与開始から第256日目に本薬投与に切り替えられ、第269日目（本薬投与14日目）に頭蓋内出血を発現し、翌日に死亡した。当該事象と本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められている（審査報告書「審査報告(1). II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 3 出血」の項参照）ことに加え、死亡に至った出血が認められていることから、致死的な出血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考える。

### ③曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討

機構は、■■■年■月■日付けのCCDSの改訂に至る検討を開始する契機となった1007試験の成績について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1007試験はPart 1及びPart 2（目標症例数：それぞれ8及び64例）から構成された。

Part 1では、健康成人8例を対象に、本薬840及び1,680mg投与時の安全性及び薬物動態が検討された。用法・用量は、本薬840mgを高脂肪食摂取2時間後に単回経口投与し、7日間以上休薬した後に、本薬1,680mgを高脂肪食摂取2時間後に単回経口投与することとされた。その結果、投与期間中又は投与終了後30日以内に、死亡例、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかったことから、Part 2では、健康成人20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、本試験集団データの線形回帰に基づく補正によるQT間隔（以下、「QTcP」）に及ぼす本薬の影響が4期クロスオーバー法



によって検討された。なお、RR 間隔に対する Fridericia 法又は Bazzet 法で補正した QT 間隔 (QTcF 及び QTcB) の回帰直線の傾きの絶対値 (それぞれ 0.13 及び 0.29) が QTcP の回帰直線の傾き (0) と比較して大きいことから、QTcP を用いた。

用法・用量は、本薬 840 若しくは 1,680mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を、規定された 4 つの投与順序のうち無作為に割り当てられた順序で、高脂肪食摂取 2 時間後に単回経口投与することとされた。1007 試験の中止時点において、本薬 840 及び 1,680mg、プラセボ並びにモキシフロキサシンを投与された患者はそれぞれ 13 及び 14、13 並びに 14 例であった。なお、治験薬の投与状況については、1、2 及び 3 期目まで終了した被験者がそれぞれ 2、2 及び 16 例であった。

本薬 840 及び 1,680mg 投与時において、QTcP のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (以下、「 $\Delta\Delta\text{QTcP}$ 」) の最小二乗平均値の最大値 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] (msec) は、それぞれ 1.67 [-1.99, 5.33] 及び 2.73 [-0.86, 6.32] であり、90%CI の上限値は、いずれの測定時間においても 10msec 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後の  $\Delta\Delta\text{QTcP}$  の最小二乗平均値の最大値 [90%CI] (msec) は 8.61 [5.09, 12.1] であり、90%CI の下限値は 5msec を超えた。

なお、血漿中本薬及び M37 濃度と  $\Delta\Delta\text{QTcP}$  の線形混合効果モデルにおける傾きの推定値は、それぞれ -0.0079 及び -0.0081msec/ng/mL であり、血漿中本薬及び M37 濃度が 100ng/mL 上昇するごとに  $\Delta\Delta\text{QTcP}$  はそれぞれ 0.79 及び 0.81msec 短縮した。当該傾きの推定値を基に、本薬 1,680mg 投与時における、本薬及び M37 の  $C_{\text{max}}$  での  $\Delta\Delta\text{QTcP}$  の最小二乗平均値 [90%CI] (msec) を推定した結果、それぞれ -5.3 [-9.4, -1.1] 及び -3.5 [-7.2, 0.2] であった。

以上より、本薬投与により QT 間隔の延長が生じる可能性は低く、また、QT 間隔の短縮が認められたが、その短縮の幅の程度からは臨床的な安全上の懸念を生じるものではないと考える。

Part 1 及び Part 2 における安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内に、Grade 4 の肝酵素上昇が 1 例認められた (「1) 肝不全・肝機能障害」の項参照) が、当該患者を除いて、死亡例、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象又は投与中止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。

本薬投与により QT 間隔が延長する可能性は低いとの申請者の説明を了承した。ただし、1007 試験において、本薬の投与量の増加に伴い QT 間隔が短縮する可能性が示されたことから、本薬と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討結果については、資料等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (2) 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、再発又は難治性の CLL 及び SLL の治療を目的に本薬が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後調査 (以下、「本調査」) を計画している (審査報告書「審査報告 (2) . II. (5) 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項参照)。

機構は、「(1) 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、肝不全、肝機能障害及び ILD についても本調査における重点調査項目に設定することが必要であると考えた。

機構は、以上の検討結果を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は本調査の重点調査項目に肝不全、肝機能障害及び ILD を追加する旨を回答した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに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と判断した。

**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"> <li>出血</li> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>不整脈</li> <li>眼障害</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>過敏症</li> <li>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</li> <li>肝機能障害患者への使用</li> <li>肝不全、肝機能障害</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>二次性悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球症</li> <li>SJS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

**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及びリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>製造販売後調査（全例調査） 予定症例数 200 例 観察期間：投与開始から 52 週間</li> <li>製造販売後臨床試験（JPN-101 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

**製造販売後調査計画の骨子（案）**

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者
観察期間	投与開始から 52 週間
予定症例数	200 例
主な調査項目	重点調査項目：出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害、間質性肺疾患 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、本薬の使用理由、CLL 又は SLL の初発時期、ECOG Performance Status、17 番染色体短腕欠失の有無、妊娠又は授乳の有無、既往歴又は合併症等）、再発又は難治性の CLL 及び SLL に対する前治療歴、本薬の投与状況、併用薬剤、臨床検査、奏効判定、有害事象等

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

**III. 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関する十分な知識・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、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。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

なお、「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 イムブルピカカプセル 140mg」における記載のうち、①品質、非臨床に係る審査の概略における審査結果、②臨床に係る審査の概略のうち、本薬の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する審査結果、③機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断の内容について変更はない。

[効能・効果]

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]

通常、成人にはイブルチニブとして 420mg 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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[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]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 中等度以上の肝機能障害のある患者
3. ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. **Grade 3<sup>注</sup>**以上の副作用が発現した場合には、**Grade 1**以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。  
注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 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	1日1回420mg
2回	1日1回280mg
3回	1日1回140mg
4回	投与中止

2. 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、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。
3. 本剤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。