

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

イムブルビカ<sup>®</sup>カプセル140mgIMBRUVICA<sup>®</sup> Capsules 140mg

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* *注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中イブルチニブ140mgを含有
一般名	和名:イブルチニブ(JAN) 洋名:Ibrutinib(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2016年3月28日 薬価基準収載年月日:2016年5月25日 販売開始年月日:2016年5月25日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社 共同開発:Pharmacyclics LLC
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について:0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求:0120-118-512 (土・日・祝日及び会社休日を除く) 医療関係者向けサイト: <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a>

本IFは2025年11月改訂(第8版)の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMPの概要	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名(命名法)又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	20
5. 臨床成績	23
VI. 薬効薬理に関する項目	92
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	92
2. 薬理作用	92
VII. 薬物動態に関する項目	98
1. 血中濃度の推移	98
2. 薬物速度論的パラメータ	107
3. 母集団(ポピュレーション)解析	108
4. 吸収	108
5. 分布	109

6. 代謝	109
7. 排泄	111
8. トランスポーターに関する情報	111
9. 透析等による除去率	112
10. 特定の背景を有する患者	112
11. その他	112
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	<b>113</b>
1. 警告内容とその理由	113
2. 禁忌内容とその理由	113
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	114
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	114
5. 重要な基本的注意とその理由	114
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	115
7. 相互作用	119
8. 副作用	123
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	175
10. 過量投与	175
11. 適用上の注意	175
12. その他の注意	175
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>177</b>
1. 薬理試験	177
2. 毒性試験	178
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>181</b>
1. 規制区分	181
2. 有効期間	181
3. 包装状態での貯法	181
4. 取扱い上の注意	181
5. 患者向け資材	181
6. 同一成分・同効薬	181
7. 国際誕生年月日	182
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	182
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	182
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	183
11. 再審査期間	183
12. 投薬期間制限に関する情報	183
13. 各種コード	183
14. 保険給付上の注意	183
<b>XI. 文献</b>	<b>184</b>
1. 引用文献	184
2. その他の参考文献	187
<b>XII. 参考資料</b>	<b>188</b>
1. 主な外国での発売状況	188
2. 海外における臨床支援情報	191
<b>XIII. 備考</b>	<b>194</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	194
2. その他の関連資料	194

## 略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Ae	amount of drug excreted into urine	尿中排泄率
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>∞</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time	0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time	0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCR	B cell receptor	B細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BLNK	B cell linker protein	B細胞リンカーたん白
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
CI	confidence interval	信頼区間
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale	併存疾患指数
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCl	estimated creatinine clearance rate using Cockcroft-Gault Formula	Cockcroft-Gault式による推算クレアチニンクリアランス
CRi	complete remission with incomplete bone marrow recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
CV	coefficient of variation	変動係数
CXCL	CXC chemokine ligand	CXC ケモカインリガンド
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効持続期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	
FD	fixed duration	固定期間
HDC/AHSCT	high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
Ibr+BR	ibrutinib, bendamustine and rituximab	イブルチニブ、ベンダムスチン及びリツキシマブ
Ibr+R	ibrutinib and rituximab	イブルチニブ及びリツキシマブ
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	日米EU医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IPSSWM	International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia	
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
IRRC	Independent response review committee	独立効果判定委員会
ITK	interleukin-2-inducible T-cell kinase	インターロイキン2誘導性T細胞キナーゼ
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
IWWM	International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index	マントル細胞リンパ腫国際予後指標
MR	minor response	最小奏効
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連たん白質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MYD88	myeloid differentiation primary response gene 88	
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NE	not estimable	推定不能
NIH	National Institutes of Health	
NLC	Nurse-like cell	ナース細胞
nPR	nodular partial remission	結節性部分奏効
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
Pbo+BR	placebo, bendamustine and rituximab	プラセボ、ベンダムスチン及びリツキシマブ
Pbo+R	placebo and rituximab	プラセボ及びリツキシマブ
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物動態

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLC $\gamma$	phospholipase C gamma	ホスホリパーゼC $\gamma$
PMA	phorbol myristate acetate	ホルボールエステル
PR	partial response	部分奏効
PRL	partial response with lymphocytosis	リンパ球増加症を伴う部分奏効
PS	performance status	
QT	measure of the time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle	心臓の電氣的周期におけるQ波の開始からT波の終了までの時間
QTc	QT interval (time between the start of the Q wave and the end of the T wave in an ECG reading) corrected for heart rate	
QTcB	QT interval corrected for heart rate, using Bazett's Formula	Bazett formula を用いて心拍数で補正したQT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate, using Fridericia's Formula	Fridericia formula を用いて心拍数で補正したQT間隔
QTcP	QT interval corrected for heart rate, using a study-specific power model	試験固有の補正係数(power)を用いQTとRRの相関を補正したQTc間隔
RP2D	recommended phase 2 dose	第II相試験推奨用量
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合型免疫不全
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
Syk	spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{max}$	time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	血管細胞接着分子-1
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WM	Waldenstrom's Macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イムブルピカ®(一般名 イブルチニブ)は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の活性部位にあるシステイン残基に共有結合して酵素活性を阻害する。

イムブルピカ®は、米国で2014年2月に「少なくとも1回の前治療歴を有する慢性リンパ性白血病(CLL)」の効能又は効果で承認(accelerated approval)され、同年7月に「少なくとも1回の前治療歴を有するCLL」及び「17p欠損を有するCLL」の効能又は効果で承認(full approval)を取得した。欧州では2014年10月に「再発又は難治性の成人MCLの治療」及び「少なくとも1回の前治療歴を有する成人CLL、17p欠損又はTP53変異を有し、免疫化学療法が適さない成人CLLに対する一次治療」の効能又は効果で承認された。その後、原発性マクログロブリン血症(WM)に対する本剤の単剤療法が米国で2015年1月、欧州では同年7月に承認され、続いて米国で2016年3月、欧州で同年5月に未治療CLLの一次治療に対する効能又は効果(CLL frontline)が承認された。また、米国では2017年8月に「1種類以上の全身治療が効果不十分な成人慢性移植片対宿主病(cGVHD)」の効能又は効果で承認を取得した。さらに、米国では2018年8月、欧州では2019年8月にWMに対する本剤とリツキシマブの併用療法が承認された。2023年2月現在、イムブルピカ®は米国及び欧州を含む約100カ国で承認されている。

### 【本邦での承認状況①：慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)】

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(PCI-32765-JPN-101試験)により、日本人の再発又は難治性CLL/小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者において全奏効率の結果から外国人患者での臨床試験と同様の有効性が期待できる結果が認められ、忍容性も良好であることが示されたため、2016年3月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」の効能又は効果にて承認された。

その後、未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内第I相試験(54179060LEU1001試験)においても外国人患者での臨床試験と同様の安全性及び有効性が認められたことから、2018年7月に効能又は効果が「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)」から「慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」とされた。

### 【本邦での承認状況②：マントル細胞リンパ腫】

日本人の再発又は難治性のMCL患者に対する国内第II相試験(PCI-32765MCL2002試験)により、外国人患者と同様の有効性及び安全性が示されたため、2016年12月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に関する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

その後、未治療のMCL患者を対象とした国際共同第III相試験(PCI-32765MCL3002試験)において、日本人集団の有効性及び安全性は全体集団と同様であることが認められたことから、2023年2月に効能又は効果が「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」から「マントル細胞リンパ腫」とされた。

### 【本邦での承認状況③：造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)】

日本人のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者を対象とした国内第III相試験(54179060GVH3001試験)において、外国人患者での臨床試験と同様の有効性及び安全性が示されたことから、2021年9月に「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

### 【本邦での承認状況④：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫】

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内第II相試験(54179060WAL2002試験)において、外国人患者と同様の有効性及び安全性が示されたことから、2022年12月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

なお、2014年6月に慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、2020年8月に原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、2020年12月に造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病に対し希少疾病用医薬品に指定されている。

## 2. 製品の治療学的特性

1. イムブルピカ®(一般名 イブルチニブ)は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の活性部位にあるシステイン残基に共有結合して酵素活性を阻害した(*in vitro*)。[VI. 2. (1)]

2. イムブルビカ<sup>®</sup>は、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株の増殖を抑制した。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株の遊走、接着を阻害した(*in vitro*)。[VI. 2. (2)]
3. イムブルビカ<sup>®</sup>の投与により、マウス慢性移植片対宿主病(cGVHD)モデル(強皮症cGVHDモデル及び全身多臓器発症cGVHDモデル)においてcGVHD症状(強皮症、又は肺及び肝の線維化など)の消失又は抑制が認められた。また、マウス強皮症cGVHDモデルでは無増悪生存期間が延長した(マウス)。[VI. 2. (2)]
4. 海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅰ相試験において、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)に対し、有効性及び安全性が検討された。
  - ・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(PCYC-1112-CA試験)において、無増悪生存期間(PFS)の有意な延長を示し、イムブルビカ<sup>®</sup>群のオフアツムマブ<sup>\*1</sup>群に対する優越性が検証された[p<0.0001、層別ログランク検定、PFSの中央値は推定できず]。[V. 5. (4). 1)]
  - ・再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者<sup>\*2</sup>を対象とした国内第Ⅰ相試験(PCI-32765-JPN-101試験)において、再発又は難治性のCLL/SLL患者8例<sup>\*3</sup>中5例で部分奏効を示した。また、イムブルビカ<sup>®</sup>を投与された再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者15例全例でイムブルビカ<sup>®</sup>との因果関係が否定できない有害事象が発現した。[V. 5. (3). 1)]
    - \*1 オファツムマブ点滴静注は国内販売中止
    - \*2 臨床成績には国内承認外の濾胞性リンパ腫及びMALTリンパ腫の症例が含まれています。
      - 本邦における効能又は効果
      - 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
      - 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
      - マントル細胞リンパ腫
      - 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)
    - \*3 臨床成績には承認用量よりも低用量が使用された症例が含まれます。
5. 海外第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅰ相試験において、未治療の慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)に対し、有効性及び安全性が検討された。

#### 【単剤療法】

- ・未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(PCYC-1115-CA試験)において、PFSの有意な延長を示し、イムブルビカ<sup>®</sup>群のchlorambucil<sup>\*1</sup>群に対する優越性が検証された[p<0.0001、層別ログランク検定、PFSの中央値は推定できず]。[V. 5. (4). 1)]
- ・未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(54179060LEU1001試験)において、8例中1例が完全奏効、5例が部分奏効、2例がPRL<sup>\*2</sup>を示した。また、8例全例でイムブルビカ<sup>®</sup>と関連性がある有害事象が発現した。[V. 5. (3). 2)]

#### 【併用療法】

- ・未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(54179060CLL3011試験)において、主要解析時のイムブルビカ<sup>®</sup>及びベネトクラクス併用療法はオビヌツズマブ<sup>\*3</sup>及びchlorambucil<sup>\*1</sup>併用療法と比較して独立評価委員会判定に基づくPFSの有意な延長を示し、優越性が検証された[p<0.0001、層別ログランク検定、PFSの中央値は推定できず]。[V. 5. (4). 1)]
- ・未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(PCYC-1142-CA試験)の固定期間(FD)コホートにおいて、主要解析時のイムブルビカ<sup>®</sup>及びベネトクラクス併用療法による治験責任医師判定の完全奏効/骨髄回復が不完全な完全奏効(CR/CRi)率は、17p欠失を有さない患者集団では55.9%(76/136例、95%CI: 47.5~64.2%)であり、二項分布の正規近似に基づく二項比率の漸近検定(有意水準0.025: 片側)により、CR/CRi率が37%を超えることを検定した結果、帰無仮説(CR/CRi率≤37%)は棄却され(p<0.0001、名目上のp値)、本集団におけるCR/CRi率は37%を有意に上回ることが示された。[V. 5. (3). 2)]
- ・未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(M20-353試験)のコホート2において、主要解析時のイムブルビカ<sup>®</sup>及びベネトクラクス併用療法による独立評価委員会判定のCR/CRi率は60.0%(95%CI: 26.2~87.8%)であり、95%CIの下限が事前に規定した閾値10%を上回った。[V. 5. (3). 2)]

\*1 chlorambucilは国内未承認

\*2 PRL(リンパ球増加症を伴う部分奏効[PR]): リンパ球数の基準を満たせばPRに到達する状態

\*3 オビヌツズマブの「CD20陽性の濾胞性リンパ腫」「CD20陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」以外に対する効能又は効果は国内未承認

6. 海外第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ相試験において、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫に対し、有効性及び安全性が検討された。

**【単剤療法】**

- ・海外第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3001試験)において、PFSの有意な延長を示し、イムブルビカ®群のテムシロリムス群に対する優越性が検証された[ $p < 0.0001$ 、MIPI簡略版及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定、PFSの中央値は14.6ヵ月(95%CI: 10.4ヵ月～NE)]。[V. 5. (4). 1]
- ・国内第Ⅱ相試験(PCI-32765MCL2002試験)において、全奏効率は87.5%であり、完全奏効が12.5%、部分奏効が75.0%であった。[V. 5. (3). 2]
- ・海外第Ⅱ相試験(PCYC-1104-CA試験)において、全奏効率は67%であり、完全奏効が23%、部分奏効が44%であった(最終解析時)。[V. 5. (3). 3]

**【併用療法】**

- ・海外第Ⅲ相試験(PCYC-1143-CA試験)において、イムブルビカ®及びベネトクラス併用療法群はイムブルビカ®及びプラセボ併用療法と比較して治験責任医師判定に基づくPFS\*の有意な延長を示し、優越性が検証された[ $p = 0.0052$ 、前治療レジメン数及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類によって層別化した層別ログランク検定、PFSの中央値は31.9ヵ月(95%CI: 22.8～47.0ヵ月)]。[V. 5. (4). 1]
- ・国内第Ⅱ相試験(M20-075試験)において、イムブルビカ®及びベネトクラス併用療法による独立評価委員会判定の完全奏効(CR)率\*は83.3%(10/12例)であり、イムブルビカ®単剤療法によるCR率の閾値(12.5%)を上回った[ $p < 0.001$ 、正確な二項検定]。[V. 5. (3). 3]

\* Lugano治療効果判定基準に基づく評価

7. 国際共同第Ⅲ相試験において、未治療のマントル細胞リンパ腫に対し、有効性及び安全性が検討された。
- ・国際共同第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3002試験)において、ベンダムスチン塩酸塩(以下、ベンダムスチン)及びリツキシマブ(遺伝子組換え)(以下、リツキシマブ)の併用療法(BR療法)とイムブルビカ®560mg/日の併用療法により、BR療法と比較してPFSの有意な延長を示し、BR療法とイムブルビカ®併用療法のBR療法に対する優越性が検証された[ $p = 0.011$ 、層別ログランク検定、PFSの中央値は80.6ヵ月(95%CI: 61.9ヵ月～NE)]。[V. 5. (4). 1]
8. 海外第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ相試験において、原発性マクログロブリン血症(WM)に対し、有効性及び安全性が検討された。

- ・未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート)において、イムブルビカ®とリツキシマブの併用療法によりPFS\*<sup>1</sup>の有意な延長を示し、イムブルビカ®及びリツキシマブ併用療法のプラセボ及びリツキシマブ併用療法に対する優越性が検証された[ $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定、PFSの中央値は推定できず]。(中間解析時)[V. 5. (4). 1]
- ・未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(54179060WAL2002試験)において、イムブルビカ®とリツキシマブの併用療法による全奏効率\*<sup>1</sup>は87.5%であり、最良部分奏効が18.8%、部分奏効が68.8%であった。[V. 5. (3). 4]
- ・再発又は難治性のWM患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(PCYC-1118E試験)において、イムブルビカ®単剤療法による臨床的奏効率\*<sup>2</sup>は87.3%であった。[V. 5. (3). 4]
- ・リツキシマブを含む治療に抵抗性を示したWM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ)において、イムブルビカ®単剤療法によるPFS\*<sup>1</sup>の中央値は38.7ヵ月であった。[V. 5. (4). 1]

\*<sup>1</sup> 第6回International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia(IWWM)基準(改訂版)を基に治験実施計画書で規定した基準に基づく評価

\*<sup>2</sup> 第3回IWWM基準に基づく評価

9. 海外第Ib/II相試験及び国内第III相試験において、造血幹細胞移植後のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病に対し、有効性及び安全性が検討された。
- ・海外第Ib/II相試験(PCYC-1129-CA試験)において、全奏効率<sup>\*1</sup>は66.7%(95%CI: 50.5~80.4%)であった(主要解析時)。<sup>[V. 5. (3). 4]</sup>
  - ・国内第III相試験(54179060GVH3001試験)において、全奏効率<sup>\*2</sup>は73.7%(95%CI: 48.8~90.9%)であった(主要解析時)。<sup>[V. 5. (4). 1]</sup>

\*1 National Institutes of Health(NIH) Consensus Development Project Criteria(2005)に基づく評価(NIH Consensus Development Project Criteria(2014)の改訂事項を一部反映)

\*2 NIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく評価

10. 重大な副作用として出血、白血球症、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、骨髄抑制、不整脈、腫瘍崩壊症候群、過敏症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、肝不全、肝機能障害、間質性肺疾患が報告されている。<sup>[VIII. 8. (1)]</sup>

また、その他の副作用(頻度5%以上)として下痢(27.3%)、悪心、発疹、挫傷、疲労、皮膚感染、上気道感染、食欲減退、頭痛、咳嗽、鼻出血、口内炎、嘔吐、便秘、筋骨格痛、関節痛、筋痙縮、発熱、末梢性浮腫が報告されている。<sup>[VIII. 8. (2)]</sup>

詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド(「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

(2023年8月現在)

本剤は2014年6月11日に慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫及び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、2020年8月17日に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定され(指定番号：(R2薬)第479号)、同年12月25日に「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(R2薬)第497号)。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

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>・過敏症</li> <li>・腫瘍崩壊症候群</li> <li>・眼障害</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> <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>・白血球症</li> <li>・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)</li> <li>・心不全</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・レジストリデータを用いた製造販売後データベース調査(cGVHD)</li> <li>・WM及びLPL患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)による情報提供</li> </ul>

(2023年8月現在)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291043>(2023年8月アクセス)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

イムブルピカ®カプセル140mg

#### (2)洋名

IMBRUVICA® Capsules

#### (3)名称の由来

Bruton's tyrosine kinase(ブルトン型チロシンキナーゼ)を阻害するmechanism(機序)により症状をimprove(改善)する薬剤という、薬剤の特徴を示すものとして命名。

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

イブルチニブ(JAN)

#### (2)洋名(命名法)

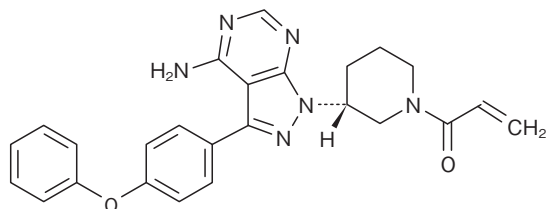
Ibrutinib(JAN)

ibrutinib(INN)

#### (3)ステム

チロシンキナーゼ阻害剤: -tinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 440.50

### 5. 化学名(命名法)又は本質

化学名:

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 (IUPAC)

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(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

JNJ-54179060-AAA

PCI-32765(治験成分記号)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の固体

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：149～158℃(示差走査熱量測定法)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：3.74

##### (6) 分配係数

log P：3.97(1-オクタノール/pH7緩衝液)

log D：2.14(pH2.0)、3.65(pH4.0)

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度

$[\alpha]_D^{25}$ ：-124.6° (ジメチルスルホキシド)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	24ヵ月	低密度ポリエチレン袋	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	低密度ポリエチレン袋	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、鏡像異性体、水分、含量、粒子径、結晶形(長期保存試験のみ)、微生物限度(長期保存試験のみ)

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

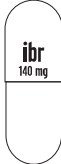
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

色・剤形・材質	白色不透明の0号ゼラチン硬カプセル
外形・大きさ	 長さ: 21.7mm 直径: 7.6mm 重量: 426mg

[https://www.janssenpro.jp/product/ibr/ibr#dosage\\_form](https://www.janssenpro.jp/product/ibr/ibr#dosage_form)(2023年8月アクセス)

#### (3) 識別コード

ibr 140 mg

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	(1カプセル中) イブルチニブ140mg
添加剤	(内容物) 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、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24ヵ月	PTP包装*	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	PTP包装*	変化なし
光安定性試験	曝光		無包装	変化なし

\*ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔  
試験項目：性状、分解生成物、水分、溶出性、含量、微生物限度(長期保存試験のみ)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

(方法)液体クロマトグラフィー  
(規格)Q値：75%(30分間)

## 10. 容器・包装

### (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2)包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

### (3)予備容量

該当しない

### (4)容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- マントル細胞リンパ腫
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

(解説)

#### ○慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

##### (1)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)

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(PCYC-1112-CA試験)<sup>1,2)</sup>において、本剤の有効性及び良好な忍容性が認められた。

また、日本人の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(PCI-32765-JPN-101試験)<sup>3,4)</sup>で本剤420mg/日が投与されたCLL/SLL患者において、本剤の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果が認められた。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。「V. 5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験<PCYC-1112-CA試験、海外データ>: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)」及び「V. 5. (2)臨床薬理試験 1)忍容性試験 単回投与、反復投与試験<PCI-32765-JPN-101試験>」の項を参照のこと。

##### (2)未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

未治療のCLL/SLL患者を対象とした本剤単剤療法の海外第Ⅲ相試験(PCYC-1115-CA試験)<sup>5,6)</sup>において、本剤420mg 1日1回単剤投与の有効性及び安全性が認められた。

日本人の未治療CLL/SLL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(54179060LEU1001試験)<sup>7)</sup>においても、海外臨床試験と同様の有効性及び安全性が認められた。

さらに、未治療のCLL/SLL患者を対象に本剤とベネクラスの併用療法を評価した海外第Ⅲ相試験(54179060CLL3011試験)<sup>8)</sup>、海外第Ⅱ相試験(PCYC-1142-CA試験)<sup>9)</sup>、並びに日本人の未治療のCLL/SLL患者を対象に本剤とベネクラスの併用療法を評価した国内第Ⅱ相試験(M20-353試験)<sup>10)</sup>において、ベネクラスへの本剤420mg 1日1回併用投与の有効性及び安全性が認められた。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。「V. 5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験(未治療のCLL/SLL患者)<単剤療法、PCYC-1115-CA試験、海外データ><併用療法、54179060CLL3011試験、海外データ>」「V. 5. (3)用量反応探索試験 2)未治療のCLL/SLL 国内第Ⅰ相試験<単剤療法、54179060LEU1001試験>、国内第Ⅱ相試験<併用療法、M20-353試験コホート2>、海外第Ⅱ相試験<併用療法、PCYC-1142-CA試験FDコホート、海外データ>」の項を参照のこと。

#### ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症(WM)患者を対象に本剤とリツキシマブの併用療法を評価した海外第Ⅲ相試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート)<sup>11-13)</sup>、並びに日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象に本剤とリツキシマブの併用療法を評価した国内第Ⅱ相試験(54179060WAL2002試験)<sup>14)</sup>において、リツキシマブへの本剤420mg1日1回併用投与の有効性及び安全性が認められ、本剤の上乗せ効果は未治療及び再発又は難治性のいずれのWM患者でも認められた。

また、再発又は難治性のWM患者を対象とした本剤単剤療法の海外第Ⅱ相試験(PCYC-1118E試験)<sup>15,16)</sup>、並びに直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示したWM患者を対象とした本剤単剤療法の海外第Ⅲ相試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ)<sup>11,17,18)</sup>において、本剤420mg1日1回単剤投与の有効性及び忍容性が認められた。

なお、未治療WM患者を対象とした本剤単剤療法試験において、有効性(奏効率及びPFS)が認められている(Treon 2018)ことから、未治療WM患者に対しても本剤単剤療法の有効性が期待できる。また、WMとリンパ形質

細胞リンパ腫(LPL)は同じ腫瘍細胞による疾患であり、国内外においてWMとLPLは同じ診断・治療体系で説明されている(NCCN 2021、日本血液学会 2020)。WHO分類では、WMは骨髄浸潤と免疫グロブリンM(IgM)型M蛋白血症を伴うLPLのサブセットとして定義されている。WMではないLPL患者の病変は、腫瘍細胞のリンパ節や脾臓などへの浸潤のみと考えられるが、PCYC-1127-CA試験及びPCYC-1118E試験において本剤投与によりリンパ節腫大や脾腫の縮小も認められた。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。「V. 5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験(未治療及び再発又は難治性のWM患者)〈PCYC-1127-CA試験ランダム化パート、海外データ〉、海外第Ⅲ相試験(リツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者)〈PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ、海外データ〉」「V. 5. (3)用量反応探索試験 4)WM/LPL 国内第Ⅱ相試験〈54179060WAL2002試験〉、海外第Ⅱ相試験〈PCYC-1118E試験、海外データ〉」の項を参照のこと。

#### ○マントル細胞リンパ腫

##### (1)再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫(MCL)患者を対象とした本剤単剤療法の海外第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3001試験)<sup>19,20)</sup>及び国内第Ⅱ相試験(PCI-32765MCL2002試験)<sup>21)</sup>において、本剤560mg 1日1回単剤投与の有効性及び忍容性が認められた。

また、再発又は難治性のMCL患者を対象に本剤とベネトクラスの併用療法を評価した海外第Ⅲ相試験(PCYC-1143-CA試験)<sup>22)</sup>、並びに日本人の再発又は難治性のMCL患者を対象に本剤とベネトクラスの併用療法を評価した国内第Ⅱ相試験(M20-075試験)<sup>23,24)</sup>において、ベネトクラスへの本剤560mg 1日1回併用投与の有効性及び安全性が認められた。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。「V. 5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験(再発又は難治性のMCL患者)〈PCI-32765MCL3001試験、海外データ〉〈PCYC-1143-CA試験、海外データ〉」「V. 5. (3)用量反応探索試験 3)再発又は難治性のMCL国内第Ⅱ相試験〈PCI-32765MCL2002試験〉〈M20-075試験〉」の項を参照のこと。

##### (2)未治療のマントル細胞リンパ腫

日本人を含む65歳以上の未治療のマントル細胞リンパ腫(MCL)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3002試験)<sup>25)</sup>において、本剤の有効性及び忍容性が認められた。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。「V. 5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験 国際共同第Ⅲ相試験(未治療のMCL患者)〈PCI-32765MCL3002試験、日本人を含む海外データ〉」の項を参照のこと。

#### ○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

ステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病(cGVHD)患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(PCYC-1129-CA試験)<sup>26-28)</sup>及び国内第Ⅲ相試験(54179060GVH3001試験)<sup>29)</sup>において、本剤の有効性及び安全性が認められた。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。「V. 5. (3)用量反応探索試験 4)cGVHD 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験〈PCYC-1129-CA試験〉」「V. 5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験 国内第Ⅲ相試験(ステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者)〈54179060GVH3001試験〉」の項を参照のこと。

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

5.1 未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

#### 〈マントル細胞リンパ腫〉

5.2 強力な化学療法の適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.3 Ann Arbor分類I期の未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

#### 〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

5.4 「17. 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。[17.1.10、17.1.11参照]

### (解説)

5.1 本剤を未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)患者に使用するにあたり、治療法の選択について十分ご検討いただけるよう注意喚起している。本剤の臨床試験(PCYC-1115-CA試験及び54179060LEU1001試験)における対象患者について、「効能又は効果」の項の解説に記載の臨床成績の情報をご参照のうえ、治療法を選択すること。

5.2 強化型化学療法及びHDC/AHSCTの適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、未治療のマントル細胞リンパ腫治療に対する適応患者の選択に際して十分な検討がなされるように設定した。

5.3 Ann Arbor分類I期の未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、未治療のマントル細胞リンパ腫治療に対する適応患者の選択に際して十分な検討がなされるように設定した。

5.4 本剤を造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)患者に使用するにあたり、本剤の臨床試験(PCYC-1129-CA試験及び54179060GVH3001試験)における対象患者や、「効能又は効果」の項の解説に記載の臨床成績の情報をご参照のうえ、適応患者を選択すること。

## 3. 用法及び用量

### (1)用法及び用量の解説

### 6. 用法及び用量

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

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。

#### 〈マントル細胞リンパ腫〉

##### ・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

##### ・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

#### 〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

通常、成人及び12歳以上の小児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。

(解説)

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

(1)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)

1レジメン以上の治療を受けたCLL/SLL患者の治療に対して推奨される用法及び用量について、海外におけるPCYC-04753試験(B細胞性腫瘍患者を対象とした反復用量漸増投与試験)及びPCYC-1102-CA試験(外国人CLL/SLL患者における第Ib/II相試験)での薬物動態、薬力学評価及び臨床評価に基づき検討された。本剤の用量選択は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)活性部位占有率、有効性の結果及び安全性プロファイルに基づいて決定された。

PCYC-04753試験の結果より、CLL/SLL患者16例に本剤2.5mg/kg/日以上 of イブルチニブを投与したときの忍容性は良好であり、臨床的に意義のある効果が得られることが示された。また、2.5mg/kg/日以上の用量でBTKの完全占有が認められたが、曝露量に大きな被験者間変動が認められ[ $C_{max}$ 及びAUCの変動係数(CV%)の範囲はそれぞれ59~136%及び60~107%]、5mg/kg以上の用量で標的組織でのBTK完全占有が期待された。また、用量漸増コホート及び連日投与のいずれも最大耐量(MTD)に達しなかったため、PCYC-1102-CA試験を含む以降の臨床試験での評価には連日投与を選択した。

このPCYC-04753試験の結果に基づき、標的組織のBTK完全占有が達成可能な曝露量として、PCYC-1102-CA試験では420mg/日(体重80kgに対して約5mg/kg)を評価した。PCYC-1102-CA試験では、CLL/SLL患者での用量反応の追加情報を得るために、420mg/日に加えて840mg/日が検討された。PCYC-04753試験で得られた所見と同様に、PCYC-1102-CA試験では420mg/日と840mg/日の用量でBTK結合部位が飽和し、1日1回投与によりBTKが持続的に阻害された。一方、420mg/日と840mg/日による安全性、有効性及び薬力学の結果より、高用量での有益性は認められなかった。

以上より、再発又は難治性CLL/SLL患者に対して推奨される用法及び用量として420mg 1日1回投与を選択した。なお、PCYC-1112-CA試験でも、再発又は難治性CLL/SLL患者に対する420mg/日での有効性及び安全性が確認された。

また、PCI-32765-JPN-101試験において、日本人の再発又は難治性CLL/SLL患者に420mg/日を連日投与したときの薬物動態、薬力学は外国人と大きく異ならず、有効性及び安全性も確認されたため、海外同様、推奨される用法及び用量は420mg 1日1回投与が適切であると考えた。

なお、患者の合併症、併用薬、副作用発現状況等を考慮し、適宜減量すること。

(2)未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

再発又は難治性CLL/SLLと同様の用法及び用量で、未治療CLL/SLL患者を対象として海外で実施したPCYC-1115-CA試験の結果、本剤単剤療法の有効性及び安全性が確認された。また、54179060CLL3011試験では、本剤420mg 1日1回投与による3サイクル単剤導入期後、本剤420mg 1日1回投与及びベネトクラクス400mg 1日1回投与を12サイクル投与する固定期間投与において、本剤とベネトクラクス併用療法の有効性及び安全性が確認された。このことから、海外では、単剤療法及びベネトクラクスとの併用療法において、未治療CLL/SLL患者に対して推奨される用法及び用量を420mg 1日1回投与とした。

本剤420mg 1日1回の用法及び用量を用い、日本人の未治療CLL/SLL患者を対象として実施した54179060LEU1001試験において、本剤単剤療法の有効性及び安全性が確認された。また、本剤とベネトクラクス併用療法を評価したM20-353試験のコホート2においても、日本人患者は10例かつ試験期間が限られているものの、海外試験と同様に有効性及び安全性が確認された。

以上より、単剤療法及びベネトクラクスとの併用療法において、未治療の日本人CLL/SLL患者に対して推奨される用法及び用量を、海外同様420mg 1日1回投与とした。

なお、患者の合併症、併用薬、副作用発現状況等を考慮し、適宜減量すること。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

WM/LPLに対する本剤の用法及び用量は、PCYC-1118E試験(再発又は難治性のWM患者を対象とした本剤単剤療法の海外第II相試験)、PCYC-1127-CA試験ランダム化パート(未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象に本剤とリツキシマブの併用療法を評価した海外第III相試験)、PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ(直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示したWM患者を対象とした本剤単剤療法の海外第III相試験)、及び54179060WAL2002試験(日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象に本剤とリツキシマブの併用療法を評価した国内第II相試験)のデータを用いて検討された。

海外臨床試験では、本剤420mg/日投与でBTK占有率が飽和していること、CLL/SLL患者を対象とした臨床試験で本剤420mg/日投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されていることから、本剤の用法及び用量は420mg1日1回を選択した。PCYC-1118E試験では、再発又は難治性のWM患者に対する本剤420mg/日単剤療法の有効性及び安全性が確認された。PCYC-1127-CA試験ランダム化パートでは、未治療及び再発又は難治性のWM患者に対する本剤420mg/日とリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性が確認され、PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディでは、直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示したWM患者に対する本剤420mg/日単剤療法の有効性及び安全性が確認された。これらの結果を踏まえ、海外ではWMに対する本剤の用法及び用量は、リツキシマブとの併用の有無によらず420mg 1日1回と決定された。

国内におけるWM/LPLに対する本剤の用法及び用量は、上記の海外臨床試験に加え、54179060WAL2002試験での薬物動態及び臨床評価に基づき検討された。54179060WAL2002試験では、本剤とリツキシマブの薬物間相互作用が確認されていないこと、及び本剤の薬物動態が日本人及び非日本人患者で類似することを踏まえ、海外と同じ用法及び用量を選択し、日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者に対する本剤420mg/日とリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性が確認された。

PCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験において、本剤の曝露量はリツキシマブの併用有無及び日本人と非日本人によらず類似した値を示し、本剤420mg 1日1回の用量を投与されたCLL/SLL患者で観察された曝露量とおおむね類似していた。また、WMの診断及び治療法に国内外で大きな違いはなく、国内で承認されているCLL/SLL、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫、及び造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病においても、本剤の有効性及び安全性に日本人と非日本人の差は認められていない。日本人のWM患者を対象に本剤とリツキシマブの併用療法を評価した54179060WAL2002試験の有効性は海外のPCYC-1127-CA試験と同様であったことから、日本人のWM患者においても海外と同様に本剤単剤療法の有効性が期待できる。

以上より、日本人のWM患者に対する本剤の用法及び用量として、海外同様リツキシマブとの併用の有無によらず420mg 1日1回と設定した。

なお、患者の状態により適宜減量すること。

#### 〈マントル細胞リンパ腫〉

##### (1) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

海外におけるMCLの治療に対して推奨される用法及び用量は、PCYC-04753試験並びにPCYC-1104-CA試験(外国人MCL患者における本剤単剤療法の第Ⅱ相試験)<sup>30-32)</sup>での薬物動態、薬力学及び臨床評価に基づき検討された。

PCYC-04753試験の結果より、MCL患者9例に本剤2.5～12.5mg/kg/日(560mg/日の固定用量を投与された5例を含む)を投与したときの有効性は良好であり(完全奏効3例、部分奏効4例)、安全性プロファイルも良好であった。また、本剤2.5～12.5mg/kg/日の用量範囲で、投与4及び24時間後のいずれの時点においてもBTK活性部位占有率はすべて90%を超えていた。間欠投与及び連日投与のいずれも最大耐量(MTD)に達しなかったため、以降の試験では1日1回の連日投与を選択した。

このPCYC-04753試験の結果に基づき、PCYC-1104-CA試験では560mg/日の固定用量で投与し、有効性及び安全性が確認された。PCI-32765MCL3001試験でも、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)において臨床的に意義のある改善を示した。

国内におけるMCLの治療に対して推奨される用法及び用量は、上記のPCYC-04753試験及びPCYC-1104-CA試験に加え、PCI-32765-JPN-101試験及びPCI-32765MCL2002試験での薬物動態、薬力学及び臨床評価に基づき検討された。

PCI-32765-JPN-101試験の結果から、日本人に560mg/日を投与したときの薬物動態及びBTK活性部位占有率に外国人との差異は認められず、有効性及び安全性が確認された。

また、PCI-32765MCL2002試験においても、日本人に560mg/日を投与したとき有効性及び安全性が確認された。

PCYC-1143-CA試験では、本剤とベネトクラクス併用療法の安全性を確認するSafety Run-inパートを実施し、ベネトクラクス20mg 1日1回及び本剤560mg 1日1回を併用投与し、ベネトクラクスは以降1週間ごとに50mg、100mg、200mg、規定用量の400mgまで漸増した。Safety Run-in期の結果より、5週間のベネトクラクス漸増スケジュールを用いることで、ベネトクラクスと本剤を安全に併用投与できることが確認された。この結果に基づき、PCYC-1143-CA試験ランダム化パートにおいても本剤及びベネトクラクスを同様の用量で投与し、有効性及び

安全性が確認された。

以上より、再発又は難治性の日本人MCL患者に対して推奨される用法及び用量として、海外同様ベネトクラクスとの併用の有無によらず560mg 1日1回が適切であると考えた。

なお、患者の合併症、併用薬、副作用発現状況等を考慮し、適宜減量すること。

## (2) 未治療のマントル細胞リンパ腫

未治療MCLに対する本剤の用法及び用量は、65歳以上の未治療MCL患者を対象として、ベンダムスチン及びリツキシマブ(BR)療法(リツキシマブ維持療法を含む)に本剤を併用したときの有効性及び安全性を評価したPCI-32765MCL3002試験(国際共同第Ⅲ相試験)のデータを用いて検討された。BR療法及びリツキシマブ維持療法は、高齢者等の強化型化学療法の適応とならないMCL患者に対する初回治療として広く使用されている。本剤とBR療法の併用は、未治療及び再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外の医師主導第I/Ib相試験(Blum 2012, Maddocks 2015)に基づき決定した。また、本剤の用法及び用量は再発又は難治性のMCLと同様とした。

PCI-32765MCL3002試験の結果、有効性及び安全性が確認された。日本人集団の有効性及び安全性は、全体集団と同様の傾向が認められ、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、薬物動態の結果においても、日本人患者と非日本人患者の間で明らかな差異は認められなかった。

以上より、未治療の日本人MCL患者に対して推奨される本剤の用法及び用量として、560mg 1日1回投与とした。

なお、患者の状態により適宜減量すること。

## 〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

cGVHDに対する本剤の用法及び用量は、PCYC-1129-CA試験(18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者を対象とした海外第Ib/II相試験)、54179060GVH3001試験(12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人cGVHD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験)、PCYC-1146-IM試験(1~21歳のcGVHD患者を対象とした海外第I/II相試験)の12歳以上の被験者、及びPCYC-1140-IM試験(12歳以上の未治療のcGVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)のデータを用いて検討された。

PCYC-1129-CA試験では、本剤の開始用量は海外で承認されているCLL/SLL及びMCLに対する推奨用量(それぞれ420mg/日、560mg/日)を基に、本剤の主な副作用である消化器症状(下痢、悪心及び嘔吐)、感染症、発疹等がcGVHDの病態と重複する可能性があるため、保守的に420mg/日を選択して投与した。その結果、安全性プロファイルは許容可能であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され、420mg/日投与時の高いBTK占有率及び一定のITK占有率が確認されたことから、海外においてcGVHDに対する本剤の推奨用量は420mg/日と決定された。

また、54179060GVH3001試験において日本人cGVHD患者に420mg/日を投与した結果、本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され、また、高いBTK占有率が確認されたこと、さらに、母集団薬物動態解析(PCYC-1129-CA試験、54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験及びPCYC-1140-IM試験)の結果、日本人は非日本人と比較して曝露量が高い傾向がみられたものの、安全性への影響は特定されなかったことから、日本人においても海外と同様に、cGVHD患者に対して推奨される用法及び用量を420mg 1日1回投与と設定した。

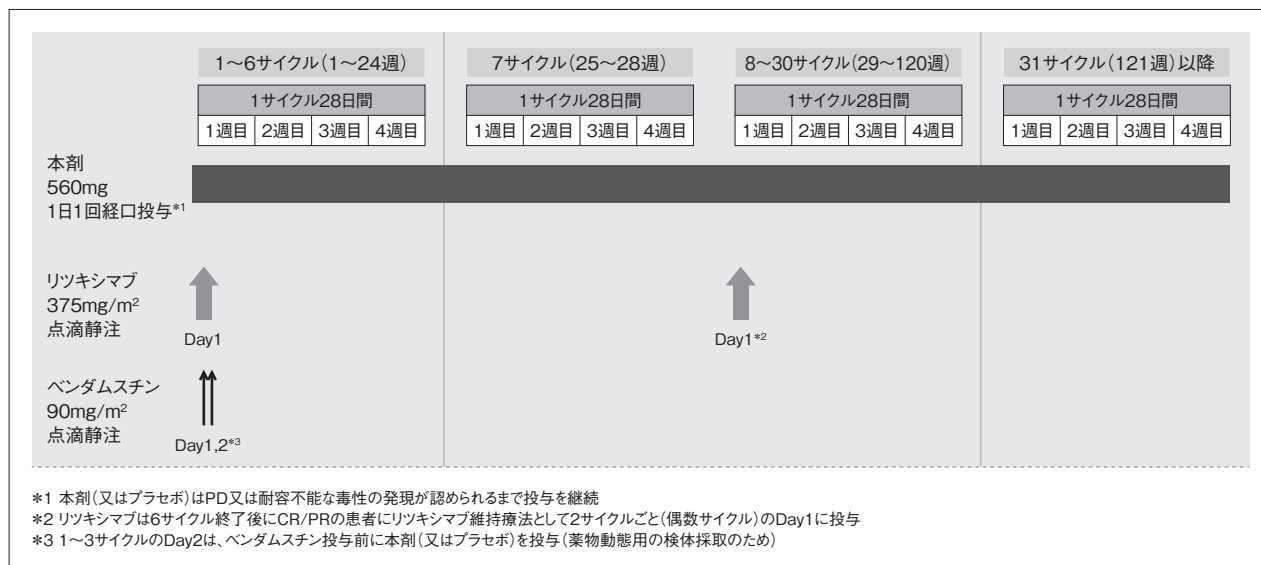
12歳以上の青年期cGVHD患者に対する推奨用量については、青年期患者を対象を含む臨床試験(54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験、PCYC-1140-IM試験)における安全性プロファイルが許容可能であったこと、並びに本剤の成人患者に対する既知の安全性プロファイルと比較して、青年期患者に特有の安全性シグナルは特定されなかったことから、成人と同様に420mg/日と設定した。

なお、患者の合併症、併用薬、副作用発現状況等を考慮し、適宜減量すること。

## 本剤の臨床試験時投与スケジュール(併用療法)

### ○本剤とベンダムスチン、リツキシマブの併用療法

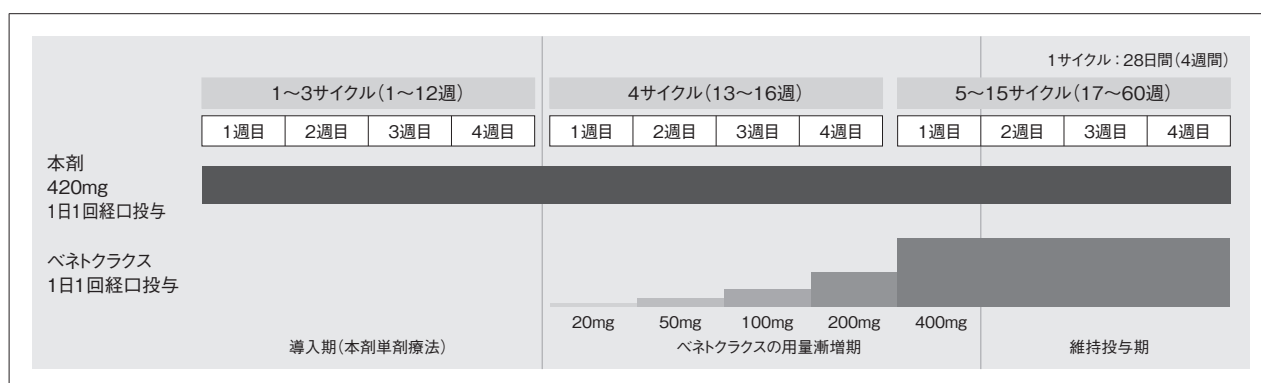
国際共同第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3002試験)



- 本剤の用量は、560mg/日より開始し、治験実施計画書で定めるGrade 3以上の本剤との因果関係が否定できない毒性が発現した場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を中断し、1回目は中断前の用量で、2回目は420mg/日で、3回目は280mg/日で投与再開、4回目で投与中止とした。
- リツキシマブの用量は、375mg/m<sup>2</sup>とし、毒性に応じて、最長28日間まで投与中断が認められ、28日を超える場合は、投与中止とした(減量は定められていない)。
- ベンダムスチンの用量は、90mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、Grade 4の血液毒性又はGrade 3以上の非血液毒性が発現した場合は、1回目は70mg/m<sup>2</sup>、2回目は45mg/m<sup>2</sup>に調節した。
- 本剤又はベンダムスチンを毒性により減量した場合、再増量は不可とした。また、それぞれ最長28日間まで投与中断が認められ、28日を超える場合は、投与中止とした。

### ○本剤とベネトクラスの併用療法[慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)]

海外第Ⅲ相試験(54179060CLL3011試験)、国内第Ⅱ相試験(M20-353試験コホート2)及び海外第Ⅱ相試験(PCYC-1142-CA試験FDコホート)



- 腫瘍崩壊症候群を予防するために、リスクレベルを評価し、すべての患者に対してベネトクラス初回投与開始前に予防的な水分補給(経口又は静脈内)及び高尿酸血症治療剤を投与した。リスク増大の場合は、静脈内補液、頻回のモニタリング、入院などを実施した。

- Grade 3以上の管理不能な本剤に関連する可能性のある毒性が発現した場合には、本剤の投与を中断した。毒性が28日以上持続した場合には、本剤の投与を中止した。本剤に関連のある以下の毒性が発現した場合には、以下のとおり中断、減量、中止とした。

事象	発現回数	投与再開基準	再開時投与量
<ul style="list-style-type: none"> <li>7日間超続く好中球数<math>&lt;500/\mu\text{L}</math></li> <li>血小板<math>&lt;25,000/\mu\text{L}</math>(臨床的に重大な出血を伴う場合は、血小板<math>&lt;50,000/\mu\text{L}</math>)</li> <li>最適な制吐療法又は止瀉療法にもかかわらず持続するGrade 3の悪心、Grade 3又は4の嘔吐、Grade 3又は4の下痢</li> <li>その他のGrade 4又は管理不能なGrade 3の毒性</li> </ul>	1回	Grade 1以下又はベースラインに回復後	420mg/日
	2回		280mg/日
	3回		140mg/日
	4回	投与中止	

- ベネトクラスの投与については、関連する毒性が発現した場合に、以下のとおり用量を変更した。

事象	発現回数	投与再開基準	再開時投与量
<ul style="list-style-type: none"> <li>血液学的変化又は腫瘍崩壊症候群を示唆する症状</li> </ul>	1回目以降	翌日の投与を中止し、最終投与から血液学的変化の解消が認められた場合	最終投与からの期間： 24～48時間 中断前と同用量
		最終投与からの期間： 48時間以上 減量	
		臨床的に腫瘍崩壊症候群が認められた場合、回復後	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3又は4の非血液毒性</li> </ul>	1回	Grade 1以下又はベースラインに回復後	中断前と同用量
	2回目以降	回復後	減量
<ul style="list-style-type: none"> <li>感染又は発熱を伴う好中球数<math>&lt;1,000/\mu\text{L}</math></li> <li>好中球数<math>&lt;500/\mu\text{L}</math></li> <li>血小板<math>&lt;25,000/\mu\text{L}</math></li> <li>ヘモグロビン値<math>&lt;8\text{g/dL}</math></li> </ul>	1回	試験登録基準レベル以上に回復後	中断前と同用量
	2回目以降	回復後	減量

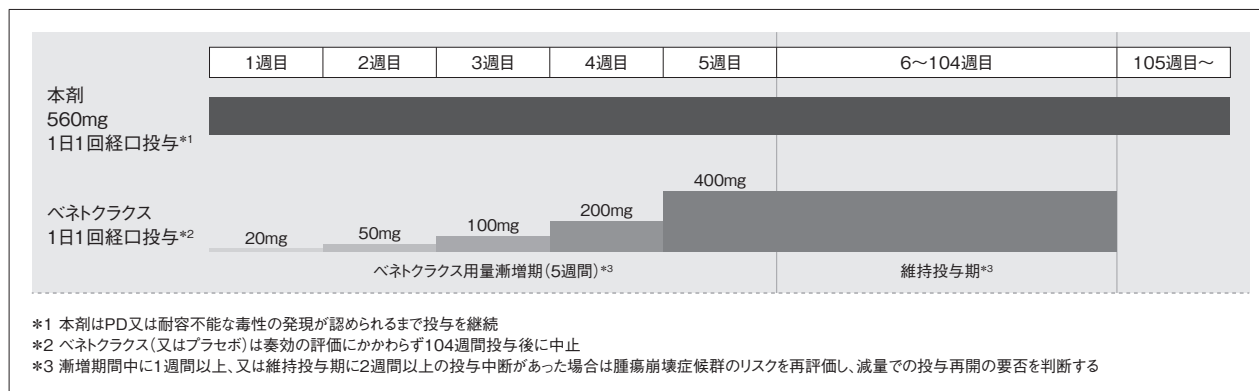
#### ベネトクラス減量時の用量調節基準

中断時の用量	再開時の用量*
400mg	300mg
300mg	200mg
200mg	100mg
100mg	50mg
50mg	20mg
20mg	10mg

\*ベネトクラス用量漸増段階では、減量した用量を1週間継続してから増量する。

## ○本剤とベネトクラスの併用療法(再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫)

海外第Ⅲ相試験(PCYC-1143-CA試験ランダム化パート)及び国内第Ⅱ相試験(M20-075試験)



- 腫瘍崩壊症候群を予防するため、ベネトクラス投与開始72時間前からアロプリノールを投与し(高リスク、特に高腫瘍量の患者にはラスブリカーゼの投与を推奨)、ベネトクラス投与開始48時間前から用量漸増期は十分な水分補給(1日1.5~2L)を実施した。経口補水ができない患者には、必要に応じて静脈内輸液を行った。
- 本剤は560mgを1日1回投与し、治験実施計画書で定める本剤との因果関係が否定できない毒性が発現した場合は、以下のとおり中断、減量、中止とした。

事象	発現回数	投与再開基準	再開時投与量
・感染又は発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症 ・7日以上持続するGrade 4の好中球減少症(好中球数<500/ $\mu$ L) ・Grade 2以上の出血を伴うGrade 3の血小板減少症(血小板数<50,000/ $\mu$ L) ・Grade 4の血小板減少症(血小板数<25,000/ $\mu$ L)	1回	好中球数 $\geq$ 750/ $\mu$ L又は血小板数>25,000/ $\mu$ Lに回復し、Grade 2以上の出血の所見が認められなくなった後	560mg/日
	2回		420mg/日
	3回		280mg/日
	4回		140mg/日 <sup>*4</sup>
	5回		—
・Grade 2の心不全	1回	Grade 1以下又はベースラインに回復後	420mg/日
	2回		280mg/日
	3回		—
・Grade 3の不整脈	1回	Grade 1以下又はベースラインに回復後	420mg/日
	2回		—
・Grade 3以上の心不全 ・Grade 4の不整脈	1回	—	投与中止
・その他のGrade 3以上の非血液毒性 ・Grade 4又は管理不能なGrade 3の毒性	1回	Grade 1以下又はベースラインに回復後	560mg/日
	2回		420mg/日
	3回		280mg/日
	4回		—

\*4 強力又は中等度のCYP3A阻害剤の併用が必要な場合、もしくは中等度の肝機能障害がある場合を除き、1日280mg未満の投与は行わないこと

- ・ベネトクラスの投与については、関連性が否定できない毒性が発現した場合、以下のとおり用量を変更した。

事象	発現回数	投与再開基準		再開時投与量
・血液学的変化又は腫瘍崩壊症候群を示唆する症状	1回目以降	翌日の投与を中止し、最終投与から血液学的変化の解消が認められた場合	最終投与からの期間：24～48時間	中断前と同用量
			最終投与からの期間：48時間以上	減量
・Grade 3以上の非血液学的毒性	1回	臨床的に腫瘍崩壊症候群が認められた場合、回復後		中断前と同用量
	2回目以降			減量
・リンパ球減少症を除くGrade 4の血液学的毒性 ・Grade 3以上の感染又は発熱を伴う好中球減少症	1回	Grade 1以下又はベースラインに回復後		中断前と同用量
	2回目以降			減量*

\*臨床的に適応となる場合、G-CSFの投与を検討すること

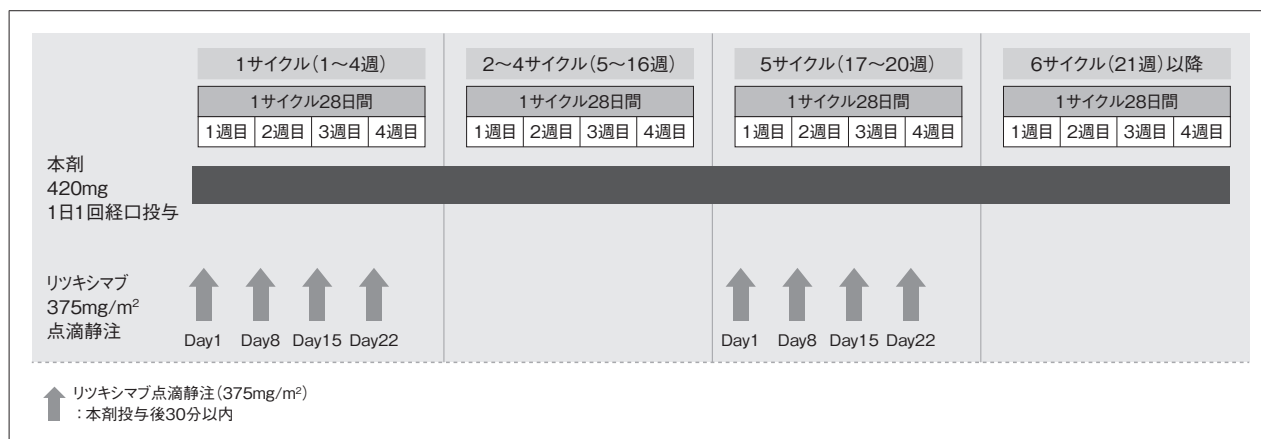
#### ベネトクラス減量時の用量調節基準

中断時の用量	再開時の用量
400mg	300mg
300mg	200mg
200mg	100mg*

\*2週間を超えて100mg未満への減量を必要とする場合は、投与中止を検討する

#### ○本剤とリツキシマブの併用療法

海外第Ⅲ相試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート)及び国内第Ⅱ相試験(54179060WAL2002試験)



- ・本剤の用量は、420mg/日より開始し、治験実施計画書で定めるGrade 3以上の本剤との因果関係が否定できない毒性が発現した場合は、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を中断し、1回目は中断前の用量で、2回目は280mg/日で、3回目は140mg/日で投与再開、4回目で投与中止とした。
- ・リツキシマブの用量は、375mg/m<sup>2</sup>より開始し、リツキシマブに起因するGrade 4の毒性又は管理不能なGrade 3の非血液毒性が生じた場合、Grade 1以下に回復するまで投与を中断し、3回目までは375mg/m<sup>2</sup>で投与再開、4回目でリツキシマブの投与中止とした。
- ・リツキシマブの投与について、初回は、最初の30分の注入速度を50mg/時で開始し、infusion-related reactionが認められなければその後30分ごとに50mg/時ずつ上げ、最大400mg/時で投与した。2回目以降は、初回投与時にinfusion-related reactionが発現しなかった場合は100mg/時で開始し、その後30分ごとに100mg/時ずつ上げ、最大400mg/時で投与した。Infusion-related reactionが発現した場合は、適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、エビネフリン、気管支拡張剤、酸素吸入など)を実施することとした。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5」の項を参照のこと。

副作用発現時の休薬、減量又は中止については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

7.1 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	
	慢性リンパ性白血病 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マンテル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

###### CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫	ポリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.7参照]
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)	ポリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。 [10.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.7参照]

###### 〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

7.3 ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

###### 〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

7.4 リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用投与すること。

7.5 リツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

###### 〈未治療のマンテル細胞リンパ腫〉

7.6 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.9参照]

###### 〈再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫〉

7.7 ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

###### 〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

7.8 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

###### (解説)

7.1 欧米添付文書では、副作用発現時における本剤の中断、再開、減量、中止について、Grade 3以上の非血液毒性、感染又は発熱を伴う好中球減少症、並びにGrade 4以上の血液毒性が発現した場合は、投与を中断し、症状が回復又はGrade 1まで改善した場合は、「回復後の再開時投与量」を目安に投与を再開するよう規定している。

一方、好中球減少症等の血液毒性の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高かったことなどを踏まえ、本邦においては、Grade 3以上の血液毒性が発現した場合の中断、再開、減量、中止の目安について、Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合と同様に注意喚起する必要があると考えた。

再開後に再びこれらの副作用が発現した場合は、140mg/日減量し、その後は必要に応じてさらに140mg/日の減量、本剤の投与中止を考慮すること。

7.2 本項において、CYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する場合の用量調節について注意喚起している。CLL/SLL患者、WM患者及びMCL患者では、本剤とポリコナゾールの薬物相互作用試験結果に基づき、ポリコナゾール併用時は本剤を140mgとすることが適切であることが示されたため設定した。ポサコナゾールとの併用においては、本剤140mg/日と国内で承認されているポサコナゾールの用法及び用量である300mg 1日1回(QD)を併用したときに予測される曝露量はB細胞性腫瘍患者の臨床試験で確認されている曝露量範囲を超えず安全性の観点から許容可能であると考えられたことから、CLL/SLL患者、WM患者及びMCL患者におけるポサコナゾール併用時の本剤の推奨用量は140mgと設定した。

また、cGVHD患者は感染症のリスクが高く、cGVHD症状管理と感染症管理を持続的に両立させる必要がある。そのため、強力なCYP3A阻害剤のうち高頻度での併用が想定されるポリコナゾール及びポサコナゾールについては、cGVHDの臨床試験に基づき本剤の用量調節基準を設定した。54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験及びPCYC-1140-IM試験において、ポリコナゾール併用時には本剤を280mg/日に減量し、ポサコナゾール併用時には本剤を280mg/日又は140mg/日に減量して検討した結果、ポリコナゾール併用時は本剤を280mg、ポサコナゾール併用時は140mgとすることが適切であることが示されたため設定した。(「VIII.7. 相互作用」の項も参照のこと)

・ cGVHD患者を対象とした臨床試験におけるポリコナゾール併用時の減量基準設定根拠

生理学的薬物動態(PBPK)モデルによるシミュレーション<sup>33)</sup>及びB細胞性腫瘍患者を対象とした薬物相互作用試験結果<sup>34)</sup>から、ポリコナゾール併用時は、本剤のAUC<sub>0-24h</sub>が最大6倍程度まで増加する可能性が示唆された。また、cGVHD患者を対象としたPCYC-1129-CA試験では420mg投与時にポリコナゾールを併用した場合、AUC<sub>last</sub>が約2.8倍増加した。これらの結果を踏まえ、54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験試験、及びPCYC-1140-IM試験ではポリコナゾール併用時の本剤の推奨用量を、PCYC-1129-CA試験で投与された420mgから1段階減量し280mgとした。

《参考》

海外では、本剤は2017年に米国でcGVHDに対して承認されて以降、2021年9月時点までにcGVHDを適応として29ヵ国で承認されており、ポリコナゾール併用時の本剤の用量は280mgと規定されているが、現時点までに得られている製造販売後の情報からは、ポリコナゾール併用時に新たな安全性上の懸念は確認されていない。

また、一般的にcGVHD患者は感染症の発現リスクが高く、本剤のcGVHD患者を対象とした臨床試験における抗真菌薬の併用割合は、既承認のCLL患者やMCL患者を対象とした臨床試験より高かったこと等から、日常診療においてもcGVHD患者では抗真菌薬の併用により感染症をコントロールして本剤投与を継続する方が比較的多いと想定され、cGVHDの治療上の観点からは併用中も臨床試験等でcGVHDに対する有効性が確認されている本剤の曝露量を維持することが重要である。したがって、2021年9月時点までにポリコナゾール併用時の本剤の用量を280mgとすることに安全性の観点で特段の懸念が認められていないこと等も踏まえ、cGVHD患者におけるポリコナゾールと併用する際の本剤の用量を、国内第Ⅲ相試験(54179060GVH3001試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(PCYC-1140-IM試験)の規定に準じて、本剤280mgを1日1回経口投与とした。

・ cGVHD患者を対象とした臨床試験におけるポサコナゾール併用時の減量基準設定根拠

PBPKモデルによるシミュレーションに基づく、ポサコナゾールの懸濁液\*200mg 1日2回(BID)併用時は、本剤のAUC<sub>0-24h</sub>がポリコナゾール併用時と同程度の6.6倍程度まで増加する可能性が示唆された。したがって、ポリコナゾール併用時と同様に、ポサコナゾールの懸濁液\*200mg BID併用時は、本剤の推奨用量を280mgと設定した。200mg BIDより高い用量の懸濁液\*併用時には、最大で8.3倍の増加が予想されたことから、本剤を140mgに減量、又はポサコナゾールの代替薬を検討することとした。また、ポサコナゾール徐放錠300mg QD併用時は、PCYC-1129-CA試験の臨床データにおいて本剤のAUCの平均値がポリコナゾール併用時と同程度(非併用時の2.8倍)を示したことから、ポリコナゾール併用時の基準と同様(本剤を280mgに減量)とした。54179060GVH3001試験の開始時点で、本邦においてポサコナゾールは未承認であったことから、54179060GVH3001試験ではポサコナゾール

に対する基準は設定しなかった。

\*国内未承認

以下に、B細胞性腫瘍患者において本剤と強力なCYP3A阻害剤であるボリコナゾールを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。イブルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ はそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した<sup>35)</sup>。

		本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比、% (90%CI)
		本剤560mg 1日1回 単剤投与	本剤140mg 1日1回+ ボリコナゾール200mg 1日2回	
n		26	26	
$C_{max}$ (ng/mL)	幾何平均値	67.1	113	167.81(119.37-235.92)
	幾何平均値*	67.1	450	671.25(477.46-943.69)
$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	幾何平均値	354	507	143.25(107.77-190.42)
	幾何平均値*	354	2,029	573.01(431.07-761.67)

\*本剤投与量を560mgに補正したときの値

- 7.3 CLL/SLL患者及びMCL患者において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性、安全性は確立していない。
- 7.4 WM/LPL患者において、本剤とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用時の患者選択に関する注意を追加した。
- 7.5 WM/LPL患者において、本剤とリツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍剤との併用による臨床試験を実施していないことから設定した。
- 7.6 「用法及び用量」の項の解説に記載の未治療のMCL患者を対象とした本剤の臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)において、本剤とベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法を6サイクル実施後に、本剤をリツキシマブ維持療法と併用していたことから、投与方法について十分な検討がなされるように注意喚起として設定した。
- 7.7 「用法及び用量」の項の解説に記載の再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(PCYC-1143-CA試験)及び国内第Ⅱ相試験(M20-075試験)において、本剤とベネトクラスの併用療法が検討され、これらの試験成績に基づき本剤との併用療法としてベネトクラスの「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認されたことから、本剤とベネトクラス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起として設定した。
- 7.8 cGVHD患者に対する治療にあたっては、経過を十分に観察し、漫然と本剤の投与を継続しないこと。cGVHD患者を対象とした臨床試験4試験(PCYC-1129-CA試験、54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験及びPCYC-1140-IM試験)のうち、PCYC-1129-CA試験を除く3試験において、全身治療が不要となるまでcGVHDの症状が改善した場合に、本剤を中断できる基準を設けていた。各試験のデータカットオフ時点で、PCYC-1140-IM試験では本剤群94例中13例(13.8%)の患者が本基準に従い本剤を中断した。中断後にcGVHDの進行を認めた患者、又は本剤を再開した患者はいなかった。54179060GVH3001試験及びPCYC-1146-IM試験では、本基準に従い本剤を中断した患者はいなかった。
- 各臨床試験における本剤の中断(すべての免疫抑制剤を中止した後の中断)規定の概要は適正使用ガイドを参照すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### <再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の承認時>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
PCI-32765-JPN-101試験 <sup>3,4,36)</sup>	第I相	再発又は難治性 成熟B細胞性腫瘍患者 15例	○ <sup>*1</sup>	○	○	<国内> 非ランダム化、非盲検、 多施設共同試験
PCYC-04753試験 <sup>37)</sup>	第I相	再発又は難治性 B細胞性腫瘍患者 66例	○ <sup>*1</sup>	○	○	<海外> 多施設共同、非盲検、 用量漸増試験
PCYC-1102-CA試験 <sup>38-40)</sup>	第Ib/ II相	未治療並びに 再発又は難治性 CLL/SLL患者 132例	○ <sup>*2</sup>	○	○	<海外> 非ランダム化、非盲検、 多施設共同試験
PCYC-1112-CA試験 <sup>1,2)</sup>	第III相	再発又は難治性 CLL/SLL患者 391例	○	○	○	<海外> ランダム化、非盲検、 多施設共同試験

\*1 有効性解析対象集団は再発又は難治性CLL/SLL

\*2 有効性解析対象集団は420mg/日投与の再発又は難治性CLL/SLL

○: 評価資料

#### <未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の承認時>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
54179060LEU1001試験 <sup>7)</sup>	第I相	未治療のCLL/SLL 患者 8例	○	○	○	<国内> 非盲検、 多施設共同試験
PCYC-1115-CA試験 <sup>5,6)</sup>	第III相	65歳以上の未治療 CLL/SLL患者 269例	○	○	—	<海外> ランダム化、非盲検、 多施設共同試験

○: 評価資料、—: 非検討もしくは評価の対象とせず

#### <未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の電子添文改訂時(ベネトクラクスとの併用療法)>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
54179060CLL3011試験 <sup>8)</sup>	第III相	未治療のCLL/SLL 患者 211例	○	○	○	<海外> ランダム化、非盲検、 多施設共同試験
M20-353試験 <sup>10)*1</sup>	第II相	未治療のCLL/SLL 患者 10例 <sup>*2</sup>	○	○	○	<国内> 非盲検、単群、 2コホート、 多施設共同試験
PCYC-1142-CA試験 <sup>9)</sup>	第II相	未治療のCLL/SLL 患者 323例	○	○	○	<海外> 2コホート、 多施設共同試験

\*1 海外第III相試験(54179060CLL3011試験)のブリッジング試験として実施

\*2 本剤とベネトクラクスとの併用療法を評価したコホート2の10例を解析対象とした。

○: 評価資料

<再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫の承認時>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
PCI-32765-CLL1007試験 <sup>41)</sup>	第Ⅰ相	健康被験者 28例	—	○	○	<海外> Part1: 非盲検、単施設、 逐次試験 Part2: ランダム化、 プラセボ及び陽性対照、 二重盲検、4期クロス オーバー試験
PCI-32765MCL2002試験 <sup>21)</sup>	第Ⅱ相	再発又は難治性 MCL患者 16例	○	○	○	<国内> 非ランダム化、非盲検、 多施設共同試験
PCYC-1104-CA試験 <sup>30-32)</sup>	第Ⅱ相	再発又は難治性 MCL患者 111例	○	○	—	<海外> 非ランダム化、非盲検、 多施設共同試験
PCI-32765MCL3001試験 <sup>19,20)</sup>	第Ⅲ相	再発又は難治性 MCL患者 280例	○	○	—	<海外> ランダム化、非盲検、 多施設共同試験

○: 評価資料、—: 非検討もしくは評価の対象とせず

<再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫の電子添文改訂時(ベネトクラクスとの併用療法)>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
PCYC-1143-CA試験 <sup>22)</sup>	第Ⅲ相	再発又は難治性の MCL患者 267例	○	○	○	<海外> ランダム化、二重盲検、 多施設共同試験
M20-075試験 <sup>23,24)</sup>	第Ⅱ相	再発又は難治性の MCL患者 13例	○	○	○	<国内> 非ランダム化、非盲検、 多施設共同試験

○: 評価資料

<未治療のマンテル細胞リンパ腫の承認時>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
PCI-32765MCL3002試験 <sup>25,42)</sup>	第Ⅲ相	65歳以上の 未治療のMCL患者 523例 (日本人11例)	○	○	○	<国際共同> ランダム化、 プラセボ対照、 二重盲検、 多施設共同試験

○: 評価資料

＜原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫の承認時＞

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
54179060WAL2002試験 <sup>14)</sup>	第Ⅱ相	日本人の 未治療及び再発又は 難治性のWM患者 16例	○	○	○	＜国内＞ 非盲検、単群、 多施設共同試験
PCYC-1118E試験 <sup>15,16)</sup>	第Ⅱ相	再発又は 難治性のWM患者 63例	○	○	○*	＜海外＞ 非盲検、単群、 多施設共同試験
PCYC-1127-CA試験 <sup>11-13,17,18)</sup>	第Ⅲ相	＜ランダム化パート＞ 未治療及び再発又は 難治性のWM患者 150例	○	○	○	＜海外＞ ランダム化、プラセボ 対照、二重盲検、 多施設共同試験
		＜非盲検サブスタディ＞ 直近のリツキシマブを 含む治療に抵抗性の WM患者 31例	○	○	○	＜海外＞ 非盲検、単群、 多施設共同試験

\*スパースサンプリングにより得られた血漿中イブルチニブ濃度値(n=16)を用いた母集団薬物動態解析を実施

○：評価資料

＜造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)の承認時＞

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
PCYC-1129-CA試験 <sup>26-28)</sup>	第Ⅰb/ Ⅱ相	18歳以上の ステロイド依存性又は 抵抗性の cGVHD患者 42例	○	○	○	＜海外＞ 非盲検、単群、 多施設共同試験
54179060GVH3001試験 <sup>29)</sup>	第Ⅲ相	12歳以上の ステロイド依存性又は 抵抗性の 日本人cGVHD患者 19例	○	○	○	＜国内＞ 非盲検、単群、 多施設共同試験
PCYC-1146-IM試験 <sup>43)</sup>	第Ⅰ/ Ⅱ相	12～21歳の 未治療又は1種類以上の 全身治療で効果不十分な cGVHD患者 18例*	—	○	○	＜海外＞ 非盲検、単群、多施設、 国際共同、 用量設定試験
PCYC-1140-IM試験 <sup>44)</sup>	第Ⅲ相	12歳以上の未治療の cGVHD患者 190例(日本人11例)	—	△	△	＜国際共同＞ ランダム化、二重盲検、 多施設、 プラセボ比較試験

\*パートBに組み入れられ、2019年12月31日までに本剤420mg/日の経口投与を開始した12～21歳のcGVHD患者18例を解析対象とした。

○：評価資料、△：参考資料、—：非検討もしくは評価の対象とせず

## (2)臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### 単回投与、反復投与試験<PCI-32765-JPN-101試験><sup>3,4,36)</sup>

日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者を対象としたコホート1、2及び再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者のうちCLL/SLL患者を対象としたCLL/SLLコホートの計3コホート、全15例(CLL 7例、SLL 4例、MCL 2例、濾胞性リンパ腫1例、MALTリンパ腫1例)で構成した。各コホートの症例構成と本剤の投与方法は以下のとおりである。

コホート	再発又は難治性のCLL/SLL患者数(合計患者数)	本剤の投与方法
1	2例(3例)	140mg及び280mgの単回投与期を経て、サイクル1は35日間、サイクル2以降は28日間、420mgを1日1回投与する反復投与期に移行
2	3例(6例)	560mgをサイクル1は35日間、サイクル2以降は28日間、1日1回投与
CLL/SLL	6例(6例)	420mgをサイクル1は35日間、サイクル2以降は28日間、1日1回投与

コホート1の単回投与期及び反復投与期のサイクル1、並びにコホート2及びCLL/SLLコホートのサイクル1で用量制限毒性(DLT)を評価した。コホート1及びコホート2ではDLTは認められなかった。CLL/SLLコホートの患者1例でDLTが認められた(Grade 1及び2の血小板数減少、Grade 3の肺炎、及びGrade 3の敗血症)が、発現患者数から忍容性良好と判断された。以上より、本剤420mg/日及び560mg/日の忍容性は良好であることが示された。

本剤420mg/日の投与を受けた再発又は難治性のCLL/SLL患者8例(コホート1:2例、CLL/SLLコホート:6例)の反復投与期の曝露期間の中央値(範囲)は10.4ヵ月(4.8~19.7ヵ月)で、相対用量強度の中央値は99.7%であった。本剤560mg/日を投与された再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者6例(再発又は難治性のCLL/SLL 3例、再発又は難治性のMCL 2例、再発又は難治性のMALTリンパ腫1例)の反復投与期の曝露期間の中央値(範囲)は16.23ヵ月(12.5~16.9ヵ月)で、相対用量強度の中央値は99.63%であった。

※本邦における効能又は効果

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- マンテル細胞リンパ腫
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

#### 反復投与試験<PCYC-04753試験、海外データ><sup>37)</sup>

再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者に対し、用量漸増コホートとして本剤1.25、2.5、5.0、8.3及び12.5mg/kg/日の用量で、1コホートあたり6~10例の患者を組み入れ、MTDが確立するまで、又はBTKの完全占有到達後3段階高い用量まで、本剤を28日投与後7日間休薬するという35日サイクルで投与した。また、続いて行われた連日投与コホートでは、本剤8.3mg/kg/日又は560mg/日の固定用量を35日連続投与し、全56例が登録された。用量漸増コホートでは、2.5mg/kg/日でBTKの完全占有\*が認められたことから、最高用量は12.5mg/kg/日とした。用量漸増コホートの2.5mg/kg/日群1例(7日間を超える休薬を要するGrade 2の好中球数減少)及び8.3mg/kg/日群1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に到達しなかった。

\*本剤投与後4時間において、本剤と結合していないBTKが5%未満又は検出限界未満と定義

※本邦における効能又は効果

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- マンテル細胞リンパ腫
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

### 2) 薬力学的試験

該当資料なし

### 3) QT/QTc評価試験

#### PCI-32765-CLL1007試験<海外データ><sup>41)</sup>

外国人健康成人被験者を対象とした2パートからの試験であった。Part 1は非盲検、2期逐次デザインで、本剤840mg及び1680mgを単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。Part 2はランダム化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、4期クロスオーバーデザインで、治療用量(thorough QT試験における治療用量として840mg)又は治療用量を上回る用量(1680mg)の本剤を単回投与したときのQT/QTc間隔及び心電図への影響並びに薬物動態を評価した。

#### Part1:

第1期に全8例に本剤840mgを単回投与した。第2期では、最初の3例に本剤1680mgを投与し、これら3例にGrade 3以上の毒性が認められず、消化管に対する忍容性が認められたため、残る5例に本剤1680mgを投与した。その結果、3例に有害事象9件が発現したが、いずれもGrade 1又は2であり、すべて回復した。死亡、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。また、肝機能検査値上昇を含む臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

#### Part2:

本剤840mg、1680mg、モキシフロキサシン400mg(陽性対照)、プラセボを単回経口投与した。Bazettの補正式(QTcB)、Fridericiaの補正式(QTcF)、及び試験特有のパワーモデルを用いたQT補正(QTcP)において、本剤840mg及び1680mgの $\Delta\Delta$ QTcP(本剤を投与したときのQTcPのベースラインからの変化量のプラセボとの差)の90%CIの上限は、いずれも10msec未満(ICH-E14ガイドラインで推奨される閾値)であったことから、本剤にはQTcを延長する作用はないと考えられた。 $\Delta\Delta$ QTcと本剤の血漿中薬物濃度との間に負の相関が、また、 $\Delta\Delta$ PR(本剤を投与したときのPRのベースラインからの変化量のプラセボとの差)と本剤の血漿中薬物濃度との間に正の相関が認められた。本剤投与群で認められたQTc間隔の短縮及びPR間隔の延長は、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

<参考:心電図モニタリングによる心血管安全性の評価>

#### (1)PCI-32765-JPN-101試験<sup>3)</sup>

日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者を対象に、スクリーニング時に標準12誘導心電図を1回記録した。その後、単回投与期及び反復投与期のサイクル1の1及び8日目の投与前並びに投与後2及び6時間に各1回、投与後1~2時間(ほぼ $t_{max}$ に相当)に1回、サイクル1の15日目の投与前及び投与後2時間に各1回、心電図を逐次測定した。(本剤の投与方法は、「V. 5. (2)臨床薬理試験 1)忍容性試験 単回投与、反復投与試験<PCI-32765-JPN-101試験>」の項を参照のこと)

本剤420mg/日の投与を受けた再発又は難治性のCLL/SLL患者8例中1例(12.5%)でFridericia法を用いて心拍数で補正したQT(QTcF)間隔>450msから $\leq$ 470msが認められた。ベースラインからQTcF間隔が30msを超える延長が認められた被験者はいなかった。

#### (2)PCYC-04753試験<海外データ><sup>37)</sup>

再発又は難治性のB細胞性リンパ腫患者を対象に、スクリーニング時に標準12誘導心電図を1回記録した。その後サイクル1の1、8及び15日目の投与前に1回、投与後1~2時間(ほぼ $t_{max}$ に相当)に1回、心電図を逐次測定した。(本剤の投与方法は、「V. 5. (2)臨床薬理試験 1)忍容性試験 反復投与試験<PCYC-04753試験、海外データ>」の項を参照のこと)

患者45例の評価において、絶対値500ms超又はベースライン(スクリーニング時)からの60ms超のQTc延長は認められなかった。しかし、特に12.5mg/kg/日投与を受けた患者及び継続投与を受けた患者において、Bazett法を用いて心拍数で補正したQT(QTcB)が短縮する傾向があった。

#### (3)PCYC-1102-CA試験<海外データ><sup>38)</sup>

未治療及び再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象に、本剤420mg/日及び840mg/日連日経口投与がQTcF間隔で測定される心筋再分極に及ぼす影響を、標準12誘導心電図を用いて検討した。

QTc間隔の延長及びQRS幅に対する影響は認められなかった。420mg群及び840mg群ともに心拍数がベースライン(スクリーニング時)に比べて平均6.8bpm減少したが、臨床的に意味のある徐脈(50bpm未満)の所見はなかった。また、両群ともPR間隔がベースラインに比べて平均9.7ms延長した。1例の被験者でPR間隔の最大値は242ms

であったが、それ以外の被験者では240msを超えるPR間隔延長は認められなかった。

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
  - 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。
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
  - 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。
- マントル細胞リンパ腫
  - ・未治療の場合
    - ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
  - ・再発又は難治性の場合
    - 通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)
  - 通常、成人及び12歳以上の小児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。

### (3)用量反応探索試験

#### 1)再発又は難治性のCLL/SLL

#### 国内第I相試験<PCI-32765-JPN-101試験><sup>3,4,36)</sup>

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験		
対象	再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者15例(CLL7例、SLL4例、MCL2例、濾胞性リンパ腫1例、MALTリンパ腫1例)		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・世界保健機関(WHO)分類に基づきCLL/SLL、MCL及び濾胞性リンパ腫を含む再発性成熟B細胞腫瘍と診断</li> <li>・測定可能病変を有する</li> <li>・1レジメン以上の前治療に対して不応不耐で他に有効な標準治療がない</li> <li>・ECOG performance status 0~1</li> </ul>		
投与方法	対象は以下の3コホートで構成し、疾患進行、耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで本剤を経口投与した。		
	コホート	再発又は難治性のCLL/SLL患者数(合計患者数)	本剤の投与方法
	1	2例(3例)	140mg及び280mgの単回投与期を経て、サイクル1は35日間、サイクル2以降は28日間、420mgを1日1回投与する反復投与期に移行
	2	3例(6例)	560mgをサイクル1は35日間、サイクル2以降は28日間、1日1回投与
	CLL/SLL	6例(6例)	420mgをサイクル1は35日間、サイクル2以降は28日間、1日1回投与
主目的	安全性、忍容性		
副次目的	抗腫瘍効果*(有効性評価に用いたデータカットオフ日:2014年6月) *抗腫瘍効果は、以下の評価基準を用いて治験担当医師が評価した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・CLL患者:2008年のIWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)ガイドライン<sup>45)</sup></li> <li>・SLL患者を含むその他の患者:国際ワーキンググループ(IWG:International Working Group)の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」<sup>46)</sup></li> </ul>		
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗腫瘍効果 本剤420mg/日を投与した再発又は難治性のCLL/SLL患者(8例)では、7例がカットオフ時点*で本剤の投与を継続しており、投与期間の中央値は10.4ヵ月(範囲:4.8~19.7ヵ月)であった。死亡例はいなかった。奏効率は62.5%(5/8例)であり、部分奏効(PR)を示した患者が5例であった(95%CI:24.5~91.5%)。また、本剤560mg/日を投与された再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者6例(再発又は難治性のCLL/SLL3例、再発又は難治性のMCL2例、再発又は難治性のMALTリンパ腫1例)において、再発又は難治性のMCL患者1例が完全奏効(CR)、その他5例がPRを示した。 *最終登録患者が175日間の投与を完了した時点</li> </ul>		

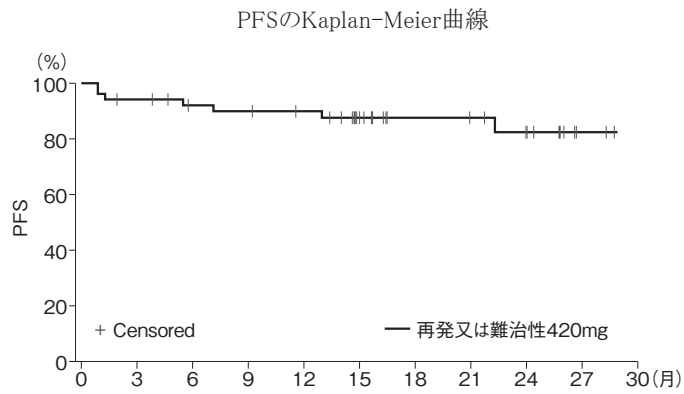
安全性評価	<p>本剤を投与された再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者15例全例で本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。本剤との因果関係が否定できない主な有害事象(全Grade)は、好中球減少症8例(53.3%)、貧血7例(46.7%)、血中ビリルビン増加6例(40.0%)であった。重篤な有害事象は3例(20.0%)に認められ、口内炎1例、感染、肺炎及び敗血症1例、及び大葉性肺炎1例はGrade 3であった。また、食欲減退の1例はGrade 2であった。死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>(MedDRA version 16.1) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と判断された事象を因果関係が否定できない有害事象とした。)</p>
-------	--

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
  - 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。
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
  - 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。
- マントル細胞リンパ腫
  - ・未治療の場合
    - ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
  - ・再発又は難治性の場合
    - 通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)
  - 通常、成人及び12歳以上の小児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。

#### 海外第Ib/II相試験<PCYC-1102-CA試験、海外データ><sup>38-40)</sup>

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験			
対象	未治療並びに再発又は難治性のCLL/SLL患者132例			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・未治療の患者は、65歳以上で、米国国立癌研究所(NCI)又は国際ワーキンググループ(IWG)のガイドラインに沿った治療を必要としている</li> <li>・再発又は難治性の患者は、18歳以上で、2レジメン以上の前治療歴(フルダラビン等のプリンアナログ製剤による治療を1レジメン以上含む)を有する</li> </ul>			
投与方法	対象を以下の6つのコホートに割り付けた。本剤は、疾患進行、耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで1日1回経口投与した。			
	コホート	対象となるCLL/SLL患者	n	本剤投与量
	1	再発又は難治性	27	420mg/日
	2	65歳以上、未治療	27	420mg/日
	3	再発又は難治性	34	840mg/日
	4	再発又は難治性の高リスク	24	420mg/日
	5	65歳以上、未治療	4	840mg/日
6	再発又は難治性	16	420mg/日	
主要評価項目	安全性(有害事象の発現割合、重症度及び本剤との因果関係)			
副次評価項目	ORR <sup>*</sup> 、PFS <sup>*</sup> ORRは、治験担当医師と独立評価委員会(IRC)がそれぞれ評価した。CLL患者に対しては2008年のIWCLLガイドライン <sup>45)</sup> 、SLL患者に対してはIWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」 <sup>46)</sup> を用いて評価した。なお、CLL患者に対しては、治療に関連したリンパ球増加症は疾患進行とは考えなかった。			

<p>有効性評価</p>	<p>本剤420mg/日を投与された再発又は難治性のCLL/SLL患者51例(コホート1及び4)の解析を実施した。試験参加期間の中央値は16.4ヵ月、投与期間の中央値は15.6ヵ月であった。コホート6は薬物動態に対する食事の影響を評価するコホートであるため、解析対象外とした。</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR 治験担当医師評価に基づくORRは78.4%(95%CI: 64.7~88.7%)、IRC判定に基づくORRは64.7%(95%CI: 50.1~77.6%)であった。</li> <li>• PFS Kaplan-Meier推定によるPFSが24ヵ月以上であった患者の割合は82.3%であった。PFSの中央値は、推定できなかった。</li> </ul> <p style="text-align: center;">PFSのKaplan-Meier曲線</p>  <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30(月)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発又は難治性420mg</td> <td>51</td> <td>46</td> <td>42</td> <td>41</td> <td>39</td> <td>28</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30(月)	再発又は難治性420mg	51	46	42	41	39	28	19	18	15	2	0
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30(月)														
再発又は難治性420mg	51	46	42	41	39	28	19	18	15	2	0														
<p>安全性評価</p>	<p>本剤420mg/日を投与された再発又は難治性のCLL/SLL患者51例(コホート1及び4)の解析を実施した。試験参加期間の中央値は16.4ヵ月、投与期間の中央値は15.6ヵ月であった。コホート6は薬物動態に対する食事の影響を評価するコホートであるため、解析対象外とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本剤との因果関係が否定できない有害事象 47例(92.2%)に発現し、主なものは下痢22例(43.1%)、疲労10例(19.6%)、挫傷8例(15.7%)などであった。</li> <li>• 本剤との因果関係が否定できないGrade 3/4の有害事象 15例(29.4%)に発現し、主なものは好中球減少症5例(9.8%)、疲労、無力症がそれぞれ3例(5.9%)などであった。</li> <li>• 本剤との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な有害事象 6例8件で発現し、全身性炎症反応症候群、硬膜下血腫、心房細動、肺炎、脱水、食欲減退、無力症、細菌性敗血症がそれぞれ1件であった。このうち、死亡に至った有害事象は、全身性炎症反応症候群が1例であった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 16.1) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」と判断された事象を因果関係が否定できない有害事象とした。)</p>																								

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)  
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。
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫  
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。
- マントル細胞リンパ腫
  - 未治療の場合  
ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
  - 再発又は難治性の場合  
通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)  
通常、成人及び12歳以上の小児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。

## 2) 未治療のCLL/SLL

### 国内第Ⅰ相試験<単剤療法、54179060LEU1001試験><sup>7)</sup>

試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない未治療のCLL/SLL患者8例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上で、20～70歳の患者の場合、フルダラビンリン酸エステルによる一次化学療法の対象とならない</li> <li>・IWCLLガイドラインの基準を満たすCLL/SLLと診断</li> <li>・IWCLL基準のうち1項目以上を満たす活動性疾患を有する</li> <li>・最長径が1.5cmを超える測定可能な病変を有する</li> <li>・ECOG performance status 0～1</li> </ul>
投与方法	本剤420mgを、疾患進行、耐容不能な毒性の発現又は中止基準に該当するまで、1日1回経口投与した。
主目的	安全性
副次目的	抗腫瘍効果* (ORR、奏効到達期間) *抗腫瘍効果は、以下の評価基準を用いて治験担当医師が評価した(探索的目的も同様)。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・CLL患者：2008年のIWCLLガイドライン<sup>45)</sup></li> <li>・SLL患者：IWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」<sup>46)</sup></li> </ul>
探索的目的	治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間(PFS)*、全生存期間(OS)*
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗腫瘍効果 データカットオフ時点*<sup>1</sup>で全例(8例)が本剤の投与を継続しており、投与期間の中央値(範囲)は24.46ヵ月(5.4～28.6ヵ月)であった。奏効率は75.0%(6/8例)であり、CRが1例、PRが5例であった(95%CI: 34.9～96.8%)。また2例がPRL*<sup>2</sup>であった。奏効到達期間の中央値(範囲)は4.60ヵ月(1.9～20.2ヵ月)であった。</li> <li>・PFS、OS データカットオフ時点*<sup>1</sup>で8例全例が本剤の投与を継続していた。死亡例は認められなかった。PFS及びOSの中央値は推定できなかった。</li> </ul> <p>*1 全患者がサイクル7のDay1の有効性評価を完了した時点 *2 リンパ球増加症を伴うPR：リンパ球数の基準を満たせばPRに到達する状態</p>
安全性評価	安全性解析対象集団8例全例に本剤と関連性がある有害事象が発現した。本剤と関連性がある主な有害事象は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、好中球数減少、貧血、下痢、肺炎、関節痛が各2例(25.0%)であった。 本剤と関連性がある重篤な有害事象は2例(25.0%)3件に発現し、肺炎1例、筋肉内出血及び肺感染1例であった。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれも認められなかった。 (MedDRA version 19.0) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)

### 国内第Ⅱ相試験<併用療法、M20-353試験コホート2><sup>10)</sup>

※M20-353試験は、ベネトクラクスとオビヌソズマブの併用療法(コホート1)又は本剤とベネトクラクスの併用療法(コホート2)の有効性と安全性を検討した2コホート試験であり、本項では本剤の併用療法を検討したコホート2の解析結果に限定し、紹介する。

試験デザイン	2コホート非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	日本人の未治療のCLL/SLL患者(コホート2: 10例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2008年のIWCLLガイドライン<sup>45)</sup>に基づき治療が必要であると診断されたCLL/SLL</li> <li>・65歳以上、又は20～64歳で併存疾患指数(CIRS)スコアが6超もしくはCockcroft-Gault式による推算クレアチニンクリアランス(CrCl)が70mL/min未満</li> <li>・最長径が1.5cmを超える測定可能なリンパ節病変を有する</li> <li>・ECOG performance statusが0～2</li> </ul>
投与方法	1サイクルを28日として、最初に本剤単剤を導入期として3サイクル投与し、その後本剤とベネトクラクスを12サイクル(サイクル4～15まで)投与した。本剤は420mgを1日1回経口投与した。 ベネトクラクスは、用量漸増期としてサイクル4の1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、サイクル5の1週目に400mg、その後は400mgを1日1回経口投与した。

主要評価項目	IRC判定に基づくCR/CRi率* *最良総合効果として、2008年のIWCLLガイドライン <sup>45)</sup> を用いたIRC判定に基づく完全奏効(CR)又は骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)を達成した患者の割合
副次評価項目	治験責任医師判定に基づくCR/CRi率 <sup>*1</sup> 、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくORR <sup>*1,2</sup> 、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくPFS <sup>*1</sup> 、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づく奏効持続期間(DOR) <sup>*1</sup> 、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づく無増悪期間(TTP) <sup>*1</sup> 、OS *1 2008年のIWCLLガイドライン <sup>45)</sup> に基づき、IRC又は治験責任医師がそれぞれ評価した。 *2 最良総合効果がCR、CRi、結節性部分奏効(nPR)又は部分奏効(PR)を達成した患者の割合
探索的評価項目	試験薬投与終了後3ヵ月時点の微小残存病変(MRD)陰性率*、全MRD陰性率* *MRD陰性[閾値 $10^{-4}$ 、末梢血中の白血球10,000個当たりCLL細胞が1個未満]を達成した患者の割合
有効性評価	<p>主要解析時(2024年4月11日データカットオフ)における投与期間の中央値(範囲)は本剤13.80ヵ月(8.5～21.4ヵ月)、ベネトクラス11.04ヵ月(2.1～17.7ヵ月)であった。</p> <p>主要評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>IRC判定に基づくCR/CRi率 IRC判定に基づくCR/CRi率は、60.0%(6/10例、95%CI: 26.2～87.8%)であり、95%CIの下限が事前に規定した閾値10%を上回った。</li> </ul> </p> <p>副次評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>治験責任医師判定に基づくCR/CRi率 治験責任医師判定に基づくCR/CRi率は、40.0%(4/10例、95%CI: 12.2～73.8%)であった。</li> <li>IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくORR IRC判定に基づくORR(CR+CRi+nPR+PR)は90.0%(9/10例、95%CI: 55.5～99.7%)であり、最良総合効果の内訳はCRが50.0%(5/10例)、CRiが10.0%(1/10例)、PRが30.0%(3/10例)、SDが10.0%(1/10例)であった。 治験責任医師判定に基づくORR(CR+CRi+nPR+PR)も90.0%(9/10例、95%CI: 55.5～99.7%)であり、最良総合効果の内訳はCRが40.0%(4/10例)、PRが50.0%(5/10例)、SDが10.0%(1/10例)であった。</li> <li>IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくPFS データカットオフ時点でIRC判定に基づくPFSイベント[進行(PD)又は死亡(死因は問わない)]は発現せず、PFSの中央値は未到達であった。またデータカットオフ時点で治験責任医師判定に基づくPFSイベント[PD又は死亡(死因は問わない)]としてPDが2件発現し、PFSの中央値は未到達であった。</li> <li>IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくDOR IRC判定に基づくDORをIRC判定に基づく奏効(CR、CRi、nPR又はPR)を達成した9例を対象に評価した。データカットオフ時点で、イベント[PD又は死亡(死因は問わない)]は発現せず、IRC判定に基づくDORの中央値は未到達であった。 治験責任医師判定に基づくDORは、治験責任医師判定に基づく奏効(CR、CRi、nPR又はPR)を達成した9例を対象に評価した。データカットオフ時点で、イベント[PD又は死亡(死因は問わない)]としてPDが2件発現した。DORの中央値は未到達であった。</li> <li>IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくTTP データカットオフ時点でIRC判定に基づくTTPイベント(PD)は発現しなかった。 治験責任医師判定に基づくTTPは、データカットオフ時点でPDが2例発現した。TTPの中央値は未到達であった。</li> <li>OS データカットオフ時点のOSの中央値は未到達であり、すべての患者が生存していた。</li> </ul> </p> <p>探索的評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>試験薬投与終了後3ヵ月時点のMRD陰性率、全MRD陰性率 末梢血における試験薬の投与終了後3ヵ月時点のMRD陰性率は40.0%(4/10例、95%CI: 12.2～73.8%)、全MRD陰性率は60.0%(6/10例、95%CI: 26.2～87.8%)であった。</li> </ul> </p>

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 本剤と関連ありの有害事象は10例中10例(100%)に発現し、主な事象は発疹4例(40.0%)、好中球数減少、下痢各3例(30.0%)、好中球減少症、口内炎、白血球数減少、紅斑、点状出血及び紫斑各2例(20.0%)などであった。</li> <li>また、ベネトクラクスと関連ありの有害事象は10例中9例(90.0%)に発現し、主な事象は悪心、好中球数減少各4例(40.0%)、好中球減少症、下痢、白血球数減少及び発疹各3例(30.0%)などであった。</li> <li>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は10例中2例(20.0%)に認められ、心房細動、COVID-19及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各1例(10.0%)であった。</li> <li>・投与中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象として10例中1例(10.0%)に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。</li> <li>・死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>(MedDRA ver. 26.1) (試験薬との因果関係は「関連あり」、「関連なし」で評価した。)</p>
-------	---

### 海外第Ⅱ相試験<併用療法、PCYC-1142-CA試験FDコホート、海外データ><sup>10)</sup>

※PCYC-1142-CA試験は、微小残存病変(MRD)コホート及び固定期間(FD)コホートの2コホート試験であるが、本項では固定期間投与を検討したFDコホートの解析結果に限定し、紹介する。

試験デザイン	2コホート多施設共同試験
対象	未治療のCLL/SLL患者159例(FDコホート)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2008年のIWCLLガイドライン<sup>45)</sup>に基づき治療が必要であると診断されたCLL/SLL</li> <li>・最長径が1.5cmを超える測定可能なリンパ節病変を有する</li> <li>・FDコホート: ECOG performance statusが0~2で18~70歳</li> </ul>
投与方法	<p>FDコホートは非対照投与コホートであり、1サイクルを28日間(4週間)として、最初に本剤単剤を導入期として3サイクル投与し、その後本剤とベネトクラクスを12サイクル(サイクル4~15まで)投与した。本剤は420mgを1日1回経口投与した。ベネトクラクスは用量漸増期としてサイクル4の1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、サイクル5の1週目に400mg、その後は400mgを1日1回経口投与した。</p> <p>注)本項では、本剤及びベネトクラクスの併用療法による固定期間投与を評価したFDコホート159例における主要解析及び最終解析の結果を示す。</p>
主要評価項目	<p>治験責任医師判定に基づくCR/CRi率*</p> <p>*2008年のIWCLLガイドラインに基づき、治験責任医師又はIRCがそれぞれ評価した。</p>
副次評価項目	<p>MRD陰性率<sup>*1</sup>、治験責任医師判定並びにIRC判定に基づくORR<sup>*2</sup>、治験責任医師判定並びにIRC判定に基づくDOR<sup>*2</sup>、治験責任医師判定並びにIRC判定に基づくPFS<sup>*2</sup>、OS</p> <p>*1 MRD陰性[閾値<math>10^{-4}</math>、骨髓又は末梢血中の白血球10,000個当たりCLL細胞が1個未満]を達成した患者の割合</p> <p>*2 2008年のIWCLLガイドラインに基づき、治験責任医師又はIRCがそれぞれ評価した。</p>
有効性評価	<p>※解析対象集団は、試験薬の投与を1回以上受けたすべての患者を含む全投与集団と、全投与集団のうちベースラインの蛍光<i>in situ</i>ハイブリダイゼーション法(FISH)の結果に基づく17番染色体短腕欠失(17p欠失)を有さない患者集団とした。17p欠失を有さない患者集団並びに全投与集団について主要解析及び最終解析を実施した。有効性の解析については17p欠失を有さない患者集団に対する解析を主とし、全投与集団は補助的な解析とした。</p> <p>主要解析は、最後に組み入れられた患者が少なくとも30サイクル(投与15サイクル+投与後フォローアップ15サイクル)のフォローアップを完了した時点で実施した。最初の患者がFDコホートに登録されてから約5年間フォローアップした時点で最終解析を実施した。</p> <p>主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)において、FDコホートには全体で159例が組み入れられ、試験薬を1回以上投与した。そのうち、93.7%(149/159例)がベネトクラクスの投与を完了し、92.5%(147/159例)が本剤の投与を完了した。投与期間の中央値(範囲)は13.8ヵ月(0.5~24.9ヵ月)、各試験薬の投与期間の中央値(範囲)は本剤13.8ヵ月(0.5~24.9ヵ月)、ベネトクラクス11.0ヵ月(1.3~22.1ヵ月)であった。フォローアップ期間の中央値(範囲)は主要解析時で27.9ヵ月(0.8~33.2ヵ月)、最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)で69.0ヵ月(0.8~73.2ヵ月)であった。</p>

有効性評価

主要評価項目：

- ・ 治験責任医師判定に基づくCR/CRi率

主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)

主要解析時の治験責任医師判定に基づくCR/CRi率は、17p欠失を有さない患者集団では55.9%(76/136例、95%CI: 47.5~64.2%)であり、二項分布の正規近似に基づく二項比率の漸近検定(有意水準0.025: 片側)により、CR/CRi率が37%を超えることを検定した結果、帰無仮説(CR/CRi率 $\leq$ 37%)は棄却され(p<0.0001、名目上のp値)、本集団におけるCR/CRi率は37%を有意に上回ることが示された。全投与集団では55.3%(88/159例、95%CI: 47.6~63.1%)であった。

完全奏効/骨髄回復が不完全な完全奏効(CR/CRi)率

	17p欠失を有さない患者集団 n=136	全投与集団 n=159
治験責任医師判定に基づくCR/CRi率、n(%) [95%CI]* (主要評価項目)	76(55.9) [47.5~64.2]	88(55.3) [47.6~63.1]
IRC判定に基づくCR/CRi率、n(%) [95%CI]* (感度分析)	83(61.0) [52.8~69.2]	95(59.7) [52.1~67.4]

\*二項分布の正規近似に基づき推定

感度分析(2020年11月12日データカットオフ)

IRC判定に基づくCR/CRi率は17p欠失を有さない患者集団で61.0%(83/136例、95%CI: 52.8~69.2%)、全投与集団で59.7%(95/159例、95%CI: 52.1~67.4%)であった。

最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)

最終解析時の治験責任医師判定に基づくCR/CRi率は、17p欠失を有さない患者集団で58.1%(79/136例)、全投与集団で57.2%(91/159例)であった。

副次評価項目：

- ・ MRD陰性率

主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)

主要解析時におけるMRD陰性率は、17p欠失を有さない患者集団で骨髄が61.8%(84/136例、95%CI: 53.6~69.9%)、末梢血が76.5%(104/136例、95%CI: 69.3~83.6%)、全投与集団でそれぞれ59.7%(95/159例、95%CI: 52.1~67.4%)、76.7%(122/159例、95%CI: 70.2~83.3%)であった。

最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)

最終解析時におけるMRD陰性率は、17p欠失を有さない患者集団で骨髄が61.8%(84/136例、95%CI: 53.6~69.9%)、末梢血が76.5%(104/136例、95%CI: 69.3~83.6%)、全投与集団でそれぞれ59.7%(95/159例、95%CI: 52.1~67.4%)、76.7%(122/159例、95%CI: 70.2~83.3%)であった。

- ・ 治験責任医師判定並びにIRC判定に基づくORR

主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)

主要解析時の治験責任医師判定に基づくORRは以下の通りであった。IRC判定に基づくORRは、全投与集団で96.2%(95%CI: 93.3~99.2%)、17p欠失を有さない患者集団で95.6%(95%CI: 92.1~99.0%)であった。

治験責任医師判定に基づくORR

	17p欠失を有さない患者集団 n=136	全投与集団 n=159
治験責任医師判定に基づく最良総合効果、n(%)		
完全奏効(CR)	74(54.4)	83(52.2)
骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)	2(1.5)	5(3.1)
結節性部分奏効(nPR)	1(0.7)	1(0.6)
部分奏効(PR)	53(39.0)	64(40.3)
安定(SD)	1(0.7)	1(0.6)
進行(PD)	0	0
未評価	5(3.7)	5(3.1)
治験責任医師判定に基づくORR(CR+CRi+nPR+PR)、n(%)	130(95.6)	153(96.2)

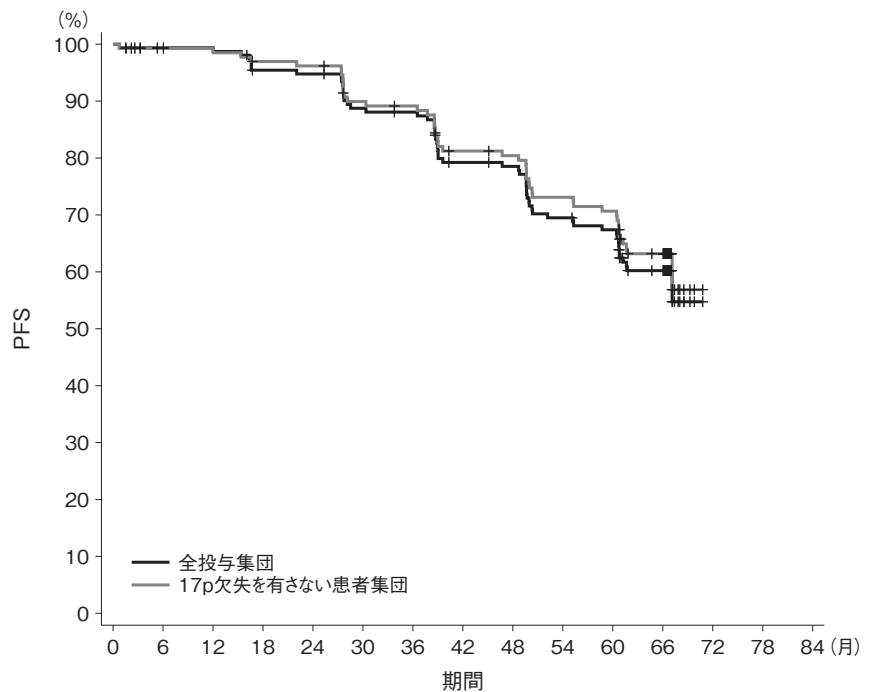
最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)

最終解析時の治験責任医師判定及びIRC判定に基づくORRは、全投与集団で96.2%(95%CI: 93.3~99.2%)、17p欠失を有さない患者集団で95.6%(95%CI: 92.1~99.0%)であった。

有効性評価

- 治験責任医師判定並びにIRC判定に基づくDOR  
主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)  
 主要解析時の治験責任医師判定及びIRC判定に基づくDORの中央値は、全投与集団及び17p欠失を有さない患者集団でいずれも未到達であった。
- 最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)  
 最終解析時の治験責任医師判定に基づくDORの中央値も、全投与集団及び17p欠失を有さない患者集団でいずれも未到達であった。
- 治験責任医師判定並びにIRC判定に基づくPFS  
主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)  
 主要解析時の全投与集団及び17p欠失を有さない患者集団での治験責任医師判定及びIRC判定に基づくPFSの中央値はいずれも未到達であった。
- 最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)  
 最終解析時の治験責任医師判定に基づくPFSの中央値も、全投与集団及び17p欠失を有さない患者集団でいずれも未到達であった。

治験責任医師判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



at risk数

全投与集団:	159	153	152	144	143	132	130	115	113	100	96	79	0
17p欠失を有さない患者集団:	136	130	129	125	124	115	113	101	99	90	87	72	0

有効性評価

・ OS

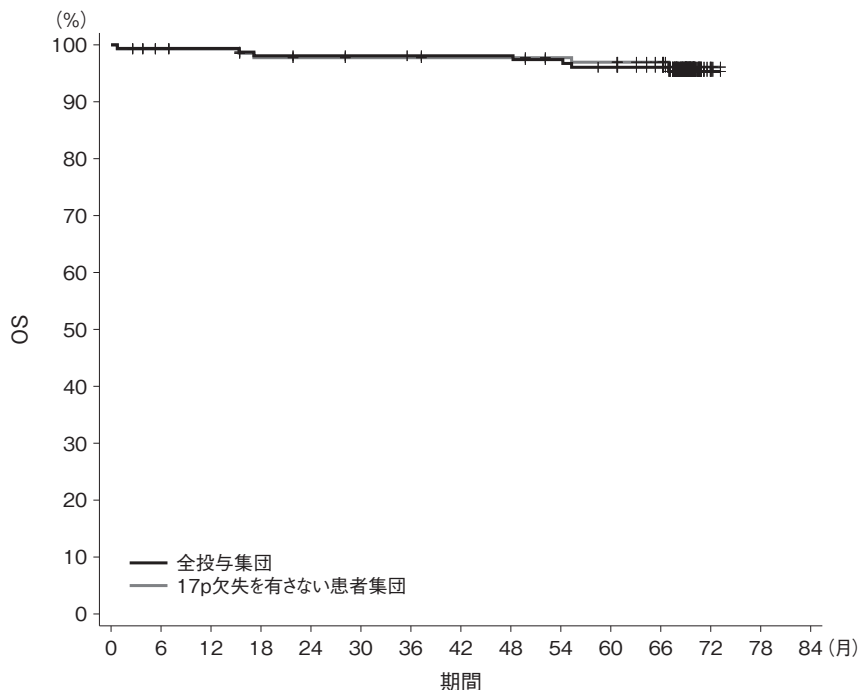
主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)

主要解析時の全投与集団及び17p欠失を有さない患者集団でのOSの中央値はいずれも未到達であった。

最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)

最終解析時のOSの中央値は、いずれも未到達であり、死亡した患者割合は、全投与集団で4.4%(7/159例)、17p欠失を有さない患者集団で3.7%(5/136例)であった。

OSのKaplan-Meier曲線



at risk数

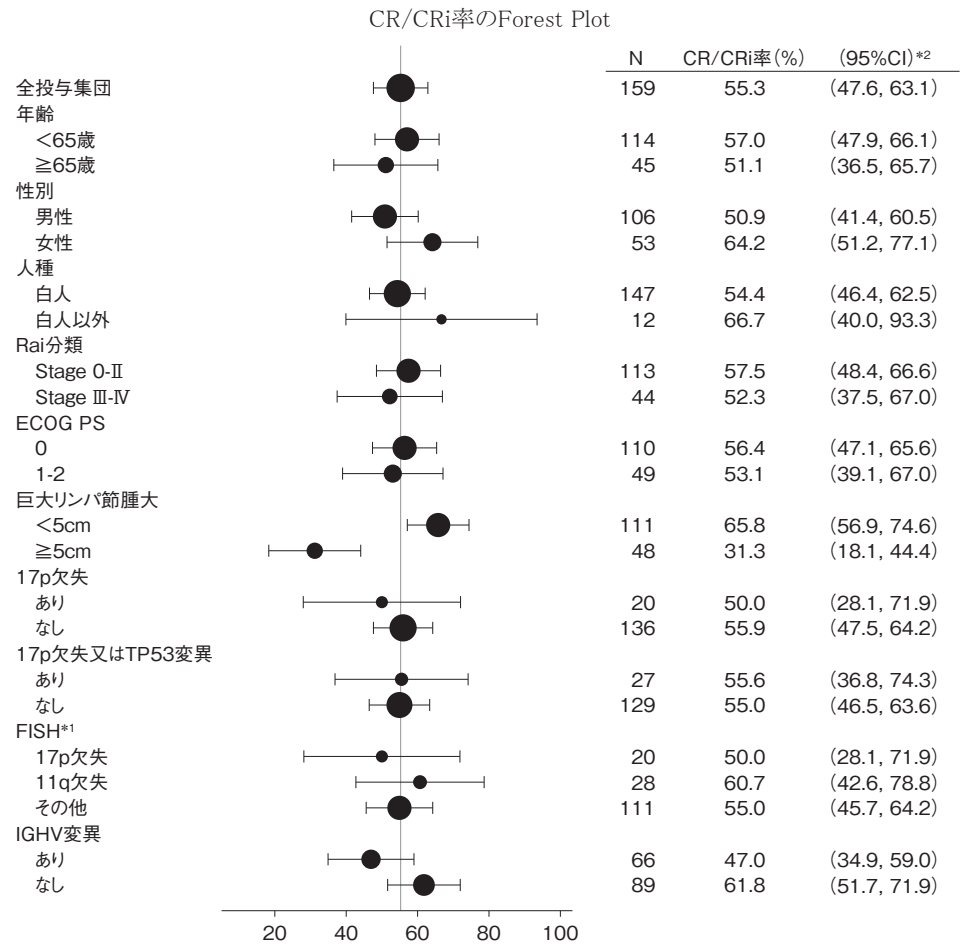
全投与集団:	159	155	154	151	150	149	148	147	147	144	141	136	4	0
17p欠失を有さない患者集団:	136	132	131	128	127	126	126	125	125	123	122	117	4	0

サブグループ解析

サブグループ解析として、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性[年齢、性別、人種、Rai分類、ECOG performance status、巨大リンパ節腫大、17p欠失、17p欠失又はTumor protein(TP)53変異、FISH [17p欠失、11番染色体長腕欠失(11q欠失)、その他(17p欠失・11q欠失以外)]、免疫グロブリン重鎖可変領域(IGHV)変異状態]のカテゴリ別に治験責任医師判定に基づくCR/CRi率の解析を行うことを事前に規定し、点推定値及びその95%CIを主要解析と同様に推定した。

• CR/CRi率(治験責任医師判定)  
 主要解析時(2020年11月12日データカットオフ)

有効性評価

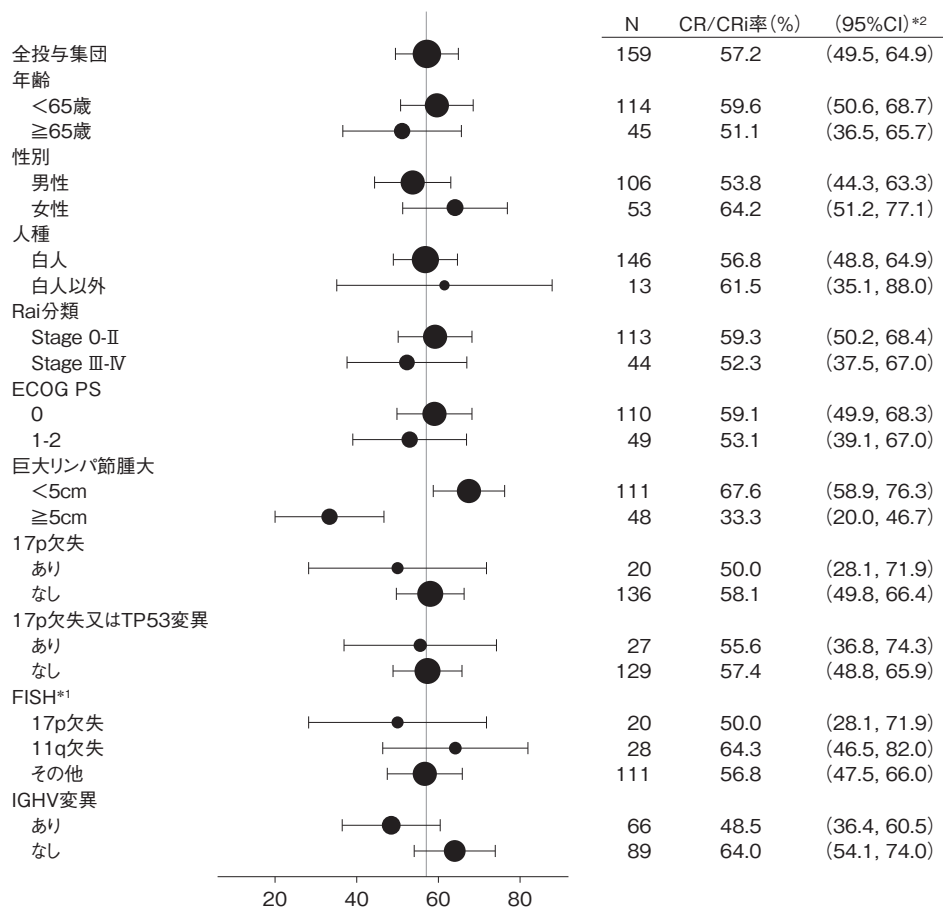


\*1 階層的順序に従って3つのカテゴリに分類: 17p欠失/17p欠失を伴わない11q欠失/17pと11qの欠失がないその他すべて

\*2 二項分布の正規近似に基づき推定

最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)

CR/CRi率のForest Plot



\*1 階層的順序に従って3つのカテゴリに分類: 17p欠失/17p欠失を伴わない11q欠失/17pと11qの欠失がないその他すべて  
 \*2 二項分布の正規近似に基づき推定

有効性評価

最終解析時(2024年5月21日データカットオフ)

- 関連性がある有害事象  
 本剤と関連ありの有害事象は159例中147例(92.5%)に発現し、主な事象は下痢82例(51.6%)、好中球減少症46例(28.9%)、悪心45例(28.3%)、関節痛41例(25.8%)、内出血発生の増加傾向34例(21.4%)などであった。  
 また、ベネトクラクスと関連ありの有害事象は159例中134例(84.3%)に発現し、主な事象は好中球減少症62例(39.0%)、下痢61例(38.4%)、悪心41例(25.8%)などであった。
- 重篤な有害事象  
 重篤な有害事象は159例中37例(23.3%)に認められ、蜂巣炎が4例(2.5%)、肺炎が3例(1.9%)、心房細動、呼吸困難、低ナトリウム血症及び嘔吐が各2例(1.3%)であった。
- 投与中止に至った有害事象  
 本剤の投与中止に至った有害事象は159例中8例(5.0%)に認められ、脳出血、悪寒、脱水、出血性脳梗塞、肝炎、悪心、好中球減少症、咽頭炎、肺炎、紅斑性皮疹、洞停止及び嘔吐が各1例(0.6%)であった。  
 ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は159例中3例(1.9%)に認められ、悪心、好中球減少症、咽頭炎、肺炎及び嘔吐が各1例(0.6%)であった。
- 死亡に至った有害事象  
 死亡に至った有害事象は1例(突然死)に発現し、本剤と関連性ありと判断された。

(MedDRA ver. 26.1)  
 (試験薬との因果関係は「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「ほぼ確実」で評価し、「可能性小」、「ほぼ確実」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)

安全性評価

### 3)再発又は難治性のMCL

#### 国内第Ⅱ相試験<単剤療法、PCI-32765MCL2002試験><sup>21)</sup>

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	再発又は難治性のMCL患者16例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中央病理診断医により、病理学的にMCLと確定診断</li> <li>・1レジメン以上5レジメン以下のMCLに対する治療歴を有する</li> <li>・測定可能病変を有する</li> <li>・Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status 0~1</li> </ul>
投与方法	本剤560mgを、疾患進行(又はCR到達患者の場合は再発)又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで、28日間を1サイクルとして1日1回経口投与した。
主要評価項目	IRC判定に基づくORR* *IWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」 <sup>46)</sup> を用いて評価
主な副次評価項目	奏効持続期間(DOR)、奏効到達期間、PFS
有効性評価	<p>主要解析時*(投与期間の中央値:6.46ヵ月)の結果を以下に示す。 *すべての患者が28日間を1サイクルとしてサイクル7のDay 1の有効性評価を終了(又はそれ以前に投与を中止)した時点</p> <p>主要評価項目:  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ORR IRC判定に基づくORRは87.5%(14/16例)(90%CI:65.6~97.7%)であった。</li> </ul> </p> <p>副次評価項目:  <ul style="list-style-type: none"> <li>・奏効持続期間(DOR) 奏効持続期間の中央値は推定できなかった。</li> <li>・奏効到達期間 IRC判定に基づく奏効例(14例)において、奏効到達期間の中央値は1.84ヵ月(範囲:0.7~5.3ヵ月)であった。CR例(2例)において、CR到達期間の中央値は2.84ヵ月(範囲:1.8~3.8ヵ月)であった。</li> <li>・PFS PFSの中央値は推定できなかった。6ヵ月PFS率は88%(95%CI:59~97%)と推定された。</li> </ul> </p>
安全性評価	<p>本剤との関連性がある有害事象は16例中15例(93.8%)に発現し、主なものは下痢、血小板数減少が各5例(31.3%)、口内炎、貧血が各4例(25.0%)などであった。本剤との関連性がある重篤な有害事象は敗血症の1例に認められた。本試験において3例が疾患進行により死亡したが、いずれも本剤との関連性は認められなかった。</p> <p>(MedDRA version 18.0) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>

#### 海外第Ⅱ相試験<単剤療法、PCYC-1104-CA試験、海外データ><sup>30-32)</sup>

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	再発又は難治性のMCL患者111例(ボルテゾミブ未治療63例、ボルテゾミブ既治療*48例) *ボルテゾミブの前治療歴が2サイクル以上
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・病理学的にMCLと確定診断</li> <li>・1レジメン以上5レジメン以下のMCLに対する治療歴を有する</li> <li>・測定可能病変を有する</li> <li>・ECOG performance status 2以下</li> </ul>
投与方法	本剤560mgを、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで、1日1回経口投与した。
主要評価項目	治験担当医師の評価に基づくORR* *IWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」 <sup>46)</sup> を用いて評価
副次評価項目	奏効持続期間(DOR)、奏効到達期間、PFS、OS

主要評価項目:

• ORR

本剤560mg/日が投与された再発又は難治性のMCL患者111例において、治験担当医師評価に基づくORRは主要解析時(試験参加期間の中央値:15.3ヵ月、投与期間の中央値:8.3ヵ月)で68%(75/111例)(95%CI:58.9~76.3%)であり、内訳はCRが21%(23/111例)及びPRが47%(52/111例)であった。最終解析時(試験参加期間の中央値:26.7ヵ月、投与期間の中央値:8.3ヵ月)のORRは67%(74/111例)(95%CI:57.1~75.3%)であり、内訳はCRが23%(25/111例)及びPRが44%(49/111例)であった\*。  
\*最終解析時には、1例において最良総合効果判定がPRからstable diseaseに修正された。

副次評価項目:

最終解析時(試験参加期間の中央値:26.7ヵ月、投与期間の中央値:8.3ヵ月)の結果を以下に示す。

• 奏効持続期間(DOR)

治験担当医師判定に基づく奏効例のKaplan-Meier法を用いて推定した奏効持続期間の中央値は17.5ヵ月(95%CI:14.9ヵ月~NE)であり、PR例では14.9ヵ月(95%CI:6.6~17.5ヵ月)、CR例では未到達であった。

• 奏効到達期間

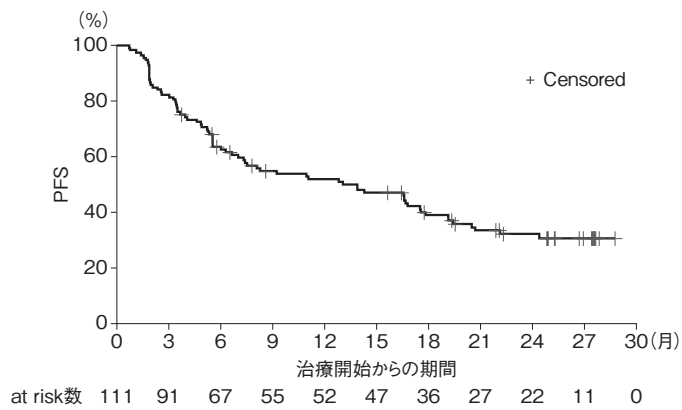
治験担当医師判定に基づく奏効例の初回奏効到達期間の中央値は1.9ヵ月(範囲:1.4~13.7ヵ月)であった。

• PFS

Kaplan-Meier法を用いて推定したPFSの中央値は13ヵ月(95%CI:7.0~17.5ヵ月)であった。24ヵ月PFS率は31%(95%CI:22.3~40.4%)と推定された。

有効性評価

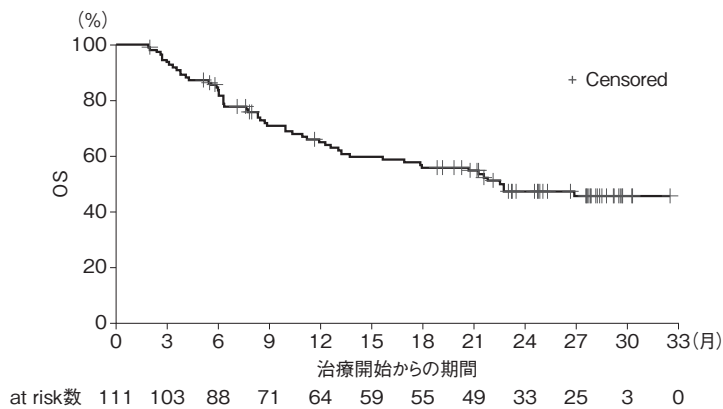
PFSのKaplan-Meier曲線



• OS

Kaplan-Meier法を用いて推定したOSの中央値は22.5ヵ月(95%CI:13.7ヵ月~NE)であった。24ヵ月OS率は47%(95%CI:37.1~56.9%)と推定された。

OSのKaplan-Meier曲線



安全性評価	<p>最終解析時(試験参加期間の中央値:26.7ヵ月、投与期間の中央値:8.3ヵ月)に本剤との関連性がある有害事象は111例中101例(91.0%)に認められ、主なものは、下痢43例(38.7%)、疲労31例(27.9%)、悪心22例(19.8%)などであった。本剤との関連性がある重篤な有害事象は32例(28.8%)に認められ、主なものは、心房細動、肺炎が各5例(4.5%)、発熱性好中球減少症3例(2.7%)などであった。死亡例は18例に認められ、疾患進行による死亡13例、血液減少性ショック、MCL、敗血症、心停止、肺炎が各1例であり、このうち本剤との関連性がある死亡は肺炎の1例であった。</p> <p>(MedDRA version 15.1) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	---

#### 国内第Ⅱ相試験<併用療法、M20-075試験><sup>23,24)</sup>

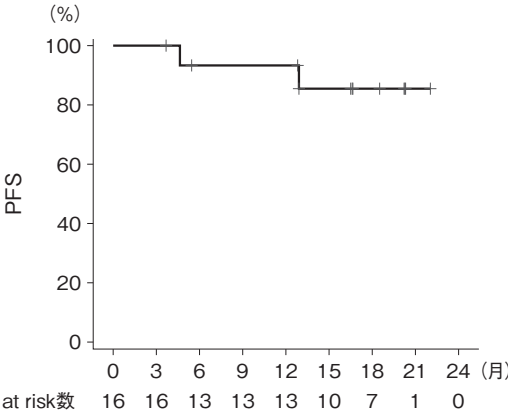
試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	日本人の再発又は難治性のMCL患者13例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上</li> <li>・病理学的にMCLと確定診断</li> <li>・リトキシマブ/抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する</li> <li>・最長径が2.0cm以上の測定可能病変を有する</li> <li>・ECOG performance status 2以下</li> </ul>
投与方法	<p>ベネトクラクス*との併用療法として、本剤は、疾患進行(PD)、耐容不能な毒性の発現又は同意撤回まで560mgを1日1回経口投与した。</p> <p>*ベネトクラクスは用量漸増期として1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、5週目に400mgを、その後は維持期として400mgを1日1回、最大104週間まで経口投与(治療スケジュールはP18参照)</p>
主要評価項目	<p>IRC判定に基づくCR率*</p> <p>*Lugano治療効果判定基準<sup>47)</sup>を用いて評価した最良総合効果で完全奏効(CR)であった患者の割合</p>
副次評価項目	<p>治験責任医師判定に基づくCR率<sup>*1</sup>、PFS<sup>*1</sup>、治験責任医師判定又はIRC判定に基づくORR<sup>*1</sup>、完全奏効持続期間(DOCR)<sup>*1</sup>、奏効持続期間(DOR)<sup>*1</sup>、微小残存病変(MRD)陰性率<sup>*2</sup>、OS</p> <p>*1 Lugano治療効果判定基準を用いて評価した最良総合効果</p> <p>*2 IRC又は治験責任医師判定に基づくCRを達成し、末梢血及び/又は骨髄のフローサイトメトリーにより測定したMRDが陰性(閾値<math>10^{-4}</math>、白血球10,000個当たりのMCL細胞が5個未満)であった患者の割合</p>
有効性評価	<p>主要解析時点における試験参加期間の中央値は9.6ヵ月、投与期間の中央値は本剤が19.3週、ベネトクラクスが20.4週、全体で20.4週であった。</p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IRC判定に基づくCR率 IRC判定に基づくCR率は、83.3%(10/12例)(95%CI:51.6~97.9%)であった。</li> </ul> <p>副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験責任医師判定に基づくCR率 治験責任医師判定に基づくCR率は、83.3%(10/12例)(95%CI:51.6~97.9%)であった。</li> <li>・PFS 治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は未到達であり、Kaplan-Meier法を用いた3、6、9及び12ヵ月時点のPFSの推定値はいずれも83.3%(95%CI:48.2~95.6%)であった。</li> <li>・ORR IRC判定に基づくORRは、83.3%(10/12例)(95%CI:51.6~97.9%)であり、治験責任医師判定に基づく結果も同一であった。</li> <li>・完全奏効持続期間(DOCR)及び奏効持続期間(DOR) IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくDOCR及びDORの中央値は、いずれも未到達であった。Kaplan-Meier法を用いた9ヵ月時点のDOCR及びDORの推定値はいずれも100%であった。</li> </ul>

有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>MRD陰性率* 末梢血及び/又は骨髄MRD評価で、治験責任医師判定に基づくCRを達成したMRD評価可能例6例のうち6例全例がMRD陰性であった。うち1例は、末梢血と骨髄の両方でMRD陰性を達成した。末梢血のMRD評価では、治験責任医師判定に基づくCRを達成したMRD評価可能例5例のうち、5例全例がMRD陰性であった。骨髄のMRD評価では、治験責任医師判定に基づくCRを達成したMRD評価可能例2例全例がMRD陰性であった。IRC判定に基づくCRを達成したMRD評価可能例のMRD陰性率も同一であった。 *MRD陰性は、閾値<math>10^{-4}</math>、白血球10,000個当たりのMCL細胞が5個未満(0.05%)と定義</li> <li>OS OSの中央値は未到達であり、Kaplan-Meier法を用いた6、9及び12ヵ月時点のOSの推定値はいずれも83.9%(95%CI: 49.4~95.7%)であった。</li> </ul>
安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連性がある有害事象 本剤と関連性がある有害事象は13例中12例(92.3%)に発現し、主な事象は下痢、悪心、白血球減少症が各3例(23.1%)であった。</li> <li>重篤な有害事象 重篤な有害事象は13例中2例(15.4%)に認められた。1例で好中球減少症及び肺扁平上皮癌が、1例で敗血症及び痔核が報告された。好中球減少症及び敗血症は、治験責任医師により本剤及びベネトクラクスと関連ありと判断された。肺扁平上皮癌及び痔核は、治験責任医師により本剤及びベネトクラクスと関連なしと判断された。</li> <li>死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 24.1) (試験薬との因果関係は「関連なし」、「関連あり」で評価した。)</p>

#### 4) WM/LPL

##### 国内第Ⅱ相試験<併用療法、54179060WAL2002試験><sup>14)</sup>

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者16例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>20歳以上</li> <li>第2回International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM)コンセンサスパネルに基づく基準で臨床病理学的にWMと診断</li> <li>測定可能病変を有する[血清中免疫グロブリンM(IgM)が0.5g/dL超]</li> <li>第2回IWWMで推奨されている治療開始基準を1つ以上満たす</li> <li>ECOG performance status 0~2</li> </ul>
投与方法	<p>リツキシマブ*との併用療法として、本剤420mgを疾患進行、耐容不能な毒性の発現又は投与中止を要する他の理由が認められるまで、1日1回経口投与した。</p> <p>*リツキシマブは、375mg/m<sup>2</sup>を1~4週目及び17~20週目の1日目(Day 1、8、15、22)に計8回点滴静注(治療スケジュールはP19参照)</p>
主要評価項目	<p>IRC判定に基づくORR*</p> <p>*第6回IWWM評価基準(改訂版)<sup>18)</sup>に基づき、後治療としての抗腫瘍治療の開始前に、最良総合効果が完全奏効(CR)、最良部分奏効(VGPR)又は部分奏効(PR)に到達した患者の割合。評価基準は以下のとおり。</p> <p>CR: 血清IgM値正常、髄外病変の完全消失(ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合)、骨髄浸潤の所見なし、免疫固定法によるIgM型M蛋白の消失</p> <p>VGPR: 血清IgM値がベースラインより90%以上低下、髄外病変の完全消失(ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合)、新たな臨床所見なし</p> <p>PR: 血清IgM値がベースラインより50%以上90%未満低下、髄外病変の縮小(ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合)、新たな臨床所見なし</p> <p>最小奏効(MR): 血清IgM値がベースラインより25%以上50%未満低下、新たな臨床所見なし</p>
副次評価項目	<p>IRC判定に基づくPFS*、薬物動態、安全性</p> <p>*試験薬の最初の投与日から、疾患進行又は死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)のいずれか早い日までの期間。疾患進行又は死亡の前に、抗腫瘍治療を使用した後治療の有無は問わない。</p>

<p>探索的 評価項目</p>	<p>奏効持続期間、臨床的奏効率*<sup>1</sup>、次治療開始までの期間*<sup>2</sup>、ヘモグロビン値の持続的改善、OS*<sup>3</sup>  *1 第6回IWWM評価基準(改訂版)に基づき、後治療としての抗腫瘍治療の開始前に、最良総合効果がCR、VGPR、PR又はMRであった患者の割合  *2 試験薬の最初の投与日から、WMの後治療を開始した日までの期間。後治療を実施しなかった患者は最終来院日で打ち切りとした。  *3 試験薬の最初の投与日から、死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)までの期間</p>
<p>有効性評価</p>	<p>主要解析時(2021年8月24日データカットオフ:試験参加期間中央値18.3ヵ月、本剤投与期間中央値16.62ヵ月)の結果を示す。</p> <p>主要評価項目:  • ORR  IRC判定に基づくORR(最良総合効果が部分奏効[PR]以上に到達した患者の割合)は87.5%(14/16例)(95%CI: 61.7~98.4%)であり、内訳はCRが0%、VGPRが18.8%(3/16例)、PRが68.8%(11/16例)であった。95%CIの下限が事前に設定した閾値の32%を超えたため(片側p&lt;0.0001)、本試験の主要目的及び成功基準を満たした。</p> <p>副次評価項目:  • PFS  IRC判定に基づくPFSの中央値は推定できなかった。18ヵ月PFS率は86%(95%CI: 53~96%)と推定された。</p> <p style="text-align: center;">PFSのKaplan-Meier曲線</p>  <p style="text-align: center;">at risk数 16 16 13 13 13 10 7 1 0</p>
<p>有効性評価</p>	<p>探索的評価項目:  • 奏効持続期間  IRC判定に基づく奏効例のKaplan-Meier法を用いて推定した奏効持続期間の中央値は推定できず、12ヵ月奏効持続率は92%(95%CI: 57~99%)と推定された。</p> <p>• 臨床的奏効率  IRC判定に基づく臨床的奏効率は93.8%(15/16例)(95%CI: 69.8~99.8%)であった。</p> <p>• 次治療開始までの期間  Kaplan-Meier法を用いて推定した次治療開始までの期間の中央値は推定できず、18ヵ月時点で次治療を開始していない患者の割合は92%(95%CI: 54~99%)であった。</p> <p>• ヘモグロビン値の持続的改善  ヘモグロビン値の持続的改善*が認められた患者の割合は68.8%(11/16例)であった。  ベースライン時のヘモグロビン値が110g/L以下の患者で持続的改善が認められた患者の割合は91.7%(11/12例)であった。  *後治療としての抗腫瘍治療の開始以前に、輸血や成長因子の投与なしに56日以上にわたり下記のいずれかの状態が継続してみられた場合をヘモグロビン値の持続的な改善と定義した。  • ベースライン時のヘモグロビン値にかかわらず、ベースラインから20g/L以上の増加  • ベースライン時にヘモグロビン値<math>\leq</math>110g/Lの場合は、5g/L以上増加し、ヘモグロビン値&gt;110g/L</p> <p>• OS  Kaplan-Meier法を用いて推定したOSの中央値は推定できず、18ヵ月OS率は100%(95%CI: 100~100%)と推定された。</p>
<p>薬物動態評価</p>	<p>薬物動態解析対象集団(n=15)において、投与22日目(4週目Day 1)におけるイブルチニブのC<sub>max</sub>(平均値±標準偏差)は122±149ng/mL、AUC<sub>24h</sub>及びAUC<sub>last</sub>(平均値±標準偏差)はそれぞれ763±834ng・h/mL及び836±1115ng・h/mL、t<sub>max</sub>中央値は3.62時間(範囲: 0.75~4.22時間)、見かけのt<sub>1/2</sub>平均値は4.65時間であった。</p>

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 本剤と関連性がある有害事象は16例中11例(68.8%)に発現し、主なものは好中球数減少、血小板数減少、高血圧が各3例(18.8%)、爪囲炎、発疹、便秘、白血球数減少、リンパ球数減少、心房細動が各2例(12.5%)などであった。</li> <li>・関連性がある重篤な有害事象 本剤との関連性がある重篤な有害事象は、1例に蜂巣炎が認められた。</li> <li>・関連性のある死亡に至った有害事象 死亡例は認められなかった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 24.0) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と評価された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	--

### 海外第Ⅱ相試験<単剤療法、PCYC-1118E試験、海外データ><sup>15,16)</sup>

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	再発又は難治性のWM患者63例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・臨床病理学的にWMと診断され、第2回IWWMコンセンサスパネルに基づく治療基準を満たす</li> <li>・測定可能病変を有する[血清中IgMの最低値が施設基準値上限の2倍超]</li> <li>・WMに対する治療歴が1レジメン以上</li> <li>・ECOG performance status 0～2</li> </ul>
投与方法	本剤420mgを、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現まで1日1回、最大40サイクル(1サイクル4週間)経口投与した。
主要評価項目	<p>治験担当医師判定に基づく臨床的奏効率(MR以上)*</p> <p>*第3回IWWM評価基準<sup>49)</sup>を基に治験実施計画書で規定した基準に基づき、後治療としての抗腫瘍治療の開始前に、最良総合効果がCR、VGPR、PR又はMRであった患者の割合。評価基準は以下のとおり。</p> <p>CR：血清IgM値正常、髄外病変の消失(ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合)、骨髄浸潤の所見なし、免疫固定法によるIgM型M蛋白の消失</p> <p>VGPR：血清IgM値がベースラインより90%以上低下</p> <p>PR：血清IgM値がベースラインより50%以上低下</p> <p>MR：血清IgM値がベースラインより25～49%低下</p>
副次評価項目	<p>全奏効率(PR以上)*<sup>1</sup>、奏効持続期間、奏効到達期間、ヘモグロビン値の持続的改善、PFS*<sup>2</sup>及びOS*<sup>3</sup></p> <p>*1 第3回IWWM評価基準を基に治験実施計画書で規定した基準に基づき、後治療としての抗腫瘍治療の開始前に、最良総合効果がCR、VGPR又はPRであった患者の割合</p> <p>*2 試験薬の最初の投与日から、疾患進行又は死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)のいずれか早い日までの期間。疾患進行又は死亡の前に、抗腫瘍治療を使用した後治療の有無は問わない。</p> <p>*3 試験薬の最初の投与日から、死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)までの期間</p>
有効性評価	<p>主要解析時(2014年2月28日データカットオフ：観察期間中央値14.8ヵ月、本剤投与期間中央値11.7ヵ月)の結果を示す。</p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的奏効率(MR以上) 治験担当医師判定に基づく臨床的奏効率は87.3%(55/63例)(95%CI：76.5～94.4%)であり、内訳はCRが0%、VGPRが14.3%(9/63例)、PRが55.6%(35/63例)、MRが17.5%(11/63例)であった。95%CIの下限が事前に設定した閾値の32%を超えたため(片側p&lt;0.0001)、本試験の主要目的及び成功基準を満たした。</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全奏効率(PR以上) 治験担当医師判定に基づく全奏効率は69.8%(44/63例)(95%CI：57.0～80.8%)であった。</li> <li>・奏効持続期間 独立効果判定委員会(IRRC)判定に基づく奏効例のKaplan-Meier法を用いて推定した奏効持続期間の中央値は推定できず、18ヵ月奏効持続率は86.7%(95%CI：67.9～94.9%)と推定された。</li> <li>・奏効到達期間 治験担当医師及びIRRC判定による奏効到達期間の中央値はいずれも1.0ヵ月であった。</li> </ul>

<p>有効性評価</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン値の持続的改善 ヘモグロビン値の持続的改善*が認められた患者の割合は58.7% (37/63例)であった。 *後治療としての抗腫瘍治療の開始以前に、輸血や成長因子の投与なしに56日以上にわたり下記のいずれかの状態が継続してみられた場合をヘモグロビン値の持続的な改善と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時のヘモグロビン値にかかわらず、ベースラインから20g/L以上の増加</li> <li>ベースライン時にヘモグロビン値<math>\leq</math>110g/Lの場合は、5g/L以上増加し、ヘモグロビン値<math>&gt;</math>110g/L</li> </ul> </li> <li>PFS Kaplan-Meier法を用いて推定したPFSは、IRRC判定及び治験担当医師判定のいずれも中央値は推定できず、18ヵ月PFS率はIRRC判定で79.5% (95%CI: 65.8~88.2%)、治験担当医師判定で83.2% (95%CI: 66.3~92.1%)と推定された。</li> </ul> <p style="text-align: center;">IRRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線</p> <p style="text-align: center;">OSのKaplan-Meier曲線</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS Kaplan-Meier法を用いて推定したOSの中央値は推定できず、18ヵ月OS率は92.7% (95%CI: 76.6~97.9%)と推定された。</li> </ul>
<p>安全性評価</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連性がある有害事象 本剤と関連性がある有害事象は63例中42例 (66.7%)に発現し、主なもの (発現率10%以上)は好中球減少症14例 (22.2%)、血小板減少症11例 (17.5%)、下痢9例 (14.3%)であった。</li> <li>関連性がある重篤な有害事象 本剤と関連性がある重篤な有害事象は、血小板減少症が2例、好中球減少症、レンサ球菌性心内膜炎、心房細動、失神、ウイルス性肺炎、播種性帯状疱疹及びヘモフィルス性肺炎が各1例に認められた。</li> <li>死亡に至った有害事象 本剤の最終投与後30日以内に1例 (1.6%)が疾患進行に起因する胸水により死亡したが、本剤との関連性は認められなかった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 17.0) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と評価された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>

※本邦における用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

7.4 リツキシマブ (遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ (遺伝子組換え)と併用投与すること。

## 5) cGVHD

海外第Ib/II相試験<PCYC-1129-CA試験、海外データ><sup>26-28)</sup>

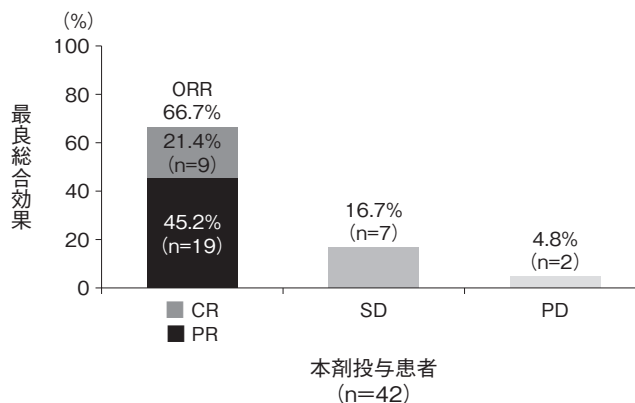
試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者42例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド依存性又は抵抗性*のcGVHD</li> <li>・18歳以上</li> <li>・cGVHDに対する前治療が3レジメン以下</li> <li>・ステロイド全身療法を継続しており、かつその用量が本剤投与開始前の28日間一定であること</li> <li>・National Institutes of Health(NIH)の定義に基づく「紅斑性皮疹」が体表面積の25%を超える又はNIHの定義に基づく口腔スコアの合計が4を超える</li> </ul> <p>*ステロイド依存性: 0.25mg/kg/日(0.5mg/kgの隔日経口投与又は等量)以上のステロイド(プレドニゾン[国内未承認]換算)投与が12週間以上必要とされる状態  ステロイド抵抗性: 0.5mg/kg/日(1mg/kgの隔日経口投与又は等量)以上のステロイド(プレドニゾン[国内未承認]換算)を4週間以上継続したにもかかわらず進行を認める状態</p>
投与方法	<p>第Ib相: 開始用量として本剤420mgを、1日1回経口投与した。用量制限毒性(DLT)が発現した場合は280mg/日又は140mg/日へと段階的に減量することとした。</p> <p>第II相: 第Ib相で決定した推奨用量(本剤420mg)を1日1回経口投与した。DLTの発現(第Ib相のみ)、cGVHDの進行、耐容不能な毒性の発現、基礎悪性腫瘍の進行又は再発、同意撤回、試験終了、その他の投与中止基準に合致するまで、本剤を投与した。</p>
主要評価項目	<p>第Ib相: 安全性、忍容性(DLT)  第II相: ORR<sup>*1,2</sup></p> <p>*1 NIH Consensus Development Project Criteria(2005)<sup>a)</sup>に基づき評価した(試験開始後に改訂されたNIH Consensus Development Project Criteria(2014)<sup>b)</sup>の改訂事項を一部反映)。NIH Consensus Development Project Criteria(2005)<sup>a)</sup>の評価項目に含まれない肺、眼及び関節・筋膜の情報は本試験では収集していない。</p> <p>*2 ORRに付随する解析として、最良総合効果、並びに臓器別奏効率、及び奏効例(すべての奏効例、ベースライン時に2つ以上、又は3つ以上の臓器で病変を有していた奏効例)における奏効臓器数についても評価した。</p> <p>a)詳細は、NIH Consensus Development Project Criteria(2005)[Pavletic, S.Z., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 12, 252-266, 2006]を参照。  b)詳細は、NIH Consensus Development Project Criteria(2014)[Lee, S.J., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 21, 984-999, 2015]を参照。</p>
副次評価項目	<p>奏効持続期間、20週間以上(最終解析では32週間及び44週間以上も含む)奏効が持続した患者の割合、ステロイド必要量の経時的変化、Lee cGVHD症状評価尺度*による症状負荷の変化、安全性</p> <p>*7つのドメイン(皮膚、眼と口、呼吸、摂食と消化、筋肉と関節、活力、精神と感情)で構成され、cGVHDの症状負荷及び患者の生活の質の変化を評価するcGVHD重症度スコア<sup>a)</sup>。</p> <p>a)詳細は、Lee cGVHD重症度スコア(Lee, S.J., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 8, 444-452, 2002)を参照。</p>

主要評価項目：

- ORR

主要解析時(2016年9月1日データベースロック)：

主要解析時(試験参加期間の中央値：13.9ヵ月、投与期間の中央値：4.4ヵ月)において、ORRは66.7% (28/42例) (95%CI：50.5～80.4%)であり、95%CIの下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値である25%を超えたため、主要目的を達成した。最良総合効果の内訳はCRが21.4% (9/42例)、PRが45.2% (19/42例)、SDが16.7% (7/42例)及びPDが4.8% (2/42例)であった。



有効性評価

また、臓器別では、評価対象としたいずれの臓器(皮膚、口腔、消化管及び肝臓)でも奏効が認められた。主要解析時に奏効が認められた患者のうち、ベースライン時に複数の臓器で病変を有していた患者の80.0% (20/25例)で2種類以上の臓器に奏効が認められた。

主要解析時点の奏効例における臓器別の奏効率

臓器*1	奏効例 n=28	
	ベースライン時に臓器病変を認めた患者数	臓器別の奏効率*2 n(%)
皮膚	24	21(87.5)
口腔	24	21(87.5)
消化管	11	10(90.9)
血小板	1	1(100.0)
肝臓	3	2(66.7)

\*1 NIH Consensus Development Project Criteria(2005)に基づく評価

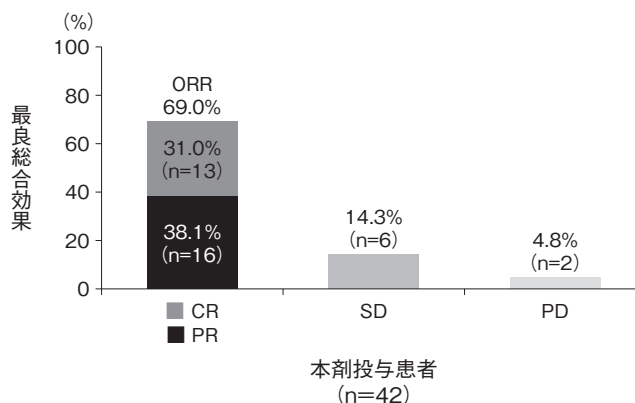
\*2 当該臓器で奏効(PR以上)が認められた患者割合

主要解析時点の奏効例において奏効が認められた臓器数

奏効が認められた臓器数	奏効例 n=28 n(%)	ベースライン時に2つ以上の臓器で病変を有していた奏効例 n=25 n(%)	ベースライン時に3つ以上の臓器で病変を有していた奏効例 n=10 n(%)
1	8(28.6)	5(20.0)	1(10.0)
2	14(50.0)	14(56.0)	3(30.0)
≥3	6(21.4)	6(24.0)	6(60.0)

最終解析時(2017年9月15日データベースロック):

最終解析時(試験参加期間の中央値:25.6ヵ月、投与期間の中央値:4.4ヵ月)において、ORRは69.0% (29/42例) (95%CI:52.9~82.4%)であった。最良総合効果の内訳はCRが31.0% (13/42例)、PRが38.1% (16/42例)、SDが14.3% (6/42例)及びPDが4.8% (2/42例)であった。



また、臓器別では、評価対象としたいずれの臓器(皮膚、口腔、消化管及び肝臓)でも奏効が認められた。最終解析時に奏効が認められた患者のうち、ベースライン時に複数の臓器で病変を有していた患者の73.1% (19/26例)で2種類以上の臓器に奏効が認められた。

有効性評価

最終解析時点の奏効例における臓器別の奏効率

臓器*1	奏効例 n=29	
	ベースライン時に臓器病変を認めた患者数	臓器別の奏効率*2 n(%)
皮膚	25	21(84.0)
口腔	25	22(88.0)
消化管	11	9(81.8)
血小板	1	1(100.0)
肝臓	3	2(66.7)

\*1 NIH Consensus Development Project Criteria(2005)に基づく評価

\*2 当該臓器で奏効(PR以上)が認められた患者割合

最終解析時点の奏効例において奏効が認められた臓器数

奏効が認められた臓器数	奏効例 n=29 n(%)	ベースライン時に2つ以上の臓器で病変を有していた奏効例 n=26 n(%)	ベースライン時に3つ以上の臓器で病変を有していた奏効例 n=10 n(%)
1	10(34.5)	7(26.9)	1(10.0)
2	13(44.8)	13(50.0)	3(30.0)
≥3	6(20.7)	6(23.1)	6(60.0)

有効性評価

副次評価項目：

・奏効持続期間

主要解析時(2016年9月1日データベースロック)：

主要解析時(試験参加期間の中央値：13.9ヵ月、投与期間の中央値：4.4ヵ月)において、奏効例28例における奏効持続期間の中央値は未到達(範囲0.03+～21.42+ヵ月)であった(+は打ち切り例を示す)。

最終解析時(2017年9月15日データベースロック)：

最終解析時(試験参加期間の中央値：25.6ヵ月、投与期間の中央値：4.4ヵ月)において、奏効例29例における奏効持続期間の中央値は未到達(範囲0.03+～33.87+ヵ月)であった(+は打ち切り例を示す)。

・20週間以上奏効が持続した患者の割合

主要解析時(2016年9月1日データベースロック)：

主要解析時(試験参加期間の中央値：13.9ヵ月、投与期間の中央値：4.4ヵ月)において、奏効例28例のうち、20週間以上奏効が持続した患者の割合は71.4%(20/28例)(95%CI：51.3～86.8%)であった。

最終解析時(2017年9月15日データベースロック)：

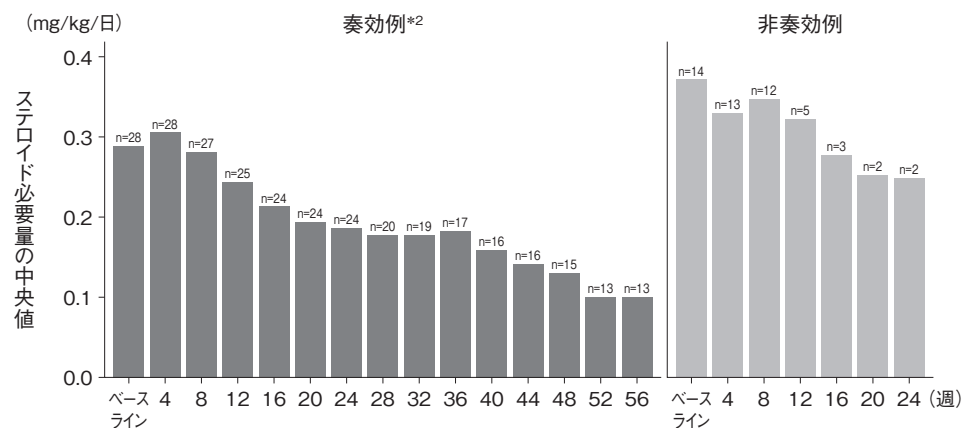
最終解析時(試験参加期間の中央値：25.6ヵ月、投与期間の中央値：4.4ヵ月)において、奏効例29例のうち、20週間以上奏効が持続した患者の割合は69.0%(20/29例)(95%CI：49.2～84.7%)であった。32週間以上奏効が持続した患者の割合は62.1%(18/29例)(95%CI：42.3～79.3%)であり、44週間以上奏効が持続した患者の割合は55.2%(16/29例)(95%CI：35.7～73.6%)であった。

・ステロイド必要量の経時的変化：参考情報

主要解析時(2016年9月1日データベースロック)：

主要解析時(試験参加期間の中央値：13.9ヵ月、投与期間の中央値：4.4ヵ月)において、全投与集団(本剤を1回以上投与されたすべての患者)のステロイド必要量の中央値は、経時的に減少した。42例中26例(61.9%)は試験期間中に1週間以上ステロイドの平均1日用量が0.15mg/kg/日未満(プレドニゾン[国内未承認]換算)であった。奏効例28例中5例(17.9%)は奏効中にステロイドの投与を中止(本剤に奏効を示し、28日以上ステロイドの投与を中止)していた。

奏効例及び非奏効例におけるステロイド必要量\*1の経時的変化



\*1 プレドニゾン(国内未承認)換算  
\*2 奏効(PR以上)が認められた患者

<p>有効性評価</p>	<p>最終解析時(2017年9月15日データベースロック): 最終解析時(試験参加期間の中央値:25.6ヵ月、投与期間の中央値:4.4ヵ月)において、全投与集団のステロイド必要量の中央値は、経時的に減少した。42例中27例(64.3%)は試験期間中に1週間以上ステロイドの平均1日用量が0.15mg/kg/日未満(プレドニゾン[国内未承認]換算)であった。奏効例29例中8例(27.6%)は奏効中にステロイドの投与を中止(本剤に奏効を示し、28日以上ステロイドの投与を中止)していた。</p> <p style="text-align: center;">奏効例及び非奏効例におけるステロイド必要量<sup>*1</sup>の経時的变化</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>奏効例及び非奏効例におけるステロイド必要量の経時的变化 (mg/kg/日)</caption> <thead> <tr> <th>時間点 (週)</th> <th>奏効例<sup>*2</sup> (n)</th> <th>非奏効例 (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>ベースライン</td><td>0.29</td><td>0.33</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.31</td><td>0.32</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.28</td><td>0.32</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.25</td><td>0.32</td></tr> <tr><td>16</td><td>0.22</td><td>0.24</td></tr> <tr><td>20</td><td>0.20</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>24</td><td>0.19</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>28</td><td>0.17</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>32</td><td>0.17</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>36</td><td>0.18</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>40</td><td>0.15</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>44</td><td>0.14</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>48</td><td>0.13</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>52</td><td>0.10</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>56</td><td>0.09</td><td>0.23</td></tr> </tbody> </table> <p>*1 プレドニゾン(国内未承認)換算 *2 奏効(PR以上)が認められた患者</p>	時間点 (週)	奏効例 <sup>*2</sup> (n)	非奏効例 (n)	ベースライン	0.29	0.33	4	0.31	0.32	8	0.28	0.32	12	0.25	0.32	16	0.22	0.24	20	0.20	0.23	24	0.19	0.23	28	0.17	0.23	32	0.17	0.23	36	0.18	0.23	40	0.15	0.23	44	0.14	0.23	48	0.13	0.23	52	0.10	0.23	56	0.09	0.23
時間点 (週)	奏効例 <sup>*2</sup> (n)	非奏効例 (n)																																															
ベースライン	0.29	0.33																																															
4	0.31	0.32																																															
8	0.28	0.32																																															
12	0.25	0.32																																															
16	0.22	0.24																																															
20	0.20	0.23																																															
24	0.19	0.23																																															
28	0.17	0.23																																															
32	0.17	0.23																																															
36	0.18	0.23																																															
40	0.15	0.23																																															
44	0.14	0.23																																															
48	0.13	0.23																																															
52	0.10	0.23																																															
56	0.09	0.23																																															
<p>安全性評価</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lee cGVHD症状評価尺度による症状負荷の変化: 参考情報 主要解析時(2016年9月1日データベースロック): 主要解析時(試験参加期間の中央値:13.9ヵ月、投与期間の中央値:4.4ヵ月)において、Lee cGVHD症状評価尺度による総合要約スコアの7点以上の低下が認められた患者の割合は、42.9%(18/42例)(95%CI: 27.7~59.0%)であり、奏効例では60.7%(17/28例)(95%CI: 40.6~78.5%)、非奏効例では7.1%(1/14例)(95%CI: 0.2~33.9%)であった。</li> <li>最終解析時(2017年9月15日データベースロック): 最終解析時(試験参加期間の中央値:25.6ヵ月、投与期間の中央値:4.4ヵ月)において、Lee cGVHD症状評価尺度による総合要約スコアの7点以上の低下が認められた患者の割合は、42.9%(18/42例)(95%CI: 27.7~59.0%)であり、奏効例では58.6%(17/29例)(95%CI: 38.9~76.5%)、非奏効例では7.7%(1/13例)(95%CI: 0.2~36.0%)であった。</li> <li>忍容性 第Ib相試験において、本剤420mg/日を28日間以上投与した6例にDLTは認められず、第II相試験推奨用量は420mg/日とされた。</li> <li>安全性 最終解析時(試験参加期間の中央値:25.6ヵ月、投与期間の中央値:4.4ヵ月)に本剤との関連性がある有害事象は42例中35例(83.3%)に認められ、主なものは疲労19例(45.2%)、下痢11例(26.2%)、内出血発生の増加傾向、筋痙縮が各7例(16.7%)などであった。本剤との関連性がある重篤な有害事象は11例(26.2%)に認められ、主なものは肺炎、敗血症性ショックが各2例(4.8%)などであった。投与中止に至った有害事象は18例(42.9%)に認められ、最も多かった有害事象は疲労、肺炎が各2例(4.8%)であった。死亡例は2例に認められ、気管支肺アスペルギルス症、肺炎が各1例であり、このうち本剤との関連性がある死亡は気管支肺アスペルギルス症の1例であった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 19.1) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」を関連性がある事象とした。)</p>																																																

海外第I/II相試験<PCYC-1146-IM試験、海外データ><sup>43)</sup>

※PCYC-1146-IM試験には、一部国内の承認内容と異なる対象患者、用法及び用量が含まれるが、承認時評価資料のため、承認審査時に評価された解析結果(未治療例2例を含むパートB)に限定し、紹介する。

試験デザイン	非ランダム化多施設国際共同非盲検試験
対象	中等症又は重症の小児cGVHD患者*1 ・パートA:1種類以上の全身療法で効果不十分な1~11歳の中等症又は重症のcGVHD患者 ・パートB*2:未治療又は1種類以上の全身療法で効果不十分な12~21歳の中等症又は重症のcGVHD患者18例(未治療例2例を含む)(中間解析時) *1 本項では、パートBに組み入れられ、2019年12月31日までに本剤420mg/日の経口投与を開始した12~21歳の18例における中間解析の結果(薬物動態及び安全性)を示す。 *2 パートAで小児推奨用量(RPED)決定後は1~11歳のcGVHD患者も登録の対象とした。
主な登録基準	・パートA:1種類以上の全身療法で効果不十分な1~11歳の中等症又は重症のcGVHD患者 ・パートB:未治療又は1種類以上の全身療法で効果不十分な12~21歳の中等症又は重症のcGVHD患者(RPED決定後は1~11歳のcGVHD患者も登録の対象とした) ・同種造血幹細胞移植歴あり ・Karnofsky又はLansky(16歳未満) performance statusが60以上
投与方法	・パートA:開始用量として、本剤120mg/m <sup>2</sup> (カプセル、錠剤*又は懸濁液*)を1日1回経口投与し、14日後に240mg/m <sup>2</sup> へ漸増した。 ・パートB:パートAと並行して実施し、12~21歳の患者には、本剤420mg(カプセル、錠剤*又は懸濁液*)を1日1回経口投与した。未治療の患者には、cGVHDの一次治療としてステロイド(プレドニゾン*換算で0.5~1mg/kg/日)及び本剤を併用投与した。1~11歳の患者には、パートAで決定したRPEDを投与した。 パートA、パートBいずれも、cGVHDの進行、耐容不能な毒性の発現、基礎悪性腫瘍の進行又は再発、cGVHDに対する新たな全身療法の開始、同意撤回、試験終了、又はその他の投与中止基準に合致するまで、本剤を投与した。 *国内未承認
主要評価項目	・パートA:本剤のRPED決定のための1~11歳のcGVHD患者における薬物動態(AUC) ・パートB:12~21歳のcGVHD患者における薬物動態(AUC)及び安全性
薬物動態	パートBに組み入れられた青年期患者を含む18例の中間解析において、定常状態(Week 3 Day 1の投与前)における血漿中イブルチニブのトラフ濃度の平均値(±標準偏差)は13.1±13.6ng/mLであり、成人cGVHD患者にイブルチニブ420mg/日を投与したときの定常状態(Week 2 Day 1の投与前)におけるトラフ濃度(14.1±15.4ng/mL; PCYC-1129-CA試験 <sup>26)</sup> )の範囲内であった。
安全性評価	パートBに組み入れられた青年期患者を含む18例の中間解析において、本剤との関連性がある有害事象は18例中12例(66.7%)に認められ、主なものは口内炎、点状出血が各3例(16.7%)、悪心、口腔粘膜紅斑、嘔吐、下気道感染が各2例(11.1%)などであった。本剤との関連性がある重篤な有害事象は5例(27.8%)に認められ、2例以上で報告された事象は下気道感染2例(11.1%)であった。投与中止に至った有害事象は2例(11.1%)に認められ、内訳は急性骨髄性白血病、下気道感染が各1例(5.6%)であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。  (MedDRA version 22.1) (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」を関連性がある事象とした。)

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)  
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。
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫  
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。
- マントル細胞リンパ腫
  - ・未治療の場合  
ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
  - ・再発又は難治性の場合  
通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)  
通常、成人及び12歳以上の小児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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相試験(再発又は難治性のCLL/SLL患者) <PCYC-1112-CA試験、海外データ><sup>1,2)</sup>

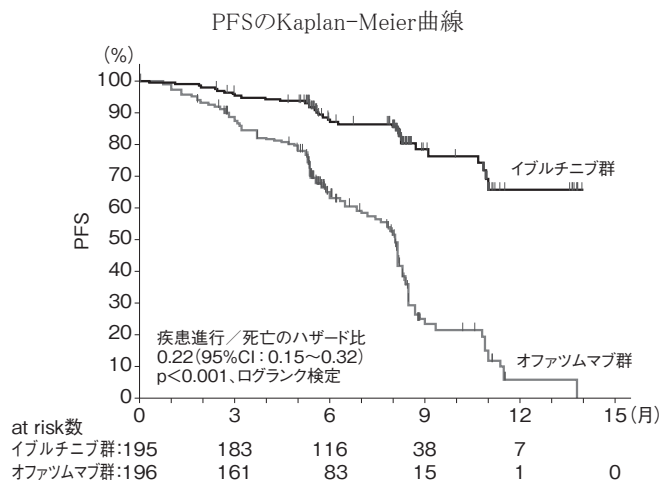
試験デザイン	ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	再発又は難治性のCLL/SLL患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の再発又は難治性のCLL/SLL</li> <li>・1レジメン以上の治療歴を有する</li> <li>・以下のいずれかの理由によりプリンアナログ治療が不適格             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 免疫化学療法後の再発までの期間が短い</li> <li>- 併存疾患を有している</li> <li>- 70歳以上</li> <li>- 17番染色体の短腕欠失を有している</li> </ul> </li> <li>・ECOG performance status 0~1</li> </ul>
投与方法	<p>患者を本剤群とオフアツムマブ<sup>注)</sup>群にランダムに割り付けた(本剤群195例、オフアツムマブ群196例)。本剤は、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで420mgを1日1回経口投与(食事の30分以上前又は2時間以上後に本剤を投与)した。オフアツムマブは、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで、以下のスケジュールで最大12回静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・1週目(初回): 週1回 300mg</li> <li>・2~8週目(2~8回目): 週1回 2,000mg</li> <li>・12、16、20、24週目(9~12回目): 4週に1回 2,000mg</li> </ul> <p>注)オフアツムマブ点滴静注は国内販売中止</p>
主要評価項目	<p>IRC判定に基づくPFS* (有効性評価に用いたデータカットオフ日: 2013年11月6日)</p> <p>中間解析は、計画されたPFSのイベント件数(176件)の83%である146件で実施し、O'Brien-Fleming法を用いてPFSイベント146件に対する優越性の基準を<math>p &lt; 0.028</math>(両側)、無効性の基準を<math>p \geq 0.052</math>(片側)と設定した。</p> <p>*IRCは、投与群及びリンパ球絶対数のデータに関して盲検下でPFS及びORRを評価した。</p>
副次評価項目	<p>OS、IRC判定に基づくORR*<sup>1</sup>、疲労(FACIT Fatigue scale*<sup>2</sup>)による評価)、血液学的改善(好中球絶対数、ヘモグロビン値、血小板数)</p> <p>*1 IRCは、投与群及びリンパ球絶対数のデータに関して盲検下でPFS及びORRを評価した。なお、抗腫瘍効果は、2008年のIWCLLガイドライン<sup>45)</sup>に基づき評価した。</p> <p>*2 QOLに関連した疲労の尺度の測定に使用するもので、全13項目の質問に対し各項目を0~4点の5段階で評価する。</p>
解析計画	<p>中間解析はIRC判定に基づくPFSのイベントが117件認められた時点、最終解析はIRC判定に基づくPFSのイベントが176件認められた時点で実施することと計画した*。</p> <p>主要評価項目のPFSは2つの層別ランダム化因子(難治性疾患、17番染色体の短腕欠失[17p欠失]の存在)による層別ログランク検定を用いて比較した。PFSの有意水準は、第一種の過誤確率を両側0.05以下に制御するためにLan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数を用いて決定することとした。認められた両側p値がこの有意水準を下回る場合、PFSに関しオフアツムマブ群に対する本剤群の優越性が検証されることとした。副次評価項目の検定は、主要評価項目のPFSが統計学的に有意である場合に閉手順に基づいて逐次階層法で行うこととした(OS: PFSと同じ解析、ORR: Fisherの直接確率検定、疲労: 反復測定解析、血液学的改善: <math>\chi^2</math>検定、の順)。</p> <p>*本中間解析は優越性の基準を満たしたことから、中間解析の有効性の結果を確認した後、独立データモニタリング委員会の勧告によって最終解析とみなされた。計画時点で最終解析に必要なとされたPFSのイベント数(176件)の83%に相当する146件で実施された。</p>
サブグループ解析	<p>17p欠失を有する患者の部分集団解析*</p> <p>*本試験は17p欠失の有無・プリンアナログ療法及び抗CD20抗体製剤を含む免疫化学療法を併用するレジメンに対する治療抵抗性の有無の2因子にて被験者の層別ランダム化を実施。17p欠失の有無による部分集団解析(PFS、OS、ORR)を評価した。</p>

試験参加期間の中央値は本剤群9.6か月、オファツムマブ群9.2か月であり、投与期間の中央値は本剤群8.6か月、オファツムマブ群5.3か月であった。

主要評価項目：

・ PFS

IRC判定に基づくPFSの解析では、本剤群でオファツムマブ群と比較してPFSの有意な延長を示し、本剤群のオファツムマブ群に対する優越性が検証された(ハザード比0.215、95%CI: 0.146~0.317、 $p < 0.0001$ 、難治性疾患及び17p欠失の存在によって層別化した層別ログランク検定)。Kaplan-Meier推定によるPFSの中央値は、本剤群では推定できず、オファツムマブ群では8.1か月であった。



Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 371, 213-223, 2014.

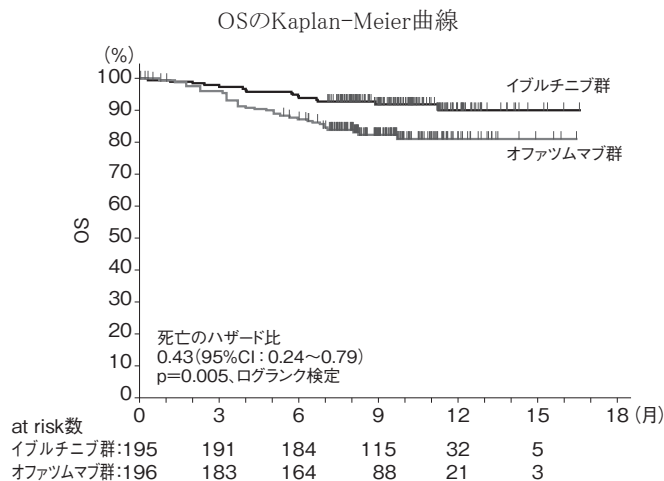
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

有効性評価

副次評価項目：

・ OS

本剤群のOSは、オファツムマブ群に対し、ハザード比0.434(95%CI: 0.238~0.789)、 $p = 0.0049$ (難治性疾患及び17p欠失の存在によって層別化した層別ログランク検定)であった。OSの中央値は両群とも推定できなかった。



Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 371, 213-223, 2014.

Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

・ ORR

IRC判定に基づくORRは、本剤群42.6%、オファツムマブ群4.1%であり、本剤群で有意に高かった( $p < 0.0001$ 、Fisherの直接確率検定)。IRC判定に基づくリンパ球増加症を伴う部分奏効(PRL)を含むORRは、本剤群62.6%、オファツムマブ群4.1%であった。

- ・疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価)：参考情報  
FACIT-Fatigue scaleでは、本剤群、オフアツムマブ群でそれぞれベースライン値(中央値)は35.7[165例]、34.6[152例]であり、4週間後の値(中央値)は37.4[131例]、37.8[114例]であった。両群間に有意差は認められなかった(p=0.8435、反復測定解析)。

- ・血液学的改善

持続的な血液学的改善\*を認めた患者割合[n(%)]

	本剤群 n=195	オフアツムマブ群 n=196
好中球絶対数	52(26.7)	19(9.7)
ヘモグロビン値	42(21.5)	32(16.3)
血小板数	60(30.8)	19(9.7)
いずれかの血液学的改善	101(51.8)	58(29.6)

\* 輸血や成長因子の投与なしに、56日以上にわたり下記の状態が継続してみられた場合を持続的な血液学的改善と定義した。

- ・ベースライン時に好中球絶対数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ の場合は好中球絶対数 $> 1.5 \times 10^9/L$ 、もしくはベースラインから50%以上の増加
- ・ベースライン時にヘモグロビン値 $\leq 11g/dL$ の場合はヘモグロビン値 $> 11g/dL$ 、もしくはベースラインから50%以上の増加
- ・ベースライン時に血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ の場合は血小板数 $> 100 \times 10^9/L$ 、もしくはベースラインから50%以上の増加

サブグループ解析：

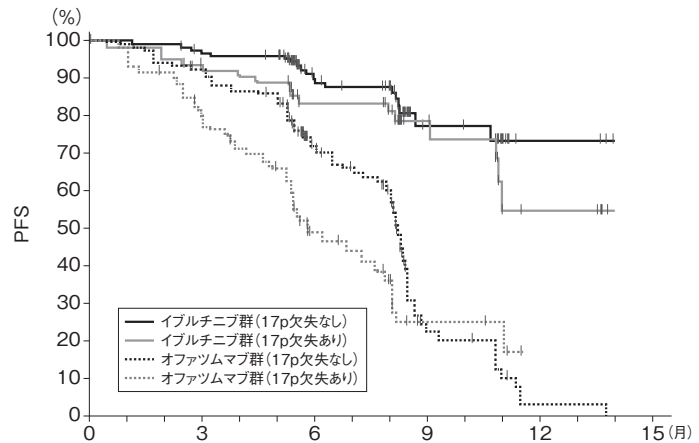
- ・17番染色体の短腕欠失(17p欠失)を有する患者の部分集団解析

本剤群の195例中、17p欠失を有する患者63例(32.3%)について部分集団解析を行った。

その結果、PFSにおいて、17p欠失を有する患者のハザード比は0.247であり、17p欠失を有さない患者のハザード比は0.194であった。OSについては、17p欠失を有する患者のハザード比は0.457であり、17p欠失を有さない患者のハザード比は0.419であった。ORRは、17p欠失を有する患者で47.6%、17p欠失を有さない患者で40.2%であった。

有効性評価

PFSの17p欠失の有無別Kaplan-Meier曲線



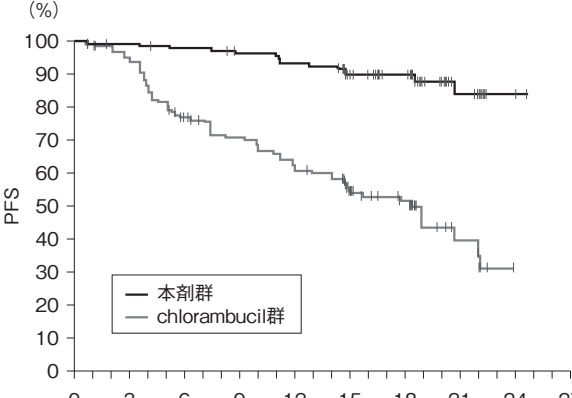
at risk数

イプリチニブ群(17p欠失なし)	132	125	75	21	3	
イプリチニブ群(17p欠失あり)	63	58	41	17	4	
オフアツムマブ群(17p欠失なし)	132	115	63	11	1	0
オフアツムマブ群(17p欠失あり)	64	46	20	4		

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・因果関係が否定できない有害事象*1 本剤群の195例中177例(90.8%)、オフアツムマブ群の191例中162例(84.8%)に発現した。</li> <li>・因果関係が否定できない主な有害事象*1 本剤群では下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)であった。オフアツムマブ群では、疲労37例(19.4%)、下痢22例(11.5%)、悪心22例(11.5%)であった。</li> <li>・因果関係が否定できない死亡を含む重篤な有害事象*2 本剤群では36例に発現し、肺炎8例、発熱4例、肺感染3例などであった。このうち、死亡に至った有害事象は肺炎1例であった。オフアツムマブ群では27例に発現し、肺炎6例、発熱2例などであった。このうち、死亡に至った有害事象は気管支肺炎1例であった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 16.1)  (*1 本剤又はオフアツムマブとの因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」と判断された事象を因果関係が否定できない有害事象とした。)  (*2 本剤又はオフアツムマブとの因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」と判断された事象を因果関係が否定できない死亡を含む重篤な有害事象とした。)</p>
-------	---

### 海外第Ⅲ相試験(未治療のCLL/SLL患者)＜単剤療法、PCYC-1115-CA試験、海外データ＞<sup>5,6)</sup>

試験デザイン	ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	未治療で65歳以上のCLL/SLL患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・65歳以上のCLL/SLL</li> <li>・65歳以上70歳以下の患者については、一次治療としてフルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用による免疫化学療法使用を除外できる下記の併存疾患のうち1つ以上を有する： <ul style="list-style-type: none"> <li>- クレアチニンクリアランス&lt;70mL/min</li> <li>- 血小板数&lt;100,000<math>\mu</math>L又はヘモグロビン値&lt;10g/dL</li> <li>- 臨床的に明らかな自己免疫性血球減少症(自己免疫性溶血性貧血又は免疫性血小板減少症)</li> <li>- ECOG performance statusが<math>\geq</math>1又は2</li> </ul> </li> <li>・ECOG performance statusが<math>\geq</math>0~2</li> </ul>
主な除外基準	17番染色体の短腕欠失(17p欠失)
投与方法	患者を本剤群とchlorambucil <sup>®</sup> 群にランダムに割り付けた[本剤群136例、chlorambucil群133例、ECOG performance status(0-1 vs. 2)及びRai分類(ステージⅡ以下 vs. ステージⅢ-Ⅳ)による層別ランダム化]。本剤は、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで420mgを1日1回経口投与した。chlorambucilは、28日間を1サイクルとして、開始用量0.5mg/kgで各サイクルのDay1及びDay15に経口投与し、最長12サイクルまで投与した。疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められない場合は、0.8mg/kgまで増量可能とした。 注)chlorambucilは国内未承認
主要評価項目	IRC判定に基づくPFS
主な副次評価項目	IRC判定に基づくORR*1、OS、血液学的改善(血小板数、ヘモグロビン値)、疲労(FACIT-Fatigue scale*2)による評価) *1 抗腫瘍効果は2008年のIWCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)ガイドライン <sup>45)</sup> に基づき、IRC及び治験担当医師がそれぞれ評価した。 *2 QOLに関連した疲労の尺度の測定に使用するもので、全13項目の質問に対し各項目を0~4点の5段階で評価する。ベースライン時からスコアが3点以上増加した場合、臨床的に意義のある改善と定義し、その患者割合を評価した。
解析計画	PFSに基づく本剤の治療効果のchlorambucilとの比較には、ECOG performance status及びRai分類によって層別化した層別ログランク検定を用いた。 副次評価項目の検定は、閉手順に基づいて逐次階層法で行うこととした(ORR: ECOG performance status及びRai分類を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel $\chi^2$ 検定、OS: 非層別ログランク検定、無事象生存期間(EFS): PFSと同じ解析、血小板数の持続的改善率: $\chi^2$ 検定、ヘモグロビンの持続的改善率: $\chi^2$ 検定、微小残存病変(MRD)陰性率: Fisherの直接確率検定、疲労: $\chi^2$ 検定、の順)。主要評価項目のPFSが統計学的有意性に到達した場合のみ、副次評価項目の仮説検定を行うこととした。

サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS〔人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性(年齢、性別、人種、地域、CLL/SLL、Rai分類、ECOG performance status、巨大リンパ節腫大、乳酸脱水素酵素[LDH]値、ベースライン時の血球減少、11番染色体の長腕欠失[11q欠失]、血清β<sub>2</sub>ミクログロブリン値)による部分集団解析〕</li> <li>• 血液学的改善(ベースラインで血小板数が100×10<sup>9</sup>/L以下又はヘモグロビン値が11g/dL以下であった患者集団の部分集団解析)</li> </ul>																																	
有効性評価	<p>試験参加期間の中央値(範囲)は本剤群18.4ヵ月(0.1～24.8ヵ月)、chlorambucil群18.4ヵ月(0.1～24.2ヵ月)で、投与期間の中央値は本剤群17.4ヵ月、chlorambucil群7.1ヵ月であった。</p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p>IRC判定に基づくPFSの解析では、本剤群でchlorambucil群と比較して、PFSの有意な延長を示し、本剤群のchlorambucil群に対する優越性が検証された(ハザード比0.161、95%CI: 0.091～0.283、p&lt;0.0001、ECOG performance status及びRai分類によって層別化した層別ログランク検定)。Kaplan-Meier推定によるPFSの中央値は、本剤群では推定できず、chlorambucil群では18.92ヵ月(95%CI: 14.09～21.98ヵ月)であった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳はCLL患者が123例、SLL患者が13例であった。</p> <p style="text-align: center;">PFSのKaplan-Meier曲線</p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27 (月)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群:</td> <td>136</td> <td>133</td> <td>130</td> <td>126</td> <td>122</td> <td>98</td> <td>66</td> <td>21</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>chlorambucil群:</td> <td>133</td> <td>121</td> <td>95</td> <td>85</td> <td>74</td> <td>49</td> <td>34</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27 (月)	本剤群:	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0	chlorambucil群:	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27 (月)																								
本剤群:	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0																								
chlorambucil群:	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0																								

副次評価項目：

• ORR

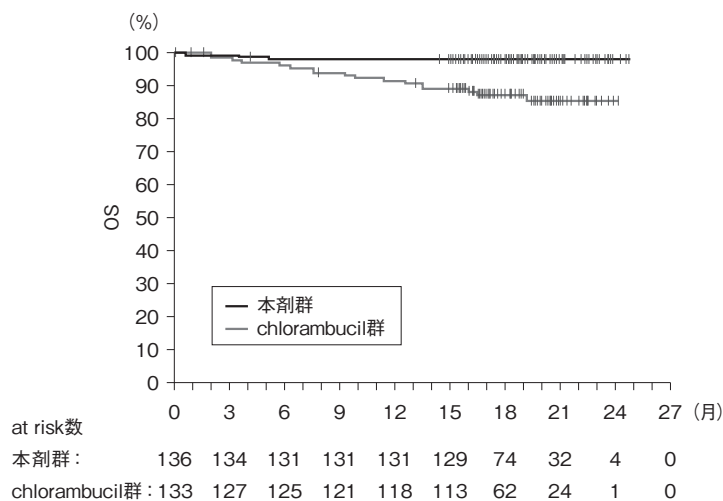
IRC判定に基づくORR(最良総合効果が部分奏効[PR]以上に到達した患者の割合)は、本剤群82.4%(112/136例)、chlorambucil群35.3%(47/133例)であり、本剤群で有意に高かった(p<0.0001、ECOG performance status及びRai分類を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定)。

最良総合効果、n(%)	本剤群 n=136	chlorambucil群 n=133
完全奏効(CR)	5(3.7)	2(1.5)
造血系の回復が不完全なCR(CRi)	1(0.7)	0
nodular PR(nPR)	1(0.7)	0
部分奏効(PR)	105(77.2)	45(33.8)
リンパ球増加症を伴うPR(PRL)	5(3.7)	0
安定(SD)	13(9.6)	61(45.9)

• OS

本剤群のOSは、chlorambucil群に対し、死亡リスクの有意な低下が示された(ハザード比0.163、95%CI: 0.048~0.558、p=0.0010、非層別ログランク検定)。OSの中央値は両群とも推定できなかった。

OSのKaplan-Meier曲線



有効性評価

• 血液学的改善

血小板数の持続的な改善\*1が認められた患者の割合は、chlorambucil群と比較し本剤群で有意に高かった(p=0.0009、 $\chi^2$ 検定)。ヘモグロビン値の持続的な改善\*1が認められた患者の割合は、chlorambucil群と比較し本剤群で有意に高かった(p<0.0001、 $\chi^2$ 検定)。

持続的な血液学的改善を認めた患者割合[n(%)]

	本剤群 n=136	chlorambucil群 n=133	p値*2
血小板数	37(27.2)	15(11.3)	0.0009
ヘモグロビン値	62(45.6)	27(20.3)	<0.0001

\*1 輸血や成長因子の投与なしに、56日以上にわたり下記の状態が継続してみられた場合を持続的な血液学的改善と定義した。

- ベースライン時に血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ の場合は血小板数 $> 100 \times 10^9/L$ 、もしくはベースラインから50%以上の増加
- ベースライン時にヘモグロビン値 $\leq 11g/dL$ の場合はヘモグロビン値 $> 11g/dL$ 、もしくはベースラインから2g/dL以上の増加

\*2  $\chi^2$ 検定でのp値

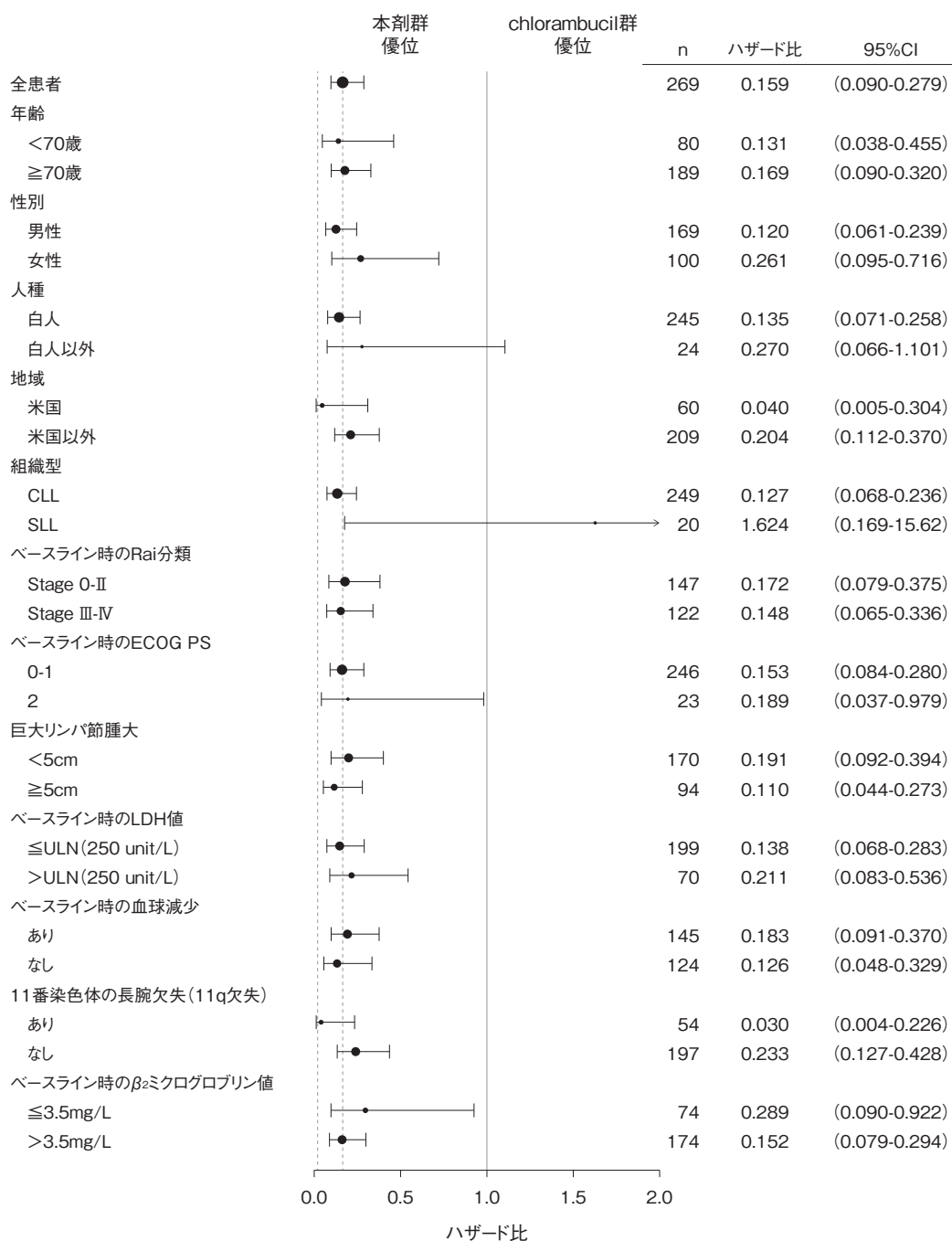
• 疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価)：参考情報

FACIT-Fatigueスコアの改善(3点以上)を認めた患者の割合は、本剤群は61.8%(84/136例)、chlorambucil群53.4%(71/133例)であった。

サブグループ解析:

・PFS

PFSハザード比のForest Plot



PS : performance status、LDH : 乳酸脱水素酵素、ULN : 基準値上限

有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液学的改善 ベースラインで血小板数が<math>100 \times 10^9/L</math>以下又はヘモグロビン値が<math>11g/dL</math>以下であった患者における部分集団では、血小板数の持続的な改善*が認められた患者の割合は、本剤群77.1% (27/35例)、chlorambucil群42.9% (12/28例)、ヘモグロビン値の持続的な改善*が認められた患者の割合は、本剤群84.3% (43/51例)、chlorambucil群45.5% (25/55例)であった。</li> </ul> <p style="text-align: center;">持続的な血液学的改善を認めた患者割合</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤群</th> <th style="text-align: center;">chlorambucil群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインで血小板数<math>\leq 100 \times 10^9/L</math>の患者</td> <td style="text-align: center;">n=35</td> <td style="text-align: center;">n=28</td> </tr> <tr> <td>改善が持続した患者、n(%)</td> <td style="text-align: center;">27(77.1)</td> <td style="text-align: center;">12(42.9)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインでヘモグロビン値<math>\leq 11g/dL</math>の患者</td> <td style="text-align: center;">n=51</td> <td style="text-align: center;">n=55</td> </tr> <tr> <td>改善が持続した患者、n(%)</td> <td style="text-align: center;">43(84.3)</td> <td style="text-align: center;">25(45.5)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>*輸血や成長因子の投与なしに、56日以上にわたり下記の状態が継続してみられた場合を持続的な血液学的改善と定義した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン時に血小板数<math>\leq 100 \times 10^9/L</math>の場合は血小板数<math>&gt; 100 \times 10^9/L</math>、もしくはベースラインから50%以上の増加</li> <li>ベースライン時にヘモグロビン値<math>\leq 11g/dL</math>の場合はヘモグロビン値<math>&gt; 11g/dL</math>、もしくはベースラインから2g/dL以上の増加</li> </ul> </li> </ul>		本剤群	chlorambucil群	ベースラインで血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ の患者	n=35	n=28	改善が持続した患者、n(%)	27(77.1)	12(42.9)	ベースラインでヘモグロビン値 $\leq 11g/dL$ の患者	n=51	n=55	改善が持続した患者、n(%)	43(84.3)	25(45.5)
		本剤群	chlorambucil群													
ベースラインで血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ の患者	n=35	n=28														
改善が持続した患者、n(%)	27(77.1)	12(42.9)														
ベースラインでヘモグロビン値 $\leq 11g/dL$ の患者	n=51	n=55														
改善が持続した患者、n(%)	43(84.3)	25(45.5)														
安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連性がある有害事象 本剤群の135例中114例(84.4%)、chlorambucil群の132例中101例(76.5%)に発現した。</li> <li>関連性がある主な有害事象 本剤群では下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)であった。chlorambucil群では悪心41例(31.1%)、好中球減少症28例(21.2%)、疲労23例(17.4%)であった。</li> <li>関連性がある重篤な有害事象 2例以上に認められた事象は本剤群では肺炎、発熱性好中球減少症が各2例(1.5%)、chlorambucil群では発熱3例(2.3%)であった。</li> <li>関連性がある死亡に至った有害事象 本剤群では認められなかった。chlorambucil群では中毒性肝炎の1例であった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 17.1) (本剤又はchlorambucilとの因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>															

海外第Ⅲ相試験(未治療のCLL/SLL患者)＜併用療法、54179060CLL3011試験、海外データ＞<sup>8)</sup>

試験デザイン	ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	未治療のCLL/SLL患者211例 [本剤及びベネトクラス併用療法(Ibr+Ven群)106例、オビヌツズマブ及びchlorambucil <sup>(註)</sup> 併用療法(Obi+Clb群):105例] 注)オビヌツズマブの「CD20陽性の濾胞性リンパ腫」「CD20陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」以外に対する効能又は効果は国内未承認、chlorambucilは国内未承認
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>2008年のIWCLLガイドライン<sup>(45)</sup>に基づき治療が必要であると診断された活動性のCLL/SLL</li> <li>65歳以上、又は18～64歳でCIRSスコアが6超もしくはCrClが<math>70mL/min</math>未満</li> <li>最長径が1.5cmを超える測定可能なリンパ節病変を有する</li> <li>ECOG performance statusが0～2</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>17番染色体の短腕欠失(17p欠失)又はTumor protein(TP)53変異を有する</li> <li>中枢神経系病変又はリクター転換の疑いがある</li> </ul>

投与方法	<p>対象患者をIbr+Ven群とObi+Clb群に1:1の比でランダムに割り付けた*1。 Ibr+Ven群では1サイクルを28日間(4週間)として、最初に本剤単剤を導入期として3サイクル投与し、その後本剤とベネトクラスを12サイクル(サイクル4~15まで*2)投与した。本剤は420mgを1日1回経口投与した。ベネトクラスは用量漸増期としてサイクル4の1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、サイクル5の1週目に400mg、その後は400mgを1日1回経口投与した。(治療スケジュールはP16参照) Obi+Clb群では1サイクルを28日間(4週間)として、オビヌツズマブとchlorambucilを6サイクル投与した。オビヌツズマブは1000mgをサイクル1の1*3、8、15日目及びサイクル2~6の1日目に点滴静注し、chlorambucilは0.5mg/kgをサイクル1~6の1、15日目に1日1回経口投与した。 *1 ランダム化の層別因子は、IGHV変異状態(変異あり、変異なし、不明)及び11q欠失の有無(欠失あり、欠失なし)とした。 *2 疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り *3 1日目及び2日目に100mgと900mgに分割して投与可能とした。</p>
主要評価項目	2008年のIWCLLガイドラインの改変IWCLL規準を用いたIRC判定に基づくPFS
副次評価項目	<p>MRD陰性率*1、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくORR*2、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくCR/CRi率*2、IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくDOR*2、OS、次治療開始までの期間(TTNT)、血液学的改善(血小板数、ヘモグロビン値)、腫瘍崩壊症候群のリスク低下*3、FACIT-Fatigueスコア改善までの期間*4</p> <p>*1 MRD陰性[閾値<math>10^{-4}</math>、骨髄又は末梢血中の白血球10,000個当たりCLL細胞が1個未満]を達成した患者の割合 *2 2008年のIWCLLガイドラインの改変IWCLL規準に基づき、IRC又は治験責任医師がそれぞれ評価した。 *3 ベースライン時に腫瘍崩壊症候群高リスクであった患者のうち、3サイクルの本剤単剤導入期後に腫瘍崩壊症候群中間リスク又は低リスクに低下した患者の割合 *4 FACIT-Fatigueスコア改善は、0~52点のスコア評価で3点以上の増加と定義</p>
解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、intent-to-treat (ITT)集団(ランダムに割り付けられたすべての患者)とした。 約200例(Ibr+Ven群100例、Obi+Clb群100例)を登録し、71件のPFSイベントを観察することを計画した。主要解析は71件のPFSイベントが発現した後に実施した。対象患者数は主要評価項目であるPFSについて、Ibr+Ven群をObi+Clb群と比較したハザード比(HR)0.5を検出することを目的とし、両側有意水準0.05、検出力80%で設計された。中間解析を事前に規定せず、試験終了は、最後の患者のランダム化時点から約5年後又は患者の50%が死亡した時点のいずれか早い時点と定義した。 主要解析から18ヵ月延長したフォローアップ時の解析も実施した。 主要評価項目のPFSは、Kaplan-Meier法を用いて各投与群のPFSの分布を推定し、投与群ごとのPFSに基づく治療効果をIGHV変異状態(変異あり、変異なし、不明)及び11q欠失の有無(欠失あり、欠失なし)を層別因子として、層別ログランク検定で比較した。有意水準は両側0.05とした。相対的なハザード比及びその95%CIは層別Cox回帰モデルを用いて算出した。 感度分析として、IRC判定に基づくPFSの主要解析と同様に、治験責任医師判定に基づくPFSを推定した。 副次評価項目は、主要評価項目のPFSが統計学的に有意である場合に、以下の順で閉手順に基づき有意水準両側0.05にて行うこととした(骨髄のMRD陰性率:層別Cochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定、CR/CRi率:MRD陰性率と同じ解析、ORR:MRD陰性率と同じ解析、OS:PFSと同じ解析、血小板の持続的な血液学的改善:MRD陰性率と同じ解析、ヘモグロビンの持続的な血液学的改善:MRD陰性率と同じ解析、FACIT-Fatigueスコアの改善までの期間:PFSと同じ解析、の順)。治験責任医師判定の結果の解析は、IRC判定と同じ解析方法を用いた。末梢血のMRD陰性率は骨髄のMRD陰性率と同様に補足的に解析を実施した。 DORはKaplan-Meier法を用いて記述統計量を算出し、投与群間で比較しなかった。TTNTはPFSと同じ方法で解析し、腫瘍崩壊症候群のリスク低下は記述的に要約した。 主要解析時のデータカットオフを2021年2月26日、18ヵ月フォローアップ解析時のデータカットオフを2022年8月25日とした。</p>
サブグループ解析	<p>人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性[年齢、性別、人種、診断、Rai分類(CLLのみ)、Binet分類(CLLのみ)、ECOG performance status、CIRSスコア、巨大リンパ節腫大、IGHV変異状態、ハイリスク患者、11q欠失、乳酸脱水素酵素(LDH)、血球減少、血清<math>\beta_2</math>ミクログロブリン値]によるPFSの解析を行うことを事前に規定し、各サブグループでのPFSは、非層別ログランク検定を用いて比較した。各投与群のPFSの中央値及び95%CI並びにハザード比及び95%CIは非層別Cox回帰モデルによって推定した。</p>

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)における投与期間の中央値(範囲)はIbr+Ven群13.8ヵ月(0.7~19.5ヵ月)、Obi+Clb群5.13ヵ月(1.8~7.9ヵ月)であり、各試験薬の投与期間の中央値(範囲)は、Ibr+Ven群では本剤13.8ヵ月(0.7~14.7ヵ月)、ベネトクラクス11.04ヵ月(0.9~11.8ヵ月)、Obi+Clb群ではオビヌツズマブ4.67ヵ月(0~7.5ヵ月)、chlorambucil 5.09ヵ月(0~7.9ヵ月)であった。主要解析以降の投与期間に変化はなかった。

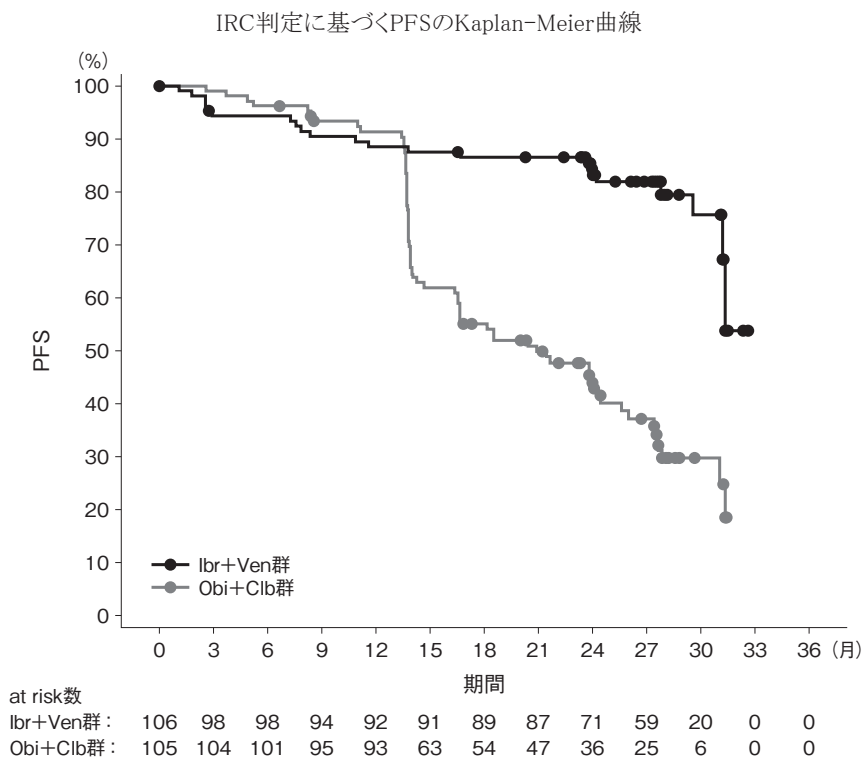
主要評価項目:

- IRC判定に基づくPFS

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時のIRC判定に基づくPFSの中央値は、Ibr+Ven群未到達(95%CI: 31.24ヵ月~NE)、Obi+Clb群20.96ヵ月(95%CI: 16.59~24.67ヵ月)であり、Obi+Clb群に対するIbr+Ven群の優越性が検証された[ハザード比0.216、95%CI: 0.131~0.357、 $p < 0.0001$ 、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別ログランク検定、有意水準0.05(両側)]。

有効性評価



感度分析(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時の治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、Ibr+Ven群未到達(95%CI: NE~NE)、Obi+Clb群21.91ヵ月(95%CI: 16.92~31.08ヵ月)であった(ハザード比0.207、95%CI: 0.120~0.357、 $p < 0.0001$ 、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別ログランク検定、名目上のp値)。

18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)

18ヵ月フォローアップ解析時のIRC判定に基づくPFSの中央値は、Ibr+Ven群未到達(95%CI: NE~NE)、Obi+Clb群21.68ヵ月(95%CI: 16.69~26.05ヵ月)であった(ハザード比0.214、95%CI: 0.138~0.334、 $p < 0.0001$ 、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別ログランク検定、名目上のp値)。

副次評価項目：

- MRD陰性率

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

次世代シーケンシング(NGS)で評価した骨髄のMRD陰性率はIbr+Ven群55.7%(59/106例)、Obi+Clb群21.0%(22/105例)であり、統計学的有意差が認められた[p<0.0001、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、有意水準0.05(両側)]。末梢血のMRD陰性率はIbr+Ven群59.4%(63/106例)、Obi+Clb群40.0%(42/105例)であった(p=0.0055、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、名目上のp値、補足的解析結果)。

次世代シーケンシング(NGS)の評価に基づくMRD陰性率\*1

	Ibr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)
骨髄MRD陰性率、n(%) [95%CI]*2	59(55.7) [46.2~65.1]	22(21.0) [13.2~28.7]
率比(95%CI) p値*3	2.65(1.75~3.99) <0.0001	
末梢血MRD陰性率、n(%) [95%CI]*2	63(59.4) [50.1~68.8]	42(40.0) [30.6~49.4]
率比(95%CI) p値*4	1.48(1.10~1.98) 0.0055	

\*1 MRD陰性[閾値 $10^{-4}$ 、骨髄又は末梢血中の白血球10,000個当たりCLL細胞が1個未満]を達成した患者の割合

\*2 二項分布の正規近似に基づき推定

\*3 IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、有意水準0.05(両側)

\*4 IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、名目上のp値、補足的解析結果

18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)

18ヵ月フォローアップ解析時の末梢血のMRD陰性率は、Ibr+Ven群48.1%(51/106例)、Obi+Clb群6.7%(7/105例)であった(p<0.0001、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、名目上のp値)。

有効性評価

- IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくCR/CRi率

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時のIRC判定に基づくCR/CRi率は、Ibr+Ven群38.7%(95%CI: 29.4~48.0%)、Obi+Clb群11.4%(95%CI: 5.3~17.5%)であり、統計学的有意差が認められた[p<0.0001、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、有意水準0.05(両側)]。治験責任医師判定に基づくCR/CRi率は、Ibr+Ven群45.3%(95%CI: 35.8~54.8%)、Obi+Clb群13.3%(95%CI: 6.8~19.8%)であり、統計学的有意差が認められた[p<0.0001、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、有意水準0.05(両側)]。

完全奏効/骨髄回復が不完全な完全奏効(CR/CRi)率

	Ibr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)
IRC判定に基づくCR/CRi率、n(%) [95%CI]*1	41(38.7) [29.4~48.0]	12(11.4) [5.3~17.5]
率比(95%CI) p値*2	3.43(1.91~6.15) <0.0001	
治験責任医師判定に基づくCR/CRi率、n(%) [95%CI]*1	48(45.3) [35.8~54.8]	14(13.3) [6.8~19.8]
率比(95%CI) p値*2	3.42(2.01~5.82) <0.0001	

\*1 二項分布の正規近似に基づき推定

\*2 IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、有意水準0.05(両側)

18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)

18ヵ月フォローアップ解析時のIRC判定に基づくCR/CRi率は、Ibr+Ven群42.5%、Obi+Clb群12.4%、治験責任医師判定に基づくCR/CRi率は、Ibr+Ven群51.9%、Obi+Clb群14.3%であった(p<0.0001、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定、名目上のp値)。

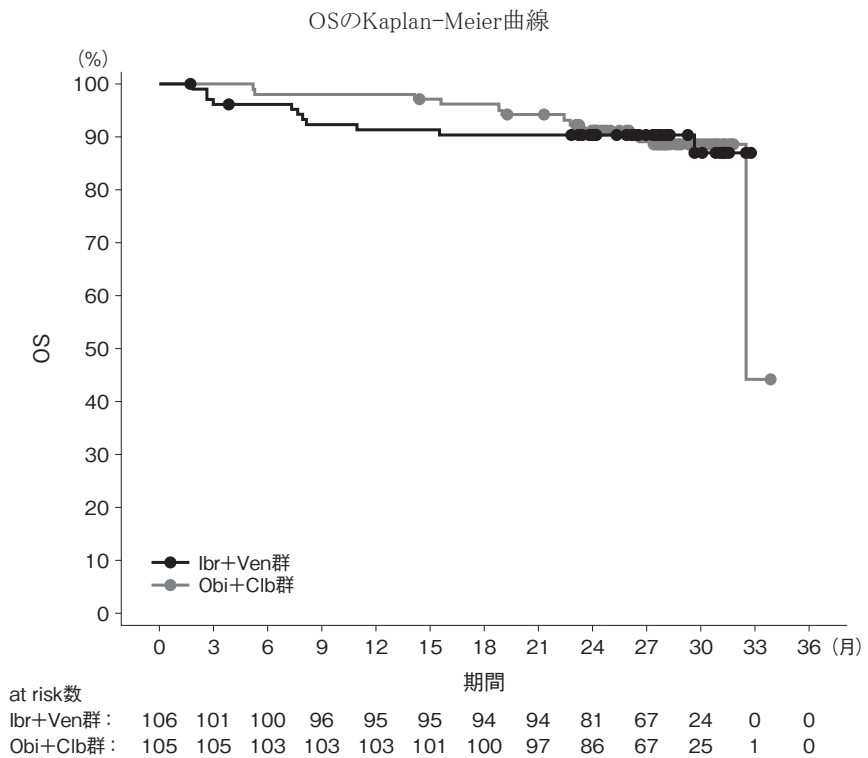
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくORR  <u>主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)</u>            主要解析時のIRC判定に基づくORRは、Ibr+Ven群86.8%(95%CI:80.3~93.2%)、Obi+Clb群84.8%(95%CI:77.9~91.6%)であり、統計学的有意差は認められなかった[p=0.6991、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定、有意水準0.05(両側)]。治験責任医師判定に基づくORRは、Ibr+Ven群92.5%(95%CI:87.4~97.5%)、Obi+Clb群87.6%(95%CI:81.3~93.9%)であり、統計学的有意差は認められなかった[p=0.2585、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定、有意水準0.05(両側)]。統計学的有意差が認められなかったことから、閉手順の検定が終了した。</li> </ul>		
	ORR		
		Ibr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)
	IRC判定に基づく最良総合効果、n(%)		
	完全奏効(CR)	38(35.8)	12(11.4)
	骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)	3(2.8)	0
	結節性部分奏効(nPR)	4(3.8)	3(2.9)
	部分奏効(PR)	47(44.3)	74(70.5)
	安定(SD)	8(7.5)	13(12.4)
	進行(PD)	2(1.9)	2(1.9)
推定不能(NE)	4(3.8)	1(1.0)	
IRC判定に基づくORR(CR+CRi+nPR+PR)、n(%)	92(86.8)	89(84.8)	
率比(95%CI)	1.02(0.92~1.14)		
p値*	0.6991		
治験責任医師判定に基づく最良総合効果、n(%)			
完全奏効(CR)	38(35.8)	14(13.3)	
骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)	10(9.4)	0	
結節性部分奏効(nPR)	2(1.9)	4(3.8)	
部分奏効(PR)	48(45.3)	74(70.5)	
リンパ球増加症を伴う部分奏効(PRL)	1(0.9)	0	
安定(SD)	2(1.9)	10(9.5)	
進行(PD)	1(0.9)	2(1.9)	
推定不能(NE)	4(3.8)	1(1.0)	
治験責任医師判定に基づくORR(CR+CRi+nPR+PR)、n(%)	98(92.5)	92(87.6)	
率比(95%CI)	1.05(0.96~1.15)		
p値*	0.2585		
<p>*IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定、有意水準0.05(両側)</p> <p><u>18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)</u>            18ヵ月フォローアップ解析時のIRC判定に基づくORRは、Ibr+Ven群86.8%(95%CI:80.3~93.2%)、Obi+Clb群84.8%(95%CI:77.9~91.6%)であった(p=0.6991、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定、名目上のp値)。治験責任医師判定に基づくORRは、Ibr+Ven群92.5%(95%CI:87.4~97.5%)、Obi+Clb群87.6%(95%CI:81.3~93.9%)であった(p=0.2585、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定、名目上のp値)。</p>			

有効性評価

• OS

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時のOSの中央値は、lbr+Ven群未到達、Obi+Clb群32.49ヵ月(95%CI: 32.49ヵ月~NE)であった(ハザード比1.048、95%CI: 0.454~2.419、p=0.9121、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別ログランク検定、名目上のp値)。



18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)

18ヵ月フォローアップ解析時のOSの中央値はいずれの投与群も未到達であり、死亡した患者割合は、lbr+Ven群14.2%(15/106例)、Obi+Clb群28.6%(30/105例)であった(p=0.0205、IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別ログランク検定、名目上のp値)。

• 血液学的改善

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時に血小板数又はヘモグロビン値の持続的な改善<sup>\*1</sup>が認められた患者は、以下のとおりであった。

持続的な血液学的改善が認められた患者

	lbr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)	p値 <sup>*2</sup>
持続的な改善が認められた患者、n(%)			
血小板数	26(24.5)	31(29.5)	0.4346
ヘモグロビン値	47(44.3)	53(50.5)	0.3854

18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)

18ヵ月フォローアップ解析時に血小板数又はヘモグロビン値の持続的な改善\*1が認められた患者は、以下のとおりであった。

持続的な血液学的改善が認められた患者

	Ibr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)
持続的な改善が認められた患者、n(%)		
血小板数	34(32.1)	34(32.4)
ヘモグロビン値	56(52.8)	54(51.4)

\*1 輸血や成長因子の投与なしに、56日以上にわたり下記の状態が継続してみられた場合を持続的な血液学的改善と定義した。

- ・血小板数がベースラインから50%以上増加
- ・ヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上増加

\*2 IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定での名目上のp値

- ・FACIT-Fatigueスコアの改善までの期間

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時のFACIT-Fatigueスコアの改善(3点以上の増加)までの期間は、以下のとおりであった。

FACIT-Fatigueスコアの改善までの期間

	Ibr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)
FACIT-Fatigueスコアの改善、n	61	73
FACIT-Fatigueスコアの改善までの期間、月		
中央値(95%CI)	5.59(3.81~11.20)	3.75(2.20~5.75)
範囲	0.0+~32.4+	0.0+~31.5+
ハザード比(95%CI)*3	1.369(0.959~1.954)	
p値*4	0.0776	

+ : 打ち切り例

\*3 IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別Cox回帰モデルに基づき算出

\*4 IGHV変異状態及び11q欠失の有無によって層別化した層別ログランク検定での名目上のp値

- ・IRC判定並びに治験責任医師判定に基づくDOR

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

主要解析時のIRC判定及び治験責任医師判定に基づくDORは、以下のとおりであった。

奏効持続期間(DOR)

	Ibr+Ven群 (n=106)	Obi+Clb群 (n=105)
IRC判定に基づく奏効(PR以上)、n	92	89
奏効持続期間(DOR)、月		
中央値(95%CI)	28.85(28.68~NE)	21.13(15.93~25.10)
範囲	8.0~30.0+	3.7+~28.7+
治験責任医師判定に基づく奏効(PR以上)、n	98	92
奏効持続期間(DOR)、月		
中央値(95%CI)	未到達(NE~NE)	21.45(15.70~28.45)
範囲	2.7~30.0+	2.5~29.0+

+ : 打ち切り例

18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)

18ヵ月フォローアップ解析時のIRC判定に基づくDORの中央値は、Ibr+Ven群未到達(95%CI: NE~NE)、Obi+Clb群21.19ヵ月(95%CI: 17.71~28.58ヵ月)であった。

有効性評価

- 腫瘍崩壊症候群のリスク低下  
主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)  
 本剤単剤導入期後の腫瘍崩壊症候群のリスクの変化は、以下のとおりであった。

腫瘍崩壊症候群のリスク\*変化

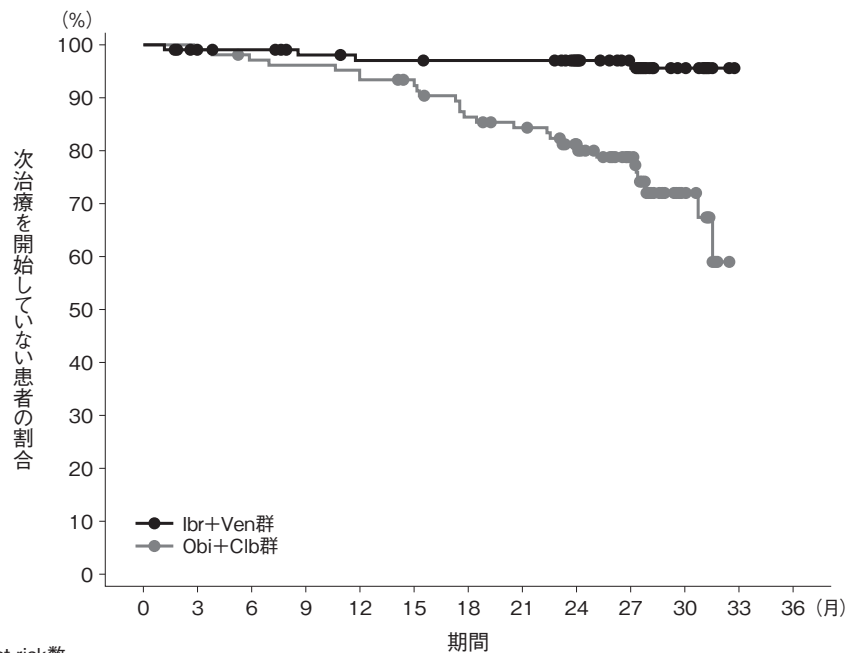
	Ibr+Ven群 (n=106)
ベースライン時に腫瘍崩壊症候群高リスクの患者、N(%)	26(24.5)
本剤単剤導入期後のリスク変化、n/N(%)	
中間リスク又は低リスクに低下	22/26(84.6)
高リスク維持	2/26(7.7)
欠測	2/26(7.7)

\*腫瘍崩壊症候群のリスク分類は、リンパ節及びリンパ球絶対数(ALC)で評価する腫瘍量に基づき分類した。  
 ・低リスク:リンパ節が5cm未満かつALCが $25 \times 10^9/L$ 未満  
 ・中間リスク:いずれかのリンパ節が5~10cm未満又はALCが $25 \times 10^9/L$ 以上  
 ・高リスク:いずれかのリンパ節が10cm以上、又はいずれかのリンパ節が5cm以上かつALCが $25 \times 10^9/L$ 以上

- TTNT  
主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)  
 主要解析時のTTNTの中央値は、両群ともに推定できなかった(ハザード比0.143、95%CI: 0.050~0.410)。次治療を受けた患者の割合は、Ibr+Ven群3.8%(4/106例)、Obi+Clb群25.7%(27/105例)であった。

有効性評価

TTNTのKaplan-Meier曲線



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Ibr+Ven群	106	100	99	95	93	93	92	92	79	65	24	0
Obi+Clb群	105	104	101	100	97	94	87	83	72	53	18	0

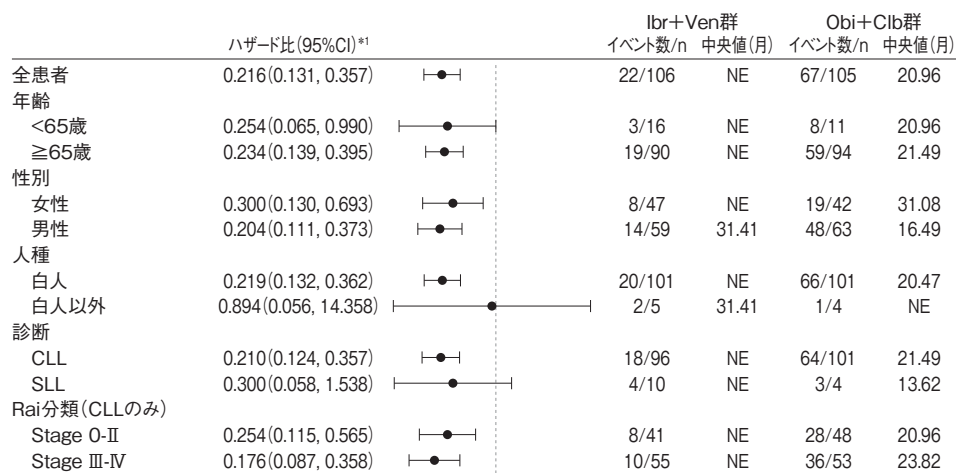
- 18ヵ月フォローアップ解析時(2022年8月25日データカットオフ)  
 18ヵ月フォローアップ解析時のTTNTの中央値は、両群ともに推定できず、次治療を受けた患者の割合は、Ibr+Ven群7.5%(8/106例)、Obi+Clb群39.0%(41/105例)であった。

サブグループ解析:

・PFS

主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)

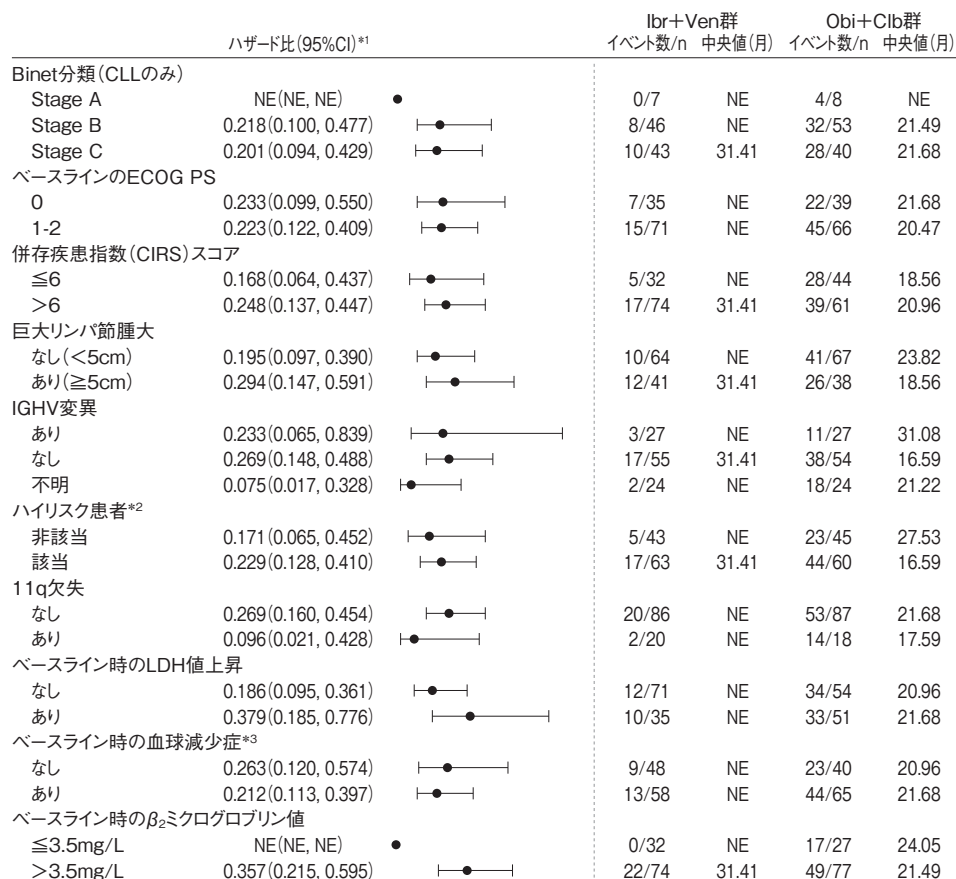
PFSハザード比のForest Plot(IRC判定)



0.1 1 10  
ハザード比(95%CI)

lbr+Ven群優位 ← → Obi+Clb群優位

有効性評価



0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0  
ハザード比(95%CI)

lbr+Ven群優位 ← → Obi+Clb群優位

\*1 非層別Cox回帰モデルによって推定

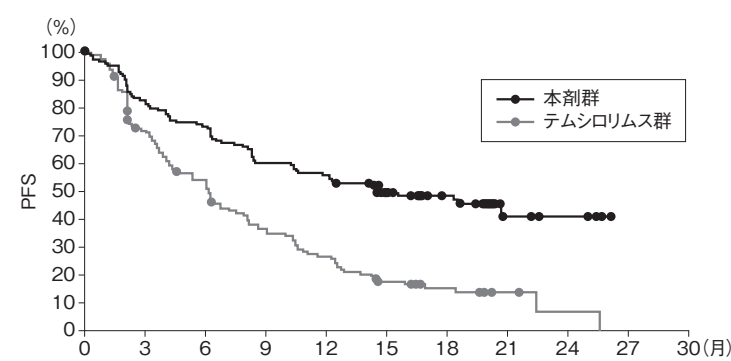
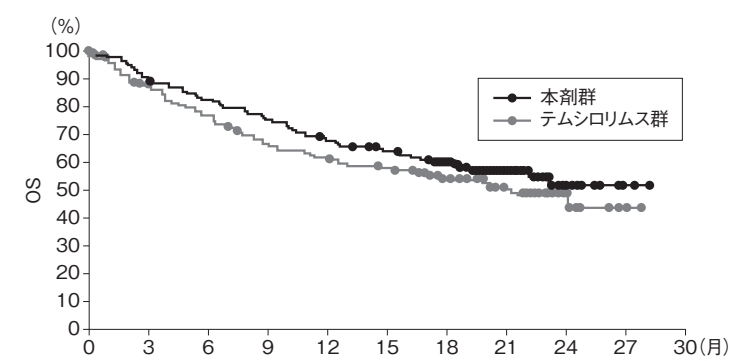
\*2 ベースライン時にTP53変異、11q欠失あり、又はIGHV変異なしの患者

\*3 ヘモグロビン値≤110g/L、血小板数≤100×10<sup>9</sup>/L、又は好中球数(絶対数)≤1.5×10<sup>9</sup>/L

安全性評価	<p><u>主要解析時(2021年2月26日データカットオフ)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 Ibr+Ven群では、いずれかの試験薬と関連性がある有害事象が106例中89例(84.0%)に認められた。本剤と関連性がある有害事象は106例中83例(78.3%)に発現し、主な事象は下痢39例(36.8%)、好中球減少症22例(20.8%)などであった。ベネトクラクスと関連性がある有害事象は106例中72例(67.9%)に発現し、主な事象は、好中球減少症31例(29.2%)、下痢25例(23.6%)などであった。 Obi+Clb群では、いずれかの試験薬と関連性がある有害事象が105例中97例(92.4%)に認められ、主な事象は、好中球減少症52例(49.5%)、注入に伴う反応31例(29.5%)、悪心、血小板減少症各23例(21.9%)などであった。</li> <li>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、Ibr+Ven群で106例中49例(46.2%)、Obi+Clb群で105例中29例(27.6%)に認められた。主な事象は、Ibr+Ven群で心房細動7例(6.6%)、肺炎6例(5.7%)、Obi+Clb群で肺炎6例(5.7%)などであった。 いずれかの試験薬と関連性がある重篤な有害事象は、Ibr+Ven群で106例中26例(24.5%)、Obi+Clb群で105例中20例(19.0%)に認められた。主な事象は、Ibr+Ven群で心房細動7例(6.6%)、心不全、肺炎、貧血、下痢各3例(2.8%)、Obi+Clb群で肺炎5例(4.8%)、腫瘍崩壊症候群、注入に伴う反応各3例(2.9%)などであった。</li> <li>・投与中止に至った有害事象 Ibr+Ven群では、本剤又はベネトクラクスの投与中止に至った有害事象が106例中22例(20.8%)に認められた。本剤の投与中止に至った有害事象は106例中21例(19.8%)に発現し、3例以上に発現した事象は、心不全5例(4.7%)、下痢3例(2.8%)であった。ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は106例中12例(11.3%)に発現し、3例以上に発現した事象は下痢4例(3.8%)であった。 Obi+Clb群では、オビヌツズマブ又はchlorambucilの投与中止に至った有害事象は105例中8例(7.6%)に認められた。オビヌツズマブの投与中止に至った有害事象は105例中4例(3.8%)に、chlorambucilの投与中止に至った有害事象は105例中6例(5.7%)に発現した。主な事象は好中球減少症2例(1.9%)などであった。</li> <li>・死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は、Ibr+Ven群で106例中7例(6.6%)、Obi+Clb群で105例中2例(1.9%)に認められた。 Ibr+Ven群で死亡に至った有害事象を発現した7例のうち4例は、本剤単剤導入期に発現し、この4例のうち3例(心停止、肺炎及び悪性新生物、各1例)は試験薬と関連性なしと判断された。残り1例は、3件の死亡に至った有害事象(心不全、肺炎及び洞結節機能不全)を発現し、これらの事象はいずれも本剤と関連性ありと判断された。本剤とベネトクラクスの併用投与中に死亡に至った有害事象は3例(突然死2例、虚血性脳卒中1例)で、いずれも試験薬と関連性なしと判断された。 Obi+Clb群で死亡に至った有害事象を発現した2例のうち1例(肺炎)は、オビヌツズマブ及びchlorambucilと関連性ありと判断され、残り1例(胆汁うっ滞)は試験薬と関連性なしと判断された。</li> </ul> <p>(MedDRA ver. 23.0) (試験薬との因果関係は「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	---

### 海外第Ⅲ相試験(再発又は難治性のMCL患者)＜PCI-32765MCL3001試験、海外データ＞<sup>19,20)</sup>

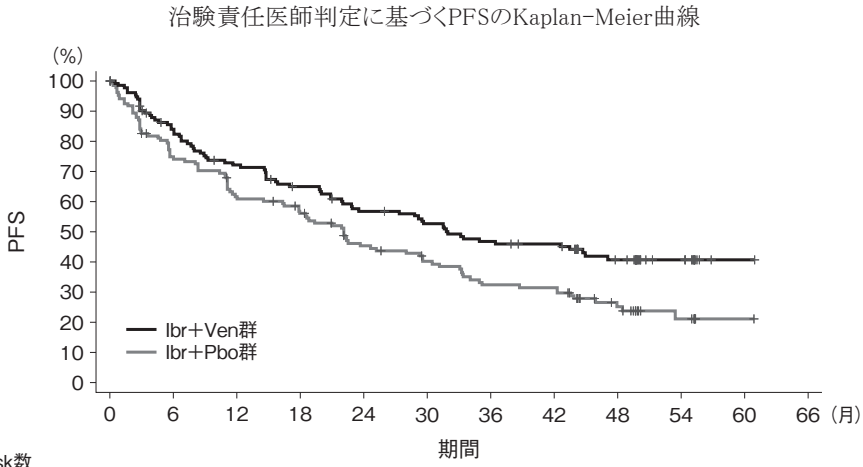
試験デザイン	ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	再発又は難治性のMCL患者280例(本剤群139例、テムシロリムス群141例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中央病理診断によりMCLと確定診断</li> <li>・1レジメン以上のリツキシマブ併用の化学療法の治療歴を有する</li> <li>・測定可能病変を有する</li> <li>・ECOG performance status 0～1</li> </ul>
投与方法	<p>本剤は、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで560mgを1日1回経口投与した。テムシロリムス<sup>注)</sup>は、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで、21日間を1サイクルとして、最初のサイクルは175mg、以降は75mgの用量でDay 1、8、15に静脈内投与した。なお、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、テムシロリムス群の患者でIRCにより疾患進行が認められた場合、本剤へのクロスオーバーを可能とした。</p> <p>注)本邦におけるテムシロリムスの効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、用法及び用量は「通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。</p>
主要評価項目	IRC判定に基づくPFS
主な副次評価項目	<p>ORR*、OS *ORRはIWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」<sup>46)</sup>に基づき、IRCが評価した。</p>

<p>解析計画</p>	<p>PFSに基づく本剤の治療効果のテムシロリムスとの比較には、MCL国際予後指標(MIPI)簡略版及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定を用いた。 副次評価項目の検定は、閉手順に基づいて逐次階層法で行うこととした(ORR: MIPI簡略版及び前レジメン数を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、OS: PFSと同じ解析方法、後治療までの期間: PFSと同じ解析方法、Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma(FACT-Lym)のLymサブスケールにおける患者報告アウトカムが増悪するまでの期間: Kaplan-Meier法を用いて推定、の順)。主要評価項目のPFSが統計学的有意性に到達した場合のみ、副次評価項目の仮説検定を行うこととした。 ランダム化された日から1年時点のOS率を推定した。</p>																																																																								
<p>有効性評価</p>	<p>試験参加期間の中央値は本剤群が20.44か月、テムシロリムス群が19.65か月であり、投与期間の中央値は本剤群が14.39か月、テムシロリムス群が3.02か月であった。</p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p>IRC判定によるPFSの中央値は、本剤群で14.6か月(95%CI: 10.4か月~NE)、テムシロリムス群で6.2か月(95%CI: 4.2~7.9か月)であり、本剤群で有意な延長が検証された[ハザード比0.43(95%CI: 0.32~0.58)、<math>p &lt; 0.0001</math>(MCL国際予後指標(MIPI)簡略版及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定)、2015年4月22日データカットオフ]。</p> <p style="text-align: center;">PFSのKaplan-Meier曲線</p>  <table border="1" data-bbox="462 1120 1292 1198"> <tr> <td>at risk数</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>本剤群:</td> <td>139</td> <td>114</td> <td>101</td> <td>83</td> <td>77</td> <td>45</td> <td>34</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>テムシロリムス群:</td> <td>141</td> <td>93</td> <td>69</td> <td>45</td> <td>33</td> <td>19</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> </ul> <p>IRC判定に基づくORRは、本剤群72%、テムシロリムス群40%であり、本剤群で有意に高かった(<math>p &lt; 0.0001</math>、MIPI簡略版及び前治療レジメン数によって層別化した層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。CRは、本剤群26例(19%)、テムシロリムス群2例(1%)に認められた(オッズ比3.98、95%CI: 2.38~6.65)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> <p>本剤群の59例(42%)、テムシロリムス群の63例(45%)が死亡した。OSの中央値は、本剤群では推定できず、テムシロリムス群では21.3か月であった(ハザード比0.76、95%CI: 0.53~1.09、<math>p = 0.1324</math>、MIPI簡略版及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定)。1年OS率は本剤群68%、テムシロリムス群61%と推定された。</p> <p style="text-align: center;">OSのKaplan-Meier曲線</p>  <table border="1" data-bbox="462 1971 1292 2038"> <tr> <td>at risk数</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>本剤群:</td> <td>139</td> <td>125</td> <td>113</td> <td>103</td> <td>92</td> <td>84</td> <td>64</td> <td>35</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>テムシロリムス群:</td> <td>141</td> <td>116</td> <td>100</td> <td>85</td> <td>78</td> <td>71</td> <td>48</td> <td>25</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>	at risk数												本剤群:	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0	テムシロリムス群:	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0	at risk数												本剤群:	139	125	113	103	92	84	64	35	14	2	0	テムシロリムス群:	141	116	100	85	78	71	48	25	10	2	0
at risk数																																																																									
本剤群:	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0																																																														
テムシロリムス群:	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0																																																														
at risk数																																																																									
本剤群:	139	125	113	103	92	84	64	35	14	2	0																																																														
テムシロリムス群:	141	116	100	85	78	71	48	25	10	2	0																																																														

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 本剤群の139例中115例(82.7%)、テムシロリムス群の139例中133例(95.7%)に発現した。</li> <li>・関連性がある主な有害事象 本剤群では下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)であった。テムシロリムス群では、血小板減少症72例(51.8%)、貧血43例(30.9%)、好中球減少症33例(23.7%)であった。</li> <li>・関連性がある死亡を含む重篤な有害事象 本剤群では29例(20.9%)に発現し、肺炎8例(5.8%)、心房細動4例(2.9%)、下気道感染、敗血症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、胸水、処置後出血が各2例(1.4%)などであった。このうち、死亡に至った有害事象は、肺塞栓症、脾破裂、移行上皮癌、敗血症が各1例であった。 テムシロリムス群では53例(38.1%)に発現し、肺炎6例(4.3%)、貧血5例(3.6%)、敗血症、下痢、発熱が各4例(2.9%)などであった。このうち、死亡に至った有害事象は、肺炎、急性心不全、敗血症、呼吸不全が各1例であった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 17.1) (本剤又はテムシロリムスとの因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	--

### 海外第Ⅲ相試験(再発又は難治性のMCL患者)＜併用療法、PCYC-1143-CA試験ランダム化パート、海外データ＞<sup>22)</sup>

試験デザイン	ランダム化多施設共同二重盲検試験
対象	再発又は難治性のMCL患者267例 [本剤及びベネトクラクス併用療法(Ibr+Ven群)：134例、本剤及びプラセボ併用療法(Ibr+Pbo群)：133例]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・中央病理診断によりMCLと確定診断</li> <li>・リツキシマブ/抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する</li> <li>・最長径が2.0cm以上の測定可能病変を有する</li> <li>・ECOG performance status 2以下</li> <li>・直近の治療レジメンで奏効(PR以上)が認められなかった、又は疾患進行が認められた患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中枢神経系リンパ腫の既往又は現在有している患者</li> <li>・本剤又は他のBTK阻害剤、並びにベネトクラクス又は他のBCL-2阻害剤による治療歴のある患者</li> <li>・化学療法、放射線療法、低分子薬及び治験を含む抗がん治療、及び/又はモノクローナル抗体製剤を、試験薬投与開始前21日以内又は半減期の少なくとも5倍の期間(いずれか短い方)に受けた患者</li> </ul>
投与方法	<p>対象患者をIbr+Ven群とIbr+Pbo群に1:1の比でランダムに割り付けた*。</p> <p>本剤は、疾患進行(PD)、耐容不能な毒性の発現又は同意撤回が認められるまで560mgを1日1回経口投与した。</p> <p>ベネトクラクスは用量漸増期として1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、5週目に400mgを、その後は維持期として400mgを1日1回経口投与した。ベネトクラクス又はプラセボの投与期間は、最大104週間とした。</p> <p>(治療スケジュールはP18参照)</p> <p>*ランダム化パートの開始前にIbr+Ven併用療法の安全性を確認するSafety Run-inパートを実施し、Ibr+Ven併用療法の安全性及び忍容性が確認されたため、ランダム化パートを開始することとした。 ランダム化の層別因子は、前治療レジメン数(1~2 vs. ≥3)、ECOG performance status(0~1 vs. 2)、腫瘍崩壊症候群のリスク分類(低リスク vs. 高リスク)とした。</p>
主要評価項目	治験責任医師によるLugano治療効果判定基準 <sup>47)</sup> を用いた判定に基づくPFS
副次評価項目	<p>CR率<sup>*1</sup>、次治療開始までの期間、OS、ORR<sup>*1</sup>、MRD陰性率<sup>*2</sup>、Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphomaのリンパ腫特有のサブスケール(FACT-LymS)の悪化までの期間<sup>*3</sup></p> <p>*1 治験責任医師によるLugano治療効果判定基準を用いた判定に基づく最良総合効果</p> <p>*2 末梢血及び骨髄のフローサイトメトリーにより測定したMRDがベースライン時陽性で治験責任医師判定によるCRが認められた患者のうち、MRD陰性(閾値<math>10^{-4}</math>、白血球10,000個当たりのMCL細胞が5個未満)を達成した患者の割合</p> <p>*3 無作為割付け日から、健康関連QOLに関する質問票として実施したFACT-Lymによるリンパ腫症状悪化(ベースラインから5点以上減少)の開始日又は原因を問わない死亡までのいずれか早い時点までの期間</p>
その他の評価項目	完全奏効持続期間(DOCR)、奏効持続期間(DOR)

<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析対象集団は、intent-to-treat (ITT) 集団(ランダムに割り付けられたすべての患者)とした。対象患者数は主要評価項目であるPFSに基づいて算出された。目標ハザード比(HR)を0.61(PFS中央値を9ヵ月改善に相当)とすることで、134件のPFSイベントから有意水準0.025(片側)にて約80%の検出力が得られるとした。</p> <p>主要解析は、主要評価項目のPFSのイベントが約150件認められた時点で実施し、OSについては主要解析時に中間解析を実施することを計画した。</p> <p>主要評価項目のPFSは、投与群ごとにKaplan-Meier法を用いて中央値並びに各時点の推定値を算出するとともに、二重対数変換したGreenwoodの分散推定に基づくBrookmeyer-Crowley法を用いて中央値の両側95% CIを算出した。投与群間の治療効果は、ランダム化時の前治療レジメン数(1~2 vs. <math>\geq 3</math>)及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類(低リスク vs. 高リスク)を層別因子として、層別ログランク検定を用いて比較し、投与群を共変量とする層別Cox回帰モデル(タイデータ処理にはEfron法で対応)を用いてHR及びその95% CIを算出した。</p> <p>副次評価項目は、主要評価項目のPFSが統計学的に有意(有意水準: 片側0.025)である場合に閉手順に基づいて、治験責任医師判定に基づくCR率、次治療開始までの期間、OS、治験責任医師判定に基づくORRの順に検定を行うこととした。解析方法は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験責任医師判定に基づくCR率: 層別因子[前治療レジメン数(1~2 vs. <math>\geq 3</math>)及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類(低リスク vs. 高リスク)]で調整した層別Cochran-Mantel-Haenszel検定(有意水準: 片側0.025)</li> <li>・ 次治療開始までの期間: PFSと同じ解析(有意水準: 片側0.025)</li> <li>・ OS: PFSと同じ解析(有意水準: 片側0.025)</li> <li>・ 治験責任医師判定に基づくORR: CR率と同じ解析(有意水準: 片側0.025)</li> </ul> <p>なお、これら以外の副次評価項目の解析方法は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MRD陰性率: 末梢血及び骨髄でそれぞれMRD陰性率を算出し、Fisherの正確検定を用いて検定</li> <li>・ FACT-LymSの悪化までの期間: PFSと同じ解析</li> </ul> <p>その他の評価項目のDOCR及びDORは、Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約した。</p>																																							
<p>サブグループ解析</p>	<p>人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性(年齢、性別、人種、地域、前治療レジメン数、ECOG performance status、腫瘍崩壊症候群のリスク分類、MIPI簡略版スコア、治験責任医師評価による腫瘍径・脾腫・節外病変、MCLの組織型、幹細胞移植歴及びTP53変異)のカテゴリ別にPFSの解析を行うことを事前に規定した。</p>																																							
<p>有効性評価</p>	<p>主要解析における試験参加期間の中央値はIbr+Ven群51.0ヵ月、Ibr+Pbo群51.5ヵ月、試験薬の投与期間の中央値はIbr+Ven群で本剤が21.4ヵ月、ベネトクラクスが20.5ヵ月、Ibr+Pbo群で本剤が17.7ヵ月、プラセボが15.6ヵ月であった。</p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PFS</li> </ul> <p>治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、Ibr+Ven群で31.9ヵ月(95%CI: 22.8~47.0ヵ月)、Ibr+Pbo群で22.1ヵ月(95%CI: 16.5~29.5ヵ月)であり、Ibr+Pbo群に対するIbr+Ven群の優越性が検証された[ハザード比0.645、95%CI: 0.474~0.878、<math>p=0.0052</math>、前治療レジメン数及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類によって層別化した層別ログランク検定、有意水準0.025(片側)]。</p> <p>治験責任医師判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線</p>  <table border="1" data-bbox="454 1825 1324 1908"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> <th>48</th> <th>54</th> <th>60</th> <th>66</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibr+Ven群</td> <td>134</td> <td>107</td> <td>91</td> <td>80</td> <td>69</td> <td>63</td> <td>56</td> <td>53</td> <td>34</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ibr+Pbo群</td> <td>133</td> <td>96</td> <td>79</td> <td>70</td> <td>54</td> <td>46</td> <td>37</td> <td>36</td> <td>18</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	at risk数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	Ibr+Ven群	134	107	91	80	69	63	56	53	34	15	1	0	Ibr+Pbo群	133	96	79	70	54	46	37	36	18	8	1	0
at risk数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66																												
Ibr+Ven群	134	107	91	80	69	63	56	53	34	15	1	0																												
Ibr+Pbo群	133	96	79	70	54	46	37	36	18	8	1	0																												

有効性評価

副次評価項目：

- ・ 治験責任医師判定に基づくCR率  
治験責任医師判定に基づくCR率は、Ibr+Ven群53.7% (95%CI: 44.9~62.4%)、Ibr+Pbo群32.3% (95%CI: 24.5~41.0%)であった[CR率の比: 1.658、95%CI: 1.240~2.218、p=0.0004、前治療レジメン数及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準0.025(片側)]。
- ・ 次治療開始までの期間  
次治療開始までの期間の中央値は、Ibr+Ven群では未到達(95%CI: 48.0ヵ月~NE)、Ibr+Pbo群では35.4ヵ月(95%CI: 24.7~49.5ヵ月)であった[ハザード比0.596、95%CI: 0.401~0.885、p=0.0096、前治療レジメン数及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類によって層別化した層別ログランク検定、有意水準0.025(片側)]。
- ・ OS  
OSの中央値は、Ibr+Ven群44.9ヵ月(95%CI: 31.9ヵ月~NE)、Ibr+Pbo群38.6ヵ月(95%CI: 25.2~53.4ヵ月)であった[ハザード比0.854、95%CI: 0.615~1.186、p=0.3465、前治療レジメン数及び腫瘍崩壊症候群のリスク分類によって層別化した層別ログランク検定、有意水準0.025(片側)]。
- ・ 治験責任医師判定に基づくORR  
治験責任医師判定に基づくORRは、Ibr+Ven群82.1%(95%CI: 74.5~88.2%)、Ibr+Pbo群74.4%(95%CI: 66.2~81.6%)であった。

治験責任医師判定に基づくORR

	Ibr+Ven群 (n=134)	Ibr+Pbo群 (n=133)
治験責任医師判定に基づく最良総合効果、n(%)		
完全奏効(CR)	72(53.7)	43(32.3)
部分奏効(PR)	38(28.4)	56(42.1)
安定(SD)	7(5.2)	8(6.0)
進行(PD)	11(8.2)	18(13.5)
治験責任医師判定に基づくORR(CR+PR)、n(%)	110(82.1)	99(74.4)

- ・ MRD陰性率  
CR例(治験責任医師判定に基づく)におけるMRD陰性率は、以下のとおりであった。

MRD陰性率

	Ibr+Ven群 (n=134)	Ibr+Pbo群 (n=133)
ベースライン時末梢血MRD陽性かつCR <sup>*1</sup> 、n	31	8
末梢血MRD陰性率 <sup>*2</sup> 、n(%)	24(77.4)	1(1/8)
ベースライン時骨髄MRD陽性かつCR <sup>*1</sup> 、n	26	7
骨髄MRD陰性率 <sup>*2</sup> 、n(%)	16(61.5)	2(2/7)

\*1 ベースライン時にMRD陽性で治験責任医師判定に基づくCRが認められた患者のうち、投与期間中に1検体以上でMRD測定が行われた患者

\*2 MRD陰性は、閾値 $10^{-4}$ 、白血球10,000個当たりのMCL細胞が5個未満(0.05%)と定義

- ・ FACT-LymSの悪化までの期間：参考情報  
FACT-Lymによるリンパ腫症状の評価で、FACT-LymSの悪化までの期間の中央値は、Ibr+Ven群9.3ヵ月(95%CI: 6.5~12.7ヵ月)、Ibr+Pbo群12.5ヵ月(95%CI: 8.3~17.9ヵ月)であった(ハザード比1.169、95%CI: 0.879~1.554)。

その他の評価項目：

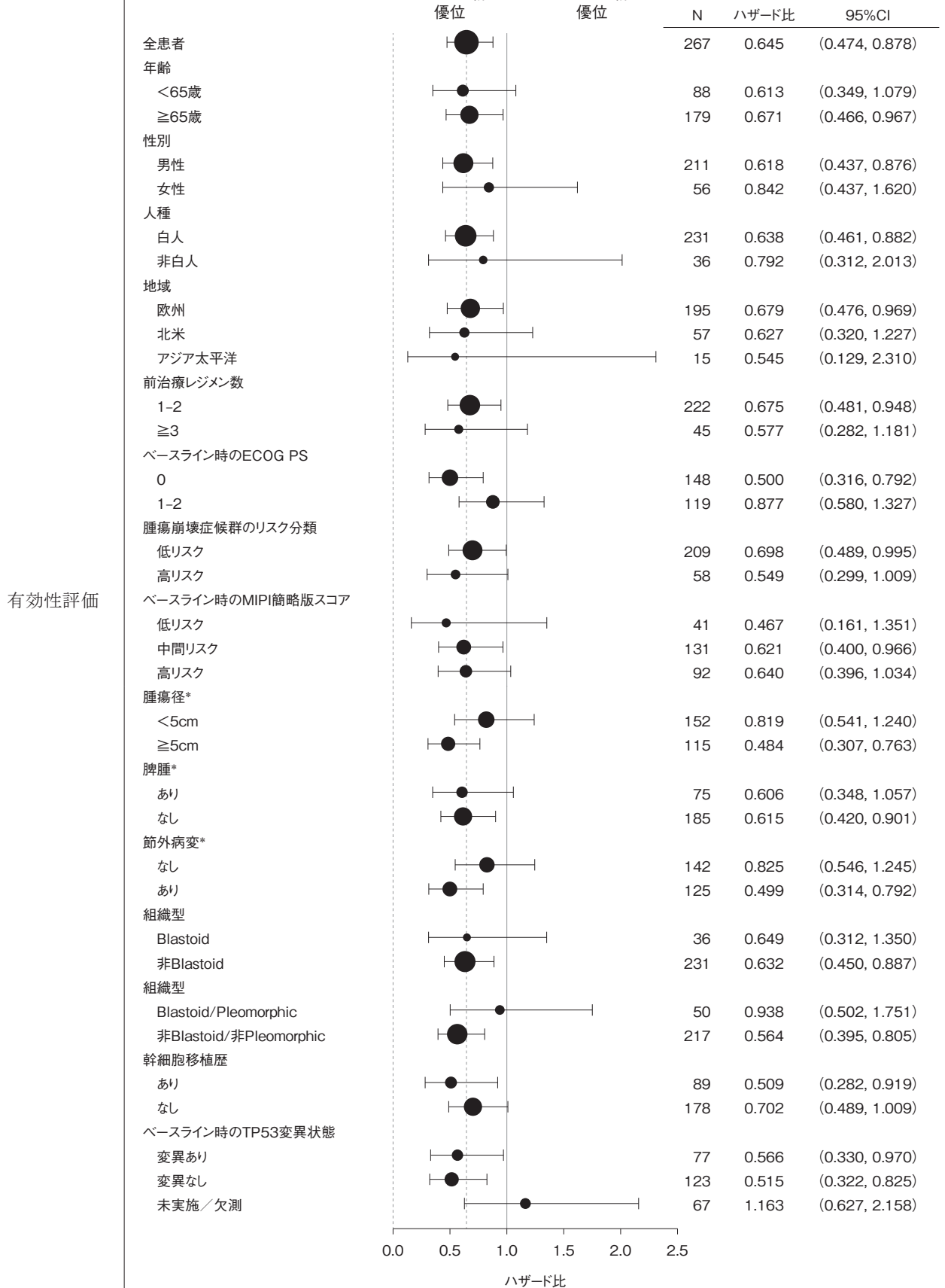
- ・ 完全奏効持続期間(DOCR)  
治験責任医師判定に基づく完全奏効持続期間の中央値は、Ibr+Ven群が未到達(95%CI: 42.1ヵ月~NE)、Ibr+Pbo群が40.8ヵ月(95%CI: 26.7ヵ月~NE)であった。
- ・ 奏効持続期間(DOR)  
治験責任医師判定に基づく奏効持続期間の中央値は、Ibr+Ven群が42.1ヵ月(95%CI: 28.7ヵ月~NE)、Ibr+Pbo群が27.6ヵ月(95%CI: 19.4~39.5ヵ月)であった。

サブグループ解析:

・PFS

PFSハザード比のForest Plot

lbr+Ven群 優位      lbr+Pbo群 優位



\* 治験責任医師評価による

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 関連性がある有害事象 本剤と関連性がある有害事象は、Ibr+Ven群で134例中121例(90.3%)、Ibr+Pbo群で132例中114例(86.4%)に認められた。主な事象は、Ibr+Ven群で下痢67例(50.0%)、好中球減少症43例(32.1%)、悪心27例(20.1%)、疲労23例(17.2%)、血小板減少症18例(13.4%)、貧血17例(12.7%)、Ibr+Pbo群で下痢29例(22.0%)、疲労23例(17.4%)、筋痙縮23例(17.4%)、好中球減少症14例(10.6%)であった。 また、ベネトクラクス又はプラセボと関連性がある有害事象は、Ibr+Ven群で134例中113例(84.3%)、Ibr+Pbo群で132例中104例(78.8%)に認められた。主な事象は、Ibr+Ven群で下痢50例(37.3%)、好中球減少症43例(32.1%)、悪心27例(20.1%)、疲労22例(16.4%)、血小板減少症17例(12.7%)、貧血16例(11.9%)、Ibr+Pbo群で下痢22例(16.7%)、疲労21例(15.9%)、筋痙縮18例(13.6%)であった。</li> <li>・ 重篤な有害事象 重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)は、Ibr+Ven群で134例中81例(60.4%)、Ibr+Pbo群で132例中79例(59.8%)に認められた。主な事象は、Ibr+Ven群で肺炎17例(12.7%)、マンテル細胞リンパ腫9例(6.7%)、偶発的過量投与7例(5.2%)、Ibr+Pbo群でマンテル細胞リンパ腫17例(12.9%)、肺炎14例(10.6%)であった。 本剤と関連性がある重篤な有害事象は、Ibr+Ven群で45例(33.6%)、Ibr+Pbo群で35例(26.5%)に、ベネトクラクス又はプラセボと関連性がある重篤な有害事象はそれぞれ31例(23.1%)、25例(18.9%)に認められた。</li> <li>・ 死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は、Ibr+Ven群で134例中22例(16.4%)、Ibr+Pbo群で132例中18例(13.6%)に認められた。2例以上に発現した死亡に至った有害事象は、Ibr+Ven群でマンテル細胞リンパ腫4例(3.0%)、COVID-19、COVID-19肺炎、心停止及び呼吸不全各2例(1.5%)、Ibr+Pbo群でマンテル細胞リンパ腫10例(7.6%)、COVID-19肺炎及び呼吸不全各2例(1.5%)であった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 26.0) (試験薬との因果関係は「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」で評価し、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	--

国際共同第Ⅲ相試験(未治療のMCL患者)＜併用療法、PCI-32765MCL3002試験、日本人を含む海外データ＞<sup>25,42)</sup>

試験デザイン	ランダム化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験
対象	未治療で65歳以上のMCL患者523例(日本人11例) [本剤及びベンダムスチンとリツキシマブ併用療法(Ibr+BR群)：261例(日本人：7例)、プラセボ及びベンダムスチンとリツキシマブ併用療法(Pbo+BR群)：262例(日本人：4例)]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 65歳以上の患者</li> <li>・ cyclin D1及び他の関連マーカーの共発現又は染色体転座t(11:14)を有し、中央病理診断によりMCLと確定診断を受け、かつMCLに対する前治療を受けていない患者</li> <li>・ Ann Arbor分類による臨床ステージがⅡ、Ⅲ又はⅣの患者</li> <li>・ 悪性リンパ腫治療効果判定基準(改訂版)により1箇所以上の測定可能病変を有する患者</li> <li>・ ECOG performance status 0～1の患者</li> </ul>
主な除外基準	・ 治療目的が幹細胞移植前の寛解導入である患者
投与方法	患者をIbr+BR群とPbo+BR群に1:1の比でランダムに割り付けた[MIFI簡略版スコア(低リスク vs. 中間リスク vs. 高リスク)による層別ランダム化]。 本剤560mg及びプラセボは、疾患進行(PD)又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで1日1回経口投与した。 BR療法は、1サイクルを28日間として、リツキシマブ375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの1日目に点滴静注、ベンダムスチン90mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの1、2日目に点滴静注し、PD又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで最大6サイクル投与した。6サイクル終了後、奏効(CR又はPR)が認められた患者には、リツキシマブ375mg/m <sup>2</sup> を8～30サイクルまで2サイクルごと(偶数サイクル)の1日目に最大12回投与した。PDが認められた患者は、すべての試験薬(本剤又はプラセボ、リツキシマブ、ベンダムスチン)の投与を中止した。 (治療スケジュールはP16を参照)
主要評価項目	治験担当医師判定に基づくPFS
副次評価項目	CR率*、次治療開始までの期間、OS、ORR*、MRD陰性率 <sup>†</sup> *IWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」 <sup>46)</sup> に基づき、治験担当医師及びIRCが判定した。 <sup>†</sup> 骨髄及び/又は末梢血のフローサイトメトリーにより測定したMRDが陰性(閾値10 <sup>-4</sup> 、白血球10,000個当たりのMCL細胞が5個未満)、かつCRが認められた患者の割合。
その他の評価項目	奏効持続期間(DOR)、奏効到達期間(TTR)

<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析対象集団は、intent-to-treat (ITT)解析対象集団(ランダムに割り付けられたすべての患者)とした。主要評価項目のPFSは、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定し、層別ランダム化因子(MIPI簡略版スコア: 低リスク vs. 中間リスク vs. 高リスク)を用いた層別ログランク検定により比較するとともに、層別Cox回帰モデルを用いてハザード比及びその95%CIを算出した。PFSの有意水準は、O'Brien Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数を用いて0.025(片側)とした。なお、日本人集団のPFSの解析は、非層別解析で実施した。</p> <p>副次評価項目は、主要評価項目のPFSが統計学的に有意である場合に閉手順に基づいて、CR率、次治療開始までの期間、OS、ORR、MRD陰性率、FACT-LymSにおける増悪までの期間の順に解析を行うこととした。なお、解析方法は、以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CR率: 層別ランダム化因子で調整した層別Cochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定</li> <li>・ 次治療開始までの期間、OS: Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定、両側層別ログランク検定</li> <li>・ ORR、MRD陰性率: CR率と同じ解析</li> <li>・ FACT-LymSにおける増悪までの期間: 次治療開始までの期間及びOSと同じ解析</li> </ul> <p>その他の評価項目のDOR、TTRは、Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約した。</p>																																																						
<p>サブグループ解析</p>	<p>日本人集団を対象とした解析を行うことを事前に規定した。また、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性(年齢、性別、ベースライン時のECOG performance status、MIPI簡略版スコア、腫瘍の大きさ)によるPFS、CR率、次治療開始までの期間、OS、ORR、MRD陰性率、DOR及びTTRの解析と、TP53変異及び組織型によるPFSの解析を行うことを事前に規定した。</p>																																																						
<p>有効性評価</p>	<p>主要解析(2021年6月30日データカットオフ)における観察期間の中央値はlbr+BR群83.75ヵ月、Pbo+BR群84.86ヵ月であった。また、試験薬の投与期間の中央値はlbr+BR群27.17ヵ月、Pbo+BR群34.07ヵ月で、本剤又はプラセボの投与期間の中央値はそれぞれ24.08ヵ月、34.07ヵ月であった。</p> <p>※本剤又はプラセボはPD又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで投与を継続し、併用薬のベンダムスチンは最大6サイクルまで、リツキシマブは6サイクルまでは各サイクルのDay1に、6サイクル終了後にCR/PRの患者にリツキシマブ維持療法として2サイクルごとのDay1(最大12回)に投与した。</p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PFS</li> </ul> <p>&lt;全体集団&gt;</p> <p>治験担当医師判定に基づくPFSの中央値は、lbr+BR群で80.6ヵ月(95%CI: 61.9ヵ月~NE)、Pbo+BR群では52.9ヵ月(95%CI: 43.7~71.0ヵ月)であり、p値が優越性の有意水準0.023(片側)を下回ったため、lbr+BR群で有意な延長が検証された[ハザード比0.75、95%CI: 0.59~0.96、片側p=0.011(MIPI簡略版スコアによって層別化した層別ログランク検定)]。</p> <div data-bbox="526 1187 1372 1904"> <p style="text-align: center;">治験担当医師判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> <th>48</th> <th>54</th> <th>60</th> <th>66</th> <th>72</th> <th>78</th> <th>84</th> <th>90</th> <th>96 (月)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lbr+BR群:</td> <td>261</td> <td>228</td> <td>207</td> <td>191</td> <td>182</td> <td>167</td> <td>152</td> <td>139</td> <td>130</td> <td>120</td> <td>115</td> <td>106</td> <td>95</td> <td>78</td> <td>39</td> <td>11</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pbo+BR群:</td> <td>262</td> <td>226</td> <td>199</td> <td>177</td> <td>166</td> <td>158</td> <td>148</td> <td>135</td> <td>119</td> <td>109</td> <td>103</td> <td>98</td> <td>90</td> <td>78</td> <td>41</td> <td>11</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>&lt;日本人集団(サブグループ解析)&gt;</p> <p>日本人集団(lbr+BR群7例、Pbo+BR群4例)の観察期間の中央値がlbr+BR群81.22ヵ月、Pbo+BR群80.10ヵ月において、Kaplan-Meier法により推定した治験担当医師判定に基づくPFSの中央値は、lbr+BR群で69.3ヵ月(95%CI: 46.8ヵ月~NE)、Pbo+BR群で76.4ヵ月(95%CI: 1.0ヵ月~NE)であった(ハザード比: 0.79、95%CI: 0.13~4.94)。</p>	at risk数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96 (月)	lbr+BR群:	261	228	207	191	182	167	152	139	130	120	115	106	95	78	39	11	0	Pbo+BR群:	262	226	199	177	166	158	148	135	119	109	103	98	90	78	41	11	0
at risk数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96 (月)																																						
lbr+BR群:	261	228	207	191	182	167	152	139	130	120	115	106	95	78	39	11	0																																						
Pbo+BR群:	262	226	199	177	166	158	148	135	119	109	103	98	90	78	41	11	0																																						

副次評価項目：

- CR率

<全体集団>

治験担当医師判定に基づくCR率は、Ibr+BR群65.5%(171/261例)、Pbo+BR群57.6%(151/262例)であった(相対リスク:1.14,95%CI:1.00~1.30、p=0.0567、MIPI簡略版スコアによって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定)。

	治験担当医師判定		IRC判定	
	Ibr+BR群 (n=261)	Pbo+BR群 (n=262)	Ibr+BR群 (n=261)	Pbo+BR群 (n=262)
完全奏効(CR)、n(%)	171(65.5)	151(57.6)	150(57.5)	132(50.4)
相対リスク(95%CI)	1.14(1.00~1.30)		1.14(0.97~1.34)	
p値*	0.0567		0.0983	

\*層別Cochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定

<日本人集団(サブグループ解析)>

治験担当医師判定に基づくCRが認められた患者は、Ibr+BR群7例中5例、Pbo+BR群4例中3例であった。

CR率で統計学的有意差が認められなかったことから、下位階層である副次評価項目の有意性については言及しない。

- 次治療開始までの期間

<全体集団>

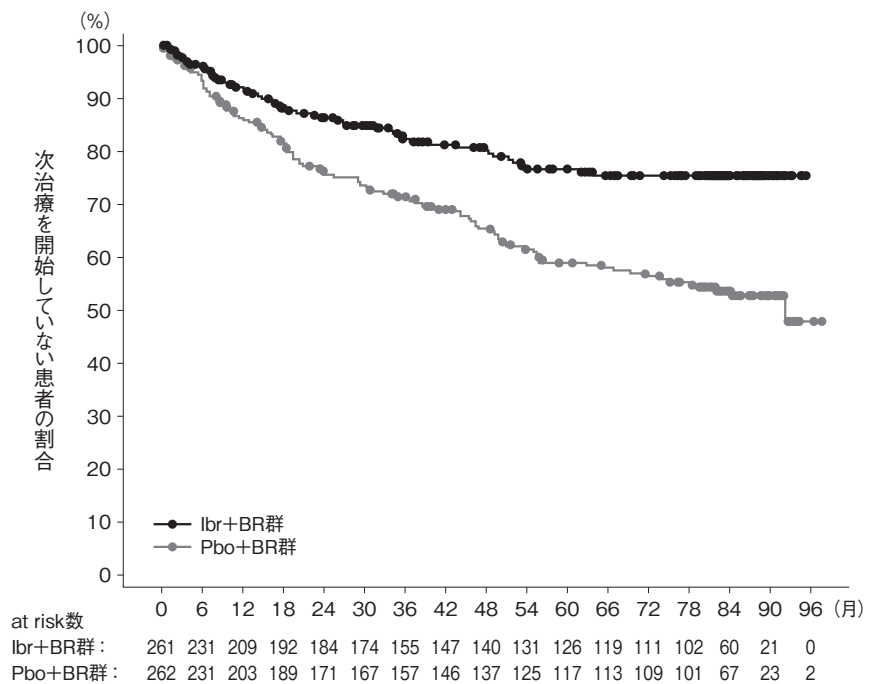
次治療開始までの期間の中央値は、Ibr+BR群では推定できず(範囲:0+~95+ヵ月)、Pbo+BR群では92.0ヵ月(範囲:0~98+ヵ月)であった(ハザード比0.48,95%CI:0.34~0.66)。次治療を受けた患者の割合は、Ibr+BR群で19.9%(52/261例)、Pbo+BR群で40.5%(106/262例)であった。

+ : 打ち切り例\*

\*後治療を受けていない患者は最終来院日で打ち切りとした

有効性評価

次治療開始までの期間のKaplan-Meier曲線



<日本人集団(サブグループ解析)>

次治療開始までの期間の中央値は、Ibr+BR群及びPbo+BR群のいずれも推定できなかった(ハザード比0.65,95%CI:0.09~4.87)。

次治療を受けた患者は、Ibr+BR群で7例中2例、Pbo+BR群で4例中2例であった。

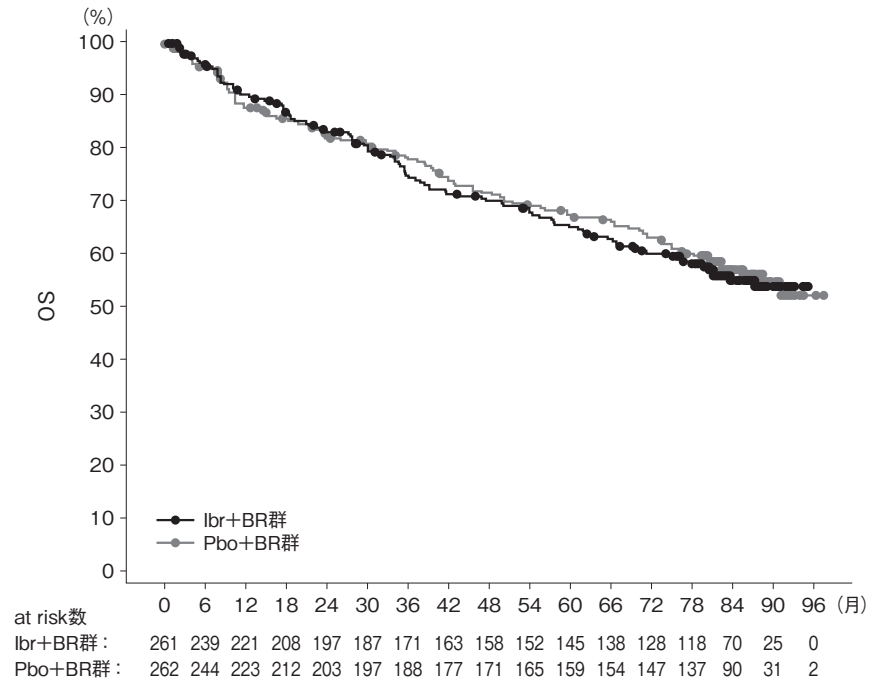
• OS

<全体集団>

OSの中央値は、Ibr+BR群及びPbo+BR群のいずれも推定できなかった(範囲：Ibr+BR群0～95+ヵ月、Pbo+BR群0～98+ヵ月)(ハザード比1.07、95%CI：0.81～1.40)。

+：打ち切り例

OSのKaplan-Meier曲線



有効性評価

<日本人集団(サブグループ解析)>

OSの中央値は、Ibr+BR群及びPbo+BR群のいずれも推定できなかった(範囲：Ibr+BR群53+～87+ヵ月、Pbo+BR群3～84+ヵ月)(ハザード比0.66、95%CI：0.04～10.53)。

+：打ち切り例

• ORR、MRD陰性率

<全体集団>

治験担当医師判定に基づくORRは、Ibr+BR群89.7%(234/261例)、Pbo+BR群88.5%(232/262例)であった[相対リスク1.01(95%CI：0.95～1.07)]。また、IRC判定に基づくORRは、Ibr+BR群88.9%(232/261例)、Pbo+BR群87.4%(229/262例)であった(相対リスク1.02、95%CI：0.96～1.08)。

MRD陰性率は、Ibr+BR群62.1%(162/261例)、Pbo+BR群56.5%(148/262例)であった。

ORR、MRD陰性率

	Ibr+BR群 (n=261)	Pbo+BR群 (n=262)
治験担当医師判定による最良総合効果、n(%)		
完全奏効(CR)	171(65.5)	151(57.6)
部分奏効(PR)	63(24.1)	81(30.9)
安定(SD)	1(0.4)	6(2.3)
進行(PD)	3(1.1)	10(3.8)
該当なし/評価不能	23(8.8)	14(5.3)
治験担当医師判定に基づくORR(CR+PR)、n(%)	234(89.7)	232(88.5)
相対リスク(95%CI)	1.01(0.95～1.07)	
MRD陰性率*、n(%)	162(62.1)	148(56.5)

\*骨髄及び/又は末梢血のフローサイトメリーにより測定したMRDが陰性(閾値 $10^{-4}$ 、白血球10,000個当たりのMCL細胞が5個未満)、かつCRが認められた患者の割合。

<日本人集団(サブグループ解析)>

治験担当医師判定に基づくPR以上が認められた患者は、Ibr+BR群7例中6例、Pbo+BR群4例中3例であった。

MRD陰性率は、Ibr+BR群7例中5例、Pbo+BR群4例中3例であった。

有効性評価

その他の評価項目：

・DOR

<全体集団>

Kaplan-Meier法により推定したDORは、以下のとおりであった。

奏効例数及び奏効持続期間(DOR)	Ibr+BR群 n=261	Pbo+BR群 n=262
PR以上の奏効		
n	234	232
中央値(範囲)、月	81.0(0.0+~92.1+)	63.5(0.0+~92.1+)

+：打ち切り例

<日本人集団(サブグループ解析)>

Kaplan-Meier法により推定したDOR中央値は、両群とも推定できなかった(範囲：Ibr+BR群44.0~77.5+ヵ月、Pbo+BR群40.3+~80.9+ヵ月)。

+：打ち切り例

・TTR

<全体集団>

Kaplan-Meier法により推定したTTRは、以下のとおりであった。

奏効例数及び奏効到達期間(TTR)	Ibr+BR群 n=261	Pbo+BR群 n=262
初回奏効(PR以上)までの期間*1		
n	234	232
中央値(範囲)、月	2.79(2.1~10.1)	2.79(1.9~11.2)
最良奏効(PR以上)までの期間*2		
n	234	232
中央値(範囲)、月	5.60(2.5~54.4)	5.55(1.9~48.0)
完全奏効(CR)までの期間*3		
n	171	151
中央値(範囲)、月	8.11(2.7~54.4)	8.28(2.4~48.0)

\*1 ランダム化された日から最初にPR又はCRが認められた日までの期間

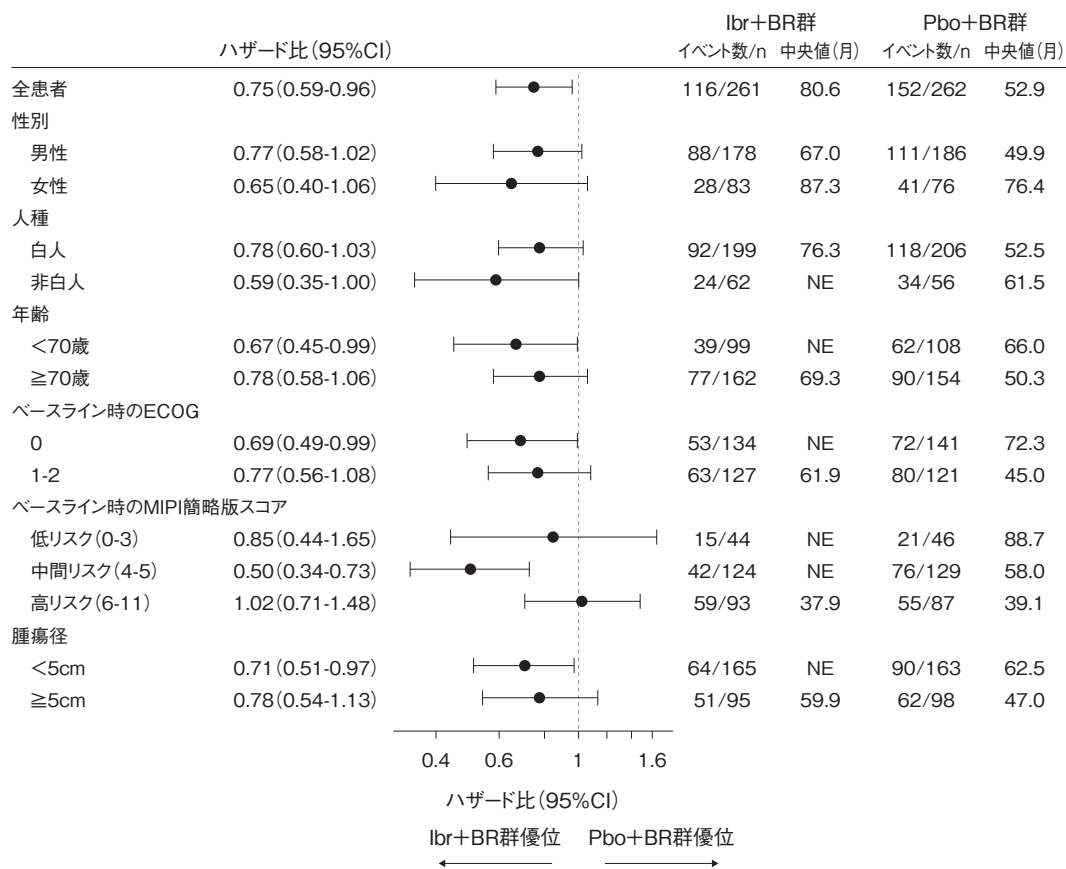
\*2 PR又はCRが認められた患者で、ランダム化された日から最良奏効が確認された日までの期間

\*3 ランダム化された日から最初にCRが認められた日までの期間

サブグループ解析:

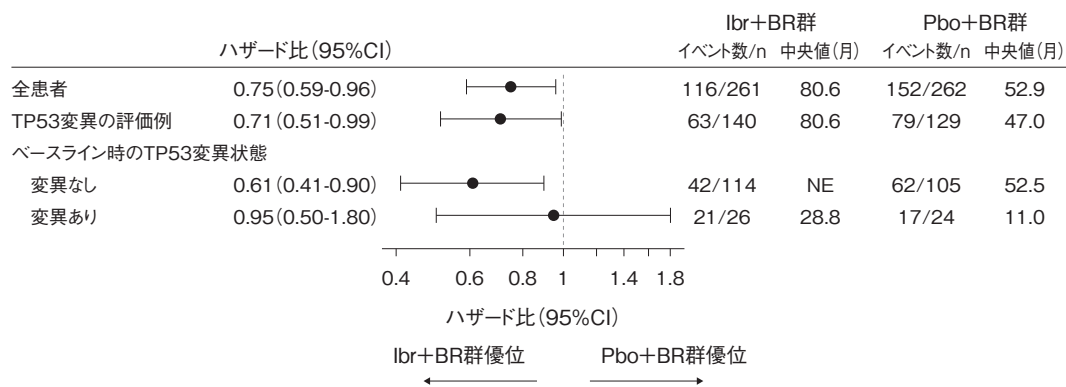
・PFS

PFSハザード比のForest Plot

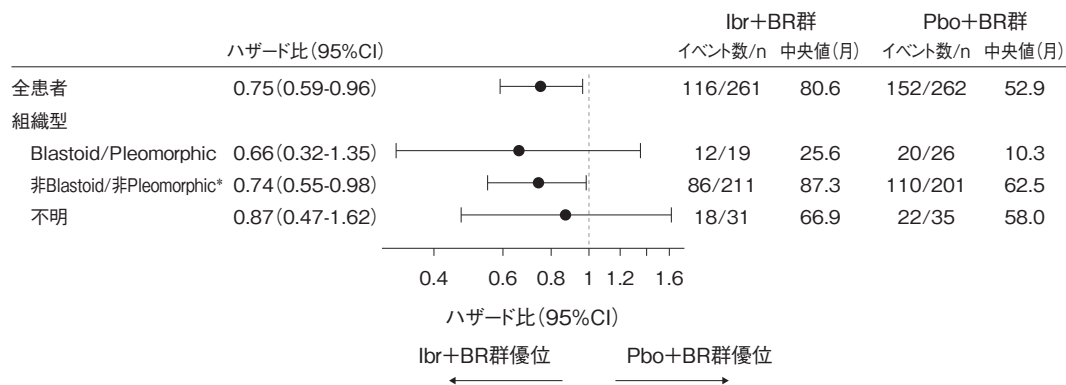


有効性評価

PFSハザード比のForest Plot (TP53変異別)



PFSハザード比のForest Plot (組織型別)



\*びまん型、結節型、その他を含む

安全性評価	<p>&lt;全体集団&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 本剤又はプラセボと関連性がある有害事象は、Ibr+BR群で259例中237例(91.5%)、Pbo+BR群で260例中214例(82.3%)に認められ、主な事象は、Ibr+BR群で好中球減少症85例(32.8%)、下痢74例(28.6%)、発疹66例(25.5%)、Pbo+BR群で好中球減少症80例(30.8%)、悪心62例(23.8%)、疲労50例(19.2%)などであった。</li> <li>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、Ibr+BR群で259例中197例(76.1%)、Pbo+BR群で260例中156例(60.0%)に認められ、そのうち、本剤又はプラセボと関連性がある重篤な有害事象は、Ibr+BR群で120例(46.3%)、Pbo+BR群で66例(25.4%)に認められた。本剤又はプラセボと関連性がある主な重篤な有害事象は、Ibr+BR群で肺炎37例(14.3%)、発熱13例(5.0%)、発熱性好中球減少症11例(4.2%)、Pbo+BR群で肺炎22例(8.5%)、発熱性好中球減少症6例(2.3%)などであった。</li> <li>・死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は、Ibr+BR群で259例中29例(11.2%)、Pbo+BR群で260例中19例(7.3%)であった。そのうち、本剤又はプラセボと関連性がある死亡に至った有害事象は、Ibr+BR群で9例(3.5%)、Pbo+BR群で5例(1.9%)に認められ、その内訳はIbr+BR群で肺炎2例、気管支肺炎アスペルギルス症、真菌性肺炎、院内感染、全身健康状態悪化、腫瘍崩壊症候群、虚血性脳卒中及び心臓停止が各1例、Pbo+BR群で敗血症、敗血症性ショック、偽膜性大腸炎、急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群が各1例であった。</li> </ul> <p>&lt;日本人集団&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 本剤又はプラセボと関連性がある有害事象は、Ibr+BR群で6例中6例(100%)、Pbo+BR群で4例中3例(75.0%)に認められ、主な事象は、Ibr+BR群で肺炎、白血球減少症、貧血及び発疹が各3例(50%)、Pbo+BR群で白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、悪心及び食欲減退が各2例(50.0%)などであった。</li> <li>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、Ibr+BR群で6例中3例(50.0%)、Pbo+BR群で4例中2例(50.0%)に認められ、そのうち、本剤又はプラセボと関連性がある重篤な有害事象は、Ibr+BR群で肺炎、サイトメガロウイルス感染、爪囲炎、リンパ節炎及び齲歯が各1例(16.7%)、Pbo+BR群で肺炎、副鼻腔炎及び肺臓炎が各1例(25.0%)であった。</li> <li>・死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は、Ibr+BR群及びPbo+BR群いずれも認められなかった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 24.0) (本剤又はプラセボとの因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」と判断された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	--

海外第Ⅲ相試験(未治療及び再発又は難治性のWM患者)＜併用療法、PCYC-1127-CA試験ランダム化パート、海外データ＞<sup>11-13)</sup>

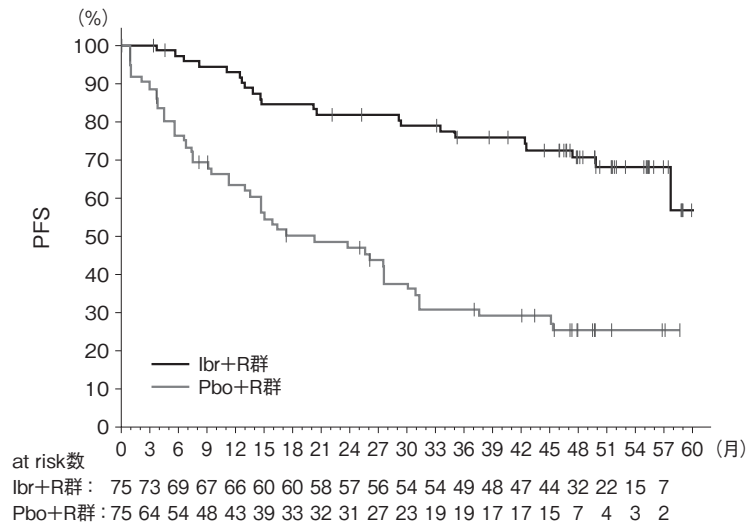
試験デザイン	ランダム化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験
対象	未治療及び再発又は難治性のWM患者150例[本剤及びリツキシマブ併用療法(Ibr+R群)：75例、プラセボ及びリツキシマブ併用療法(Pbo+R群)：75例]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・第2回IWWM基準に従い中央病理診断でWMと診断</li> <li>・測定可能病変を有する(血清単クローン性IgM&gt;5g/L)</li> <li>・第2回IWWM基準で推奨されている治療開始基準を満たす症状を1つ以上有する</li> <li>・ECOG performance status 0～2</li> <li>・既治療の患者の場合、直近の治療レジメンで疾患進行が認められた又は奏効が認められなかった患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12ヵ月以内にリツキシマブを含む治療を受けた患者</li> <li>・直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性[リツキシマブの最終投与から12ヵ月未満での再発、又はリツキシマブを含む治療でMR以上の奏効が認められない]を示した患者</li> <li>・WMの中樞神経系浸潤が認められた患者</li> </ul>

<p>投与方法</p>	<p>患者をIbr+R群とPbo+R群に1:1の比でランダムに割り付けた[Ibr+R群75例、Pbo+R群75例、ECOG performance status(0~1 vs. 2)、International Prognostic Scoring System for WM(IPSSWM)(低リスク vs. 中間リスク vs. 高リスク)及び前治療レジメン数(0 vs. 1~2 vs. ≥3)による層別ランダム化]。 本剤420mg及びプラセボは、1日1回、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで経口投与した。リツキシマブは、375mg/m<sup>2</sup>を1~4週目及び17~20週目の1日目(Day 1、8、15、22)に計8回点滴静注した。IRC判定で疾患進行が認められた患者はすべての試験薬(本剤、プラセボ及びリツキシマブ)の投与を中止し、Pbo+R群の患者はクロスオーバーにより次治療として本剤の投与を可とした。 (治療スケジュールはP19を参照)</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>IRC判定に基づくPFS* *ランダム化された日から疾患進行又は死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)のいずれか早い日まで の期間。疾患進行又は死亡の前に、抗腫瘍治療を使用した後治療の有無は問わない。第6回IWWM評価基準(改訂版)<sup>45)</sup>に基づいて奏効を評価し、リンパ節及びリンパ節外病変(脾臓病変)の進行は、国際ワーキンググループ(IWG: International Working Group)の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」<sup>46)</sup>に従って評価した。また、脾臓の病変はリンパ節病変とみなした。</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>IRC判定に基づくORR*<sup>1</sup>、次治療開始までの期間*<sup>2</sup>、ヘモグロビン値の持続的改善、疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価)*<sup>3</sup>、OS*<sup>4</sup> *1 第6回IWWM評価基準(改訂版)に基づいて評価。なお、ORRは最良総合効果が部分奏効[PR]以上に到達した患者の割合とした *2 ランダム化された日からWMの後治療を開始した日までの期間 *3 FACIT-Fatigueスコアがベースラインから25週目までの間に3点以上増加した患者の割合 *4 ランダム化された日から死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)までの期間</p>
<p>解析計画</p>	<p>中間解析はIRC判定に基づくPFSのイベントが50件認められた時点、最終解析はIRC判定に基づくPFSのイベントが71件認められた時点で実施することと計画した*。 主要評価項目のPFSは、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定し、3つの層別ランダム化因子のうちの2つ(IPSSWM及び前治療レジメン数)を用いた層別ログランク検定により比較した。また、層別Cox回帰モデルを用いてハザード比及びその95%CIを算出した。PFSの有意水準は、O'Brien-Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数を用いて決定することとし、認められた両側p値がこの有意水準を下回る場合、PFSに関しPbo+R群に対するIbr+R群の優越性が検証されることとした。 副次評価項目の検定は、主要評価項目のPFSが統計学的に有意である場合に閉手順に基づいて、ORR、次治療開始までの期間、ヘモグロビン値の持続的改善、疲労の順に解析を行うこととした。なお、解析方法は、以下のとおりとした。 ・ ORR: IPSSWM及び前治療レジメン数を層別因子とした層別Cochran-Mantel-Haenszel <math>\chi^2</math>検定 ・ 次治療開始までの期間: 層別ログランク検定 ・ ヘモグロビン値の持続的改善: <math>\chi^2</math>検定 ・ 疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価): ORRと同じ解析 OSは、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定し、非層別ログランク検定により比較するとともに、Cox回帰モデルを用いてハザード比及びその95%CIを算出した。 *中間解析は、計画時点で最終解析に必要なとされたPFSのイベント件数(71件)の79%に相当する56件で実施し、O'Brien-Fleming法を用いて優越性の基準を<math>p &lt; 0.023</math>(両側)と設定した。中間解析の結果、Ibr+R群の優越性が検証されたことから、中間解析の有効性の結果を確認した後、独立データモニタリング委員会の勧告によって中間解析を主要解析と位置づけた。</p>
<p>サブグループ解析</p>	<p>人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性(年齢、性別、治療歴、ベースライン時のIgM、ヘモグロビン値、<math>\beta_2</math>ミクログロブリン値、IPSSWM、MYD88-L265P遺伝子変異)によるPFS及びORRの解析と、ベースライン時のヘモグロビン値<math>\leq 110</math>g/Lであった患者集団でのヘモグロビン値の持続的改善の解析を行うことを事前に規定した。</p>
<p>有効性評価</p>	<p>中間解析(主要解析)時(2017年10月17日データカットオフ)における観察期間の中央値はIbr+R群26.7ヵ月、Pbo+R群26.0ヵ月で、投与期間(クロスオーバー後の本剤での治療期間を除く)の中央値は、Ibr+R群25.8ヵ月、Pbo+R群15.5ヵ月であった。 最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)における観察期間の中央値は49.7ヵ月であった。 主要評価項目: ・ PFS <u>中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)</u> IRC判定に基づくPFSの中央値は、Ibr+R群では推定できず(95%CI: 35.0ヵ月~NE)、Pbo+R群では20.3ヵ月(95%CI: 13.7~27.6ヵ月)であり、Ibr+R群で有意な延長が検証された[ハザード比0.202(95%CI: 0.107~0.380)、<math>p &lt; 0.0001</math>(IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定)]。</p>

最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

IRC判定に基づくPFSの中央値は、Ibr+R群では推定できず(95%CI:57.7ヵ月~NE)、Pbo+R群では20.3ヵ月(95%CI:13.0~27.6ヵ月)であり、Ibr+R群で有意に延長した[ハザード比0.250(95%CI:0.148~0.420)、 $p<0.0001$ (IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定)]。

IRC判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



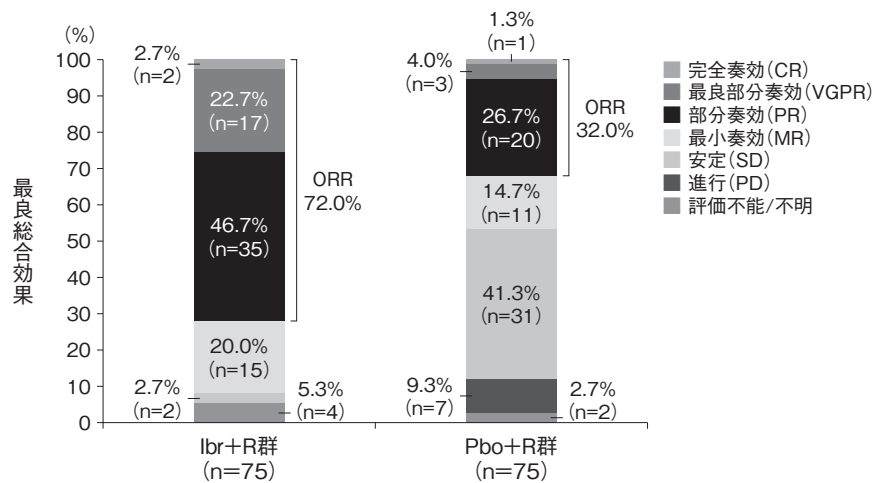
副次評価項目:

- ORR

中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)

IRC判定に基づくORR(最良総合効果が部分奏効[PR]以上に到達した患者の割合)は、Ibr+R群72.0%(54/75例)、Pbo+R群32.0%(24/75例)であり、Ibr+R群で有意に高かった[群間比2.299(95%CI:1.592~3.319)、 $p<0.0001$ (IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化した層別Cochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定)]。

有効性評価



IRC判定による最良総合効果

最良総合効果、n(%)	Ibr+R群 (n=75)	Pbo+R群 (n=75)
完全奏効(CR)	2(2.7)	1(1.3)
最良部分奏効(VGPR)	17(22.7)	3(4.0)
部分奏効(PR)	35(46.7)	20(26.7)
最小奏効(MR)	15(20.0)	11(14.7)
安定(SD)	2(2.7)	31(41.3)
進行(PD)	0	7(9.3)
評価不能/不明	4(5.3)	2(2.7)

有効性評価

最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

IRC判定に基づくORRは、Ibr+R群76.0%(57/75例)、Pbo+R群30.7%(23/75例)であり、Ibr+R群で有意に高かった[群間比2.526(95%CI:1.753~3.639)、 $p < 0.0001$ (IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化した層別Cochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定)]。

IRC判定による最良総合効果

最良総合効果、n(%)	Ibr+R群 (n=75)	Pbo+R群 (n=75)
完全奏効(CR)	1(1.3)	1(1.3)
最良部分奏効(VGPR)	22(29.3)	3(4.0)
部分奏効(PR)	34(45.3)	19(25.3)
最小奏効(MR)	12(16.0)	10(13.3)
安定(SD)	2(2.7)	31(41.3)
進行(PD)	0	8(10.7)
評価不能/不明	4(5.3)	3(4.0)

・次治療開始までの期間

中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)

次治療開始までの期間の中央値は、Ibr+R群では推定できず、Pbo+R群では18.1ヵ月(95%CI:11.1ヵ月~NE)であり、Ibr+R群で有意に延長した[ハザード比0.096(95%CI:0.040~0.227)、 $p < 0.0001$ (IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定)]。

最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

次治療開始までの期間の中央値は、Ibr+R群では推定できず、Pbo+R群では18.1ヵ月(95%CI:11.1~33.1ヵ月)であり、Ibr+R群で有意に延長した[ハザード比0.102(95%CI:0.049~0.212)、 $p < 0.0001$ (IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化した層別ログランク検定)]。

・ヘモグロビン値の持続的改善

中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)

ヘモグロビン値の持続的な改善<sup>\*1</sup>が認められた患者の割合はIbr+R群で有意に高かった( $p < 0.0001$ 、 $\chi^2$ 検定)。

ヘモグロビン値の持続的改善を認めた患者割合

	Ibr+R群	Pbo+R群
全例	n=75	n=75
持続的改善が認められた患者、n(%)	55(73.3)	31(41.3)
患者割合の群間比(95%CI) <sup>*2</sup> p値 <sup>*2</sup>	1.774(1.311~2.400) $p < 0.0001$	
サブグループ解析	Ibr+R群	Pbo+R群
ベースライン時のヘモグロビン値 $\leq 110$ g/Lの患者	n=44	n=50
持続的改善が認められた患者、n(%)	42(95.5)	28(56.0)
患者割合の群間比(95%CI) <sup>*2</sup> p値 <sup>*2</sup>	1.705(1.322~2.197) $p < 0.0001$	

最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

ヘモグロビン値の持続的な改善<sup>\*1</sup>が認められた患者の割合はIbr+R群で有意に高かった(p<0.0001、 $\chi^2$ 検定)。

ヘモグロビン値の持続的改善を認めた患者割合

	Ibr+R群	Pbo+R群
全例	n=75	n=75
持続的改善が認められた患者、n(%)	58(77.3)	32(42.7)
患者割合の群間比(95%CI) <sup>*2</sup> p値 <sup>*2</sup>	1.813(1.357~2.421) p<0.0001	
サブグループ解析	Ibr+R群	Pbo+R群
ベースライン時のヘモグロビン値 $\leq$ 110g/Lの患者	n=44	n=50
持続的改善が認められた患者、n(%)	42(95.5)	28(56.0)
患者割合の群間比(95%CI) <sup>*2</sup> p値 <sup>*2</sup>	1.705(1.322~2.197) p<0.0001	

\*1 後治療としての抗腫瘍治療の開始以前に、輸血や成長因子の投与なしに56日以上にわたり下記のいずれかの状態が継続してみられた場合を持続的な改善と定義した。

- ・ ベースライン時のヘモグロビン値にかかわらず、ベースラインから20g/L以上の増加
- ・ ベースライン時にヘモグロビン値 $\leq$ 110g/Lの場合は、5g/L以上増加し、ヘモグロビン値>110g/L

\*2  $\chi^2$ 検定でのp値

- ・ 疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価): 参考情報

中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)

FACIT-Fatigueスコアが25週までに3点以上の増加を認めた患者の割合はIbr+R群68.0%(51/75例)、Pbo+R群54.7%(41/75例)であった[FACIT-Fatigueスコアの増加を認めた患者割合の群間比1.238(95%CI: 0.955~1.603)、p=0.1059(IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定)]。

最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

FACIT-Fatigueスコアが25週までに3点以上の増加を認めた患者の割合はIbr+R群68.0%(51/75例)、Pbo+R群54.7%(41/75例)であった[FACIT-Fatigueスコアの増加を認めた患者割合の群間比1.238(95%CI: 0.955~1.603)、p=0.1059(IPSSWM及び前治療レジメン数によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定)]。

有効性評価

- ・ OS

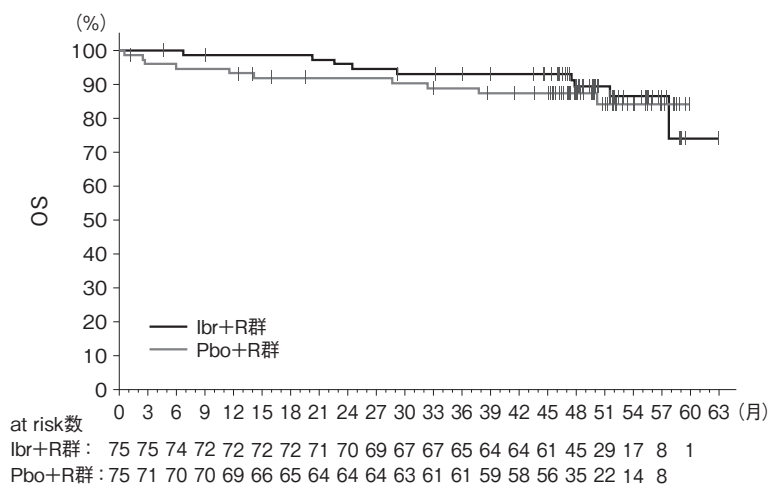
中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)

OSの中央値は、Ibr+R群及びPbo+R群のいずれも推定できなかった(ハザード比0.616、95%CI: 0.174~2.186)。

最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

OSの中央値は、Ibr+R群及びPbo+R群のいずれも推定できなかった(ハザード比0.808、95%CI: 0.328~1.990)。

OSのKaplan-Meier曲線

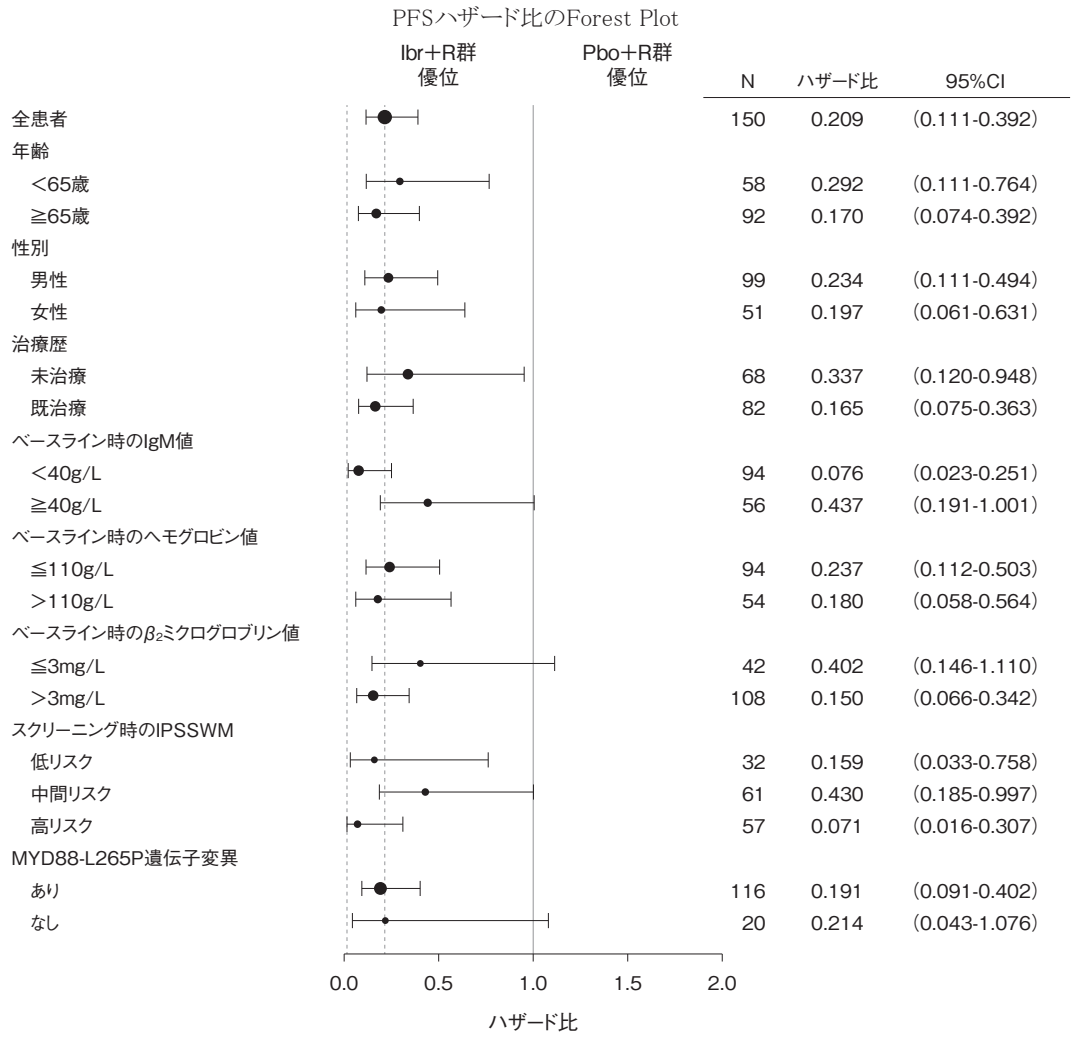


サブグループ解析:

・PFS

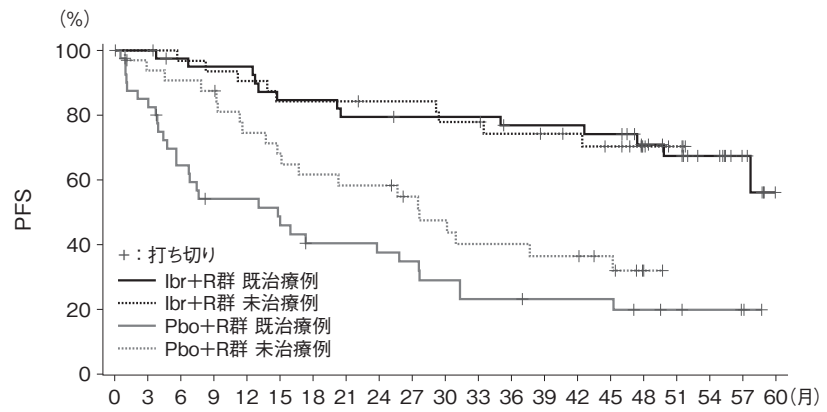
中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)

有効性評価



最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)

未治療・既治療別のIRC判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



安全性評価	<p>最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 本剤、プラセボ又はリツキシマブと関連性がある有害事象は、Ibr+R群で75例中67例(89.3%)、Pbo+R群で75例中70例(93.3%)に発現した。Ibr+R群では、本剤と関連性がある有害事象は75例中64例(85.3%)に認められた。 Ibr+R群で10%以上に認められた本剤と関連性がある有害事象は、下痢13例(17.3%)、心房細動12例(16.0%)、筋痙縮11例(14.7%)、好中球減少症及び高血圧各10例(13.3%)、貧血及び疲労各9例(12.0%)、便秘8例(10.7%)であった。</li> <li>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、Ibr+R群で75例中40例(53.3%)、Pbo+R群で75例中25例(33.3%)に発現した。各群で5%以上に認められた重篤な有害事象は、Ibr+R群で心房細動及び肺炎が各8例(10.7%)、気道感染が4例(5.3%)、Pbo+R群で注入に伴う反応5例(6.7%)であった。このうち、Ibr+R群の心房細動7例、肺炎5例、気道感染1例は本剤との関連性ありと判断された。</li> <li>・死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象(試験薬の最終投与後30日以内に発現し、最終解析時点までに転帰が死亡となった事象)は、Ibr+R群で1例(1.3%)、Pbo+R群で3例(4.0%)に認められた。内訳はIbr+R群が肺炎、Pbo+R群が頭蓋内出血、ピング・ニール症候群及び死亡(死因不明)各1例で、このうちPbo+R群の1例(死因不明)を除き、いずれも試験薬との関連性はなしと判断された。</li> </ul> <p>(MedDRA version 22.1) (本剤、プラセボ又はリツキシマブとの因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」と評価された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>
-------	---

**海外第Ⅲ相試験(リツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者)＜単剤療法、PCYC-1127-GA試験非盲検サブスタディ、海外データ＞<sup>11,17,18)</sup>**

本試験は、リツキシマブが使用できない場合の治療選択肢となり得るよう、直近のリツキシマブを含む治療に対して難治性と考えられるWM患者を対象に、本剤単剤療法の安全性と有効性をさらに検討するためにサブスタディとして設定された。

試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者31例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上</li> <li>・第2回IWWM基準に従い中央病理診断でWMと診断</li> <li>・測定可能病変を有する(血清単クローン性IgM&gt;5g/L)</li> <li>・第2回IWWM基準で推奨されている治療開始基準を満たす症状を1つ以上有する</li> <li>・ECOG performance status 0~2</li> <li>・直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性[リツキシマブの最終投与から12ヵ月未満での再発、又はリツキシマブを含む治療でMR以上の奏効が認められない]の患者</li> </ul>
投与方法	本剤420mgを、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで、1日1回経口投与した。
主要評価項目	IRC判定によるPFS* *本剤の最初の投与日から、疾患進行又は死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)のいずれか早い日までの期間。疾患進行又は死亡の前に、抗腫瘍治療を使用した後治療の有無は問わない。第6回IWWM評価基準(改訂版) <sup>48)</sup> に基づいて奏効を評価し、リンパ節及びリンパ節外病変(脾臓病変)の進行は、国際ワーキンググループ(IWG: International Working Group)の改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」 <sup>46)</sup> に従って評価した。また、脾臓の病変はリンパ節病変とみなした。
副次評価項目	IRC判定に基づくORR <sup>*1</sup> 、次治療開始までの期間 <sup>*2</sup> 、ヘモグロビン値の持続的改善、疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価) <sup>*3</sup> 、OS <sup>*4</sup> *1 第6回IWWM評価基準(改訂版)に基づいて評価。なお、ORRは最良総合効果が部分奏効[PR]以上に到達した患者の割合とした *2 本剤の最初の投与日からWMの後治療を開始した日までの期間 *3 FACIT-Fatigueスコアがベースラインから25日目までの間に3点以上増加した患者の割合 *4 本剤の最初の投与日から死亡(理由は問わない)が確認された日(又は打ち切り日)までの期間
解析計画	本剤を1回以上投与された全投与集団を有効性解析対象集団とし、イベント発生までの時間の変数(PFS、次治療開始までの期間、OS)はKaplan-Meier法で推定した。ORR、ヘモグロビン値の持続的改善が認められた患者割合は、二項分布に基づく正確な方法で95%CIを算出した。

観察期間の中央値は、中間解析（主要解析）時（2017年10月17日データカットオフ）で34.4ヵ月、最終解析時（2019年12月18日データカットオフ）で57.9ヵ月であった。

主要評価項目：

・ PFS

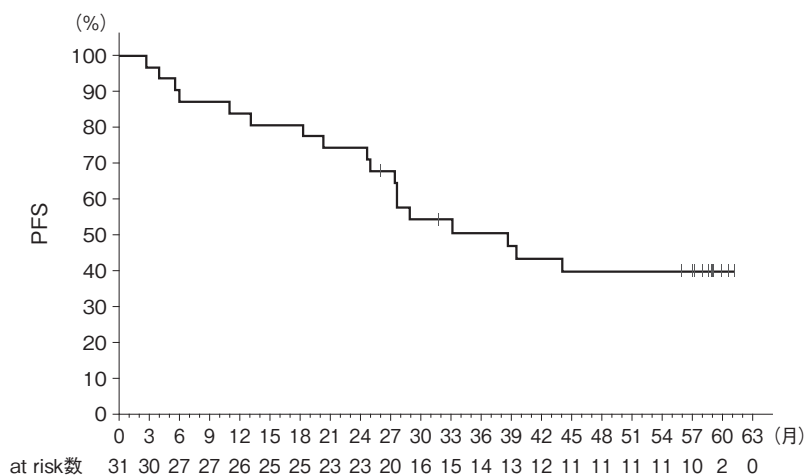
中間解析時（2017年10月17日データカットオフ）

IRC判定に基づくPFSの中央値は推定できなかった。

最終解析時（2019年12月18日データカットオフ）

IRC判定に基づくPFSの中央値は38.7ヵ月（95%CI：25.0ヵ月～NE）であった。

IRC判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



副次評価項目：

・ ORR

中間解析時（2017年10月17日データカットオフ）

IRC判定に基づくORR（最良総合効果が部分奏効[PR]以上に到達した患者の割合）は71.0%（22/31例）であり、最良総合効果の内訳はCRが0%、VGPRが29.0%（9/31例）、PRが41.9%（13/31例）、MRが16.1%（5/31例）、SDが9.7%（3/31例）、PDが0%、評価不能/不明が3.2%（1/31例）であった。

最終解析時（2019年12月18日データカットオフ）

IRC判定に基づくORRは77.4%（24/31例）であり、最良総合効果の内訳はCRが0%、VGPRが29.0%（9/31例）、PRが48.4%（15/31例）、MRが9.7%（3/31例）、SDが9.7%（3/31例）、PDが0%、評価不能/不明が3.2%（1/31例）であった。

・ 次治療開始までの期間

中間解析時（2017年10月17日データカットオフ）

中間解析時点で次治療を開始していた患者は31例中5例（16.1%）であった。次治療開始までの期間の中央値は推定できなかった。

最終解析時（2019年12月18日データカットオフ）

最終解析時点で次治療を開始していた患者は31例中10例（32.3%）であった。次治療開始までの期間の中央値は推定できなかった。

・ ヘモグロビン値の持続的改善

中間解析時（2017年10月17日データカットオフ）

ヘモグロビン値の持続的な改善\*が認められた患者の割合は71.0%（22/31例）であった。

最終解析時（2019年12月18日データカットオフ）

ヘモグロビン値の持続的な改善\*が認められた患者の割合は71.0%（22/31例）であった。

\*後治療としての抗腫瘍治療の開始以前に、輸血や成長因子の投与なしに56日以上にわたり下記のいずれかの状態が継続してみられた場合を持続的な改善と定義した。

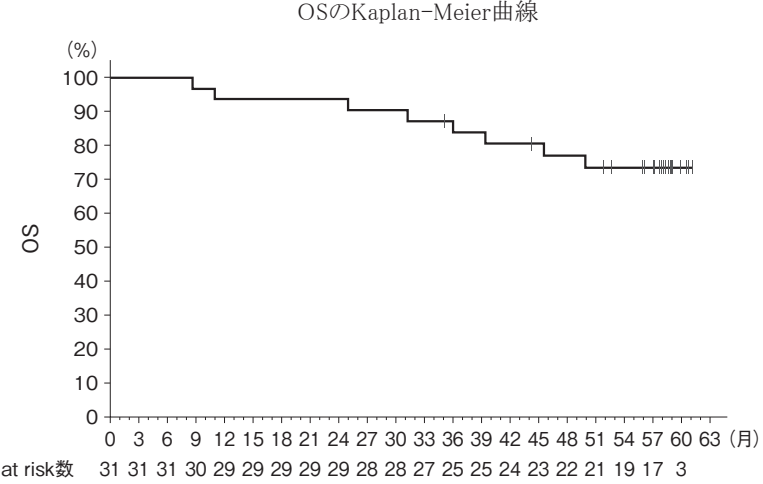
- ・ ベースライン時のヘモグロビン値にかかわらず、ベースラインから20g/L以上の増加
- ・ ベースライン時にヘモグロビン値 $\leq$ 110g/Lの場合は、5g/L以上増加し、ヘモグロビン値 $>$ 110g/L

・ 疲労（FACIT-Fatigue scaleによる評価）：参考情報

中間解析時（2017年10月17日データカットオフ）

FACIT-Fatigueスコアが25週まで及び全期間で3点以上の増加を認めた患者の割合はいずれも87.1%（27/31例）であった。

有効性評価

有効性評価	<p>最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)  FACIT-Fatigueスコアが25週まで及び全期間で3点以上の増加を認めた患者の割合はいずれも87.1% (27/31例)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS  中間解析時(2017年10月17日データカットオフ)  OSの中央値は推定できなかった。</li> <li>最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)  OSの中央値は推定できなかった。</li> </ul> <p style="text-align: center;">OSのKaplan-Meier曲線</p>  <p style="text-align: center;">at risk数 31 31 31 30 29 29 29 29 29 28 28 27 25 25 24 23 22 21 19 17 3</p>
安全性評価	<p>最終解析時(2019年12月18日データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>関連性がある有害事象  本剤と関連性がある有害事象は31例中27例(87.1%)に発現した。  10%以上に認められた本剤と関連性がある有害事象は、下痢11例(35.5%)、好中球減少症及び内出血発生の増加傾向各8例(25.8%)、悪心7例(22.6%)、皮膚乾燥5例(16.1%)、便秘及び筋痙縮各4例(12.9%)であった。</li> <li>重篤な有害事象  重篤な有害事象は31例中16例(51.6%)に発現した。2例以上に認められた重篤な有害事象は失神2例であり、いずれも本剤と関連性なしと判断された。</li> <li>死亡に至った有害事象  死亡に至った有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>(MedDRA version 22.1)  (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性小」と評価された事象を関連性がある有害事象とした。)</p>

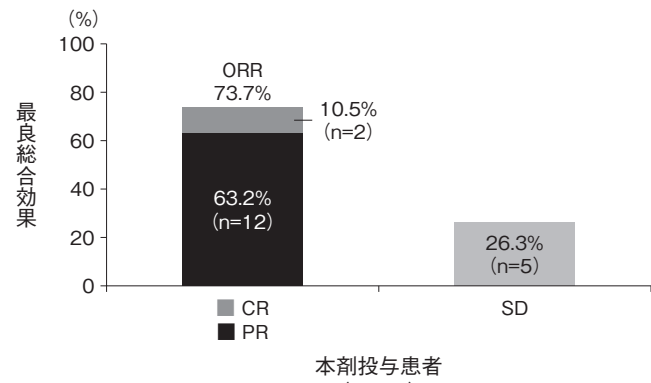
※本邦における用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

7.4 リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用投与すること。

**国内第Ⅲ相試験(ステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者)＜54179060GVH3001試験＞<sup>29)</sup>**

試験デザイン	非ランダム化多施設共同非盲検試験
対象	12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者19例

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・造血幹細胞移植後の任意の時点の改変NIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づくステロイド依存性又は抵抗性*のcGVHD</li> <li>・12歳以上</li> <li>・cGVHDに対する前治療が3レジメン以下</li> <li>・ステロイド全身療法又は免疫抑制療法を本剤投与開始前14日間一定の用量で行っており、スクリーニング期間中にcGVHDが安定又は悪化している</li> <li>・Karnofsky又はLansky(16歳未満)のperformance statusが60以上</li> </ul> <p>*ステロイド依存性: 症状の再発又は進行を予防するためステロイドの投与(プレドニゾン換算で0.25mg/kg/日以上、又は0.5mg/kg以上の隔日投与)が必要であり、8週間以上間隔をおいた少なくとも2回の時点でより低い用量への減量を試みても成功しない場合を指す。なお、cGVHD症状の再燃又は進行のため、0.25mg/kg/日又は0.5mg/kg隔日投与(プレドニゾン換算)以下へ減量ができないケースにおいて、2時点目の減量時の最低用量が1時点目の減量時の最低用量以上である場合もステロイド依存性であるとみなした。</p> <p>ステロイド抵抗性: ステロイド(プレドニゾン換算で1mg/kg/日以上を1週間以上)を含むレジメンの使用にもかかわらずcGVHD症状が進行する、又はステロイド(プレドニゾン換算で0.5mg/kg/日以上、又は1mg/kg以上の隔日投与)を4週間以上継続してもcGVHD症状が改善しない場合を指す。</p>															
<p>投与方法</p>	<p>本剤420mgを、cGVHDの進行、耐容不能な毒性の発現、基礎悪性腫瘍の進行又は再発、同意撤回、試験終了、その他の投与中止基準に合致するまで、1日1回経口投与した。なお、チトクロームP450(CYP)3A阻害剤であるボリコナゾールを併用していた患者には、用量調節基準に従い本剤280mgを1日1回経口投与した。</p>															
<p>主要評価項目</p>	<p>ORR<sup>*1,2</sup></p> <p>*1 NIH Consensus Development Project Criteria(2014)<sup>a)</sup>に基づき評価した。</p> <p>*2 ORRに付随する解析として、最良総合効果並びに臓器別奏効率についても評価した。</p> <p>a)詳細は、NIH Consensus Development Project Criteria(2014)[Lee, S.J., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 21, 984-999, 2015]を参照。</p>															
<p>副次評価項目</p>	<p>奏効持続期間、20週間以上奏効が持続した患者の割合、各有効性評価時点のcGVHDの奏効率、ステロイド必要量の経時的変化、Lee cGVHD症状評価尺度*による症状負荷の変化</p> <p>*7つのドメイン(皮膚、眼と口、呼吸、摂食と消化、筋肉と関節、活力、精神と感情)で構成され、cGVHDの症状負荷及び患者の生活の質の変化を評価するcGVHD重症度スコア<sup>a)</sup>。</p> <p>a)詳細は、Lee cGVHD重症度スコア(Lee, S.J., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 8, 444-452, 2002)を参照。</p>															
<p>解析計画</p>	<p>全投与集団(本剤を1回以上投与されたすべての患者)におけるORR、並びに正確な二項分布に基づく95%CI及びp値を算出し、ORRの95%CI下限が25%を超えた場合、有効性の主要目的は達成とした。</p> <p>20週間以上奏効が持続した患者の割合は、完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を20週間(140日間)以上持続した患者の割合及び95%CIにより評価した。奏効持続期間はKaplan-Meier法を用いて評価し、イベント発生までの期間の中央値(推定値)と95%CIを算出した。各有効性評価時点のcGVHDの奏効率は、25週時点及び37週時点の奏効率を示すこととした。全投与集団における1日のステロイド必要量(プレドニゾン換算)の経時的変化を記述統計量により要約した。Lee cGVHD症状評価尺度による症状負荷の変化として、総合要約スコアが7点以上低下した患者の割合を、全患者、奏効例及び非奏効例を対象に、全期間及び6か月ごとに記述統計量により要約した。</p> <p>すべての有効性及び安全性評価項目の主要解析は、最終の被験者が第37週の有効性評価を完了したとき又は第37週より早く治療を中止したときに実施し、最終解析は治験終了時に実施することとした。</p>															
<p>有効性評価</p>	<p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ORR</li> </ul> <p>主要解析時(2020年1月21日データカットオフ):</p> <p>主要解析時(試験参加期間の中央値:11.9ヵ月、投与期間の中央値:9.6ヵ月)において、ORRは73.7%(14/19例)(95%CI:48.8~90.9%)であり、95%CIの下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値である25%を超えたため、主要目的を達成した。最良総合効果の内訳はCRが10.5%(2/19例)、PRが63.2%(12/19例)及びSDが26.3%(5/19例)であった。</p>  <table border="1"> <caption>Best Overall Efficacy Data</caption> <thead> <tr> <th>Efficacy Category</th> <th>Percentage (%)</th> <th>Number of Patients (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR (Complete Response)</td> <td>10.5%</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>PR (Partial Response)</td> <td>63.2%</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>SD (Stable Disease)</td> <td>26.3%</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><b>ORR (Overall Response Rate)</b></td> <td><b>73.7%</b></td> <td><b>14</b></td> </tr> </tbody> </table>	Efficacy Category	Percentage (%)	Number of Patients (n)	CR (Complete Response)	10.5%	2	PR (Partial Response)	63.2%	12	SD (Stable Disease)	26.3%	5	<b>ORR (Overall Response Rate)</b>	<b>73.7%</b>	<b>14</b>
Efficacy Category	Percentage (%)	Number of Patients (n)														
CR (Complete Response)	10.5%	2														
PR (Partial Response)	63.2%	12														
SD (Stable Disease)	26.3%	5														
<b>ORR (Overall Response Rate)</b>	<b>73.7%</b>	<b>14</b>														

また、臓器別では、評価対象としたいずれの臓器(皮膚、眼、口腔、食道、消化管、肝臓、肺及び関節・筋膜)でも奏効が認められた。

臓器別の奏効率(全投与集団)

臓器*1	本剤投与患者 n=19	
	ベースライン時に臓器病変を認めた患者数	臓器別の奏効率*2 n(%)
皮膚	14	5(35.7)
眼	9	1(11.1)
口腔	14	5(35.7)
食道	5	2(40.0)
上部消化管	3	2(66.7)
下部消化管	2	2(100.0)
肝臓	2	2(100.0)
肺	7	1(14.3)
関節・筋膜	10	6(60.0)

\*1 NIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく評価

\*2 当該臓器で奏効(PR以上)が認められた患者割合

副次評価項目:

・奏効持続期間

主要解析時(2020年1月21日データカットオフ):

主要解析時(試験参加期間の中央値:11.9ヵ月、投与期間の中央値:9.6ヵ月)において、奏効例14例における奏効持続期間の中央値は未到達(範囲1.0~11.0+ヵ月)であった(+は打ち切り例を示す)。

・20週間以上奏効が持続した患者の割合

主要解析時(2020年1月21日データカットオフ):

主要解析時(試験参加期間の中央値:11.9ヵ月、投与期間の中央値:9.6ヵ月)において、奏効例14例のうち、20週間以上奏効が持続した患者の割合は71.4%(10/14例)(95%CI:41.9~91.6%)であった。

有効性評価

・各有効性評価時点のcGVHDの奏効率

主要解析時(2020年1月21日データカットオフ):

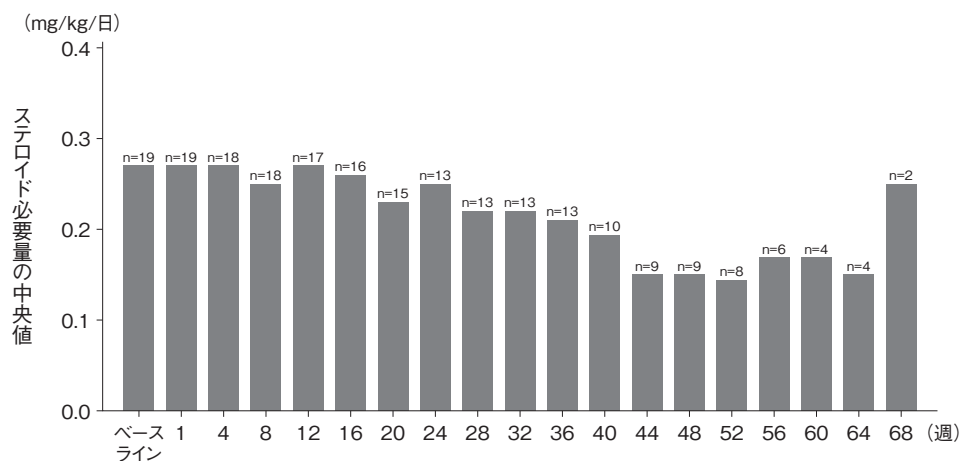
主要解析時(試験参加期間の中央値:11.9ヵ月、投与期間の中央値:9.6ヵ月)において、全投与集団における25週及び37週時点の奏効率はそれぞれ52.6%(10/19例)(95%CI:28.9~75.6%)及び47.4%(9/19例)(95%CI:24.4~71.1%)であった。

・ステロイド必要量の経時的変化:参考情報

主要解析時(2020年1月21日データカットオフ):

主要解析時(試験参加期間の中央値:11.9ヵ月、投与期間の中央値:9.6ヵ月)において、全投与集団のステロイド必要量の中央値は、経時的に減少する傾向が認められた。データカットオフまでにステロイドの投与を中止した患者はいなかった。

全投与集団におけるステロイド必要量\*の経時的変化



\* プレドニゾロン換算

有効性評価	<p>・ Lee cGVHD症状評価尺度による症状負荷の変化：参考情報  <u>主要解析時(2020年1月21日データカットオフ)：</u>          主要解析時(試験参加期間の中央値：11.9ヵ月、投与期間の中央値：9.6ヵ月)において、Lee cGVHD症状評価尺度による総合要約スコアの7点以上の低下が認められた患者の割合は、42.1%(8/19例)(95%CI：20.3～66.5%)であり、奏効例では28.6%(4/14例)(95%CI：8.4～58.1%)、非奏効例では80.0%(4/5例)(95%CI：28.4～99.5%)であった。</p>
安全性評価	<p>本剤との関連性がある有害事象は19例中15例(78.9%)に認められ、主なものは肺炎、血小板数減少が各4例(21.1%)、蜂巣炎、口内炎が各3例(15.8%)、細気管支炎、上気道感染、紫斑、高血圧が各2例(10.5%)などであった。本剤との関連性がある重篤な有害事象は8例(42.1%)に認められ、2例以上で報告された事象は肺炎4例(21.1%)、蜂巣炎3例(15.8%)であった。投与中止に至った有害事象は3例(15.8%)に認められ、内訳は口内炎、多臓器機能不全症候群、くも膜下出血が各1例であった。死亡に至った有害事象は3例(15.8%)に認められ、内訳は多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎、くも膜下出血が各1例であり、このうち本剤との関連性がある死亡は多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎の各1例であった。</p> <p>(MedDRA version 22.1)          (本剤との因果関係が「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」、「関連なし」と評価された有害事象のうち、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」を関連性がある事象とした。)</p>

## 2)安全性試験

該当資料なし

## (5)患者・病態別試験

該当資料なし

## (6)治療的使用

### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

### 2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

#### a)原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査(実施中)\*

目的	<p>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫の患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤140mgの安全性等を検討する。          [安全性検討事項]          出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、過敏症、腫瘍崩壊症候群、眼障害、「肝不全、肝機能障害」、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、CYP3A阻害剤との薬物相互作用、肝機能障害患者への使用、白血球症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)</p>
調査方式	中央登録方式
目標症例数	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫患者82例
調査期間	本調査開始から5年間
登録期間	本調査開始から2年間
観察期間	本剤投与開始日より52週間

\*「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」承認時(2022年12月)

## (7)その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

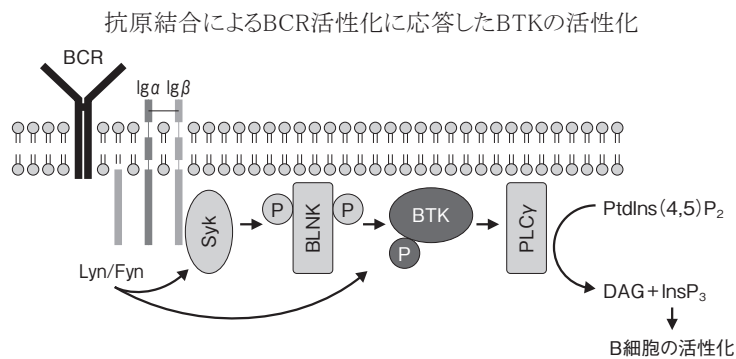
該当資料なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>50)</sup>

【B細胞におけるブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の役割】

BTKは、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)からのシグナル伝達に関与しており<sup>51)</sup>、ホスホリパーゼC $\gamma$  (PLC $\gamma$ )2の活性化などを介し<sup>52)</sup>、最終的にB細胞を活性化させる。さらにBTKは、B細胞の遊走や組織へのホーミングに関与するケモカイン受容体(CXCR4及びCXCR5等)からのシグナル伝達経路にも関与しており<sup>53,54)</sup>、インテグリンを介する接着及び遊走の制御において中心的な役割を担っている。

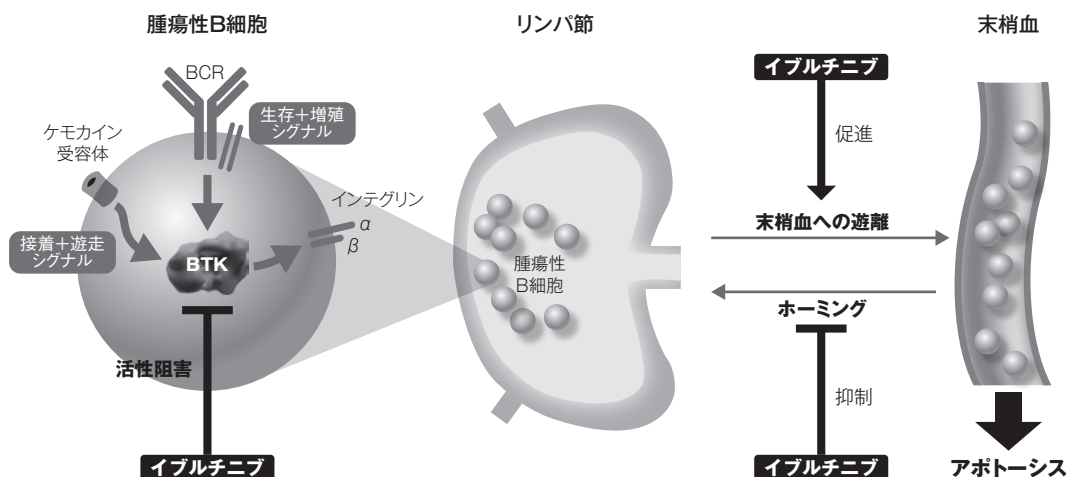


BLNK: B細胞リンカーたん白質、Ig: 免疫グロブリン、P: リン酸基、Syk: 脾臓チロシンキナーゼ、  
PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>: ホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸、  
DAG: ジアセチルグリセロール、InsP<sub>3</sub>: イノシトール-1, 4, 5-三リン酸

【慢性リンパ性白血病(CLL)及びマンテル細胞リンパ腫(MCL)に対する作用】

イブルチニブはBTKの活性部位にあるシステイン残基(Cys-481)と共有結合し<sup>55)</sup>、BTKのキナーゼ活性を持続的に阻害してBCR及びケモカイン受容体のシグナル伝達経路を阻害する。これにより、イブルチニブは患者由来のCLL細胞及びMCL細胞の増殖を阻害したり<sup>56,57)</sup>、CLL細胞及びMCL細胞の生存・増殖場所であるリンパ節及び骨髄の微小環境において、BCR及びケモカイン刺激によるインテグリンを介したCLL細胞及びMCL細胞の接着・遊走を阻害する<sup>57,58)</sup>。接着・遊走阻害によりリンパ節及び骨髄などの組織から循環血液へのCLL細胞及びMCL細胞の遊離が導かれるとともに、ケモカインを介するこれらの組織へのCLL細胞及びMCL細胞のホーミングが阻害され、腫瘍が退縮すると考えられる。

イブルチニブの推定される作用機序<sup>58)</sup>

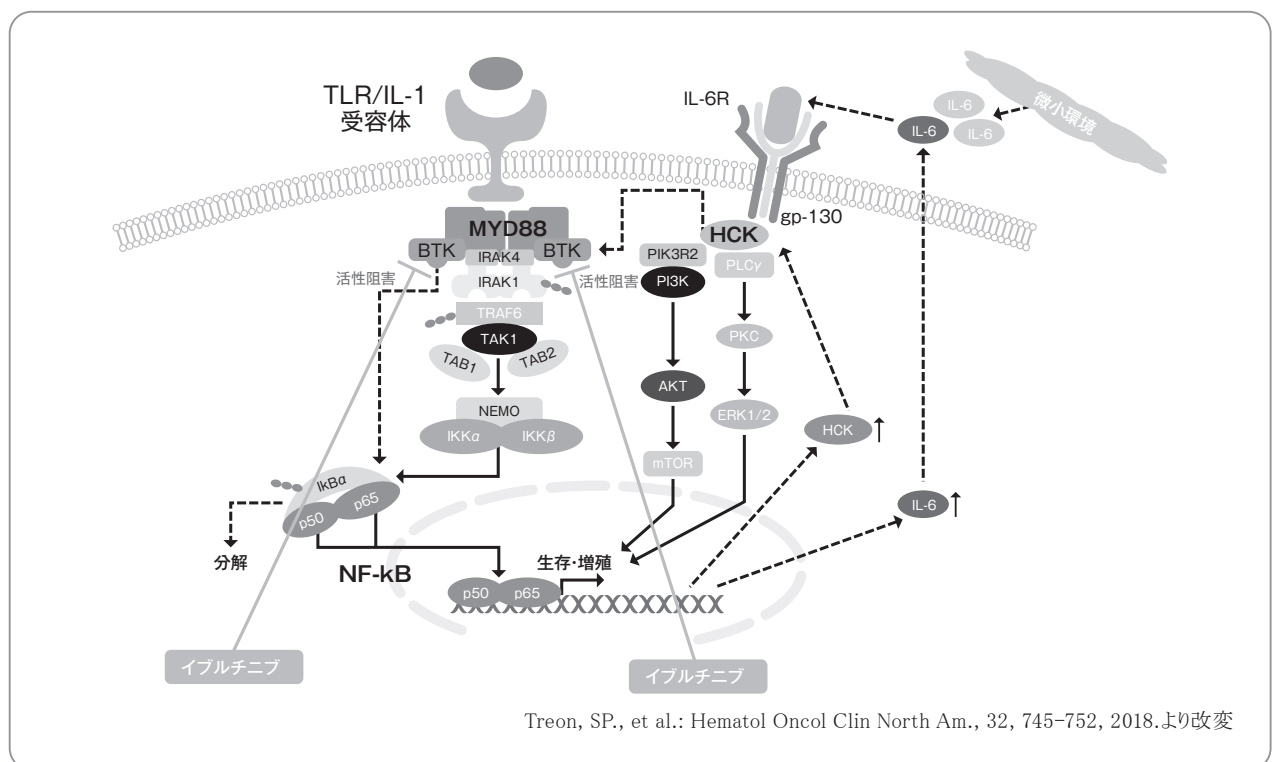


※実際のサイズ比率とは異なる。

【原発性マクログロブリン血症(WM)及びリンパ形質細胞リンパ腫(LPL)に対する作用】

WM/LPLは低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の一種で、WMは骨髄浸潤と免疫グロブリンM(IgM)型M蛋白血症を伴うLPLのサブセットとして定義されている<sup>59)</sup>。高感度アレル特異的PCR法を用いるとWM患者では93~97%<sup>60)</sup>、LPL患者では42%<sup>61)</sup>の症例でMYD88遺伝子変異が認められる。MYD88はTLR/IL-1受容体と相互作用するアダプタータンパク質で、受容体の活性化によりIRAK(interleukin-1 receptor-associated kinase)4/IRAK1やBTKとともにMyddosome複合体を形成し、下流のシグナル伝達を誘導してNF- $\kappa$ Bを活性化するが、WM/LPLではMYD88変異によりIRAK4/IRAK1とBTKの活性化を介してNF- $\kappa$ Bが恒常的に活性化している。また、MYD88変異は、本来はB細胞の個体発生の後期にダウンレギュレートされるHCK(Hematopoietic cell kinase)を過剰発現させ、IL-6を介したHCKの転写及び活性化を引き起こし、活性化されたHCKはBTK、PI3K/AKT、MAPK/ERK1/2を介してWM細胞の生存促進シグナル伝達を誘導する。このように、WM/LPLではMYD88変異によってTLR/IL-1受容体シグナル伝達系、HCKが恒常的に活性化しているが、いずれにおいてもBTKが関与している。イブルチニブはこのBTKを阻害することによりWM/LPLに対する治療効果を発揮すると考えられる<sup>60)</sup>。

イブルチニブの推定される作用機序<sup>60,62)</sup>

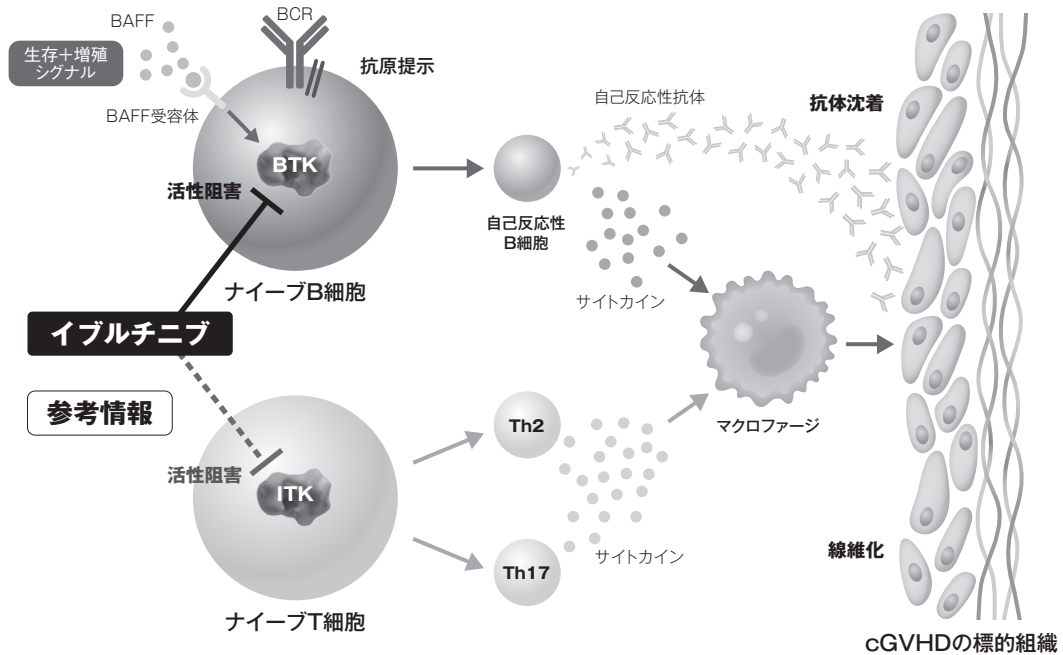


※実際のサイズ比率とは異なる。

【慢性移植片対宿主病(cGVHD)の病態とイブルチニブの作用】

cGVHDの発症には、T細胞のみでなくB細胞も関与することが示唆されている<sup>63-66</sup>。cGVHD患者ではB細胞の生存に関わるB細胞活性化因子(BAFF)及びアロ抗体の増加が報告されているが<sup>67</sup>、BTKはBCRだけでなくBAFF受容体を介したシグナル伝達の調節にも関与するほか<sup>68</sup>、cGVHDではBCRを介したシグナル伝達の活性化によりB細胞が抗原提示細胞となり、種々のサイトカイン産生によって自己免疫性疾患が発症する可能性が示されている<sup>69</sup>。イブルチニブはB細胞の活性化に関与するBTKを阻害することから、B細胞が発症に寄与するcGVHDにおける異常な免疫応答を抑制し、cGVHD症状を改善すると考えられる<sup>70</sup>。

イブルチニブの推定される作用機序<sup>67-72)</sup>



※実際のサイズ比率とは異なる。

[参考情報]イブルチニブのT細胞への作用

インターロイキン2誘導性T細胞キナーゼ(ITK)は2型ヘルパーT細胞(Th2細胞)やTh17細胞等の活性化に重要な役割を果たしており、T細胞の活性化によりcGVHDの発症に寄与すると考えられている<sup>72</sup>。イブルチニブはITKを阻害することから<sup>50</sup>、cGVHDの発症機序においてT細胞の活性化を抑制する可能性が示唆される。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)キナーゼ阻害作用

①各種キナーゼに対する阻害作用

<in vitroにおける検討><sup>73)</sup>

各種キナーゼに基質、イブルチニブ及び<sup>33</sup>P]-ATPを添加し、基質に取り込まれた<sup>33</sup>P量を測定して50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)値を算出したところ、BTK阻害に対するイブルチニブのIC<sub>50</sub>中央値は0.39nmol/Lであった。

各種キナーゼに対するイブルチニブの阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 中央値 (nmol/L)	試験数	選択性**	キナーゼ	IC <sub>50</sub> 中央値 (nmol/L)	試験数	選択性**
BTK*	0.39	7	1.0	Tec*	5.49	1	14
ErbB4/HER4*	0.64	2	1.6	Csk	6.17	2	16
Blk*	0.94	2	2.4	EGFR*	7.80	6	20
Bmx/Etk*	1.10	2	2.8	Brk	10.10	2	26
Fgr	2.86	2	7.3	Itk*	11.70	3	30
Txk*	2.87	1	7.4	Hck	16.98	2	44
Lck	3.49	4	9.0	ErbB2/HER2*	21.57	2	55
Yes/YES1	3.94	2	10	JAK3*	21.90	3	56

\* イブルチニブと共有結合する可能性のあるシステイン残基を活性部位に持つ

\*\* BTK阻害作用に対する選択性

②BTK活性に対する不可逆的阻害作用

<in vitroにおける検討><sup>73)</sup>

イブルチニブとBTKをプレインキュベーション後、スピнкаラムを用いて非結合型イブルチニブを除去し、基質及びATPを添加することによりBTK活性を測定した。非結合型イブルチニブの除去後もBTK活性は回復しなかったことから、イブルチニブは共有結合によりBTKを不可逆的に阻害することが示唆された。

2)B細胞性リンパ腫細胞の増殖に対する阻害作用

①CLL患者由来のCLL細胞の増殖に対する阻害作用

<in vitroにおける検討><sup>56)</sup>

イブルチニブ500及び1,000nmol/Lの存在下でナース細胞(NLC)と共培養したCLL患者由来のCLL細胞の増殖を、<sup>3</sup>H標識チミジンの取り込み量にて測定した。<sup>3</sup>H標識チミジンの取り込み量は、24時間のインキュベーションにおいてそれぞれ21%及び56%、48時間のインキュベーションにおいてそれぞれ33%及び69%減少し、イブルチニブの濃度依存的にチミジンの取り込み量が減少した。

②MCL患者由来のMCL細胞の増殖に対する阻害作用

<in vitroにおける検討><sup>57)</sup>

各種ヒトMCL由来細胞株(Mino、JVM-2、Rec-1、Jeko-1、Granta-519及びMaver-1)にイブルチニブ(10~10,000nmol/L)を添加し、3日間のインキュベーション後に、細胞増殖の相対的变化を観察したところ、イブルチニブはMaver-1細胞以外に対し、100nmol/L以上のIC<sub>50</sub>値で増殖阻害作用を示した。

3)BCR及びケモカイン刺激による細胞接着及び遊走に対する阻害作用

①ヒト初代培養CLL細胞における検討

<in vitroにおける検討><sup>58)</sup>

イブルチニブ1,000nmol/L存在下では、BCR活性をもたらす抗IgM抗体刺激後のCLL細胞のフィブロネクチン及びVCAM-1への接着を阻害した。また、ケモカイン(CXCL12、CXCL13及びCXCL19)刺激後のCLL細胞のVCAM-1への接着及び遊走を阻害した。一方、BTK下流シグナルのプロテインキナーゼCを直接活性化するホルボールエステル(PMA)刺激後のCLL細胞のフィブロネクチン及びVCAM-1への接着は阻害しなかった。イ

ブルチニブはBCR活性化及びケモカイン刺激による接着及び遊走を阻害し、その阻害作用はBTKに特異的であることが示唆された。

#### ②ヒトMCL細胞株における検討

<in vitroにおける検討><sup>57)</sup>

イブルチニブ100nmol/L存在下では、抗IgM抗体刺激によるMCL細胞株(Jeko-1及びHBL2)のフィブロネクチン及びVCAM-1への接着を50～70%阻害した。一方、PMA刺激によるこれらの接着は阻害しなかったことから、イブルチニブによるBCR活性化を介した接着はBTKに特異的であることが示唆された。さらにイブルチニブは、ケモカイン(CXCL12及びCXCL13)刺激によるMino及びJeko-1細胞のフィブロネクチン及びVCAM-1への接着を阻害した。また、イブルチニブ0.1～1,000nmol/L存在下で、ケモカイン(CXCL12及びCXCL13)刺激によるMino細胞の遊走を濃度依存的に阻害した。CXCL12刺激による遊走において、イブルチニブはMino、Jeko-1及びJVM-1細胞に対し、それぞれ0.1、0.1及び10nmol/L以上で阻害作用を示した。

### 4) 抗腫瘍効果

#### ①マウスCLL由来TCL1-192細胞腹腔内移植マウスにおける検討<sup>56)</sup>

マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合型免疫不全(SCID)マウスにおいて、イブルチニブ(2.5及び25mg/kg/日、養子移入3週間後より投与開始)の投与1週間後から末梢血CLL細胞数が溶媒対照群より低下し、25mg/kg/日投与群では投与2週間後でも低値を示した。

投与後の経時的変化をより詳細に検討した試験では、イブルチニブ(2.5及び25mg/kg/日、養子移入2週間後より投与開始)の投与4日目に末梢血CLL細胞数が一過性に増加したが、投与7日目に対照群と同程度まで回復し、投与14～25日目では25mg/kg/日投与群で対照群より低下しており、イブルチニブによるCLL細胞の生存の阻害が示された。

#### ②ヒトMCL由来Mino細胞静脈内移入マウスにおける検討<sup>74)</sup>

ヒトMCL由来Mino細胞を静脈内移入したSCIDマウスにおいて、イブルチニブ(12mg/kg/日)を70日間投与したところ、骨髄、末梢血単核細胞及びリンパ節(単径部、腸間膜、腋窩、頸部及び下顎)組織中に浸潤したヒトCD19陽性Mino細胞数の減少が認められた。

### 5) 慢性移植片対宿主病に対する作用

#### ①マウス強皮症cGVHDモデルにおける検討(マウス)<sup>70)</sup>

放射性セシウム全身照射後、LP/Jマウスの骨髄細胞及び脾細胞を移植したC57BL/6マウス強皮症cGVHDモデルにおいて、移植25日目にイブルチニブ(25mg/kg/日、飲水投与)、溶媒又は陽性対照であるシクロスポリンを投与し、移植39日後に評価したところ、cGVHD症状(脱毛、皮膚病変、円背位)はイブルチニブの投与により消失し、皮膚病変部組織の線維化、表皮過形成、痂皮、びらん及びリンパ組織球形浸潤の抑制がみられた。投与開始日(移植25日目)からのcGVHDスコア変化(Cookeら<sup>75)</sup>の方法に基づく)は、溶媒投与群と比べてイブルチニブ投与群で有意に低かった( $p=0.0184$ 、線形混合モデル)。

投与開始日からcGVHDスコアが2ポイント以上増加した時点をcGVHD症状の増悪と定義し、無増悪生存期間を評価したところ、イブルチニブ投与群では溶媒投与群と比べて無増悪生存期間の中央値が有意に延長した( $p<0.01$ )。

#### ②マウス全身多臓器発症cGVHDモデルにおける検討(マウス)<sup>70)</sup>

B10.BRマウスに移植3及び2日前にシクロホスファミドを腹腔内投与及び前日に放射線全身照射を実施後、C57BL/6マウスの骨髄細胞及び脾細胞を移植し作成した細気管支閉塞を伴う全身多臓器発症cGVHDモデルにおいて、イブルチニブ(15mg/kg/日)を移植28日目より腹腔内投与したところ、溶媒投与群と比べて胚中心反応の減少( $p<0.001$ 、2-tailed Student's t test)、肺( $p<0.0001$ 、2-tailed Student's t test)及び肝の線維化、並びに肺機能(抵抗： $p=0.009$ 、弾性： $p=0.0019$ 、コンプライアンス： $p=0.0071$ 、いずれも2-tailed Student's t test)の悪化の抑制が認められた(移植60日目)。

### (3)作用発現時間・持続時間

#### 1)再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者における検討

日本人の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(PCI-32765-JPN-101試験)<sup>3)</sup>では、本剤の単回及び反復投与後4時間及び24時間におけるBTK活性部位占有率は、280mg以上の用量でほぼ90%を超えた。BTK活性部位占有率は24時間(投与間隔)及び投与期間にわたって持続した。

<外国人データ><sup>37)</sup>

再発又は難治性のB細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第I相試験(PCYC-04753試験)では、2.5mg/kg/日(40~320mg)以上の用量において、本剤投与後4時間及び24時間の末梢血単核細胞におけるBTK活性部位占有率が90%超であり、投与後24時間以上持続することが示された。

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

○慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

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。

○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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。

○マントル細胞リンパ腫

・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

通常、成人及び12歳以上の小児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。

#### 2)cGVHD患者における検討

##### ①BTK占有率

日本人のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者を対象とした国内第III相試験(54179060GVH3001試験)<sup>29)</sup>において、本剤420mg/日(ポリコナゾールを併用した4例では280mg/日)を反復経口投与したとき、末梢血単核細胞における定常状態(Day 8投与前)でのBTK占有率の平均値は88.3%であった(18例)。BTK占有率は投与期間にわたって持続した。

<外国人データ><sup>26)</sup>

ステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者を対象とした海外第Ib/II相試験(PCYC-1129-CA試験)において、本剤420mg/日を反復経口投与したとき、末梢血単核細胞における定常状態(Day 8投与前)でのBTK占有率の平均値は93.2%であった(36例)。BTK占有率は投与期間にわたって持続した。

##### ②[参考情報]ITK占有率

<外国人データ><sup>26)</sup>

ステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者を対象とした海外第Ib/II相試験(PCYC-1129-CA試験)において、本剤420mg/日を反復経口投与したとき、末梢血単核細胞における定常状態(Day 8投与前)でのITK占有率の平均値は37.1%であった(38例)。ITK占有率は投与期間にわたって持続した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与(再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者)<sup>3)</sup>

日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者に本剤140mg、280mg、420mgを単回経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～6時間(平均値)の消失半減期で消失した。

日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ  
[平均値(標準偏差)]

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
140mg(n=3)	42.53(23.74)	2.02[1.98～3.95]	203.64(128.60)	211.38(124.59)	3.90(1.67)
280mg(n=3)	68.47(14.09)	1.82[1.00～1.97]	339.21(72.42)	354.16(76.37)	5.64(1.50)
420mg(n=3)	140.93(49.10)	1.05[1.00～3.87]	639.04(301.14)	653.58(298.03)	5.09(1.32)

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

各群の対象患者3例は、同一患者

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

○慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

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。

○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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。

○マントル細胞リンパ腫

・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリトキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

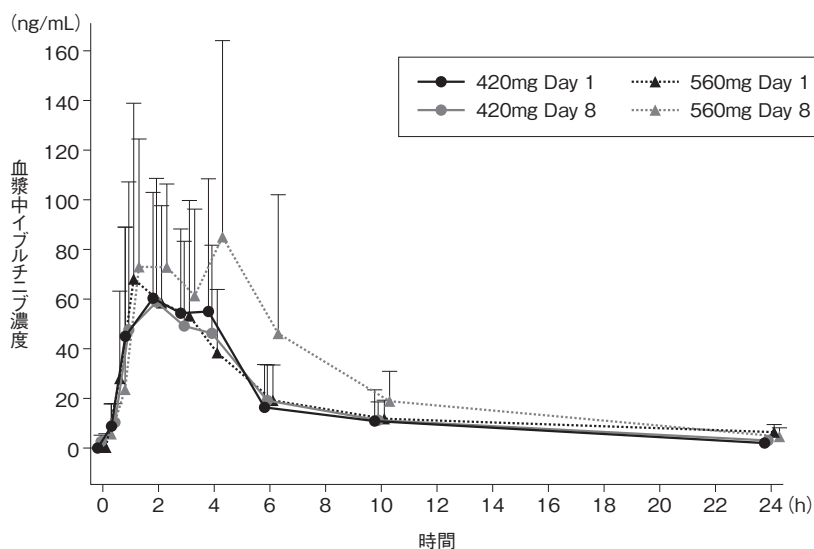
○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

通常、成人及び12歳以上の小児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。

## 2) 反復投与(再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者)<sup>3)</sup>

日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者に本剤420mg及び560mgを反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1~2時間(中央値)で最高濃度に達し、4~9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブの $C_{max}$ 及びAUCは個体間変動が大きい、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。

日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者に本剤420mg/日又は560mg/日を反復経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度-時間推移[平均+標準偏差]



日本人の再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者に本剤420mg又は560mgを反復経口投与したときの血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ

		$C_{max}$ (ng/mL)		$t_{max}$ (h)		$AUC_{last}$ (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目
420mg (n=9) <sup>a</sup>	平均値 (標準偏差)	87.33 (62.15)	77.50 (58.11)	1.97 [1.00~ 3.98]	2.00 [0.95~ 3.97]	381.73 (265.26)	383.17 (189.61)	6.99 <sup>b</sup> (3.34)	4.60 <sup>b</sup> (1.86)
	CV%	71.2	75.0	—	—	69.5	49.5	47.8	40.4
560mg (n=6)	平均値 (標準偏差)	94.57 (65.43)	105.47 (68.60)	1.48 [0.98~ 3.92]	2.00 [0.97~ 4.00]	419.09 (238.74)	638.96 (476.16)	7.35、 5.33 <sup>c</sup> (NC)	6.39、 4.23 <sup>c</sup> (NC)
	CV%	69.2	65.0	—	—	57.0	74.5	NC	NC

$t_{max}$ : 中央値[範囲]

a: 8日目の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{last}$ はn=8、b: n=6、c: 個別値(n=2)

NC: 算出せず

※本邦における効能又は効果

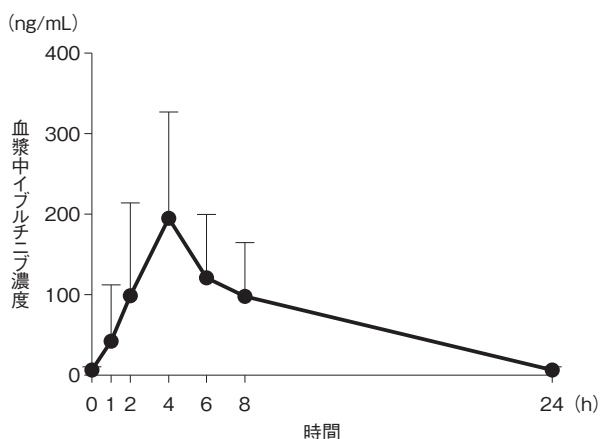
- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- マントル細胞リンパ腫
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

### 3) 反復投与(日本人の再発又は難治性のMCL患者、ベネトクラクス併用時)<sup>23,24)</sup>

日本人の再発又は難治性のMCL患者に、ベネトクラクス\*との併用下で本剤560mgを1日1回反復投与したときの第6週1日目の血漿中イブルチニブ濃度推移は以下のとおりであった。

\*ベネトクラクスは、用量漸増期として1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、5週目に400mgを、その後は維持期として400mgを1日1回経口投与した。

日本人の再発又は難治性のMCL患者にベネトクラクスとの併用下で本剤560mg/日を反復投与したときの血漿中イブルチニブ濃度-時間推移[平均+標準偏差]



### 4) 反復投与(日本人及び外国人の未治療及び再発又は難治性のWM患者)<sup>76)</sup>

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>週1回4週投与との併用で本剤420mgを1日1回反復経口投与したとき(54179060WAL2002試験)、並びに外国人の未治療及び再発又は難治性のWM患者にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>週1回4週投与との併用で本剤420mgを1日1回反復経口投与したとき(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート)、及び直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者に本剤420mgを1日1回反復経口投与したとき(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ)の、血漿中イブルチニブ濃度は以下のとおりであった。なお、外国人の未治療及び再発又は難治性CLL/SLL患者に本剤420mgを1日1回反復経口投与したとき(PCYC-1102-CA試験)の血漿中イブルチニブ濃度は以下のとおりであった。

日本人及び外国人のWM患者又は外国人のCLL/SLL患者に本剤420mgを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

治療対象	用量	測定日		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
リツキシマブとの併用療法						
日本人 WM患者 (WAL2002試験)	420mg	22日目	n	15	15	12
			平均値	122	3.62[0.75~4.22]	763
			%CV	122.1		109.3
外国人 WM患者 (PCYC-1127-CA試験: ランダム化パート)	420mg	22日目	n	61	61	59
			平均値	116	1.98[0.00~6.00]	744
			%CV	89.8		72.8
本剤単剤療法						
外国人 WM患者 (PCYC-1127-CA試験: 非盲検サブスタディ)	420mg	29日目	n	27	27	25
			平均値	94.9	2.00[0.58~6.00]	620
			%CV	80.2		68.5
外国人 CLL/SLL患者 (PCYC-1102-CA試験)	420mg	8日目	n	73	73	71
			平均値	137	2.00[0.5~7.0]	732
			SD	118		521

t<sub>max</sub>: 中央値[範囲]

5) 反復投与(日本人のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者)<sup>29)</sup>

日本人の12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者に本剤280mg又は420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は以下のとおりであった。

日本人のcGVHD患者に本剤280mg又は420mgを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

	測定日	用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
中程度以上の CYP3A阻害剤 併用なし	Week 1 1日目	420	7	386 (166)	2.08 [1.78~4.50]	1,843 (1,146)	4.86 [4.42~5.15] <sup>a</sup>
	Week 2 1日目	420	7	275 (171)	4.08 [1.85~5.28]	2,102 (938)	3.83, 10.2 <sup>b</sup>
ポリコナゾール 併用	Week 1 1日目	280	4	399 (126)	3.83 [1.78~5.75]	4,003 (1,586)	4.88 <sup>b</sup>
	Week 2 1日目	280	4	432 (374)	3.87 [1.75~5.43]	2,970 (2,201)	N/A
フルコナゾール 併用	Week 1 1日目	420	8	628 (526)	3.91 [1.97~4.25]	5,134 (4,173)	N/A
	Week 2 1日目	420	8	678 (701)	3.95 [1.82~5.17]	6,235 (5,875)	4.33, 4.56 <sup>b</sup>

t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>: 中央値[範囲]

a: n=3、b: 個別値、N/A: 報告対象となるデータなし

## 6) 反復投与(日本人及び外国人のcGVHD患者)<sup>44)</sup>

日本人及び外国人の12歳以上のcGVHD患者に本剤140mg、280mg、420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は以下のとおりであった。

日本人及び外国人のcGVHD患者に本剤140mg、280mg、420mgを反復経口投与したときの  
薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

	測定日	用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
中程度以上の CYP3A阻害剤 併用なし	Week 2 1日目	420	23	235 (261)	2.00 [0.880~6.05]	1,313 (1,017) <sup>a</sup>	4.10 [1.34~10.1] <sup>b</sup>
	Week 2 1日目	140 <sup>c</sup>	1	158	1.00	388	5.51
ポリコナゾール 併用	Week 2 1日目	280	12	436 (292)	2.00 [0.930~5.00]	2,934 (1,805)	4.04 [2.47~9.04] <sup>d</sup>
	Week 2 1日目	140	3	322 (258)	2.22 [1.00~4.00]	1,610, 1,010 <sup>e</sup>	ND
ポサコナゾール 併用	Week 2 1日目	420 <sup>f</sup>	2	98.4, 241	3.92, 1.75	1,060 <sup>e</sup>	ND
	Week 2 1日目	280	13	289 (296)	2.00 [1.88~6.00]	1,979 (1,205) <sup>h</sup>	4.70 [4.02~5.70] <sup>i</sup>
	Week 2 1日目	140	10	140 (124)	2.83 [1.87~5.38]	915 (617)	4.97 [4.95~5.88] <sup>j</sup>
フルコナゾール 併用	Week 2 1日目	420	6	629 (480)	2.05 [1.12~4.08]	3,662 (2,392)	4.92 [4.46~5.39] <sup>j</sup>
	Week 2 1日目	280	4	242 (93.9)	2.99 [1.92~5.08]	1,638 (819)	5.49 <sup>g</sup>

t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>: 中央値[範囲]

a: n=20, b: n=10, c: 本剤の減量を要する併用薬の併用はなかったが140mgに減量された, d: n=7, e: n=2, f: 本剤を減量されなかった, g: n=1, h: n=12, i: n=5, j: n=4, ND: 算出されず

### ※本邦における効能又は効果、用法及び用量

#### ○慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

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。

#### ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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。

#### ○マントル細胞リンパ腫

##### ・未治療の場合

バンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

##### ・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

#### ○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

通常、成人及び12歳以上の小児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。

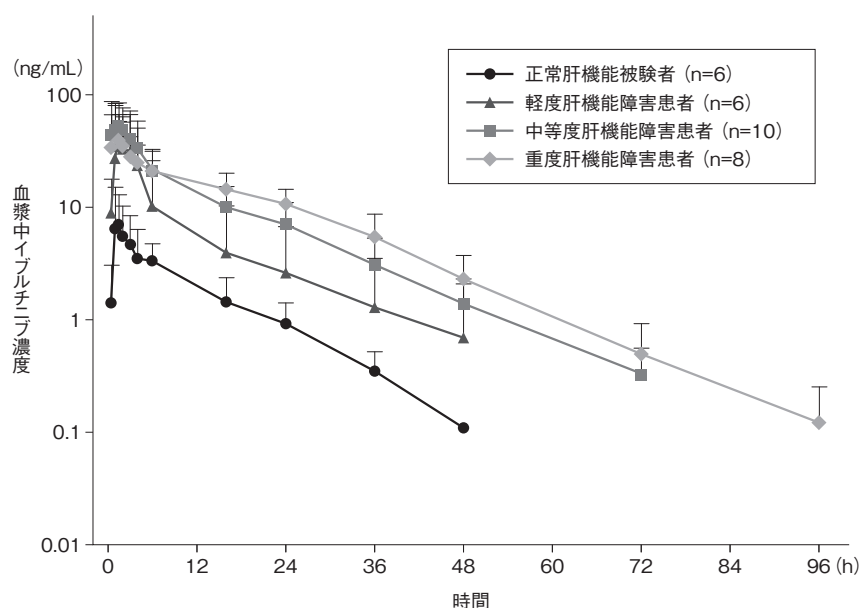
## 7) 肝機能障害患者

<外国人データ><sup>77)</sup>

正常肝機能被験者並びに軽度肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例、及び重度肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例に、本剤140mgを単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者における $C_{max}$ の幾何平均値の比は、正常肝機能被験者と比較してそれぞれ5.2倍、8.8倍及び7.0倍増加し、 $AUC_{last}$ ではそれぞれ2.7倍、8.2倍及び9.8倍増加した。中等度及び重度の肝機能障害患者における $t_{1/2}$ は、正常肝機能被験者並びに軽度肝機能障害患者に比べ延長する傾向があった。

また、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における非結合型のイブルチニブの $AUC_{last}$ はそれぞれ4.1倍、9.8倍及び13倍増加すると推定される。

正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に本剤140mgを単回経口投与したときの  
血漿中イブルチニブ濃度-時間推移(平均±標準偏差)



正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に本剤140mgを単回経口投与したときの  
血漿中イブルチニブの薬物動態パラメータ[平均(CV%)]

	正常肝機能被験者(n=6)	軽度肝機能障害患者(n=6)	中等度肝機能障害患者(n=10)	重度肝機能障害患者(n=8)
%Unbound	3.26(1.23)	3.02(0.515)	3.80(0.634)	4.76(0.878)
$C_{max}$ (ng/mL)	8.66(8.29)	46.7(36.2)	67.2(37.8)	56.7(37.8)
$C_{max, unbound}$ (ng/mL)	0.259(0.236)	1.48(1.27)	2.57(1.48)	2.51(1.50)
$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	1.50[1.00~6.00]	1.25[1.00~3.00]	1.50[0.500~4.00]	1.25[0.500~36.0]
$t_{1/2}$ (h)	9.4(2.7)	8.8(2.0)	10.6(4.0)	10.2(2.7)
$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	66.7(33.7)	273(338)	558(235)	620(162)
$AUC_{last, unbound}$ (ng·h/mL)	2.17(1.21)	8.97(11.8)	21.3(9.91)	29.1(8.11)
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	68.8(33.3)	299(372) <sup>b</sup>	562(236)	624(162)
$AUC_{\infty, unbound}$ (ng·h/mL)	2.24(1.23)	9.96(12.9) <sup>b</sup>	21.4(9.96)	29.3(8.17)
Ae (%)	0.000121(0.000155)	0.00109(0.00204)	0.00219(0.00171)	0.00205(0.00122)

Ae,%: 尿中排泄率

a: 中央値[範囲]、 b: n=5

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

○慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

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。

- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫  
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。
- マントル細胞リンパ腫
  - ・未治療の場合  
ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
  - ・再発又は難治性の場合  
通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)  
通常、成人及び12歳以上の小児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。

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)
- 2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]

- 8. 重要な基本的注意(抜粋)
- 8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者  
投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]
  - 9.3.2 軽度の肝機能障害患者  
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。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]
- 11. 副作用(抜粋)
- 11.1 重大な副作用
  - 11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)  
肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

### (3)中毒域

該当資料なし

### (4)食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

PCI-32765CLL1011試験<外国人データ><sup>78)</sup>

健康成人8例に本剤560mgを絶食時(投与方法A: 一晚絶食後に経口投与し、その後4時間絶食)又は食前30分(投与方法B: 標準朝食摂取の30分前)に逐次デザインで経口投与し、その2時間後に<sup>13</sup>C<sub>6</sub>標識イブルチニブ100 $\mu$ gを単回静脈内投与し、非標識及び<sup>13</sup>C<sub>6</sub>標識イブルチニブ濃度を比較した。投与方法Aに対する投与方法BのAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比は2.2(90%CI: 1.69~2.97)であった。また、投与方法AでのAUC<sub>last</sub>に基づき算出した絶対的バイオアベイラビリティは2.9%(90%CI: 2.12~3.94%)、同じ被験者に投与方法Bで経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは7.6%(90%CI: 6.41~9.03%)であり、絶食時と比較して2.6倍増加した。

本剤560mgを絶食時(投与方法A)又は食前30分(投与方法B)に経口投与し、その後<sup>13</sup>C<sub>6</sub>標識イブルチニブ100 $\mu$ gを静脈内投与したときの幾何平均値及び幾何平均値の比(90%CI)

		投与経路	幾何平均値	幾何平均値の比(90%CI)
投与方法A (絶食時)	AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	経口(n=8)	263.95	2.9(2.12~3.94)
		静脈内(n=8)	9,134.18	
投与方法B (食前30分)	AUC <sub>last</sub> (ng・h/mL)	経口(n=8)	588.06	7.6(6.41~9.03)
		静脈内(n=8)	7,725.88	

PCI-32765CLL1001試験<外国人データ><sup>79,80)</sup>

健康成人44例に本剤420mgを4つの方法で経口投与した際のイブルチニブの曝露量を評価した[食後30分投与群：高脂肪朝食\*摂取終了から30分後に経口投与、食前30分投与群：10時間以上絶食後で高脂肪朝食\*摂取開始の30分前に経口投与、食後2時間投与群：高脂肪朝食\*摂取終了から2時間後に経口投与、絶食時投与群：10時間以上絶食後、次の食事の4時間前に経口投与]。

本剤420mgを食後30分、食前30分又は食後2時間に投与したとき、絶食時投与と比べて血漿中イブルチニブ濃度は高値を示した。食前30分、食後30分又は食後2時間の投与に対する絶食時投与の $C_{max}$ の幾何平均値の比はそれぞれ2.63、3.15、3.85を示し、絶食時投与した際の $C_{max}$ は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときの約30～40%に低下した。食前30分、食後30分又は食後2時間の投与に対する絶食時投与の $AUC_{last}$ の幾何平均値の比はそれぞれ1.62、1.86、1.78を示し、絶食時投与した際の $AUC_{last}$ は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときの約60%に低下した。

\*高脂肪朝食：総カロリー約800～1,000kcal、うち脂質約500～600kcal

健康成人におけるイブルチニブの薬物動態パラメータに対する食事の影響

		幾何平均値	幾何平均値の比 (90%CI)
$C_{max}$ (ng/mL)	絶食時投与 (n=43)	32.67	—
	食後30分投与 (n=44)	102.86	3.15(2.72～3.65)
	食前30分投与 (n=43)	85.81	2.63(2.27～3.05)
	食後2時間投与 (n=43)	125.82	3.85(3.32～4.47)
$AUC_{last}$ (ng・h/mL)	絶食時投与 (n=43)	260.17	—
	食後30分投与 (n=44)	483.45	1.86(1.69～2.04)
	食前30分投与 (n=43)	421.96	1.62(1.48～1.78)
	食後2時間投与 (n=43)	462.42	1.78(1.62～1.95)

PCYC-1102-CA試験<外国人データ><sup>38)</sup>

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者に本剤420mg/日を食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)又は絶食時に経口投与(一晩絶食後に経口投与し、その後4時間絶食)し、イブルチニブの薬物動態に対する食事の影響を検討したところ、modified fasting投与したときと比較して、絶食時には $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ は約40%及び約70%に低下した。

## 2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照のこと。

### ① ケトコナゾールとの相互作用<外国人データ><sup>81)</sup>

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)400mg(4～9日目に投与)とイブルチニブ120mg及び40mg(それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC$ はそれぞれ約29及び24倍増加した。

### ② ボリコナゾールとの相互作用<外国人データ><sup>35)</sup>

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回を併用投与したとき、イブルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC$ はそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した。

### ③ エリスロマイシンとの相互作用<外国人データ><sup>35)</sup>

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回を併用投与したとき、イブルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC$ はそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した。

### ④ リファンピシンとの相互作用<外国人データ><sup>82)</sup>

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4～13日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC$ はそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した。

⑤グレープフルーツジュースとの相互作用<外国人データ><sup>78)</sup>

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mgを併用投与(非絶食時)したとき、イブルチニブのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した。

⑥オメプラゾールとの相互作用<外国人データ><sup>83)</sup>

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3~7日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC<sub>max</sub>は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった。

⑦生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション<sup>33)</sup>

イブルチニブ140mgとCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポサコナゾール及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11、8.3及び4.4倍増加することが推定された。

イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。

イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。

⑧リツキシマブとの相互作用<日本人及び外国人のデータ><sup>84)</sup>

日本人及び外国人の未治療及び再発又は難治性のWM患者にイブルチニブ420mgを1日1回とリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を週1回4週間併用投与したときと、外国人のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者に本剤420mgを1日1回単剤投与したときで、イブルチニブの曝露量はリツキシマブの併用の有無によらず類似していたことから、リツキシマブがイブルチニブの薬物動態に影響を与えないことが確認された。低分子であるイブルチニブとモノクローナル抗体であるリツキシマブの消失経路は異なることから、薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。

⑨ベンダムスチン及びリツキシマブとの相互作用<日本人及び外国人のデータ><sup>85)</sup>

日本人及び外国人の65歳以上で未治療のMCL患者に、BR療法\*とイブルチニブ560mg1日1回を併用投与したとき、定常状態における投与前の血漿中イブルチニブ濃度の平均値[変動係数(CV)、被験者数]は、サイクル2の2日目で6.60ng/mL(215.1%、235例)、サイクル3の2日目で6.19ng/mL(194.8%、218例)であり、全サイクルを通して一貫しており、投与1、2、4時間後の血漿中イブルチニブ濃度値にサイクル間で違いはみられなかった。本試験における血漿中イブルチニブ濃度は、過去に実施したイブルチニブの単独療法試験(PCYC-1104-CA試験)における血漿中イブルチニブ濃度と比較して同程度であり、BR療法はイブルチニブの薬物動態に影響を与えないことが推定された。また、イブルチニブ+BR群とプラセボ+BR群の間で、血漿中ベンダムスチン濃度及び血清中リツキシマブ濃度に違いはみられなかったことから、イブルチニブの投与はベンダムスチン及びリツキシマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

\*1サイクルを28日として、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を各サイクルのDay1に、ベンダムスチン90mg/m<sup>2</sup>を各サイクルのDay1及びDay2に、最大6サイクル静脈内投与した。

※本邦における効能又は効果、用法及び用量

○慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

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。

○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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。

○マントル細胞リンパ腫

・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

通常、成人及び12歳以上の小児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。

⑩ベネトクラクスとの相互作用<日本人及び外国人のデータ><sup>22,23)</sup>

外国人の再発又は難治性のMCL患者に、ベネトクラクス\*との併用下でイブルチニブ560mgを1日1回反復投与したときの定常状態でのイブルチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>の平均値は、プラセボ併用時と比較してそれぞれ32%及

び25%低かったが、患者間変動の範囲内であった。また、ベネトクラクス併用時のイブルチニブの定常状態でのAUCは、報告されているイブルチニブ560mg単剤投与時のAUCと同程度であった。したがって、ベネトクラクスはイブルチニブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

一方、外国人の再発又は難治性のMCL患者に、イブルチニブ560mgと併用投与したときのベネトクラクス\*の定常状態でのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>の平均値は、外国人CLL/SLL患者にベネトクラクス400mgを単剤投与したときと比較して、それぞれ1.9倍及び2.2倍高かった。同様に、日本人の再発又は難治性のMCL患者に、イブルチニブ560mgと併用投与したときのベネトクラクス\*の定常状態でのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24</sub>の平均値は、日本人CLL/SLL患者にベネトクラクス400mgを単剤投与したときと比較して、それぞれ2.2倍及び2.4倍高かった。イブルチニブはP-gpを阻害する可能性があり、P-gpの基質であるベネトクラクスと併用投与したときにベネトクラクスの曝露量を増加させた可能性が考えられる。なお、イブルチニブとの併用によるベネトクラクス曝露量の増加については、曝露-安全性解析の結果からベネトクラクス及びイブルチニブの全体的な安全性プロファイルに影響しないことが示されている。

\*ベネトクラクスは、用量漸増期として1週目に20mg、2週目に50mg、3週目に100mg、4週目に200mg、5週目に400mgを、その後は維持期として400mgを1日1回経口投与した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)  
 2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者[10.1、16.7.1、16.7.7参照]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫	ポリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.7参照]
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)	ポリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。 [10.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 [10.2、16.7.7参照]

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメント法、2コンパートメントモデル(母集団薬物動態解析)

(2)吸収速度定数<sup>86)</sup>

<外国人データ>

B細胞性腫瘍患者を対象とした海外臨床試験9試験を統合したデータセットを用いた母集団薬物動態解析で推定された一次吸収速度定数は0.451/hであった。

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス<sup>78)</sup>

<外国人データ>

健康成人に<sup>13</sup>C-イブルチニブ100μgを絶食時及び食前30分に静脈内投与したときの全身クリアランスはそれぞれ62L/h及び76L/h、また、健康成人に本剤560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス(CL/F)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1,572L/h及び875L/hであった。

## (5) 分布容積

＜外国人データ＞

健康成人に<sup>13</sup>C-イブルチニブ100 $\mu$ gを静脈内投与したときの定常状態での分布容積は683Lであった<sup>78)</sup>。また、再発又は難治性のCLL/SLL患者に本剤420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積( $V_d/F$ )は10,837Lであった<sup>38)</sup>。

## (6) その他

該当しない

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

＜B細胞性腫瘍患者における検討、外国人データ<sup>86)</sup>＞

0次吸収と1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデル

＜cGVHD患者における検討、日本人及び外国人データ<sup>87)</sup>＞

B細胞性腫瘍患者から得られた血漿中イブルチニブ濃度を用いて構築した0次吸収と1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

＜B細胞性腫瘍患者における検討、外国人データ<sup>86)</sup>＞

B細胞性腫瘍患者を対象とした海外臨床試験9試験(PCYC-04753試験、PCYC-1117-CA試験、PCYC-1102-CA試験、PCYC-1104-CA試験、PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験、PCI-32765MCL2001試験、PCI-32765MCL3001試験、PCI-32765CLL3001試験)を統合したデータセットを用いた母集団薬物動態解析の結果、中程度及び強力なCYP3A阻害剤と本剤の併用投与が本剤の血漿中曝露量を59%増加させることが推定された。また、年齢はイブルチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼし、本解析対象集団の中央値である67歳に比べて、81歳(解析対象集団の95パーセンタイル値)では本剤の血漿中曝露量が14%増加、49歳(解析対象集団の5パーセンタイル値)では20%減少することが推定された。

＜cGVHD患者における検討、日本人及び外国人データ<sup>87)</sup>＞

cGVHD患者を対象とした国内、海外及び国際共同臨床試験4試験(PCYC-1129-CA試験、54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験、PCYC-1140-IM試験)における計162例の患者(日本人27例を含む)から得られた1,281測定時点の血漿中イブルチニブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。本解析で構築した最終モデルによるパラメータは、cGVHD患者(非日本人)におけるみかけのクリアランス(CL/F)が1,090L/h、中心コンパートメントのみかけの分布容積( $V_2/F$ )が1,270Lと推定された。民族では日本人で非日本人よりも曝露量が高く、年齢では青年期(12~17歳)で成人(18歳以上)より曝露量が相対的に高く、CYP3A阻害剤については中程度又は強力な阻害剤併用時に、いずれも併用していないときよりも曝露量が高かった。民族、年齢及びCYP3A阻害剤別の曝露量の変化はいずれも約2倍の範囲内であり、臨床的意義は特定できなかった。なお、年齢及び体重については曝露量に対する明らかな影響はみられなかった。

## 4. 吸収

＜外国人データ<sup>78)</sup>＞

健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験(PCI-32765CLL1011試験)の結果、イブルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは絶食時投与(一晚絶食後に経口投与し、その後4時間絶食)で2.9%(90%CI: 2.12~3.94%)、食前30分投与で7.6%(90%CI: 6.41~9.03%)であった。「VII.1.(4).1 食事の影響」の項を参照のこと

## 5. 分布

### (1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考:ラットにおける検討><sup>88)</sup>

雄性有色ラットに<sup>14</sup>C-イブランチニブを単回経口投与したとき、脳での放射能濃度は低く、イブランチニブ由来物質は血液脳関門を通過しにくいことが示された。

### (2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考:ラットにおける検討><sup>89)</sup>

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、母動物毒性に由来しない胎児への影響が認められ、イブランチニブ又はその代謝物の胎盤通過が示唆された。(「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項を参照のこと)

### (3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考:ラットにおける検討を含む>

イブランチニブの分配係数(logP値)は3.97(1-オクタノール/pH7緩衝液)であり、ラットにおける検討では、雄性有色ラットに<sup>14</sup>C-イブランチニブを単回経口投与したとき、<sup>14</sup>C-イブランチニブ由来放射能(イブランチニブ又はその代謝物)は広範な組織に分布した<sup>88)</sup>ことより、乳汁中に排泄される可能性は否定できないと考えられる。

### (4)髄液への移行性

該当資料なし

### (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:ラットにおける検討><sup>88)</sup>

雄性有色ラットに<sup>14</sup>C-イブランチニブを単回経口投与したところ、放射能濃度は主に腎臓、肝臓、消化管及び膀胱壁などの排泄器官、並びに副腎で高かったが、眼及び一部の中枢神経系組織(脳及び脊髄)では低かった。

### (6)血漿蛋白結合率<sup>90)</sup>

ヒト血漿にイブランチニブを添加した際の血漿蛋白結合率は97.3%であり、イブランチニブ濃度(50~1,000ng/mL)に依存しなかった(平衡透析法)。

## 6. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位:

<ラットにおける検討>

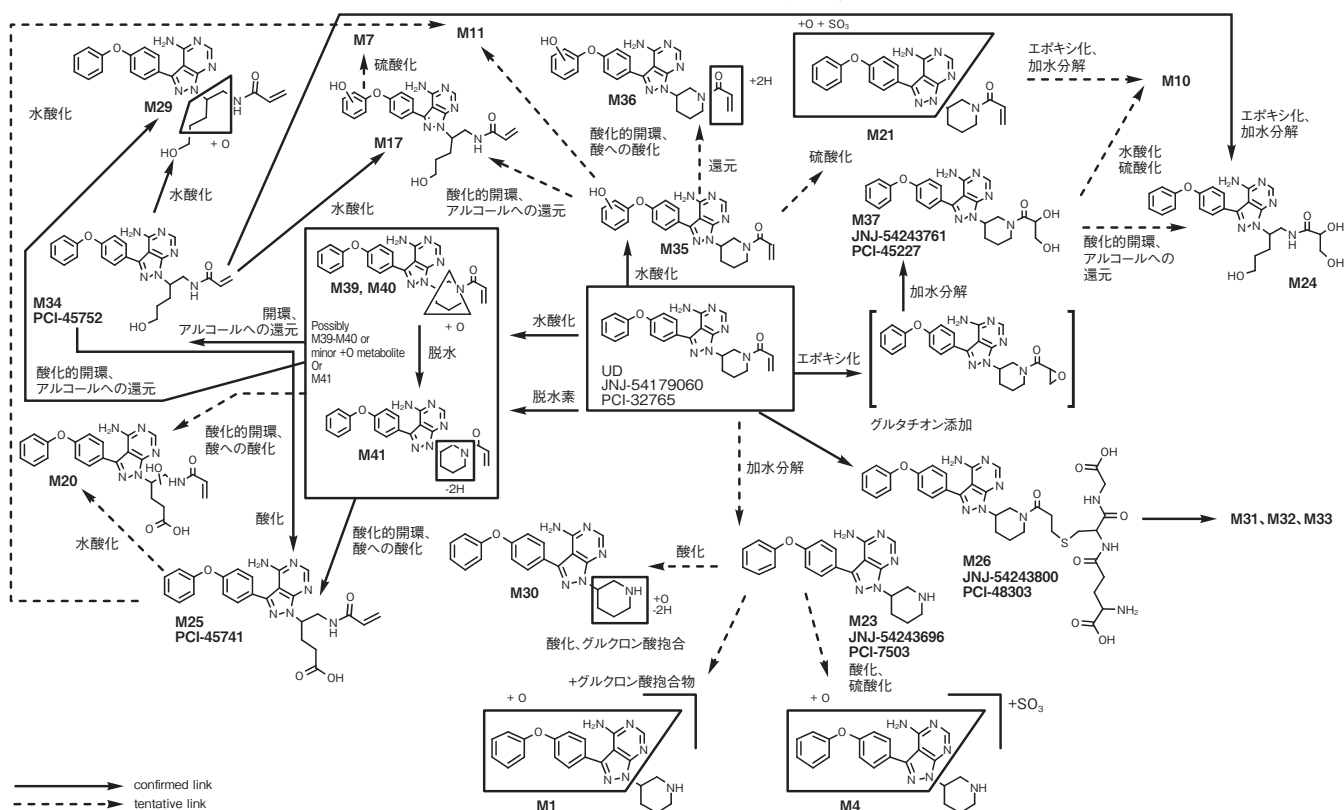
肝臓、消化管

代謝経路:

<外国人データ><sup>91)</sup>

健康男性に<sup>14</sup>C-イブランチニブ1480kBq(40 $\mu$ Ci)を含むイブランチニブ140mg溶液を単回経口投与したマスバランス試験(PCI-32765CLL1004試験)において、イブランチニブの主要な代謝経路は、「末端フェニル基の水酸化(M35)」、「ピペリジン環の酸化的開環及びそれに続く第一級アルコールへの還元(M34)又はカルボン酸への酸化(M25)」、「アクリロイル基のエチレンのエポキシ化及びそれに続く加水分解によるジヒドロジオール体[PCI-45227(M37)]生成」であった。

## ヒトにおけるイブルチニブの推定代謝経路



## (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

<in vitroにおける検討><sup>92,93)</sup>

ヒトCYP発現系を用いた試験、並びにヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いた試験において、イブルチニブの代謝に関与するCYP分子種を同定した。その結果、イブルチニブの代謝には主にCYP3A4/5が関与し、CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6はほとんど関与しないことが示唆された。

<参考：酵素誘導と酵素阻害>

酵素誘導：

ヒト肝細胞にイブルチニブ又はPCI-45227(M37) (0.5、2.5及び10 $\mu$ mol/L)を3日間処置し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5のmRNA及び酵素活性を検討した。その結果、イブルチニブ処置によるCYP1A2 mRNAのイブルチニブ濃度非依存的な増加、並びにM37処置によるCYP2B6及びCYP3A4 mRNAのM37濃度非依存的な増加が認められたが、いずれのCYP分子種についてもイブルチニブ又はM37処置による酵素活性の上昇は認められなかった<sup>94)</sup>。

さらに、本剤を560mg/日の用量でヒトに反復経口投与したときの非結合型イブルチニブのC<sub>max</sub>の50倍以上の濃度(0.5 $\mu$ mol/L)を維持できる試験デザインで、ヒト肝細胞を用いてCYP1A2及びCYP2B6に対するイブルチニブの誘導作用について再検討した。その結果、CYP2B6に対する弱い誘導作用が認められたが、PBPKモデルを用いた解析でイブルチニブ560mg/日はCYP2B6の基質であるブプロピオンの曝露量に影響を及ぼさないことが示された<sup>95)</sup>。

酵素阻害：

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験において、イブルチニブ(最高100 $\mu$ mol/L)及びヒト主要代謝物(M21、M23、M25、M34及びM37;いずれも最高100 $\mu$ mol/L)が各CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6[イブルチニブ及びM37を除く]、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5)を阻害するかを検討した。その結果、イブルチニブはCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5に対して阻害作用を示し、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)値は10~25 $\mu$ mol/Lであった。M21はCYP2C8、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4に対して阻害作用を示した。M23はCYP2B6、CYP2C8、CYP2D6及びCYP3A4に対して阻害作用を示した。M25はCYP2C8を弱く阻害した。M34はCYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して阻害作用を示した。M37はCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2D6を弱く阻害した。各CYP分子種に対するIC<sub>50</sub>値と、本剤を臨床で使用した際のC<sub>max</sub>等を考慮すると、イブルチニブ及びその主要代謝物による臨床的に意義のあるCYPを介する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる<sup>94)</sup>。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、イブuprofen(最高50 $\mu$ mol/L)が各CYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6)を時間依存的に阻害するかを検討した。その結果、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2C8及びCYP2C9では中程度の時間依存的阻害(IC<sub>50</sub>値のシフト: 1.11~1.97)が認められたが、IC<sub>50</sub>値の最も大きなシフトが認められたCYP2C9に関するPBPKモデルを用いた解析で、イブuprofen 560mg/日はCYP2C9の基質であるS-ワルファリンの曝露量に影響を及ぼさないことが示された<sup>95)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

<外国人データ>

健康男性に<sup>14</sup>C-イブuprofen 1480kBq(40 $\mu$ Ci)を含むイブuprofen 140mg溶液を単回経口投与したマスバランス試験(PCI-32765CLL1004試験)ではほぼ完全な消化管からの吸収が示されたこと<sup>96)</sup>、及び生理学的薬物動態モデルでの検討結果から、絶対的バイオアベイラビリティの低さは主に消化管及び肝臓でのCYP3Aを介した初回通過効果によるものと考えられた。

<参考: マウス、ラットにおける検討><sup>97)</sup>

マウス及びラットにイブuprofenを腹腔内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、100%より低値ではあるものの経口投与時に比べて高値であった。また、雌雄ラットにイブuprofenを単回経口投与したとき、循環血漿中イブuprofenのAUC<sub>∞</sub>は、門脈血漿中イブuprofenのAUC<sub>∞</sub>より60%程度低値であった。さらに、静脈内投与時の循環血漿中イブuprofenのAUC<sub>∞</sub>(用量で標準化)と比較して、経口投与時の門脈血漿中イブuprofenのAUC<sub>∞</sub>は約1/2であった。これらのことから、経口投与時には肝臓及び消化管が初回通過効果に関与することが示唆された。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<*in vitro*における検討><sup>98)</sup>

イブuprofenはアクリロイル基のエチレンのエポキシ化及びそれに続く加水分解により、ジヒドロジオール体の主要代謝物であるPCI-45227(M37)を生成する。ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)に対するPCI-45227(M37)のIC<sub>50</sub>値は6.16nmol/Lであり、イブuprofen(IC<sub>50</sub>値=0.39nmol/L)の約1/15であった。

## 7. 排泄

本剤は主に糞中に排泄される<sup>96)</sup>。

<外国人データ><sup>36)</sup>

健康男性に<sup>14</sup>C-イブuprofen 1480kBq(40 $\mu$ Ci)を含むイブuprofen 140mg溶液を単回経口投与したマスバランス試験(PCI-32765CLL1004試験)において、放射能の排泄は主に糞中であり、糞中に排泄された放射能は投与量の75.9~83.5%(平均値: 投与量の80.6%)であり、その多くが投与後48時間以内に排泄された。尿中へ排泄された放射能は投与量の5.5~9.3%(平均値: 投与量の7.8%)で、その多くが投与後24時間以内に排泄された。イブuprofenは広範に代謝され、未変化体は、糞中から投与放射能の0.77%のみが検出され、尿中からは検出されなかった。

## 8. トランスポーターに関する情報

<*in vitro*における検討><sup>99)</sup>

*In vitro*試験の結果から、イブuprofenは有機カチオントランスポーター(OCT)2の基質、M21は乳がん耐性たん白質(BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1及びOATP1B3の基質、並びにM23、M34及びPCI-45227(M37)はP-糖たん白質(P-gp)の基質であることが示された。また、イブuprofenが全身性のP-gpを阻害する可能性は低いものの、消化管のP-gp及びBCRPを阻害する可能性は否定することができない。しかし、消化管滞留時間を考慮したPBPKモデルによるシミュレーション結果から、P-gp又はBCRPに対するIC<sub>50</sub>値を超える消化管細胞内非結合型濃度となるのは、経口投与後1.5時間までの回腸上部までであると推定されるため、消化管のP-gp及びBCRPに対するイブuprofenの阻害は顕著ではないと考えられる。なお、イブuprofenは全身性のBCRPを、M21は全身性のBCRP及び多剤耐性関連たん白質1(MRP1)を阻害する可能性がある。

イブランチニブ及びその重要なヒト血漿中代謝物の*in vitro*におけるトランスポーター基質性

トランスポーター	イブランチニブ	M21	M23	M25	M34	PCI-45227 (M37)
P-gp/MDR1	×	×	○	×	○	○
BCRP	×	○	n/t	n/t	n/t	×
MRP1	×	n/t	n/t	n/t	n/t	×
OATP1B1	×	○	n/t	n/t	n/t	×
OATP1B3	×	○	n/t	n/t	n/t	×
OATP2B1	×	n/t	n/t	n/t	n/t	×
OCT1	×	n/t	n/t	n/t	n/t	×
OCT2	○(中等度)	n/t	n/t	n/t	n/t	×
OAT1	×	n/t	n/t	n/t	n/t	×
OAT3	×	n/t	n/t	n/t	n/t	×

○：基質である、×：基質ではない、n/t：検討せず

MDR：多剤耐性たん白質、OAT：有機アニオントランスポーター

#### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

#### 11. その他

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 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又は造血幹細胞移植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。

(解説)

本剤の国内における使用経験は限られている。重大な副作用が発現する可能性があるため、専門の医療施設及び医師の管理下で、観察を十分行い投与すること。

また、本剤の投与開始に先立ち、添付文書情報等により患者又はその家族に本剤のリスクベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]

2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者[10.1、16.7.1、16.7.7参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

2.2 本剤を肝機能障害患者に投与したとき、AUCの増加が認められている。また、CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験/PCYC-1102-CA試験)において、ベースラインで肝機能異常のある患者では、重篤な有害事象、減量に至った有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。そのため、中等度及び重度の肝機能障害のある患者には本剤を投与しないこと。また、軽度の肝機能障害のある患者には慎重投与であり、本剤を減量し、副作用の発現に十分注意しながら投与すること。(「Ⅷ. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(3)」の項参照)

<肝機能障害患者における薬物動態><sup>77)</sup>

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類<sup>100,101)</sup>A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例に本剤140mgを単回経口投与したときのAUC<sub>last</sub>の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7倍、8.2倍及び9.8倍増加した。また、血漿中蛋白への非結合型分率も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC<sub>last</sub>はそれぞれ4.1倍、9.8倍及び13倍増加すると推定された。

2.3 「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照のこと。

2.4 「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)(6)」の項を参照のこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、带状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。  
[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

#### (解説)

8.1 本剤投与中に出血事象が報告されており、本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、手術や侵襲的手技を実施する患者では、少なくとも実施前後の3～7日は本剤の投与を中断するなど注意すること。なお、出血に関する注意喚起については、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.1」及び「VIII. 12. その他の注意(1)」の項も併せて参照のこと。

8.2 本剤投与中に感染症が報告されていることから、感染症の発現に注意すること。なお、感染症の報告については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.3」の項を参照のこと。

また、ウイルスの再活性化については、本剤との関連性が明確な症例の報告はないが、本剤投与中に骨髄抑制が認められていることから、B型肝炎ウイルス、結核、带状疱疹等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与開始前にウイルス感染の有無について確認し、投与中も感染症の発現又は増悪に注意すること。

8.3 本剤投与中に骨髄抑制が報告されていることから、骨髄抑制の発現に注意し、定期的に血液検査を実施すること。なお、骨髄抑制の報告については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.5」の項を参照のこと。

8.4 本剤投与中に心房細動等の不整脈が報告されていることから、不整脈の発現に注意すること。なお、不整脈の報告については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.6」の項を参照のこと。

8.5 本剤投与中に腫瘍崩壊症候群が報告されていることから、腫瘍崩壊症候群の発現に注意すること。なお、腫瘍崩壊症候群の報告については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.7」の項を参照のこと。

8.6 本剤投与中に肝不全、肝機能障害が報告されていることから、定期的に肝機能検査を行い、肝不全、肝機能障害の発現に注意すること。なお、肝不全、肝機能障害の報告については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.10」の項を参照のこと。

8.7 本剤投与中に間質性肺疾患が報告されていることから、間質性肺疾患の発現に注意すること。なお、間質性肺疾患の報告については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.11」の項を参照のこと。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

##### 9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

##### 9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

#### (解説)

9.1.1 本剤投与中に感染症が報告されていることから、感染症を合併している患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。なお、感染症の報告については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.3」の項を参照のこと。

9.1.2 本剤投与中に骨髄抑制が報告されていることから、骨髄抑制のある患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。なお、骨髄抑制の報告については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.5」の項を参照のこと。

9.1.3 本剤投与中に心房細動等の不整脈が報告されていることから、不整脈のある患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。心房細動や心房粗動等の不整脈のリスク因子として、心疾患のリスクのある患者、高血圧のある患者、急性感染症の患者及び心房細動の既往歴のある患者が挙げられる。なお、不整脈の報告については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.6」の項を参照のこと。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (解説)

イブルチニブの腎クリアランスは小さく(未変化体の尿中排泄はほとんどなかった)、薬物動態に対する腎機能の影響は少ないと考えられる。

イブルチニブの薬物動態に対する腎機能の影響を、母集団薬物動態解析により評価した。被験者の40.8%が軽度腎機能障害(クレアチニンクリアランス60mL/分以上90mL/分未満)、21.2%が中等度腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分以上60mL/分未満)であり、これらの被験者においてベースラインでの推定クレアチニンクリアランスはイブルチニブの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった<sup>86)</sup>。以上より、軽度及び中等度の腎機能障害患者においては、本剤の用量を調節する必要はないと考えられる。

なお、重度腎機能障害患者及び透析患者を対象とした試験は実施されていないことから、イブルチニブのクリアランスが低下する可能性を踏まえ、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

##### 9.3.2 軽度の肝機能障害患者

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。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

(解説)

本剤を肝機能障害患者に投与したとき、AUCの増加が認められたことから、重度及び中等度の肝機能障害のある患者には禁忌、軽度の肝機能障害のある患者には慎重投与としている。軽度の肝機能障害のある患者においては、本剤を減量し、副作用の発現に十分注意しながら投与すること。

<肝機能障害患者における薬物動態><sup>77)</sup>

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例にイブルチニブ140mgを単回経口投与したときのAUC<sub>last</sub>の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7倍、8.2倍及び9.8倍増加した。また、血漿中蛋白への非結合型分率も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC<sub>last</sub>はそれぞれ4.1倍、9.8倍及び13倍増加すると推定された。

#### (4)生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

(解説)

本剤は、動物実験で胚致死作用及び催奇形性が認められているため、服用中及び服用中止後適切な期間は妊娠を避けるよう指導すること。本剤の投与終了後、女性ではイブルチニブが体内から消失する期間を考慮し1ヵ月間、男性では一般的な精子への影響を考慮し3ヵ月間避妊するよう指導すること。

#### (5)妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット:心血管系の奇形、ウサギ:胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

(解説)

本剤は、動物実験で胚致死作用及び催奇形性が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

妊娠ラットに、イブルチニブ10、40及び80mg/kg/日を経口投与し、胎児の胚発生に対する影響を検討した結果、80mg/kg/日(本剤420mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブのAUCの約20倍、ジヒドロオール代謝物のAUCの約9.6倍となる用量)で、着床後死亡並びに心臓及び主要血管の内臓奇形の増加への関与が示唆された。また、40mg/kg/日以上(本剤420mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブのAUCの約7.9倍以上、ジヒドロオール代謝物のAUCの約4.1倍以上となる用量)で、胎児の体重減少への関与が示唆された。

また、妊娠ウサギに、イブルチニブ5、15及び45mg/kg/日を経口投与し、胎児の胚発生に対する影響を検討した結果、45mg/kg/日(本剤420mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブのAUCの約6.9倍)で体重増加量、摂餌量及び糞排泄量の減少、並びに吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められ、15mg/kg/日(本剤420mg/日を患者に経口投与したときのイブルチニブのAUCの約2.8倍)及び45mg/kg/日で胸骨分節の癒合を有する胎児数の増加が認められた。

胸骨分節の癒合は15mg/kg/日以上用量で程度及び頻度が明らかに増加したため、本剤投与による変化であると考えられるが、本所見はウサギではよくみられる変化であり、母体毒性に関連しているとされている。胸骨分節は胎児期に骨化が進行し、生後の成長に伴って相互に癒合し、胸骨として一体化するため、胸骨分節の癒合という所見は成長には特に有害な影響を及ぼさないものと考えられ、毒性学的な意義は明らかではない。

## (6)授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

(解説)

ヒトにおける乳汁移行のデータは得られていない。本剤投与による治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (7)小児等

### 9.7 小児等

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

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 小児を対象とした試験は実施されておらず、本剤の使用における安全性は確立していない。

9.7.2 12歳未満の小児を対象とした試験は実施されておらず、本剤の使用における安全性は確立していない。なお、PCYC-1146-IM試験は1~11歳のcGVHD患者の用量を決定するパートAと、1~21歳のcGVHD患者における本剤の薬物動態及び安全性を検討するパートBから構成されたが、パートBに登録された12~19歳のcGVHD患者18例のデータをもとに設定した。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3<sup>注)</sup>以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

(解説)

CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験)における有害事象を、65歳未満及び65歳以上並びに75歳未満及び75歳以上の年齢別に集計した結果、高齢の患者で、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。

65歳未満と65歳以上で発現割合におよそ5%以上差が認められたGrade 3又は4の有害事象は、肺炎(<65歳:3.0%、≥65歳:9.7%)、尿路感染(<65歳:0.0%、≥65歳:4.8%)、心房細動(<65歳:1.0%、≥65歳:5.5%)及び白血球増加症(<65歳:5.9%、≥65歳:1.4%)であり、75歳未満と75歳以上では、尿路感染(<75歳:1.5%、≥75歳:7.7%)、好中球減少症(<75歳:14.4%、≥75歳:21.2%)及び高血圧(<75歳:2.1%、≥75歳:7.7%)であった。

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験)における有害事象を、70歳未満及び70歳以上の年齢別に集計(PCYC-1115-CA試験では全例が65歳以上)した結果、高齢の患者で、Grade 3以上の有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。70歳未満と70歳以上で発現割合に5%以上差が認められたGrade 3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症(<70歳:7.5%、≥70歳:0%)、急性腎不全(<70歳:5.0%、≥70歳:0%)であった。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1104-CA試験、PCI-32765MCL2001試験及びPCI-32765MCL3001試験)における有害事象を、65歳未満及び65歳以上、70歳未満及び70歳以上並びに75歳未

満及び75歳以上の年齢別に集計した結果、高齢の患者で、重篤な有害事象、Grade 3以上の重篤な有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。65歳未満と65歳以上で発現割合に5%以上差が認められたGrade 3以上の有害事象は、肺炎(<65歳：5.0%、≥65歳：11.3%)、呼吸困難(<65歳：0%、≥65歳：5.2%)及び貧血(<65歳：5.0%、≥65歳：10.0%)、70歳未満と70歳以上では、肺炎(<70歳：6.2%、≥70歳：12.5%)、疲労(<70歳：1.9%、≥70歳：7.5%)及び心房細動(<70歳：2.4%、≥70歳：7.5%)、75歳未満と75歳以上では、貧血(<75歳：6.2%、≥75歳：15.4%)であった。

未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート)における65歳未満及び65歳以上の年齢区分による部分集団解析では、本剤+リツキシマブ併用療法(Ibr+R群)におけるGrade 3以上の有害事象の発現割合は65歳未満で57.1%(16/28例)、65歳以上で80.9%(38/47例)であった。重篤な有害事象、試験薬の投与中止又は減量に至った有害事象、大出血事象の発現割合に年齢区分で大きな差はなかった。なお、Pbo+R群におけるGrade 3以上の有害事象の発現割合は65歳未満で46.7%(14/30例)、65歳以上で68.9%(31/45例)であった。

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1129-CA試験)における65歳未満及び65歳以上の年齢別の部分集団解析では、65歳以上の被験者が少数であったことから(65歳未満が35/42例、65歳以上が7/42例)、部分集団の有害事象発現割合の差異について結論は得られなかった。また、国際共同臨床試験であるPCYC-1140-IM試験における65歳未満及び65歳以上の年齢別の部分集団解析では、65歳以上の被験者は比較的少なく(本剤群16/94例、プラセボ群18/96例)、データの解釈は限定的\*であるが、65歳未満と65歳以上での有害事象発現割合は同等であり、本剤群とプラセボ群間での発現割合も同等であった(範囲98.7~100%)。

国内臨床試験(PCI-32765-JPN-101試験)において本剤420mgの投与を受けた再発又は難治性のCLL/SLL患者8例では、重篤な有害事象及びGrade 3以上の有害事象は、65歳未満よりも65歳以上で多く発現した[重篤な有害事象：<65歳：0例(0.0%)、≥65歳：2例(40.0%)、Grade 3以上の有害事象：<65歳：1例(33.3%)、≥65歳：4例(80.0%)]。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(PCI-32765MCL2002試験)において、65歳未満及び65歳以上の年齢別の有害事象の概要では、65歳未満の被験者が4例と少数であり、部分集団の差異についての明確な解釈は困難であるものの、顕著な差異は認められなかった。また、70歳未満及び70歳以上の年齢別の有害事象の概要では、顕著な差異は認められなかった。

なお、未治療CLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(54179060LEU1001試験)、日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内臨床試験(54179060WAL2002試験)、及びcGVHD患者を対象とした国内臨床試験(54179060GVH3001試験)では、症例が少数であることから、部分集団解析を実施していない。

\*添付文書では、高齢者は海外臨床試験において、65歳以上の患者でGrade 3以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かったと記載されているため、他試験のデータも参照すること。

CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験)における年齢別有害事象発現状況

	有害事象発現症例数(%) (n=246)			
	65歳未満	65歳以上	75歳未満	75歳以上
n	101	145	194	52
有害事象発現例数(%) Grade≥3	101(100.0) 53(52.5)	144(99.3) 94(64.8)	193(99.5) 112(57.7)	52(100.0) 35(67.3)
関連性ありとされた有害事象 Grade≥3	87(86.1) 27(26.7)	124(85.5) 54(37.2)	168(86.6) 58(29.9)	43(82.7) 23(44.2)
重篤な有害事象 Grade≥3	38(37.6) 33(32.7)	70(48.3) 63(43.4)	84(43.3) 74(38.1)	24(46.2) 22(42.3)
関連性ありとされた重篤な有害事象 Grade≥3	14(13.9) 10(9.9)	28(19.3) 22(15.2)	31(16.0) 23(11.9)	11(21.2) 9(17.3)
投与中止に至った有害事象	5(5.0)	16(11.0)	13(6.7)	8(15.4)
本剤の減量に至った有害事象	3(3.0)	11(7.6)	11(5.7)	3(5.8)
死亡に至った有害事象	4(4.0)	11(7.6)	10(5.2)	5(9.6)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験)における年齢別有害事象発現状況

	有害事象発現症例数(%)、(n=135)	
	70歳未満	70歳以上
n	40	95
有害事象発現例数(%) Grade≥3	40(100.0) 20(50.0)	93(97.9) 69(72.6)
重篤な有害事象	14(35.0)	41(43.2)
投与中止に至った有害事象	6(15.0)	8(8.4)
死亡に至った有害事象	1(2.5)	2(2.1)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験  
(PCYC-1104-CA試験、PCI-32765MCL2001試験及びPCI-32765MCL3001試験)における年齢別有害事象発現状況

	有害事象発現症例数(%)、(n=370)					
	65歳未満	65歳以上	70歳未満	70歳以上	75歳未満	75歳以上
n	139	231	210	160	292	78
有害事象発現例数(%) Grade≥3	135(97.1) 83(59.7)	229(99.1) 182(78.8)	206(98.1) 137(65.2)	158(98.8) 128(80.0)	286(97.9) 199(68.2)	78(100.0) 66(84.6)
関連性ありとされた有害事象 Grade≥3	117(84.2) 43(30.9)	191(82.7) 113(48.9)	171(81.4) 74(35.2)	137(85.6) 82(51.3)	239(81.8) 117(40.1)	69(88.5) 39(50.0)
重篤な有害事象 Grade≥3	49(35.3) 42(30.2)	139(60.2) 129(55.8)	87(41.4) 78(37.1)	101(63.1) 93(58.1)	138(47.3) 125(42.8)	50(64.1) 46(59.0)
関連性ありとされた重篤な有害事象	17(12.2)	65(28.1)	35(16.7)	47(29.4)	61(20.9)	21(26.9)
投与中止に至った有害事象	10(7.2)	38(16.5)	20(9.5)	28(17.5)	34(11.6)	14(17.9)
本剤の減量に至った有害事象	6(4.3)	22(9.5)	15(7.1)	13(8.1)	22(7.5)	6(7.7)
死亡に至った有害事象	11(7.9)	34(14.7)	20(9.5)	25(15.6)	34(11.6)	11(14.1)

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド エンントレルビル フマル酸 ゴコーバ [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

(解説)

CYP3A阻害作用を有する薬剤と本剤を併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が著しく上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。これらの薬剤とは併用しないこと。

以下に、本剤と強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾールを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。イブuprofenの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ はそれぞれ29倍及び24倍増加した<sup>81)</sup>。

		本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比、% (90%CI)
		本剤120mg単剤投与	本剤40mg+ ケトコナゾール400mg	
n		18	18	
$C_{max}$ (ng/mL)	平均値(CV%)	11.8(57)	108(41)	—
	平均値*	11.8	325	—
	幾何平均値*	10.00	285.49	2,854.47 (2,396.65~3,399.75)
$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	平均値(CV%)	71.4(63)	533(37)	—
	平均値*	71.4	1,599	—
	幾何平均値*	61.16	1,463.43	2,392.79 (1,900.86~3,012.01)

\*本剤投与量を120mgに補正したときの値

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいて、本剤140mgと強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール及びクラリスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブuprofenのAUCはそれぞれ、約15及び11倍増加することが推定された<sup>33)</sup>。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 リトナビル含有製剤 コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
ボリコナゾール[7.2、16.7.2参照] ポサコナゾール[7.2、16.7.7参照] フルコナゾール		
エリスロマイシン[16.7.3参照] シプロフロキサシン		
ジルチアゼム[16.7.7参照] ベラパミル アミオダロン		
アプレピタント		
グレープフルーツ含有食品 [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン [16.7.4、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

(解説)

<CYP3A阻害作用を有する薬剤>

CYP3A阻害作用を有する薬剤と本剤を併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮し、やむを得ずこれらの薬剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮し副作用の発現に注意すること。

本剤と中程度のCYP3A阻害剤であるエリスロマイシンとの併用における薬物相互作用試験の結果より、エリスロマイシン併用時は本剤を280mgに減量することが適切であると推測された。

以下に、本剤とエリスロマイシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。イブルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ はそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した<sup>35)</sup>。

		本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比、% (90%CI)
		本剤560mg 1日1回 単剤投与	本剤140mg 1日1回+ エリスロマイシン500mg 1日3回	
n		25	25	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	幾何平均値	70.3	58.9	83.85(58.56-120.05)
	幾何平均値*	70.3	236	335.38(234.24-480.20)
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	幾何平均値	366	274	74.74(53.97-103.51)
	幾何平均値*	366	1,094	298.97(215.88-414.03)

\*本剤投与量を560mgに補正したときの値

#### <グレープフルーツ含有食品>

グレープフルーツにはCYP3A阻害作用を有する成分が含まれており、本剤と同時に摂取したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。本剤服用中は、摂取を避けること。また、本剤を服用する際、グレープフルーツジュースでの服用は避けること。

以下に、本剤とグレープフルーツジュースを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。本剤投与量を560mgに補正したとき、イブチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>はそれぞれ約4及び2倍増加した<sup>78)</sup>。

		本剤の薬物動態パラメータ	
		本剤560mg単剤投与	本剤140mg+ グレープフルーツジュース240mL
n		8	8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	平均値(SD)	128(45.6)	125(67.5)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	平均値(SD)	606(160)	325(103)

また、CYP3A阻害作用を有する成分は、セビリアオレンジ(ダイダイ)、ポメロ(ザボン、晩白柚、文旦)等のフラノクマリン類を含む柑橘類にも含有されていることから、本剤服用時にこれらを同時に摂取しないように注意すること。

#### <CYP3A誘導作用を有する薬剤、セイヨウオトギリソウ含有食品>

CYP3A誘導作用を有する薬剤又はセイヨウオトギリソウ含有食品と本剤と併用したとき、本剤の代謝が促進されて血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。

以下に、本剤とCYP3A誘導剤であるリファンピシンを併用したときの薬物動態パラメータの変化を示す。イブチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>はそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した<sup>82)</sup>。

		本剤の薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比、% (90%CI)
		本剤560mg単剤投与	本剤560mg+ リファンピシン600mg	
n		18	17	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	平均値(CV%)	42.1(72.3)	3.38(77.6)	—
	幾何平均値*	32.33	2.57	7.94(5.46~11.55)
AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	平均値(CV%)	335(68.1)	38.0(96.0)	—
	幾何平均値*	267.28	27.90	10.44(7.44~14.65)

\*n=17

<抗凝固剤、抗血小板剤>

本剤投与中に出血事象が報告されていることから、出血のリスクを増大させる可能性のある薬剤(ワルファリン等のビタミンK拮抗剤等)を投与中の患者に本剤を投与する場合には、併用に注意すること。また、薬剤以外にも、出血のリスクを増大させる可能性のある飲食物又は嗜好品として、魚油、オメガ3脂肪酸、ビタミンE等がある。なお、出血に関する注意喚起については、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.1」及び「Ⅷ. 12. その他の注意(1)」の項も併せて参照のこと。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

(解説)

血小板減少症の有無にかかわらず、本剤投与中に出血事象が認められており、死亡に至った例も報告されていることから、出血事象の発現について観察を十分行うこと。

本剤の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験より、死亡に至った出血関連の有害事象が報告されており、主なものは、脳出血、硬膜下血腫、頭蓋内出血、胃腸出血、大動脈瘤破裂であった。

海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験、54179060CLL3011試験、PCYC-1142-CA試験、PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1143-CA試験、PCYC-1127-CA試験、PCYC-1118E試験及びPCYC-1129-CA試験)、並びに国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)において認められた主な出血関連の有害事象は、以下のとおりであった。

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=195)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>1(0.5)</b>	<b>85(43.6)</b>
点状出血	0	27(13.8)
挫傷	0	21(10.8)
内出血発生の増加傾向	0	17(8.7)
鼻出血	0	17(8.7)
血性水疱	0	8(4.1)
斑状出血	0	5(2.6)
特発性血腫	0	5(2.6)
歯肉出血	0	4(2.1)
外傷性血腫	0	4(2.1)
結膜出血	0	3(1.5)
血腫	0	3(1.5)
紫斑	0	3(1.5)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験、単剤療法)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=135)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>5(3.7)</b>	<b>64(47.4)</b>
挫傷	0	11(8.1)
鼻出血	0	8(5.9)
血尿	0	8(5.9)
内出血発生の増加傾向	0	8(5.9)
結膜出血	0	6(4.4)
紫斑	0	6(4.4)
点状出血	0	5(3.7)
外傷性血腫	1(0.7)	4(3.0)
処置後出血	0	3(2.2)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)のIbr+Ven群で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=106)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>大出血事象</b>	<b>4(3.8)</b>	<b>4(3.8)</b>
血尿	2(1.9)	2(1.9)
脳出血	1(0.9)	1(0.9)
斑状出血	1(0.9)	1(0.9)
喀血	1(0.9)	1(0.9)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)のFD+MRD\*併合コホートで認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=323)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>大出血事象</b>	<b>3(0.9)</b>	<b>5(1.5)</b>
脳出血	1(0.3)	1(0.3)
眼出血	0	1(0.3)
出血性脳梗塞	0	1(0.3)
月経過多	1(0.3)	1(0.3)
網膜出血	1(0.3)	1(0.3)

\*本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCI-32765MCL3001試験、単剤療法)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=139)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>11(7.9)</b>	<b>55(39.6)</b>
鼻出血	1(0.7)	12(8.6)
挫傷	0	10(7.2)
血腫	0	10(7.2)
点状出血	0	6(4.3)
血尿	1(0.7)	4(2.9)
斑状出血	0	4(2.9)
外傷性血腫	0	4(2.9)
出血	3(2.2)	4(2.9)
紫斑	1(0.7)	3(2.2)
硬膜下血腫	1(0.7)	2(1.4)
処置後出血	2(1.4)	2(1.4)
歯肉出血	0	2(1.4)
吐血	0	2(1.4)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)で認められた  
主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	Ibr+Ven群 (n=134)		Ibr+Pbo群 (n=132)	
	Grade 3以上	すべてのGrade	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>大出血事象</b>	<b>10(7.5)</b>	<b>13(9.7)</b>	<b>7(5.3)</b>	<b>8(6.1)</b>
胃腸出血	3(2.2)	3(2.2)	1(0.8)	1(0.8)
吐血	2(1.5)	2(1.5)	0	0
頭蓋内出血	1(0.7)	2(1.5)	0	0
硬膜下血腫	1(0.7)	2(1.5)	1(0.8)	1(0.8)
脳血腫	1(0.7)	1(0.7)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1(0.7)	1(0.7)	0	0
鼻出血	1(0.7)	1(0.7)	0	0
歯肉出血	0	1(0.7)	0	0
血精液症	1(0.7)	1(0.7)	0	0
血尿	1(0.7)	1(0.7)	1(0.8)	1(0.8)
メレナ	1(0.7)	1(0.7)	0	0
くも膜下出血	1(0.7)	1(0.7)	0	1(0.8)
紫斑	0	0	1(0.8)	1(0.8)
直腸出血	0	0	1(0.8)	1(0.8)
出血性ショック	0	0	1(0.8)	1(0.8)
上部消化管出血	0	0	1(0.8)	1(0.8)

国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)の全体集団(Ibr+Ven群+BR群:259例)で認められた出血関連有害事象の発現割合は42.9%(111例)であり、5%以上に認められた事象は鼻出血(12.0%)、挫傷(8.5%)、血腫(7.7%)及び血尿(6.2%)であった。また、大出血事象の発現割合は5.8%(15例)であった(下表)。死亡に至った大出血事象は1例(外傷性頭蓋内出血)であった。

日本人集団(Ibr+Ven群+BR群:6例)で認められた出血関連有害事象の発現割合は66.7%(4例)であり、事象の内訳は挫傷及び紫斑が各33.3%(2例)、咯血が16.7%(1例)であった。大出血事象は認められなかった。

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)で認められた  
主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=259)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>大出血事象</b>	<b>10(3.9)</b>	<b>15(5.8)</b>
硬膜下血腫	3(1.2)	4(1.5)
肛門出血	1(0.4)	2(0.8)
出血性胃潰瘍	1(0.4)	1(0.4)
出血性胃炎	1(0.4)	1(0.4)
血便排泄	0	1(0.4)
血尿	1(0.4)	1(0.4)
出血性卒中	1(0.4)	1(0.4)
血胸	1(0.4)	1(0.4)
口腔内出血	1(0.4)	1(0.4)
腎嚢胞出血	0	1(0.4)
外傷性頭蓋内出血	1(0.4)	1(0.4)
上部消化管出血	0	1(0.4)

直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ、単剤療法)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=31)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>14(45.2)</b>
内出血発生の増加傾向	0	8(25.8)
鼻出血	0	4(12.9)
点状出血	0	4(12.9)
挫傷	0	2(6.5)
歯肉出血	0	2(6.5)
血尿	0	2(6.5)
特発性血腫	0	2(6.5)

再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1118E、単剤療法)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=63)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>1(1.6)</b>	<b>28(44.4)</b>
鼻出血	0	12(19.0)
挫傷	0	7(11.1)
紫斑	0	4(6.3)
結膜出血	0	3(4.8)
点状出血	0	3(4.8)
処置後出血	0	2(3.2)
斑状出血	0	2(3.2)
歯肉出血	0	2(3.2)

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1129-CA試験)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=42)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>21(50.0)</b>
内出血発生の増加傾向	0	10(23.8)
挫傷	0	5(11.9)
水疱性出血性口峡炎	0	2(4.8)
斑状出血	0	2(4.8)
鼻出血	0	2(4.8)
痔出血	0	2(4.8)

また、国内臨床試験(PCI-32765-JPN-101試験、54179060LEU1001試験、PCI-32765MCL2002試験、M20-075試験、54179060WAL2002試験及び54179060GVH3001試験)において認められた出血関連の有害事象は、以下のとおりであった。

成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験(PCI-32765-JPN-101試験)で認められた出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=15)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>6(40.0)</b>
点状出血	0	4(26.7)
鼻出血	0	3(20.0)
肛門出血	0	1(6.7)
出血性関節症	0	1(6.7)
血腫	0	1(6.7)
血尿	0	1(6.7)
皮下出血	0	1(6.7)
口腔内出血	0	1(6.7)

未治療CLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(54179060LEU1001試験)で認められた出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=8)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>1(12.5)</b>	<b>4(50.0)</b>
皮下出血	0	1(12.5)
点状出血	0	1(12.5)
紫斑	0	1(12.5)
結膜出血	0	1(12.5)
口腔内出血	0	1(12.5)
挫傷	0	1(12.5)
筋肉内出血	1(12.5)	1(12.5)
血尿	0	1(12.5)
鼻出血	0	1(12.5)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(PCI-32765MCL2002試験、単剤療法)で認められた出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=16)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>5(31.3)</b>
挫傷	0	2(12.5)
肛門出血	0	1(6.3)
鼻出血	0	1(6.3)
血尿	0	1(6.3)
皮下出血	0	1(6.3)
口腔内出血	0	1(6.3)
点状出血	0	1(6.3)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(M20-075試験、併用療法)で認められた出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=13)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>大出血事象</b>	<b>0</b>	<b>1(7.7)</b>
結膜出血	0	1(7.7)
鼻出血	0	1(7.7)

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内臨床試験(54179060WAL2002試験、併用療法)で認められた主な出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=16)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>6(37.5)</b>
挫傷	0	3(18.8)
口腔内出血	0	1(6.3)
血尿	0	1(6.3)
咽頭出血	0	1(6.3)

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験(54179060GVH3001試験)で認められた出血関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=19)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>出血関連有害事象</b>	<b>3(15.8)</b>	<b>11(57.9)</b>
鼻出血	0	3(15.8)
紫斑	0	3(15.8)
皮下出血	0	2(10.5)
内出血発生の増加傾向	0	2(10.5)
挫傷	0	1(5.3)
胃出血	0	1(5.3)
胃腸出血	1(5.3)	1(5.3)
血尿	0	1(5.3)
くも膜下出血	1(5.3)	1(5.3)
外傷性出血	1(5.3)	1(5.3)

なお、出血に関する注意喚起については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」及び「VIII. 12. その他の注意(1)」の項も併せて参照のこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

(解説)

本剤投与中に循環血中のリンパ球数の著明な増加(>400,000/ $\mu$ L)が認められた症例で、頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等の症状を伴う白血球症が認められたため、このような場合には、必要に応じて補液又は白血球除去等の適切な処置を行うこと。

なお、本剤投与開始後1ヵ月以内に、リンパ球数の増加が多く認められている。これは、CLL患者においてみられるリンパ節腫大が本剤の投与により減少することに伴い、循環血中のリンパ球数が可逆的に増加するためであり、原疾患の悪化によるものではないと考えられている<sup>102)</sup>。CLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験)では、70.4%にリンパ球数の増加(ベースラインから50%以上の増加及びリンパ球数5,000/ $\mu$ L以上)が認められており、これらは投与開始後1.1週(中央値)に発現し14.1週(中央値)で消失している。未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験)では、57.0%にリンパ球数の増加が認められており、これらは投与開始後2.1週(中央値)に発現し12.4週(中央値)で消失している。マンツル細胞リンパ腫(MCL)患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1104-CA試験、PCI-32765MCL2001試験及びPCI-32765MCL3001試験、単剤療法)では、33.4%にリンパ球数の増加が認められており、これらは投与開始後3.1週(中央値)に発現し7.1週(中央値)で消失している。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.3 感染症

肺炎(14.5%)、敗血症(2.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化(0.1%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

(解説)

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験)において、70.3%(137/195例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上気道感染31例(15.9%)、副鼻腔炎21例(10.8%)、肺炎19例(9.7%)及び尿路感染19例(9.7%)であり、報告された事象の大部分がGrade 1又は2であった。Grade 3又は4の事象は21.0%(41/195例)に報告され、主な事象は肺炎13例(6.7%)、尿路感染7例(3.6%)、肺感染5例(2.6%)及び蜂巣炎4例(2.1%)であった。

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験、単剤療法)において、64.4%(87/135例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上気道感染23例(17.0%)、尿路感染14例(10.4%)、結膜炎11例(8.1%)、鼻咽頭炎10例(7.4%)、肺炎9例(6.7%)、蜂巣炎9例(6.7%)、副鼻腔炎7例(5.2%)及び皮膚感染7例(5.2%)であり、報告された事象の大部分がGrade 1又は2であった。Grade 3又は4の事象は17.8%(24/135例)に報告され、主な事象は肺炎5例(3.7%)、上気道感染3例(2.2%)及び蜂巣炎3例(2.2%)であった。

また、未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)において、本剤とベネトクラクスを併用したIbr+Ven群で60.4%(64/106例)に感染症関連事象が認められた。主な事象は、尿路感染17例(16.0%)、上気道感染13例(12.3%)及び肺炎11例(10.4%)であった。Grade 3又は4の事象は15.1%(16/106例)に報告され、主な事象は肺炎5例(4.7%)であった。Grade 5は2例(1.9%)に報告され、いずれも肺炎であった。同様に未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)のFD+MRD\*併合コホートにおいて、69.7%(225/323例)に感染症関連事象が認められた。主な事象は、上気道感染85例(26.3%)であった。Grade 3又は4の事象は8.4%(27/323例)に報告され、最も多く発現した事象は肺炎6例(1.9%)であった。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCI-32765MCL3001試験、単剤療法)において、69.8%(97/139例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上気道感染26例(18.7%)、結膜炎16例(11.5%)、鼻咽頭炎15例(10.8%)、肺炎13例(9.4%)、副鼻腔炎10例(7.2%)及び尿路感染10例(7.2%)であった。Grade 3以上の事象は19.4%(27/139例)に報告され、主な事象は肺炎11例(7.9%)、敗血症5例(3.6%)及び上気道感染3例(2.2%)であった。

また、再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)において、本剤とベネトクラクスを併用したIbr+Ven群で70.9%(95/134例)、本剤とプラセボを投与したIbr+Pbo群で72.0%(95/132例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、肺炎(Ibr+Ven群24例[17.9%]、Ibr+Pbo群20例[15.2%])、上気道感染(Ibr+Ven群23例[17.2%]、Ibr+Pbo群16例[12.1%])、COVID-19(Ibr+Ven群20例[14.9%]、Ibr+Pbo群15例[11.4%])及び尿路感染(Ibr+Ven群14例[10.4%]、Ibr+Pbo群11例[8.3%])であった。Grade 3又は4の事象は、Ibr+Ven群で24.6%(33/132例)、Ibr+Pbo群で27.3%(36/132例)に報告され、主な事象は肺炎(Ibr+Ven群16例[11.9%]、Ibr+Pbo群14例[10.6%])であった。Grade 5は、Ibr+Ven群で6例(4.5%)、Ibr+Pbo群で3例(2.3%)報告され、内訳はIbr+Ven群がCOVID-19及びCOVID-19肺炎各2例、肺炎及びクロストリジウム性大腸炎各1例、Ibr+Pbo群がCOVID-19肺炎2例、壊死性筋膜炎1例であった。

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)において、全体集団では83.0%(215/259例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、肺炎87例(33.6%)、上気道感染71例(27.4%)、気管支炎38例(14.7%)、尿路感染38例(14.7%)、副鼻腔炎28例(10.8%)、結膜炎26例(10.0%)であった。Grade 3又は4の事象は45.6%(118例)に報告され、主な事象は肺炎52例(20.1%)、尿路感染11例(4.2%)、蜂巣炎10例(3.9%)、敗血症8例(3.1%)であった。Grade 5は4.6%(12例)に報告され、内訳は肺炎2例(0.8%)、敗血症、COVID-19肺炎、COVID-19、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチス・イロパチ肺炎、ウイルス性肺炎、真菌性肺炎、COVID-19の疑い、B型肝炎、院内感染が各1例(0.4%)であった。なお、日本人集団では、6例全例(100%)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は結膜炎、上気道感染が各4例(66.7%)、上咽頭炎、肺炎が各3例(50.0%)であった。Grade 3又は4の感染症の発現割合は33.3%(2例)で、爪囲炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、サイトメガロウイルス感染、真菌性副鼻腔炎が各1例(16.7%)であった。死亡に至った感染症はなかった。

未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート、併用療法)において、本剤+リツキシマブ併用療法(Ibr+R群)では78.7%(59/75例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上咽頭炎12例(16.0%)、気管支炎及び尿路感染各11例(14.7%)、インフルエンザ及び上気道感染各10例(13.3%)、肺炎9例(12.0%)、気道感染8例(10.7%)であった。Grade 3又は4の事象は28.0%(21/75例)に報告され、主な事象は肺炎7例(9.3%)、気道感染及び蜂巣炎各3例(4.0%)、気管支炎及び胃腸炎各2例(2.7%)であった。Grade 5の肺炎が1例(1.3%)に認められた。

直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ、単剤療法)において、74.2%(23/31例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上気道感染6例(19.4%)、気道感染5例(16.1%)、結膜炎及び副鼻腔炎各4例(12.9%)であった。Grade 3又は4の事象は19.4%(6/31例)に報告され、気道感染、蜂巣炎、肺炎、爪囲炎、アスペルギルス感染及び大腸菌性敗血症が各1例(3.2%)であった。

再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1118E、単剤療法)において、73.0%(46/63例)に

感染症の有害事象が認められた。主な事象は、副鼻腔炎及び上気道感染各12例(19.0%)、毛包炎7例(11.1%)、肺炎及び尿路感染各5例(7.9%)であった。Grade 3又は4の事象は14.3%(9/63例)に報告され、主な事象は肺炎2例(3.2%)であった。

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1129-CA試験)において、69.0%(29/42例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、肺炎及び上気道感染が各8例(19.0%)、蜂巣炎4例(9.5%)、サイトメガロウイルス感染及び尿路感染が各3例(7.1%)であった。Grade 3以上の事象は35.7%(15/42例)に報告され、主な事象は肺炎6例(14.3%)、蜂巣炎3例(7.1%)及び敗血症性ショック2例(4.8%)であった。

国内臨床試験(PCI-32765-JPN-101試験)において、再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者15例中14例(93.3%)に感染症の有害事象が認められ、そのうち本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者では、8例中7例(87.5%)に感染症の有害事象が認められた。本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者に発現した主な感染症は、歯肉炎、鼻咽頭炎、咽頭炎が各2例(25.0%)であり、Grade 3以上の感染症は、肺炎、感染、敗血症が各1例(12.5%)であった。

未治療CLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(54179060LEU1001試験、単剤療法)において、75.0%(6/8例)に感染症の有害事象が認められた。その内訳は、鼻咽頭炎3例(37.5%)、蜂巣炎、肺感染、肺炎及び上気道感染が各2例(25.0%)、並びに結膜炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎及び尿路感染が各1例(12.5%)であった。Grade 3は肺感染2例、並びに肺炎及び蜂巣炎が各1例であった。

また、未治療CLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(M20-353試験、併用療法)のコホート2(Ibr+Ven群)において、10.0%(1/10例)に重篤な感染症関連事象が認められ、発現した事象はCOVID-19であった。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(PCI-32765MCL2002試験、単剤療法)において、62.5%(10/16例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上気道感染3例(18.8%)、鼻咽頭炎2例(12.5%)及び皮膚感染2例(12.5%)であった。Grade 3以上の事象は、敗血症1例(6.3%)であった。

また、再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(M20-075試験、併用療法)において、53.8%(7/13例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、皮膚感染3例(23.1%)、肺炎2例(15.4%)であった。Grade 3以上の事象は敗血症1例(7.7%)であった。

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内臨床試験(54179060WAL2002試験、併用療法)において、68.8%(11/16例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、上咽頭炎3例(18.8%)、爪囲炎及びウイルス感染各2例(12.5%)であった。Grade 3又は4の事象は18.8%(3/16例)に報告され、内訳は蜂巣炎、肺炎及び真菌性肺炎が各1例(6.3%)であった。

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験(54179060GVH3001試験)において、78.9%(15/19例)に感染症の有害事象が認められた。主な事象は、肺炎7例(36.8%)、上気道感染6例(31.6%)、蜂巣炎5例(26.3%)、上咽頭炎及び爪囲炎が各3例(15.8%)、細気管支炎及び結膜炎が各2例(10.5%)であった。Grade 3以上の事象は肺炎4例(21.1%)、蜂巣炎3例(15.8%)、細気管支炎、虫垂膿瘍、細菌性肺炎、真菌性肺炎、腎盂腎炎及び敗血症が各1例(5.3%)であった。

また、ウイルスの再活性化については、本剤との関連性が明確な症例の報告はないが、本剤投与中に骨髄抑制が認められており、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与開始前にウイルス感染の有無について確認し、投与中も感染症の発現又は増悪に注意すること。

\*本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(解説)

PMLに関する定期的モニターの結果より、2015年2月15日時点でPMLが6例(臨床試験及びInvestigator initiated studies (IIS)5例、製造販売後1例)認められた。これらの症例は、基礎疾患(CLL)又はリツキシマブの投与が交絡因子としてみられており、本剤投与との明確な関連性は不明だが、PMLは重篤な症状を伴う致死的な副作用であることを考慮し、PMLが発現していることについて注意喚起している。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.5 骨髄抑制

貧血(12.3%)、好中球減少症(22.1%)、血小板減少症(17.1%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。  
[8.3、9.1.2参照]

(解説)

海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験、54179060CLL3011試験、PCYC-1142-CA試験、PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1143-CA試験、PCYC-1127-CA試験、PCYC-1118E試験及びPCYC-1129-CA試験)、国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)、並びに国内臨床試験(M20-353試験)において、血球減少関連の有害事象が以下のとおり認められた。本剤投与時には、定期的に血液検査を実施すること。

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験で認められた血球減少関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)
	PCYC-1112-CA試験 (単剤療法) (n=195)
<b>好中球減少症</b>	
すべてのGrade	42(21.5)
Grade 3又は4	32(16.4)
>Grade 4	0
重篤な有害事象	2(1.0)
投与中止に至った有害事象	1(0.5)
<b>発熱性好中球減少症</b>	
すべてのGrade	4(2.1)
Grade 3又は4	4(2.1)
>Grade 4	0
重篤な有害事象	3(1.5)
投与中止に至った有害事象	0
<b>貧血</b>	
すべてのGrade	44(22.6)
Grade 3又は4	9(4.6)
>Grade 4	0
重篤な有害事象	2(1.0)
投与中止に至った有害事象	0
<b>血小板減少症</b>	
すべてのGrade	33(16.9)
Grade 3又は4	11(5.6)
>Grade 4	0
重篤な有害事象	0
投与中止に至った有害事象	0

未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験で認められた血球減少関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)		
	PCYC-1115-CA試験 (単剤療法) (n=135)	54179060CLL3011試験*1 (ベネトクラクスとの併用療法) (n=106)	PCYC-1142-CA試験*2 (ベネトクラクスとの併用療法) (n=323)
<b>好中球減少症</b>			
すべてのGrade	21(15.6)	36(34.0)	136(42.1)
Grade 3又は4	4(10.4)	30(28.3)	110(34.1)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	1(0.7)	2(1.9)	2(0.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	2(0.6)
<b>発熱性好中球減少症</b>			
すべてのGrade	3(2.2)	2(1.9)	4(1.2)
Grade 3又は4	3(2.2)	2(1.9)	4(1.2)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	2(1.5)	1(0.9)	4(1.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
<b>貧血</b>			
すべてのGrade	25(18.5)	19(17.9)	21(6.5)
Grade 3又は4	8(5.9)	3(2.8)	6(1.9)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	2(1.5)	3(2.8)	1(0.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
<b>血小板減少症</b>			
すべてのGrade	11(8.1)	12(11.3)	51(15.8)
Grade 3又は4	3(2.2)	6(5.7)	10(3.1)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

\*1 Ibr+Ven群

\*2 FD+MRD併合コホート。なお、本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(M20-353試験、併用療法)のコホート2では、好中球減少症関連事象が7例(70.0%)、貧血関連事象が1例(10.0%)、血小板減少症関連事象が2例(20.0%)に報告され、それぞれGrade 3以上の事象は4例(40.0%)、1例(10.0%)、1例(10.0%)であったが、いずれも重篤な事象は認められなかった。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験で認められた血球減少関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)		
	PCI-32765MCL3001試験 (単剤療法) (n=139)	PCYC-1143-CA試験 (併用療法)	
		Ibr+Ven群 (n=134)	Ibr+Pbo群 (n=132)
<b>好中球減少症</b>			
すべてのGrade	22(15.8)	46(34.3)	19(14.4)
Grade 3又は4	18(12.9)	42(31.3)	14(10.6)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	1(0.7)	0	0
本剤の投与中止に至った有害事象	1(0.7)	1(0.7)	0

<b>発熱性好中球減少症</b>			
すべてのGrade	3(2.2)	2(1.5)	3(2.3)
Grade 3又は4	3(2.2)	2(1.5)	2(1.5)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	2(1.4)	1(0.7)	3(2.3)
本剤の投与中止に至った有害事象	0	0	0
<b>貧血</b>			
すべてのGrade	25(18.0)	30(22.4)	16(12.1)
Grade 3又は4	11(7.9)	13(9.7)	4(3.0)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	3(2.2)	5(3.7)	2(1.5)
本剤の投与中止に至った有害事象	1(0.7)	0	0
<b>血小板減少症</b>			
すべてのGrade	25(18.0)	26(19.4)	21(15.9)
Grade 3又は4	13(9.4)	17(12.7)	10(7.6)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	5(3.6)	3(2.2)	2(1.5)
本剤の投与中止に至った有害事象	3(2.2)	0	0

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験で認められた血球減少関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)	
	PCI-32765MCL3002試験 全体集団(併用療法) (n=259)	PCI-32765MCL3002試験 日本人集団(併用療法) (n=6)
<b>好中球減少症</b>		
すべてのGrade	111(42.9)	2(33.3)
Grade 3又は4	101(39.0)	2(33.3)
>Grade 4	0	0
重篤な有害事象	3(1.2)	0
投与中止に至った有害事象	4(1.5)	0
<b>発熱性好中球減少症</b>		
すべてのGrade	21(8.1)	0
Grade 3又は4	21(8.1)	0
>Grade 4	0	0
重篤な有害事象	16(6.2)	0
投与中止に至った有害事象	1(0.4)	0
<b>貧血</b>		
すべてのGrade	85(32.8)	4(66.7)
Grade 3又は4	40(15.4)	1(16.7)
>Grade 4	0	0
重篤な有害事象	4(1.5)	0
投与中止に至った有害事象	2(0.8)	0
<b>血小板減少症</b>		
すべてのGrade	62(23.9)	1(16.7)
Grade 3又は4	23(8.9)	1(16.7)
>Grade 4	0	0
重篤な有害事象	2(0.8)	0
投与中止に至った有害事象	4(1.5)	0

WM患者を対象とした海外臨床試験で認められた血球減少関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)		
	PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート (併用療法) (n=75)	PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ (単剤療法) (n=31)	PCYC-1118E試験 (単剤療法) (n=63)
<b>好中球減少症</b>			
すべてのGrade	12(16.0)	9(29.0)	16(25.4)
Grade 3又は4	10(13.3)	5(16.1)	11(17.5)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	0	1(3.2)	1(1.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
<b>発熱性好中球減少症</b>			
すべてのGrade	2(2.7)	1(3.2)	2(3.2)
Grade 3又は4	1(1.3)	1(3.2)	2(3.2)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	0	1(3.2)	1(1.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
<b>貧血</b>			
すべてのGrade	18(24.0)	5(16.1)	10(15.9)
Grade 3又は4	9(12.0)	3(9.7)	2(3.2)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	2(2.7)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
<b>血小板減少症</b>			
すべてのGrade	5(6.7)	7(22.6)	11(17.5)
Grade 3又は4	1(1.3)	2(6.5)	8(12.7)
>Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	0	1(3.2)	2(3.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	1(1.6)

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験で認められた血球減少関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)
	PCYC-1129-CA試験 (n=42)
<b>好中球減少症</b>	
すべてのGrade	0
Grade 3又は4	0
>Grade 4	0
重篤な有害事象	0
投与中止に至った有害事象	0
<b>発熱性好中球減少症</b>	
すべてのGrade	0
Grade 3又は4	0
>Grade 4	0
重篤な有害事象	0
投与中止に至った有害事象	0
<b>貧血</b>	
すべてのGrade	4(9.5)
Grade 3又は4	1(2.4)
>Grade 4	0
重篤な有害事象	0
投与中止に至った有害事象	0

<b>血小板減少症</b>	
すべてのGrade	2(4.8)
Grade 3又は4	0
>Grade 4	0
重篤な有害事象	0
投与中止に至った有害事象	0

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.6 不整脈

心房細動(5.4%)、心房粗動(0.7%)、心室性不整脈(0.3%)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.3参照]

(解説)

海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験、54179060CLL3011試験、PCYC-1142-CA試験、PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1143-CA試験、PCYC-1127-CA試験、PCYC-1118E試験及びPCYC-1129-CA試験)、並びに国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)において、不整脈関連の有害事象が以下のとおり認められた。

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験)で認められた主な不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=195)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>	<b>7(3.6)</b>	<b>18(9.2)</b>
心房細動	6(3.1)	10(5.1)
動悸	0	2(1.0)
失神	0	2(1.0)
心房粗動	0	2(1.0)
房室ブロック	1(0.5)	2(1.0)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験、単剤療法)で認められた主な不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=135)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>	<b>4(3.0)</b>	<b>20(14.8)</b>
心房細動	2(1.5)	8(5.9)
動悸	0	3(2.2)
洞性頻脈	0	2(1.5)
心房粗動	1(0.7)	2(1.5)
上室性頻脈	0	2(1.5)
第二度房室ブロック	0	2(1.5)
心室性不整脈	0	2(1.5)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)のIbr+Ven群で認められた  
主な不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=106)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>		
心房細動	7(6.6)	15(14.2)
動悸	0	6(5.7)
心拍数不整	0	2(1.9)
洞結節機能不全*	2(1.9)	2(1.9)
突然死*	2(1.9)	2(1.9)
失神	2(1.9)	2(1.9)
不整脈	0	1(0.9)
左脚ブロック	0	1(0.9)
心停止*	1(0.9)	1(0.9)
期外収縮	0	1(0.9)

\*Grade 5を含む

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)の  
FD+MRD\*<sup>1</sup>併合コホートで認められた主な不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=323)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>		
動悸	0	36(11.1)
心房細動	5(1.5)	19(5.9)
失神	3(0.9)	4(1.2)
洞性徐脈	0	4(1.2)
洞性頻脈	0	4(1.2)
期外収縮	0	3(0.9)
頻脈	0	3(0.9)
徐脈	1(0.3)	2(0.6)
心停止	2(0.6)	2(0.6)
心房粗動	0	1(0.3)
心粗動	0	1(0.3)
洞停止	1(0.3)	1(0.3)
突然死* <sup>2</sup>	1(0.3)	1(0.3)
上室性期外収縮	0	1(0.3)
心室性期外収縮	0	1(0.3)
心室細動	1(0.3)	1(0.3)
心室性頻脈性不整脈	1(0.3)	1(0.3)

\*1 本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

\*2 Grade 5を含む

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCI-32765MCL3001試験、単剤療法)で認められた  
主な不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=139)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>	<b>8(5.8)</b>	<b>13(9.4)</b>
心房細動	5(3.6)	6(4.3)
動悸	0	3(2.2)
失神	3(2.2)	3(2.2)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)で認められた  
不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	Ibr+Ven群 (n=134)		Ibr+Pbo群 (n=132)	
	Grade 3以上	すべてのGrade	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>				
心房細動	7(5.2)	14(10.4)	7(5.3)	14(10.6)
心房粗動	5(3.7)	7(5.2)	1(0.8)	1(0.8)
失神	1(0.7)	6(4.5)	3(2.3)	4(3.0)
動悸	0	5(3.7)	0	3(2.3)
徐脈	0	4(3.0)	0	2(1.5)
心室性期外収縮	0	3(2.2)	0	0
心房頻脈	1(0.7)	2(1.5)	1(0.8)	1(0.8)
心停止	2(1.5)	2(1.5)	0	0
洞性頻脈	0	2(1.5)	0	2(1.5)
上室性期外収縮	0	2(1.5)	0	1(0.8)
不整脈	0	1(0.7)	0	0
左脚ブロック	0	1(0.7)	0	0
心臓死	1(0.7)	1(0.7)	0	0
洞性徐脈	0	1(0.7)	0	1(0.8)
突然死	1(0.7)	1(0.7)	0	0
上室性頻脈	1(0.7)	1(0.7)	0	0
心室性不整脈	1(0.7)	1(0.7)	0	0
房室ブロック	0	0	0	1(0.8)
心拍数不整	0	0	0	1(0.8)
意識消失	0	0	1(0.8)	1(0.8)
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	1(0.8)
心室細動	0	0	1(0.8)	1(0.8)

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)で認められた  
主な不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	全体集団 (n=259)		日本人集団 (n=6)	
	Grade 3以上	すべてのGrade	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>				
心房細動	10(3.9)	36(13.9)	0	0
失神	7(2.7)	12(4.6)	0	0
動悸	0	9(3.5)	0	1(16.7)
徐脈	1(0.4)	4(1.5)	0	0
心房粗動	3(1.2)	4(1.5)	0	0
心停止	4(1.5)	4(1.5)	0	0
頻脈	1(0.4)	3(1.2)	0	0
上室性頻脈	1(0.4)	3(1.2)	0	0
意識消失	1(0.4)	3(1.2)	0	0
洞性徐脈	0	3(1.2)	0	0
突然死	2(0.8)	2(0.8)	0	0
不整脈	1(0.4)	2(0.8)	0	0
右脚ブロック	0	2(0.8)	0	0
心房頻脈	0	2(0.8)	0	0
心室性期外収縮	0	2(0.8)	0	1(16.7)
心室性不整脈	0	1(0.4)	0	1(16.7)

未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート、併用療法)で認められた不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=75)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>		
心房細動	12(16.0)	14(18.7)
動悸	0	4(5.3)
失神	2(2.7)	2(2.7)
心房頻脈	0	1(1.3)
徐脈	0	1(1.3)
心粗動	0	1(1.3)
心拍数増加	0	1(1.3)
洞性徐脈	0	1(1.3)
上室性期外収縮	0	1(1.3)
発作性頻脈	0	1(1.3)
心室性期外収縮	0	1(1.3)

直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ、単剤療法)で認められた不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=31)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>	<b>2(6.5)</b>	<b>4(12.9)</b>
動悸	0	2(6.5)
失神	2(6.5)	2(6.5)
心拍数不整	0	1(3.2)
上室性期外収縮	0	1(3.2)

再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1118E、単剤療法)で認められた不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=63)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>		
心房細動	2(3.2)	5(7.9)
動悸	0	3(4.8)
洞性徐脈	0	1(1.6)
洞性頻脈	0	1(1.6)
失神	1(1.6)	1(1.6)

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1129-CA試験)で認められた不整脈関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=42)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>不整脈関連有害事象</b>	<b>4(9.5)</b>	<b>9(21.4)</b>
洞性頻脈	0	4(9.5)
頻脈	0	3(7.1)
不整脈	1(2.4)	1(2.4)
心房細動	1(2.4)	1(2.4)
心電図QT延長	1(2.4)	1(2.4)
動悸	0	1(2.4)
失神	1(2.4)	1(2.4)

また、B細胞性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験では、PCI-32765-JPN-101試験においては心臓障害に分類される有害事象の報告はなかったが、未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験では、54179060LEU1001試験(単剤療法)において心房細動が1例(12.5%)、M20-353試験(併用療法)において動悸が2例(20.0%)、心房細動、上室性頻脈及び心室性期外収縮が各1例(10.0%)認められた。また再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨

床試験では、PCI-32765MCL2002試験(単剤療法)において不整脈及び心房細動が各1例(6.3%)、M20-075試験(併用療法)において心房細動が2例(15.4%)認められた。

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内臨床試験(54179060WAL2002試験、併用療法)では、心房細動及び動悸が各2例(12.5%)、上室性期外収縮が1例(6.3%)報告されたが、Grade 3以上の事象は認められなかった。

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験では、54179060GVH3001試験において不整脈関連有害事象は認められなかった。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。[8.5参照]

#### (解説)

2014年8月20日時点において、腫瘍崩壊症候群の重篤な症例11例(臨床試験において本剤の単剤投与を受けた1,730例中4例、製造販売後本剤の投与を受けた7例)が報告された。この11例中8例はCLL患者、3例はMCL患者で、腫瘍崩壊症候群による死亡例はなかった。これらの症例では、腫瘍崩壊症候群に対する既知のリスク因子(腎機能不全の既往歴及び巨大リンパ節腫脹(高腫瘍量)等)を有していた。

未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)のFD+MRD\*併合コホートにおいて、本剤とベネトクラクスを併用投与した323例中1例(0.3%)にGrade 3又は4の腫瘍崩壊症候群関連事象が発現したが、海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)及び国内臨床試験(M20-353試験、併用療法)では、腫瘍崩壊症候群関連事象は認められなかった。

WM患者を対象とした海外及び国内臨床試験において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)において、本剤とBR療法を併用投与した259例中3例(1.2%)に腫瘍崩壊症候群が発現した。このうち2例(0.8%)はGrade 3又は4で、1例(0.4%)は死亡に至った。なお、日本人集団では腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)において、本剤とベネトクラクスを併用したIbr+Ven群で134例中7例(5.2%)、本剤とプラセボを投与したIbr+Pbo群で132例中3例(2.3%)に腫瘍崩壊症候群が発現した。このうち、Ibr+Ven群の6例(4.5%)及びIbr+Pbo群の全例(3例、2.3%)がGrade 3又は4で、死亡に至った事象は認められなかった。

日本人の再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(M20-075試験、併用療法)では、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

高リスクの患者においては、高尿酸血症治療剤の投与や適切な水分補給等の予防措置を考慮し、本剤投与中は十分な観察を行うこと。

\*本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.8 過敏症(0.9%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

#### (解説)

海外で実施された臨床試験、海外の製造販売後のprogram、海外の医師主導治験及び海外の製造販売後において、重篤な過敏症(アナフィラキシー反応、循環虚脱、ショック、口唇腫脹等)が認められている。異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

(解説)

海外で実施された臨床試験において、本剤との関連性が否定できないStevens-Johnson症候群が1例報告されている。本剤との関連性が否定できない重篤症例であることを考慮し、注意喚起している。異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

(解説)

海外の製造販売後の使用経験において、本剤との関連性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ており、死亡に至った例も報告されていることから、注意喚起している。本剤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は適切な処置を行うこと。

## 11.1 重大な副作用

### 11.1.11 間質性肺疾患(1.6%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7参照]

(解説)

本剤の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、間質性肺疾患関連事象が報告されている。主な事象は、肺臓炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺線維症、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎であった。本剤との関連性が否定できない症例が認められており、死亡に至った例も報告されていることから、注意喚起している。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施し、間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		皮膚感染、上気道感染	尿路感染、気管支炎、副鼻腔炎、インフルエンザ	
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)			基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌	悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症、発熱性好中球減少症、白血球増加症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、脱水	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害 <sup>注)</sup>			眼乾燥、霧視、視力低下、結膜炎、流涙増加	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血	呼吸困難	
胃腸障害	下痢(27.3%)、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷		そう痒症、点状出血、紅斑、爪破損、蕁麻疹、血管浮腫、脂肪織炎	急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)、皮膚血管炎
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、関節痛、筋痙攣		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、末梢性浮腫	無力症、硬膜下血腫	
臨床検査			血中クレアチニン増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

### (解説)

#### <二次性悪性腫瘍>

CLL/SLL患者や非ホジキンリンパ腫患者では、他の悪性腫瘍の発現の増加が報告されており、多くが疾患そのものや治療による免疫抑制に起因すると考えられている<sup>103)</sup>。特にCLL/SLLでは、年齢や性別が同様の対照集団よりも皮膚癌が約8倍、皮膚癌以外の悪性腫瘍が約2倍増加することが示されている<sup>104,105)</sup>。

しかしながら、本剤との関連性が否定できない他の悪性腫瘍が報告されたことから、注意喚起している。本剤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他の悪性腫瘍は、主に、非黒色腫皮膚癌として基底細胞癌及び扁平上皮癌、その他の悪性腫瘍として前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群であった。また、海外の主要な第Ⅲ相試験4試験[CLL/SLL患者を対象としたPCYC-1112-CA試験(単剤療法)、PCYC-1115-CA試験(単剤療法)、PCI-32765CLL3001試験、及び再発又は難治性のMCL患者を対象としたPCI-32765MCL3001試験(単剤療法)]の併合解析において、本剤投与群における基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌が、対照群と比較して高頻度に発現した。以下に概要を示す。

CLL/SLL、MCL患者を対象とした主要な海外第III相試験4試験併合解析における二次性悪性腫瘍の発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)	
	本剤群 (n=756)	対照群 (n=749)
<b>二次性悪性腫瘍関連事象</b>	<b>66(8.7)</b>	<b>39(5.2)</b>
非黒色腫皮膚癌	46(6.1)	21(2.8)
基底細胞癌	28(3.7)	10(1.3)
扁平上皮癌	17(2.2)	14(1.9)
悪性黒色腫	1(0.1)	2(0.3)
皮膚癌以外の悪性腫瘍	20(2.6)	20(2.7)

未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)において、本剤とベネトクラクスを併用したIbr+Ven群で106例中8例(7.5%)に、海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)のFD+MRD\*併合コホートにおいて、本剤とベネトクラクスを併用投与した323例中29例(9.0%)に二次性悪性腫瘍が認められた。以下に概要を示す。

未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)のIbr+Ven群における二次性悪性腫瘍の発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=106)
<b>二次性悪性腫瘍関連事象</b>	<b>8(7.5)</b>
非黒色腫皮膚癌	3(2.8)
基底細胞癌	2(1.9)
皮膚有棘細胞癌	1(0.9)
皮膚癌以外の悪性腫瘍	5(4.7)
肝細胞癌	1(0.9)
肺の悪性新生物	1(0.9)
悪性新生物	1(0.9)
形質細胞性骨髄腫	1(0.9)
T細胞性リンパ腫	1(0.9)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)のFD+MRD\*併合コホートにおける二次性悪性腫瘍の発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=323)
<b>二次性悪性腫瘍関連事象</b>	<b>29(9.0)</b>
非黒色腫皮膚癌	16(5.0)
基底細胞癌	13(4.0)
扁平上皮癌	4(1.2)
黒色腫皮膚癌	7(2.2)
悪性黒色腫	6(1.9)
表皮内悪性黒色腫	1(0.3)
皮膚癌以外の悪性腫瘍	10(3.1)
前立腺癌	3(0.9)
骨髄異形成症候群	2(0.6)
浸潤性乳管癌	1(0.3)
肺腺癌	1(0.3)
腎膨大細胞腫	1(0.3)
乳癌	1(0.3)
腎癌	1(0.3)

\*本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)において、本剤とベネトクラスを併用したIbr+Ven群で134例中13例(9.7%)、本剤とプラセボを投与したIbr+Pbo群で132例中16例(12.1%)に二次性悪性腫瘍が認められた。以下に概要を示す。

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)における二次性悪性腫瘍の発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)	
	Ibr+Ven群 (n=134)	Ibr+Pbo群 (n=132)
<b>二次性悪性腫瘍関連事象</b>	<b>13(9.7)</b>	<b>16(12.1)</b>
非黒色腫皮膚癌	8(6.0)	6(4.5)
基底細胞癌	7(5.2)	5(3.8)
皮膚有棘細胞癌	2(1.5)	1(0.8)
口腔乳頭腫	0	1(0.8)
扁平上皮癌	0	2(1.5)
黒色腫皮膚癌	1(0.7)	1(0.8)
悪性黒色腫	1(0.7)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1(0.8)
皮膚癌以外の悪性腫瘍	6(4.5)	12(9.1)
前立腺癌	3(2.2)	3(2.3)
急性骨髄性白血病	1(0.7)	1(0.8)
乳管内増殖性病変	1(0.7)	0
骨髄異形成症候群	1(0.7)	1(0.8)
結腸腺癌	0	1(0.8)
副腎新生物	0	1(0.8)
結腸直腸腺腫	0	1(0.8)
肺腺癌	0	2(1.5)
遠隔転移を伴う肺癌	0	1(0.8)
非小細胞肺癌	0	1(0.8)
甲状腺癌	0	1(0.8)

日本人の再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(M20-075試験、併用療法)では、本剤とベネトクラスを併用した13例中1例(7.7%)に二次性悪性腫瘍(肺扁平上皮癌)が認められた。

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)における二次性悪性腫瘍は、本剤とBR療法を併用したIbr+BR群で54例(20.8%)、プラセボとBR療法を併用したPbo+BR群で49例(18.8%)に認められた。以下に概要を示す。なお、本試験において、日本人集団では二次性悪性腫瘍は認められなかった。

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)における二次性悪性腫瘍の発現率

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)	
	Ibr+BR群 (n=259)	Pbo+BR群 (n=260)
<b>二次性悪性腫瘍関連事象</b>	<b>54(20.8)</b>	<b>49(18.8)</b>
非黒色腫皮膚癌	24(9.3)	26(10.0)
有棘細胞癌	17(6.6)	15(5.8)
基底細胞癌	11(4.2)	16(6.2)
悪性黒色腫	2(0.8)	3(1.2)
皮膚癌以外の悪性腫瘍	33(12.7)	25(9.6)
肺腺癌	5(1.9)	2(0.8)
前立腺癌	4(1.5)	2(0.8)
結腸腺癌	3(1.2)	2(0.8)

未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート、併用療法)において、二次性悪性腫瘍は12例(16.0%)に認められた。内訳は、非黒色腫皮膚癌が6例(8.0%) [基底細胞癌4例(5.3%)、異型線維黄色腫、ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌が各1例(1.3%)]、黒色腫皮膚癌が2例(2.7%) [悪性黒色腫及びメラノサイト性母斑が各1例(1.3%)]、皮膚癌以外の悪性腫瘍が7例(9.3%) [前立腺癌2例(2.7%)、

乳癌、遠隔転移を伴う乳癌、大腸腺腫、神経線維腫及び小細胞肺癌が各1例(1.3%)]であった。

直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ、単剤療法)では、3例(9.7%)に二次性悪性腫瘍が認められた。内訳は、非黒色腫皮膚癌が1例(3.2%) [扁平上皮癌]、皮膚癌以外の悪性腫瘍が2例(6.5%) [びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫及び腎細胞癌が各1例(3.2%)]であった。

再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1118E、単剤療法)において、二次性悪性腫瘍は9例(14.3%)に認められた。内訳は、皮膚癌が7例(11.1%) [基底細胞癌4例(6.3%)、扁平上皮癌2例(3.2%)、陰茎扁平上皮癌1例(1.6%)]、皮膚癌以外の悪性腫瘍が2例(3.2%) [B細胞性リンパ腫及び骨髄異形成症候群各1例(1.6%)]であった。

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1129-CA試験)において二次性悪性腫瘍は3例(7.1%)に認められ、内訳は結腸腺癌、扁平上皮癌(肩部)が各1例、並びに基底細胞癌(頬部及び頸部)及び扁平上皮癌(前額部)を合併した1例であった。本剤の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は結腸腺癌1例であった。本剤の減量に至った症例はなかった。

#### <下痢>

下痢の有害事象は、臨床試験において高頻度に認められている。下痢が懸念される患者には適切な予防措置(水分補給)を行い、下痢が認められた場合には、止瀉薬の投与並びに本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験、54179060CLL3011試験、PCYC-1142-CA試験、PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1143-CA試験、PCYC-1127-CA試験、PCYC-1118E試験及びPCYC-1129-CA試験)、並びに国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)において認められた下痢の有害事象は、以下のとおりであった。

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験で認められた下痢の有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)	
	PCYC-1112-CA試験 (単剤療法) (n=195)	
<b>下痢</b>		
すべてのGrade	93(47.7)	
Grade 3以上	8(4.1)	
重篤な有害事象	0	
減量に至った有害事象	3(1.5)	
Grade 3以上	2(1.0)	
投与中止に至った有害事象	1(0.5)	

未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験で認められた下痢の有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)		
	PCYC-1115-CA試験 (単剤療法) (n=135)	54179060CLL3011試験*1 (ベネトクラスとの併用療法) (n=106)	PCYC-1142-CA試験*2 (ベネトクラスとの併用療法) (n=323)
<b>下痢</b>			
すべてのGrade	57(42.2)	54(50.9)	215(66.6)
Grade 3以上	5(3.7)	11(10.4)	13(4.0)
重篤な有害事象	0	3(2.8)	1(0.3)
減量に至った有害事象	1(0.7)	7(6.6)	8(2.5)
Grade 3以上	1(0.7)		0
投与中止に至った有害事象	0	3(2.8)	0

\*1 Ibr+Ven群

\*2 FD+MRD併合コホート。なお、本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験で認められた下痢の有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)		
	PCI-32765MCL3001試験 (単剤療法) (n=139)	PCYC-1143-CA試験 (併用療法)	
		Ibr+Ven群 (n=134)	Ibr+Pbo群 (n=132)
<b>下痢</b>			
すべてのGrade	40(28.8)	87(64.9)	45(34.1)
Grade 3以上	4(2.9)	11(8.2)	3(2.3)
重篤な有害事象	2(1.4)	2(1.5)	1(0.8)
本剤の減量に至った有害事象	1(0.7)	8(6.0)	3(2.3)
Grade 3以上	1(0.7)	1(0.7)	1(0.8)
本剤の投与中止に至った有害事象	0	3(2.2)	1(0.8)

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)で認められた下痢の有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)	
	全体集団 (n=259)	日本人集団 (n=6)
<b>下痢</b>		
すべてのGrade	120(46.3)	4(66.7)
Grade 3以上	18(6.9)	1(16.7)
重篤な有害事象	7(2.7)	0
減量に至った有害事象	8(3.1)	0
Grade 3以上		0
投与中止に至った有害事象	5(1.9)	0

WM患者を対象とした海外臨床試験で認められた下痢の有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)		
	PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート (併用療法) (n=75)	PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ (単剤療法) (n=31)	PCYC-1118E試験 (単剤療法) (n=63)
<b>下痢</b>			
すべてのGrade	23(30.7)	15(48.4)	23(36.5)
Grade 3以上	0	2(6.5)	0
重篤な有害事象	0	1(3.2)	0
減量に至った有害事象	1(1.3)	2(6.5)	0
Grade 3以上	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1(3.2)	0

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験で認められた下痢の有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)
	PCYC-1129-CA試験 (n=42)
<b>下痢</b>	
すべてのGrade	17(40.5)
Grade 3以上	4(9.5)
重篤な有害事象	1(2.4)
減量に至った有害事象	2(4.8)
Grade 3以上	1(2.4)
投与中止に至った有害事象	1(2.4)

B細胞性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験における下痢の有害事象は、PCI-32765-JPN-101試験で5例(33.3%)、PCI-32765MCL2002試験(単剤療法)で6例(37.5%)であった。いずれもGrade 2以下であり、減量又は投与中止に至った症例はなかった。日本人の未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(M20-353試験、併用療法)のコホート2において、下痢の有害事象は本剤とベネトクラスを併用した10例中4例(40.0%)に認められた。Grade 3以上の症例及び減量に至った症例はいずれも1例(10.0%)であり、重篤な症例及び本剤の投与中止に至った症例はなかった。日本人の再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(M20-075試験、併用療法)において、下痢の有害事象は本剤とベネトクラスを併用した13例中6例(46.2%)に認められた。いずれもGrade 2以下であり、本剤の減量又は投与中止に至った症例はなかった。

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内臨床試験(54179060WAL2002試験、併用療法)において、下痢の有害事象は3例(18.8%)に認められた。いずれもGrade 2以下であり、減量又は投与中止に至った症例は認められなかった。

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験(54179060GVH3001試験)における下痢の有害事象は3例(15.8%)に認められた。いずれもGrade 2以下であり、減量又は投与中止に至った症例はなかった。

また、海外及び国内臨床試験における下痢の有害事象発現時期は、以下のとおりであった。CLL/SLL、MCL患者を対象とした海外臨床試験では、下痢の多くが本剤投与開始3ヵ月以内に発現していた。

CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験)で認められた下痢の有害事象発現時期

	合計	1～3ヵ月	4～6ヵ月	7～12ヵ月	>12ヵ月
安全性解析対象症例数	246	246	228	214	60
下痢発現症例数(%)	123(50.0)	106(43.1)	24(10.5)	14(6.5)	5(8.3)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1104-CA試験、PCI-32765MCL2001試験及びPCI-32765MCL3001試験)で認められた下痢の有害事象発現時期

	合計	1～3ヵ月	4～6ヵ月	7～9ヵ月	10～12ヵ月	>12ヵ月
安全性解析対象症例数	370	370	308	247	209	175
下痢発現症例数(%)	146(39.5)	109(29.5)	48(15.6)	38(15.4)	30(14.4)	31(17.7)

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験(54179060GVH3001試験)で認められた下痢の有害事象発現時期

	合計	1～3ヵ月	4～6ヵ月	7～9ヵ月	10～12ヵ月	>12ヵ月
安全性解析対象症例数	19	19	18	16	16	15
下痢発現症例数(%)	3(15.8)	1(5.3)	1(5.6)	0	0	1(6.7)

#### <発疹>

発疹関連の有害事象は、臨床試験において高頻度に認められている。発疹が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験、54179060CLL3011試験、PCYC-1142-CA試験、PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1143-CA試験、PCYC-1127-CA試験、PCYC-1118E試験及びPCYC-1129-CA試験)、並びに国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)において認められた発疹関連の有害事象は、以下のとおりであった。このうちPCYC-1112-CA試験において認められた斑状丘疹状皮疹1例、PCYC-1129-CA試験において認められた斑状皮疹1例、PCI-32765MCL3002試験において認められた発疹8例、紅斑性皮疹、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹各1例、PCYC-1127-CA試験ランダム化パートにおいて認められた紅斑性皮疹1例では本剤の減量を行っており、PCI-32765MCL3002試験において認められた発疹5例、斑状皮疹1例、及びPCYC-1127-CA試験ランダム化パートにおいて認められた斑状皮疹1例では投与中止に至った。また、海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)において、本剤とベネトクラスの併用で認められた斑状丘疹状皮疹の3例で本剤の減量、1例でベネトクラスの減量、紅斑性皮疹の1例で本剤の減量、1例で本剤の投与中止に至り、海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)において、本剤とベネトクラスを併用したIbr+Ven群で認められた斑状丘疹状皮疹の2例で本

剤の減量、1例でベネトクラスの減量、並びに1例で本剤及びベネトクラスの投与中止に至った。

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1112-CA試験)で認められた主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=195)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>		
発疹	1(0.5)	15(7.7)
紅斑性皮疹	0	13(6.7)
斑状丘疹状皮疹	3(1.5)	13(6.7)
斑状皮疹	0	6(3.1)
丘疹性皮疹	1(0.5)	6(3.1)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験、単剤療法)で認められた主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=135)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>		
紅斑性皮疹	0	13(9.6)
斑状丘疹状皮疹	4(3.0)	8(5.9)
発疹	0	5(3.7)
斑状皮疹	1(0.7)	2(1.5)
丘疹性皮疹	0	2(1.5)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(54179060CLL3011試験、併用療法)のIbr+Ven群で認められた主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=106)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>		
発疹	4(3.8)	18(17.0)
紅斑性皮疹	0	2(1.9)
斑状丘疹状皮疹	0	1(0.9)
そう痒性皮疹	0	1(0.9)
小水疱性皮疹	0	1(0.9)

未治療CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1142-CA試験、併用療法)のFD+MRD\*併合コホートで認められた主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=323)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>		
斑状丘疹状皮疹	4(1.2)	50(15.5)
発疹	0	24(7.4)
紅斑性皮疹	1(0.3)	19(5.9)
丘疹性皮疹	0	5(1.5)
斑状皮疹	0	4(1.2)
そう痒性皮疹	0	2(0.6)
小水疱性皮疹	0	2(0.6)
剥脱性発疹	0	1(0.3)

\*本試験のMRDコホートは、無作為化前Phase、無作為化Phase、PD後のフォローアップPhaseで構成され、本併合コホートには無作為化前Phase(Ibr単剤投与3サイクルとIbr+Ven併用投与13サイクルの計16サイクル)の結果が含まれる

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCI-32765MCL3001試験、単剤療法)で認められた  
主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=139)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>		
発疹	1(0.7)	18(12.9)
斑状丘疹状皮疹	1(0.7)	5(3.6)
全身性皮疹	0	1(0.7)
丘疹性皮疹	0	1(0.7)

再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1143-CA試験、併用療法)で認められた  
主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	Ibr+Ven群 (n=134)		Ibr+Pbo群 (n=132)	
	Grade 3以上	すべてのGrade	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>				
斑状丘疹状皮疹	2(1.5)	18(13.4)	0	14(10.6)
紅斑性皮疹	0	7(5.2)	0	5(3.8)
発疹	0	4(3.0)	0	1(0.8)
丘疹性皮疹	0	4(3.0)	0	2(1.5)
斑状皮疹	0	1(0.7)	0	2(1.5)
そう痒性皮疹	0	1(0.7)	0	1(0.8)
小水疱性皮疹	0	1(0.7)	0	1(0.8)

未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験、併用療法)で認められた  
主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)			
	全体集団 (n=259)		日本人集団 (n=6)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>	<b>45(17.4)</b>	<b>120(46.3)</b>	<b>2(33.3)</b>	<b>5(83.3)</b>
発疹	31(12.0)	98(37.8)	1(16.7)	4(66.7)
斑状丘疹状皮疹	12(4.6)	26(10.0)	1(16.7)	1(16.7)
斑状皮疹	3(1.2)	4(1.5)	0	0
そう痒性皮疹	1(0.4)	5(1.9)	0	0
紅斑性皮疹	1(0.4)	4(1.5)	0	0

未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験ランダム化パート、併用療法)で  
認められた主な発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%)、(n=75)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>17(22.7)</b>
紅斑性皮疹	0	7(9.3)
斑状丘疹状皮疹	0	5(6.7)
発疹	0	3(4.0)
そう痒性皮疹	0	3(4.0)
毛孔性皮疹	0	1(1.3)
斑状皮疹	0	1(1.3)

直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディ、単剤療法)で認められた発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=31)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>	<b>1(3.2)</b>	<b>4(12.9)</b>
斑状丘疹状皮疹	1(3.2)	3(9.7)
紅斑性皮疹	0	1(3.2)
そう痒性皮疹	0	1(3.2)

再発又は難治性のWM患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1118E、単剤療法)で認められた発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=63)	
	Grade 3又は4	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>	<b>0</b>	<b>14(22.2)</b>
発疹	0	7(11.1)
斑状丘疹状皮疹	0	6(9.5)
丘疹性皮疹	0	1(1.6)
そう痒性皮疹	0	1(1.6)

cGVHD患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1129-CA試験)で認められた発疹関連有害事象

有害事象の種類	有害事象発現症例数(%), (n=42)	
	Grade 3以上	すべてのGrade
<b>発疹関連有害事象</b>		
発疹	0	1(2.4)
斑状皮疹	0	1(2.4)
斑状丘疹状皮疹	0	1(2.4)

B細胞性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験では、PCI-32765-JPN-101試験において、発疹が6例(40%)、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹が各1例(6.7%)認められ、54179060LEU1001試験において、発疹が2例認められ、PCI-32765MCL2002試験において、発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹が各1例(6.3%)認められた。いずれもGrade 2以下であった。このうちPCI-32765MCL2002試験において認められた全身性皮疹1例で本剤の減量を行っているが、その他は減量又は投与中止に至った症例はなかった。

日本人の未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(M20-353試験、併用療法)では、発疹が5例(50.0%)に認められた。

日本人の再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床試験(M20-075試験、併用療法)では、発疹及び斑状丘疹状皮疹が各1例(7.7%)に認められた。いずれもGrade 2以下であった。

日本人の未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象とした国内臨床試験(54179060WAL2002試験、併用療法)では、発疹が5例(31.3%)、斑状丘疹状皮疹及び性器発疹が各1例(6.3%)に認められた。いずれもGrade 2以下であり、減量又は投与中止に至った症例は認められなかった。

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験(54179060GVH3001試験)では発疹が1例(5.3%、Grade 2以下)に認められ、当該事象は本剤の減量又は投与中止には至らなかった。



◆副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

試験名	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験
安全性解析対象集団	8	195	16	139	135
副作用発現症例数(%)	8(100.0)	177(90.8)	15(93.8)	115(82.7)	114(84.4)

\*1 本剤とリツキシマブの併用療法であり、本剤と関連性がある事象

\*2 本剤とリツキシマブの併用療法であり、本剤及び/又はリツキシマブと関連性がある事象

\*3 本剤とベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法であり、本剤と関連性がある事象

副作用の種類					
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験
<b>胃腸障害</b>	<b>5(62.5)</b>	<b>112(57.4)</b>	<b>8(50.0)</b>	<b>50(36.0)</b>	<b>69(51.1)</b>
下痢	1(12.5)	70(35.9)	5(31.3)	27(19.4)	44(32.6)
悪心	1(12.5)	35(17.9)	2(12.5)	13(9.4)	18(13.3)
口内炎	3(37.5)	18(9.2)	4(25.0)	4(2.9)	9(6.7)
嘔吐	2(25.0)	14(7.2)	0	6(4.3)	6(4.4)
便秘	0	16(8.2)	1(6.3)	3(2.2)	7(5.2)
消化不良	1(12.5)	9(4.6)	1(6.3)	6(4.3)	5(3.7)
腹痛	0	9(4.6)	0	5(3.6)	5(3.7)
上腹部痛	0	5(2.6)	1(6.3)	3(2.2)	4(3.0)
口内乾燥	0	7(3.6)	0	1(0.7)	1(0.7)
腹部不快感	1(12.5)	6(3.1)	0	4(2.9)	1(0.7)
胃食道逆流性疾患	0	5(2.6)	0	3(2.2)	4(3.0)
腹部膨満	0	2(1.0)	0	2(1.4)	0
口腔内出血	1(12.5)	1(0.5)	1(6.3)	0	2(1.5)
鼓腸	0	3(1.5)	0	1(0.7)	1(0.7)
口腔内痛	0	3(1.5)	0	0	1(0.7)
おくび	0	1(0.5)	0	1(0.7)	1(0.7)
歯肉出血	0	2(1.0)	0	1(0.7)	0
大腸炎	0	3(1.5)	0	0	0
軟便	0	2(1.0)	0	0	1(0.7)
胃炎	1(12.5)	0	0	0	1(0.7)
舌痛	0	0	1(6.3)	0	0
痔核	0	1(0.5)	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1(0.7)
肛門失禁	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0
嚥下障害	1(12.5)	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)
排便回数増加	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	1(0.7)	0
血便排泄	0	0	0	0	0
痔出血	0	1(0.5)	0	0	0
口唇痛	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0
口腔障害	0	1(0.5)	0	0	0
口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	1(0.7)
痔瘻	0	0	0	0	0
肛門出血	1(12.5)	0	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	1(0.7)
腹水	0	0	0	0	0
萎縮性舌炎	0	0	0	1(0.7)	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	1(0.7)
血性下痢	0	0	0	1(0.7)	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	1(0.7)	0
腸炎	0	0	0	0	0
胃穿孔	0	0	0	0	0

	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	8	42	19	75	16	259	912
	8(100.0)	35(83.3)	15(78.9)	64(85.3)	12(75.0)	237(91.5)	800(87.7)

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	<b>3(37.5)</b>	<b>21(50.0)</b>	<b>4(21.1)</b>	<b>29(38.7)</b>	<b>5(31.3)</b>	<b>133(51.4)</b>	<b>439(48.1)</b>
	2(25.0)	11(26.2)	0	13(17.3)	2(12.5)	74(28.6)	249(27.3)
	1(12.5)	4(9.5)	1(5.3)	7(9.3)	0	58(22.4)	140(15.4)
	1(12.5)	7(16.7)	3(15.8)	7(9.3)	0	16(6.2)	72(7.9)
	0	1(2.4)	0	3(4.0)	0	31(12.0)	63(6.9)
	0	0	0	8(10.7)	2(12.5)	11(4.2)	48(5.3)
	0	1(2.4)	0	6(8.0)	0	9(3.5)	38(4.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	5(1.9)	25(2.7)
	0	0	0	2(2.7)	1(6.3)	8(3.1)	24(2.6)
	0	1(2.4)	0	4(5.3)	1(6.3)	5(1.9)	20(2.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	4(1.5)	17(1.9)
	0	1(2.4)	0	1(1.3)	0	3(1.2)	17(1.9)
	0	0	0	0	0	5(1.9)	9(1.0)
	1(12.5)	0	0	2(2.7)	1(6.3)	0	9(1.0)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	8(0.9)
	0	3(7.1)	0	0	0	1(0.4)	8(0.9)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	1(2.4)	0	1(1.3)	0	0	5(0.5)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	4(0.4)
	0	0	0	0	0	0	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	1(2.4)	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	1(2.4)	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	1(5.3)	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	1(2.4)	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	2(0.2)
	0	1(2.4)	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)

副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	
びらん性胃炎	0	0	0	0	1(0.7)	
出血性胃炎	0	0	0	0	0	
胃腸障害	0	0	0	0	0	
消化管運動障害	0	0	0	0	1(0.7)	
消化器痛	0	0	0	0	0	
歯肉痛	0	1(0.5)	0	0	0	
吐血	0	0	0	1(0.7)	0	
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1(0.7)	
腸閉塞	0	1(0.5)	0	0	0	
食道拡張	0	1(0.5)	0	0	0	
食道痛	0	0	0	0	0	
口腔血性水疱	0	0	0	0	0	
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	
口腔粘膜剥脱	0	0	0	0	0	
耳下腺腫大	0	0	0	0	0	
歯周病	0	0	0	0	0	
直腸炎	0	0	0	1(0.7)	0	
直腸裂	0	0	0	0	0	
レッチング	0	0	0	0	0	
流涎過多	0	0	0	0	1(0.7)	
小腸閉塞	0	0	0	1(0.7)	0	
舌腫脹	0	0	0	0	0	
変色歯	0	0	0	0	0	
歯痛	1(12.5)	0	0	0	0	
上部消化管出血	0	0	0	0	0	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>6(75.0)</b>	<b>78(40.0)</b>	<b>7(43.8)</b>	<b>38(27.3)</b>	<b>42(31.1)</b>	
発疹	4(50.0)	31(15.9)	3(18.8)	22(15.8)	17(12.6)	
挫傷	1(12.5)	30(15.4)	1(6.3)	12(8.6)	13(9.6)	
点状出血	2(25.0)	22(11.3)	1(6.3)	2(1.4)	4(3.0)	
そう痒症	0	5(2.6)	0	8(5.8)	3(2.2)	
紅斑	1(12.5)	1(0.5)	0	0	4(3.0)	
皮膚乾燥	2(25.0)	1(0.5)	1(6.3)	1(0.7)	1(0.7)	
爪破損	0	3(1.5)	1(6.3)	1(0.7)	0	
血性水疱	0	6(3.1)	0	0	2(1.5)	
皮膚潰瘍	0	1(0.5)	0	1(0.7)	1(0.7)	
蕁麻疹	0	0	0	1(0.7)	0	
脱毛症	0	2(1.0)	0	2(1.4)	0	
皮膚亀裂	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
光線角化症	0	0	0	0	2(1.5)	
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1(0.7)	
水疱	0	1(0.5)	0	0	0	
爪の障害	1(12.5)	0	0	0	1(0.7)	
寝汗	0	2(1.0)	0	0	0	
光線過敏性反応	0	2(1.0)	0	0	0	
皮膚出血	0	0	0	0	0	
乾皮症	0	0	0	1(0.7)	0	
ざ瘡	0	1(0.5)	0	0	0	
血管浮腫	0	0	0	0	1(0.7)	
皮下出血	0	0	1(6.3)	0	0	
脂肪織炎	0	1(0.5)	0	0	0	
痒疹	0	0	0	0	0	
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	1(0.7)	
酒さ	0	0	0	0	1(0.7)	
皮膚変色	0	1(0.5)	0	0	0	
冷汗	0	0	0	0	0	
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	0	0	0	
紅色症	0	0	0	0	0	
過角化	0	0	0	0	0	
扁平苔癬	0	0	0	0	0	

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	<b>3(37.5)</b>	<b>16(38.1)</b>	<b>5(26.3)</b>	<b>27(36.0)</b>	<b>8(50.0)</b>	<b>134(51.7)</b>	<b>364(39.9)</b>
	1(12.5)	4(9.5)	2(10.5)	10(13.3)	6(37.5)	96(37.1)	196(21.5)
	1(12.5)	11(26.2)	3(15.8)	14(18.7)	0	28(10.8)	114(12.5)
	1(12.5)	1(2.4)	0	5(6.7)	0	4(1.5)	42(4.6)
	0	0	1(5.3)	1(1.3)	3(18.8)	21(8.1)	42(4.6)
	0	0	0	0	3(18.8)	6(2.3)	15(1.6)
	0	1(2.4)	0	1(1.3)	0	5(1.9)	13(1.4)
	1(12.5)	0	0	2(2.7)	1(6.3)	3(1.2)	12(1.3)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	9(1.0)
	0	0	0	1(1.3)	0	3(1.2)	7(0.8)
	0	0	0	0	0	5(1.9)	6(0.7)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	4(0.4)
	0	2(4.8)	0	0	0	1(0.4)	4(0.4)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	1(2.4)	0	1(1.3)	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	1(12.5)	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	2(2.7)	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)

副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
稗粒腫	0	0	0	0	1(0.7)	
爪の不快感	0	0	0	1(0.7)	0	
爪ジストロフィー	0	0	0	1(0.7)	0	
爪線状隆起	0	0	0	0	0	
皮膚疼痛	0	1(0.5)	0	0	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1(0.7)	0	
類乾癬	0	0	0	0	0	
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	
皮膚萎縮	0	0	0	0	1(0.7)	
皮膚脆弱性	0	0	1(6.3)	0	0	
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	
皮膚熱感	0	1(0.5)	0	0	0	
皮膚しわ	0	1(0.5)	0	0	0	
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>7(87.5)</b>	<b>55(28.2)</b>	<b>9(56.3)</b>	<b>49(35.3)</b>	<b>39(28.9)</b>	
好中球減少症	4(50.0)	33(16.9)	1(6.3)	24(17.3)	18(13.3)	
血小板減少症	3(37.5)	18(9.2)	8(50.0)	27(19.4)	15(11.1)	
貧血	4(50.0)	20(10.3)	4(25.0)	15(10.8)	8(5.9)	
白血球減少症	1(12.5)	2(1.0)	0	1(0.7)	0	
発熱性好中球減少症	0	2(1.0)	0	2(1.4)	2(1.5)	
リンパ球増加症	1(12.5)	6(3.1)	3(18.8)	5(3.6)	3(2.2)	
リンパ球減少症	0	2(1.0)	0	2(1.4)	0	
白血球増加症	2(25.0)	5(2.6)	1(6.3)	2(1.4)	1(0.7)	
特発性血腫	0	3(1.5)	0	0	2(1.5)	
鉄欠乏性貧血	1(12.5)	0	0	0	1(0.7)	
出血性障害	0	2(1.0)	0	0	0	
リンパ節炎	0	1(0.5)	0	0	0	
小球性貧血	0	0	0	0	1(0.7)	
好酸球増加症	0	0	0	0	0	
溶血	0	0	0	1(0.7)	0	
リンパ節痛	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>6(75.0)</b>	<b>70(35.9)</b>	<b>5(31.3)</b>	<b>46(33.1)</b>	<b>35(25.9)</b>	
肺炎	1(12.5)	24(12.3)	0	15(10.8)	10(7.4)	
皮膚感染	1(12.5)	8(4.1)	3(18.8)	9(6.5)	6(4.4)	
上気道感染	1(12.5)	10(5.1)	0	6(4.3)	6(4.4)	
尿路感染	0	3(1.5)	0	1(0.7)	3(2.2)	
敗血症	1(12.5)	5(2.6)	1(6.3)	3(2.2)	1(0.7)	
気管支炎	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
副鼻腔炎	0	3(1.5)	0	3(2.2)	0	
結膜炎	0	2(1.0)	0	6(4.3)	4(3.0)	
帯状疱疹	1(12.5)	2(1.0)	0	8(5.8)	0	
上咽頭炎	1(12.5)	1(0.5)	0	2(1.4)	2(1.5)	
気道感染	0	0	0	4(2.9)	1(0.7)	
口腔カンジダ症	0	3(1.5)	0	0	1(0.7)	
鼻炎	1(12.5)	3(1.5)	0	2(1.4)	0	
胃腸炎	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
口腔ヘルペス	0	3(1.5)	0	0	2(1.5)	
歯肉炎	2(25.0)	2(1.0)	0	2(1.4)	0	
インフルエンザ	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
感染	1(12.5)	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
四肢膿瘍	0	0	0	1(0.7)	0	
耳感染	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
外耳炎	0	1(0.5)	0	1(0.7)	2(1.5)	
咽頭炎	1(12.5)	0	1(6.3)	0	0	
細菌性気管支炎	0	1(0.5)	0	0	2(1.5)	
膀胱炎	0	0	0	0	0	
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	
消化管感染	0	1(0.5)	0	0	0	
単純ヘルペス	0	2(1.0)	0	0	1(0.7)	



副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
喉頭炎	0	1(0.5)	0	0	0	
限局性感染	0	2(1.0)	0	0	0	
中耳炎	0	0	0	1(0.7)	2(1.5)	
ライノウイルス感染	0	1(0.5)	0	0	0	
カンピロバクター胃腸炎	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
カンジダ感染	0	1(0.5)	0	0	0	
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	0	
眼感染	0	0	0	0	1(0.7)	
麦粒腫	0	2(1.0)	0	0	0	
咽喉頭炎	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
爪感染	0	0	0	1(0.7)	0	
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	
パラインフルエンザウイルス感染	0	1(0.5)	0	0	0	
腎盂腎炎	0	0	0	1(0.7)	0	
尿道炎	0	1(0.5)	0	0	0	
ウイルス感染	0	0	0	0	1(0.7)	
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	
アデノイド咽喉頭炎	1(12.5)	0	0	0	0	
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	
アスペルギルス感染	0	1(0.5)	0	0	0	
細菌性陰症	0	1(0.5)	0	0	0	
脳膿瘍	0	0	0	0	0	
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0	1(0.5)	0	0	0	
クロストリジウム・ディフィシル感染	0	0	0	0	0	
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	0	0	0	
感染性下痢	0	1(0.5)	0	0	0	
憩室炎	0	1(0.5)	0	0	0	
腸球菌感染	0	1(0.5)	0	0	0	
感染性小腸結腸炎	0	1(0.5)	0	0	0	
精巣上体炎	0	0	0	0	0	
喉頭蓋炎	0	0	0	1(0.7)	0	
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1(0.5)	0	0	0	
熱性感染症	0	1(0.5)	0	0	0	
真菌性食道炎	0	0	0	0	0	
性器カンジダ症	0	1(0.5)	0	0	0	
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1(0.7)	
B型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	
C型肝炎	0	0	0	0	0	
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1(0.7)	0	
播種性ヒストプラズマ症	0	0	0	0	0	
迷路炎	0	0	0	0	0	
口唇感染	0	0	0	0	0	
リンパ節感染	0	1(0.5)	0	0	0	
真菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	
粘膜感染	0	0	0	0	0	
鼓膜炎	0	0	0	1(0.7)	0	
院内感染	0	0	0	0	0	
食道カンジダ症	0	0	0	0	0	
眼带状疱疹	0	1(0.5)	0	0	0	
口腔感染	0	1(0.5)	0	0	0	
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	0	
寄生虫性胃腸炎	0	0	0	0	0	
陰茎感染	0	0	0	0	0	
軟骨膜炎	0	0	0	0	0	
歯周炎	0	0	0	0	0	
腹膜炎	0	0	0	0	0	
レンサ球菌性咽喉頭炎	0	0	0	0	0	
感染性静脈炎	0	1(0.5)	0	0	0	
術後創感染	0	0	0	0	0	
化膿性分泌物	0	0	0	0	0	



副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
RSウイルス感染	0	0	0	0	0	
真菌性気道感染	0	0	0	0	0	
唾液腺炎	0	0	0	0	0	
軟部組織感染	0	0	0	0	0	
ブドウ球菌性膿瘍	0	0	0	0	0	
頭部白癬	0	1(0.5)	0	0	0	
真菌性扁桃炎	0	1(0.5)	0	0	0	
歯膿瘍	0	0	0	0	0	
腔感染	0	0	0	0	0	
外陰部腔カンジダ症	0	0	0	0	0	
外陰腔真菌感染	0	1(0.5)	0	0	0	
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	0	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>5(62.5)</b>	<b>68(34.9)</b>	<b>6(37.5)</b>	<b>42(30.2)</b>	<b>34(25.2)</b>	
疲労	2(25.0)	27(13.8)	3(18.8)	22(15.8)	13(9.6)	
発熱	2(25.0)	20(10.3)	0	5(3.6)	4(3.0)	
末梢性浮腫	0	9(4.6)	0	4(2.9)	8(5.9)	
無力症	0	6(3.1)	0	8(5.8)	4(3.0)	
倦怠感	1(12.5)	2(1.0)	2(12.5)	0	0	
インフルエンザ様疾患	0	2(1.0)	1(6.3)	0	1(0.7)	
粘膜の炎症	0	0	0	2(1.4)	0	
悪寒	0	3(1.5)	0	0	0	
胸痛	0	0	0	0	1(0.7)	
末梢腫脹	1(12.5)	2(1.0)	0	0	1(0.7)	
浮腫	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
非心臓性胸痛	0	3(1.5)	0	0	0	
疼痛	0	1(0.5)	0	2(1.4)	0	
腫脹	0	0	0	0	1(0.7)	
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	
異常感	0	0	0	0	1(0.7)	
歩行障害	0	1(0.5)	0	0	0	
全身健康状態悪化	0	1(0.5)	0	0	0	
全身性浮腫	0	1(0.5)	0	0	0	
胸部不快感	0	0	0	0	0	
顔面浮腫	0	0	0	1(0.7)	0	
冷感	0	0	0	1(0.7)	0	
熱感	0	0	0	1(0.7)	0	
治癒不良	0	0	0	1(0.7)	0	
注射部位内出血	0	1(0.5)	0	0	0	
注射部位分泌物	0	1(0.5)	0	0	0	
限局性浮腫	0	0	0	0	0	
粘膜出血	0	1(0.5)	0	0	0	
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	
気腫	0	0	0	0	0	
先行疾患の改善	0	0	0	1(0.7)	0	
口渇	0	0	0	0	0	
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1(0.7)	
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	0	
乾燥症	0	0	0	1(0.7)	0	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>2(25.0)</b>	<b>40(20.5)</b>	<b>1(6.3)</b>	<b>23(16.5)</b>	<b>19(14.1)</b>	
咳嗽	0	11(5.6)	0	7(5.0)	6(4.4)	
鼻出血	1(12.5)	10(5.1)	1(6.3)	9(6.5)	4(3.0)	
呼吸困難	0	7(3.6)	0	4(2.9)	1(0.7)	
間質性肺疾患	0	2(1.0)	0	0	0	
口腔咽頭痛	0	4(2.1)	0	0	1(0.7)	
胸水	0	1(0.5)	0	2(1.4)	3(2.2)	
湿性咳嗽	0	2(1.0)	0	0	0	
鼻閉	1(12.5)	2(1.0)	0	2(1.4)	0	
鼻漏	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
上気道咳症候群	0	2(1.0)	0	0	0	

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	<b>1(12.5)</b>	<b>21(50.0)</b>	<b>3(15.8)</b>	<b>21(28.0)</b>	<b>2(12.5)</b>	<b>102(39.4)</b>	<b>305(33.4)</b>
	0	19(45.2)	0	9(12.0)	0	51(19.7)	146(16.0)
	0	1(2.4)	0	3(4.0)	2(12.5)	38(14.7)	75(8.2)
	0	3(7.1)	1(5.3)	6(8.0)	1(6.3)	16(6.2)	48(5.3)
	0	0	0	5(6.7)	0	13(5.0)	36(3.9)
	1(12.5)	0	1(5.3)	1(1.3)	0	6(2.3)	14(1.5)
	0	3(7.1)	0	0	0	2(0.8)	9(1.0)
	0	0	0	0	0	7(2.7)	9(1.0)
	0	0	0	1(1.3)	0	4(1.5)	8(0.9)
	0	0	0	2(2.7)	0	3(1.2)	6(0.7)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	6(0.7)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	4(0.4)
	0	0	0	0	0	0	3(0.3)
	0	0	0	0	0	0	3(0.3)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	1(2.4)	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	1(5.3)	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	<b>0</b>	<b>8(19.0)</b>	<b>3(15.8)</b>	<b>18(24.0)</b>	<b>2(12.5)</b>	<b>68(26.3)</b>	<b>184(20.2)</b>
	0	0	0	5(6.7)	0	25(9.7)	54(5.9)
	0	1(2.4)	1(5.3)	7(9.3)	0	13(5.0)	47(5.2)
	0	3(7.1)	0	3(4.0)	0	9(3.5)	27(3.0)
	0	1(2.4)	2(10.5)	1(1.3)	0	9(3.5)	15(1.6)
	0	1(2.4)	0	2(2.7)	0	4(1.5)	12(1.3)
	0	0	1(5.3)	0	0	4(1.5)	11(1.2)
	0	0	0	0	0	9(3.5)	11(1.2)
	0	1(2.4)	0	0	0	2(0.8)	8(0.9)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	4(0.4)
	0	0	0	2(2.7)	0	0	4(0.4)

副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
咯血	0	1(0.5)	0	0	0	
肺障害	0	0	0	0	0	
肺塞栓症	0	0	0	1(0.7)	0	
喘鳴	0	1(0.5)	0	0	0	
発声障害	0	1(0.5)	0	0	0	
血胸	0	0	0	0	0	
鼻乾燥	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
鼻潰瘍	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
胸膜痛	0	0	0	1(0.7)	0	
呼吸不全	0	0	0	0	1(0.7)	
気道うっ血	0	0	0	0	0	
副鼻腔うっ血	0	1(0.5)	0	0	0	
喘息	0	1(0.5)	0	0	0	
気管支拡張症	0	0	0	0	0	
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	
気管支肺症	0	0	0	0	0	
カタル	0	0	0	0	0	
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	
咽喉乾燥	0	1(0.5)	0	0	0	
胸水症	0	0	0	0	0	
低酸素症	0	0	0	1(0.7)	0	
喉頭出血	0	0	0	0	0	
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	
鼻腔腫瘍	0	0	0	0	1(0.7)	
副鼻腔分泌過多	0	1(0.5)	0	0	0	
咽頭出血	0	0	0	0	0	
咽頭の炎症	1(12.5)	0	0	0	0	
胸膜炎	0	0	0	1(0.7)	0	
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	
頻呼吸	0	0	0	0	0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>1(12.5)</b>	<b>53(27.2)</b>	<b>2(12.5)</b>	<b>18(12.9)</b>	<b>20(14.8)</b>	
筋骨格痛	0	17(8.7)	0	4(2.9)	10(7.4)	
関節痛	0	30(15.4)	0	4(2.9)	9(6.7)	
筋痙縮	0	13(6.7)	1(6.3)	14(10.1)	3(2.2)	
筋力低下	0	3(1.5)	0	1(0.7)	2(1.5)	
関節炎	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
関節硬直	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
関節腫脹	0	1(0.5)	0	0	0	
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	
滑液包炎	0	0	0	0	0	
筋骨格硬直	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
胸壁嚢胞	0	0	0	0	0	
出血性関節症	1(12.5)	0	0	0	0	
関節滲出液	0	1(0.5)	0	0	0	
関節ロック	0	1(0.5)	0	0	0	
四肢不快感	0	0	0	1(0.7)	0	
筋肉内出血	0	0	0	0	0	
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	
筋炎	0	1(0.5)	0	0	0	
骨炎	0	0	1(6.3)	0	0	
多発性関節炎	0	1(0.5)	0	0	0	
強皮症	0	0	0	0	0	
腱炎	0	0	0	0	0	
狭窄性腱鞘炎	1(12.5)	0	0	0	0	
<b>神経系障害</b>	<b>1(12.5)</b>	<b>35(17.9)</b>	<b>2(12.5)</b>	<b>15(10.8)</b>	<b>19(14.1)</b>	
頭痛	1(12.5)	15(7.7)	1(6.3)	6(4.3)	5(3.7)	
浮動性めまい	0	11(5.6)	0	3(2.2)	8(5.9)	
末梢性ニューロパチー	0	6(3.1)	2(12.5)	4(2.9)	0	
錯感覚	0	2(1.0)	0	1(0.7)	0	

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	2(2.7)	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	1(2.4)	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	1(6.3)	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	1(6.3)	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	<b>2(25.0)</b>	<b>9(21.4)</b>	<b>0</b>	<b>14(18.7)</b>	<b>1(6.3)</b>	<b>39(15.1)</b>	<b>159(17.4)</b>
	1(12.5)	3(7.1)	0	4(5.3)	0	28(10.8)	67(7.3)
	2(25.0)	1(2.4)	0	6(8.0)	0	8(3.1)	60(6.6)
	0	7(16.7)	0	11(14.7)	0	7(2.7)	56(6.1)
	0	0	0	0	0	6(2.3)	12(1.3)
	0	0	0	0	1(6.3)	0	3(0.3)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	3(0.3)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	3(0.3)
	0	0	0	2(2.7)	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	1(12.5)	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	<b>1(12.5)</b>	<b>3(7.1)</b>	<b>2(10.5)</b>	<b>14(18.7)</b>	<b>3(18.8)</b>	<b>45(17.4)</b>	<b>140(15.4)</b>
	1(12.5)	2(4.8)	1(5.3)	3(4.0)	1(6.3)	12(4.6)	48(5.3)
	0	1(2.4)	1(5.3)	3(4.0)	0	9(3.5)	36(3.9)
	0	0	0	1(1.3)	1(6.3)	11(4.2)	25(2.7)
	0	0	0	3(4.0)	0	2(0.8)	8(0.9)

副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
味覚障害	0	2(1.0)	0	0	2(1.5)	
味覚不全	0	0	0	1(0.7)	0	
傾眠	0	0	0	1(0.7)	0	
体位性めまい	0	1(0.5)	0	0	0	
感覚鈍麻	0	1(0.5)	0	0	3(2.2)	
失神	0	2(1.0)	0	1(0.7)	0	
振戦	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
健忘	0	1(0.5)	0	0	0	
嗜眠	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
記憶障害	0	0	0	0	0	
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	
失語症	0	0	0	0	1(0.7)	
運動失調	0	1(0.5)	0	0	0	
平衡障害	0	0	0	0	0	
灼熱足症候群	0	0	0	1(0.7)	0	
灼熱感	0	0	0	0	1(0.7)	
頸動脈狭窄	0	0	0	0	0	
大脳萎縮	0	1(0.5)	0	0	0	
脳出血	0	0	0	0	1(0.7)	
脳梗塞	0	0	0	0	0	
構語障害	0	1(0.5)	0	0	0	
てんかん	0	0	0	1(0.7)	0	
出血性卒中	0	0	0	0	0	
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	
筋痙直	0	0	0	0	0	
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	
坐骨神経痛	0	0	0	0	1(0.7)	
くも膜下出血	0	0	0	0	1(0.7)	
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1(0.7)	
<b>眼障害</b>	<b>1(12.5)</b>	<b>35(17.9)</b>	<b>0</b>	<b>15(10.8)</b>	<b>36(26.7)</b>	
ドライアイ	0	8(4.1)	0	4(2.9)	8(5.9)	
霧視	0	8(4.1)	0	1(0.7)	11(8.1)	
視力低下	0	4(2.1)	0	3(2.2)	6(4.4)	
流涙増加	0	8(4.1)	0	0	6(4.4)	
眼痛	0	5(2.6)	0	2(1.4)	2(1.5)	
眼刺激	0	4(2.1)	0	1(0.7)	3(2.2)	
結膜出血	0	0	0	1(0.7)	2(1.5)	
羞明	0	2(1.0)	0	0	3(2.2)	
眼そう痒症	0	2(1.0)	0	0	3(2.2)	
硝子体浮遊物	0	2(1.0)	0	0	2(1.5)	
白内障	0	1(0.5)	0	0	2(1.5)	
眼瞼炎	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
複視	0	0	0	1(0.7)	0	
眼脂	0	0	0	0	1(0.7)	
眼充血	0	1(0.5)	0	0	0	
高眼圧症	0	0	0	0	1(0.7)	
眼窩周囲浮腫	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
睫毛乱生	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
視力障害	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
眼瞼痙攣	0	1(0.5)	0	0	0	
霰粒腫	0	0	0	0	1(0.7)	
結膜充血	0	0	0	0	1(0.7)	
結膜刺激	0	0	0	0	0	
上強膜炎	1(12.5)	0	0	0	0	
眼の障害	0	0	0	0	0	
眼瞼機能障害	0	1(0.5)	0	0	0	
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	
眼瞼痛	0	0	0	0	1(0.7)	
角膜炎	0	0	0	0	0	
黄斑変性	0	0	0	0	1(0.7)	



副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
眼血管障害	0	0	0	1(0.7)	0	
動揺視	0	0	0	1(0.7)	0	
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	
光視症	0	0	0	0	1(0.7)	
網膜剥離	0	0	0	0	1(0.7)	
網膜出血	0	0	0	0	0	
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1(0.7)	
強膜出血	0	0	0	0	0	
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	
視野欠損	0	0	0	0	0	
硝子体出血	0	0	0	0	0	
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>3(37.5)</b>	<b>19(9.7)</b>	<b>5(31.3)</b>	<b>16(11.5)</b>	<b>14(10.4)</b>	
食欲減退	1(12.5)	5(2.6)	3(18.8)	9(6.5)	7(5.2)	
低カリウム血症	0	3(1.5)	2(12.5)	3(2.2)	1(0.7)	
高尿酸血症	1(12.5)	5(2.6)	0	3(2.2)	3(2.2)	
低マグネシウム血症	0	0	0	2(1.4)	1(0.7)	
低アルブミン血症	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
脱水	1(12.5)	2(1.0)	0	0	0	
高血糖	0	2(1.0)	0	0	0	
低カルシウム血症	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
低ナトリウム血症	0	1(0.5)	1(6.3)	1(0.7)	0	
低リン血症	0	0	1(6.3)	0	1(0.7)	
痛風	0	0	0	1(0.7)	0	
鉄欠乏	0	3(1.5)	0	0	1(0.7)	
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1(0.7)	0	
高カリウム血症	1(12.5)	0	0	0	1(0.7)	
高リン血症	3(37.5)	0	0	0	0	
糖尿病	1(12.5)	0	0	0	0	
葉酸欠乏	0	0	0	0	1(0.7)	
耐糖能障害	0	0	0	0	0	
高マグネシウム血症	1(12.5)	0	0	0	0	
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1(0.7)	
低血糖	0	0	0	0	1(0.7)	
低蛋白血症	0	0	0	0	0	
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	
ビタミンB6欠乏	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>臨床検査</b>	<b>4(50.0)</b>	<b>11(5.6)</b>	<b>4(25.0)</b>	<b>21(15.1)</b>	<b>11(8.1)</b>	
リンパ球数減少	0	0	1(6.3)	2(1.4)	0	
白血球数減少	0	0	0	1(0.7)	0	
体重減少	1(12.5)	3(1.5)	0	2(1.4)	4(3.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.5)	1(6.3)	2(1.4)	3(2.2)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.5)	1(6.3)	1(0.7)	2(1.5)	
血中クレアチニン増加	1(12.5)	1(0.5)	0	4(2.9)	2(1.5)	
血中ビリルビン増加	2(25.0)	0	2(12.5)	0	0	
血中尿酸増加	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
ヘモグロビン減少	0	0	0	2(1.4)	0	
体重増加	1(12.5)	1(0.5)	0	1(0.7)	1(0.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加	1(12.5)	0	0	0	1(0.7)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(0.5)	0	0	0	
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	1(0.7)	0	
血中尿素増加	1(12.5)	0	0	0	0	
免疫グロブリン減少	0	0	0	2(1.4)	0	
赤血球数減少	0	0	0	0	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1(0.7)	0	
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	
好酸球数増加	0	0	0	0	0	
心拍数増加	0	0	0	0	0	

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	<b>1(12.5)</b>	<b>4(9.5)</b>	<b>0</b>	<b>7(9.3)</b>	<b>1(6.3)</b>	<b>62(23.9)</b>	<b>132(14.5)</b>
	0	1(2.4)	0	0	0	28(10.8)	54(5.9)
	1(12.5)	2(4.8)	0	0	0	8(3.1)	20(2.2)
	0	0	0	1(1.3)	1(6.3)	5(1.9)	19(2.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	7(2.7)	11(1.2)
	0	0	0	0	0	5(1.9)	7(0.8)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	6(0.7)
	0	0	0	2(2.7)	0	2(0.8)	6(0.7)
	0	0	0	0	0	4(1.5)	6(0.7)
	0	0	0	1(1.3)	0	2(0.8)	6(0.7)
	0	3(7.1)	0	1(1.3)	0	0	6(0.7)
	0	0	0	2(2.7)	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	0	4(0.4)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	4(0.4)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	0	3(0.3)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	<b>0</b>	<b>1(2.4)</b>	<b>4(21.1)</b>	<b>6(8.0)</b>	<b>5(31.3)</b>	<b>62(23.9)</b>	<b>129(14.1)</b>
	0	0	0	0	2(12.5)	23(8.9)	28(3.1)
	0	0	0	1(1.3)	2(12.5)	24(9.3)	28(3.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	10(3.9)	21(2.3)
	0	0	1(5.3)	0	0	11(4.2)	19(2.1)
	0	0	0	0	0	11(4.2)	16(1.8)
	0	0	1(5.3)	0	0	7(2.7)	16(1.8)
	0	0	0	1(1.3)	1(6.3)	4(1.5)	10(1.1)
	0	0	0	0	0	8(3.1)	10(1.1)
	0	0	1(5.3)	0	0	4(1.5)	7(0.8)
	0	0	1(5.3)	1(1.3)	0	1(0.4)	7(0.8)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	5(0.5)
	0	0	1(5.3)	0	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	0	0	2(2.7)	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	3(1.2)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	1(6.3)	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	2(0.2)

副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1(0.7)	0	
白血球数増加	0	0	0	2(1.4)	0	
アミラーゼ増加	1(12.5)	0	0	0	0	
アスペルギルス検査陽性	0	0	0	0	0	
Bリンパ球数	0	0	0	0	0	
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	
血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	
血中β-D-グルカン増加	0	0	0	0	0	
血中重炭酸塩増加	1(12.5)	0	0	0	0	
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	
血中免疫グロブリンA減少	0	0	0	0	0	
血中铁減少	0	0	0	0	1(0.7)	
血中マグネシウム減少	1(12.5)	0	0	0	0	
血中リン減少	0	0	0	0	0	
血中リン増加	0	0	0	0	0	
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	
血中プロラクチン増加	0	1(0.5)	0	0	0	
血中テストステロン減少	0	0	0	0	0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1(0.5)	0	0	0	
体温上昇	0	0	0	0	0	
C-反応性蛋白増加	1(12.5)	0	0	0	0	
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	
血小板凝集異常	0	0	0	1(0.7)	0	
血小板機能検査異常	0	0	0	0	0	
プレアルブミン減少	0	0	0	0	0	
総蛋白増加	0	1(0.5)	0	0	0	
血清フェリチン減少	0	1(0.5)	0	0	0	
総胆汁酸増加	0	0	0	0	0	
トロポニンI増加	0	0	0	0	0	
トロポニンT増加	0	0	0	0	0	
尿潜血陽性	0	0	0	0	0	
尿中ウロビリノーゲン増加	1(12.5)	0	0	0	0	
視標追跡検査異常	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>心臓障害</b>	<b>0</b>	<b>12(6.2)</b>	<b>1(6.3)</b>	<b>5(3.6)</b>	<b>11(8.1)</b>	
心房細動	0	5(2.6)	1(6.3)	4(2.9)	3(2.2)	
動悸	0	2(1.0)	0	1(0.7)	2(1.5)	
心不全	0	2(1.0)	0	1(0.7)	2(1.5)	
心房粗動	0	2(1.0)	0	0	1(0.7)	
上室性頻脈	0	0	0	0	2(1.5)	
洞性頻脈	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
心室性不整脈	0	0	0	0	1(0.7)	
房室ブロック	0	2(1.0)	0	0	0	
徐脈	0	0	0	0	0	
心筋梗塞	0	1(0.5)	0	0	0	
洞性徐脈	0	0	0	0	1(0.7)	
頻脈	0	0	0	0	1(0.7)	
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	
急性心筋梗塞	0	0	0	1(0.7)	0	
不安定狭心症	0	0	0	0	0	
不整脈	0	0	0	0	0	
心房頻脈	0	0	0	0	0	
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1(0.7)	
心停止	0	1(0.5)	0	0	0	
心粗動	0	0	0	0	0	
心タンポナーデ	0	0	0	0	0	
心肺停止	0	0	0	0	0	
心筋症	0	0	0	0	0	
心房拡張	0	1(0.5)	0	0	0	
左室機能不全	0	0	0	0	1(0.7)	
左室不全	0	0	0	0	0	



副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	
心膜炎	0	0	0	1(0.7)	0	
無症候性心筋梗塞	0	0	0	0	0	
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	
発作性頻脈	0	0	0	0	0	
<b>血管障害</b>	<b>0</b>	<b>9(4.6)</b>	<b>0</b>	<b>7(5.0)</b>	<b>6(4.4)</b>	
高血圧	0	5(2.6)	0	2(1.4)	5(3.7)	
低血圧	0	1(0.5)	0	2(1.4)	0	
出血	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1(0.7)	
静脈炎	0	1(0.5)	0	0	0	
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1(0.7)	0	
血圧変動	0	0	0	1(0.7)	0	
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	
塞栓症	0	0	0	0	0	
巨細胞性動脈炎	0	0	0	0	0	
ほてり	0	0	0	0	0	
血栓性静脈炎	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>0</b>	<b>7(3.6)</b>	<b>2(12.5)</b>	<b>8(5.8)</b>	<b>10(7.4)</b>	
転倒	0	0	0	0	1(0.7)	
硬膜下血腫	0	1(0.5)	0	1(0.7)	1(0.7)	
外傷性血腫	0	1(0.5)	0	2(1.4)	2(1.5)	
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	
処置後出血	0	1(0.5)	0	2(1.4)	0	
関節損傷	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
処置後血腫	0	0	0	0	1(0.7)	
皮膚擦過傷	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
皮膚裂傷	0	0	2(12.5)	0	0	
外傷性出血	0	1(0.5)	0	0	0	
角膜擦過傷	0	0	0	0	1(0.7)	
眼挫傷	0	1(0.5)	0	0	0	
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	
前房出血	0	0	0	0	1(0.7)	
靭帯捻挫	0	0	0	1(0.7)	0	
四肢損傷	0	0	0	0	0	
口腔内損傷	0	1(0.5)	0	0	0	
眼窩周囲血腫	0	1(0.5)	0	0	0	
引っかき傷	0	0	0	0	1(0.7)	
脾破裂	0	0	0	1(0.7)	0	
皮下血腫	0	0	0	1(0.7)	0	
歯牙破折	0	0	0	0	1(0.7)	
創傷	0	0	0	0	0	
創合併症	0	0	0	0	0	
<b>腎および尿路障害</b>	<b>2(25.0)</b>	<b>5(2.6)</b>	<b>2(12.5)</b>	<b>3(2.2)</b>	<b>6(4.4)</b>	
血尿	1(12.5)	1(0.5)	1(6.3)	1(0.7)	2(1.5)	
急性腎障害	0	1(0.5)	0	0	2(1.5)	
腎機能障害	0	1(0.5)	1(6.3)	1(0.7)	1(0.7)	
尿意切迫	0	0	0	0	1(0.7)	
排尿困難	0	1(0.5)	0	0	0	
頻尿	0	1(0.5)	0	0	0	
尿閉	0	0	0	0	0	
膀胱壁肥厚	0	0	0	0	0	
慢性腎臓病	0	0	0	0	1(0.7)	
緊張性膀胱	0	1(0.5)	0	0	0	
神経因性膀胱	1(12.5)	0	0	0	0	
夜間頻尿	0	0	0	0	1(0.7)	
腎嚢胞	0	0	0	0	0	
腎不全	0	0	0	1(0.7)	0	
尿失禁	0	0	0	0	0	

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	1(6.3)	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	<b>0</b>	<b>3(7.1)</b>	<b>2(10.5)</b>	<b>12(16.0)</b>	<b>3(18.8)</b>	<b>17(6.6)</b>	<b>59(6.5)</b>
	0	1(2.4)	2(10.5)	12(16.0)	3(18.8)	8(3.1)	38(4.2)
	0	0	0	0	0	5(1.9)	8(0.9)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	1(2.4)	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	<b>0</b>	<b>2(4.8)</b>	<b>1(5.3)</b>	<b>2(2.7)</b>	<b>0</b>	<b>11(4.2)</b>	<b>43(4.7)</b>
	0	2(4.8)	0	0	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	0	5(0.5)
	0	0	0	1(1.3)	0	3(1.2)	4(0.4)
	0	0	0	0	0	0	3(0.3)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	2(0.2)
	0	0	1(5.3)	0	0	0	2(0.2)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	<b>1(12.5)</b>	<b>1(2.4)</b>	<b>1(5.3)</b>	<b>2(2.7)</b>	<b>0</b>	<b>14(5.4)</b>	<b>37(4.1)</b>
	1(12.5)	1(2.4)	1(5.3)	0	0	7(2.7)	16(1.8)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	5(0.5)
	0	0	0	0	0	0	4(0.4)
	0	0	0	0	0	2(0.8)	3(0.3)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	1(1.3)	0	1(0.4)	2(0.2)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)

副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
<b>精神障害</b>	<b>0</b>	<b>8(4.1)</b>	<b>0</b>	<b>3(2.2)</b>	<b>4(3.0)</b>	
不眠症	0	3(1.5)	0	1(0.7)	1(0.7)	
錯乱状態	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
不安	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
うつ病	0	2(1.0)	0	0	1(0.7)	
精神緩慢	0	0	0	0	0	
譫妄	0	0	0	0	0	
抑うつ気分	0	1(0.5)	0	0	0	
不快気分	0	1(0.5)	0	0	0	
転倒の恐怖	0	0	0	0	0	
易刺激性	0	0	0	0	1(0.7)	
リビドー減退	0	1(0.5)	0	0	0	
躁病	0	1(0.5)	0	0	0	
気分変化	0	0	0	0	1(0.7)	
精神病性障害	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>0</b>	<b>2(1.0)</b>	<b>0</b>	<b>2(1.4)</b>	<b>3(2.2)</b>	
基底細胞癌	0	0	0	0	1(0.7)	
脂漏性角化症	0	0	0	0	2(1.5)	
扁平上皮癌	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0	
ボーエン病	0	0	0	0	0	
前立腺癌	0	0	0	0	0	
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	
胃癌	0	0	0	0	0	
皮膚血管腫	0	0	0	0	1(0.7)	
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1(0.7)	
前リンパ性白血病	0	0	0	0	0	
化膿性肉芽腫	0	0	0	0	0	
直腸癌	0	0	0	0	0	
遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	
移行上皮癌	0	0	0	1(0.7)	0	
腫瘍フレア	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>免疫系障害</b>	<b>0</b>	<b>1(0.5)</b>	<b>0</b>	<b>2(1.4)</b>	<b>1(0.7)</b>	
低γグロブリン血症	0	1(0.5)	0	2(1.4)	0	
過敏症	0	0	0	0	1(0.7)	
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	
血清病	0	0	0	0	0	
<b>耳および迷路障害</b>	<b>0</b>	<b>6(3.1)</b>	<b>0</b>	<b>3(2.2)</b>	<b>4(3.0)</b>	
回転性めまい	0	1(0.5)	0	2(1.4)	1(0.7)	
耳鳴	0	2(1.0)	0	0	1(0.7)	
耳出血	0	1(0.5)	0	0	1(0.7)	
聴力低下	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
難聴	0	1(0.5)	0	0	0	
外耳痛	0	1(0.5)	0	0	0	
老人性難聴	0	0	0	1(0.7)	0	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>0</b>	<b>2(1.0)</b>	<b>0</b>	<b>3(2.2)</b>	<b>1(0.7)</b>	
肝機能異常	0	0	0	0	1(0.7)	
高ビリルビン血症	0	2(1.0)	0	2(1.4)	0	
急性胆管炎	0	0	0	0	0	
胆石症	0	0	0	0	0	
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	
中毒性肝炎	0	0	0	1(0.7)	0	
肝毒性	0	0	0	0	0	
肝障害	0	0	0	0	0	
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>0</b>	<b>2(1.0)</b>	<b>0</b>	<b>2(1.4)</b>	<b>2(1.5)</b>	
血精液症	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	



副作用の種類						
	JPN-101試験	PCYC1112CA試験	MCL2002試験	MCL3001試験	PCYC1115CA試験	
乳房出血	0	0	0	0	1(0.7)	
乳房腫瘍	0	0	0	1(0.7)	0	
乳房圧痛	0	1(0.5)	0	0	0	
勃起増強	0	1(0.5)	0	0	0	
重度月経出血	0	1(0.5)	0	0	0	
精巣腫脹	0	1(0.5)	0	0	0	
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1(0.7)</b>	
動静脈奇形	0	0	0	0	0	
歯原性嚢胞	0	0	0	0	1(0.7)	
<b>内分泌障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1(0.7)</b>	<b>0</b>	
甲状腺機能低下症	0	0	0	1(0.7)	0	

MedDRA version 24.0

[承認時(再発又は難治性のCLL：JPN-101、PCYC1112CA試験)、効能追加承認時(再発又は難治性のMCL：MCL2002、MCL3001加承認時(WM：PCYC1127CA、WAL2002試験)、効能追加承認時(未治療のMCL：MCL3002試験)・合計]

\*1 本剤とリツキシマブの併用療法であり、本剤と関連性がある事象

\*2 本剤とリツキシマブの併用療法であり、本剤及び/又はリツキシマブと関連性がある事象

\*3 本剤とバンダムスチン及びリツキシマブの併用療法であり、本剤と関連性がある事象

発現症例数(%)							
	LEU1001試験	PCYC1129CA試験	GVH3001試験	PCYC1127CA試験*1	WAL2002試験*2	MCL3002試験*3	合計
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1(0.4)</b>	<b>2(0.2)</b>
	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.1)
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)
	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1(0.1)</b>
	0	0	0	0	0	0	1(0.1)

試験)、効能追加承認時(未治療のCLL:PCYC1115CA、LEU1001試験)、効能追加承認時(cGVHD:PCYC1129CA、GVH3001試験)、効能追

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP包装に共通の注意事項である。

誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている<sup>106)</sup>。

また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている<sup>107)</sup>。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

(解説)

海外臨床試験を対象として実施した母集団薬物動態薬力学解析において、イブルチニブの血漿中曝露量(定常状態におけるAUC)の上昇に伴い出血事象の発現率が高くなる傾向が認められた。イブルチニブの血中濃度が上昇するリスクのある患者に本剤を投与する場合には、出血の発現に十分注意すること。

イブルチニブの血中濃度を上昇させる要因として、CYP3A阻害剤との併用(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)、肝機能障害を有する患者への投与(「VIII. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(3)」の項参照)が挙げられる。CYP3A阻害作用を有する成分は、薬剤以外の飲食物又は嗜好品[グレープフルーツ、セビリアオレンジ(ダイダイ)、ポメロ(ザボン)、晩白柚、文旦]等のフラノクマリン類を含む柑橘類]にも含有されており、本剤服用時にこれらを同時に摂取しないように注意すること。

併せて、出血のリスクを増大させる因子にも注意すること。出血のリスク因子として、抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者(「VIII. 7. 相互作用(2)」の項参照)及び手術や侵襲的手技を実施する患者(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由8.1」の項参照)が挙げられる。また、薬剤以外にも、出血のリスクを増大させる可能性のある飲食物又は嗜好品として、魚油、オメガ3脂肪酸、ビタミンE等がある。

その他、出血のリスクを増大させる可能性が示唆された因子は、以下のとおりである。

- ・ 高齢(65歳以上)
- ・ ベースラインでのリンパ球数の増加( $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上)
- ・ ベースラインでの血小板数の減少( $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以下)
- ・ 出血の既往
- ・ 高脂血症の既往
- ・ 精神神経疾患の既往
- ・ 大きな事故やけがの既往

なお、出血に関する注意喚起については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.1」の項も併せて参照のこと。

**(2) 非臨床試験に基づく情報**

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

イブルチニブの安全性薬理試験(ラット、イヌ、*in vitro*)<sup>108)</sup>

試験項目	動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量	結果
中枢神経系に 及ぼす影響	ラット 雌 n=6	単回経口投与	0、2.5、40、 150mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>観察期間中の死亡例は認められなかった。</li> <li>機能観察総合評価法の変法及び自発運動量の定性的評価において、イブルチニブによる影響は認められなかった。</li> <li>無影響量：150mg/kg</li> </ul>
心血管系に 及ぼす影響	ヒト胎児腎細胞 n=3細胞/群	<i>in vitro</i>	0、300、 1,000、3,000、 10,000nmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>hERGチャンネル電流の平均阻害率は300nmol/Lで8.3%、1,000nmol/Lで54.8%、3,000nmol/Lで83.7%、10,000nmol/Lで93.8%であった。</li> <li>イブルチニブのhERGチャンネル電流阻害に対するIC<sub>50</sub>値は970nmol/L(427ng/mL)であった。</li> </ul>
	無麻酔イヌ 雄 n=4/群	単回経口投与	0、1.5、24、 150mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.5mg/kg群：イブルチニブによる影響は認められなかった。</li> <li>24mg/kg群：心拍数減少、脈圧上昇及びRR間隔延長が認められた。</li> <li>150mg/kg群：心拍数減少、収縮期及び拡張期血圧並びに平均動脈圧の軽度上昇、脈圧上昇、PR間隔延長、RR間隔延長及びQTcV(Van de Waterの補正によるQTc)間隔の短縮が認められた。</li> <li>無影響量：1.5mg/kg</li> <li>無毒性量：24mg/kg</li> </ul>
呼吸系に 及ぼす影響	無麻酔ラット 雌 n=8/群	単回経口投与	0、2.5、40、 150mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>観察期間中の死亡例は認められなかった。</li> <li>呼吸頻度、1回換気量、分時換気量にイブルチニブによる影響は認められなかった。</li> <li>無影響量：150mg/kg</li> </ul>

#### (3) その他の薬理試験

<*in vitro*における検討><sup>109)</sup>

各種機能分子に対するイブルチニブの結合親和性を検討するため、67種類の受容体、トランスポーター及びチャンネルを用い、それらに特異的な放射標識リガンドの結合阻害作用を測定した。

イブルチニブ(10,000nmol/L)はドパミントランスポーターを92%、ナトリウムチャンネル(site 2)を57%、タキキニンNK<sub>1</sub>を53%、アデニンA<sub>2A</sub>受容体を52%阻害した。残りの機能分子について、リガンド結合に対する有意な阻害作用はみられなかった(阻害率は50%未満)。ドパミントランスポーターに対するイブルチニブの作用を詳細に検討したところ、リガンド結合阻害作用の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)値は484nmol/Lであり、プルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害作用(IC<sub>50</sub>値=0.39nmol/L)の1,241倍であった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>110)</sup>

動物種 性別及び動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
ラット 雌雄各5例/群	経口投与	0, 400, 1,000, 2,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>概略の致死量: 雄 2,000mg/kg, 雌 1,000mg/kg</li> <li>最大非致死量: 雄 1,000mg/kg, 雌 400mg/kg</li> </ul>
イヌ 雌雄各1例/群 (10mg/kg)、 雌雄各2例/群 (100mg/kg、 200mg/kg)	経口投与	10, 100, 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>概略の致死量: &gt;200mg/kg</li> <li>最大非致死量: 200mg/kg</li> </ul>

### (2) 反復投与毒性試験<sup>111,112)</sup>

動物種 性別及び動物数	投与経路、 投与期間 (回復期間)	投与量 (mg/kg/日)	結果
ラット 雌雄各10 又は15例/群	経口投与 4週間 (28日間)	0, 2.5, 40, 150(雌)、 300(雄)	<ul style="list-style-type: none"> <li>300mg/kg/日群で雄1例が死亡した。</li> <li>鼻周囲に赤色物質、軟便、アルブミン及び総たん白の減少(300/150mg/kg/日群)、摂餌量、体重及び体重増加量の減少、グロブリンの減少(300mg/kg/日群)が認められた。</li> <li>病理学的所見 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 300/150mg/kg/日群: 下顎リンパ節の腫大及びリンパ球過形成、脾臓のリンパ球枯渇、胸腺に単細胞壊死(アポトーシス)、前胃に扁平上皮過形成、皮膚に炎症性変化、肝臓の肝細胞壊死</li> <li>- 300mg/kg/日(雄1例)の軽微な肝細胞壊死を除き、いずれの病理学的変化も4週間の休薬により回復した。</li> </ul> </li> <li>無毒性量: 40mg/kg/日</li> </ul>
イヌ 雌雄各3 又は5例/群	経口投与 4週間 (29日間)	0, 1.5, 24, 150	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例は認められなかった。</li> <li>軟便、便退色及び下痢が認められたが、休薬初期に消失した(150mg/kg/日群)。摂餌量減少(150mg/kg/日群の雌)、軽度の角膜ジストロフィー/混濁、体重減少、アルブミン、総たん白及びアルブミン/グロブリン(A/G)比の減少(150mg/kg/日群)が認められた。</li> <li>病理学的所見 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150mg/kg/日群: 腸に軽微から軽度の炎症性変化。4週間の休薬後、雄1例では回腸に軽微な急性炎症が認められた。</li> </ul> </li> <li>無毒性量: 24mg/kg/日</li> </ul>
ラット 雌雄各15 又は20例/群	経口投与 13週間 (42日間)	0, 30, 100, 300(雄)、 175(雌)* *体重減少がみ られたことから、 試験8日に投与 量を175mg/kg/ 日に減量して投 与終了時まで 投与。	<ul style="list-style-type: none"> <li>300mg/kg/日群の7例(雄)及び175mg/kg/日群の1例(雌)に死亡が認められたか、切迫屠殺された。</li> <li>鼻周囲に赤色物質、顔面発赤及び軟便(100mg/kg/日群の雌、300/175mg/kg/日群)、体重、体重増加量及び摂餌量減少(300/175mg/kg/日群)、グロブリンの減少(100mg/kg/日群の雌、300/175mg/kg/日群)、アルブミン及び総たん白の減少(100mg/kg/日群、300/175mg/kg/日群)が認められた。</li> <li>病理学的所見 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100mg/kg/日群: 骨皮質及び骨梁の軽微から軽度の減少(雌)、脾臓に中等度の腺房萎縮(雄)</li> <li>- 300/175mg/kg/日群: 上記所見に加え、リンパ節、脾臓及び胸腺の中等度又は重度のリンパ球枯渇(雌)、腸に潰瘍を伴う炎症(雌)、前胃に潰瘍を伴う萎縮(雌)、骨皮質及び骨梁の軽微から軽度の減少(雄)</li> <li>- 休薬により100mg/kg/日群及び300/175mg/kg/日群で脾臓の腺房萎縮がみられたが、重症度及び発現率は低下し、回復性が示唆された。その他の病理学的変化は回復した。</li> </ul> </li> <li>無毒性量: 30mg/kg/日</li> </ul>

動物種 性別及び動物数	投与経路、 投与期間 (回復期間)	投与量 (mg/kg/日)	結果
イヌ 雌雄各3 又は 6例/群	経口投与 13週間 (91日間)	0、30、80/60*、 220/120* *雄性各1例に有意な体重減少及び健康状態の悪化がみられ、切迫屠殺したことから、試験42日に雌雄とも投与量をそれぞれ60及び120mg/kg/日に減量して投与終了時まで投与。	<ul style="list-style-type: none"> <li>220mg/kg/日群ではイブチニブに関連し、腸炎を原因とする一般状態の悪化がみられ、1例(雄)を試験31日に切迫屠殺した。</li> <li>糞便異常(軟便及び下痢等)、嘔吐、摂餌量の減少、体重増加量の減少、アルブミン及びA/G比の減少(80/60mg/kg/日群、220/120mg/kg/日群)、体重の減少(220/120mg/kg/日群)、角膜ジストロフィー(220/120mg/kg/日群の雄)が認められた。</li> <li>病理学的所見 <ul style="list-style-type: none"> <li>80/60mg/kg/日群: パイエル板のリンパ球枯渇</li> <li>220/120mg/kg/日群: 上記所見に加え、胃の平滑筋変性(雌)、腸の急性炎症(雌)</li> </ul> </li> <li>病理学的所見は、13週間の休薬により回復した。</li> <li>無毒性量: 30mg/kg/日</li> </ul>
ラット 雌雄各20又は 25例/群	経口投与 6ヵ月間 (1ヵ月間)	0、25、50、 80(雌)、 100(雄)	<ul style="list-style-type: none"> <li>80mg/kg/日群で雌1例が死亡したが死因は特定できなかった。</li> <li>体重及び体重増加量の減少(80mg/kg/日群の雌)が認められたが、1ヵ月間の休薬により回復性が認められた。</li> <li>無毒性量: 100mg/kg/日(雄)、50mg/kg/日(雌)</li> </ul>
イヌ 雌雄各4又は 6例/群	経口投与 9ヵ月間 (1ヵ月間)	0、30、50、80	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例は認められなかった。</li> <li>特記すべき所見なし</li> <li>無毒性量: 80mg/kg/日</li> </ul>

### (3) 遺伝毒性試験<sup>113)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験(*in vitro*)、染色体異常試験(*in vitro*)及びマウス骨髄小核試験(マウス)で評価した結果、イブチニブに遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験<sup>114)</sup>

Tg.rasH2マウスにイブチニブを0、200、600及び2,000mg/kg/日の用量で1日1回、26週間反復強制経口投与した結果、イブチニブにがん原性は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### ① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)<sup>115)</sup>

雄ラットにイブチニブを0、25、50及び100mg/kg/日の用量で1日1回、交配前4週間、交配期間中及び雌ラットの受胎が確認されるまで強制経口投与し、一方、雌ラットに同用量を1日1回、交配前14日間、交配期間中及び妊娠7日まで強制経口投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を評価した。

最高用量の100mg/kg/日投与群まで雌雄の受胎能及び生殖能に影響は認められず、雌雄の受胎能及び生殖能に対する無毒性量は100mg/kg/日と判断された。

#### ② 胚・胎児発生に関する試験(ラット)<sup>89)</sup>

妊娠ラットにイブチニブを0、10、40及び80mg/kg/日の用量で妊娠6～17日(器官形成期)に強制経口投与し、妊娠20日に帝王切開して胚・胎児発生に対する影響を評価した。

母動物にイブチニブ投与に関連する明らかな影響は認められなかったことから、母動物に対する無毒性量は80mg/kg/日と判断された。胎児では、40及び80mg/kg/日投与群で平均体重の減少、80mg/kg/日投与群で着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少、内臓奇形及び骨格変異が認められたことから、胚・胎児に対する無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

#### ③ 胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)<sup>115)</sup>

妊娠ウサギにイブチニブを0、5、15及び45mg/kg/日の用量で妊娠6～19日(器官形成期)に強制経口投与し、妊娠28日に帝王切開して胚・胎児発生に対する影響を評価した。

母動物では45mg/kg/日投与群で体重増加量、摂餌量及び糞便の減少がみられ、これらの変化が顕著にみられ

た一部の動物を切迫屠殺した。45mg/kg/日投与群では、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加も認められた。したがって、母動物に対する無毒性量は15mg/kg/日と判断された。胎児では、外表及び内臓に異常はみられなかったが、15及び45mg/kg/日投与群で、胸骨分節の癒合を有する胎児数の増加が認められたことから、胚・胎児に対する無毒性量は5mg/kg/日と判断された。

#### (6)局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7)その他の特殊毒性

##### 1)免疫毒性試験(ラット)<sup>116)</sup>

ラット13週間反復投与試験[0、30、175(雌)/300(雄)mg/kg/日]において、試験11週に末梢血を採血し、イムノフェノタイプングを実施して免疫毒性を評価した。

30mg/kg/日投与群ではB細胞の絶対数減少、175(雌)/300(雄)mg/kg/日投与群では、B細胞比率減少に伴う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。

雌ラットにイブルチニブを0、10、30及び100mg/kg/日の用量で1日1回、28又は33日間反復強制経口投与して免疫毒性を評価し、28日間の休薬による所見の可逆性を評価した。

10mg/kg/日以上投与群では、用量依存的に抗keyhole limpet hemocyanin IgM及びIgG反応の抑制、IgM濃度の減少、並びに好中球数及び顆粒球系：赤芽球系細胞比の増加が認められた。さらに、100mg/kg/日投与群ではIgG濃度、リンパ球数及び白血球数の減少がみられ、病理組織学的検査で脾臓のリンパ球枯渇及び骨髄リンパ球の減少が認められた。このように免疫系への影響が認められたが、いずれもイブルチニブの薬理作用に関連したものであった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：イムブルビカ<sup>®</sup>カプセル140mg 劇薬、処方箋医薬品\*

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イブルチニブ

### 2. 有効期間

有効期間：24ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

小児の手の届かないところに保管すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり(日本語版)：有り、くすりのしおり(英語版)：有り

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291043>(2023年8月アクセス)

その他の患者向け資料

- ・服薬説明冊子「イムブルビカ<sup>®</sup>で慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫を治療される方へ」
- ・服薬説明冊子「イムブルビカ<sup>®</sup>でマントル細胞リンパ腫を治療される方へ」
- ・服薬説明冊子「イムブルビカ<sup>®</sup>で慢性移植片対宿主病(慢性GVHD)を治療される方へ」
- ・服薬説明冊子「イムブルビカ<sup>®</sup>で原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫を治療される方へ」
- ・服薬リーフ「イムブルビカ<sup>®</sup>を服用される患者さんへ」

<https://www.janssenpro.jp/product/ibr/ibr>(2023年8月アクセス)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：<CLL/SLL、MCL>

フルダラビンリン酸エステル<sup>\*1</sup>、シクロホスファミド水和物<sup>\*2</sup>、ベンダムスチン塩酸塩<sup>\*3</sup>、ボルテゾミブ<sup>\*4</sup>、リツキシマブ(遺伝子組換え)<sup>\*5</sup>、イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)<sup>\*6</sup>、アカラプルチニブ<sup>\*7</sup>、ベネトクラクス<sup>\*8</sup>、オビヌツズマブ(遺伝子組換え)<sup>\*9</sup>

\*1 効能又は効果：再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫、貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

\*2 効能・効果(一部抜粋)：慢性リンパ性白血病の自覚的並びに他覚的症狀の緩解(他の抗腫瘍剤と併用することが必要)

\*3 効能又は効果(一部抜粋)：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病

\*4 効能又は効果(一部抜粋)：マントル細胞リンパ腫

\*5 効能又は効果(一部抜粋)：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病

\*6 効能又は効果：CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

\*7 効能又は効果：慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

\*8 効能又は効果：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)、急性骨髄性白血病

\*9 効能又は効果(一部抜粋)：CD20陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

<WM/LPL>

チラブルチニブ塩酸塩\*1、ボルテゾミブ\*2、リツキシマブ(遺伝子組換え)\*3、ベンダムスチン塩酸塩\*4

\*1 効能又は効果：再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

\*2 効能又は効果(一部抜粋)：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

\*3 効能又は効果(一部抜粋)：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

\*4 効能又は効果(一部抜粋)：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

<cGVHD(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)>

タクロリムス水和物\*1、シクロスポリン\*1、ミコフェノール酸モフェチル\*2

\*1 効能又は効果(一部抜粋)：骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

\*2 効能又は効果(一部抜粋)：造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

## 7. 国際誕生年月日

2013年11月13日(米国)

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2016年3月28日

承認番号：22800AMX00387000

薬価基準収載年月日：2016年5月25日

販売開始年月日：2016年5月25日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2016年12月2日 効能又は効果、用法及び用量追加

<追加・変更内容>

効能又は効果

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

用法及び用量

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

2018年7月2日 効能又は効果追加・変更

<追加・変更内容>

効能又は効果

効能又は効果が「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)」から「慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」とされた。

2021年9月27日 効能又は効果、用法及び用量追加

<追加・変更内容>

効能又は効果

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

用法及び用量

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

通常、成人及び12歳以上の小児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。

2022年12月23日 効能又は効果、用法及び用量追加

<追加・変更内容>

効能又は効果

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

## 用法及び用量

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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。

2023年2月24日 効能又は効果、用法及び用量追加・変更

<追加・変更内容>

効能又は効果

効能又は効果が「再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫」から「マンテル細胞リンパ腫」とされた。

## 用法及び用量

マンテル細胞リンパ腫

### ・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

### ・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

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):10年間(満了年月:2026年3月)(希少疾病用医薬品)

未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む):再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の残余期間(満了年月:2026年3月)(希少疾病用医薬品)

再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫:10年間(満了年月:2026年12月)(希少疾病用医薬品)

未治療のマンテル細胞リンパ腫:再発又は難治性のマンテル細胞リンパ腫の残余期間(満了年月:2026年12月)(希少疾病用医薬品)


造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合):10年間(満了年月:2031年9月)(希少疾病用医薬品)

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫:10年間(満了年月:2032年12月)(希少疾病用医薬品)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード (販売包装単位)
イムブルビカ <sup>®</sup> カプセル 140mg	124879101	4291043M1027	622487901	 (01)14987672153612

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 371, 213-223, 2014(承認時評価資料) (PMID:24881631)(J102781)
- 2) イブランチニブの海外第Ⅲ相試験成績(社内資料PCYC-1112-CA 承認時評価資料) (J900947)
- 3) イブランチニブの国内第Ⅰ相試験成績(社内資料PCI-32765-JPN-101 承認時評価資料)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2) (J900945)
- 4) Tobinai, K., et al.: Int J Hematol., 103, 86-94, 2016(承認時評価資料) (PMID:26588924)(J105031)
- 5) イブランチニブの海外第Ⅲ相試験(社内資料PCYC-1115-CA 承認時評価資料)  
(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.1) (J901193)
- 6) Burger, J.A., et al.: N Engl J Med., 373, 2425-2437, 2015(承認時評価資料) (PMID:26639149)(J104615)
- 7) イブランチニブの国内第Ⅰ相試験(社内資料54179060LEU1001 承認時評価資料)  
(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.2) (J901194)
- 8) 社内資料: ベネトクラクス海外第Ⅲ相試験成績 54179060CLL3011\*<sup>1</sup>
- 9) 社内資料: ベネトクラクス海外第Ⅱ相試験成績 PCYC-1142-CA\*<sup>1</sup>
- 10) 社内資料: ベネトクラクス国内第Ⅱ相試験成績 M20-353\*<sup>1</sup>
- 11) イブランチニブの海外第Ⅲ相試験(社内資料PCYC-1127-CA 承認時評価資料)  
(2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1) (J901481)
- 12) Dimopoulos, MA., et al.: N Engl J Med., 378, 2399-2410, 2018  
(承認時評価資料) (PMID:29856685)(J109399)
- 13) Buske, C., et al.: J Clin Oncol., 40, 52-62, 2022(承認時評価資料) (PMID:34606378)(J112733)
- 14) イブランチニブの国内第Ⅱ相試験(社内資料54179060WAL2002 承認時評価資料)  
(2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2) (J901482)
- 15) 社内資料: イブランチニブの海外第Ⅱ相試験(PCYC-1118E 承認時評価資料)  
(2022年12月23日承認、CTD2.7.6.3) (J901483)
- 16) Treon, SP., et al.: N Engl J Med., 372, 1430-1440, 2015  
(承認時評価資料) (PMID:25853747)(J104826)
- 17) Dimopoulos, MA., et al.: Lancet Oncol., 18, 241-250, 2017(承認時評価資料) (PMID:27956157)(J109617)
- 18) Trotman, J., et al.: Clin Cancer Res, 27, 5793-5800, 2021(承認時評価資料) (PMID:34380643)(J112779)
- 19) イブランチニブの海外第Ⅲ相試験成績(社内資料PCI-32765MCL3001 承認時評価資料)  
(2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3) (J901037)
- 20) Dreyling, M., et al.: Lancet, 387, 770-778, 2016(承認時評価資料) (PMID:26673811)(J104618)
- 21) イブランチニブの国内第Ⅱ相試験成績(社内資料PCI-32765MCL2002 承認時評価資料)  
(2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1) (J901038)
- 22) 社内資料: ベネトクラクス海外第Ⅲ相試験 PCYC-1143-CA\*<sup>2</sup> (J901663)
- 23) 社内資料: ベネトクラクス国内第Ⅱ相試験 M20-075\*<sup>2</sup> (J901664)
- 24) Goto, H., et al.: Int J Clin Oncol., 29, 232-240, 2024 (PMID:38157190)(J114265)
- 25) イブランチニブの国際共同第Ⅲ相試験(社内資料PCI-32765MCL3002 承認時評価資料) (J901489)
- 26) イブランチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(社内資料PCYC-1129-CA 承認時評価資料)  
(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1) (J901318)
- 27) Miklos, D., et al.: Blood, 130, 2243-2250, 2017(承認時評価資料) (PMID:28924018)(J108692)
- 28) Waller, E.K., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 25, 2002-2007, 2019(承認時評価資料)  
(PMID:31260802)(J112294)
- 29) イブランチニブの国内第Ⅲ相試験(社内資料54179060GVH3001 承認時評価資料)  
(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2) (J901317)

\*1 本試験はベネトクラクスの未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の効能又は効果の追加承認申請時に評価された資料である。

\*2 本試験はベネトクラクスの再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の効能又は効果の追加承認申請時に評価された資料である。

- 30)イブルチニブの海外第Ⅱ相試験成績(社内資料PCYC-1104-CA 承認時評価資料) (J901039)
- 31)Wang, M.L., et al.: N Engl J Med., 369, 507-516, 2013(承認時評価資料) (PMID:23782157)(J102780)
- 32)Wang, M.L., et al.: Blood, 126, 739-745, 2015(承認時評価資料) (PMID:26059948)(J104671)
- 33)生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討(社内資料)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2) (J900964)
- 34)de Jong, J., et al.: Leuk Lymphoma, 59, 2888-2895, 2018 (PMID:29846137)(J109596)
- 35)イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討  
(社内資料PCI-32765LYM1003) (J901190)
- 36)イブルチニブの国内第Ⅰ相試験成績(560mgコホート)  
(社内資料PCI-32765-JPN-101 承認時評価資料) (J901041)
- 37)Advani, R.H., et al.: J Clin Oncol., 31, 88-94, 2013 (PMID:23045577)(J102756)
- 38)イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験成績(社内資料PCYC-1102-CA 承認時評価資料)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3) (J900948)
- 39)Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 369, 32-42, 2013 (PMID:23782158)(J102779)
- 40)O'Brien, S., et al.: Lancet Oncol., 15, 48-58, 2014 (PMID:24332241)(J102770)
- 41)イブルチニブが心室再分極に与える影響の検討(社内資料PCI-32765-CLL1007 承認時評価資料) (J901040)
- 42)Wang, M.L., et al.: N Engl J Med., 386, 2482-2494, 2022 (PMID:35657079)(J113154)
- 43)イブルチニブの海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(社内資料PCYC-1146-IM 承認時評価資料) (J901319)
- 44)イブルチニブの国際共同第Ⅲ相試験(社内資料PCYC-1140-IM 承認時参考資料) (J901321)
- 45)Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008 (PMID:18216293)(J103850)
- 46)Cheson, B.D., et al.: J Clin Oncol., 25, 579-586, 2007 (PMID:17242396)(J103378)
- 47)Cheson, B.D., et al.: J Clin Oncol., 32, 3059-3068, 2014 (PMID:25113753)(J114266)
- 48)Owen, R.G., et al.: Br J Haematol., 160, 171-176, 2013 (PMID:23150997)(J113346)
- 49)Kimby, E., et al.: Clin Lymphoma Myeloma., 6, 380-383, 2006 (PMID:16640813)(J108867)
- 50)イブルチニブの作用機序(社内資料) (J900965)
- 51)Rui, L., et al.: Nat Immunol., 12, 933-940, 2011 (PMID:21934679)(J103686)
- 52)Humphries, L.A., et al.: J Biol Chem., 279, 37651-37661, 2004 (PMID:15184383)(J105306)
- 53)de Gorter, D.J., et al.: Immunity, 26, 93-104, 2007 (PMID:17239630)(J105309)
- 54)Ortolano, S., et al.: Eur J Immunol., 36, 1285-1295, 2006 (PMID:16619289)(J105307)
- 55)Pan, Z., et al.: ChemMedChem., 2, 58-61, 2007 (PMID:17154430)(J105308)
- 56)Ponader, S., et al.: Blood, 119, 1182-1189, 2012 (PMID:22180443)(J102742)
- 57)ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用(社内資料)  
(2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4) (J901042)
- 58)de Rooij, M.F.M., et al.: Blood, 119, 2590-2594, 2012 (PMID:22279054)(J102743)
- 59)Swerdlow, S.H., et al.: WHO Classification of Tumours. Revised 4th ed. Vol.2: IARC;  
232-235, 2017 (J113383)
- 60)Trean, S.P., et al.: J Clin Oncol., 38, 1198-1208, 2020 (PMID:32083995)(J113384)
- 61)Varettoni, M., et al.: Am J Hematol., 94, 1193-1199, 2019 (PMID:31378966)(J113399)
- 62)Trean, S.P., et al.: Hematol Oncol Clin North Am., 32, 745-752, 2018 (PMID:30190014)(J113386)
- 63)Sarantopoulos, S., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 21, 16-23, 2015 (PMID:25452031)(J112584)
- 64)Allen, J.L., et al.: Blood, 123, 2108-2115, 2014 (PMID:24532806)(J112587)
- 65)Flynn, R., et al.: Blood, 123, 3988-3998, 2014 (PMID:24820310)(J112588)
- 66)Johnston, H.F., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 20, 1089-1103, 2014 (PMID:24796279)(J112583)
- 67)Sarantopoulos, S., et al.: Blood, 113, 3865-3874, 2009 (PMID:19168788)(J112585)
- 68)Shinners, N.P., et al.: J Immunol., 179, 3872-3880, 2007 (PMID:17785824)(J112581)
- 69)Shimabukuro-Vornhagen, A., et al.: Blood, 114, 4919-4927, 2009 (PMID:19749094)(J112586)
- 70)Dubovsky, J.A., et al.: J Clin Invest., 124, 4867-4876, 2014 (PMID:25271622)(J112313)
- 71)Blazar, B.R., et al.: Nat Rev Immunol., 12, 443-458, 2012 (PMID:22576252)(J112642)

- 72)Schutt, S.D., et al.: PLoS One, 10, e0137641, 2015 (PMID : 26348529) (J112582)
- 73)イブルチニブのキナーゼ阻害作用(*in vitro*) (社内資料) (J900970)
- 74)ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用  
(社内資料)(2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2) (J901043)
- 75)Cooke, K.R., et al.: Blood, 88, 3230-3239, 1996 (PMID : 8963063) (J112604)
- 76)WM患者におけるイブルチニブの薬物動態の検討(社内資料) (J901484)
- 77)肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討(社内資料PCI-32765CLL1006)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10) (J900960)
- 78)イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討(社内資料PCI-32765CLL1011)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9) (J900951)
- 79)イブルチニブの食事の影響の検討(社内資料PCI-32765CLL1001)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7) (J900952)
- 80)de Jong, J., et al.: Cancer Chemother Pharmacol., 75, 907-916, 2015 (PMID : 25724156) (J103626)
- 81)イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765CLL1002)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5) (J900962)
- 82)イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765CLL1010)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8) (J900963)
- 83)イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765CLL1005)  
(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.3) (J901192)
- 84)イブルチニブとリツキシマブの薬物相互作用の検討(社内資料) (J901485)
- 85)イブルチニブとベンダムスチン及びリツキシマブの薬物相互作用の検討(社内資料) (J901491)
- 86)イブルチニブの母集団薬物動態の検討(社内資料) (J900954)
- 87)イブルチニブの母集団薬物動態の検討(cGVHD) (社内資料) (J901322)
- 88)イブルチニブの組織への移行性の検討(社内資料) (J900956)
- 89)イブルチニブの生殖発生毒性試験(社内資料) (J900974)
- 90)イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討(社内資料12-083-Hu-X-PB)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3) (J900955)
- 91)イブルチニブの代謝の検討(社内資料12-188-Hu-PO-MT) (J900958)
- 92)ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討(社内資料12-013-Hu-X-MT)  
(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3) (J900981)
- 93)ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討  
(社内資料12-014-Hu-X-MT)(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3) (J900946)
- 94)イブルチニブの酵素誘導及び酵素阻害の検討(社内資料) (J900980)
- 95)イブルチニブによる酵素誘導と酵素阻害の検討(MCL適応追加時)(社内資料) (J901044)
- 96)イブルチニブのマスバランスの検討(社内資料PCI-32765CLL1004)  
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6) (J900961)
- 97)イブルチニブの初回通過効果の検討(社内資料) (J900977)
- 98)イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討(社内資料13-047-Hu-X-ENZ)  
(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3) (J900959)
- 99)イブルチニブのトランスポーターに関する検討(MCL適応追加時)(社内資料) (J901045)
- 100)Pugh, R.N.H., et al.: Br J Surg., 60, 646-649, 1973 (PMID : 4541913) (J063313)
- 101)Trey, C., et al.: N Engl J Med., 274, 473-481, 1966 (PMID : 5904286) (J063314)
- 102)Woyach, J.A., et al.: Blood, 123, 1810-1817, 2014 (PMID : 24415539) (J102748)
- 103)Morton, L.M., et al.: J Clin Oncol., 28, 4935-4944, 2010 (PMID : 20940199) (J105312)
- 104)Tsimberidou, A.M., et al.: J Clin Oncol., 27, 904-910, 2009 (PMID : 19114699) (J105311)
- 105)Cheson, B.D., et al.: J Clin Oncol., 17, 2454-2460, 1999 (PMID : 10561309) (J032881)
- 106)黒山政一:病院薬学, 23, 424-430, 1997 (J062450)
- 107)藤田浩志:救急医学, 16, 363-365, 1992 (J062451)

108)イブルチニブの安全性薬理試験(社内資料)	(J900971)
109)イブルチニブの副次的薬理試験(社内資料)	(J900979)
110)イブルチニブの単回投与毒性試験(社内資料)	(J900972)
111)イブルチニブの反復投与毒性試験(社内資料)	(J900973)
112)イブルチニブの反復投与毒性試験(MCL適応追加時)(社内資料)	(J901046)
113)イブルチニブの遺伝毒性試験(社内資料)	(J900975)
114)イブルチニブのがん原性試験(社内資料)	(J901320)
115)イブルチニブの生殖発生毒性試験(MCL適応追加時)(社内資料)	(J901047)
116)イブルチニブの免疫毒性試験(社内資料)	(J900976)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国で2014年2月に「少なくとも1回の前治療歴を有する慢性リンパ性白血病(CLL)」の効能又は効果で承認(accelerated approval)され、同年7月に「少なくとも1回の前治療歴を有するCLL」及び「17p欠損を有するCLL」の効能又は効果で承認(full approval)を取得した。欧州では2014年10月に「再発又は難治性の成人MCLの治療」及び「少なくとも1回の前治療歴を有する成人CLL、17p欠損又はTP53変異を有し、免疫化学療法が適さない成人CLLに対する一次治療」の効能又は効果で承認された。なお、未治療CLLの一次治療に対する効能又は効果(CLL frontline)は米国では2016年3月に、欧州では2016年5月に承認された。さらに、米国では2017年8月に1種類以上の全身治療が効果不十分な成人慢性移植片対宿主病(cGVHD)の効能又は効果で承認されている。また、2015年1月に米国で、2015年7月に欧州で、原発性マクログロブリン血症(WM)に対する本剤の単剤療法が承認され、その後、2018年8月に米国で、2019年8月に欧州で、WMに対する本剤とリツキシマブの併用療法が承認された。2023年2月現在、本剤は米国及び欧州を含む約100カ国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能又は効果、用法及び用量】

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)  
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。
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫  
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。
- マントル細胞リンパ腫
  - ・未治療の場合  
ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
  - ・再発又は難治性の場合  
通常、成人にはイブルチニブとして560mg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。
- 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)  
通常、成人及び12歳以上の小児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。

最新の米国、欧州の承認状況は以下をご確認ください。(2023年8月8日アクセス)

米国：カプセル <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205552>  
錠剤 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210563>  
経口懸濁液 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=217003>  
欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>

#### 米国における承認状況<sup>※</sup>

※カプセル及び錠剤の添付文書より記載

国名	米国
会社名	Pharmacyclics LLC, Janssen Biotech, Inc.
販売名	IMBRUVICA <sup>®</sup> (ibrutinib) capsules IMBRUVICA <sup>®</sup> (ibrutinib) tablets IMBRUVICA <sup>®</sup> (ibrutinib) oral suspension
剤形・規格	70mgカプセル、140mgカプセル 140mg錠、280mg錠、420mg錠 70mg/mL懸濁液
承認年月	2013年11月

<p>効能又は効果</p>	<p><b>1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</b> IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL).</p> <p><b>1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma with 17p deletion</b> IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion.</p> <p><b>1.3 Waldenström’s Macroglobulinemia</b> IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinemia (WM).</p> <p><b>1.4 Chronic Graft versus Host Disease</b> IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients age 1 year and older with chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after failure of one or more lines of systemic therapy.</p>																																															
<p>用法及び用量</p>	<p><u>Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma and Waldenström’s Macroglobulinemia</u> The recommended dosage of IMBRUVICA for CLL/SLL and WM is 420 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. For CLL/SLL, IMBRUVICA can be administered as a single agent, in combination with rituximab or obinutuzumab, or in combination with bendamustine and rituximab (BR). For WM, IMBRUVICA can be administered as a single agent or in combination with rituximab. When administering IMBRUVICA in combination with rituximab or obinutuzumab, consider administering IMBRUVICA prior to rituximab or obinutuzumab when given on the same day.</p> <p><u>Chronic Graft versus Host Disease</u> The recommended dosage of IMBRUVICA for patients age 12 years and older with cGVHD is 420 mg orally once daily, and for patients 1 to less than 12 years of age with cGVHD is 240 mg/m<sup>2</sup> orally once daily (up to a dose of 420 mg), until cGVHD progression, recurrence of an underlying malignancy, or unacceptable toxicity. When a patient no longer requires therapy for the treatment of cGVHD, IMBRUVICA should be discontinued considering the medical assessment of the individual patient.</p> <p>Table 1: Recommended dosage based on body surface area (BSA) for patients 1 to less than 12 years of age using either IMBRUVICA capsules/tablets or oral suspension</p> <table border="1" data-bbox="416 1149 1469 1805"> <thead> <tr> <th rowspan="2">BSA* (m<sup>2</sup>) Range</th> <th colspan="2">Recommended dose to achieve 240 mg/m<sup>2</sup></th> </tr> <tr> <th>Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/ Tablets to Administer</th> <th>Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>&gt;0.3 to 0.4</td><td>-</td><td>1.2 mL</td></tr> <tr><td>&gt;0.4 to 0.5</td><td>-</td><td>1.5 mL</td></tr> <tr><td>&gt;0.5 to 0.6</td><td>-</td><td>1.9 mL</td></tr> <tr><td>&gt;0.6 to 0.7</td><td>-</td><td>2.2 mL</td></tr> <tr><td>&gt;0.7 to 0.8</td><td>210 mg</td><td>2.6 mL</td></tr> <tr><td>&gt;0.8 to 0.9</td><td>210 mg</td><td>2.9 mL</td></tr> <tr><td>&gt;0.9 to 1.0</td><td>210 mg</td><td>3.3 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.0 to 1.1</td><td>280 mg</td><td>3.6 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.1 to 1.2</td><td>280 mg</td><td>4 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.2 to 1.3</td><td>280 mg</td><td>4.3 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.3 to 1.4</td><td>350 mg</td><td>4.6 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.4 to 1.5</td><td>350 mg</td><td>5 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.5 to 1.6</td><td>350 mg</td><td>5.3 mL</td></tr> <tr><td>&gt;1.6</td><td>420 mg</td><td>6 mL</td></tr> </tbody> </table> <p>*BSA=body surface area.</p>	BSA* (m <sup>2</sup> ) Range	Recommended dose to achieve 240 mg/m <sup>2</sup>		Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/ Tablets to Administer	Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer	>0.3 to 0.4	-	1.2 mL	>0.4 to 0.5	-	1.5 mL	>0.5 to 0.6	-	1.9 mL	>0.6 to 0.7	-	2.2 mL	>0.7 to 0.8	210 mg	2.6 mL	>0.8 to 0.9	210 mg	2.9 mL	>0.9 to 1.0	210 mg	3.3 mL	>1.0 to 1.1	280 mg	3.6 mL	>1.1 to 1.2	280 mg	4 mL	>1.2 to 1.3	280 mg	4.3 mL	>1.3 to 1.4	350 mg	4.6 mL	>1.4 to 1.5	350 mg	5 mL	>1.5 to 1.6	350 mg	5.3 mL	>1.6	420 mg	6 mL
BSA* (m <sup>2</sup> ) Range	Recommended dose to achieve 240 mg/m <sup>2</sup>																																															
	Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/ Tablets to Administer	Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer																																														
>0.3 to 0.4	-	1.2 mL																																														
>0.4 to 0.5	-	1.5 mL																																														
>0.5 to 0.6	-	1.9 mL																																														
>0.6 to 0.7	-	2.2 mL																																														
>0.7 to 0.8	210 mg	2.6 mL																																														
>0.8 to 0.9	210 mg	2.9 mL																																														
>0.9 to 1.0	210 mg	3.3 mL																																														
>1.0 to 1.1	280 mg	3.6 mL																																														
>1.1 to 1.2	280 mg	4 mL																																														
>1.2 to 1.3	280 mg	4.3 mL																																														
>1.3 to 1.4	350 mg	4.6 mL																																														
>1.4 to 1.5	350 mg	5 mL																																														
>1.5 to 1.6	350 mg	5.3 mL																																														
>1.6	420 mg	6 mL																																														

用法及び用量	<p><u>Administration</u></p> <p>Administer IMBRUVICA at approximately the same time each day. Swallow tablets or capsules whole with a glass of water. Do not open, break, or chew the capsules. Do not cut, crush, or chew the tablets. Follow Instructions for Use for further administration details of IMBRUVICA oral suspension. If a dose of IMBRUVICA is not taken at the scheduled time, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. Do not take extra doses of IMBRUVICA to make up for the missed dose.</p>
--------	---

(2023年8月現在)

欧州における承認状況

国名	欧州
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	IMBRUVICA 140 mg hard capsules IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets, IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets, IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets, IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
剤形・規格	140mgカプセル 140mg錠、280mg錠、420mg錠、560mg錠
承認年月	2014年10月
効能又は効果	<p>IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).</p> <p>IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab or venetoclax is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).</p> <p>IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.</p> <p>IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy. IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with WM.</p>
用法及び用量	<p>Treatment with this medicinal product should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>MCL</i></p> <p>The recommended dose for the treatment of MCL is 560 mg once daily.</p> <p><i>CLL and WM</i></p> <p>The recommended dose for the treatment of CLL and WM, either as a single agent or in combination, is 420 mg once daily (for details of the combination regimens).</p> <p>Treatment with IMBRUVICA should continue until disease progression or no longer tolerated by the patient. In combination with venetoclax for the treatment of CLL, IMBRUVICA should be administered as a single agent for 3 cycles (1 cycle is 28 days), followed by 12 cycles of IMBRUVICA plus venetoclax. See the venetoclax Summary of Product Characteristics (SmPC) for full venetoclax dosing information. When administering IMBRUVICA in combination with anti-CD20 therapy, it is recommended to administer IMBRUVICA prior to anti-CD20 therapy when given on the same day.</p>

(2023年8月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者」「妊婦」「授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、米国及び欧州の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

##### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット:心血管系の奇形、ウサギ:胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

米国の添付文書(2023年8月現在)

#### Pregnancy

##### Risk Summary

IMBRUVICA can cause fetal harm based on findings from animal studies. There are no available data on IMBRUVICA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, administration of ibrutinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at exposures up to 3–20 times the clinical dose of 420 mg daily produced embryofetal toxicity including structural abnormalities. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

#### Lactation

##### Risk Summary

There is no information regarding the presence of ibrutinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMBRUVICA and for 1 week after the last dose.

#### Females and Males of Reproductive Potential

IMBRUVICA can cause fetal harm when administered to pregnant women.

##### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating IMBRUVICA.

##### Contraception

###### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose.

###### *Males*

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment

with IMBRUVICA and for 1 month following the last dose.

欧州のSUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS(SPC)(2023年8月現在)

#### **Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of child-bearing potential/Contraception in females

Based on findings in animals, IMBRUVICA may cause foetal harm when administered to pregnant women. Women should avoid becoming pregnant while taking IMBRUVICA and for up to 3 months after ending treatment. Therefore, women of child-bearing potential must use highly effective contraceptive measures while taking IMBRUVICA and for three months after stopping treatment.

##### Pregnancy

IMBRUVICA should not be used during pregnancy. There are no data from the use of IMBRUVICA in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity.

##### Breast-feeding

It is not known whether ibrutinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to breast-fed children cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with IMBRUVICA.

##### Fertility

No effects on fertility or reproductive capacities were observed in male or female rats up to the maximum dose tested, 100 mg/kg/day (Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/day). No human data on the effects of ibrutinib on fertility are available.

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) : D(2023年8月現在)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりで、米国及び欧州の添付文書の記載とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫〉</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉</p> <p>9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月現在)	<p><u>Chronic GVHD</u></p> <p>The safety and effectiveness of IMBRUVICA have been established for treatment of cGVHD after failure of one or more lines of systemic therapy in pediatric patients 1 year of age and older. Use of IMBRUVICA for this indication is supported by evidence from iMAGINE, a study which included pediatric patients age 1 year and older with previously treated cGVHD, including patients in the following age groups: one patient 1 year to less than 2 years of age, 20 patients 2 years to less than 12 years of age, and 19 patients 12 years to less than 17 years of age. Additional supportive efficacy data was provided from Study 1129 in adults.</p> <p>The recommended dosage of IMBRUVICA in patients age 12 years and older is the same as that in adults, and the recommended dosage in patients age 1 year to less than 12 years old is based on body-surface area (BSA).</p> <p>The safety and effectiveness of IMBRUVICA have not been established for this indication in pediatric patients less than 1 year of age.</p> <p><u>Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma</u></p> <p>The safety and effectiveness of IMBRUVICA in combination with chemoimmunotherapy were assessed but have not been established based on an open-label, randomized study (NCT02703272) in 35 patients, which included 26 pediatric patients age 5 to less than 17 years, with previously treated mature B-cell non-Hodgkin lymphoma. The study was stopped for futility. In the randomized population, major hemorrhage and discontinuation of chemoimmunotherapy due to adverse reactions occurred more frequently in the ibrutinib plus chemoimmunotherapy arm compared to the chemoimmunotherapy alone arm.</p> <p><u>CLL/SLL, CLL/SLL with 17p deletion, WM</u></p> <p>The safety and effectiveness of IMBRUVICA in pediatric patients have not been established in CLL/SLL, CLL/SLL with 17p deletion, WM.</p>
欧州のSPC (2023年8月現在)	<p>IMBRUVICA is not recommended for use in children and adolescents aged 0 to 18 years as efficacy has not been established.</p>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉砕

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

その他の患者向け資料

- ・服薬説明冊子「イムブルビカ®で慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫を治療される方へ」
- ・服薬説明冊子「イムブルビカ®でマントル細胞リンパ腫を治療される方へ」
- ・服薬説明冊子「イムブルビカ®で慢性移植片対宿主病(慢性GVHD)を治療される方へ」
- ・服薬説明冊子「イムブルビカ®で原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫を治療される方へ」
- ・服薬リーフ「イムブルビカ®を服用される患者さんへ」

詳細：<https://www.janssenpro.jp/product/ibr/ibr> (2023年8月アクセス)

