

審査報告書

令和5年1月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] イムブルビカカプセル 140 mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月10日
[剤形・含量] 1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26薬) 第339号、平成26年6月11日付け薬食審査発0611第1号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の未治療のマントル細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

- 1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 2) 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)~~ 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- ~~4)~~ 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)
(取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和4年12月23日付けで変更)

[用法及び用量]

- 1) 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 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) ~~再発又は難治性の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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - 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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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）
通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
(下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 4 年 12 月 23 日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年11月22日

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

申請品目

- [販売名] イムブルピカカプセル 140 mg
- [一般名] イブルチニブ
- [申請者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月10日
- [剤形・含量] 1カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有するカプセル剤
- [申請時の効能・効果] 1) 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
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)
- (取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] 1) 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 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) 再発又は難治性の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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - 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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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)
通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- (下線部追加、取消線部削除)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Celera Genomics 社により創製された、B 細胞に発現する BCR 及びケモカイン受容体の下流シグナル伝達分子である BTK に対する阻害作用を示す低分子化合物である。本薬は、BTK の活性部位である 481 番目のシステイン残基と共有結合し、BTK 活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると推測されている。

本邦において、本薬は、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）」、2016 年 12 月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」、2018 年 7 月に「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」、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）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の MCL に対する本薬の臨床開発として、米国 Janssen Research & Development, LLC 社により、未治療の MCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3002 試験）が 2013 年 4 月から実施された。

EU では、3002 試験を主要な試験成績として、2022 年 3 月に未治療の MCL に係る承認申請が行われ、審査中である。

なお、2022 年 10 月時点において、本薬は未治療の MCL に関する効能・効果にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、上記の3002試験の患者登録が20██年██月から実施された。

今般、3002試験を主要な試験成績として、未治療のMCLに係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2014年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(26薬)第339号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬/BR 投与時について検討された。

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：3002 試験＜2013 年 4 月～実施中 [データカットオフ日：2021 年 6 月 30 日] >）

65 歳以上の未治療の MCL 患者 523 例（PK 解析対象は 519 例）を対象に、本薬/BR 投与とプラセボ/BR 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、BR¹⁾ との併用で、本薬 560 mg 又はプラセボを QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。また、日本人患者 7 例において、血漿中ベンダムスチン濃度等が検討された。

第 2 サイクル第 2 日目の本薬投与前（235 例）及び第 3 サイクル第 2 日目の本薬投与前（218 例）における血漿中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 6.60±14.2 及び 6.19±12.1 ng/mL であった。なお、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（1104 試験）において、本薬 560 mg 単独投与時の定常状態における本薬投与前の血漿中本薬濃度は 6.36～11.3 ng/mL²⁾ であり、本薬単独投与時と本薬/BR 投与時との間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

また、血漿中ベンダムスチン濃度は表 1 のとおりであった。本薬/BR 群とプラセボ/BR 群との間で血漿中ベンダムスチン濃度に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

表 1 血漿中ベンダムスチン濃度

測定時点	本薬/BR群		プラセボ/BR群	
	n	血漿中濃度 (ng/mL)	n	血漿中濃度 (ng/mL)
第 1 サイクル第 2 日目のベンダムスチン投与終了時	3	4,830±1,904	4	4,858±1,032
第 1 サイクル第 2 日目のベンダムスチン投与 2 時間後	3	1,012±683	4	727±649
第 1 サイクル第 2 日目のベンダムスチン投与 4 時間後	3	27.9±20.1	4	31.4±32.2

平均値±標準偏差

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（3002 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。申請者は、①本薬の曝露量と有効性との関連については、曝露量と OS 及び PFS との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬の曝露量と安全性との関連については、曝露量の増加に伴い、心房細動及び出血事象の発現率が増加する傾向が認められた旨等を説明している。

¹⁾ ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。また、第 6 サイクル終了後に CR 又は PR を達成した被験者には、維持療法として RIT 375 mg/m² を第 8～30 サイクルの第 1 日目（2 サイクルごと）に最大 12 回静脈内投与することとされた。

²⁾ 1104 試験のボルテゾミブ未治療コホート及びボルテゾミブ既治療コホートにおける、第 8、15 及び 22 日目投与前の血漿中本薬濃度の平均値の範囲。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	3002試験	Ⅲ	65歳以上の未治療のMCL患者	523例 ①261例 ②262例	1サイクルを28日間として、BR*との併用で、①本薬560 mg又は②プラセボをQDで経口投与。	有効性 安全性 PK

*：ベンダムスチン 90 mg/m²を第1～6サイクルの第1及び2日目、RIT 375 mg/m²を第1～6サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与。第6サイクル終了後にCR又はPRを達成した被験者には、維持療法としてRIT 375 mg/m²を第8～30サイクルの第1日目（2サイクルごと）に最大12回静脈内投与。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：3002試験＜2013年4月～実施中〔データカットオフ日：2021年6月30日〕＞）

65歳以上の未治療のMCL患者³⁾（目標症例数：523例）を対象に、本薬/BR投与とプラセボ/BR投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む28の国又は地域、182施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、BR¹⁾との併用で、本薬560 mg又はプラセボをQDで経口投与することとされ、本薬又はプラセボは疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された523例（本薬/BR群261例、プラセボ/BR群262例）がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/BR群7例、プラセボ/BR群4例）。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/BR群及びプラセボ群の各2例を除く519例（本薬/BR群259例、プラセボ/BR群260例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/BR群6例、プラセボ/BR群4例）。

本試験の主要評価項目は、Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験担当医師判定によるPFSとされ、PFSの解析は265件のイベントが観察された時点で実施する計画とされた。試験開始時点では無益性及び有効性の評価を目的とした1回の中間解析が、134件のPFSイベント（目標イベント数の約50%）が発現した時点で実施される計画とされた。しかしながら、試験開始後に本薬に関する複数の臨床試験成績が得られたこと、PFSのイベント発現率が試験開始時の想定よりも低かったことから、中間解析から最終解析（265件のPFSイベント発現時）までの期間が長くなる可能性を考慮し、180件のPFSイベント（目標イベント数の68%）発現時に無益性及び有効性の評価を目的とした2回目の中間

³⁾ Ann Arbor分類でⅡ～Ⅳ期の患者が対象とされた。

解析を追加する改訂が行われた（治験実施計画書改訂第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け））。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/BR 群に対する本薬/BR 群の優越性が検証された。

表 3 PFS の最終解析結果（ITT 集団、治験担当医師判定、2021 年 6 月 30 日データカットオフ）

	本薬/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	261	262
死亡又は増悪数 (%)	116 (44.4)	152 (58.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	80.6 [61.9, NE]	52.9 [43.7, 71.0]
ハザード比 [95%CI] *1		0.75 [0.59, 0.96] *2
p 値 (片側) *3		0.011

*1: MIPI 簡略版スコア (0~3, 4 及び 5, 6~11) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 有意水準に対応した片側 97.7%CI の上限値は 0.96、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準片側 0.023

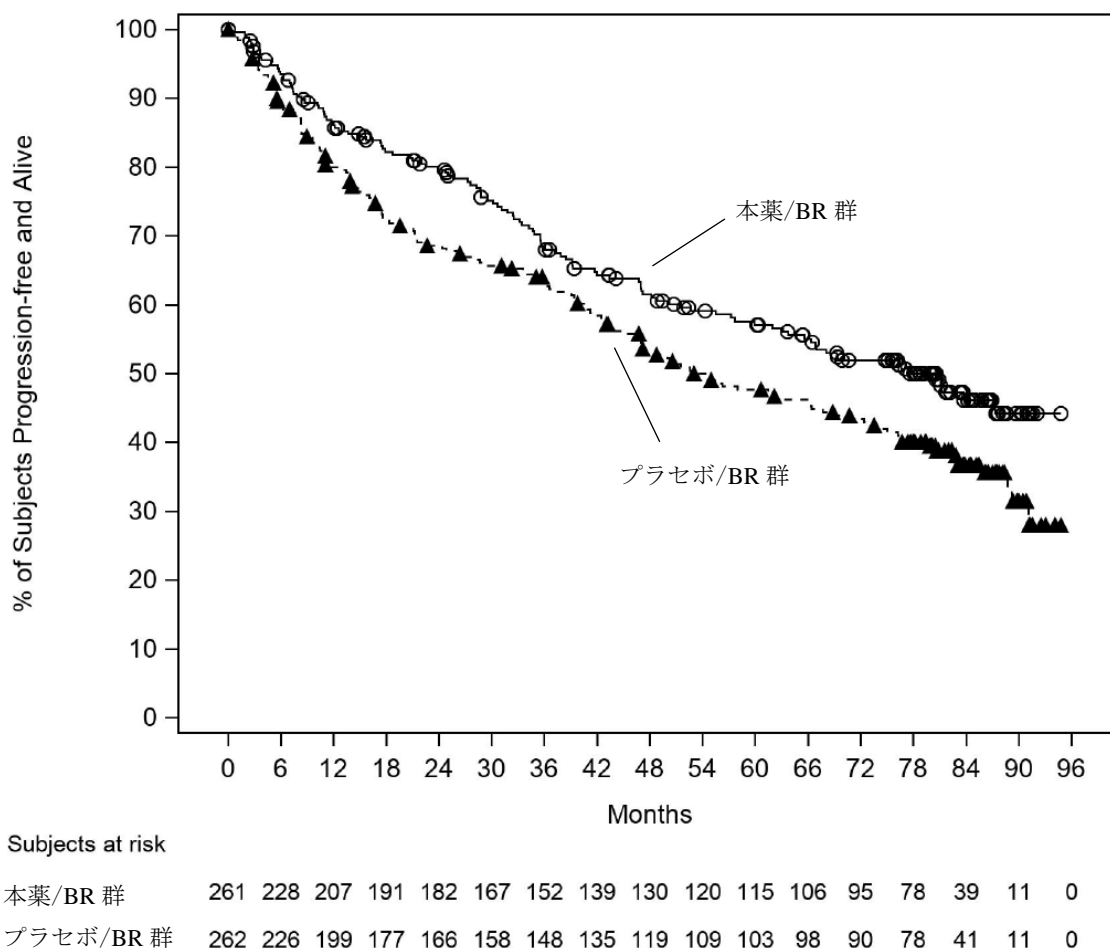


図 1 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験担当医師判定、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴⁾の死亡は、本薬/BR 群 29 例 (11.2%)、プラセボ/BR 群 19 例 (7.3%) に認められた。疾患進行 (本薬/BR 群 1 例及びプラセボ/BR 群 3 例) 以外の死因は、本薬/BR 群で死亡 3 例、肺炎、多臓器機能不全症候群、突然死及び心停止各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、COVID-19、COVID-19 肺炎、B 型肝炎、院内感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、真菌性肺炎、ウイルス性肺炎、敗血症、COVID-19 疑い、全身健康状態悪化、心肺停止、外傷性頭蓋内出血、腫瘍崩壊症候群、急性骨髄性白血病、虚血性脳卒中及び呼吸不全各 1 例、プラセボ/BR 群で心肺不全及び心筋梗塞各 2 例、肺炎、敗血症、偽膜性大腸炎、肺敗血症、敗血症性ショック、心停止、腫瘍崩壊症候群、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、出血性卒中、急性呼吸窮迫症候群及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例であった。このうち、本薬/BR 群の肺炎 2 例、気管支肺アスペルギルス症、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肺停止各 1 例、プラセボ/BR 群の敗血症、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各 1 例は、本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡はいずれの群においても認められなかった)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については 3002 試験を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、3002 試験等に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、3002 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

3002 試験が計画された 20 年当時の NCCN ガイドライン (非ホジキンリンパ腫) (v. 20) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 20: 2017) において、3002 試験の対象である 65 歳以上の未治療の MCL 患者に対する治療選択肢の一つとして BR 投与が推奨されていた。また RIT と化学療法との併用により奏効が得られた MCL 患者に対して、維持療法として RIT の投与が推奨されていた。以上より、3002 試験の対照群として BR 投与及びその後の維持療法として RIT 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁴⁾ 治験薬最終投与後 30 日又は MCL に対する全身性の次治療開始のいずれか早い日まで。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、3002 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

未治療の MCL に対して治癒が期待できる治療法はなく、PFS の延長により、貧血等の MCL による臨床症状の悪化までの期間を延長することが期待でき、臨床的意義があると考えことから、3002 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、未治療の MCL に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、本薬/BR 投与の有効性については、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

3002 試験において主要評価項目とされた Revised RC に基づく治験担当医師判定による PFS について、プラセボ/BR 群に対する本薬/BR 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、感度分析として実施された、Revised RC に基づく、IRC 判定による PFS の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 PFS の最終解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

	本薬/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	261	262
死亡又は増悪数 (%)	119 (45.6)	144 (55.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	77.3 [57.3, NE]	52.9 [43.7, 72.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.82 [0.64, 1.05]
p 値 (両側) *2		0.055

*1 : MIPI 簡略版スコア (0~3、4 及び 5、6~11) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出 *2 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

申請者は、治験担当医師判定と IRC 判定との間で PFS の群間差の大きさに差異が生じた原因について、以下のように説明している。

治験担当医師判定と IRC 判定間の PFS イベントの判定の一致率はいずれの群も高く (本薬/BR 群 : 95.0%、プラセボ/BR 群 : 96.9%)、また、PFS イベントの判定の不一致があった患者のうち、治験担当医師判定で PFS イベントあり、IRC 判定でイベントなしとされた患者の割合は両群で同程度であった (本薬/BR 群 : 4.3% (5/116 例)、プラセボ/BR 群 : 5.3% (8/152 例))。一方、PFS イベントの判定の不一致があった患者のうち、治験担当医師判定で PFS イベントなし、IRC 判定で PFS イベントありとされた患者の割合はプラセボ/BR 群と比較して本薬/BR 群で高い傾向が認められた (本薬/BR 群 : 5.5% (8/145 例)⁵⁾、プラセボ/BR 群 : 0%) ことから、これが治験担当医師判定と IRC 判定との間で PFS の群間差の大きさに差異が生じた主な原因と考えられた。

⁵⁾ 3002 試験の IRC 判定では、最初に 2 名の放射線科医が画像データの評価を行い、2 名の放射線科医の評価が異なる場合は、第 3 の放射線科医がどちらの評価を採用するかを決定することとされた。本薬/BR 群において治験担当医師判定で PFS イベントなし、IRC 判定で PFS イベントありとされた 8 例中 5 例で 2 名の放射線科医間で判定の不一致が認められた。また、本薬/BR 群において治験担当医師判定で PFS イベントなし、IRC 判定で PFS イベントありとされた 8 例全例が観察期間中に MCL に対する後治療が開始されていなかった。

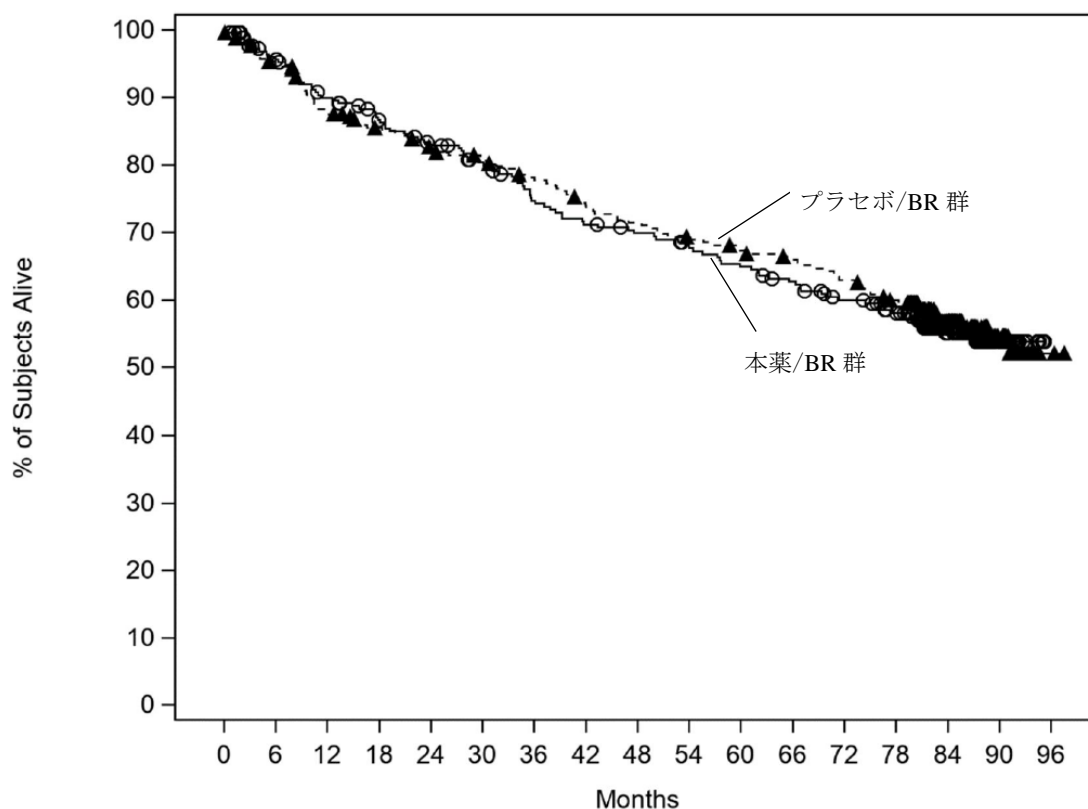
なお、3002 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①完全奏効率、②次治療開始までの期間、③OS、④奏効率、⑤MRD 陰性率及び⑥FACT-Lym スコア悪化まで期間の順で階層的に仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析において統計学的な有意差が認められなかった。

副次評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 OS の解析結果 (ITT 集団、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

	本薬/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	261	262
死亡数 (%)	104 (39.8)	107 (40.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [81.1, NE]	NE [86.1, NE]
ハザード比 [95%CI] *	1.07 [0.81, 1.40]	

* : MIPI簡略版スコア (0~3、4及び5、6~11) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出



Subjects at risk

本薬/BR 群	261	239	221	208	197	187	171	163	158	152	145	138	128	118	70	25	0
プラセボ/BR 群	262	244	223	212	203	197	188	177	171	165	159	154	147	137	90	31	2

図 2 OS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

また、3002 試験の日本人集団における、Revised RC に基づく治験担当医師判定による PFS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の最終解析結果 (ITT 集団、治験担当医師判定、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

	本薬/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	7	4
死亡又は増悪数 (%)	3 (42.9)	2 (50.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	69.3 [46.8, NE]	76.4 [1.0, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.79 [0.13, 4.94]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

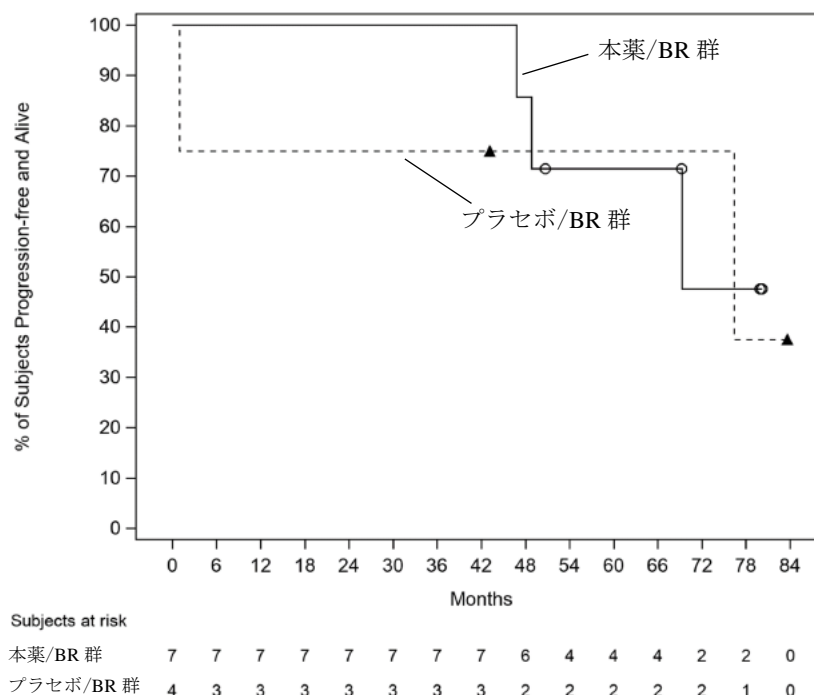


図 3 日本人における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験担当医師判定、2021 年 6 月 30 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与の有効性は示されたと判断した。

- 3002 試験において、主要評価項目とされた Revised RC に基づく治験担当医師判定による PFS について、プラセボ/BR 群に対する本薬/BR 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。なお、治験担当医師判定と IRC 判定との間で PFS の群間差の大きさに差異が認められているものの、IRC 判定の PFS の結果についても本薬/BR 投与の有効性が期待できる結果が得られていると考えられること。
- 3002 試験において副次評価項目とされた OS の結果、プラセボ/BR 群と比較して本薬/BR 群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- 3002 試験における日本人患者数が限られており評価には限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症⁶⁾、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害及びILD）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬/BR 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、3002 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

3002 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要（3002 試験）

	例数 (%)	
	3002 試験	
	本薬/BR 群 259 例	プラセボ/BR 群 260 例
全有害事象	259 (100)	257 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	240 (92.7)	220 (84.6)
死亡に至った有害事象	29 (11.2)	19 (7.3)
重篤な有害事象	197 (76.1)	156 (60.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{*1}	20 (7.7)	9 (3.5)
治験薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}	203 (78.4)	184 (70.8)
治験薬の減量に至った有害事象 ^{*3}	87 (33.6)	59 (22.7)

*1：すべての治験薬の投与中止、*2：いずれか 1 剤以上の治験薬の休薬、*3：いずれか 1 剤以上の治験薬の減量（RIT の減量は許容されていなかったため、本薬、プラセボ又はベンダムスチンの減量に至った有害事象が集計された）

3002 試験において、プラセボ/BR 群と比較して本薬/BR 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、肺炎（本薬/BR 群：87 例（33.6%）、プラセボ/BR 群：61 例（23.5%）、以下、同順）、発疹（98 例（37.8%）、57 例（21.9%）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（40 例（15.4%）、23 例（8.8%））、肺炎（54 例（20.8%）、38 例（14.6%））、発疹（31 例（12.0%）、5 例（1.9%））であった。同様に、発現率が高く、複数例に認められた死亡に至った有害事象は、死亡（3 例（1.2%）、0 例）、多臓器機能不全症候群（3 例（1.2%）、0 例）、肺炎（2 例（0.8%）、1 例（0.4%））、心停止（2 例（0.8%）、1 例（0.4%））、突然死（2 例（0.8%）、0 例）であった。なお、死亡に至った有害事象で最も発現率が高かった事象は感染症に関連する有害事象⁷⁾であり、本薬/BR 群 12 例（4.6%）、プラセボ/BR 群で 5 例（1.9%）であった。また、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（55 例（21.2%）、34 例（13.1%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎（42 例（16.2%）、28 例（10.8%））、発疹（27 例（10.4%）、8 例（3.1%））、発熱（24 例（9.3%）、11 例（4.2%））であった。発現率が 5%以上高かったすべての

⁶⁾ 微小血管内で白血球が凝集・停滞することにより、脳、肺等の臓器に悪影響を及ぼす白血球増加症に伴う症状。

⁷⁾ MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」。

治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬⁸⁾の減量に至った有害事象は認められなかった。

3002 試験の本薬/BR 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（日本人患者 6 例（100.0%）、外国人患者 45 例（17.8%）、以下、同順）、貧血（4 例（66.7%）、81 例（32.0%））、上気道感染（4 例（66.7%）、67 例（26.5%））、そう痒症（4 例（66.7%）、42 例（16.6%））、好中球数減少（4 例（66.7%）、34 例（13.4%））、結膜炎（4 例（66.7%）、22 例（8.7%））、リンパ球数減少（3 例（50.0%）、29 例（11.5%））、白血球減少症（3 例（50.0%）、23 例（9.1%））、AST 増加（3 例（50.0%）、22 例（8.7%））、上咽頭炎（3 例（50.0%）、21 例（8.3%））、高尿酸血症（3 例（50.0%）、19 例（7.5%））、口内炎及び皮膚乾燥（各 3 例（50.0%）、各 18 例（7.1%））、リンパ球減少症（3 例（50.0%）、15 例（5.9%））、爪囲炎（2 例（33.3%）、8 例（3.2%））、腹部膨満、口腔ヘルペス及び末梢性感覚ニューロパチー（各 2 例（33.3%）、各 7 例（2.8%））、齲歯、紫斑及び低 γ グロブリン血症（各 2 例（33.3%）、各 6 例（2.4%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（4 例（66.7%）、28 例（11.1%））、リンパ球数減少（3 例（50.0%）、26 例（10.3%））、リンパ球減少症（3 例（50.0%）、13 例（5.1%））、白血球数減少（1 例（16.7%）、16 例（6.3%））、白血球減少症及び斑状丘疹状皮疹（各 1 例（16.7%）、各 11 例（4.3%））、低ナトリウム血症（1 例（16.7%）、9 例（3.6%））、白内障（1 例（16.7%）、8 例（3.2%））、悪心及び高尿酸血症（各 1 例（16.7%）、各 5 例（2.0%））、リンパ節炎及び食欲減退（各 1 例（16.7%）、各 3 例（1.2%））、口内炎（1 例（16.7%）、2 例（0.8%））、不安（1 例（16.7%）、1 例（0.4%））、齲歯、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、爪囲炎及び真菌性副鼻腔炎（各 1 例（16.7%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、悪心（1 例（16.7%）、3 例（1.2%））、リンパ節炎（1 例（16.7%）、2 例（0.8%））、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、爪囲炎、真菌性副鼻腔炎、齲歯及び器質化肺炎（各 1 例（16.7%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎（2 例（33.3%）、40 例（15.8%））、下痢（2 例（33.3%）、20 例（7.9%））、悪心（1 例（16.7%）、11 例（4.3%））、上気道感染及び斑状丘疹状皮疹（各 1 例（16.7%）、各 10 例（4.0%））、気管支炎（1 例（16.7%）、9 例（3.6%））、貧血（1 例（16.7%）、8 例（3.2%））、帯状疱疹（1 例（16.7%）、5 例（2.0%））、副鼻腔炎（1 例（16.7%）、4 例（1.6%））、齲歯（1 例（16.7%）、3 例（1.2%））、肺臓炎（1 例（16.7%）、2 例（0.8%））、口腔カンジダ症、爪囲炎及び食欲減退（各 1 例（16.7%）、各 1 例（0.4%））、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、口腔ヘルペス、真菌性副鼻腔炎、リンパ節炎、高尿酸血症、動悸、気腫、アスペルギルス検査陽性、不安及び動脈解離（各 1 例（16.7%）、0 例））であった。同様に、10%以上高かったいずれかの治験薬の減量⁸⁾に至った有害事象は、発熱（1 例（16.7%）、2 例（0.8%））、リンパ球減少症（1 例（16.7%）、1 例（0.4%））、肝障害及び不安（各 1 例（16.7%）、0 例）であった。発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁸⁾ RIT の減量は許容されていなかったため、本薬（若しくはプラセボ）又はベンダムスチンの減量に至った有害事象が集計された。

また、申請者は、未治療の MCL と既承認の効能・効果（再発又は難治性の MCL、CLL/SLL）及び WM⁹⁾ との間における本薬の安全性¹⁰⁾ の差異について、以下のように説明している。

未治療の MCL 患者、再発又は難治性の MCL 患者、CLL/SLL 患者及び WM 患者における、安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 未治療の MCL 患者、再発又は難治性の MCL 患者、CLL/SLL 患者及び WM 患者の安全性の概要

	例数 (%)			
	未治療の MCL* ¹	再発又は難治性の MCL 併合解析* ²	CLL/SLL 併合解析* ³	WM 併合解析* ⁴
	259 例	155 例	349 例	91 例
全有害事象	259 (100)	154 (99.4)	346 (99.1)	91 (100)
Grade 3 以上の有害事象	240 (92.7)	102 (65.8)	209 (59.9)	64 (70.3)
死亡に至った有害事象	29 (11.2)	18 (11.6)	15 (4.3)	1 (1.1)
重篤な有害事象	197 (76.1)	72 (46.5)	141 (40.4)	42 (46.2)
投与中止* ⁵ に至った有害事象	20 (7.7)	20 (12.9)	31 (8.9)	1 (1.1)
休薬* ⁶ に至った有害事象	203 (78.4)	72 (46.5)	150 (43.0)	59 (64.8)
減量* ⁷ に至った有害事象	87 (33.6)	7 (4.5)	24 (6.9)	18 (19.8)

*1：本薬（560 mg）/BR 投与、*2：本薬（560 mg）単独投与、*3：本薬（420 mg）単独投与、*4：本薬（420 mg）/RIT 投与、*5：すべての治験薬の投与中止、*6：いずれか 1 剤以上の治験薬の休薬、*7：3002 試験、WAL2002 試験及び 1127 試験において、RIT の減量は許容されていなかったため、本薬又はベンダムスチンの減量に至った有害事象が集計された。

既承認の効能・効果（再発又は難治性の MCL、CLL/SLL）及び WM⁹⁾ のいずれのがん種と比較して、未治療の MCL 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、肺炎（未治療の MCL：87 例（33.6%）、再発又は難治性の MCL：15 例（9.7%）、CLL/SLL：41 例（11.7%）、WM：10 例（11.0%）、以下同順）、悪心（107 例（41.3%）、22 例（14.2%）、83 例（23.8%）、17 例（18.7%））、発熱（95 例（36.7%）、23 例（14.8%）、73 例（20.9%）、17 例（18.7%））、好中球減少症（111 例（42.9%）、23 例（14.8%）、70 例（20.1%）、13 例（14.3%））、貧血（85 例（32.8%）、29 例（18.7%）、76 例（21.8%）、19 例（20.9%））、発疹（98 例（37.8%）、21 例（13.5%）、27 例（7.7%）、8 例（8.8%））であった。同様に発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（101 例（39.0%）、19 例（12.3%）、49 例（14.0%）、11 例（12.1%））、貧血（40 例（15.4%）、12 例（7.7%）、17 例（4.9%）、9 例（9.9%））、発熱性好中球減少症（21 例（8.1%）、3 例（1.9%）、7 例（2.0%）、1 例（1.1%））、リンパ球減少症（16 例（6.2%）、0 例、2 例（0.6%）、0 例）、肺炎（54 例（20.8%）、11 例（7.1%）、31 例（8.9%）、9 例（9.9%））、好中球数減少（32 例（12.4%）、7 例（4.5%）、7 例（2.0%）、4 例（4.4%））、リンパ球数減少（29 例（11.2%）、0 例、0 例、2 例（2.2%））、白血球数減少（17 例（6.6%）、2 例（1.3%）、0 例、0 例）、発疹（31 例（12.0%）、1 例（0.6%）、1 例（0.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（55 例（21.2%）、12 例（7.7%）、32 例（9.2%）、9 例（9.9%））、発熱（19 例（7.3%）、3 例（1.9%）、7 例（2.0%）、2 例（2.2%））であった。同様に、5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎（42 例（16.2%）、8 例（5.2%）、

⁹⁾ WM/LPL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が令和 4 年 4 月 22 日に行われた。

¹⁰⁾ ①再発又は難治性の MCL 患者、②CLL/SLL 患者及び③WM 患者の結果について、それぞれ①再発又は難治性の MCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（PCI-32765MCL2002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（3001 試験）の併合解析結果、②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）、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）、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（54179060LEU1001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA 試験）の併合解析結果、並びに③WM 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（WAL2002 試験）及び WM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1127 試験）（ランダム化パート）の併合解析結果に基づく。

20例(5.7%)、8例(8.8%)、発疹(27例(10.4%)、4例(2.6%)、1例(0.3%)、0例)、発熱(24例(9.3%)、0例、5例(1.4%)、3例(3.3%))であった。同様に、発現率が2%以上高かったいずれかの治験薬の減量¹¹⁾に至った有害事象は、好中球減少症(16例(6.2%)、0例、0例、3例(3.3%))、血小板減少症(7例(2.7%)、1例(0.6%)、1例(0.3%)、0例)、発疹(12例(4.6%)、1例(0.6%)、0例、0例)、下痢(9例(3.5%)、1例(0.6%)、4例(1.1%)、1例(1.1%))であった。発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3002試験において、プラセボ/BR群と比較して本薬/BR群で発現率が高かった有害事象については、本薬/BR投与により発現する事象として注意が必要である。また、検討された日本人症例数は限られていることから、3002試験の結果を基に本薬/BR投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

未治療のMCL患者と、既承認の効能・効果の対象患者(再発又は難治性のMCL、CLL/SLL患者)及びWM⁹⁾患者との安全性の比較について、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、未治療のMCL患者に対する本薬/BR投与で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬又はBR投与で既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、未治療のMCL患者において本薬/BR投与は忍容可能と判断した。

なお、3002試験においてプラセボ/BR群と比較して本薬/BR群で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現率が高い傾向が認められていることから、3002試験における有害事象の発現状況等の詳細については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「マンツル細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

¹¹⁾ 3002試験、WAL2002試験及び1127試験において、RITの減量は許容されていなかったため、本薬又はベンダムスチンの減量に至った有害事象が集計された。

7.R.4.1 本薬/BR 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン¹²⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹³⁾において、未治療の MCL に対する本薬/BR 投与の記載はなかった。

申請者は、未治療の MCL に対する本薬/BR 投与の臨床的位置付け、及び本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

未治療の MCL に対する化学療法を行なう際には、まず年齢・全身状態等を考慮し強化型化学療法及び HDC/AHSCT の適応の有無を考慮し治療方針が決定される。3002 試験の主たる目的は、強化型化学療法及び HDC/AHSCT の適応とならない Ann Arbor 分類でⅡ～Ⅳ期の患者に対する治療選択肢であった BR 投与に対する本薬の上乗せ投与である本薬/BR の有効性等を検討することであり、3002 試験では強化型化学療法及び HDC/AHSCT の適応とならない患者の基準として 65 歳以上と設定した。

3002 試験の結果、本薬/BR 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬/BR 投与は、未治療の MCL 患者のうち強化型化学療法及び HDC/AHSCT の適応とならない患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

一方、3002 試験で対象とされなかった①Ann Arbor 分類がⅠ期の未治療の MCL 患者¹⁴⁾、及び②強化型化学療法及び HDC/AHSCT の適応となる 65 歳未満の MCL 患者を対象に、本薬/BR 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は現時点で得られていないことから、当該患者に対して本薬/BR 投与は治療選択肢とならないと考える。

また、本薬/BR 投与と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、HDC/AHSCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対する治療選択肢として、国内の診療ガイドラインでは、BR 療法以外に R-CHOP 療法、VR-CAP 療法等が推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版 (日本血液学会編)) ものの、これらの併用療法と本薬/BR 投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、各治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

次に、申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

本薬は「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の効能・効果で既に承認されており、3002 試験の結果から新たに未治療の MCL に対する臨床的有用性が示されたことから、効能・効果から「再発又は難治性の」を削除し、申請効能・効果を「マントル細胞リンパ腫」と設定した。

また、上記の本薬/BR 投与の臨床的位置付けで説明したとおり、本薬/BR 投与はすべての未治療の MCL 患者に対する治療選択肢とはならないと考える。しかしながら、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、3002 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に

¹²⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (B 細胞リンパ腫) (v.5.2022) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: iv62-71)

¹³⁾ 血液専門医テキスト改訂第 3 版 (日本血液学会編、2019) 及び Williams Hematology 第 10 版 (McGraw Hill Medical, 2021, USA)

¹⁴⁾ 3002 試験計画時点で、限局期である Ann Arbor 分類がⅠ期の患者に対しては放射線療法を含む治療が推奨されていた (NCCN ガイドライン (非ホジキンリンパ腫) (v.20) 等) ことから、3002 試験の対象とされなかった。

検討し、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することにより、上記の申請効能・効果であっても医療現場において適切に患者選択がなされると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/BR 投与の臨床的位置付けに関する説明は受入れ可能である。また、効能・効果について、申請者の説明に加え、強化型化学療法及び HDC/AHSCT の適応の有無は、患者の年齢や合併症等を考慮して個々の患者ごとに総合的に判断されるため、対象患者を効能・効果で厳密に規定することは困難であることも考慮し、添付文書の臨床成績の項に 3002 試験の対象患者は Ann Arbor 分類がⅡ、Ⅲ又はⅣ期で、65 歳以上の未治療の MCL 患者である旨を記載した上で、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.5. 用法・用量について

未治療の MCL に係る本薬の用法・用量は、「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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉¹⁵⁾

- 副作用発現時の用量調節について。
- CYP3A阻害剤との併用時の用量調節について。

〈マントル細胞リンパ腫〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、未治療の MCL に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉¹⁵⁾

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

* : CTCAE v4.0 に準じる。

¹⁵⁾ 効能共通の部分は、既承認効能・効果である再発又は難治性の MCL に対する設定と同一。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回	1日1回 560 mg
2回	1日1回 420 mg
3回	1日1回 280 mg
4回	投与中止

- 以下の CYP3A 阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本薬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

併用薬	投与方法
ポリコナゾール	イブチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること
ボサコナゾール	イブチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

3002 試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、BR¹⁾ との併用により、本薬 560 mg を QD で経口投与することとされた。

- 再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第 II 相試験（1104 試験）において、本薬 560 mg QD で単独投与した際に持続的な高い奏効が認められ、かつ忍容性が確認されたこと。
- 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医師主導の海外第 I b 相試験において、1 サイクルを 28 日間として、BR¹⁶⁾ との併用で本薬 560 mg QD 投与により、有効性が認められ、かつ当該併用投与は忍容可能であったこと（Blood 2012; 120: 1643、Blood 2015; 125: 242-8）。

上記の設定で実施された 3002 試験において、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、3002 試験では、1 サイクルを 28 日間として、ベンダムスチンと RIT との併用で本薬を 6 サイクル投与した後、CR 又は PR を達成した被験者は、RIT の維持療法との併用で本薬を投与すると設定された。以上より、未治療の MCL に係る本薬の用法・用量において、ベンダムスチン及び RIT との併用で投与する旨を明記するとともに、添付文書の臨床成績の項に 3002 試験におけるベンダムスチン及び RIT の用法・用量、並びに本薬と BR 投与の 6 サイクル実施後に、本薬は RIT の維持療法と併用していた旨を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することとした。

¹⁶⁾ ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。

なお、本薬の用量調節基準について、臨床試験における基準は既承認の効能・効果で設定されている基準と概ね同様の設定¹⁷⁾であったこと等を踏まえ、既承認効能・効果に対する用量調節基準と同一の内容を設定した。

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において、新たに特定された安全性の懸念事項はなく、現時点では、未治療の MCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 3002 試験において、プラセボ/BR 群と比較して本薬/BR 投群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、概ね本薬又は BR 投与の既知の有害事象であり、3002 試験の本薬/BR 投与時と既承認の効能・効果における本薬との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること (7.R.3 参照)。
- 既承認効能・効果である再発又は難治性の MCL 患者及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした製造販売後調査が終了し、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (3002 試験)

有害事象は本薬/BR 群で 259/259 例 (100%)、プラセボ/BR 群で 257/260 例 (98.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/BR 群で 237/259 例 (91.5%)、プラセボ/BR 群で 214/260 例 (82.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/BR 群 259 例		プラセボ/BR 群 260 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	259 (100)	240 (92.7)	257 (98.8)	220 (84.6)

¹⁷⁾ 臨床試験における休薬基準は一部の Grade 3 以上の副作用に限定した設定であった一方、既承認効能・効果の休薬基準は Grade 3 以上の副作用で一律休薬の設定となっている。既承認の設定理由について、日本人患者において骨髄抑制の発現率が高かったことを考慮して設定されたが、未治療の MCL 患者においても同様の傾向が認められたため、既承認の内容と同一の設定とした。

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/BR 群 259 例		プラセボ/BR 群 260 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症				
肺炎	87 (33.6)	54 (20.8)	61 (23.5)	38 (14.6)
上気道感染	71 (27.4)	4 (1.5)	68 (26.2)	4 (1.5)
気管支炎	38 (14.7)	6 (2.3)	38 (14.6)	6 (2.3)
尿路感染	38 (14.7)	11 (4.2)	33 (12.7)	6 (2.3)
副鼻腔炎	28 (10.8)	2 (0.8)	34 (13.1)	3 (1.2)
上咽頭炎	24 (9.3)	0	28 (10.8)	0
帯状疱疹	15 (5.8)	2 (0.8)	28 (10.8)	10 (3.8)
結膜炎	26 (10.0)	0	6 (2.3)	0
胃腸障害				
下痢	120 (46.3)	18 (6.9)	96 (36.9)	10 (3.8)
悪心	107 (41.3)	6 (2.3)	107 (41.2)	3 (1.2)
便秘	51 (19.7)	0	68 (26.2)	1 (0.4)
嘔吐	58 (22.4)	7 (2.7)	48 (18.5)	0
腹痛	26 (10.0)	6 (2.3)	30 (11.5)	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	95 (36.7)	5 (1.9)	83 (31.9)	5 (1.9)
疲労	79 (30.5)	8 (3.1)	77 (29.6)	6 (2.3)
末梢性浮腫	51 (19.7)	3 (1.2)	42 (16.2)	0
悪寒	18 (6.9)	1 (0.4)	39 (15.0)	1 (0.4)
無力症	30 (11.6)	2 (0.8)	25 (9.6)	3 (1.2)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	111 (42.9)	101 (39.0)	105 (40.4)	100 (38.5)
貧血	85 (32.8)	40 (15.4)	61 (23.5)	23 (8.8)
血小板減少症	62 (23.9)	23 (8.9)	44 (16.9)	24 (9.2)
白血球減少症	26 (10.0)	12 (4.6)	14 (5.4)	10 (3.8)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	98 (37.8)	31 (12.0)	57 (21.9)	5 (1.9)
そう痒症	46 (17.8)	6 (2.3)	56 (21.5)	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	26 (10.0)	12 (4.6)	10 (3.8)	3 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	77 (29.7)	1 (0.4)	85 (32.7)	2 (0.8)
呼吸困難	26 (10.0)	2 (0.8)	46 (17.7)	5 (1.9)
鼻出血	31 (12.0)	0	12 (4.6)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	56 (21.6)	4 (1.5)	36 (13.8)	3 (1.2)
低カリウム血症	39 (15.1)	19 (7.3)	31 (11.9)	14 (5.4)
臨床検査				
好中球数減少	38 (14.7)	32 (12.4)	44 (16.9)	34 (13.1)
血小板数減少	41 (15.8)	13 (5.0)	28 (10.8)	11 (4.2)
白血球数減少	30 (11.6)	17 (6.6)	34 (13.1)	20 (7.7)
リンパ球数減少	32 (12.4)	29 (11.2)	26 (10.0)	23 (8.8)
体重減少	26 (10.0)	3 (1.2)	20 (7.7)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	45 (17.4)	3 (1.2)	44 (16.9)	0
背部痛	36 (13.9)	2 (0.8)	37 (14.2)	1 (0.4)
筋肉痛	31 (12.0)	0	30 (11.5)	3 (1.2)
神経系障害				
頭痛	33 (12.7)	0	40 (15.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	21 (8.1)	2 (0.8)	30 (11.5)	5 (1.9)
血管障害				
高血圧	35 (13.5)	22 (8.5)	29 (11.2)	15 (5.8)
心臓障害				
心房細動	36 (13.9)	10 (3.9)	17 (6.5)	2 (0.8)

SOC PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/BR 群 259 例		プラセボ/BR 群 260 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害 不眠症	29 (11.2)	0	28 (10.8)	0

重篤な有害事象は、本薬/BR 群で 197/259 例 (76.1%)、プラセボ/BR 群で 156/260 例 (60.0%) に認められた。各群で発現率が 5%以上であった重篤な有害事象は、本薬/BR 群で肺炎 55 例 (21.2%)、発熱 19 例 (7.3%)、発熱性好中球減少症 16 例 (6.2%)、心房細動 13 例 (5.0%)、プラセボ/BR 群で肺炎 34 例 (13.1%)、発熱 14 例 (5.4%) であった。このうち、本薬/BR 群の肺炎 38 例 (14.7%)、発熱 14 例 (5.4%)、発熱性好中球減少症 13 例 (5.0%)、心房細動 8 例 (3.1%)、プラセボ/BR 群の肺炎 24 例 (9.2%)、発熱 7 例 (2.7%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/BR 群で 20/259 例 (7.7%)、プラセボ/BR 群で 9/260 例 (3.5%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/BR 群で敗血症 3 例 (1.2%)、肺炎、血小板減少症、下痢及び虚血性脳卒中各 2 例 (0.8%)、プラセボ/BR 群で肺炎及び発熱各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬/BR 群の敗血症 3 例 (1.2%)、血小板減少症及び下痢各 2 例 (0.8%)、肺炎 1 例 (0.4%)、プラセボ/BR 群の肺炎 2 例 (0.8%)、発熱 1 例 (0.4%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の MCL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/BR 投与は、未治療の MCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和5年1月18日

申請品目

[販売名] イムブルビカカプセル 140 mg
[一般名] イブルチニブ
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月10日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療のMCL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(3002試験)において、主要評価項目とされた Revised RC に基づく治験担当医師判定による PFS について、プラセボ/BR 投与に対する本薬/BR 投与の優越性が検証されたこと等から、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、未治療のMCL患者に対する本薬/BR投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(出血、骨髄抑制、感染症、不整脈、二次性悪性腫瘍、眼障害、白血球症、腫瘍崩壊症候群、過敏症、SJS、肝不全、肝機能障害及びILD)であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 本薬/BR投与の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、3002試験の対象患者は Ann Arbor 分類がⅡ、Ⅲ又はⅣ期

で、65歳以上の未治療のMCL患者である旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「マントリン細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

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

- 本薬の推奨投与対象に関する機構の判断は妥当であるが、3002試験で対象とされなかった①Ann Arbor分類がI期の未治療のMCL患者、及び②強力な化学療法の適応となる未治療のMCL患者を対象に、本薬/BR投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は現時点で得られていないことから、①及び②の患者に対して本薬の投与が推奨されない旨については、効能・効果に関連する注意の項において、より明確に注意喚起すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、①強力な化学療法の適応となる未治療のMCL患者及び②Ann Arbor分類I期の未治療のMCL患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、未治療のMCLに係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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560 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉¹⁵⁾

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

* : CTCAE v4.0 に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回	1日1回 560 mg
2回	1日1回 420 mg
3回	1日1回 280 mg
4回	投与中止

- 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本薬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

併用薬	投与方法
ポリコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を1日1回経口投与すること
ポサコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を1日1回経口投与すること

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、未治療の MCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 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 ILD 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 	<ul style="list-style-type: none"> 白血球症 SJS 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 慢性移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 WM 及び LPL 患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 12 月 1 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 12 月 23 日付けで変更）

- 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
- ~~再発又は難治性の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）

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 12 月 23 日付けで変更）

- 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 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- ~~再発又は難治性の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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - 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 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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）
通常、成人及び 12 歳以上の小児にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

本剤は、緊急時に十分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。

[禁忌]（変更なし）

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

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

1. 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

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。
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）〉

24. 「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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年12月23日付けで変更)

〈効能共通〉

1. **Grade 3** ^{注)} 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 <u>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</u> 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回 420 mg	1日1回 560 mg
2回	1日1回 280 mg	1日1回 420 mg
3回	1日1回 140 mg	1日1回 280 mg
4回	投与中止	

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)、 <u>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</u> 、 <u>再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</u>	ポリコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を 1日1回経口投与すること
	ポサコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を 1日1回経口投与すること
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)	ポリコナゾール	イブルチニブとして 280 mg を 1日1回経口投与すること
	ポサコナゾール	イブルチニブとして 140 mg を 1日1回経口投与すること

〈慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

3. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈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〉

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. 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。

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

6. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「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。

〈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. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。~~

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BR		ベンダムスチンと RIT との併用
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FACT-Lym	Functional assessment of cancer therapy-lymphoma	
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
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	Mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index	マントル細胞リンパ腫国際予後指標
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (非ホジキンリンパ腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCCN ガイドライン (B 細胞リンパ腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回

略語	英語	日本語
R-CHOP		RIT、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート
SJS	Stevens-Johnson syndrome	Stevens-Johnson 症候群
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
VR-CAP		ボルテゾミブ、RIT、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンの併用
WAL2002 試験		54179060WAL2002 試験
WM	Waldenström's macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症
1104 試験		PCYC-1104-CA 試験
1127 試験		PCYC-1127-CA 試験
3001 試験		PCI-32765MCL3001 試験
3002 試験		PCI-32765MCL3002 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
プラセボ/BR		プラセボと BR との併用
バンダムスチン		バンダムスチン塩酸塩
本薬		イブルチニブ
本薬/BR		本薬と BR との併用
本薬/RIT		本薬と RIT との併用