

**イムブルビカ<sup>®</sup>カプセル 140mg に係る  
医薬品リスク管理計画書**

**ヤンセンファーマ株式会社**

(別紙様式2)

イムブルピカ®カプセル 140mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イムブルピカ®カプセル 140mg	有効成分	イブルチニブ
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月日		令和5年11月09日	

1.1. 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】
<a href="#">出血</a>	<a href="#">白血球症</a>	<a href="#">該当なし</a>
<a href="#">骨髄抑制</a>	<a href="#">皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</a>	
<a href="#">感染症</a>	<a href="#">心不全</a>	
<a href="#">不整脈</a>		
<a href="#">過敏症</a>		
<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>		
<a href="#">眼障害</a>		
<a href="#">肝不全、肝機能障害</a>		
<a href="#">間質性肺疾患</a>		
<a href="#">二次性悪性腫瘍</a>		
<a href="#">CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</a>		
<a href="#">肝機能障害患者への使用</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">該当なし</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">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)</a>
<a href="#">WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">該当なし</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) による情報提供</a>

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	429
再審査期間	<p>①10年(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む))</p> <p>②10年(マントル細胞リンパ腫)</p> <p>③10年&lt;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)&gt;</p> <p>&gt;</p> <p>④10年(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)</p>	承認番号	22800AMX00387000
国際誕生日	2013年11月13日		
販売名	イムブルビカ®カプセル 140 mg		
有効成分	イブルチニブ		
含量及び剤型	イブルチニブ 140 mg を含む硬カプセル剤		
用法及び用量	<p>①④ 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</p> <p>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。</p> <p>② マントル細胞リンパ腫</p> <p>・未治療の場合</p>		

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再発又は難治性の場合</li> </ul> <p>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。</p> <p>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）</p> <p>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。</p>
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）</li> <li>・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</li> <li>・マントル細胞リンパ腫</li> <li>・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）</li> </ul>
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。
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2016 年 12 月 2 日に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。</li> <li>● 2018 年 7 月 2 日に「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・効果から「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」への承認事項一部変更承認を取得。再審査期間は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の残余期間。</li> <li>● 2021 年 9 月 27 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）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。</li> <li>● 2022 年 12 月 23 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の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。</li> <li>● 2023 年 2 月 24 日に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の効能・効果から「マントル細胞リンパ腫」への承認事項一部変更承認を取得。再審査期間は「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」の残余期間。</li> </ul>

### 変更の履歴

前回提出日：2023 年 9 月 29 日

変更内容の概要：

- ① 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の安全性監視活動」，「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）」の詳細情報を追記
- ② 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」，「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）」詳細情報を反映
- ③ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」より「再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（国内第 I 相試験：JPN-101 試験）」を削除
- ④ 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」より「再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（国内第 I 相試験：JPN-101 試験）」を削除
- ⑤ 添付資料「WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査」実施計画書を改訂

変更理由：

- ①②「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）」実施計画書検討結果を反映
- ③④患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施した製造販売後臨床試験について，通知に基づく削除
- ⑤ 記載整備に伴う改訂（軽微）

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
出血	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（以下，CLL/SLL）：</p> <p>海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした PCYC-1112-CA 試験及び未治療 CLL/SLL 患者を対象とした PCYC-1115-CA 試験）の併合解析（本剤群 330 例，対照群 323 例，以下，海外第Ⅲ相試験併合解析）において，出血は有害事象として本剤群 48.5%（160/330 例），対照群 13.6%（44/323 例）で報告された。そのうち Grade 3 以上の発現状況は本剤群が 2.7%（9/330 例），対照群 1.5%（5/323 例）であった。</p> <p>国内第Ⅰ相臨床試験（再発性成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした JPN-101 試験及び未治療の CLL/SLL 患者を対象とした LEU1001 試験）の併合解析（計 16 例：JPN-101 試験においてイブルチニブ 420mg/日の投与を受けた再発性又は難治性 CLL/SLL 患者 8 例，LEU1001 試験 8 例，以下，国内第Ⅰ相試験併合解析）において，出血は有害事象として 43.8%（7/16 例）で報告された。そのうち Grade 3 以上の発現状況は 6.3%（1/16 例）であった。</p> <p>マントル細胞リンパ腫（以下，MCL）：</p> <p>再発又は難治性 MCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（以下，PCYC-1104-CA 試験）において，出血は有害事象として 48.6%（54/111 例）報告され，そのうち Grade 3 以上の発現状況は 4.5%（5/111 例）であった。</p> <p>再発又は難治性の MCL を対象とした国内第Ⅱ相 PCI-32765MCL2002 試験（以下，MCL2002 試験）において，31.3%（5/16 例）出血事象が報告された。</p> <p>海外第Ⅲ相 PCI-32765MCL3001 試験（以下，MCL3001 試験）における本剤群において 39.6%（55/139 例）の出血事象が報告され，そのうち Grade 3 以上の発現状況は 7.9%（11/139 例）であった。</p> <p>バンダムスチン及びリツキシマブとの併用療法で未治療の MCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である PCI-32765MCL3002 試験（以下，MCL3002 試験）において，出血は有害事象として本剤群 42.9%（111/259 例），対照群 21.5%（56/260 例）で報告された。そのうち Grade 3 以上の発現状況は本剤群が 3.9%（10/259 例），対照群 1.9%（5/260 例）であった。</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）（以下、cGVHD）：

ステロイド依存性・抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験（以下、GVH3001 試験）において、出血は有害事象として 57.9%（11/19 例）報告され、そのうち Grade 3 以上の発現状況は 15.8%（3/19 例）であった。

ステロイド依存性・抵抗性の cGVHD 患者を対象とした海外第 Ib/II 相試験（以下、PCYC-1129-CA 試験）において、出血は有害事象として 50%（21/42 例）報告された。

未治療又は 1 種類以上の全身治療で効果不十分な小児 cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（以下、PCYC-1146-IM 試験）において、出血は有害事象として 27.8%（5/18 例）報告された。なお、本試験結果は、2019 年 12 月 31 日までに登録された 12～21 歳の被験者の中間レポートのデータである。

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（以下、WM 及び LPL）：

原発性マクログロブリン血症（以下、WM）患者を対象としたリツキシマブの併用投与に関する海外第 III 相試験（PCYC-1127-CA 試験、以下 1127 試験）のランダム化パート（併用療法）において、出血事象はイブルチニブ及びリツキシマブ（以下、Ibr+R）群（75 例）の 53.3%（40 例）、プラセボ及びリツキシマブ（以下、Pbo+R）群（75 例）の 21.3%（16 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群 6.7%（5 例）、Pbo+R 群 4.0%（3 例）であった。1127 試験のサブスタディ（単剤療法）において、出血事象はイブルチニブを投与された被験者（31 例）の 45.2%（14 例）に認められ、Grade 3 以上の出血事象は認められなかった。

WM 患者を対象としたリツキシマブの併用投与に関する国内第 II 相試験

（54179060WAL2002 試験、以下 WAL2002 試験）において、出血事象はイブルチニブを投与された被験者（16 例）の 37.5%（6 例）に認められ、Grade 3 以上の出血事象は認められなかった。

WM 患者を対象としたイブルチニブを単剤投与した海外第 II 相試験（PCYC-1118E 試験、以下 1118E 試験）において、イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 44.4%（28 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 1.6%（1 例）であった。

海外臨床試験を対象とした母集団薬物動態薬力学解析において、本剤の曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）の増加に伴い、出血事象の発現割合が高くなる傾向がみられている。

主要な臨床試験の結果、出血の発現割合は CLL/SLL 及び WM 患者において本剤群が対照群よりも高く、CLL/SLL 患者、MCL 患者、cGVHD 患者、WM 患者いずれにおいても Grade 3 以上かつ重篤とされた硬膜下血腫及び処置後出血などが報告されている。上記以外のその他の海外臨床試験及び製造販売後において、死亡に至った症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

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、特定使用成績調査にて、収集されたデータから、出血の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに出血に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。



## 骨髓抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

### 1) 貧血

海外第Ⅲ相試験併合解析において、貧血は有害事象として本剤群 22.7% (75/330 例)、対照群 18.9% (61/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は、本剤群 6.1% (20/330 例)、対照群 7.7% (25/323 例) であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、貧血は 37.5% (6/16 例) で報告された。

### 2) 好中球減少症

海外第Ⅲ相試験併合解析において、好中球減少症は有害事象として本剤群 25.8% (85/330 例)、対照群 22.6% (73/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 20.0% (66/330 例)、対照群 19.5% (63/323 例) であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、好中球減少症は 25.0% (4/16 例) で報告された。そのうち Grade 3 以上の発現状況は 12.5% (2/16 例) であった。

### 3) 血小板減少症

海外第Ⅲ相試験併合解析において、血小板減少症は有害事象として本剤群 15.8% (52/330 例)、対照群 13.0% (42/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 5.5% (18/330 例)、対照群 5.0% (16/323 例) であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、血小板減少症は 25.0% (4/16 例) で報告された。

MCL：

### 1) 貧血

PCYC-1104-CA 試験において、貧血は有害事象として 13.5% (15/111 例) 報告され、Grade 3 以上は 9.9% (11/111 例) であった。

MCL2002 試験において、貧血は有害事象として 25.0% (4/16 例) 報告され、Grade 3 以上は 6.3% (1/16 例) であった。

MCL3001 試験の本剤群において貧血は有害事象として 18.0% (25/139 例) 報告され、そのうち Grade 3 以上は 7.9% (11/139 例) であった。

MCL3002 試験において貧血は有害事象として本剤群 32.8% (85/259 例)、対照群 23.5% (61/260 例) で報告され、そのうち Grade 3 以上は本剤群 15.4% (40/259 例)、対照群 8.8% (23/260 例) であった。

2) 好中球減少症

PCYC-1104-CA 試験において、好中球減少症は有害事象として 18.0% (20/111 例) 報告され、Grade 3 以上は 16.2% (18/111 例) であった。

MCL2002 試験において、好中球減少症は有害事象として 6.3% (1/16 例) 報告され、Grade 3 以上は 6.3% (1/16 例) であった。

MCL3001 試験の本剤群において認められた好中球減少症は有害事象として 15.8% (22/139 例) 報告され、そのうち Grade 3 以上は 12.9% (18/139 例) であった。

MCL3002 試験において好中球減少症は有害事象として本剤群 42.9% (111/259 例)、対照群 40.4% (105/260 例) で報告された、そのうち Grade 3 以上は本剤群 30.9% (101/259 例)、対照群 38.5% (100/260 例) であった。

3) 血小板減少症

PCYC-1104-CA 試験において、血小板減少症は有害事象として 18.0% (20/111 例) 報告され、Grade 3 以上は 10.8% (12/111 例) であった。

MCL2002 試験において、血小板減少症は有害事象として 18.8% (3/16 例) 報告された。

MCL3001 試験の本剤群において、血小板減少症は有害事象として 18.0% (25/139 例) 報告され、そのうち Grade 3 以上は 9.4% (13/139 例) であった。

MCL3002 試験において血小板減少症は有害事象として本剤群 23.9% (62/259 例)、対照群 16.9% (44/260 例) で報告され、そのうち Grade 3 以上は本剤群 8.9% (23/259 例)、対照群 9.2% (24/260 例) であった。

cGVHD :

1) 貧血

GVH3001 試験において、貧血は有害事象として 5.3% (1/19 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 5.3% (1/19 例) であった。

PCYC-1129-CA 試験において、貧血は有害事象として 9.5% (4/42 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 2.4% (1/42 例) であった。

PCYC-1146-IM 試験において、貧血は有害事象として 5.6% (1/18 例) 報告された。

2) 好中球減少症

GVH3001 試験、PCYC-1129-CA 試験及び PCYC-1146-IM 試験において、好中球減少症は報告されていない。

3) 血小板減少症

GVH3001 試験及び PCYC-1146-IM 試験において、血小板減少症は報告されていない。

PCYC-1129-CA 試験において、血小板減少症は有害事象として 4.8% (2/42 例) 報告された。

WM 及び LPL :

1) 貧血

1127 試験のランダム化パート (併用療法) において、貧血は Ibr+R 群 (75 例) の 24.0% (18 例) , Pbo+R 群 (75 例) の 28.0% (21 例) に認められ、Grade3 以上の貧血の発現状況は、Ibr+R 群 12.0% (9 例) , Pbo+R 群 16.0% (12 例) であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ (単剤療法) において、貧血はイブルチニブを投与された被験者 (31 例) の 16.1% (5 例) に認められ、Grade3 以上の貧血の発現状況は 9.7% (3 例) であった。

WAL2002 試験 (併用療法) において、貧血はイブルチニブを投与された被験者 (16 例) の 6.3% (1 例) に認められ、Grade3 以上の貧血は認められなかった。

1118E 試験 (単剤療法) において、貧血はイブルチニブを投与された被験者 (63 例) の 15.9% (10 例) に認められた。Grade3 以上の貧血の発現状況は、3.2% (2 例) であった。

2) 好中球減少症

1127 試験のランダム化パート (併用療法) において、好中球減少症は Ibr+R 群 (75 例) の 16.0% (12 例) , Pbo+R 群 (75 例) の 9.3% (7 例) に認められ、Grade3 以上の好中球減少症の発現状況は Ibr+R 群 13.3% (10 例) , Pbo+R 群 2.7% (2 例) であった。発熱性好中球減少症は Ibr+R 群の 2.7% (2 例) に認められ、Pbo+R 群での発現はなかった。Grade3 以上の発熱性好中球減少症の発現状況は、Ibr+R 群 1.3% (1 例) であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ (単剤療法) において、好中球減少症はイブルチニブを投与された被験者 (31 例) の 29.0% (9 例) に認められ、Grade 3 以上の好中球減少症の発現状況は、16.1% (5 例) であった。発熱性好中球減少症が 3.2% (1 例) に認められ、Grade3 の事象であった。

WAL2002 試験 (併用療法) において、好中球減少症はイブルチニブを投与された被験者 (16 例) の 6.3% (1 例) に認められ、Grade3 の事象であった。発熱性好中球減少症の発現はなかった。

1118E 試験 (単剤療法) において、好中球減少症はイブルチニブを投与された被験者 (63 例) の 25.4% (16 例) に認められ、Grade 3 以上の好中球減少症の発現状況は、17.5% (11 例) であった。発熱性好中球減少症は 3.2% (2 例) に認められ、いずれも Grade3 以上の事象であった。

3) 血小板減少症

1127 試験のランダム化パート (併用療法) において、血小板減少症は Ibr+R 群 (75 例) の 6.7% (5 例) , Pbo+R 群 (75 例) の 10.7% (8 例) に認められた。Grade 3 以上の血小板減少症の発現状況は、Ibr+R 群の 1.3% (1 例) , Pbo+R 群の 5.3% (4 例) であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ (単剤療法) において、血小板減少症はイブルチニブを投与された被験者 (31 例) の 22.6% (7 例) に認められ、Grade 3 以上の血小板減少症の発現状況は、6.5% (2 例) であった。

WAL2002 試験 (併用療法) において、血小板減少症はイブルチニブを投与された被験者 (16 例) の 6.3% (1 例) に認められ、Grade3 以上の血小板減少症は認められなかった。

1118E 試験（単剤療法）において、血小板減少症はイブルチニブを投与された被験者（63例）の17.5%（11例）に認められ、Grade 3以上の血小板減少症の発現状況は、12.7%（8例）であった。

主要な臨床試験の結果、貧血、好中球減少症及び血小板減少症の発現割合は CLL/SLL 患者において本剤群が対照群よりも高かった。貧血、好中球減少症及び血小板減少症は CLL/SLL 患者、MCL 患者、cGVHD 患者、WM 患者に認められる症状であるが、本剤投与開始後に一時的に悪化する症例が認められており、血液学的検査のモニタリングが必要であることから、骨髄抑制を重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

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、特定使用成績調査にて、収集されたデータから、骨髄抑制の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに骨髄抑制に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。

## 感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、感染症は有害事象として本剤群 76.7% (253/330 例)、対照群 55.7% (180/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 26.1% (86/330 例)、対照群 17.0% (55/323 例) であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、感染症は 81.3% (13/16 例) で報告され、そのうち Grade 3 以上は 25.0% (4/16 例) であった。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、感染症は有害事象として 77.5% (86/111 例) 報告され、Grade 3 以上は 25.2% (28/111 例) であった。

MCL2002 試験において、感染症は有害事象として 62.5% (10/16 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 6.3% (1/16 例) であった。

MCL3001 試験の本剤群において感染症は有害事象として 69.8% (97/139 例) 報告され、そのうち Grade 3 以上は 19.4% (27/139 例) であった。

MCL3002 試験において感染症は有害事象として本剤群 83.0% (215/259 例)、対照群 79.2% (206/260 例) で報告され、そのうち Grade 3 以上は本剤群 50.2% (130/259 例)、対照群 34.6% (90/260 例) であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において、感染症は有害事象として 78.9% (15/19 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 47.4% (9/19 例) であった。

PCYC-1129-CA 試験において、感染症は有害事象として 69.0% (29/42 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 35.7% (15/42 例) であった。

PCYC-1146-IM 試験において、感染症は有害事象として 77.8% (14/18 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 33.3% (6/18 例) であった。

**WM 及び LPL :**

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、感染症は Ibr+R 群（75 例）の 78.7%（59 例）、Pbo+R 群（75 例）の 42.7%（32 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群 22 例（29.3%）、Pbo+R 群 6 例（8.0%）であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ（単剤療法）において、感染症はイブルチニブを投与された被験者（31 例）の 74.2%（23 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 6 例（19.4%）であった。

WAL2002 試験（併用療法）において、感染症はイブルチニブを投与された被験者（16 例）の 68.8%（11 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 3 例（18.8%）であった。

1118E 試験（単剤療法）において、感染症はイブルチニブを投与された被験者（63 例）の 73.0%（46 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 9 例（14.3%）であった。

**1) ウイルス性肝炎**

MCL3001 試験の本剤群において、肝炎ウイルスの再活性化は有害事象として 0.7%（1/139 例）報告され、Grade 3 以上であった。

MCL3002 試験の本剤群において、B 型肝炎ウイルスの再活性化、B 型肝炎は有害事象としてそれぞれ 0.4%（1/259 例）報告されており、B 型肝炎は死亡に至った症例であった。

WAL2002 試験において、B 型肝炎再活性化が 1 例報告された。

その他の臨床試験及び海外の製造販売後において、肝炎ウイルスの再活性化が 1 例認められており、B 型肝炎の再燃で死に至った症例であった（2015 年 2 月時点）。

**2) 結核**

PCYC-1115-CA 試験の本剤群において、結核は有害事象として 0.7%（1/135 例）報告された。

MCL3001 試験の本剤群においては、有害事象として 0.7%（1/139 例）報告され、Grade 3 以上であった。

その他の臨床試験及び海外の製造販売後において結核は 1 例認められ、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染を合併した結核の再燃であり、転帰は不明であった（2015 年 2 月時点）。

	<p>3) 帯状疱疹ウイルスの再活性化</p> <p>PCYC-1112-CA 試験の本剤群において、帯状疱疹は有害事象として 4.1% (8/195 例) 報告された。国内第 I 相試験併合解析において、帯状疱疹は 6.3% (1/16 例) で報告された。</p> <p>なお、これらの症例のうち、本剤投与前に帯状疱疹の既往が認められたのは PCYC-1112-CA 試験では 2 例及び国内第 I 相試験 (JPN-101 試験) では 1 例であった。</p> <p>MCL3002 試験において帯状疱疹は有害事象として本剤群 5.8% (15/259 例) , 対照群 10.8% (28/260 例) で報告され、そのうち Grade 3 以上は本剤群 0.8% (2/259 例) , 対照群 3.8% (10/260 例) であった。</p> <p>GVH3001 試験において、帯状疱疹は有害事象として 5.3% (1/19 例) 報告された。</p> <p>1127 試験のイブルチニブを投与された被験者の併合解析において、帯状疱疹は 7.5% (8/106 例) 報告された。</p> <p>1118E 試験において、帯状疱疹は 4.8% (3/63 例) 報告された。</p> <p>その他の臨床試験及び海外の製造販売後において、帯状疱疹の再活性化が 29 例に認められ、そのうち 20 例が重篤であった (2015 年 2 月時点) 。</p> <p>4) 進行性多巣性白質脳症 (以下、PML)</p> <p>臨床試験及び海外の製造販売後において本剤との関連が否定できない PML が 6 例認められており、6 例中 4 例は死に至った症例であった (2015 年 2 月時点) 。</p> <p>主要な臨床試験の結果、感染症及び Grade 3 以上の感染症の発現割合は高く、いずれも本剤群が対照群よりも高かった。また、臨床試験及び製造販売後において本剤との関連が否定できない肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹、PML や潜伏感染の再活性化が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul>
	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>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、特定使用成績調査にて、収集されたデータから、感染症の発現状況を把握する。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに感染症に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。



## 不整脈

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、不整脈は有害事象として本剤群 15.8% (52/330 例)，対照群 5.3% (17/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 5.2% (17/330 例)，対照群 1.2% (4/323 例) であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、不整脈は 6.3% (1/16 例) で報告された。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、18.0% (20/111 例) 報告され、Grade 3 以上は 8.1% (9/111 例) であった。

MCL2002 試験において、12.5% (2/16 例) 報告され、Grade 3 以上は 6.3% (1/16 例) であった。

MCL3001 試験の本剤群において、9.4% (13/139 例) 報告され、Grade 3 以上は 5.8% (8/139 例) であった。

MCL3002 試験において、本剤群 27.8% (72/259 例)，対照群 20.4% (53/260 例) で報告され、Grade 3 以上は本剤群が 10.8% (28/259 例)，対照群 6.5% (17/260 例) であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において、不整脈は報告されていない。

PCYC-1129-CA 試験において、不整脈は有害事象として 21.4% (9/42 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 9.5% (4/42 例) であった。

PCYC-1146-IM 試験において、不整脈は有害事象として 11.1% (2/18 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 5.6% (1/18 例) であった。

WM 及び LPL：

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、不整脈は Ibr+R 群（75 例）の 29.3% (22 例)，Pbo+R 群（75 例）の 10.7% (8 例) に認められ、Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群 17.3% (13 例)，Pbo+R 群 2.7% (2 例) であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ（単剤療法）において、不整脈はイブルチニブを投与された被験者（31 例）の 12.9% (4 例) に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 6.5% (2 例) であった。

WAL2002 試験（併用療法）において、不整脈はイブルチニブを投与された被験者（16 例）の 31.3% (5 例) に認められ、Grade 3 以上の事象の報告はなかった。

1118E 試験（単剤療法）において、不整脈はイブルチニブを投与された被験者（63 例）の 15.9% (10 例) に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 4.8% (3 例) であった。

	<p>主要な臨床試験の結果、不整脈の発現割合は CLL/SLL 及び WM 患者において本剤群が対照群よりも高く、Grade 3 及び重篤とされた不整脈も本剤群が対照群より高かった。MCL 患者、cGVHD 患者においても、本剤との関連が否定できない不整脈が認められている。臨床試験及び製造販売後において本剤との関連が否定できない心房細動や心房粗動、心室性頻脈性不整脈等が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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、特定使用成績調査にて、収集されたデータから、不整脈の発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに不整脈に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。</p>

## 過敏症

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、過敏症は有害事象として本剤群 7.9% (26/330 例)，対照群 11.1% (36/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 0.9% (3/330 例)，対照群 1.9% (6/323 例) であった。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、過敏症は 3.6% (4/111 例) 報告された。

MCL3001 試験の本剤群において過敏症は有害事象として 2.9% (4/139 例) 報告された。

MCL3002 試験において過敏症は有害事象として本剤群 13.1% (34/259 例)，対照群 15.8% (41/260 例) で報告され，Grade 3 以上は本剤群 5.0% (13/259 例)，対照群 1.9% (5/260 例) であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において、過敏症は有害事象として 10.5% (2/19 例) 報告され，Grade 3 以上の発現状況は 5.3% (1/19 例) であった。

PCYC-1129-CA 試験において、過敏症は有害事象として 9.5% (4/42 例) 報告された。

PCYC-1146-IM 試験において、過敏症は有害事象として 5.6% (1/18 例) 報告された。

WM 及び LPL：

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、過敏症は Ibr+R 群（75 例）の 1.3%（1 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められ，Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群の 1.3%（1 例），Pbo+R 群では認められなかった。

1127 試験の非盲検サブスタディ（単剤療法），WAL2002 試験（併用療法），1118E 試験（単剤療法）において、過敏症は認められなかった。

主要な臨床試験の結果，CLL/SLL 患者における過敏症の発現割合は対照群が本剤群よりも高く，Grade 3 及び重篤とされた過敏症は本剤群では，Grade 3 以上の症例が 3 例，重篤症例が 1 例であった。しかしながら，上記以外のその他の臨床試験及び製造販売後（2015 年 6 月時点）において本剤との関連性が否定できない十数例の過敏症の報告があり，死亡に至った症例が 3 例（循環虚脱 2 例，アナフィラキシーショック 1 例）含まれていることから，重要な特定されたリスクに設定した。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <hr/> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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，特定使用成績調査にて，収集されたデータから，過敏症の発現状況を把握する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「禁忌」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに過敏症に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の投与にあたり，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするために，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。</p>
--	---

## 腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、腫瘍崩壊症候群は有害事象として本剤群 0.6% (2/330 例)，対照群 0.3% (1/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 0.3% (1/330 例)，対照群 0.3% (1/323 例) であった。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験及び MCL2002 試験のいずれにおいても、腫瘍崩壊症候群は有害事象として認められなかったが、MCL3001 試験において Grade 3 以上の発現状況は本剤群 0.7% (1/139 例)，対照群 2.2% (3/139 例) であった。

MCL3002 試験において腫瘍崩壊症候群は有害事象として本剤群 1.2% (3/259 例)，対照群 2.3% (6/260 例) で報告された。

cGVHD：

GVH3001 試験，PCYC-1129-CA 試験及び PCYC-1146-IM 試験において、腫瘍崩壊症候群は報告されていない。

WM 及び LPL：

1127 試験，WAL2002 試験，1118E 試験において、腫瘍崩壊症候群は報告されていない。

データカットオフ時点（2014 年 8 月）までに重篤な腫瘍崩壊症候群が、単剤療法の臨床試験 1,730 例中 4 例，海外の製造販売後に本剤を投与された 11,218 例中 7 例の合計 11 例報告されている。臨床試験及び製造販売後いずれも腫瘍崩壊症候群の報告はまれであり，データカットオフ時点までに報告された 11 例について死亡症例は認められなかった。データカットオフ時点までに報告された 11 例には，腫瘍崩壊症候群の危険因子を有している症例も含まれている。

臨床試験及び製造販売後のいずれにおいても本剤との関連が否定できない重篤な症例が数例報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 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として、以下を実施する。

1. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

特定使用成績調査にて、収集されたデータから、腫瘍崩壊症候群の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに腫瘍崩壊症候群に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。

## 眼障害

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、眼障害は有害事象として本剤群 53.9%（178/330 例）、対照群 22.3%（72/323 例）で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群で 2.4%（8/330 例）、対照群 1.2%（4/323 例）であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、眼障害は 18.8%（3/16 例）で報告された。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、眼障害は有害事象として 23.4%（26/111 例）報告された。

MCL2002 試験において、眼障害は有害事象として 18.8%（3/16 例）報告され、Grade 3 以上は 6.3%（1/16 例）であった。

MCL3001 試験の本剤群において、眼障害は有害事象として 21.6%（30/139 例）報告され、そのうち Grade 3 以上は 1.4%（2/139 例）であった。

MCL3002 試験において、眼障害は有害事象として本剤群 27.8%（72/259 例）、対照群 23.1%（60/260 例）で報告され、そのうち Grade 3 以上は本剤群 4.2%（11/259 例）、対照群 6.2%（16/260 例）であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において、眼障害は有害事象として 36.8%（7/19 例）報告され、Grade 3 以上の発現状況は 5.3%（1/19 例）であった。

PCYC-1129-CA 試験において、眼障害は有害事象として 26.2%（11/42 例）報告され、Grade 3 以上の発現状況は 4.8%（2/42 例）であった。

PCYC-1146-IM 試験において、眼障害は有害事象として 11.1%（2/18 例）報告された。

**WM 及び LPL :**

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、眼障害は Ibr+R 群（75 例）の 44.0%（33 例）， Pbo+R 群（75 例）の 25.3%（19 例）に認められ， Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群 5.3%（4 例）， Pbo+R 群の 2.7%（2 例）であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ（単剤療法）において、眼障害はイブルチニブを投与された被験者（31 例）の 35.5%（11 例）に認められ， Grade 3 以上の眼障害は認められなかった。

WAL2002 試験（併用療法）において、眼障害はイブルチニブを投与された被験者（16 例）の 18.8%（3 例）に認められ， Grade 3 以上の眼障害は認められなかった。

1118E 試験（単剤療法）において、眼障害はイブルチニブを投与された被験者（63 例）の 19.0%（12 例）に認められ， Grade 3 以上の発現状況は 1.6%（1 例）であった。

主要な臨床試験の結果，眼障害の発現割合は CLL/SLL 及び WM 患者において本剤群が対照群よりも高かった。本剤群に重篤な症例は認められていないものの，眼障害は網膜血管障害，眼底出血及び硝子体出血など発見が遅れることで失明につながるおそれがある。臨床試験時には，本剤投与前及び投与中の眼科的検査によるモニタリング及び異常が認められた際の眼科受診などの安全対策を設定し管理されており，重要なリスクであると考えられることから，重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 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として，以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

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，特定使用成績調査にて，収集されたデータから，眼障害の発現状況を把握する。



リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに眼障害に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。

## 肝不全，肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において，肝障害関連事象（以下，肝機能障害）は有害事象として本剤群 8.5%（28/330 例），対照群 3.1%（10/323 例）で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 1.5%（5/330 例），対照群 0.3%（1/323 例）であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において，肝機能障害は血中ビリルビン増加として 12.5%（2/16 例）で報告された。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において，肝機能障害は有害事象として 2.7%（3/111 例）報告された。

MCL3001 試験の本剤群において，肝機能障害は有害事象として 4.3%（6/139 例）報告され，そのうち Grade 3 以上は 0.7%（1/139 例）であった。

MCL3002 試験において，肝機能障害は有害事象として本剤群 5.0%（13/259 例），対照群 4.2%（11/260 例）で報告され，そのうち Grade 3 以上は本剤群 2.3%（6/259 例），対照群 1.2%（3/260 例）であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において，肝機能障害は有害事象として 10.5%（2/19 例）報告され，Grade 3 以上の発現状況は 10.5%（2/19 例）であった。

PCYC-1129-CA 試験において，肝機能障害は有害事象として 9.5%（4/42 例）報告された。

PCYC-1146-IM 試験において，肝機能障害は報告されていない。

**WM 及び LPL :**

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、肝機能障害は Ibr+R 群（75 例）の 5.3%（4 例）、Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群 4.0%（3 例）、Pbo+R 群 1.3%（1 例）であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ（単剤療法）において、肝機能障害はイブルチニブを投与された被験者（31 例）の 9.7%（3 例）に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 3.2%（1 例）であった。

WAL2002 試験（併用療法）において、肝機能障害はイブルチニブを投与された被験者（16 例）の 1 例（6.3%）に認められ、Grade 3 以上の肝機能障害はなかった。

1118E 試験（単剤療法）において、肝機能障害はイブルチニブを投与された被験者（63 例）の 1.6%（1 例）に認められ、Grade 3 の事象であった。

主要な臨床試験の結果、肝機能障害の発現割合は CLL/SLL 及び WM 患者において本剤群が対照群よりも高かった。また、その他の臨床試験及び製造販売後において本剤との関連が否定できない肝不全等の重篤な肝機能障害が報告されており、死亡例も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- ・ 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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

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、特定使用成績調査にて、収集されたデータから、肝不全、肝機能障害の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに肝不全、肝機能障害に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。

## 間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、間質性肺疾患を含む肺関連事象は有害事象として本剤群 0.9% (3/330 例)、対照群 0.6% (2/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 0.3% (1/330 例)、対照群 0.3% (1/323 例) であった。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、間質性肺疾患を含む肺関連事象は有害事象として 1.8% (2/111 例) 報告された。

MCL2002 試験では間質性肺疾患が 1 例報告された。

MCL3001 試験の本剤群においては、間質性肺疾患を含む肺関連事象は有害事象として 1.4% (2/139 例) で報告された。

MCL3002 試験において、間質性肺疾患は有害事象として本剤群 6.2% (16/259 例)、対照群 3.5% (9/260 例) で報告され、そのうち Grade 3 以上は本剤群 1.9% (5/259 例)、対照群 1.4% (4/260 例) であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において、間質性肺疾患を含む肺関連事象は有害事象として 10.5% (2/19 例) 報告され、Grade 3 以上の発現状況は 5.3% (1/19 例) であった。

PCYC-1129-CA 試験において、間質性肺疾患を含む肺関連事象は有害事象として 2.4% (1/42 例) 報告された。

PCYC-1146-IM 試験において、間質性肺疾患を含む肺関連事象は報告されていない。

WM 及び LPL：

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、間質性肺疾患に該当する事象は Ibr+R 群（75 例）の 4.0%（3 例）、Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められ、Grade 3 以上の事象の報告はなかった。

1118E 試験（単剤療法）において、間質性肺疾患に該当する事象はイブルチニブを投与された被験者（63 例）の 3.2%（2 例）に認められ、Grade 3 以上の事象の報告はなかった。

1127 試験の非盲検サブスタディ（単剤療法）、WAL2002 試験（併用療法）において、間質性肺疾患に該当する事象の報告はなかった。

その他の臨床試験及び海外製造販売後において、数十例の間質性肺疾患を含む肺関連事象の報告があり本剤との関連性が否定できない死亡に至った症例が数例含まれている（2015 年 9 月時点）。

	<p>主要な臨床試験の結果、間質性肺疾患の発現割合は本剤群と対照群で大きな差は認められなかった。しかしながら、臨床試験及び製造販売後において、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患を含む肺関連事象が報告されていることから、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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、特定使用成績調査にて、収集されたデータから、間質性肺疾患の発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに間質性肺疾患に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。</p>

## 二次性悪性腫瘍

重要な特定されたリスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、二次性悪性腫瘍は有害事象として本剤群 15.8% (52/330 例)， 対照群 3.7% (12/323 例) で報告された。Grade 3 以上の発現状況は本剤群 6.1% (20/330 例)， 対照群 0.9% (3/323 例) であった。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、二次性悪性腫瘍は有害事象として 4.5% (5/111 例) 報告され、Grade 3 以上は 1.8% (2/111 例) であった。

MCL3001 試験の本剤群において、二次性悪性腫瘍は有害事象として 3.6% (5/139 例) 報告され、全て Grade 3 以上であった。

MCL3002 試験において、二次性悪性腫瘍は有害事象として本剤群 20.8% (54/259 例)， 対照群 18.8% (49/260 例) で報告された。

cGVHD：

GVH3001 試験において、二次性悪性腫瘍は有害事象として 5.3% (1/19 例) 報告された。

PCYC-1129-CA 試験において、二次性悪性腫瘍は有害事象として 7.1% (3/42 例) 報告され、Grade 3 以上は 4.8% (2/42 例) であった。

PCYC-1146-IM 試験において、二次性悪性腫瘍は報告されていない。

WM 及び LPL：

1127 試験のランダム化パート (併用療法) において、二次性悪性腫瘍は Ibr+R 群 (75 例) の 16.0% (12 例)， Pbo+R 群 (75 例) の 9.3% (7 例) に認められた。Grade 3 以上の発現状況は Ibr+R 群 4.0% (3 例)， Pbo+R 群 5.3% (4 例) であった。

1127 試験の非盲検サブスタディ (単剤療法) において、二次性悪性腫瘍はイブルチニブを投与された被験者 (31 例) の 9.7% (3 例) に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 6.5% (2 例) であった。

1118E 試験 (単剤療法) において、二次性悪性腫瘍はイブルチニブを投与された被験者 (63 例) の 14.3% (9 例) に認められ、Grade 3 以上の発現状況は 3.2% (2 例) であった。

WAL2002 試験 (併用療法) において、二次性悪性腫瘍の報告はなかった。

海外の主要なランダム化第Ⅲ相比較試験（CLL/SLL 患者を対象とした PCYC-1112-CA 試験，PCYC-1115-CA 試験，再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象としたベンダムスチン及びリツキシマブ併用 PCI-32765/CLL3001 試験，及び MCL3001 試験）の併合解析により対照群 2.8%（21/749 例）と比較して，本剤群において，基底細胞癌および扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌の発生割合が 6.1%（46/756 例）と高かった。この傾向は，投与薬剤曝露時間で補正した解析においても同様に本剤群において，非黒色腫皮膚癌の発生割合が高かった。一方，皮膚癌以外の悪性腫瘍及び悪性黒色腫については，対照群で 2.7%（20/749 例），0.3%（2/749 例），本剤群で 2.6%（20/756 例），0.1%（1/756 例）と発生割合に差は見られなかったものの，その他の臨床試験及び製造販売後において，本剤との関連性が否定できない重篤又は死亡に至る症例が報告されていることから，二次性悪性腫瘍を重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・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として，以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

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，特定使用成績調査にて，収集されたデータから，二次性悪性腫瘍の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として，電子添文の「その他の副作用」の項に二次性悪性腫瘍に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤の投与にあたり，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするために，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。



## CYP3A 阻害剤との薬物相互作用

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は主に CYP3A で代謝されるため、CYP3A 阻害剤との併用により、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。

本剤の薬物動態に対するケトコナゾールの潜在的影響を評価する海外第 I 相臨床試験（PCI-32765CLL1002 試験）において、ケトコナゾール併用下で本剤の代謝が阻害され、健康成人の本剤の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 29 倍及び 24 倍増加した。

PCYC-1112-CA 試験と PCYC-1102-CA 試験の海外 2 試験併合解析にて CYP3A 阻害剤を併用した 115 例の 84.3%（97 例）、併用しなかった 131 例の 58.8%（77 例）に感染症が発現し、Grade 3 又は 4 の感染症の発現割合は、併用した部分集団で 35.7%、併用しなかった部分集団で 12.2%であった。感染症以外の有害事象で CYP3A 阻害剤の使用有無により発現割合に 5%以上差がみられた有害事象は、好中球減少症（併用：19.1%、併用なし：13.0%）及び心房細動（併用：6.1%、併用なし：1.5%）であった。

GVH3001 試験において、中程度の CYP3A 阻害作用を有するフルコナゾールを併用した cGVHD 被験者 8 例の本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用被験者 7 例のそれぞれ 2.47 倍及び 2.97 倍高かった。また、強力な CYP3A 阻害剤（ボリコナゾール）を併用した cGVHD 被験者 4 例の本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用被験者のそれぞれ 1.57 倍及び 1.39 倍高かった。

PCYC-1129-CA 試験において、フルコナゾールを併用した cGVHD 被験者 12 例の本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用被験者 17 例のそれぞれ 1.7 倍及び 2.0 倍高かった。また、強力な CYP3A 阻害剤（ボサコナゾール：4 例及びボリコナゾール：5 例）を併用した cGVHD 被験者の本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、中程度以上の CYP3A 阻害剤非併用被験者のそれぞれ 2.1 倍及び 2.8 倍高かった。

以上より、CYP3A 阻害剤との併用時には本剤の曝露量が増加し、有害事象の発現に十分注意する必要があることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

	<p><b>【選択理由】</b>  収集された症例データから薬物間相互作用に関連する可能性のある副作用の発現状況を把握する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「用法及び用量に関する注意」、「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドに薬物間相互作用に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>  本剤投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。</p>
--	---

## 肝機能障害患者への使用

重要な特定されたリスクとした理由：

肝機能障害患者を対象とした PCI-32765 CLL1006 試験において、本剤の薬物動態の検討で得られたデータから、軽度（Child-Pugh 分類 A）6 例、中等度（Child-Pugh 分類 B）10 例及び重度（Child-Pugh 分類 C）8 例の肝機能障害患者に本剤 140mg を単回経口投与したときの  $AUC_{last}$  の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して 2.7, 8.2 及び 9.8 倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合形イブルチニブの  $AUC_{last}$  はそれぞれ 4.1, 9.8 及び 13 倍増加すると推定され、中等度、重度の肝機能障害患者においては海外の再発性 B 細胞腫瘍患者対象とした第 I 相試験（PCYC-04753 試験）等において本剤の有効性及び安全性が検討された非結合形の AUC（平均値）を超えていた。PCYC-1102-CA 試験及び PCYC-1112-CA 試験の併合データでは、ベースラインで肝機能検査異常が認められた部分集団の方が、認められなかった部分集団に比べ、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みられた。PCYC-1112-CA 試験の肝機能検査異常を有する患者 51 例に発現した Grade 3 以上の有害事象は 32 例であった。

以上のとおり、重度及び中等度の肝機能障害患者の曝露量は、本剤の安全性及び有効性が確認された AUC（平均値）を超えており、有害事象の発現割合が高い傾向がみられたことから、禁忌とすることとした。軽度の肝機能障害を有する患者に対しては本剤を減量し、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があることから、肝機能障害患者への投与について重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

### 【選択理由】

収集された症例データから肝機能障害患者への使用に関連する副作用の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

本剤投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。

## 重要な潜在的リスク

### 白血球症

重要な潜在的リスクとした理由：

白血球症とは、白血球の増加により、微小血管内で白血球が凝集・停滞することにより、脳、肺等への臓器障害を来す過度の白血球増加症である。

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、本剤群、対照群のいずれにも白血球症は認められなかったものの、PCYC-1102-CA 試験で本剤 420mg/日の投与を受けた再発又は難治性 CLL/SLL 患者で、2.0%（1/51 例）で報告された。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、白血球症は認められなかった。

MCL：

MCL3002 試験、MCL3001 試験、PCYC-1104-CA 試験及び MCL2002 試験いずれにおいても白血球症は認められなかった。

cGVHD：

GVH3001 試験、PCYC-1129-CA 試験及び PCYC-1146-IM 試験において、白血球症は認められていない。

WM 及び LPL：

1127 試験、WAL2002 試験、1118E 試験において、白血球症は報告されていない。

上記の主要な臨床試験以外のその他の臨床試験及び海外製造販売後において、7 例の白血球症が報告されている（2016 年 6 月時点）。

主要な臨床試験での発現割合は低いが、Grade 4 かつ重篤な白血球症が報告されている。また、その他の臨床試験及び製造販売後において本剤との関連が否定できない重篤な白血球症が報告されており、死亡例も含まれている。しかしながら、本剤との関連性が明確でないことから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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として、以下を実施する。

1. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

	<p><b>【選択理由】</b>          特定使用成績調査にて、収集されたデータから、白血球症の発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに白血球症に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>          本剤の投与にあたり、重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し、副作用等の被害を最小限にするために、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。</p>

## 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

重要な潜在的リスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、皮膚粘膜眼症候群（以下、SJS）は有害事象として本剤群、対照群のいずれにおいても認められず、PCYC-1102-CA 試験及び PCYC-04753 試験の併合解析結果においても SJS は認められていない。

国内第Ⅰ相試験併合解析においても、SJS は認められなかった。

MCL：

MCL3002 試験、MCL3001 試験、PCYC-1104-CA 試験及び MCL2002 試験において、SJS は有害事象として認められなかった。

cGVHD：

GVH3001 試験、PCYC-1129-CA 試験及び PCYC-1146-IM 試験において、SJS は報告されていない。

WM 及び LPL：

1127 試験、WAL2002 試験、1118E 試験において、SJS は報告されていない。

上記の主要な臨床試験以外の臨床試験及び製造販売後において、4 例の SJS が報告されている（2016 年 6 月時点）。4 例中 3 例は自発報告であり、残り 1 例は臨床試験からの報告であった。自発報告のうち 1 例は本剤との関連性は「Possible」とされたが医学的に評価するには情報が不足していた。本剤との関連性が報告されなかった 1 例は薬物過敏症の既往があった。自発報告の残り 1 例及び臨床試験からの 1 例は、本剤との関連性ありと判断されたが、いずれも本剤投与中止後に皮膚粘膜症状の増悪を認めていること、また、2 例とも多岐にわたる併用薬があることから、現時点においては、本剤との関連性は明確ではないと判断した。

以上より、発現例数及び評価例数も限られていることから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・ 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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

	<p><b>【選択理由】</b>  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，特定使用成績調査にて，収集されたデータから，SJSに関連する可能性のある事象の発現状況を把握する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに SJS に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>  本剤の投与にあたり，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするために，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し情報提供を行う。</p>
--	---



## 心不全

重要な潜在的リスクとした理由：

CLL/SLL：

海外第Ⅲ相試験併合解析において、心不全は有害事象として本剤群 2.4% (8/330 例)、対照群 1.2% (4/323 例) に認められ、Grade3 以上の発現状況は本剤群 1.8% (6/330 例)、対照群 0.6% (2/323 例) であった。

国内第Ⅰ相試験併合解析において、心不全は認められなかった。

MCL：

PCYC-1104-CA 試験において、心不全は有害事象として 1.8% (2/111 例) 報告され、そのうち Grade3 以上の発現状況も同様に 1.8% (2/111 例) であった。

MCL2002 試験において、心不全は認められなかった。

MCL3001 試験の本剤群において、2.9% (4/139 例) の心不全が報告され、そのうち Grade3 以上の発現状況は 1.4% (2/139 例) であった。

MCL3002 試験において、心不全は有害事象として本剤群 3.1% (8/259 例)、対照群 3.1% (8/260 例) で報告された。そのうち Grade3 以上の発現状況は本剤群 1.5% (4/259 例)、対照群 1.5% (4/260 例) であった。

cGVHD：

GVH3001 試験において、心不全は有害事象として 5.3% (1/19 例) 報告され、そのうち Grade3 以上の発現状況も同様に 5.3% (1/19 例) であった。

PCYC-1129-CA 試験、PCYC-1146-IM 試験において、心不全は認められなかった。

WM 及び LPL：

1127 試験のランダム化パート（併用療法）において、心不全は有害事象として Ibr+R 群で 4.0% (3/75 例) 報告され、そのうち Grade3 以上の発現状況も同様に 4.0% (3/75 例) であった。対照群である Pbo+R 群で心不全は認められなかった。

WAL2002 試験、1118E 試験において、心不全は認められなかった。

上記の主要な臨床試験以外、製造販売後において、国内において 10 例の重篤な心不全が報告されている（2022 年 11 月時点）。いずれの症例も現時点においては本剤との関連性は明確ではないが、致死転帰に至る可能性がある事象であり、今後更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 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として、以下を実施する。
  1. 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）
  2. WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査

**【選択理由】**

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及び特定使用成績調査で収集されたデータから、心不全の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動： なし。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

**【選択理由】**

現時点で入手している症例からは、心不全と本剤との関連性を支持する十分な情報が集積されていないため、電子添文への記載は不要と判断した。

重要な不足情報

該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 出血，骨髄抑制，感染症，不整脈，過敏症，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，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），心不全</p> <p><b>【目的】</b> 慢性移植片対宿主病を対象に，イムブルピカ®カプセル 140 mg の長期使用実態下での安全性及び有効性を検討する。</p> <p><b>【当該調査計画】</b> データベース：<u>日本造血・免疫細胞療学会及び日本造血細胞移植データセンターが構築する GVHD レジストリ（TRUMP-GVHD）</u> データ期間：<u>2021 年 9 月 27 日（cGVHD 承認取得日）より 5 年（予定）</u> 調査予定症例数：<u>125 例（うち，少なくとも小児 12 例*を組み入れる）</u> <u>*本調査では 15 歳未満の症例を全て小児として集計する</u> 実施方法：<u>TRUMP-GVHD に蓄積されるデータのうち，本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。</u> 調査のデザイン：<u>単群の前向きコホート研究</u> 対象集団：<u>cGVHD の治療にイムブルピカ®カプセル 140 mg を投与された患者</u> 観察期間：<u>本剤投与開始日より 52 週</u></p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> <u>承認申請時に用いた臨床試験において，cGVHD における本剤の日本人症例数が極めて限られていたことから，cGVHD 日本人症例における本剤の安全性及び有効性について検討することを目的に TRUMP-GVHD を用いて本調査を実施する。ステロイド依存性・抵抗性の cGVHD 患者を対象とした第 Ib/II 相試験（PCYC-1129 試験）（N=42）において，重要な特定されたりスクのうち Grade3 以上の発現割合が最も少なかった貧血 2.4%（1/42 例）を参照し，同程度の発現頻度の事象を 95% の確率で少なくとも 1 例を検出するために，調査予定症例数を cGVHD 患者 125 例と設定する。本調査において，調査予定症例数 125 例で同様の</u></p>

発現割合（2.4%）の事象の95%信頼区間幅が±5%以内となる推定精度を担保している。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時に定期的に安全性情報の検討を行い、再審査申請時に包括的な検討を行う。

**【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

- ・重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，重要な不足情報に関する収集情報を検討し，安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含め，本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。

**WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査**

**【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），心不全

**【目的】**

WM/LPL の患者を対象に，製造販売後の使用実態下におけるイムブルピカ®カプセル 140 mg の安全性等を検討する。

**【実施計画】**

調査実施期間：2023 年 2 月～2028 年 1 月（5 年）

登録期間：2023 年 2 月～2025 年 1 月（2 年）

目標症例数：82 例

実施方法：中央登録方式

観察期間：投与開始日より 52 週間

**【実施計画の根拠】**

臨床試験において，日本人症例が限られていることから，使用実態下における安全性等について検討するために，特定使用成績調査を実施する。

本調査で設定した安全性検討事項のうち，1127 試験（ランダム化パート）の本剤+リツキシマブ併用群（以下，Ibr+R 群）において，症例設計根拠には「間質性肺疾患」4.0%

（3/75 例）の発現割合を用いる。発現割合が 4.0%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 例以上検出可能な症例数として，75 例が必要と算出される。登録症例から安全性解析対象症例の脱落例を考慮して，82 例を目標症例数とした。

本調査で設定した安全性検討事項は、WM 患者を対象とした臨床試験において投与開始から 52 週までの期間に大半の事象が発現していることから、使用実態下において安全性検討事項の発現状況を確認するための観察期間を 52 週間と設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・安全性定期報告書提出時，最終報告書提出時に安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・再審査申請時。再審査期間の安全性情報について包括的に検討を行うため。

**【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に，必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし



#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 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），心不全</p> <p><b>【目的】</b> 医療従事者に対して，本剤の安全性の包括的な情報及び本剤投与前，投与中に注意すべき事項について情報提供を行い，本剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li><li>・企業ホームページに掲載する。</li></ul> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 販売開始後は安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点，再審査申請時において，資材配付状況と副作用発現状況の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

## 5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成 予定日
再発又は難治性 CLL/SLL を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始日より 6 ヶ月後	終了	作成済み (2017 年 1 月 提出)
特定使用成績調査 (再発 又は難治性 CLL/SLL)	全例 (登録期間は販 売開始より 3 年 5 ヶ 月)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・販売開始よ り 1 年 1 ヶ月 後 (中間解析  of 実施)</li> <li>・販売開始よ り 2 年 6 ヶ月 後 (中間解析  of 実施)</li> <li>・販売開始よ り 3 年 6 ヶ月 後 (最終解析  of 実施)</li> <li>・安全性定期 報告時</li> <li>・再審査申請 時</li> </ul>	終了	最終報告書作 成済み (2022 年 3 月提出)

特定使用成績調査（再発又は難治性 MCL）	全例（登録期間は再発又は難治性 MCL に対する承認取得日より 1 年）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・再発又は難治性 MCL に対する承認取得日より 1 年 6 ヶ月後（中間解析の実施）</li> <li>・再発又は難治性 MCL に対する承認取得日より 3 年 6 ヶ月後（最終解析の実施）</li> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	終了	最終報告書作成済み（2022 年 4 月提出）
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）	125 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>安全性定期報告書提出時</u></li> <li>・<u>最終報告書作成時</u></li> <li>・<u>再審査申請時</u></li> </ul>	検討中	<u>最終報告書作成時（2027 年 2 月予定）</u>
市販直後調査（cGVHD）	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>効能追加承認取得日から 6 ヶ月後</li> </ul>	終了	作成済み（2022 年 5 月提出）
WM 及び LPL 患者を対象とした特定使用成績調査	82 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・最終報告書作成時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	実施中	最終報告書作成時（2029 年 2 月予定）

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（再発 又は難治性 CLL/SLL）	全例（登録期間は販 売開始より3年5ヵ 月）	・販売開始よ り3年6ヵ月 後（最終解析 の実施） ・安全性定期 報告時 ・再審査申請 時	終了	最終報告書作 成済み（2022 年3月提出）
特定使用成績調査（再発 又は難治性 MCL）	全例（登録期間は再 発又は難治性 MCL に 対する承認取得日よ り1年）	・再発又は難 治性 MCL に 対する承認取 得日より3年 6ヵ月後（最 終解析の実 施） ・安全性定期 報告時 ・再審査申請 時	終了	最終報告書作 成済み（2022 年4月提出）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
再発又は難治性 CLL/SLL 患者 を対象とした市販直後調査	販売開始日より 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使 用ガイド）による情報提供	安全性定期報告時，調査・試験 結果が得られた各時点，再審査 申請時	実施中
市販直後調査による情報提供 （cGVHD）	効能追加承認取得日から 6 ヶ月 後	終了