

イムブルビカ® 適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤
(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

薬価基準収載


イムブルビカ® カプセル**140mg**

IMBRUVICA® Capsules 140mg

イブルチニブカプセル

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

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。

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、セリチニブを投与中の患者 [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]

ヤンセンファーマ株式会社

作成年月: 2026年3月
版 番 号: 第12版

Johnson & Johnson

 **pharmacyclics®**
An AbbVie Company

イムブルビカ®はPharmacyclics社との共同開発です。
ヤンセンファーマ株式会社はイムブルビカ®の製造販売元で、本資料の編集責任者です。

イムブルピカ[®]に関する注意事項

本剤投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討のうえ、本剤の投与の可否を判断してください。



*開発段階で得られた情報及び海外の市販後の情報から、医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを選び、「注意を要する副作用とその対策」に発現状況、予防・観察、処置を記載しました。

具体的には、臨床試験において発現率が高く重要と考えられる副作用及び本剤の薬理作用、治療環境から発現が予想される副作用で、定期的な観察や適切な対処が必要な副作用を選択しています。

CONTENTS

| | |
|---|-----------|
| 1. 適正使用に関する注意事項のまとめ | 6 |
| 1) 適切な患者の選択 | 6 |
| ①投与対象患者の確認(必須) | 6 |
| ②適正使用基準の確認(参考) | 7 |
| 2) 事前説明と同意の取得 | 9 |
| 3) 治療期間中の注意事項 | 9 |
| (参考)cGVHDの症状が改善した場合の本剤の投与中断について | 10 |
| 4) 血中濃度に関する注意事項 | 10 |
| 2. 投与に際して | 11 |
| 1) 効能又は効果 | 11 |
| 2) 用法及び用量 | 11 |
| 3) 治療スケジュールと投与に関する注意事項 | 12 |
| 治療開始前 治療開始前の注意事項 | 12 |
| 治療中 治療期間中の注意事項及び注意を要する副作用に対する検査・観察項目 | 22 |
| 副作用による用法及び用量の変更 | 25 |
| 投与期間中の副作用管理 | 25 |
| 3. 注意を要する副作用とその対策 | 26 |
| 安全対策 | |
| ・出血 | 26 |
| ・骨髄抑制 | 36 |
| ・感染症 | 42 |
| ・不整脈 | 47 |
| ・過敏症 | 51 |
| ・腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome) | 53 |
| ・眼障害 | 56 |
| ・肝不全、肝機能障害 | 59 |
| ・間質性肺疾患 | 62 |
| ・二次性悪性腫瘍 | 65 |
| ・CYP3A阻害剤との薬物相互作用 | 68 |
| ・肝機能障害患者への使用 | 71 |
| ・白血球症(白血球停滞、leukostasis) | 74 |
| ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) | 76 |
| ・心不全 | 77 |
| 4. その他の適正使用に関する情報(Q&A) | 79 |

CONTENTS

■ 主な臨床試験の対象と試験名一覧 (造血器腫瘍)

| 対象 | 試験名(相) | 単剤療法/ 併用療法(併用薬) |
|--|--|---|
| 再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者 | PCI-32765-JPN-101試験(国内臨床第I相試験)* ¹ | 単剤療法 |
| 再発又は難治性B細胞性腫瘍患者 | PCYC-04753試験(海外臨床第I相試験) | 単剤療法 |
| 未治療並びに再発又は難治性CLL/SLL患者* ² | PCYC-1102-CA試験(海外臨床第Ib/II相試験) | 単剤療法 |
| 再発又は難治性CLL/SLL患者 | PCYC-1112-CA試験(海外臨床第III相試験)* ³ | 単剤療法 |
| 未治療のCLL/SLL患者 | 54179060LEU1001試験(国内臨床第I相試験)* ⁴ | 単剤療法 |
| 未治療のCLL/SLL患者 | PCYC-1115-CA試験(海外臨床第III相試験)* ⁵ | 単剤療法 |
| 未治療のCLL/SLL患者 | 54179060CLL3011試験(海外臨床第III相試験) | 併用療法(ベネトクラクス)* ⁶ |
| 未治療のCLL/SLL患者 | M20-353試験(国内臨床第II相試験) | 併用療法(ベネトクラクス)* ⁷ |
| 再発又は難治性MCL患者 | PCI-32765MCL2002試験(国内臨床第II相試験) | 単剤療法 |
| 再発又は難治性MCL患者 | PCYC-1104-CA試験(海外臨床第II相試験)* ⁸ | 単剤療法 |
| 再発又は難治性MCL患者 | M20-075試験(国内臨床第II相試験) | 併用療法(ベネトクラクス) |
| 再発又は難治性MCL患者 | PCYC-1143-CA試験(国際共同臨床第III相試験)* ⁹ | 併用療法(ベネトクラクス) |
| リツキシマブ既治療の再発又は難治性MCL患者 | PCI-32765MCL3001試験(海外臨床第III相試験) | 単剤療法 |
| 未治療のMCL患者 | PCI-32765MCL3002試験(国際共同臨床第III相試験)* ¹⁰ | 併用療法(ベンダムスチン、 リツキシマブ) |
| 未治療並びに再発又は難治性WM患者 | 54179060WAL2002試験(国内臨床第II相試験)* ¹¹ | 併用療法(リツキシマブ) |
| 再発又は難治性WM患者 | PCYC-1118E試験(海外臨床第II相試験)* ¹² | 単剤療法 |
| ランダム化パート： 未治療並びに再発又は難治性WM患者 非盲検サブスタディ： リツキシマブを含む治療抵抗性WM患者 | PCYC-1127-CA試験(海外臨床第III相試験)* ¹³ | ランダム化パート： 併用療法(リツキシマブ) 非盲検サブスタディ： 単剤療法 |

*1 有害事象の発現状況の解析データは、データカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了した時点)の集計結果を用いた。

*2 有害事象の発現状況の解析データは、再発又は難治性かつ420mg/日投与例の結果のみを用いた。

*3 有害事象の発現状況の解析データは、2013年11月6日にカットオフした中間解析の結果を用いた。

*4 有害事象の発現状況の解析データは、データカットオフ時点(全被験者がサイクル7のDay1の有効性評価を完了した時点)の集計結果を用いた。

*5 有害事象の発現状況の解析データは、主要解析のデータカットオフ時点の結果を用いた。

*6 有害事象の発現状況の解析データは、2021年2月26日にカットオフした中間解析の結果を用いた。

*7 有害事象の発現状況の解析データは、2024年4月11日にカットオフした中間解析の結果を用いた。

*8 有害事象の発現状況の解析データは、2012年12月26日にカットオフした主要解析の結果を用いた。

*9 有害事象の発現状況の解析データは、2023年5月22日にデータカットオフした無作為化期の結果を用いた。

*10 有害事象の発現状況の解析データは、2021年6月30日にカットオフした解析の結果を用いた。

*11 有害事象の発現状況の解析データは、2021年8月24日にカットオフした解析の結果を用いた。

*12 有害事象の発現状況の解析データは、2014年2月28日にカットオフした解析の結果を用いた。

*13 有害事象の発現状況の解析データは、2019年12月18日にカットオフした最終解析の結果を用いた。

注) 有害事象の記述に関して、併用療法の旨の記載がない場合は、単剤療法の試験結果です。

■ 主な臨床試験の対象と試験名一覧 (造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病)

| 対象 | 試験名(相) |
|---|--|
| 12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者 | 54179060GVH3001試験(国内臨床第III相試験)* ¹ |
| 18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性のcGVHD患者 | PCYC-1129-CA試験(海外臨床第Ib/II相試験)* ² |
| 1~21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* ³ | PCYC-1146-IM試験(海外臨床第I/II相試験)* ⁴ |
| 12歳以上の未治療のcGVHD患者 | PCYC-1140-IM試験(海外臨床第III相試験)* ⁵ |

*1 有害事象の発現状況の解析データは、2020年1月21日にカットオフした主要解析の結果を用いた。

*2 有害事象の発現状況の解析データは、2017年9月15日にカットオフした最終解析の結果を用いた。

*3 2019年12月31日までに登録され本剤の投与を受けた12~21歳の患者のデータを用いた。

*4 有害事象の発現状況の解析データは、2020年3月30日にカットオフした中間解析の結果を用いた。

*5 データカットオフ時点(2020年3月30日)のデータを記載した。

■ 略語一覧

| 略語 | |
|-------|---|
| CLL | 慢性リンパ性白血病：chronic lymphocytic leukemia |
| SLL | 小リンパ球性リンパ腫：small lymphocytic lymphoma |
| MCL | マンテル細胞リンパ腫：mantle cell lymphoma |
| FL* | 濾胞性リンパ腫：follicular lymphoma |
| WM | 原発性マクログロブリン血症：Waldenstrom's Macroglobulinemia |
| LPL | リンパ形質細胞リンパ腫：lymphoplasmacytic lymphoma |
| cGVHD | 慢性移植片対宿主病：chronic graft versus host disease |

*イムブルピカ[®]の国内の適応症：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）

1

適正使用に関する注意事項のまとめ

イムブルピカ®カプセル140mg(以下、本剤)は、本剤の適正使用及び患者さんの安全確保の観点から対象患者の選択、適正使用基準及び治療期間中の注意事項を設定しました。

本剤の使用に際しては、**最新の電子添文及び適正使用ガイドを熟読し、十分な注意を払ってください。**

1) 適切な患者の選択

 は電子添文からの抜粋

① 投与対象患者の確認(必須)

本剤投与開始前に禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意の項を参照し、適正な患者を選択してください。

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、セリチニブを投与中の患者[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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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]

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。

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、マンテル細胞リンパ腫〉

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。

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^{注)}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。

②適正使用基準の確認(参考)

投与対象患者の確認にて選択された患者については、本剤の投与開始前に自覚症状の観察及び臨床検査を実施してください。本剤が投与された症例の参考情報として、各臨床試験における適格基準を以下に示します。

参考：CLLにおける適正使用基準

[国内臨床第I相試験(PCI-32765-JPN-101試験、54179060LEU1001試験)及び海外臨床第III相試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1115-CA試験)の基準]

| 検査項目 | | PCI-32765-JPN-101試験 | 54179060LEU1001試験*1 | PCYC-1112-CA試験 | PCYC-1115-CA試験*2 |
|---------|---------|----------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| 全身状態スコア | ECOG PS | 0又は1 | 0又は1 | 0又は1 | 0~2 |
| 骨髄機能 | 好中球数 | ≥750/μL (SLL患者は1,500/μL) | ≥1,000/μL | ≥750/μL | ≥1,000/μL |
| | 血小板数 | ≥30,000/μL (SLL患者は≥75,000/μL) | ≥50,000/μL | ≥30,000/μL | ≥50,000/μL |
| | ヘモグロビン量 | ≥8.0g/dL | 規定なし | 規定なし | 規定なし |
| 肝機能 | AST、ALT | 施設の正常値上限の2.5倍以内 | 施設の正常値上限の2.5倍未満 | 施設の正常値上限の2.5倍以内 | 施設の正常値上限の2.5倍未満 |
| | 総ビリルビン | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | 施設の正常値上限の1.5倍以内 |
| 腎機能 | クレアチニン値 | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | クレアチンクリアランス ≥30mL/分 | 施設の正常値上限の2倍以内 | クレアチンクリアランス ≥30mL/分 |
| 心疾患 | 心電図 | 正常 (治療を要する異常所見なし) | 正常 (治療を要する異常所見なし) | 正常 (治療を要する異常所見なし) | 正常 (治療を要する異常所見なし) |

*1 iwCLL基準¹⁾の治療開始基準を少なくとも1つ満たす[貧血(ヘモグロビン量<10g/dL)及び/又は血小板減少症(血小板数<100,000/mm³)の発現又は悪化で示される進行性骨髄機能不全の徴候・症状など]

*2 65歳以上70歳以下の患者の場合は①~④いずれか1つ以上を有する：①クレアチンクリアランス<70mL/分、②血小板数<100,000/μL又はヘモグロビン量<10g/dL、③臨床的に明らかな自己免疫性溶血性貧血又は免疫性血小板減少症を有する、④ECOG PS 1又は2

1) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008

参考：MCLにおける適正使用基準

[国内臨床第II相試験(PCI-32765MCL2002試験)、海外臨床第III相試験(PCI-32765MCL3001試験)及び国際共同臨床第III相試験(PCI-32765MCL3002試験)の基準]

| | | PCI-32765MCL2002試験 | PCI-32765MCL3001試験 | PCI-32765MCL3002試験 |
|---------|---------|-----------------------|---------------------------------------|--|
| 全身状態スコア | ECOG PS | 0又は1 | 0又は1 | 0又は1 |
| 骨髄機能 | 好中球数 | ≥750/μL | ≥1,000/μL | ≥1,000/μL |
| | 血小板数 | 輸血なしの場合 ≥50,000/μL | ≥75,000/μL (輸血なしの場合 ≥50,000/μL) | ≥100,000/μL (輸血なしの場合 ≥50,000/μL) |
| | ヘモグロビン量 | 規定なし | 輸血なしの場合≥8.0g/dL | 規定なし |
| 肝機能 | AST、ALT | 施設の正常値上限の3倍以内 | 施設の正常値上限の3倍以内 | 施設の正常値上限の3倍以内 |
| | 総ビリルビン | 規定なし | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | 施設の正常値上限の1.5倍以内 |
| 腎機能 | クレアチニン値 | 施設の正常値上限の2倍以内 | 施設の正常値上限の2倍以内 | 施設の正常値上限の2倍以内 |

参考：WMにおける適正使用基準

[海外臨床第Ⅲ相試験(PCYC-1127-CA試験)、国内臨床第Ⅱ相試験(54179060WAL2002試験)及び海外臨床第Ⅱ相試験(PCYC-1118E試験)の基準]

| 検査項目 | | PCYC-1127-CA試験 | 54179060WAL2002試験 | PCYC-1118E試験 |
|---------|--------------|---|---|--------------------------------------|
| 全身状態スコア | ECOG PS | ≤2 | ≤2 | ≤2 |
| 骨髄機能 | 好中球数 | 7日以内に増殖因子を使用していない状態で >750/ μ L | 7日以内に増殖因子を使用していない状態で >750/ μ L | ≥1,000/ μ L |
| | 血小板数 | 7日以内に輸血を受けていない状態で >50,000/ μ L | 7日以内に輸血を受けていない状態で >50,000/ μ L | ≥50,000/ μ L |
| | ヘモグロビン量 | 7日以内に輸血及び増殖因子を使用していない状態で ≥8.0g/dL | 7日以内に輸血及び増殖因子を使用していない状態で ≥8.0g/dL | ≥8.0g/dL |
| 肝機能 | AST、ALT | 施設の正常値上限の3倍未満 | 施設の正常値上限の3倍未満 | 施設の正常値上限の2.5倍以内 |
| | 総ビリルビン | 施設の正常値上限の1.5倍以内 (Gilbert症候群又は肝臓以外によるものでない限り) | 施設の正常値上限の1.5倍以内 (Gilbert症候群によるものでない限り) | ≤1.5mg/dL (腫瘍性疾患による肝浸潤の場合<2mg/dL) |
| 腎機能 | クレアチニン値 | 規定なし | 規定なし | ≤2mg/dL |
| | クレアチニンクリアランス | ≥30mL/分 | ≥30mL/分 | 規定なし |

参考：cGVHDにおける適正使用基準

[国内臨床第Ⅲ相試験(54179060GVH3001試験)及び海外臨床第Ⅰb/Ⅱ相試験(PCYC-1129-CA試験)、海外臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCYC-1146-IM試験)の基準]

| 検査項目 | | 54179060GVH3001試験 | PCYC-1129-CA試験 | PCYC-1146-IM試験*1 |
|---------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 全身状態スコア | KPS*2 | ≥60 | ≥60 | ≥60 |
| 骨髄機能 | 好中球数 | 7日以上、増殖因子を使用していない状態で ≥1,000/μL | 7日以上、増殖因子を使用していない状態で ≥1,000/μL | 7日以上、増殖因子を使用していない状態で ≥1,000/μL |
| | 血小板数 | 7日以上、輸血を受けていない状態で ≥30,000/μL | 7日以上、輸血を受けていない状態で ≥30,000/μL | 7日以上、輸血を受けていない状態で ≥30,000/μL |
| | ヘモグロビン量 | 7日以上、輸血及び増殖因子を使用していない状態で ≥8g/dL | 7日以上、輸血及び増殖因子を使用していない状態で ≥8g/dL | 規定なし |
| 肝機能 | AST、ALT | 施設の正常値上限の3倍以内*3 | 施設の正常値上限の3倍以内 | 規定なし |
| | 総ビリルビン | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | 施設の正常値上限の2倍以内 | 施設の正常値上限の1.5倍以内*4 |
| 腎機能 | クレアチニン値 | 規定なし | 施設の正常値上限の1.5倍以内 | 規定なし |
| | クレアチニンクリアランス | ≥30mL/分 | ≥30mL/分 | ≥30mL/分 |

*1 Part Bのうち、12~21歳の患者に対する基準を掲載。

*2 16歳未満の患者ではLansky performance statusで評価した。

*3 AST/ALTの増加がcGVHDに起因する場合は、施設の正常値上限の5倍以内とした。

*4 総ビリルビンの増加がcGVHDに起因する場合は、施設の正常値上限の3倍以内とした。

2) 事前説明と同意の取得

本剤を投与する患者やご家族の方に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

3) 治療期間中の注意事項

- 投与期間中に臨床症状(自覚症状・他覚症状)の観察及び各種臨床検査を実施して、患者の全身状態を把握してください。
- 患者に異常が認められた場合は、投与の延期又は中止、減量もしくは他の治療薬の投与などを考慮した適切な処置を行ってください。
- 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してください。手術や出血リスクの程度によっては手術前後の少なくとも3~7日は本剤の投与を中断することを推奨します(P.32参照)。
- 肝不全、ALT(GPT)、AST(GOT)、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ってください。
- 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ってください。
- 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ため、安全性は確立していません。副作用の発現に注意してください。軽度及び中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/分以上)では、臨床試験においてイブuprofenの薬物動態に対する腎機能の影響は認められていません。
- 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、不整脈の合併又は既往歴を確認してください。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)を行ってください。

- ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認してください。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

(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))

- cGVHD患者の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でください。

参考 cGVHDの症状が改善した場合の本剤の投与中断について

- ・ cGVHD患者を対象とした臨床試験3試験(54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験及びPCYC-1140-IM試験)では、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ました。本基準は、cGVHDの治療が、全身免疫抑制治療を可能な限り低強度としながら、最終的には全身治療なしでcGVHDの症状の再燃又は増悪が起こらない状態まで症状をコントロールすることを目的として実施されること¹⁾に基づき設定しました。
- ・ 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、以下のとおりでした。以下の条件をすべて満たした場合、医師の判断で本剤を中断することができる。
 - cGVHD治療のために使用していたすべての全身免疫抑制剤を中止した(生理的副腎機能補充のみを目的とした極めて低用量のコルチコステロイドの継続使用は許容される^{a)})。
 - すべての免疫抑制剤(本剤を除く)を完全に中止した後12週間、cGVHDに対する奏効が持続した。
 - 当該患者に最低48週間^{b)}本剤を投与していた。
 上記の基準により本剤を中断した後、cGVHDが再燃/悪化した場合、メディカルモニターと協議した後に再開してもよい。
- ・ 各試験のデータカットオフ時点における本剤の中断状況は、以下のとおりでした。
 - PCYC-1140-IM試験では、13.8%(13/94例)が本基準に従い本剤を中断しました。中断後にcGVHDの進行が認められた、又は本剤を再開した患者はいませんでした。
 - 54179060GVH3001試験、PCYC-1146-IM試験では、本基準に従い本剤を中断した患者はいませんでした。

1) Martin, P.J., et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 21, 1343-1359, 2015

4) 血中濃度※に関する注意事項

■ 血中濃度が本剤の安全性(出血)に及ぼす影響

本剤の曝露量(AUC_{ss})の増加に伴い出血事象発現のリスクが増加する傾向が認められています。本剤の曝露量を増加させる可能性のある因子について注意してください(P.12「治療開始前の注意事項 出血」、P.26~35「注意を要する副作用とその対策 出血」参照)。

■ 肝機能障害を有する患者

肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、中等度以上の肝機能障害を有する患者には投与しないでください(電子添文「2.禁忌」、「16.薬物動態」の項参照)。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、出血事象など副作用の発現に十分注意してください(P.13「治療開始前の注意事項 肝機能障害患者への使用」、P.23「治療期間中の検査 肝機能障害」、P.71~73「注意を要する副作用とその対策 肝機能障害患者への使用」参照)。

■ 医薬品・飲食物との相互作用等の血中濃度に及ぼす影響

本剤は主にCYP3Aで代謝されることから、CYP3A阻害作用を有する医薬品及び飲食物との併用により、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ります。したがって、CYP3A阻害作用のない医薬品への代替を考慮してください。また、CYP3A阻害作用を有する飲食物を摂取しないように注意してください。やむを得ず中程度以上のCYP3A阻害作用を有する医薬品を併用する際には、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してください(P.13「治療開始前の注意事項 CYP3A阻害剤との併用」、P.68~70「注意を要する副作用とその対策 CYP3A阻害剤との薬物相互作用」参照)。

※本剤の血中濃度測定を希望される場合は、弊社医薬情報担当者までお問い合わせください。

2 投与に際して

1) 効能又は効果

□は電子添文からの抜粋

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)

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]

2) 用法及び用量

□は電子添文からの抜粋

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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 | マントル細胞リンパ腫 |
| 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、マンツル細胞リンパ腫 | 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 ペネ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。

〈未治療のマンツル細胞リンパ腫〉

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ツル細胞リンパ腫〉

7.7 ペネ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。

3) 治療スケジュールと投与に関する注意事項

治療開始前 治療開始前の注意事項

■ 出血(P.26~35参照)

本剤投与に関連して出血性事象の発現が報告されています。現時点で利用可能な国内外すべての臨床試験の併合安全性情報を用いて出血性事象と各種因子の相対リスクを検討した結果、出血のリスクを増加させる因子を以下に示します。

- ・ 出血のリスクを増加させる因子
 - 抗凝固剤又は抗血小板剤の併用
 - 周術期の患者
- ・ 出血のリスクを増加させる可能性のある因子
 - 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
- ・ 本剤の曝露量を増加させる可能性のある因子
 - 軽度の肝機能障害(中等度以上は本剤投与禁忌)
 - CYP3A阻害剤の併用

以上のような出血のリスクを増加させる因子、出血のリスクを増加させる可能性のある因子及び本剤の曝露量を増加させる可能性のある因子が認められる患者に本剤を投与する際には、本剤投与前に下記の項目などについて確認の上、慎重に投与してください。

(検査項目) プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、血小板凝集能、第Ⅷ凝固因子、von Willebrand因子活性

■ 感染症 (P.42~46参照)

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、帯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してください。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してください。

■ 骨髄抑制 (P.36~41参照)

貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制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血液検査結果から、治療開始時の貧血、好中球減少症、血小板減少症等の有無と重篤度を確認してください。

■ 不整脈 (P.47~50参照)

重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、不整脈の合併又は既往歴を確認してください。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) を行ってください。

■ 肝機能障害患者への使用 (P.71~73参照)

重度及び中等度の肝機能障害 [肝機能検査とChild-Pugh分類 (スコアB又はスコアC) など で総合的に判断した中等度以上の肝機能障害] を有する患者は本剤の血中濃度が著しく上昇するため、禁忌です。本剤投与前に、肝機能検査やChild-Pugh分類などから肝機能異常の有無と異常の重症度を必ず確認してください。

軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

参考 臨床試験での肝機能検査値に基づく除外基準

再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験 (PCYC-1112-CA試験) では、肝機能障害患者に対する本剤の投与開始時の肝機能検査値に基づく除外基準が下記のとおり規定されていました。(その他の試験における除外基準はP.7~9「適正使用基準の確認(参考)」参照)

- ・ALT又はASTのベースラインが $>2.5 \times \text{ULN}^*$ の患者
- ・ビリルビンのベースラインが $>1.5 \times \text{ULN}^*$ の患者

*ULN: 施設内正常値の上限

■ 腎機能

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ません。安全性が確立していないため、副作用の発現に注意してください。軽度及び中等度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス $30\text{mL}/\text{分}$ 以上) では、臨床試験においてイブルチニブの薬物動態に対する腎機能の影響は認められていません。

■ 腫瘍崩壊症候群 (P.53~55参照)

CLL/SLL、MCLの患者では、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) があらわれることがあります。TLSが懸念される患者に対しては、適切な予防措置 (高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等) を行ってください。

■ CYP3A阻害剤との併用 (P.68~70参照)

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ります。CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮してください。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

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 エンシトレルビル フマル酸 ソコーバ セリチニブ ジカディア [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。 |

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 ポリコナゾール [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 ズルチアゼム [16.7.7参照] ペラパミル アミオダロン アプレビタント | 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ため、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。 |
| 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ため、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ため、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ため、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。 |

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

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）とイブチニブ120mg及び40mg^{注1)}（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、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した¹⁾。（外国人データ）[2.3、10.1参照]

16.7.2 ポリコナゾール

B細胞性腫瘍患者（26例）にCYP3Aの阻害作用を有するポリコナゾール200mg1日2回とイブチニブ140mg1日1回^{注2)}を併用投与したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した²⁾。（外国人データ）[7.2、10.2参照]

16.7.3 エリスロマイシン

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500mg1日3回とイブチニブ140mg1日1回^{注3)}を併用投与したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した²⁾。（外国人データ）[10.2参照]

16.7.4 リファンピシン

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³⁾。（外国人データ）[10.2参照]

16.7.5 グレープフルーツジュース

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チニブ140mg^{注4)}を併用投与（非絶食時）したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した⁴⁾。（外国人データ）[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

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、イブチニブのC_{max}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⁵⁾。（外国人データ）

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブチニブ140mg^{注5)}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、ボ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ピレンツを併用投与（非絶食時）した場合、イブチニブの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⁶⁾。[2.3、7.2、10.1、10.2参照]

注)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

1) 社内資料：イブチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1002) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5)

2) 社内資料：イブチニブとポ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 (PCI-32765LYM1003)

3) 社内資料：イブチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1010) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8)

4) 社内資料：イブ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 (PCI-32765CLL1011) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9)

5) 社内資料：イブチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1005)

6) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブチニブの薬物相互作用の検討 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)

■ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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婦人には投与しないようお願いいたします。また、妊娠可能年齢にある婦人においては服用中及び服用中止後1ヵ月は妊娠を避けるよう指導してください。また、本剤服用中の男性においては、服用中止後3ヵ月まで避妊するよう指導してください。
- 2) 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してください。ヒトにおける乳汁中への移行は不明です。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

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。

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、マンテル細胞リンパ腫〉

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。

参考 臨床試験時(未治療のCLL/SLL、再発又は難治性のMCL、未治療のMCL、WM)の 治療スケジュール

本剤をベネトクラクスと併用する場合、以下の臨床試験時の投与スケジュールをご参照ください。

海外第Ⅲ相試験[未治療のCLL/SLL患者] (54179060CLL3011試験、電子添文改訂時の評価資料) (非盲検、多施設共同、ランダム化比較試験)

[目的] 未治療のCLL/SLL患者を対象に、本剤とベネトクラクスの併用療法(Ibr+Ven群)とchlorambucil*¹とオビヌツスマブ*²の併用療法(Clb+Obi群)の有効性と安全性を比較検討すること。

[対象] 未治療のCLL/SLL患者211例[Ibr+Ven群：106例、Clb+Obi群：105例]

[方法] 患者をIbr+Ven群とClb+Obi群に1：1にランダムに割り付け*³、Ibr+Ven群では本剤420mg/日を導入期(本剤単剤療法)として3サイクル単剤で経口投与した後、本剤とベネトクラクスをサイクル4～サイクル15まで12サイクル経口投与した。1サイクルは28日間(4週間)とした。ベネトクラクスは20mg/日から投与を開始し、5週間かけて規定用量の400mg/日まで漸増した。

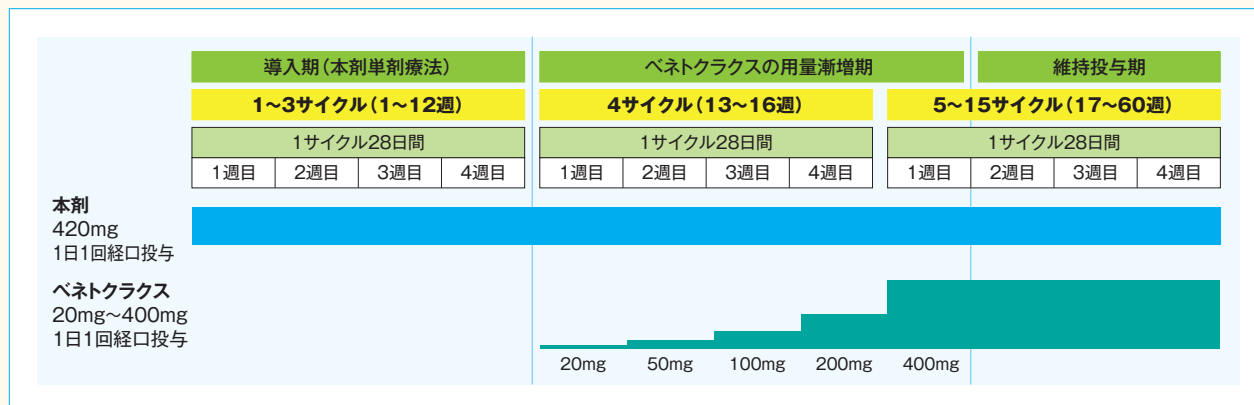
Clb+Obi群では1サイクルを28日間(4週間)として、chlorambucil 0.5mg/kgは各サイクルの1、15日目に経口投与、オビヌツスマブはサイクル1では1日目に100mg、2日目に900mg、8、15日目に1,000mgを点滴静注、サイクル2～6では1日目に1,000mgを点滴静注し、6サイクル投与した。両群ともに疾患進行(PD)又は許容できない毒性が認められるまで投与し、いずれの群に割り付けられた患者も、独立評価委員会(IRC)によりPDが確認され、治療を要する活動性病変を有する場合には、PD又は許容できない毒性が認められるまで、本剤単剤療法を後治療期として実施することが認められた。

*1 chlorambucilは国内未承認

*2 オビヌツスマブのCD20陽性FL・CLL(SLLを含む)以外に対する効能又は効果は国内未承認

*3 免疫グロブリン重鎖可変領域(IGHV)変異状態(変異あり、変異なし、不明)及び11番染色体長腕(11q)欠失の有無(欠失あり、欠失なし)による層別ランダム化

治療スケジュール(Ibr+Ven群)



- ・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以上の管理不能な毒性が発現した場合は、投与を中断した。最長28日間まで投与中断が認められ、28日を超えた場合は、治験依頼者より継続が認められなければ、投与を中止することとした。
- ・血液毒性*¹が発現した場合、制吐療法又は止瀉療法にもかかわらずGrade 3の悪心、Grade 3/4の嘔吐又は下痢が持続する場合、その他のGrade 4又は管理不能なGrade 3の毒性が発現した場合には、本剤の用量を調整した。初回から3回目については、Grade 1以下又はベースラインになるまで中断し、初回は中断前の用量、2回目は280mg/日、3回目は140mg/日で再開、4回目では投与を中止した。
- ・本剤の用量が減量された場合、減量後の2サイクルで毒性の再発が認められなければ、治験実施医師の判断により本剤を再増量することができる。ただし、本剤の用量は420mg/日を超えて増量することは認められなかった。
- ・ベネトクラクスでは、投与開始後5週間以内の投与中断が1週間を超える場合、又は400mg/日の維持投与期に投与中断が2週間を超える場合は、腫瘍崩壊症候群(TLS)のリスクを再評価し、減量での再投与が必要かどうかを判断した。用量

の漸増期中は、増量前の用量まで減量して1週間投与を継続した。用量を100mg未満に減量する必要が2週間以上続く場合は、ベネトクラスの投与中止を検討した。

- ・血液学的変化又はTLSを示唆する症状が発現した場合、翌日の投与を中止し、最終投与から24~48時間以内に回復した場合は同じ用量、48時間以内に回復しない場合は減量して再開した。
- ・臨床的なTLSイベント^{*2}が発現した場合、回復後、減量して再開する。
- ・Grade 3又は4の非血液学的毒性が発現した場合、ベネトクラスを中断し、初回ではGrade 1以下又はベースライン以下に回復後、中断前と同じ用量で再開する。2回目以降は回復後、投与時が400mg/日では300mg/日、300mg/日では200mg/日、200mg/日では100mg/日、100mg/日では50mg/日、50mg/日では20mg/日、20mg/日では10mg/日に減量して再開した。治験担当医師の判断でさらに減量することも可能であった。
- ・血液毒性^{*3}が発現した場合、ベネトクラスの投与を中断し、初回では試験登録時以上に回復した場合、中断前と同じ用量で再開した。2回目以降は回復後、投与時が400mg/日では300mg/日、300mg/日では200mg/日、200mg/日では100mg/日、100mg/日では50mg/日、50mg/日では20mg/日、20mg/日では10mg/日に減量して投与を再開した。医師の判断でさらに減量することも可能であった。G-CSF製剤は臨床的適応があれば、初回では投与可能、2回目以上は投与を考慮することとされた。

*1 7日超続く好中球数 $<500/\mu\text{L}$ 、血小板数 $<25,000/\mu\text{L}$ (臨床的に重大な出血を伴う場合は血小板数 $<50,000/\mu\text{L}$)

*2 急性腎不全、不整脈、突然死及び/又はてんかん発作

*3 感染又は発熱を伴う好中球数 $<1,000/\mu\text{L}$ 、好中球数 $<500/\mu\text{L}$ 、血小板数 $<25,000/\mu\text{L}$ 、Hb $<8\text{g/dL}$

国際共同第Ⅲ相試験〔再発又は難治性のMCL〕 (PCYC-1143-CA試験、電子添文改訂時の評価資料)

(二重盲検、多施設共同、ランダム化比較試験)

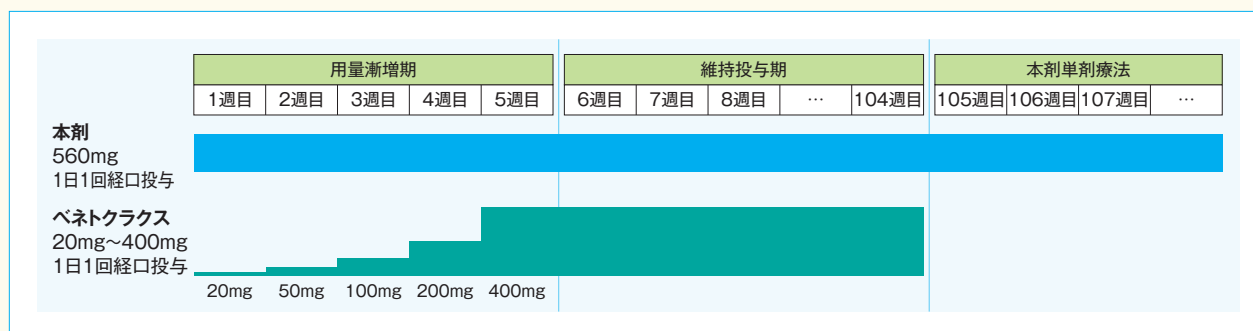
【目的】 再発又は難治性のMCL患者を対象に、本剤とベネトクラスの併用療法 (lbr+Ven群) と本剤とプラセボの併用療法 (lbr+Pbo群) の有効性と安全性を検討すること。

【対象】 再発又は難治性のMCL患者267例 [lbr+Ven群：134例、lbr+Pbo群：133例]

【方法】 患者をlbr+Ven群とlbr+Pbo群に1：1の比でランダムに割り付け*、本剤560mgとベネトクラス又はプラセボを1日1回経口投与した。ベネトクラスは20mg/日から投与を開始し、5週間かけて規定用量の400mg/日まで漸増した。lbr+Ven群、lbr+Pbo群いずれかで約104週間継続した後、疾患進行 (PD)、許容できない毒性、又は同意撤回まで本剤の単剤療法を行うこととした。なお、ベネトクラス及びプラセボは、奏効の評価にかかわらず104週 (2年間) 投与後に中止した。

*前治療レジメン数 (1-2レジメン vs. 3レジメン以上)、ECOG PS (0-1 vs. 2)、TLSリスク分類 (低リスク vs. 高リスク) による層別ランダム化

治療スケジュール



- ・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以上の非血液毒性及びその他のGrade 4又は管理不能なGrade 3の毒性が発現した場合は、Grade 1以下また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。なお、Grade 3以上の非血液毒性については、Grade 3以上の心不全及び不整脈が発現した場合の対応が推奨された。
- ・治験実施計画書で定める血液毒性*が発現した場合は、Grade 2以上の出血所見が認められず、好中球数 $\geq 750/\mu\text{L}$ 又は血小板数 $> 25,000/\mu\text{L}$ 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回目以降は420mg/日で投与再開を可能とした。
- ・Grade 2の心不全が発現した場合は、Grade 1以下またはベースラインに回復するまで投与を中断し、1回目は420mg/日で、2回目は280mg/日で投与再開、3回目で投与中止とした。Grade 3の不整脈が発現した場合は、Grade 1以下またはベースラインに回復するまで投与を中断し、1回目は420mg/日で投与再開、2回目で投与中止とした。なお、Grade 3又は4の心不全、Grade 4の不整脈が発現した場合は、1回目で投与中止とした。
- ・ベネトクラスを400mg/日にて維持投与し、治験実施計画書で定めるGrade 3又は4の非血液毒性が認められた場合は、Grade 1また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300mg/日で、3回目は200mg/日で、4回目は100mg/日で投与再開した。治験担当医師の判断で、段階を飛ばして大きく減量することも可能とした。
- ・TLSを示唆する血液化学変化又は症状が認められた場合は、翌日の投与を中断し、回復までの時間が最終投与から24～48時間以内であれば中断前の用量で、48時間以上であれば減量して投与再開した。臨床的TLSの事象が認められた場合は、症状回復後に減量して投与再開した。
- ・感染症又は発熱を伴うGrade 3又は4の好中球減少症、リンパ球減少症を除くGrade 4の血液毒性が認められた場合は、Grade 1また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300mg/日で、3回目は200mg/日で、4回目は100mg/日で投与再開した。治験担当医師の判断で減量することも可能とした。G-CSF製剤は、臨床的適応があれば1回目では投与可能、2回目以降は使用を考慮することとされた。
- ・導入時 (用量漸増期) に1週間以上、又は目標用量投与時 (維持投与期) に2週間以上投与を中断した患者については、TLSのリスクを再評価し、減量して投与再開する必要の有無について判断した。

*7日間を超えるGrade 4の好中球減少症 (好中球数 $< 500/\mu\text{L}$)、Grade 2以上の出血を伴うGrade 3の血小板減少症 (血小板数 $< 50,000/\mu\text{L}$)、Grade 4の血小板減少症 (血小板数 $< 25,000/\mu\text{L}$)、感染症又は発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症

本剤をベンダムスチンやリツキシマブと併用する場合、以下の臨床試験時の投与スケジュールをご参照ください。

**国際共同第Ⅲ相試験[未治療のMCL患者]
(PCI-32765MCL3002試験、承認時評価資料)
(二重盲検、多施設共同、ランダム化比較試験) <併用療法>**

[目的] 65歳以上の未治療のMCL患者を対象に、本剤及びベンダムスチンとリツキシマブの併用療法 (Ibr+BR群) とプラセボ及びベンダムスチンとリツキシマブの併用療法 (Pbo+BR群) の有効性と安全性を検討すること。

[対象] 未治療のMCL患者523例 (日本人11例)

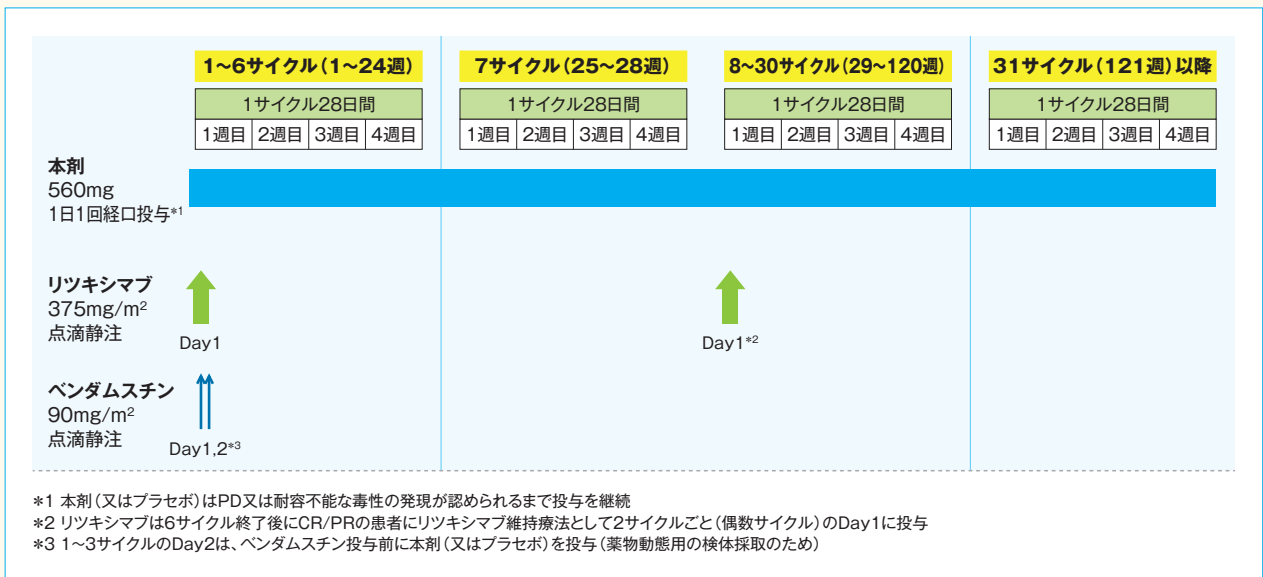
[Ibr+BR群: 261例 (日本人: 7例)、Pbo+BR群: 262例 (日本人: 4例)]

[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*、本剤560mg又はプラセボは、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/m²を各サイクルの1日目に点滴静注、ベンダムスチン90mg/m²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/m²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。

*MIPi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

治療スケジュール



- ・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/m²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/m²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/m²、2回目は45mg/m²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。

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、承認時評価資料)

ランダム化パート<併用療法>、海外データ (二重盲検、多施設共同、ランダム化比較試験)

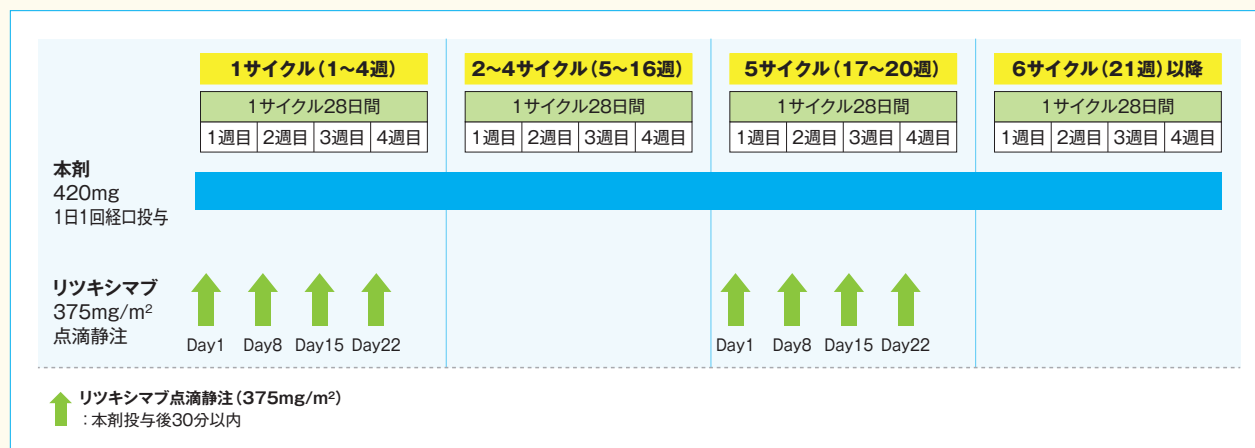
[目的] 未治療及び再発又は難治性のWM患者を対象に、本剤及びリツキシマブ併用療法 (lbr+R群) とプラセボ及びリツキシマブ併用療法 (Pbo+R群) の有効性と安全性を検討すること。

[対象] 未治療及び再発又は難治性のWM患者150例 (lbr+R群：75例、Pbo+R群：75例)

[方法] 患者をlbr+R群とPbo+R群に1：1の比でランダムに割り付け*、本剤420mg又はプラセボは、疾患進行又は耐容不能な毒性の発現が認められるまで1日1回経口投与し、リツキシマブは1～4週目及び17～20週目の1日目 (Day 1、8、15、22) に375mg/m²を点滴静注した。なお、独立評価委員会 (IRC) により疾患進行が認められた場合、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群の患者は本剤へのクロスオーバーを可能とした。

* 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

治療スケジュール



- ・ 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/m²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/m²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、エピネフリン、気管支拡張剤、酸素吸入など) を実施することとした。

治療期間中の注意事項及び 注意を要する副作用に対する検査・観察項目

リンパ球数の増加

CLL/SLL又はMCLの患者において、本剤投与中に腫瘍性リンパ球数の増加が高頻度に報告されています。リンパ球数の増加の程度により治療の判断が異なる場合がありますので、血液検査を定期的に行うとともに患者の状態を十分に把握してください。

【発現状況】

リンパ球増加症は、リンパ球絶対数(ALC)がベースラインから50%以上増加し、絶対数が $5.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ を超えた状態と定義され、リンパ球増加症の回復は、ALCがベースラインまで減少した状態又は $5.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満となった状態と定義されています¹⁾。

● CLL/SLL

国内臨床試験及び海外臨床試験でのリンパ球増加症の発現状況は以下のとおりでした。

CLL/SLL：国内臨床試験及び海外臨床試験でのリンパ球増加症

| 試験 | 発現割合 | 発現時期中央値 (範囲) | 回復割合 | 回復までの期間 中央値(95%CI) |
|--|-----------------|---------------------|-----------------|------------------------|
| 国内臨床第I相試験 (PCI-32765-JPN-101試験) (8例) | 6例 (75.0%) | 0.9週 (0.3~3.0) | 6例 (100.0%) | 14.2週 (1.1~38.6) |
| 国内臨床第I相試験 (54179060LEU1001試験) (8例) | 7例 (87.5%) | 2.14週 (1.1~2.1) | 6例 (85.7%) | 10.00週 (3.14~11.14) |
| 海外臨床第III相試験 (PCYC-1115-CA試験) (135例) | 77例 (57.0%) | 2.14週 (1.6~12.1) | 73例 (94.8%) | 12.4週 (10.6~17.1) |
| 海外臨床試験併合解析 (243例*) | 171例 (70.4%) | 1.1週 (0.9~16.0) | 137例 (80.1%) | 14.1週 (13.1~18.1) |

*海外臨床第Ib/II相試験(PCYC-1102-CA試験)及び海外臨床第III相試験(PCYC-1112-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246例中ベースライン時のALC値が不明の3例を除外

また、本剤を投与したCLL患者で認められる、12か月を超えて持続するリンパ球増加症は、本剤投与によるものであるが有害な反応ではないことが報告されており²⁾、それ以外の部分奏効(PR)の基準を満たす場合は疾患進行(PD)とはみなしません¹⁾。末梢血のリンパ球数の正常化の遅延は、BTK活性阻害が不十分であることによるものではないこと、また、抵抗性のクローンが残存したためでもないことが実験結果から示唆されています。リンパ球増加症を伴わずに奏効が認められた患者と比較して、リンパ球増加症を伴う部分奏効(PRL)が12か月を超えて持続した患者のPFSは同程度又はわずかに改善傾向を示しました²⁾。

1) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008; e-letter June 04, 2012 (<http://www.bloodjournal.org/content/111/12/5446/tab-e-letters#responseassessment-in-chronic-lymphocytic-leukemia-treated-with-novel-agents-causing-an-increase-of-peripheral-blood-lymphocytes>)

2) Woyach, J.A., et al.: Blood, 123, 1810-1817, 2014

● MCL

国内臨床試験及び海外臨床試験でのリンパ球増加症の発現状況は以下のとおりでした。

MCL：国内臨床試験及び海外臨床試験でのリンパ球増加症

| 試験 | 発現割合 | 発現時期中央値 (範囲) | 回復割合 | 回復までの期間 中央値(95%CI) |
|--|----------------|---------------------|----------------|------------------------|
| 国内臨床第Ⅱ相試験 (PCI-32765MCL2002試験) (16例) | 7例 (43.8%) | 2.14週 (1.1~21.3) | 4例 (57.1%) | 11.14週 (2.14~13.86) |
| 海外臨床第Ⅲ相試験 (PCI-32765MCL3001試験) (136例*) | 52例 (38.2%) | 3.14週 (0.3~99.1) | 43例 (82.7%) | 6.1週 (3.1~9.1) |
| 海外臨床第Ⅱ相試験 (PCYC-1104-CA試験) (110例) | 37例 (33.6%) | 1.14週 (0.1~64.3) | 25例 (67.6%) | 8.0週 (5.4~14.1) |

*本剤投与例

参考 本剤による一過性のリンパ球増加

CLL細胞は、細胞の増殖・生存などを促進させるシグナルを介して、骨髄・リンパ節・脾臓などの間質細胞に接着しますが、本剤はこの接着を阻害することで、CLL細胞を血中に遊離させると考えられています¹⁾。

治療に伴うリンパ球増加症は、海外臨床第Ⅰb/Ⅱ相試験(PCYC-1102-CA試験)でも認められているほか、本剤以外のBCRシグナル伝達を標的とする薬剤でも同様の現象が生じています。複数のCLL専門家グループが、これは疾患進行(PD)の徴候ではないと結論しており、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia(iwCLL)ガイドラインでも、ALCを除いて部分奏効(PR)基準をすべて満たす場合は、リンパ球増加症を伴うPR(PRL)と定義し、BCR経路の阻害剤によるこれらの現象はPDとはみなさないことが提唱されました²⁾。

1) Burger, J.A.: Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 96-103, 2011

2) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008; e-letter June 04, 2012 (<http://www.bloodjournal.org/content/111/12/5446/table-letters#response-assessment-in-chronic-lymphocytic-leukemia-treated-with-novel-agents-causing-an-increase-of-peripheral-blood-lymphocytes>)

治療期間中の検査

■ **骨髄抑制(P.36~41参照)**

貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制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血液検査を行ってください。

■ **不整脈(P.47~50参照)**

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)を行ってください。

■ **肝機能障害(P.59~61参照)**

肝不全等の重篤な肝機能障害が発現することがあるので、本剤投与に際しては頻回に肝機能検査を行ってください。

注意を要する副作用に対する検査・観察項目

注意を要する副作用の症状、検査・観察項目

| 注意を要する副作用 | 症状 | 検査・観察項目 |
|-----------|--|---|
| 出血 | 血尿、皮下出血、消化管出血(吐血、血便等)、頭蓋内出血(硬膜下血腫等) | 血液検査: 血小板減少、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、血小板凝集能、第Ⅷ凝固因子、von Willebrand因子活性 脳画像検査(頭蓋内出血が疑われる場合) |
| 骨髄抑制 | 感染症、出血、貧血等 | 血液検査: 白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値等 |
| 感染症 | 感染症: 発熱、悪寒、咳、喀痰、鼻水、倦怠感等 結核: 長引く咳、痰、発熱(微熱)等の症状、体重減少、食欲不振、寝汗 PML: 片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状 | 一般検査: 白血球数、好中球数、CRP 感染症検査: β -D-グルカン、喀痰・血液(塗抹、培養、ニューモシスチス・イロペチイ等のDNA検査)、サイトメガロウイルス等の抗原検査 画像検査: 胸部X線、CT検査 <結核> ツベルクリン反応・インターフェロン γ 遊離試験、結核菌検査 <ウイルス性肝炎> スクリーニング: HBs抗原 HBs抗原陽性の場合: HBe抗原、HBe抗体、HBV DNA 定量 HBs抗原陰性の場合: HBc抗体、HBs抗体 <帯状疱疹> 皮膚症状 <PML> 頭部MRI画像・脳脊髄液のJCウイルス DNA遺伝子検査、病理所見 白質脳症を来す他の疾患(副腎白質ジストロフィー、HIV脳症、サイトメガロウイルス脳炎)との鑑別・除外 |
| 不整脈 | 動悸、頻脈、徐脈、失神、ふらつき等 | 心電図(十二誘導心電図検査等) |
| 過敏症 | 蕁麻疹、顔面浮腫、呼吸困難、血圧低下等のアナフィラキシー症状等 | |
| 腫瘍崩壊症候群 | 尿量低下、腎機能障害、不整脈、痙攣等 | 血液検査: 尿酸、カリウム、リン、カルシウム、血清クレアチニン等 尿検査、尿量 |
| 眼障害 | 霧視、眼乾燥、流涙、眼痛、視力低下、羞明等 | 眼の異常についての問診(眼乾燥、流涙・異常分泌、眼痛、霧視、複視、視力低下、羞明・光線過敏、浮遊物、光のちらつき、及び眼刺激) ※異常が認められた場合、眼科を受診 |
| 白血球症 | 嗜眠、不安定歩行、頭痛、頭蓋内出血等 | 血液検査: 白血球数 |
| 皮膚粘膜眼症候群 | 発熱(38℃以上)、粘膜症状(口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹、眼の症状(結膜充血、角膜上皮障害、結膜上皮障害、偽膜形成等) | 皮膚の病理組織検査: 表皮の壊死性変化所見 |
| 間質性肺疾患 | 息切れ(呼吸困難を含む)、咳嗽、発熱、低酸素血症、胸部聴診(ラ音) | 画像検査: 胸部X線、胸部CT(HRCT) SpO ₂ 、動脈血ガス分析 KL-6、SP-A、SP-D、LDH 感染症、心不全等との鑑別・除外 |
| 肝不全、肝機能障害 | 全身症状(倦怠感、発熱、黄疸)、消化器症状(食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛)、皮膚症状(皮疹、そう痒感) | AST(GOT)、ALT(GPT)の変動、血清アルカリホスファターゼ(ALP)、 γ -GTP、総ビリルビン値、プロトロンビン時間、血清アルブミン、コリンエステラーゼ |

治療中

副作用による用法及び用量の変更

Grade 3以上の副作用

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してください(P.11「7. 用法及び用量に関連する注意」参照)。

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

治療中

投与期間中の副作用管理

副作用発現後の投与再開判断基準

副作用発現後の投与再開時は、1サイクル*目の投与開始前と同様に、必ず臨床症状の観察及び臨床検査を実施してください。投与開始については、副作用の程度や投与再開判断基準を考慮のうえ判断してください。

*国内臨床第I相試験では1サイクルは28日間と定義

投与中止基準

CLL/SLL、MCL又はWM/LPLの患者で本剤の投与中止を考慮する基準として、各種臨床試験においては以下のように設定されてきました。

- 1.患者に許容できない有害事象が確認された場合
- 2.原疾患の明らかなPDが確認された場合(リンパ球の増加のみでその他PDの症状がみられない場合を除く)
- 3.患者が投与中止を望んだ場合
- 4.角膜の検査でベースラインと比較して明らかな変化を認めた場合
- 5.患者が妊娠した場合

cGVHD患者で本剤の投与中止を考慮する基準として、国内臨床第III相試験(54179060GVH3001試験)、海外臨床第Ib/II相試験(PCYC-1129-CA試験)、海外臨床第I/II相試験(PCYC-1146-IM試験)においては以下のような基準が設定されています。

- 1.患者に許容できない有害事象が確認された場合
- 2.cGVHDに対して他の全身療法(体外循環光療法(ECP)を含む)を開始した場合
- 3.cGVHDの進行が認められた場合
- 4.移植の適応となった悪性腫瘍の進行又は再発もしくは移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)の発症が認められた場合
- 5.患者が妊娠した場合
- 6.患者が投与中止を望んだ場合

3

注意を要する副作用とその対策

有害事象の記述に関して、併用療法の旨の記載がない場合は、単剤療法の試験結果です。(臨床試験のデザインはP.4「主な臨床試験の対象と試験名一覧」参照)

安全対策

出血

血小板減少症の有無にかかわらず、本剤投与により出血性事象(点状出血、鼻出血、硬膜下血腫等)が報告されています。

●イブルチニブによる血小板凝集への影響

本剤における出血の機序は明らかにはなっていませんが、イブルチニブが、健康成人、ワルファリン服用患者、腎機能障害患者由来サンプルのコラーゲン誘発性血小板凝集を阻害することが*in vitro*試験において示されています。なお、アスピリン服用患者由来のサンプルでは、アスピリンによってコラーゲン誘発性血小板凝集が既に抑制されていたため、イブルチニブのコラーゲン誘発性血小板凝集への影響はほとんど認められませんでした¹⁾。

この他、イブルチニブによるBTK阻害が、結果的に血小板コラーゲン受容体(GPVI)及びvon Willebrand因子あるいはインテグリン関連因子を介した血小板活性化の抑制及び凝集の抑制を引き起こし、出血傾向につながるとする報告もあります²⁻⁵⁾。

1) 社内資料(PCYC-1132-NT試験)

4) Bye, AP., et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol., 35, 2326-2335, 2015

2) Levade, M., et al.: Blood, 124, 3991-3995, 2014

5) Rigg, RA., et al.: Am J Physiol Cell Physiol., 310, C373-C380, 2016

3) Kamel, S., et al.: Leukemia, 29, 783-787, 2015

【症状】

出血性事象には、鼻出血、点状出血、及び重度の消化管出血、頭蓋内出血、血尿等が含まれます。

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における出血性事象の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況^{*1}

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例 ^{*2}) 例数(%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数(%) | |
|----|---|---------|------------------------------------|---------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 出血 | 0 | 3(37.5) | 1(12.5) | 4(50.0) |

*1 PCI-32765-JPN-101試験のGradeはCTCAE version 3.0、54179060LEU1001試験のGradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)で集計

- ・54179060LEU1001試験で発現した出血は、皮下出血、点状出血、紫斑、結膜出血、口腔内出血、挫傷、筋肉内出血、血尿及び鼻出血(各1例、12.5%)でした。
- ・PCI-32765-JPN-101試験で発現した出血は、点状出血(2例、25.0%)、鼻出血、肛門出血、出血性関節症、血腫、血尿、皮下出血及び口腔内出血(各1例、12.5%)でした。

CLL/SLL：海外臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況^{*1}

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析 ^{*2} | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|----|--------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------|--------------|--------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | 本剤群(195例) 例数(%) | | 対照群(191例) 例数(%) | | 本剤群(51例) 例数(%) | | 本剤群(246例) 例数(%) | | 本剤群(135例) 例数(%) | | 対照群(132例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 出血 | 1 (0.5) | 85 (43.6) | 1 (0.5) | 22 (11.5) | 3 (5.9) | 30 (58.8) | 4 (1.6) | 115 (46.7) | 5 (3.7) | 64 (47.4) | 2 (1.5) | 20 (15.2) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

MCL：国内臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数(%) | |
|----|--------------------------------------|---------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 出血 | 0 | 5(31.3) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL2002試験で発現した出血は、挫傷(2例、12.5%)、肛門出血、鼻出血、血尿、皮下出血、口腔内出血及び点状出血(各1例、6.3%)でした。

MCL：海外臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | | | PCYC-1104-CA試験 | | |
|----|--------------------|----------|--------|--------------------|----------|--------|--------------------|----------|--------|
| | 本剤群(139例) 例数(%) | | | 対照群(139例) 例数(%) | | | 本剤群(111例) 例数(%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 出血 | 11(7.9) | 55(39.6) | 2(1.4) | 7(5.0) | 45(32.4) | 2(1.4) | 5(4.5) | 54(48.6) | 2(1.8) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

・PCI-32765MCL3001試験で2例(硬膜下血腫1例、吐血1例)、PCYC-1104-CA試験で2例(硬膜下血腫2例)が出血により本剤の投与を中止しました。PCYC-1104-CA試験で硬膜下血腫を発現した2例のうち1例は死亡に至りましたが、本剤とは関連なしと判断されています。

MCL：国際共同臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | |
|----|---------------------------------------|-----------|---|----------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 出血 | 10(3.9) | 111(42.9) | 5(1.9) | 56(21.5) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

上記以外のその他の海外臨床試験及び海外の製造販売後においても、大出血事象^{*}及び死亡に至った症例が報告されています(2015年9月時点)。

※【再発又は難治性のCLL/SLL】頭蓋内出血、Grade 3以上の出血事象又は以下のいずれかに該当する事象と定義：

視力喪失を引き起こす眼内出血、2単位以上の赤血球又はそれと同量の全血輸血を要する事象、入院又は入院期間の延長を要する出血事象

【未治療のCLL/SLL、MCL】治験薬投与中に発現したGrade 3以上の出血事象、治験薬投与中に発現したGradeを問わないすべての重篤な出血事象並びに治験薬投与中に発現した中枢神経系(CNS)の出血/血腫

- ・本剤の臨床試験及び海外の製造販売後(2015年9月時点)において、死亡に至った出血が58例認められました。
- ・発現事象の内訳は、脳出血13例、硬膜下血腫、頭蓋内出血各10例、胃腸出血、大動脈瘤破裂各3例、胃出血、出血、出血性卒中各2例、くも膜下出血、カテーテル留置部位出血、眼出血、筋肉内出血、血性胆汁、腫瘍出血、出血性素因、上部消化管出血、中枢系出血、動脈瘤破裂、粘膜出血、脳室内出血、腹腔内出血、脾臓出血各1例(重複例あり)でした。
- ・本剤との因果関係が否定できない副作用は、脳出血12例、頭蓋内出血8例、硬膜下血腫5例、大動脈瘤破裂3例、胃腸出血、胃出血、出血各2例、出血性卒中、くも膜下出血、眼出血、筋肉内出血、腫瘍出血、出血性素因、上部消化管出血、中枢神経系出血、動脈瘤破裂、粘膜出血、腹腔内出血、脾臓出血各1例(重複例あり)でした。

WM/LPL：臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|----|------------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------|---------|-----------------------|----------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 出血 | 5(6.7) | 40(53.3) | 0 | 14(45.2) | 0 | 6(37.5) | 1(1.6) | 28(44.4) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で5%以上に認められた出血事象は、斑状出血及び内出血発生の増加傾向(各9例、12.0%)、鼻出血(8例、10.7%)、挫傷及び点状出血(各7例、9.3%)、外傷性血腫(5例、6.7%)でした。
- ・54179060WAL2002試験における主な事象は、挫傷(3例、18.8%)でした。

cGVHD：臨床試験における出血性事象の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|----|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|---------|
| | 本剤群(19例) 例数(%) | | 本剤群(42例) 例数(%) | | 本剤群(18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 出血 | 3(15.8) | 11(57.9) | 0 | 21(50.0) | 0 | 5(27.8) |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・54179060GVH3001試験で発現した出血は、鼻出血及び紫斑(各3例、15.8%)、皮下出血及び内出血発生の増加傾向(各2例、10.5%)、挫傷、胃出血、胃腸出血、血尿、くも膜下出血、外傷性出血(各1例、5.3%)でした。

<CLL/SLL：海外臨床試験における大出血事象の発現症例>

PCYC-1115-CA試験で本剤投与後に大出血事象を発現したのは6例(4.4%)で、このうち3例が大出血事象により本剤の投与を中止しました。

PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験で本剤投与後に大出血事象を発現したのは4例(1.6%)で、このうち2例が大出血事象により本剤の投与を中止しました。なお、大出血事象により死亡に至った症例がデータカットオフ以降に報告されていません。

<MCL：海外臨床試験及び国際共同臨床試験における大出血事象の発現症例>

PCI-32765MCL3001試験で大出血事象を発現したのは14例(10.1%)でした。PCYC-1104-CA試験では最終解析時(2014年3月3日カットオフ)までに10例(9.0%)が大出血事象を発現し、うち3例は主要解析(2012年12月26日カットオフ)後に発現しました。

PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で大出血事象を発現したのは15例(5.8%)であり、Grade 3又は4の大出血事象は9例(3.5%)でした。また、1例が大出血事象により死亡しました。

CLL/SLL、MCL：海外臨床試験における大出血事象又は頭蓋内出血事象の発現症例一覧

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 事象 | Grade | 臨床症状・処置 | 発現時期 本剤投与開始 からの日数 | 本剤との 因果関係 | 転帰 |
|------|----|-------|-------|-------|--|-------------------------|--------------|-------------------|
| 1115 | 1 | 60代/女 | 脳出血 | 4 | 2型糖尿病、動脈性高血圧及び高コレステロール血症の合併症を有する患者で、メトホルミン塩酸塩、グリケラジド、シンバスタチン、アセチルサリチル酸及び抗菌剤を併用していた。本剤の初回投与から254日後、構語障害のため入院。アスピリンを投与したが、脳CTスキャンにて左側頭部の実質内出血を確認したため、直ちに投与を中止。脳CTスキャンでは動脈瘤及び脳動静脈奇形は認めなかった。同日、脳内出血による完全ブローカ失語症及び右上腕・顔面不全片麻痺のため入院し、本剤の投与は中止した。入院時、時間及び空間に対する見当識は良好であり、大気での呼吸は正常であったが、歩行不能であった。事象発現後15日目に脳卒中病棟に移送し、リハビリテーションを実施。失語症は改善を認め、運動は回復し、事象発現後44日目に退院した。 | 254日目 | ほぼ確実 | 回復 |
| 1112 | 2 | 50代/男 | 硬膜下血腫 | 2 | 血小板減少症、並びに持続した高脂血症及び頻脈徐脈症候群などの既往歴を有する患者で、事象発現前30日以内にヘパリン及びエノキサパリンによる抗凝固療法を受けていた。本剤投与開始310日目に頭痛、悪心、嘔吐などを訴え、MRIにより両側性硬膜下血腫を認めた。本剤を中止し入院。323日目に症状は改善し、退院した。 | 310日目 | 可能性小 | 回復 |
| | 3 | 80代/女 | 処置後出血 | 3 | 非悪性皮膚病変切除術の処置後に出血を発現した高齢患者であり、事象発現時の血小板数は $105 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった(ベースライン値： $96 \times 10^3/\mu\text{L}$)。また、本被験者は治験実施計画書で規定された術前の本剤投与中断を実施していなかった。処置後出血発現日(18日目)に入院し、再縫合と圧迫包帯による処置を行い、セファレキシンを予防投与。翌日(19日目)には回復し、31日目には中断前と同量の420mg/日で本剤の投与を再開した。 | 18日目 | あり | 回復 (31日目に投与再開) |
| 1102 | 4 | 60代/男 | 硬膜下血腫 | 3 | 心房細動の既往歴と、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの合併症を有する患者で、事象発現の3日前にイブプロフェンを併用していた。事象発現日(35日目)の血小板数は $164 \times 10^3/\mu\text{L}$ (ベースライン時： $154 \times 10^3/\mu\text{L}$)、プロトロンビン時間は14.2秒、部分的トロンボプラスチン時間は20.1秒、国際標準比(INR)は1.08であった。事象発現日に入院し、てんかん予防のため生食補液とフェニトインを投与。入院中に心房細動の悪化を認めたため、イブチリド、メプロロロール、カリウム、ドロネダロン、アミオダロン等を投与し、その他フロセミド、ヒドロモルフォン、オندانセトロン、アロプリノール等を投与。2週間後(49日目)には硬膜下血腫が回復、心房細動の症状が安定したため退院した。 | 35日目 | 可能性小 | 回復 |

3 注意を要する副作用とその対策

(つづき)

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 事象 | Grade | 臨床症状・処置 | 発現時期 本剤投与開始 からの日数 | 本剤との 因果関係 | 転帰 |
|------|----|-------|------------|-------|---|-------------------------|--------------|-------------------------|
| 1102 | 5 | 70代/女 | 硬膜下 血腫 | 3 | 高血圧や高脂血症などの合併症及び複数回の転倒歴がある患者で、事象発現時にアスピリン及びワルファリンを併用していた。プロトンポンプ阻害剤が延長し(54.8秒)、INRは5.47であった(血小板数は報告なし)。事象発現日(361日目)に入院し、ワルファリンの投与を中止する一方で、ビタミンK、フェニトイン、新鮮凍結血漿、デキサメタゾン、アルプラゾラム、オンダンセトロン等を投与。さらに、穿頭術(burr-hole procedure)により血腫を除去したところ回復し、1週間後(367日目)に退院した。 | 361日目 | なし | 回復 |
| 3001 | 6 | 70代/男 | 処置後 出血 | 4 | 事象発現の2週間前(172日目)に痔の治療のためゴム輪結紮法が施行されていた患者で、その処置が原因で直腸出血が起こり(186日目)3日間持続した。事象発現翌日のヘモグロビン値は7.89g/dL、血小板数は $164 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった。事象発現翌日(187日目)に本剤中断。アトロピン、エピネフリン、プレドニゾロンの投与と赤血球輸血を施行。その翌日(188日目)に回復、10日後(198日目)に本剤の投与を再開した。 | 186日目 | 可能性小 | 回復 (198日目に 投与再開) |
| | 7 | 60代/男 | 出血 | 3 | 事象発現日(63日目)の血小板数が $46 \times 10^3 / \mu\text{L}$ と低値を認め、CTにて脾梗塞が確認された。事象発現日に本剤を中断し、2日後(65日目)に血小板減少症が悪化し本剤を中止した。トラネキサム酸、デキサメタゾン等を投与。その4日後(69日目)に肺水腫を発症して死亡した。その時点で血小板減少症、脾梗塞、出血の回復は認められなかった。 | 63日目 | 疑わしい | 回復せず (69日目に 死亡) |
| | 8 | 70代/男 | 硬膜下 血腫 | 4 | 事象発現の2週間前(487日目)に疲労と頭痛を訴えていた患者で、事象発現日の白血球数は $87.87 \times 10^3 / \mu\text{L}$ と高値であった。事象発現日(501日目)に本剤を中止し、デキサメタゾンとフロセミドを投与。22日後(523日目)に死亡した。 | 501日目 | なし | 回復せず (523日目に 死亡) |
| | 9 | 60代/男 | 処置後 出血 | 4 | 事象発現日(281日目)に繰り返し扁桃生検を施行していた患者で、トラネキサム酸を投与。18日後(299日目)に回復した。 | 281日目 | 可能性小 | 回復 |
| | 10 | 50代/男 | 出血 | 4 | 事象発現日(74日目)に転落して軽度の鈍的外傷を負い、脾臓破裂と出血を認め同日に死亡した。 | 74日目 | 可能性小 | 回復せず (事象発現 当日に死亡) |
| | 11 | 60代/男 | 出血性 膀胱炎 | 4 | 事象発現前に発熱と尿路感染症を発症し、抗菌薬治療により回復と再発を繰り返していた患者で、事象発現日も尿路感染症の合併が認められた。同日の尿検査でpH6.5、尿比重1.01、赤血球が観察され、尿蛋白陽性(2+)、ビリルビン、ケトン、亜硝酸塩、ウロビリノーゲンは陰性であった。事象発現日(596日目)に入院し、翌日に膀胱タンポナーデに対して経尿道的処置を施行。本剤は中断。セフトリアキソン、トラネキサム酸を投与、赤血球輸血を施行し611日目に回復した。 | 596日目 | なし | 回復 |

(つづき)

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 事象 | Grade | 臨床症状・処置 | 発現時期 本剤投与開始 からの日数 | 本剤との 因果関係 | 転帰 |
|-------|----|-------|-----------|---------|--|-------------------------|---------------|---|
| 3001 | 12 | 60代/女 | 鼻出血 | 2 | 鼻中隔彎曲症を有する患者。事象発現日(72日目)に入院し、鼻タンポン挿入並びに血管焼灼による止血処置を実施した。 | 72日目 | 可能性大 | 回復 |
| | 13 | 70代/男 | 鼻出血 | 3 | 事象発現の7日前及び2日前に鼻出血を認めたが治療することなく同日中に回復。事象発現日(22日目)に血小板減少症($45 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $39 \times 10^3/\mu\text{L}$)を認めた。 事象発現日に血小板輸血とトラネキサム酸を投与し、翌日(23日目)に回復した。 | 22日目 | 疑わしい | 回復 |
| | 14 | 70代/男 | 紫斑 /紫斑 | 3 /3 | 事象発現前後の血小板数は $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上がほぼ維持されており、第1回目の事象発現6日前の血小板数は $107 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、第2回目の事象発現17日前の血小板数は $119 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。 第1回目の事象発現時(154日目)に本剤を中断したほか、desonide及びヒドロキシジンを投与。約1ヵ月後(183日目)に回復したが、184日目に本剤の投与を再開した。約2ヵ月後(250日目)に再発し、desonide及びヒドロキシジンを投与。その2日後(252日目)から本剤を中断し改善。その9日後(261日目)から本剤を420mgに減量して再開した。 | 154日目 /250日目 | 可能性小 /可能性大 | 回復 (184日目に 再開) /回復 (261日目に 再開) |
| 1104* | 15 | 60代/男 | 硬膜下 血腫 | 3 | 事象発現の11日前に疾患進行のため本剤は中止されていた。事象発現前日(95日目)の血小板数は $83 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン値は9.9g/dLで、アスピリンを服用していた。事象発現日(96日目)には転倒を起こしていた。 事象発現日に入院し、血小板輸血を施行。その後状態が安定したため退院した(退院日は報告なし)。 | 96日目 | なし | 回復 |
| | 16 | 70代/男 | 硬膜下 血腫 | 2 | 事象発現の4日前に頭部を打撲していた患者。事象発現日(576日目)にワルファリン服用中であり、INRは2.6でコントロールされていた。 事象発現日に本剤を中断し、ワルファリンを中止。ワルファリン中止19日後(595日目)に本剤を再開。その後CTにてフォローアップしていたが、事象の回復が認められないため605日目に本剤を中止した。 | 576日目 | 可能性小 | 回復 |
| | 17 | 70代/男 | 硬膜下 血腫 | 3/3 | 患者は、第1回目の事象発現前までアセチルサリチル酸を服用していた。事象発現日(56日目)のヘモグロビン値は10.9g/dL、血小板数は $201 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、INRは1.00であった。第2回目の事象発現日(93日目)のヘモグロビン値は9.7g/dL、血小板数は $112 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血液培養で黄色ブドウ球菌が検出された。 第1回目の事象発現日に入院し、本剤を中断、アセチルサリチル酸を中止した。その後回復し8日後(64日目)に退院。その15日後(79日目)より本剤560mgを再開。軽度の頭痛、傾眠、ふらつき、発熱を訴えて第2回目の事象を確認(93日目)。入院後、事象は重篤なGrade 3を呈し本剤を中止した。 | 56日目 /93日目 | なし /なし | 回復 |

3 注意を要する副作用とその対策

(つづき)

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 事象 | Grade | 臨床症状・処置 | 発現時期 本剤投与開始 からの日数 | 本剤との 因果関係 | 転帰 |
|-------|----|-------|----|-------|--|-------------------------|--------------|----|
| 1104* | 18 | 70代/男 | 血尿 | 3 | 患者は、事象発現日(168日目)にアスピリンを服用していた。膀胱鏡により小さな紅斑と毛細血管拡張を認め、事象は膀胱部の毛細血管拡張によるものと考えられた。事象発現日の血小板数は $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、ヘモグロビン値は11.5g/dL、INRは1.2、プロトロンビン時間は16.6秒、活性化部分的トロンボプラスチン時間は32.4秒であった。 事象発現日入院し、膀胱洗浄を実施。翌日(169日目)に回復し退院した。 | 168日目 | 可能性小 | 回復 |

*MCLを対象としたPCYC-1104-CA試験において、症例15、17はボルテゾミブ治療歴なし、症例16、18はボルテゾミブ治療歴あり

参考 臨床試験における出血に関する安全対策(1)

臨床試験では、ランダム化前6か月以内の脳卒中又は頭蓋内出血の既往がある患者等の出血のリスクが高い患者を除外基準で除外しています。治験薬投与開始後は血小板数減少等の有害事象の発現状況に応じた用法及び用量の調節、治験薬中止、侵襲的な処置に対する制限事項[「臨床試験における出血に関する安全対策(2)」参照]、ビタミンK拮抗剤の併用禁止、抗凝固剤及び抗血小板剤の併用により出血リスクが増大することを注意喚起しています。

<WM/LPL：臨床試験における大出血事象の発現症例>

PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で大出血事象は75例中5例(6.7%)に認められ、喀血、鼻出血、メレナ、硬膜下血腫及び紫斑が各1例でした。硬膜下血腫以外の事象はいずれもGrade 3であり、硬膜下血腫はGrade 2とGrade 3の2件が同一被験者に発現しました。非盲検サブスタディでは、大出血事象は認められませんでした。54179060WAL2002試験(本剤+リツキシマブの併用療法)では、大出血事象は認められませんでした。PCYC-1118E試験の大出血事象は63例中1例(1.6%)に認められ、当該被験者はGrade 3の処置後血腫を2件発現しましたが、いずれも回復しました。

<cGVHD：臨床試験における大出血事象の発現症例>

54179060GVH3001試験で大出血事象は19例中3例(15.8%)に認められ、Grade 3の胃腸出血、Grade 3の外傷性出血、Grade 5のくも膜下出血が各1例でした。Grade 5のくも膜下出血の1例では、本剤との関連は「多分なし」と判断されました。PCYC-1129-CA試験、PCYC-1146-IM試験では、大出血事象は認められませんでした。

【処置】

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

参考 臨床試験における出血に関する安全対策(2)

米国国立衛生研究所(NIH)が実施した臨床試験で鼠径リンパ節生検後に大量出血が認められたことから、出血事象について検討を行いました。本剤が侵襲的な手術により出血リスクを増大させることを示唆する臨床エビデンスはありませんでしたが、リスクを最小化するための予防的措置として、手術前後の管理ガイダンスを以下のとおり設定しました。

- ・手術や出血リスクの程度によっては手術前後の少なくとも3~7日は本剤の投与を中断することを推奨します。
- ・外科手術、又は閉鎖のため縫合又はステープルを必要とする侵襲的な施術の場合、治療介入前少なくとも7日間及び施術後少なくとも7日間は本剤の投与を中断してください。漿液、血清液の排液の滲出がない又はドレナージ管の必要がなく処置部位が十分に治癒した後、本剤の投与を再開してください。

<血小板減少症の合併と出血発現の関連性について>

臨床試験における血小板減少症の合併と出血発現の関連性について検討した結果、血小板減少症の有無にかかわらず、出血事象が複数報告されていました。

海外臨床第Ⅲ相試験と国内臨床第Ⅰ相試験の結果は以下のとおりでした。

- ・ PCYC-1115-CA試験の本剤群135例において、出血64例(47.4%)、血小板減少症11例(8.1%)が認められました。また、大出血事象が6例認められ、内訳は脳出血、前房出血、処置後出血、くも膜下出血及び硬膜下血腫、外傷性血腫、硝子体出血が各1例であり、うち2例が血小板減少症を合併していました。
- ・ 54179060LEU1001試験の8例において、出血4例(50.0%)、血小板減少症1例(12.5%)が認められました。
- ・ PCYC-1112-CA試験の本剤群195例において、出血85例(43.6%)、血小板減少症(血小板数減少を含む)34例(17.4%)が認められました。出血が認められた患者における血小板減少症の合併は13例(15.3%)、血小板減少症が認められた患者における出血の合併は13例(38.2%)認められました。また、大出血事象が2例認められ、内訳は硬膜下血腫及び処置後出血各1例であり、いずれも血小板減少症を合併していませんでした。
- ・ PCI-32765-JPN-101試験の15例において、出血6例(40.0%)、血小板減少症8例(53.3%)が認められました。出血が認められた患者における血小板減少症の合併は5例(83.3%)、血小板減少症が認められた患者における出血の合併は5例(62.5%)認められました。また、本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者8例において、出血3例(37.5%)、血小板減少症4例(50.0%)が認められました。出血が認められた患者における血小板減少症の合併は2例(66.7%)、血小板減少症が認められた患者における出血の合併は2例(50.0%)認められました。

【出血事象のリスク因子】

<本剤の曝露量と出血事象の相関について>

B細胞性腫瘍患者を対象とした海外臨床試験9試験*において、Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PKPD)モデル評価が可能であった1,201例について、母集団薬物動態解析で推定されたAUC_{ss}(定常状態におけるAUC)を用い、ロジスティック回帰分析により本剤の曝露量(AUC_{ss})と出血事象発現の相関が検討されました。また、全体集団を対象とした解析に加え、臨床推奨用量における適応症ごとの層別解析を行いました。

*海外試験を対象とした母集団薬物動態解析(社内資料)に含まれた試験: PCYC-04753、PCYC-1102-CA、PCYC-1104-CA、PCYC-1112-CA、PCYC-1115-CA、PCYC-1117-CA、PCI-32765MCL2001、PCI-32765MCL3001、PCI-32765CLL3001

- ・ 全体集団を対象とした解析において、単変量ロジスティック回帰分析の結果、イブルチニブAUC_{ss}の増加に伴い、出血事象の発現が増加する傾向が認められました。

単変量ロジスティック回帰分析[出血事象]: 全体集団

| イベント | 平均値(99%CI) |
|--------------------|------------------------|
| 大出血事象 | |
| 切片 | -3.517(-4.105~-2.930) |
| 傾き | 0.0007(-0.0000~0.0014) |
| p値* | 0.012 |
| Gradeを問わないすべての出血事象 | |
| 切片 | -0.667(-0.931~-0.403) |
| 傾き | 0.0006(0.0002~0.0010) |
| p値* | <0.001 |

*p値は傾きの推定値が0かどうかを表しています(名目上のp値)。

部分集団解析の結果、420mg/日の投与を受けたCLL患者集団ではイブルチニブAUC_{ss}と出血事象の発現に明確な相関は認められませんでした。一方、560mg/日の投与を受けたMCL患者集団では、イブルチニブAUC_{ss}と出血事象(大出血事象及びGradeを問わない出血事象)の発現に相関が認められました[ロジスティック回帰式の傾きの平均値(99%CI):大出血事象=0.0009(0.0000~0.0018)、Gradeを問わないすべての出血事象=0.0008(0.0001~0.0015)]。560mg/日の投与を受けたMCL患者集団における回帰分析の結果から得られたシミュレーションによると、AUC_{ss}が0から対象集団の中央値(543.5ng・h/mL)、又はAUC_{ss}が対象集団の25%値(347.3ng・h/mL)から75%値(816.3ng・h/mL)に増加するとき、出血事象の発現リスクはそれぞれ、大出血事象で約2%、Gradeを問わないすべての出血事象で約9~10%増加することが推定されました。

**ロジスティック回帰分析結果に基づく出血事象発現率の推定値：
560mg/日の投与を受けたMCL患者（シミュレーションにて算出した値）**

| パーセンタイル | — | 25% | 50% | 75% |
|-----------------------------|-----|-------|-------|-------|
| AUC _{ss} (ng・h/mL) | 0 | 347.3 | 543.5 | 816.3 |
| 大出血事象 (%) | 3.2 | 4.3 | 5.2 | 6.5 |
| Gradeを問わない すべての出血事象 (%) | 30 | 36 | 40 | 45 |

■ 出血のリスク及び本剤の曝露量を増加させる因子にご注意ください。

前項で示したように、本剤の曝露量の増加に伴い、出血のリスクが増加する傾向が認められました。出血は、重要な特定されたリスクとして、項目①に示すように、電子添文にて注意喚起を行っています。抗凝固剤又は抗血小板剤の投与は、本剤投与下における出血のリスクとなります。また、侵襲的手技を要する周術期の患者も本剤投与下における出血のリスクとなります。

これに加え、本剤の曝露量を増加させる可能性のある因子として項目②に示すように、肝機能障害やCYP3A阻害剤のように薬物相互作用による因子があります。薬物相互作用は、薬物だけでなく、グレープフルーツのようにCYP3A阻害作用を有する成分を含んでいる飲食物や嗜好品も含まれます。肝機能障害患者への使用については、(P.71～73「注意を要する副作用とその対策 肝機能障害患者への使用」)の項を、CYP3A阻害剤との薬物相互作用については、(P.68～70「注意を要する副作用とその対策 CYP3A阻害剤との薬物相互作用」)の項をご参照ください。

さらに、項目③に示すように、本剤投与による出血のリスク因子評価のために、外因性要因及び内因性要因を幅広く評価しました。「現時点で利用可能な国内外のすべての臨床試験の併合安全性情報を用いた出血事象の解析」及び「無作為化比較試験の併合安全性情報を用いた出血事象の解析」から、本剤投与における出血事象と各種因子との相対リスクを評価しました。その結果、相対危険度の評価からは、「抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者」において、各解析を通して大出血事象発現との相関リスクが高い傾向が認められ、本剤投与下における出血リスクを高める可能性があると考えられました。また、その他の出血のリスクを増加させる可能性のある因子として、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、大転倒の既往、CYP3A阻害剤との併用についても、いずれかの部分集団解析において出血事象との相関リスクが高い傾向が認められました。

なお、「論文調査」を行い本剤の出血リスクを評価している報告内容を検討した結果からは、ベースラインでの凝固系の異常（血小板凝集能の低下、第Ⅷ因子の低値、及びvon Willebrand因子活性の低下）が、潜在的な出血のリスク因子となり得ることが示唆されました¹⁾。

最後に、一般的に、出血のリスクを増加させる可能性がある飲食物又は嗜好品を項目④に挙げておきます。これらは、過剰摂取により理論的には出血を来すとされているもので、本剤投与下でのデータはありませんが、食生活によっては、本剤による出血リスクを高める可能性があり、適切な患者指導が重要です。

これらの背景因子を持つ患者への本剤投与に際しましては、十分ご注意ください。

1) Lipsky, A.H., et al.: Haematologica, 100, 1571-1578, 2015

① 出血のリスクを増加させる因子

は電子添文からの抜粋

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

10. 相互作用 (抜粋)

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 |
|---------------|------------|---------------------|
| 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。 |

②本剤の曝露量を増加させる可能性がある因子

□は電子添文からの抜粋

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]

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、セリチニブを投与中の患者[10.1、16.7.1、16.7.7参照]

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]

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

CYP3A阻害作用を有する薬剤(P.68~70 CYP3A阻害剤との薬物相互作用を参照)

グレープフルーツ含有食品*(P.68~70 CYP3A阻害剤との薬物相互作用を参照)

*CYP3A阻害作用を有する成分(フラノクマリン類)が含まれる飲食物又は嗜好品[セビリアオレンジ(ダイダイ)、ポメロ(ザボン、晩白柚、文旦)など]も、イブプロフェンの血中濃度を上昇させるおそれがあります。

③出血のリスクを増加させる可能性のある因子

- ・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

④出血のリスクを増加させる可能性のある飲食物又は嗜好品(薬剤以外)

注)以下に挙げる品目は、過剰摂取により理論的には出血を来すとされているもので、本剤投与下での、これらの摂取による出血の評価はされていません。

- ・オメガ3脂肪酸[α -リノレン酸(ALA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)]を多く含む品目：フライドポテト、菜種(アブラナ)、大豆製品(油揚げ)、麻(あさ)、えごま、くるみ、ドレッシング類(マヨネーズ含む)¹⁾
- ・肝油などの魚油食品、ニシン、サバ、サケ、イワシなどは上記オメガ3脂肪酸(EPA、DHA)を豊富に含みます¹⁾。
- ・ビタミンEも過剰摂取による出血が報告されていますが、高用量のビタミンEをワルファリンなどの抗凝固剤や抗血小板剤と併用すると出血リスクが高まる可能性が指摘されています²⁾。

1) 文部科学省 五訂増補日本食品標準成分表 脂肪酸成分表編

2) Natural Medicines Comprehensive Database

骨髄抑制

貧血

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における貧血の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における貧血の有害事象発現状況*¹

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例* ²) 例数(%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数(%) | |
|----|---|----------|------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 貧血 | 0 | 4 (50.0) | 0 | 2 (25.0) |

*1 PCI-32765-JPN-101試験及び54179060LEU1001試験のGradeはInternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) ガイドライン¹⁾に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)で集計

CLL/SLL：海外臨床試験における貧血の有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|----|---------------------|--------------|---------------------|--------------|--------------------|-------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | 本剤群 (195例) 例数(%) | | 対照群 (191例) 例数(%) | | 本剤群 (51例) 例数(%) | | 本剤群 (246例) 例数(%) | | 本剤群 (135例) 例数(%) | | 対照群 (132例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 貧血 | 9 (4.6) | 44 (22.6) | 15 (7.9) | 33 (17.3) | 0 | 7 (13.7) | 9 (3.7) | 51 (20.7) | 8 (5.9) | 25 (18.5) | 11 (8.3) | 27 (20.5) |

*1 GradeはInternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) ガイドライン¹⁾に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

1) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008

MCL：国内臨床試験における貧血の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数(%) | |
|----|--------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 貧血 | 1 (6.3) | 4 (25.0) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

MCL：海外臨床試験における貧血の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|----|---------------------|-----------|---------|---------------------|-----------|---------|---------------------|-----------|
| | 本剤群 (139例) 例数(%) | | | 対照群 (139例) 例数(%) | | | 本剤群 (111例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade |
| 貧血 | 11 (7.9) | 25 (18.0) | 1 (0.7) | 28 (20.1) | 60 (43.2) | 1 (0.7) | 11 (9.9) | 15 (13.5) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

・PCI-32765MCL3001試験で1例が貧血により本剤の投与を中止しました。

MCL：国際共同臨床試験における貧血の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | | | |
|----|---------------------------------------|-----------|---------|---|-----------|---------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 貧血 | 40 (15.4) | 85 (32.8) | 2 (0.8) | 23 (8.8) | 61 (23.5) | 1 (0.4) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で2例が貧血により治験薬の投与を中止しました。

WM/LPL：臨床試験における貧血の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|----|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|------------------------------|---------|-----------------------|-----------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 貧血 | 9 (12.0) | 18 (24.0) | 3 (9.7) | 5 (16.1) | 0 | 1 (6.3) | 2 (3.2) | 10 (15.9) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

・本剤の投与中止に至った貧血はいずれの試験においても認められませんでした。

cGVHD：臨床試験における貧血の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|----|--------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|
| | 本剤群 (19例) 例数(%) | | 本剤群 (42例) 例数(%) | | 本剤群 (18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 貧血 | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 1 (2.4) | 4 (9.5) | 0 | 1 (5.6) |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

・54179060GVH3001試験で発現した貧血はGrade 3の1例(5.3%)でした。

【処置】

血液検査を定期的に行うとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

■ 好中球減少症

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における好中球減少症の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*1

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例*2) 例数 (%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数 (%) | |
|--------|---|----------|-------------------------------------|--------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 好中球減少症 | 2 (25.0) | 4 (50.0) | 0 | 0 |

*1 PCI-32765-JPN-101試験及び54179060LEU1001試験のGradeはInternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) ガイドライン¹⁾に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)で集計

CLL/SLL：海外臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*1

| | PCYC-1112-CA試験 | | | PCYC-1102-CA試験 | | | 併合解析*2 | | | PCYC-1115-CA試験 | | | | | | | | |
|--------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|------|---------------------|----------|------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|------|----------------------|-----------|---------|
| | 本剤群 (195例) 例数 (%) | | | 対照群 (191例) 例数 (%) | | | 本剤群 (51例) 例数 (%) | | | 本剤群 (246例) 例数 (%) | | | 本剤群 (135例) 例数 (%) | | | 対照群 (132例) 例数 (%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 好中球減少症 | 32 (16.4) | 42 (21.5) | 1 (0.5) | 26 (13.6) | 28 (14.7) | 0 | 7 (13.7) | 7 (13.7) | 0 | 39 (15.9) | 49 (19.9) | 1 (0.4) | 14 (10.4) | 21 (15.6) | 0 | 24 (18.2) | 30 (22.7) | 4 (3.0) |

*1 GradeはInternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) ガイドライン¹⁾に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

・ PCYC-1112-CA試験で1例が好中球減少症により本剤の投与を中止しました。

1) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008

MCL：国内臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数 (%) | |
|--------|---------------------------------------|---------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 好中球減少症 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

MCL：海外臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|--------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade |
| 好中球減少症 | 18 (12.9) | 22 (15.8) | 1 (0.7) | 23 (16.5) | 36 (25.9) | 3 (2.2) | 18 (16.2) | 20 (18.0) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

・ PCI-32765MCL3001試験で1例が好中球減少症により本剤の投与を中止しました。

MCL：国際共同臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | | | |
|--------|---------------------------------------|------------|---------|---|------------|---------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 好中球減少症 | 101 (39.0) | 111 (42.9) | 4 (1.5) | 100 (38.5) | 105 (40.4) | 7 (2.7) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で4例が好中球減少症により治験薬の投与を中止しました。

WM/LPL：臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|--------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----------|------------------------------|---------|-----------------------|-----------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 好中球減少症 | 10 (13.3) | 12 (16.0) | 5 (16.1) | 9 (29.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 11 (17.5) | 16 (25.4) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

・本剤の投与中止に至った好中球減少症はいずれの試験においても認められませんでした。

cGVHD：臨床試験における好中球減少症の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | 本剤群 (19例) 例数 (%) | | 本剤群 (42例) 例数 (%) | | 本剤群 (18例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

【処置】

血液検査を定期的に行うとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

・国内臨床試験及び海外臨床第Ⅲ相試験では、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドライン¹⁾に基づき、G-CSF製剤 (フィルグラスチム及びペグフィルグラスチム) の併用投与は可とされました。

1) Smith, T.J., et al.: J Clin Oncol., 24, 3187-3205, 2006

■ 血小板減少症

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における血小板減少症の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況^{*1}

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例 ^{*2}) 例数 (%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数 (%) | |
|--------|--|----------|-------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 血小板減少症 | 0 | 3 (37.5) | 0 | 1 (12.5) |

*1 PCI-32765-JPN-101試験及び54179060LEU1001試験のGradeはInternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) ガイドライン¹⁾に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)で集計

CLL/SLL：海外臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況^{*1}

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析 ^{*2} | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|--------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|---------------------|-------------|----------------------|--------------|----------------------|-------------|----------------------|--------------|
| | 本剤群 (195例) 例数 (%) | | 対照群 (191例) 例数 (%) | | 本剤群 (51例) 例数 (%) | | 本剤群 (246例) 例数 (%) | | 本剤群 (135例) 例数 (%) | | 対照群 (132例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 血小板減少症 | 11 (5.6) | 33 (16.9) | 8 (4.2) | 22 (11.5) | 5 (9.8) | 7 (13.7) | 16 (6.5) | 40 (16.3) | 3 (2.2) | 11 (8.1) | 8 (6.1) | 17 (12.9) |

*1 GradeはInternational Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) ガイドライン¹⁾に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

1) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008

MCL：国内臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況^{*}

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数 (%) | |
|--------|---------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 血小板減少症 | 0 | 3 (18.8) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

MCL：海外臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況^{*}

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|--------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade |
| 血小板減少症 | 13 (9.4) | 25 (18.0) | 3 (2.2) | 59 (42.4) | 78 (56.1) | 4 (2.9) | 12 (10.8) | 20 (18.0) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

・ PCI-32765MCL3001試験で3例が血小板減少症により本剤の投与を中止しました。

MCL：国際共同臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | | | |
|--------|---------------------------------------|----------|--------|---|----------|--------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 血小板減少症 | 23(8.9) | 62(23.9) | 4(1.5) | 24(9.2) | 44(16.9) | 1(0.4) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で4例が血小板減少症により治験薬の投与を中止しました。

WM/LPL：臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|--------|------------------------------|--------|-----------------------------|---------|------------------------------|--------|-----------------------|----------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 血小板減少症 | 1(1.3) | 5(6.7) | 2(6.5) | 7(22.6) | 0 | 1(6.3) | 8(12.7) | 11(17.5) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

・PCYC-1118E試験で1例が血小板減少症により本剤の投与を中止しました。

cGVHD：臨床試験における血小板減少症の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| | 本剤群(19例) 例数(%) | | 本剤群(42例) 例数(%) | | 本剤群(18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 0 | 2(4.8) | 0 | 0 |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

【処置】

血液検査を定期的に行うとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

血小板数が25,000/ μ L未満の場合は、医師の判断により血小板の輸血を考慮してください。

感染症

本剤の投与により致死的な転帰に至った症例を含む感染症（肺炎、敗血症等）、日和見感染などが報告されています。

【症状】

上気道感染、副鼻腔炎、肺炎、肺感染、尿路感染、蜂巣炎、敗血症、歯肉炎、鼻咽頭炎、咽頭炎があらわれることがあります。

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における感染症の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における感染症の有害事象発現状況*¹

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例* ²) 例数(%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数(%) | |
|-----|---|----------|------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 感染症 | 1 (12.5) | 7 (87.5) | 3 (37.5) | 6 (75.0) |

*¹ PCI-32765-JPN-101試験のGradeはCTCAE version 3.0、54179060LEU1001試験のGradeはCTCAE version 4.03に基づく

*² 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点（最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点）で集計

・PCI-32765-JPN-101試験で発現した感染症の主な事象は、歯肉炎、鼻咽頭炎、咽頭炎（各2例、25.0%）でした。Grade 3以上の感染症は、肺炎、感染、敗血症が各1例（12.5%）に発現し、すべて同一症例に認められた重篤な有害事象でした。

CLL/SLL：海外臨床試験における感染症の有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-----|---------------------|---------------|---------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------------|---------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | 本剤群 (195例) 例数(%) | | 対照群 (191例) 例数(%) | | 本剤群 (51例) 例数(%) | | 本剤群 (246例) 例数(%) | | 本剤群 (135例) 例数(%) | | 対照群 (132例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 感染症 | 47 (24.1) | 137 (70.3) | 42 (22.0) | 104 (54.5) | 16 (31.4) | 37 (72.5) | 63 (25.6) | 174 (70.7) | 25 (18.5) | 87 (64.4) | 11 (8.4) | 67 (50.8) |

*¹ GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*² PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

・海外2試験併合解析で発現した感染症の主な事象は、上気道感染51例（20.7%）、副鼻腔炎29例（11.8%）、肺炎25例（10.2%）及び尿路感染20例（8.1%）で、大部分がGrade 1又は2でした。Grade 3以上は63例（25.6%）に報告され、主な事象は肺炎20例（8.1%）、尿路感染7例（2.8%）、蜂巣炎6例（2.4%）、肺感染5例（2.0%）及び副鼻腔炎4例（1.6%）でした。

MCL：国内臨床試験における感染症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数(%) | | |
|-----|--------------------------------------|-----------|---------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 感染症 | 1 (6.3) | 10 (62.5) | 1 (6.3) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL2002試験で1例が感染症（敗血症）により本剤の投与を中止しました。

MCL：海外臨床試験における感染症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | | | PCYC-1104-CA試験 | | |
|-----|----------------------|--------------|------------|----------------------|--------------|------------|----------------------|--------------|------------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 感染症 | 27 (19.4) | 97 (69.8) | 3 (2.2) | 42 (30.2) | 99 (71.2) | 6 (4.3) | 28 (25.2) | 86 (77.5) | 2 (1.8) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

- ・PCI-32765MCL3001試験で3例(肺炎2例、尿路感染1例)、PCYC-1104-CA試験で2例(肺炎、敗血症各1例)が感染症により本剤の投与を中止しました。

MCL：国際共同臨床試験における感染症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | | | |
|-----|--|-----------|----------|--|-----------|---------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 感染症 | 130(50.2) | 215(83.0) | 27(10.4) | 90(34.6) | 206(79.2) | 16(6.2) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

- ・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で27例が感染症により治験薬の投与を中止しました。

WM/LPL：臨床試験における感染症の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|-----|-------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------|----------|------------------------|----------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数 (%) | | 本剤群 (31例) 例数 (%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数 (%) | | 本剤群 (63例) 例数 (%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 感染症 | 22(29.3) | 59(78.7) | 6(19.4) | 23(74.2) | 3(18.8) | 11(68.8) | 9(14.3) | 46(73.0) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で発現した感染症の主な事象は、上咽頭炎(12例、16.0%)、気管支炎及び尿路感染(各11例、14.7%)であり、1例(1.3%、肺炎)が感染症により本剤の投与を中止しました。
- ・54179060WAL2002試験における主な事象は、上咽頭炎(3例、18.8%)、爪囲炎及びウイルス感染(各2例、12.5%)でした。

cGVHD：臨床試験における感染症の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | | PCYC-1146-IM試験 | | |
|-----|---------------------|----------|---------------------|----------|---------|---------------------|----------|--------|
| | 本剤群 (19例) 例数 (%) | | 本剤群 (42例) 例数 (%) | | | 本剤群 (18例) 例数 (%) | | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 感染症 | 9(47.4) | 15(78.9) | 15(35.7) | 29(69.0) | 5(11.9) | 6(33.3) | 14(77.8) | 1(5.6) |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・54179060GVH3001試験で発現した感染症の主な事象は、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、爪囲炎(各3例、15.8%)、細気管支炎、結膜炎(各2例、10.5%)などでした。Grade 3以上の感染症は、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、敗血症(各1例、5.3%)でした。
- ・PCYC-1129-CA試験で5例(11.9%、肺炎2例、脳膿瘍、蜂巣炎、敗血症性ショック各1例)、PCYC-1146-IM試験で1例(5.6%、下気道感染)が感染症により本剤の投与を中止しました。

<CLL/SLL：海外臨床試験において死亡に至った感染症>

CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験(PCYC-1115-CA試験、PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験)において8例が感染症により死亡しました。

<MCL：海外臨床試験及び国際共同臨床試験において死亡に至った感染症>

MCL患者を対象としたPCI-32765MCL3001試験の139例中5例(3.6%、敗血症3例、敗血症性ショック2例)、PCYC-1104-CA試験の111例中3例(2.7%、肺炎、敗血症、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎各1例)及びPCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群259例中12例(4.6%、肺炎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・イロペチイ肺炎、真菌性肺炎、ウイルス性肺炎、敗血症、COVID-19の疑い各1例)が感染症により死亡しました。

CLL/SLL、MCL：海外臨床試験において死亡に至った感染症

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 事象 | 本剤の最終投与日 | 死亡日 | 本剤との因果関係 |
|------|----|-------|------------------|----------|-------|----------|
| 1115 | 1 | 60代/女 | クレブシエラ感染 | 69日目 | 107日目 | なし |
| 1112 | 2 | 70代/男 | 肺炎 | 327日目 | 340日目 | なし |
| | 3 | 80代/男 | 敗血症 | 57日目 | 59日目 | なし |
| | 4 | 70代/女 | 敗血症 | 6日目 | 10日目 | なし |
| | 5 | 70代/男 | 肺炎 | 69日目 | 73日目 | 可能性小 |
| | 6 | 60代/男 | 好中球減少性敗血症 | 23日目 | 34日目 | 多分なし |
| | 7 | 70代/男 | 肺炎 | 177日目 | 178日目 | 多分なし |
| 1102 | 8 | 70代/男 | 敗血症による全身性炎症反応症候群 | 10日目 | 38日目 | 可能性小 |
| 3001 | 9 | 70代/男 | 敗血症 | 232日目 | 241日目 | なし |
| | 10 | 70代/男 | 敗血症 | 537日目 | 555日目 | 可能性小 |
| | 11 | 70代/男 | 敗血症性ショック | 260日目 | 269日目 | なし |
| | 12 | 60代/男 | 敗血症 | 90日目 | 92日目 | なし |
| | 13 | 50代/男 | 敗血症性ショック | 10日目 | 11日目 | なし |
| 1104 | 14 | 70代/男 | 肺炎 | 74日目 | 79日目 | 可能性小 |
| | 15 | 60代/男 | 敗血症 | 224日目 | 233日目 | なし |

<WM/LPL：臨床試験において死亡に至った感染症>

- ・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で75例中1例(1.3%、肺炎)が感染症により死亡しました。本剤との因果関係は「関連なし」と判定されました。

<cGVHD：臨床試験において死亡に至った感染症>

- ・54179060GVH3001試験で19例中1例(5.3%、真菌性肺炎)が感染症により死亡し、本剤との関連性は「可能性大」と判定されました。
- ・PCYC-1129-CA試験で42例中2例(4.8%、肺炎、気管支肺アスペルギルス症各1例)が感染症により死亡しました。本剤との関連性は、肺炎の1例は「関連なし」、気管支肺アスペルギルス症の1例は「可能性小」と判定されました。

■ ウイルス性肝炎の再活性化

PCI-32765MCL3001試験の本剤群のMCL患者において、肝炎ウイルスの再活性化は有害事象として139例中1例(0.7%)報告され、Grade 3以上でした。

PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群のMCL患者において、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259例中1例(0.4%)報告され、B型肝炎は死亡に至った症例でした。

54179060WAL2002試験のWM/LPL患者において、B型肝炎再活性化が16例中1例(6.3%)報告されました。

その他の臨床試験及び海外の製造販売後において、ウイルス性肝炎の再活性化が1例認められ、B型肝炎の再燃で死亡に至りました(2015年2月時点)。

【予防・観察・処置】

日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」に従い、本剤投与前及び投与後の定期的検査と処置を実施してください。

- ・HBs抗原陽性例に対する化学療法時には、抗ウイルス薬の予防投与を行うことを原則としてください。
※抗ウイルス薬の予防投与期間についてエビデンスはなく、確立していません。
- ・HBs抗原陰性例については、初回化学療法の段階からHBc抗体、HBs抗体は必ずチェックしてください。
- ・HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV DNAモニタリング(月1回、化学療法中及び化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、HBV DNA陽性化時点で抗ウイルス薬の投与を開始してください。

■ 結核の再燃

PCYC-1115-CA試験の本剤群のCLL/SLL患者において、結核は有害事象として135例中1例(0.7%)報告されました。

PCI-32765MCL3001試験の本剤群のMCL患者においては、結核は有害事象として139例中1例(0.7%)報告され、Grade 3以上でした。

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、転帰は不明でした(2015年2月時点)。

【処置】

- ・本剤投与前に結核に関する問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。
- ・投与中は観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：結核症の基礎知識(改訂第5版)[日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会(結核 第96巻, 第3号, 2021年5-6月)]

■ 帯状疱疹ウイルスの再活性化

PCYC-1112-CA試験の本剤群の再発又は難治性CLL/SLL患者において、帯状疱疹は有害事象として195例中8例(4.1%)報告されました。国内臨床第I相試験(PCI-32765-JPN-101試験の再発性成熟B細胞性腫瘍患者及び54179060LEU1001試験の未治療のCLL/SLL患者)の併合解析において帯状疱疹は16例中1例(6.3%)報告されました。なお、これらの症例のうちPCYC-1112-CA試験の2例、PCI-32765-JPN-101試験の1例に本剤投与前の帯状疱疹の既往が認められました。

PCI-32765MCL3002試験のMCL患者において、本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群259例中15例(5.8%)、プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群260例中28例(10.8%)に帯状疱疹が認められ、そのうちGrade 3以上はそれぞれ2例(0.8%)、10例(3.8%)でした。

PCYC-1127-CA試験の本剤を投与されたリツキシマブ併用療法及び単剤療法のWM/LPL患者で106例中8例(7.5%)、及びPCYC-1118E試験のWM/LPL患者で63例中3例(4.8%)に帯状疱疹が認められました。

54179060GVH3001試験のcGVHD患者で19例中1例(5.3%)に帯状疱疹が認められました。

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、うち20例が重篤であり、死亡に至った症例は認められませんでした(2015年2月時点)。

【処置】

抗ウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル)の全身投与をできるだけ早期に開始してください。

■ 進行性多巣性白質脳症(PML)

その他の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例は死亡に至った症例でした(2015年2月時点)。

【処置】

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、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、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)診療ガイドライン2023 [厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班]

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してください。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してください。

参考 本剤投与と感染症の発現

海外臨床第Ib/II相試験(PCYC-1102-CA試験)では、Grade 3以上の感染症の発現率は本剤投与開始6か月以内が最も高かったことが報告されています^{1,2)}。同試験において、Grade 3以上の感染症は治療開始後早期に多く認められ、投与期間で調整した発現頻度(/100人・月)は、最初の6か月で7.1、7か月以降は2.6と、治療継続に伴い減少しました。

1) Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 369, 32-42, 2013

2) Byrd, J.C., et al.: Blood, 125, 2497-2506, 2015, supplementary

不整脈

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における不整脈の発現状況を以下に示します。不整脈のある患者又はその既往歴のある患者は心房細動等の不整脈があらわれることがあるため、本剤を投与する場合は慎重に投与してください。また、致命的な例を含む心室性頻脈性不整脈（頻度不明）等の重篤な不整脈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心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行う等、患者の状態を十分に観察してください。

CLL/SLL：国内臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*¹

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例* ²) 例数(%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数(%) | |
|-----|---|--------|------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) |

*1 PCI-32765-JPN-101試験のGradeはCTCAE version 3.0、54179060LEU1001試験のGradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点（最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点）で集計

CLL/SLL：海外臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-----|---------------------|-------------|---------------------|-------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|------------|
| | 本剤群 (195例) 例数(%) | | 対照群 (191例) 例数(%) | | 本剤群 (51例) 例数(%) | | 本剤群 (246例) 例数(%) | | 本剤群 (135例) 例数(%) | | 対照群 (132例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 不整脈 | 8 (4.1) | 18 (9.2) | 1 (0.5) | 11 (5.8) | 3 (5.9) | 14 (27.5) | 11 (4.5) | 32 (13.0) | 4 (3.0) | 20 (14.8) | 3 (2.3) | 6 (4.5) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

- ・海外2試験併合解析（PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験）で不整脈は、246例中32例（13.0%）に発現しました。主な事象は、心房細動14例（5.7%）、動悸5例（2.0%）及び失神4例（1.6%）でした。死亡に至った不整脈の事象は心停止1例（0.4%）でした。
- ・PCYC-1115-CA試験で不整脈は135例中20例（14.8%）に発現しました。主な事象は、心房細動8例（5.9%）、動悸3例（2.2%）でした。死亡に至った不整脈の事象は認められませんでした。

MCL：国内臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数(%) | |
|-----|--------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 不整脈 | 1 (6.3) | 2 (12.5) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

- ・PCI-32765MCL2002試験で不整脈は16例中2例（12.5%）に発現し、不整脈1例（6.3%）、心房細動1例（6.3%）でした。

MCL：海外臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | PCYC-1104-CA試験 | | |
|-----|--------------------|---------|--------------------|----------|--------------------|----------|--------|
| | 本剤群(139例) 例数(%) | | 対照群(139例) 例数(%) | | 本剤群(111例) 例数(%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 不整脈 | 8(5.8) | 13(9.4) | 6(4.3) | 15(10.8) | 9(8.1) | 20(18.0) | 1(0.9) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

・PCYC-1104-CA試験で1例(0.9%)が不整脈により本剤の投与を中止し、死亡に至った不整脈の事象は心停止1例(0.9%)でした。

MCL：国際共同臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*1

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | | | |
|-------|---------------------------------------|----------|--------|---|----------|--------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) | | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 |
| 不整脈*2 | 19(7.3) | 41(15.8) | 2(0.8) | 15(5.8) | 44(16.9) | 6(2.3) |
| 心房細動 | 10(3.9) | 36(13.9) | 5(1.9) | 2(0.8) | 17(6.5) | 1(0.4) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 SMQ(広域及び狭域)の「不整脈」に該当する有害事象からMedDRA PT心房細動を除外した不整脈を示す

・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で心房細動の5例、心停止及び上室性頻脈の各1例が試験薬の投与を中止しました。不整脈による死亡は5例(1.9%、心停止、突然死各2例、心肺停止1例)に認められました。

● 海外臨床第Ⅲ相試験(PCYC-1112-CA試験)において本剤投与後に心房細動又は心房粗動を発現した症例(11例)の背景因子

- ・年齢の範囲は60~81歳で、11例中9例が70歳以上、男性7例、女性4例
- ・11例中7例は高血圧など心臓血管疾患の合併症を有していた
- ・11例中5例はドキシソルピシンによる治療歴あり
- ・11例中5例が事象発現時に感染症を併発していた
- ・11例中3例に心房細動の病歴あり
- ・11例全例が1つ以上の心房細動又は心房粗動の危険因子を有していた

WM/LPL：臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|------------------|------------------------------|----------|-----------------------------|---------|------------------------------|---------|-----------------------|--------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 不整脈 (心房細動を除く) | 2(2.7) | 12(16.0) | 2(6.5) | 4(12.9) | 0 | 3(18.8) | 1(1.6) | 6(9.5) |
| 心房細動 | 12(16.0) | 14(18.7) | 0 | 0 | 0 | 2(12.5) | 2(3.2) | 5(7.9) |
| 心室性頻脈性 不整脈 | 0 | 1(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で5例(6.7%)が心房細動により本剤の投与を中止しました。
- ・PCYC-1118E試験の1例(1.6%)が心房細動により本剤の投与を中止しました。

cGVHD：臨床試験における不整脈の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | | PCYC-1146-IM試験 | |
|-----|-------------------|--------|-------------------|---------|--------|-------------------|---------|
| | 本剤群(19例) 例数(%) | | 本剤群(42例) 例数(%) | | | 本剤群(18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade |
| 不整脈 | 0 | 0 | 4(9.5) | 9(21.4) | 1(2.4) | 1(5.6) | 2(11.1) |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・PCYC-1129-CA試験の1例(2.4%、心房細動)が不整脈により本剤の投与を中止しました。

<海外臨床試験、国際共同臨床試験及び製造販売後における心室性不整脈*¹の有害事象発現状況>

海外臨床試験(PCYC-1102-CA、PCYC-1104-CA、PCYC-1112-CA、PCYC-1115-CA、PCYC-1118E、PCI-32765CLL3001*²、PCI-32765MCL3001)の本剤投与群における心室性頻脈性不整脈の発現割合は981例中10例(1.0%)でした。国際共同臨床第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3002試験)の未治療のMCL患者の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群における心室性頻脈性不整脈の発現割合は、259例中2例(0.8%)でした。WM/LPL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)の本剤投与群において心室性頻脈性不整脈は1例(1.3%)に認められました。また、製造販売後における心室性頻脈性不整脈に関連する自発報告件数は56件でした(2017年11月時点)。

*1 集計対象：MedDRA標準検索式(SMQ)「心室性頻脈性不整脈(狭域)」

*2 再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験(ベンダムスチン及びリツキシマブ併用)

<CLL/SLL：海外臨床試験において死亡に至った不整脈>

海外臨床第Ⅲ相試験(PCYC-1112-CA試験)で本剤を投与された195例中1例(0.5%)が心停止により死亡しました。

<MCL：海外臨床試験及び国際共同臨床試験において死亡に至った不整脈>

海外臨床第Ⅱ相試験(PCYC-1104-CA試験)で111例中1例(0.9%)が心停止により死亡、国際共同臨床第Ⅲ相試験(PCI-32765MCL3002試験)で本剤+ベンダムスチン+リツキシマブを投与された259例中5例(1.9%、心停止、突然死各2例、心肺停止1例)が死亡しました。

CLL/SLL、MCL：海外臨床試験において死亡に至った不整脈

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 事象 | 本剤の最終投与日 | 死亡日 | 本剤との因果関係 |
|------|----|-------|-----|----------|-------|----------|
| 1112 | 1 | 50代/男 | 心停止 | 181日目 | 182日目 | 多分なし |
| 1104 | 2 | 70代/男 | 心停止 | 340日目 | 341日目 | 関連なし |

- ・症例1は、試験登録7年前にCLLと診断され、フルダラピン・シクロホスファミド・リツキシマブ療法による治療歴のある患者で、胃潰瘍、疲労（メチルフェニデートにて治療）の既往があり、睡眠時無呼吸症候群を有していました。スクリーニング時にRai分類I期、ECOG PS 1、体重91kgで、14日目の心電図（ECG）検査の結果は正常洞調律でした。169日目に持続する疲労を訴え、メチルフェニデートによる治療でも改善がみられませんでした。176日目に脾腫及びリンパ節腫脹の軽減とALCの減少を認めました。事象発現（182日目）の30日以内に投与されていたのは、モンテルカスト、ヒドロキシジン塩酸塩、バラシクロビル塩酸塩、レスベラトロール、ビタミンD、複合抗生物質（アモキシシリン/クラバン酸）、メチルフェニデート、イミキモドなどでした。事象発現（182日目）の朝、反応がみられず、Bi-papマスクに血がついているのが発見され、30分間にわたり心肺蘇生措置が行われましたが、回復せず死亡と診断されました。
- ・症例2は試験登録5年前にMCLと診断され、フルダラピン・シクロホスファミド療法、ボルテゾミブ、CHOP及びレナリドミドの単独療法による治療歴のある患者で、2型糖尿病、高血圧、血管拡張薬頸動脈過敏症、末梢性ニューロパチー（Grade 1）、赤血球増加症、硬膜下血腫、うつ病、難聴、間欠性便秘及び心不全の既往がありました。本剤投与開始168日目に血尿（Grade 3）、190日目に心不全（Grade 3）が発現しましたが、いずれも入院加療により回復しました。本剤投与開始341日目に心停止により救急救命室に運ばれ、同日に死亡が確認されました。剖検（日付不明）により、二次的死因として肺塞栓症、深部静脈血栓症、高血圧性心疾患などが明らかとなりました。

<WM/LPL：臨床試験において死亡に至った不整脈>

WM/LPL患者を対象とした国内臨床試験（54179060WAL2002試験）及び海外臨床試験（PCYC-1127-CA試験、PCYC-1118E試験）では、死亡に至った不整脈は認められませんでした。

<cGVHD：臨床試験において死亡に至った不整脈>

cGVHD患者を対象とした国内臨床試験（54179060GVH3001試験）及び海外臨床試験（PCYC-1129-CA試験、PCYC-1146-IM試験）では、死亡に至った不整脈は認められませんでした。

【処置】

患者の状態を十分に観察し、不整脈症状（動悸、頭部のふらつき等）が悪化した場合又は呼吸困難が新たに発現した場合には、臨床症状を評価し、必要に応じて心電図検査を実施してください。

不整脈（心房細動等）が継続する場合は、本剤投与の有益性及び危険性を考慮し、用量調節を行ってください。

参考 本剤投与と不整脈の発現

本剤投与により心房細動が多く発現した理由は不明ですが、これまでに心電図検査を実施した臨床試験で、本剤を投与した患者に不整脈の所見は認められていません^{1,2)}。また、本剤により心筋細胞のPI3K α の発現が低下することが、心房細動の原因の1つではないかということが報告されています³⁾。

- 1) Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 369, 32-42, 2013
- 2) Advani, R.H., et al.: J Clin Oncol., 31, 88-94, 2013
- 3) McMullen, J.R., et al.: Blood, 124, 3829-3830, 2014

過敏症

本剤の投与によりアナフィラキシー等の重篤な過敏症が報告されています。

【発現状況】

再発又は難治性CLL/SLL患者を対象とした国内臨床試験(PCI-32765-JPN-101試験)において発現した過敏症の事象は、水疱性皮膚炎1例(12.5%)でした。

海外臨床試験及び国際共同臨床試験における過敏症の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：海外臨床試験における過敏症の有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-----|--------------------|------------|--------------------|--------------|-------------------|------------|--------------------|-------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | 本剤群(195例) 例数(%) | | 対照群(191例) 例数(%) | | 本剤群(51例) 例数(%) | | 本剤群(246例) 例数(%) | | 本剤群(135例) 例数(%) | | 対照群(132例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade |
| 過敏症 | 1 (0.5) | 9 (4.6) | 6 (3.1) | 27 (14.1) | 0 | 2 (3.9) | 1 (0.4) | 11 (4.5) | 1 (0.7) | 6 (4.4) | 0 | 8 (6.1) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

・海外2試験併合解析で発現した過敏症の主な事象は、薬物過敏症、顔面腫脹各3例(1.2%)、血管浮腫2例(0.8%)、眼高周囲浮腫、舌腫脹、蕁麻疹各1例(0.4%)で、大部分がGrade 1又は2でした。Grade 3/4は血管浮腫の1例(0.4%)でした。

MCL：海外臨床試験における過敏症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|-----|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | 本剤群(139例) 例数(%) | | 対照群(139例) 例数(%) | | 本剤群(111例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 過敏症 | 0 | 4(2.9) | 1(0.7) | 7(5.0) | 0 | 4(3.6) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

・PCI-32765MCL3001試験で本剤群に発現した過敏症の事象は、蕁麻疹4例(2.9%)、薬物過敏症1例(0.7%)、PCYC-1104-CA試験で発現した事象は過敏症2例(1.8%)、蕁麻疹、薬物過敏症各1例(0.9%)でした。

MCL：国際共同臨床試験における過敏症の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | |
|-----|---------------------------------------|----------|---|----------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 過敏症 | 13(5.0) | 34(13.1) | 5(1.9) | 41(15.8) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群に発現した主な過敏症の事象(1%以上)は、蕁麻疹16例(6.2%)、過敏症8例(3.1%)、薬物過敏症、アレルギー性皮膚炎各4例(1.5%)でした。

上記以外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)含まれています(2015年6月時点)。

WM/LPL：臨床試験における過敏症の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|-----|------------------------------|---------|-----------------------------|--------|------------------------------|--------|-----------------------|--------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 過敏症 | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で発現した過敏症は、Grade 3のアレルギー性皮膚炎1例(1.3%)でした。

cGVHD：臨床試験における過敏症の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|-----|-------------------|----------|-------------------|---------|-------------------|---------|
| | 本剤群(19例) 例数(%) | | 本剤群(42例) 例数(%) | | 本剤群(18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 過敏症 | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 0 | 4 (9.5) | 0 | 1 (5.6) |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・54179060GVH3001試験で発現した過敏症はアナフィラキシー反応、中毒性皮疹、薬疹(各1例、5.3%)でした。Grade 3以上のアナフィラキシー反応が1例(5.3%)に認められ、重篤な有害事象として報告されましたが、本剤との関連性は「関連なし」と判定されました。

【症状】

通常、投与後5~30分以内で、蕁麻疹などの皮膚症状や、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状、意識障害等を呈します。さらに、アナフィラキシー・ショックでは、血圧低下が急激にあらわれます。

【処置】

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
本剤に対して過敏症の既往がある例には再投与しないでください。

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome)

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS) は腫瘍細胞の急速な崩壊により細胞内の代謝産物である核酸、蛋白、リン、カリウム等が血中へ大量に放出されることによって引き起こされる代謝異常の総称です¹⁾。

1) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドライン 第2版 日本臨床腫瘍学会 編 金原出版, 2021

【発現状況】

WM/LPL、cGVHDを対象とした国内・海外臨床試験、その他国内臨床試験においてTLSの発現は認められませんでした。CLL/SLL、MCLを対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験におけるTLSの発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：海外臨床試験におけるTLSの有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-----|----------------------|------------|----------------------|------------|---------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
| | 本剤群 (195例) 例数 (%) | | 対照群 (191例) 例数 (%) | | 本剤群 (51例) 例数 (%) | | 本剤群 (246例) 例数 (%) | | 本剤群 (135例) 例数 (%) | | 対照群 (132例) 例数 (%) | |
| | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade |
| TLS | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (2.0) | 1 (2.0) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |

*¹ GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*² PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

- ・ PCYC-1112-CA試験の本剤群においてTLSは認められませんが、対照群から本剤投与に切り替えた患者57例において1例 (1.8%) に認められました。また、データカットオフ後に1例認められました。
- ・ PCYC-1102-CA試験の132例においてTLSは2例 (1.5%) 認められ、1例は本剤420mg/日が投与され、別の1例は本剤840mg/日が投与された症例でした。

MCL：海外臨床試験におけるTLSの有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|-----|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|--------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| TLS | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (2.2) | 3 (2.2) | 0 | 0 |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

- ・ PCI-32765MCL3001試験の本剤群においてTLSは1例に認められ、本剤との因果関係は「可能性小」と判断されましたが、本剤の休薬後に回復しました。

MCL：国際共同臨床試験におけるTLSの有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | |
|-----|--|---------|--|---------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| TLS | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 6 (2.3) | 6 (2.3) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

- ・ PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で1例がTLSにより治験薬の投与を中止しました。また、1例がTLSにより死亡しました。

PCYC-1112-CA試験、PCYC-1102-CA試験及びPCI-32765MCL3001試験でTLSが報告された5例についての発現症例一覧を以下に示します。

CLL/SLL、MCL：海外臨床試験におけるTLSの発現症例一覧*

| 試験名 | 症例 | 年齢/性別 | 本剤投与量 | 発現時期 本剤投与開始からの日数 | Grade | 転帰 | 本剤との 因果関係 |
|------|----|-------|---------|---------------------------------|-------|----|--------------|
| 1112 | 1 | 80代/男 | 420mg/日 | 本剤投与切り替え後23日目 | 3 | 回復 | 可能性小 |
| | 2 | 50代/女 | 420mg/日 | 534日目 | 3 | 回復 | なし |
| 1102 | 3 | 40代/男 | 840mg/日 | 1日目 | 4 | 回復 | なし |
| | 4 | 70代/男 | 420mg/日 | 本剤投与中止後31日目 (本剤の投与開始から215日目) | 3 | 回復 | なし |
| 3001 | 5 | 60代/男 | 560mg/日 | 7日目 | 3 | 回復 | 可能性小 |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・報告された症例は少なく情報は限定されますが、本剤投与後にTLSが発現した時期が、抗悪性腫瘍剤投与後に認められる典型的な発現時期とは異なっていました。

単剤療法の臨床試験で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例の計11例に重篤なTLSが報告されています(2014年8月時点)。

【TLSの発現リスクが高い患者】

腫瘍量が多い、あるいは化学療法に対する感受性が高い場合は、腫瘍細胞が急速に崩壊することによりTLSが起こるリスクが高いと報告されています¹⁾。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定) 厚生労働省

【予防・観察】

TLSのリスクが高い患者は、適切な予防措置(補液、ラスブリカーゼ投与、フェブキソスタット投与、アロプリノール投与、利尿剤の投与等)と注意深いモニタリングを行ってください。

参考 臨床試験におけるハイリスク患者への対処

PCYC-1112-CA試験において、TLSの危険因子(①血清クレアチニン値：正常上限値の1.5倍以上、②白血球数：50,000/ μ L以上、③尿酸値：正常上限値を超える)を1つ以上有する患者に対して、水分補給及び高尿酸血症治療剤の投与を考慮すること等が規定されていました。

【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)、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。

● 予防措置

・ラスブリカーゼの予防投与^{1,2)}

ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素であり、尿酸を酸化しアラントインにします。主としてTLS予防のために使用します。化学療法開始前4～24時間に初回投与を静注で行い、1日1回5～7日投与します。

・アロプリノールの予防投与(保険適用外)^{1,2)}

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ阻害作用により尿酸の生成を抑制します。急激な細胞崩壊により生じる高尿酸血症を予防するために、化学療法24～48時間前に投与を開始します。アロプリノール投与に伴うキサンチン腎症の予防のためにも水分負荷は必須です。

・フェブキソスタットの予防投与^{1,2)}

フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、1日1回投与による尿酸低下作用が確認されています。軽度～中等度の腎機能障害患者にも用量調節が不要であることが報告されています。

● モニタリング²⁾

治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで頻回(4～6時間ごと)に尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分量、心電図等について注意深くモニタリングしてください。

【治療】

● 補液²⁾

大量補液は、腎血流量と糸球体濾過量を増大させることで、アシドーシスと乏尿を改善させ、尿酸やリンの尿中への排泄を促します。補液剤として生理食塩水又は0.45%食塩水等カリウム及びリン酸を含まない製剤を用い、2,500～3,000mL/m²/日の大量補液を行うことが推奨されています。

● ラスブリカーゼ²⁾

ラスブリカーゼ0.1～0.2mg/kgを1日1回投与し、臨床的に必要であれば最大7日間まで繰り返し投与してください。G6PD欠損患者に対してラスブリカーゼの使用は禁忌ですので、その際の代替薬としては、アロプリノール又はフェブキソスタットを考慮してください。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定) 厚生労働省
2) 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版 日本臨床腫瘍学会 編 金原出版, 2021

参考 腫瘍量がTLS発現に及ぼす影響について

P.51「CLL/SLL、MCL：海外臨床試験におけるTLSの発現症例一覧」のとおり、CLL/SLL患者を対象とした海外臨床試験においてTLSは4例で報告されています。2例(症例3、4)でTLS発現前にbulkyな腫瘍(5cm以上)があり、1例(症例2)ではbulkyな腫瘍は認められませんでした。1例(症例1)はオフアツムマブ^{*}群から本剤投与へクロスオーバーされた患者であり、オフアツムマブ投与以降の腫瘍サイズに関しては治験実施計画書で測定を必須としていなかったため、TLS発現前の腫瘍の大きさは測定されませんでした。なお、PCYC-1102-CA試験及びPCYC-1112-CA試験において、本剤投与前に5cm以上のbulkyな腫瘍があった患者はそれぞれ132例中61例(46.2%)及び195例中124例(63.6%)でした。その他の臨床試験及び海外の製造販売後においてTLSが報告されていますが、腫瘍サイズの情報が報告された症例は限られており、患者の腫瘍量が本剤投与によるTLSの発現に及ぼす影響は、現時点では不明です。

^{*}オフアツムマブ点滴静注は国内販売中止

眼障害

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における眼障害の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*1

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例*2) 例数 (%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数 (%) | |
|-----|---|----------|-------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 2 (25.0) |

*1 PCI-32765-JPN-101試験のGradeはCTCAE version 3.0、54179060LEU1001試験のGradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)で集計

- ・54179060LEU1001試験にて認められた眼障害の有害事象は、結膜出血と霧視各1例でした。
- ・PCI-32765-JPN-101試験にて認められた眼障害の有害事象は、Grade 2の上強膜炎(1例)のみでした。重篤ではなく、回復が確認されています。

CLL/SLL：海外臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*1

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析*2 | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-----|----------------------|-----------|----------------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | 本剤群 (195例) 例数 (%) | | 対照群 (191例) 例数 (%) | | 本剤群 (51例) 例数 (%) | | 本剤群 (246例) 例数 (%) | | 本剤群 (135例) 例数 (%) | | 対照群 (132例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 0 | 71 (36.4) | 2 (1.0) | 36 (18.8) | 0 | 17 (33.3) | 0 | 88 (35.8) | 6 (4.4) | 74 (54.8) | 1 (0.8) | 30 (22.7) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

- ・PCYC-1115-CA試験では対照群(22.7%)よりも本剤群(54.8%)で多く報告されました。対照群よりも本剤群で比較的多く認められた事象は眼乾燥(17.0%)、流涙増加(13.3%)、霧視(13.3%)及び視力低下(11.1%)でした。
- ・PCYC-1112-CA試験では対照群(18.8%)よりも本剤群(36.4%)で多く報告されました。対照群よりも本剤群で比較的多く認められた事象は、霧視(9.7%)、眼乾燥(7.2%)、流涙増加(5.1%)、眼痛(4.6%)、視力低下(4.6%)、眼そう痒症(3.1%)、硝子体浮遊物(3.6%)、羞明(3.6%)及び白内障(3.1%)であり、すべてGrade 1又は2でした。

MCL：国内臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数 (%) | |
|-----|---------------------------------------|----------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 1 (6.3) | 3 (18.8) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

- ・PCI-32765MCL2002試験にて認められた眼障害の有害事象は、眼乾燥、点状角膜炎、網膜裂孔及び網膜血管障害各1例(6.3%)でした。Grade 3の事象は網膜血管障害で、本剤休薬後はGrade 2でした。

MCL：海外臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|-----|----------------------|-----------|------|----------------------|-----------|---------|----------------------|-----------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3 以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 2 (1.4) | 30 (21.6) | 0 | 4 (2.9) | 25 (18.0) | 1 (0.7) | 0 | 26 (23.4) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

MCL：国際共同臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | |
|-----|--|-----------|--|-----------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 11 (4.2) | 72 (27.8) | 16 (6.2) | 60 (23.1) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

WM/LPL：臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|-----|-------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|----------|------------------------|-----------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数 (%) | | 本剤群 (31例) 例数 (%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数 (%) | | 本剤群 (63例) 例数 (%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 4 (5.3) | 33 (44.0) | 0 | 11 (35.5) | 0 | 3 (18.8) | 1 (1.6) | 12 (19.0) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・ PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で発現した主な眼障害は、流涙増加及び視力低下 (各9例、12.0%)、白内障及び霧視 (各7例、9.3%) でした。重篤な眼障害は潰瘍性角膜炎 (1例、1.3%) でした。
- ・ 54179060WAL2002試験における主な事象は、ドライアイ (2例、12.5%) でした。

cGVHD：臨床試験における眼障害の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|-----|---------------------|----------|---------------------|-----------|---------------------|----------|
| | 本剤群 (19例) 例数 (%) | | 本剤群 (42例) 例数 (%) | | 本剤群 (18例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 眼障害 | 1 (5.3) | 7 (36.8) | 2 (4.8) | 11 (26.2) | 0 | 2 (11.1) |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・ 54179060GVH3001試験で発現した眼障害は白内障 (3例、15.8%)、羞明 (2例、10.5%)、結膜充血、ドライアイ、緑内障、高眼圧症 (各1例、5.3%) でした。Grade 3以上の眼障害は白内障 (1例、5.3%) で、重篤な有害事象でした。

■ ぶどう膜炎関連事象の発現状況

- ・ランダム化比較試験の併合解析において、1,510例中2例(0.13%)に虹彩毛様体炎が認められました。
- ・全イブルチニブ試験の併合解析において、5,245例中14例(0.27%)にぶどう膜炎、虹彩毛様体炎または虹彩炎が認められ、5,245例中6例(0.11%)からぶどう膜炎が報告されました。
- ・いずれの併合解析においても、Grade 3以上の事象は認められず、死亡等の重篤な転帰に至った症例も認められませんでした。
- ・海外症例を含めた製造販売後において、ぶどう膜炎関連事象が121例125件報告され、そのうち116件が重篤な事象でした。致死性的転帰に至った症例は認められませんでした(2024年11月30日時点)。

参考 臨床試験における眼科的検査に関する規定

イヌを用いた非臨床試験において角膜ジストロフィーの所見が認められたことから、PCYC-1112-CA試験では、患者に対し眼関連の症状が生じていないか、スクリーニング時及び試験期間中の来院時に眼関連の症状(眼乾燥、流涙・異常分泌、眼痛、霧視・複視、視力低下、羞明・光線過敏、浮遊物、光のちらつき、及び眼刺激)について問診する規定が定められていました。Grade 2以上の症状がスクリーニング時に認められた場合、治験薬投与開始前に眼検査を実施することとされていました。試験期間中に症状がGrade 2以上に悪化した場合又はベースライン時にGrade 2以上であった症状が悪化した場合、眼検査を実施することとされていました。

※眼の異常が認められた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行ってください。

肝不全、肝機能障害

【発現状況】

国内臨床試験、海外臨床試験及び国際共同臨床試験における肝毒性関連事象の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：国内臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*¹

| | PCI-32765-JPN-101試験 (8例* ²) 例数(%) | | 54179060LEU1001試験 (8例) 例数(%) | |
|---------|---|---------|------------------------------------|--------|
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 0 | 2(25.0) | 0 | 0 |

*1 PCI-32765-JPN-101試験のGradeはCTCAE version 3.0、54179060LEU1001試験のGradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)で集計

・PCI-32765-JPN-101試験にて認められた肝毒性の有害事象は、非重篤の血中ビリルビン増加2例のみでした。

CLL/SLL：海外臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|---------|--------------------|-------------|--------------------|------------|-------------------|------------|--------------------|-------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | 本剤群(195例) 例数(%) | | 対照群(191例) 例数(%) | | 本剤群(51例) 例数(%) | | 本剤群(246例) 例数(%) | | 本剤群(135例) 例数(%) | | 対照群(132例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 1 (0.5) | 10 (5.1) | 0 | 3 (1.6) | 0 | 3 (5.9) | 1 (0.4) | 13 (5.3) | 4 (3.0) | 8 (5.9) | 2 (1.5) | 5 (3.8) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

・PCYC-1115-CA試験の本剤群135例のうち、8例(5.9%)、PCYC-1112-CA試験の本剤群195例のうち、10例(5.1%)、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51例(コホート1及び4)のうち、3例(5.9%)に肝関連有害事象が認められました。

・Grade 3以上の肝関連有害事象はPCYC-1115-CA試験で4例に認められ、肝機能異常が2例、並びに高ビリルビン血症、胆管結石及び胆管炎が各1例であり、1例にGrade 4の重篤な胆管炎及び胆管結石が認められました。PCYC-1112-CA試験では1例に認められ、Grade 3の高ビリルビン血症でした。

MCL：国内臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL2002試験 (16例) 例数(%) | |
|---------|--------------------------------------|--------|
| | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 0 | 0 |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL2002試験ではSOCが「肝胆道系障害」に該当する肝毒性の有害事象の報告は認められませんでした。臨床検査値異常として、ALT、AST、ビリルビンの上昇の報告がありました。

MCL：海外臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 1 (0.7) | 6 (4.3) | 0 | 4 (2.9) | 0 | 3 (2.7) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

- ・ PCI-32765MCL3001試験の本剤群でGrade 3以上の重篤な中毒性肝炎が認められ、本剤との因果関係を「可能性大」と判断されました。本剤の休薬後に症状は回復しました。

MCL：国際共同臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | |
|---------|--|----------|--|----------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 6 (2.3) | 13 (5.0) | 3 (1.2) | 11 (4.2) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

- ・ PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で1例が肝毒性により治験薬の投与を中止しました。

WM/LPL：臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|---------|-------------------------------|---------|------------------------|---------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数 (%) | | 本剤群 (31例) 例数 (%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数 (%) | | 本剤群 (63例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 3 (4.0) | 4 (5.3) | 1 (3.2) | 3 (9.7) | 0 | 1 (6.3) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・ PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で認められた重篤な肝胆道系障害は2例 (2.7%) でした。

cGVHD：臨床試験における肝毒性関連事象の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|---------|---------------------|----------|---------------------|---------|---------------------|--------|
| | 本剤群 (19例) 例数 (%) | | 本剤群 (42例) 例数 (%) | | 本剤群 (18例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 肝毒性関連事象 | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 0 | 4 (9.5) | 0 | 0 |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・ 54179060GVH3001試験で認められた肝毒性の有害事象は肝機能異常、肝障害 (各1例、5.3%) で、いずれもGrade 3でした。肝障害の1例は重篤な有害事象でした。

■ その他の臨床試験及び海外の製造販売後の発現状況

- ・海外臨床試験 (PCI-32765CLL1007試験) において、本剤1,680mgを投与された健康成人でGrade 4の肝酵素上昇 [AST (GOT) 及びALT (GPT)] が認められています。
- ・本剤の臨床試験及び海外の製造販売後 (2016年1月時点) において、肝機能障害は283例認められました。
- ・10例以上で発現した有害事象は肝酵素上昇37例、ALT増加36例、肝機能検査異常33例、AST増加32例、血中ビリルビン増加、腹水各28例、国際標準比増加18例、肝不全16例、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝障害各10例 (重複例あり) でした。
- ・本剤との関連が否定できない副作用は、ALT増加34例、肝酵素上昇32例、肝機能検査異常、AST増加各30例、血中ビリルビン増加25例、腹水18例、国際標準比増加17例、肝不全、肝障害各10例、トランスアミナーゼ上昇9例、肝機能異常8例 (重複あり) でした。
- ・本剤との関連が否定できない死亡に至った肝機能障害は18例認められ、肝不全8例、急性肝不全3例、腹水、肝機能異常、黄疸、肝炎、肝損傷、肝壊死、急性肝炎各1例でした。

【肝毒性関連事象の発現リスクが高い患者】

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験を含め、本剤投与により肝機能障害 (肝関連有害事象) が認められた患者において、被験者背景 (年齢及び性別)、事象発現までの期間、転帰、薬歴、併用薬、肝機能異常関連の既往・合併について検討しましたが、特定の傾向や明らかなリスク因子は特定できませんでした。

【観察】

肝不全等の重篤な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ってください。

参考 PCI-32765-JPN-101試験での肝機能検査のモニタリング規定

サイクル1*中は1週ごとに、サイクル2以降はDay1及びDay15に生化学検査 (肝酵素を含む) 及び身体所見 (サイクル2以降のDay15は除く) を確認し、肝機能障害を含む被験者の安全性をモニタリングしています (サイクル6終了後は医師の判断でDay15の検査はスキップ可能)。

*国内臨床第I相試験では1サイクルは28日間と定義

【処置】

異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行ってください (P.11「7. 用法及び用量に関連する注意」参照)。

【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)、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。

間質性肺疾患

間質性肺疾患を含む肺関連事象 (interstitial lung disease : ILD) は、分子標的治療薬には薬剤性肺障害の発現が多く認められている薬剤が報告されている¹⁾ことから、本剤においても注意が必要な副作用の1つです。

1) 弦間昭彦.: カレントセラピー, 27, 1062-1067, 2009

【発現状況】

国内臨床試験 (PCI-32765-JPN-101試験、54179060LEU1001試験) においてILDの発現は認められませんでした。再発又は難治性MCL患者を対象としたPCI-32765MCL2002試験では、データカットオフ (2015年4月) 後にGrade 2のILDが1例認められました。本剤との因果関係は「可能性大」と判断され、本剤の投与中止後Grade 1に軽快しました (2015年12月時点)。

海外臨床試験及び国際共同臨床試験におけるILDの発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL : 海外臨床試験におけるILDの有害事象発現状況^{*1}

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析 ^{*2} | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-----|----------------------|------------|----------------------|------------|---------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
| | 本剤群 (195例) 例数 (%) | | 対照群 (191例) 例数 (%) | | 本剤群 (51例) 例数 (%) | | 本剤群 (246例) 例数 (%) | | 本剤群 (135例) 例数 (%) | | 対照群 (132例) 例数 (%) | |
| | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade |
| ILD | 1 (0.5) | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 3 (1.2) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |

*1 GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*2 PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

MCL : 海外臨床試験におけるILDの有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | | | PCYC-1104-CA試験 | |
|-----|----------------------|---------|----------------------|-----------|----------------------|---------|
| | 本剤群 (139例) 例数 (%) | | 対照群 (139例) 例数 (%) | | 本剤群 (111例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| ILD | 0 | 2 (1.4) | 6 (4.3) | 17 (12.2) | 0 | 2 (1.8) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

MCL : 国際共同臨床試験におけるILDの有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | | | |
|-----|--|----------|--|---------|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| ILD | 5 (1.9) | 16 (6.2) | 4 (1.5) | 9 (3.5) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

WM/LPL：臨床試験におけるILDの有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|--------|------------------------------|--------|-----------------------------|--------|------------------------------|--------|-----------------------|--------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 間質性肺疾患 | 0 | 3(4.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(3.2) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で発現したILDは、間質性肺疾患2例、肺臓炎1例でした。

cGVHD：臨床試験におけるILDの有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | PCYC-1146-IM試験 | |
|--------|-------------------|---------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| | 本剤群(19例) 例数(%) | | 本剤群(42例) 例数(%) | | 本剤群(18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 間質性肺疾患 | 1(5.3) | 2(10.5) | 0 | 1(2.4) | 0 | 0 |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

・54179060GVH3001試験で発現したILDは細気管支炎(2例、10.5%)で、このうち1例(5.3%)がGrade 3でした。

■ その他の臨床試験及び海外の製造販売後の発現状況

- ・本剤の臨床試験及び海外の製造販売後(2015年9月時点)において、間質性肺疾患は82例認められました。
- ・発現事象の内訳は、肺臓炎41例、間質性肺疾患17例、肺浸潤15例、肺線維症5例、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎各2例、急性間質性肺臓炎、細気管支炎、肺毒性、胞隔炎各1例(重複あり)でした。
- ・本剤との関連が否定できない副作用は、肺臓炎35例、間質性肺疾患15例、肺浸潤14例、肺線維症4例、びまん性肺胞障害、アレルギー性胞隔炎各2例、急性間質性肺臓炎、細気管支炎、肺毒性、胞隔炎各1例(重複あり)でした。
- ・本剤との関連が否定できない死亡に至った間質性肺疾患は6例認められ、肺臓炎、肺浸潤各2例、びまん性肺胞障害、胞隔炎各1例でした。

【ILDの発現リスクが高い患者】

本剤のILDに対するリスク因子は明らかになっていません。一般的には薬剤性肺障害には危険因子や増悪因子が知られており、非特異的な危険因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変(特に間質性肺炎、肺線維症)の存在、肺手術後、呼吸機能の低下、高濃度酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍剤の多剤併用療法、腎障害の存在など、患者側の因子が挙げられます¹⁾。

【観察】

定期的に血液検査、胸部X線写真を撮影し、息切れ、咳などの症状が出現した場合には、すぐに動脈血ガス分析、胸部CTを行ってください。特にHRCTを含む胸部CTは病型や病変の広がりを判断するうえで重要です¹⁾。

- ・患者の自覚症状として、発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽等、間質性肺炎を疑う症状について観察してください。
- ・診察時の身体所見として、聴診(ラ音)及び経皮的酸素飽和度(SpO₂)の測定を行ってください。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 平成18年11月(令和元年9月改定) 厚生労働省

【ILDが疑われた場合の対応】

ILDが疑われた場合は、以下の3項目の対応を可能な限り同時に実施してください。

- 1) 本剤及び原因と考えられる薬剤の投与中止
- 2) ステロイド療法(パルス療法を含む)、広域抗生物質、ST合剤、抗真菌剤による治療
- 3) 鑑別診断のための検査

【ILDの鑑別診断】

薬剤性ILDが疑われる場合は、以下の検査を速やかに実施してください。

- ・胸部画像検査（X線、CT、特にHRCTによる詳細な画像解析が有効）
- ・血液学的検査（血算、白血球分画等）
- ・感染・炎症マーカー（ β -D-グルカン、CRP、LDH等）
- ・感染症検査〔喀痰・血液（塗抹、培養、ニューモシスチス・イロペチイ等のDNA検査）、サイトメガロウイルス等の抗原検査〕
- ・間質性肺炎マーカー（KL-6、SP-A、SP-D）
- ・心機能検査（心電図、心エコー、ANP、BNP）

可能であれば、気管支肺胞洗浄（BAL）や経気管支肺生検（TBLB）も実施してください。

【処置】

原因と推測される医薬品をすべて中止してください。呼吸器症状の急速な悪化、かつステロイド剤の投与が禁忌でない状態の場合、ステロイド剤のバルス療法を考慮してください。

なお、ステロイド剤の継続投与で効果がみられた症例では、その漸減は慎重に行ってください。

二次性悪性腫瘍

【発現状況】

国内臨床試験でMedDRA器官別大分類(SOC)が良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)に分類される有害事象の報告はなく、二次性腫瘍の発現は認められませんでした。

海外臨床試験及び国際共同臨床試験において認められた二次性悪性腫瘍の発現頻度を以下に示します。

CLL/SLL：海外臨床試験における二次性悪性腫瘍の有害事象発現状況*¹

| | PCYC-1112-CA試験 | | | | PCYC-1102-CA試験 | | 併合解析* ² | | PCYC-1115-CA試験 | | | |
|-------------|--------------------|-------------|--------------------|------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|--------------|--------------------|------------|
| | 本剤群(195例) 例数(%) | | 対照群(191例) 例数(%) | | 本剤群(51例) 例数(%) | | 本剤群(246例) 例数(%) | | 本剤群(135例) 例数(%) | | 対照群(132例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 二次性 悪性腫瘍 | 5 (2.6) | 15 (7.7) | 1 (0.5) | 6 (3.1) | 2 (3.9) | 6 (11.8) | 3 (1.2) | 21 (8.5) | 7 (5.2) | 23 (17.0) | 2 (1.5) | 7 (5.3) |

*¹ GradeはCTCAE version 4.03に基づく

*² PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験

- ・二次性悪性腫瘍の発現割合は、海外2試験併合解析(PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験)において246例中21例(8.5%)であり、発現割合が高かった悪性腫瘍は、基底細胞癌7例(2.8%)、扁平上皮癌5例(2.0%)及び皮膚有棘細胞癌2例(0.8%)でした。246例中7例(2.8%)が固形癌及び血液癌を含む皮膚癌以外の悪性腫瘍を発現し、それぞれ消化器癌、遠隔転移を伴う肺腺癌、肺扁平上皮癌、肉腫、軟部組織新生物、悪性組織球増殖症及び末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明が各1例ずつでした。PCYC-1115-CA試験では135例中23例(17.0%)で発現し、発現割合が高かった悪性腫瘍は基底細胞癌13例(9.6%)、扁平上皮癌6例(4.4%)でした。
- ・海外2試験併合解析(PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験)において1例を除き同じ腫瘍の既往のある患者はおらず、全事象が本剤との因果関係を否定されました。
- ・Grade 3以上の二次性悪性腫瘍は、海外2試験併合解析(PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験)において遠隔転移を伴う肺腺癌1例(0.4%)、皮膚癌1例(0.4%)、肺扁平上皮癌1例(0.4%)であり、Grade 4の事象は認められませんでした。
- ・二次性悪性腫瘍による死亡は2例で認められ、それぞれ末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明及び悪性組織球増殖症によるものでした。

MCL：海外臨床試験における二次性悪性腫瘍の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3001試験 | | PCYC-1104-CA試験 | |
|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| | 本剤群(139例) 例数(%) | 対照群(139例) 例数(%) | 本剤群(111例) 例数(%) | |
| | 全Grade | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade |
| 二次性悪性腫瘍 | 5(3.6) | 4(2.9) | 2(1.8) | 5(4.5) |

*PCI-32765MCL3001試験のGradeはCTCAE version 4.03、PCYC-1104-CA試験のGradeはCTCAE version 4.0に基づく

- ・PCI-32765MCL3001試験の本剤群において二次性悪性腫瘍は5例に認められ、PCYC-1104-CA試験においても二次性悪性腫瘍は5例に認められました。

MCL：国際共同臨床試験における二次性悪性腫瘍の有害事象発現状況*

| | PCI-32765MCL3002試験 | |
|---------|---------------------------------------|---|
| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) |
| | 全Grade | 全Grade |
| 二次性悪性腫瘍 | 54 (20.8) | 49 (18.8) |

*GradeはCTCAE version 4.03に基づく

・PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で二次性悪性腫瘍54例の内訳は、皮膚悪性腫瘍(悪性黒色腫以外)が24例、皮膚以外の悪性腫瘍が33例、悪性黒色腫が2例でした。

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、PCI-32765CLL3001試験及び難治性のMCL患者を対象としたPCI-32765MCL3001試験)の併合解析において、基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌の発生率は本剤群で6.1%(46/756例)であり、対照群の2.8%(21/749例)と比較して高い割合でした。この傾向は、投与薬剤曝露時間で補正した解析でも同様であり、本剤群で非黒色腫皮膚癌の発生率が高い結果でした。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、発生率に差はみられませんでした。

CLL/SLL、MCL：二次性悪性腫瘍の発現状況(主要なランダム化第Ⅲ相比較試験1112試験、1115試験、CLL3001試験及びMCL3001試験の併合解析)

| | 本剤群(756例) 例数(%) | 対照群*(749例) 例数(%) |
|------------|--------------------|---------------------|
| 二次性悪性腫瘍 | 66 (8.7) | 39 (5.2) |
| 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) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 4 (0.5) | 4 (0.5) |
| ボーエン病 | 4 (0.5) | 0 |
| 皮膚癌 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 基底有棘細胞癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 皮膚基底有棘細胞癌 | 1 (0.1) | 0 |
| 口唇扁平上皮癌 | 0 | 1 (0.1) |
| 悪性黒色腫 | 1 (0.1) | 2 (0.3) |
| 皮膚癌以外の悪性腫瘍 | 20 (2.6) | 20 (2.7) |

*1112試験、1115試験、CLL3001試験及びMCL3001試験の対照群は、それぞれオファツムマブ(オファツムマブ点滴静注は国内販売中止)、chlorambucil(本邦未承認)、ベンダムスチン、リツキシマブ及びプラセボの併用投与、並びにテムシロリムスでした。

WM/LPL：臨床試験における二次性悪性腫瘍の有害事象発現状況*

| | PCYC-1127-CA試験 ランダム化パート | | PCYC-1127-CA試験 非盲検サブスタディ | | 54179060WAL2002試験 | | PCYC-1118E試験 | |
|---------|------------------------------|----------|-----------------------------|--------|------------------------------|--------|-----------------------|---------|
| | 本剤+リツキシマブ群 (75例) 例数(%) | | 本剤群 (31例) 例数(%) | | 本剤+リツキシマブ群 (16例) 例数(%) | | 本剤群 (63例) 例数(%) | |
| | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade |
| 二次性悪性腫瘍 | 3(4.0) | 12(16.0) | 2(6.5) | 3(9.7) | 0 | 0 | 2(3.2) | 9(14.3) |

*GradeはPCYC-1127-CA試験及び54179060WAL2002試験ではNCI-CTCAE ver.4.03、PCYC-1118E試験ではNCI-CTCAE ver.4.0に基づく

- ・PCYC-1127-CA試験ランダム化パートの本剤+リツキシマブ群で発現したGrade 3又は4の二次性悪性腫瘍は、扁平上皮癌、遠隔転移を伴う乳癌、小細胞肺癌(各1例、1.3%)でした。
- ・PCYC-1127-CA試験非盲検サブスタディで発現したGrade 3又は4の二次性悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫及び腎細胞癌(各1例、3.2%)でした。
- ・PCYC-1118E試験で発現したGrade 3又は4の二次性悪性腫瘍は、B細胞性リンパ腫及び骨髄異形成症候群(各1例)でした。

cGVHD：臨床試験における二次性悪性腫瘍の有害事象発現状況*

| | 54179060GVH3001試験 | | PCYC-1129-CA試験 | | | PCYC-1146-IM試験 | |
|---------|-------------------|--------|-------------------|--------|--------|-------------------|--------|
| | 本剤群(19例) 例数(%) | | 本剤群(42例) 例数(%) | | | 本剤群(18例) 例数(%) | |
| | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | 投与中止 | Grade 3以上 | 全Grade |
| 二次性悪性腫瘍 | 0 | 1(5.3) | 2(4.8) | 3(7.1) | 1(2.4) | 0 | 0 |

*GradeはNCI-CTCAE version 4.03に基づく

- ・54179060GVH3001試験で発現した二次性悪性腫瘍は、Grade 2の化膿性肉芽腫(良性新生物)(1例、5.3%)でした。
- ・PCYC-1129-CA試験で発現した二次性悪性腫瘍は、Grade 2の扁平上皮癌(肩部)、Grade 3の結腸腺癌、Grade 3の基底細胞癌(頬部及び頸部)及びGrade 3の扁平上皮癌(前額部)が各1例(2.4%)でした。1例(2.4%、結腸腺癌)が、二次性悪性腫瘍により本剤の投与を中止しました。

■ その他の臨床試験及び海外の製造販売後の発現状況

- ・本剤の臨床試験及び海外の製造販売後(2016年1月時点)において、二次性悪性腫瘍は383例認められました。
- ・10例以上で発現した事象の内訳は、扁平上皮癌69例、基底細胞癌64例、皮膚癌55例、前立腺癌22例、悪性黒色腫、皮膚有棘細胞癌各20例、リンパ腫17例、骨髄異形成症候群16例、ホジキン病、肺腺癌各14例、急性骨髄性白血病12例、形質細胞性骨髄腫10例(重複例あり)でした。
- ・本剤との関連が否定できない二次性悪性腫瘍は、扁平上皮癌42例、皮膚癌48例、基底細胞癌40例、皮膚有棘細胞癌13例、悪性黒色腫12例、骨髄異形成症候群11例、リンパ腫、ホジキン病、急性骨髄性白血病各8例、前立腺癌7例、肺腺癌5例(重複あり)でした。
- ・死亡に至った二次性悪性腫瘍は49例であり、そのうち本剤との関連が否定できない二次性悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群5例、悪性黒色腫、リンパ腫、急性骨髄性白血病各2例、扁平上皮癌、肺腺癌、リンパ腫の転化、非小細胞肺癌、移行上皮癌、消化器癌、胃腺癌、慢性骨髄単球性白血病、上咽頭癌各1例(重複あり)でした。

CYP3A阻害剤との薬物相互作用

本剤は主にCYP3Aで代謝されることから、CYP3A阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血などの副作用が増強されるおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。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してください。

■ ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンが併用禁忌となった理由

- 1.CYP3A4の強力な阻害剤であるケトコナゾール併用下で本剤の代謝が阻害され、健康成人のイブルチニブの C_{max} 及びAUCはそれぞれ約29倍及び24倍増加しました。
- 2.PCYC-1112-CA試験とPCYC-1102-CA試験の海外2試験併合解析にてCYP3A4阻害剤を併用した115例は、併用しなかった131例に比べてGrade 3又は4の感染症の発現(併用群：84.3%、併用なし群：58.8%)が多く認められました。
- 3.クラリスロマイシンは、併用例において本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められました。
- 4.ケトコナゾール、イトラコナゾールは、本剤との併用時における安全性情報が非常に限られますが、併用による本剤の曝露量(AUC)に及ぼす影響は、クラリスロマイシンと比較して大きいと考えられます。

以上のことから、ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンは本剤との併用を禁忌としました。

■ 併用禁忌以外のCYP3A阻害剤

併用禁忌以外のCYP3A阻害剤との併用については、本剤との併用を可能な限り避けることを考慮してください。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、本剤の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。なお、本剤をポリコナゾールと併用する場合は、CLL/SLL、WM/LPL又はMCLの患者では本剤を140mgに、cGVHDの患者では本剤を280mgに減量してください。ポサコナゾールとの併用においては、CLL/SLL、WM/LPL又はMCLの患者では、本剤を140mgに減量してください。cGVHDの患者でポサコナゾールと併用する場合においても、本剤を140mgに減量してください。

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。 |
| | 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。 |
| 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。 |
| | 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。 |

■ CYP3A阻害作用を有する飲食物又は嗜好品

グレープフルーツにはCYP3A阻害作用を有する成分(フラノクマリン類)が含まれ、本剤の血中濃度を上昇させる可能性があるため、本剤の投与期間中は摂取しないよう注意してください(P.68~70「注意を要する副作用とその対策 CYP3A阻害剤との薬物相互作用」参照)。また、グレープフルーツ以外にも、フラノクマリン類を含む柑橘類[セビリアオレンジ(ダイダイ)、ポメロ(ザボン)、晩白柚、文旦)などは、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがあります。

■ CYP3A阻害剤の併用有無別での本剤の安全性について

臨床試験成績において、CYP3A阻害活性を有する抗生剤を比較的良好に使用する感染症を除き、CYP3A阻害剤の併用有無による有害事象の解析に、一定の傾向は認められませんでした。

【CLL/SLL患者を対象とした臨床試験】

PCI-32765-JPN-101試験のうち本剤420mg/日を投与された再発又は難治性CLL/SLL患者8例において、CYP3A阻害剤を併用した患者は2例であり、フルコナゾール(阻害の強度：中程度)及びポリコナゾール(阻害の強度：その他)でした。PCYC-1115-CA試験において、CYP3A阻害剤を併用しなかった群と比較して併用した群で発現割合が高かった有害事象は、関節痛(13.3%及び22.2%)、末梢性浮腫(15.6%及び24.4%)、胃食道逆流性疾患(3.3%及び13.3%)及び口内炎(4.4%及び15.6%)でした。

PCYC-1112-CA試験及びPCYC-1102-CA試験の海外2試験併合246例において、感染症以外の有害事象でCYP3A阻害剤の併用有無により発現割合におよそ5%の差がみられたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（併用あり群：19.1%、併用なし群：13.0%）及び心房細動（併用あり群：6.1%、併用なし群：1.5%）でした。なお、感染症を含む有害事象でCYP3A阻害剤の併用有無により発現割合で5%以上の差がみられたGrade 3以上の有害事象は肺炎（併用あり群：14.8%、併用なし群：2.3%）及び好中球減少症でした。これらの有害事象を発現した被験者で併用したCYP3A阻害剤を以下に示します。

CLL/SLL：Grade 3以上の有害事象の発現割合がCYP3A阻害剤併用なしの被験者と比べ5%以上高かった被験者が併用していたCYP3A阻害剤：海外2試験（PCYC-1112-CA試験、PCYC-1102-CA試験）併合

| 有害事象 | CYP3A阻害剤併用状況 | 併合解析 |
|--------|---|---|
| | | 本剤群(246例) 例数(%) |
| 好中球減少症 | CYP3A4阻害剤併用患者 | 22 |
| | 強力CYP3A4阻害剤併用 クラリスロマイシン | 3(13.6) 3(13.6) |
| | 中程度CYP3A4阻害剤併用 フルコナゾール | 7(31.8) 7(31.8) |
| | その他のCYP3A4阻害剤併用 アジスロマイシン シプロフロキサシン ポリコナゾール | 15(68.2) 10(45.5) 10(45.5) 1(4.5) |
| 肺炎 | CYP3A4阻害剤併用患者 | 17 |
| | 強力CYP3A4阻害剤併用 クラリスロマイシン | 3(17.6) 3(17.6) |
| | 中程度CYP3A4阻害剤併用 フルコナゾール ジルチアゼム | 5(29.4) 5(29.4) 1(5.9) |
| | その他のCYP3A4阻害剤併用 アジスロマイシン シプロフロキサシン ポリコナゾール アミオダロン | 13(76.5) 9(52.9) 7(41.2) 4(23.5) 1(5.9) |

・海外の製造販売後の使用成績でも、CYP3A阻害剤の併用による副作用発現への影響について同様の傾向が示されています。

【MCL患者を対象とした試験】

PCI-32765MCL3002試験におけるCYP3A阻害剤の併用有無別での有害事象を表に示します。CYP3A阻害剤の強度別の有害事象の発現割合は、いずれの部分集団も同程度でした。

MCL：CYP3A阻害剤併用有無別の有害事象の発現状況：国際共同臨床試験（PCI-32765MCL3002試験）

| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群(259例) | | |
|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|
| | 強力な阻害剤 併用あり (45例) 例数(%) | 中程度の阻害剤 併用あり (71例) 例数(%) | 強力/中程度の阻害剤の 併用なし (143例) 例数(%) |
| 全有害事象 | 45(100.0) | 71(100.0) | 143(100.0) |
| Grade 3以上の有害事象 | 44(97.8) | 68(95.8) | 128(89.5) |
| 重篤な有害事象 | 38(84.4) | 61(85.9) | 98(68.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 21(46.7) | 34(47.9) | 62(43.4) |
| 死亡に至った有害事象 | 5(11.1) | 10(14.1) | 14(9.8) |

【cGVHD患者を対象とした試験】

PCYC-1129-CA試験の42例において、中程度以上のCYP3A阻害剤の併用有無（併用あり：30例、併用なし：12例）により発現割合で5%以上の差がみられたGrade 3以上の有害事象は下痢（併用あり群：13.3%、併用なし群：0%）、疲労（併用あり群：13.3%、併用なし群：8.3%）、蜂巣炎（併用あり群：10.0%、併用なし群：0%）、筋肉痛（併用あり群：6.7%、併用なし群：0%）、高血圧（併用あり群：6.7%、併用なし群：0%）でした。

PCYC-1140-IM試験の本剤投与群94例において、中程度以上のCYP3A阻害剤の併用有無（併用あり：75例、併用なし：19例）により発現割合で5%以上の差がみられたGrade 3以上の有害事象は、血小板減少症（併用あり群：10.7%、併用なし群：0%）、高血圧（併用あり群：6.7%、併用なし群：0%）でした。

54179060GVH3001試験において、中程度以上のCYP3A阻害剤を併用した患者15例で発現したGrade 3以上の有害事象は肺炎4例（26.7%）、蜂巣炎、口内炎が各2例（13.3%）、慢性心不全、白内障、胃腸出血、廃用症候群、多臓器機能不全症候群、肝機能異常、アナフィラキシー反応、虫垂膿瘍、細気管支炎、細菌性肺炎、腎盂腎炎、敗血症、真菌性肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、血小板数減少、食欲減退、糖尿病、高カリウム血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、慢性腎臓病、腎機能障害、胸水、高血圧が各1例（6.7%）でした。また、併用なしの4例で認められたGrade 3以上の有害事象は、貧血、肝障害、蜂巣炎、外傷性出血、血小板数減少、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、好中球数減少、くも膜下出血が各1例（25.0%）でした。

PCYC-1146-IM試験において、中程度以上のCYP3A阻害剤を併用した患者13例で発現したGrade 3以上の有害事象は口内炎、気胸が各2例（15.4%）、ノロウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、下気道感染、歯髄炎、スフィンゴモナス・パウシモピリス性菌血症、齲歯、気縦隔症、発熱、各種物質毒性、骨壊死、失神、皮下気腫が各1例（7.7%）でした。また、併用なしの5例で認められたGrade 3以上の有害事象は、下気道感染、発熱が各1例（20.0%）でした。

肝機能障害患者への使用

肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、中等度以上の肝機能障害^{注)}を有する患者には投与しないでください。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、出血事象など有害事象の発現に十分注意してください。

注) 肝機能検査やChild-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度 (B)、重度 (C) などから総合的に判断

■ 中等度以上の肝機能障害を有する患者が禁忌となった理由

1. 肝機能障害患者を対象とした海外臨床第I相試験 (PCI-32765CLL1006試験) において、イブルチニブ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イブルチニブ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倍でした。
2. 中等度以上の肝機能障害患者においては、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、非結合型イブルチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定され、再発性B細胞性腫瘍患者を対象とした海外臨床第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型のAUC (平均値) を超えていました。
3. 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値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ました。

以上のことから、重度及び中等度の肝機能障害を有する患者は禁忌としました。

なお、PCI-32765CLL1006試験において、重度の肝機能障害患者で曝露量が高くなる傾向は認められましたが、当該試験で死亡及び重篤な有害事象は認められず、また、投与中止又は減量に至った患者は認められませんでした。PCYC-1112-CA試験の肝機能検査値異常を有する患者51例に発現したGrade 3以上の有害事象は32例でしたが、その多くは回復又は軽快しており、死亡に至った症例は認められず、臨床管理可能でした。

■ 本剤の投与開始時の肝機能検査値異常の有無別での安全性

- ・ ベースラインの肝機能検査値異常の有無別での有害事象の発現状況については、対象患者集団の多様性が十分ではないこと、肝機能検査値異常を示した被験者のすべてが肝機能障害被験者ではないことから、部分集団解析による評価には限界がありますが、ベースラインで肝機能検査値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認められました。
- ・ PCYC-1102-CA試験及びPCYC-1112-CA試験の併合データにおいてベースラインの肝機能検査値異常の有無別で、Grade 3又は4の有害事象で発現割合に5%以上の差が認められた有害事象は、好中球減少症 (あり群: 20.0%、なし群: 14.5%)、蜂巣炎 (あり群: 6.7%、なし群: 1.1%)、肺炎 (あり群: 1.7%、なし群: 8.6%) 及び疲労 (あり群: 6.7%、なし群: 1.6%) でした。
- ・ PCI-32765MCL3002試験の本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群において、ベースラインの肝機能障害の有無別でのGrade 3以上の有害事象の発現割合は、軽度の肝機能障害あり88.9%、肝機能障害なし93.1%でした。

【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)、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。

肝浸潤を伴う肝機能障害患者に対する本剤投与がPK及び安全性に及ぼす影響

肝浸潤の有無がイブルチニブの薬物動態及び安全性に及ぼす影響は、臨床試験で検討されておらず不明です。一方で、肝機能障害患者では、肝機能が正常な患者と比較して本剤の血中濃度が上昇するとの報告があります(P.71「中等度以上の肝機能障害を有する患者が禁忌となった理由」参照)。したがって、肝浸潤を伴う肝機能障害患者においても、肝機能障害を有さない患者と比較して、イブルチニブの曝露量が増大する可能性は否定できず、本剤の投与は慎重に行われるべきと考えられます。

CLL/SLL：ベースラインの肝機能異常の有無と有害事象の発現状況： 海外2試験(PCYC-1112-CA試験、PCYC-1102-CA試験)併合、PCYC-1115-CA試験

| ベースライン時の肝機能異常 | 併合解析、本剤群(246例*1) | | PCYC-1115-CA試験、本剤群(134例) | |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | あり*2(60例) 例数(%) | なし(186例) 例数(%) | あり*3(15例) 例数(%) | なし(119例) 例数(%) |
| 有害事象の発現割合 Grade 3以上 | 60(100.0) 40(66.7) | 185(99.5) 107(57.5) | 15(100.0) 12(80.0) | 117(98.3) 77(64.7) |
| 本剤との因果関係が否定できない 有害事象の発現割合 Grade 3以上 | 55(91.7) 25(41.7) | 156(83.9) 56(30.1) | 12(80.0) 6(40.0) | 101(84.9) 42(35.3) |
| 重篤な有害事象の発現割合 Grade 3以上 | 33(55.0) 29(48.3) | 75(40.3) 67(36.0) | 7(46.7) 5(33.3) | 48(40.3) 40(33.6) |
| 本剤との因果関係が否定できない 重篤な有害事象の発現割合 Grade 3以上 | 18(30.0) 12(20.0) | 24(12.9) 20(10.8) | 4(26.7) データなし | 13(10.9) データなし |
| 有害事象による投与中止割合 | 4(6.7) | 17(9.1) | 0 | 14(11.8) |
| 有害事象による減量割合 | 6(10.0) | 8(4.3) | 2(13.3) | 11(9.2) |
| 有害事象による死亡割合 | 4(6.7) | 11(5.9) | 0 | 3(2.5) |

*1 PCYC-1112-CA試験の本剤群195例及びPCYC-1102-CA試験の再発又は難治性CLL/SLLかつ本剤420mg/日を投与した51例を併合

*2 ベースライン時にアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)>施設正常値上限(ULN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)>ULN、又は総ビリルビン値>ULNのいずれかに当てはまる場合に、肝機能異常ありと定義

*3 NCI Organ Dysfunction Working Groupの肝機能分類に基づき定義

MCL：ベースラインの肝機能異常の有無と有害事象の発現状況：国際共同臨床試験(PCI-32765MCL3002試験)

| ベースライン時の肝機能異常 | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群(259例) | | |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 正常 (231例) 例数(%) | 軽度肝機能障害*あり (27例) 例数(%) | 中等度肝機能障害*あり (1例) 例数(%) |
| 全有害事象の発現割合 Grade 3以上 | 231(100.0) 215(93.1) | 27(100.0) 24(88.9) | 1(100.0) 1(100.0) |
| 本剤との因果関係が否定できない 有害事象の発現割合 | 211(91.3) | 25(92.6) | 1(100.0) |
| 重篤な有害事象の発現割合 Grade 3以上 | 177(76.6) 162(70.1) | 19(70.4) 18(66.7) | 1(100.0) 1(100.0) |
| 本剤との因果関係が否定できない 重篤な有害事象の発現割合 | 110(47.6) | 9(33.3) | 1(100.0) |
| 有害事象による投与中止割合 | 106(45.9) | 10(37.0) | 1(100.0) |
| 有害事象による死亡割合 | 24(10.4) | 5(18.5) | 0 |

*NCI Organ Dysfunction Working Groupの肝機能分類に基づき定義

参考

Child-Pugh分類：肝機能障害の重症度の分類で、症状と検査所見を下表のように点数化し、合計点によりA(軽度)、B(中等度)、C(重度)に分類する。

Child-Pughスコアの算出法

| 項目 | 1点 | 2点 | 3点 |
|-----------------------|-----------|----------------|--------------|
| 肝性脳症* | なし | Grade I~II | Grade III~IV |
| 腹水† | なし | 軽度 | 中等度 |
| 血清ビリルビン値(mg/dL：胆汁うっ滞) | <2.0 | 2.0~3.0 | >3.0 |
| 血清アルブミン値(g/dL) | >3.5 | 2.8~3.5 | <2.8 |
| プロトロンビン活性値(%) (INR) | >70(<1.7) | 40~70(1.7~2.3) | <40(>2.3) |

スコアA：5~6点、スコアB：7~9点、スコアC：10~15点

Pugh, R.N., et al.: Br J Surg., 60, 646-649, 1973より改変

*肝性脳症昏睡度分類

| 昏睡度 | 精神症状 | 参考事項 |
|-----|---|--|
| I | <ul style="list-style-type: none"> 睡眠-覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしなく、気にとめない状態 | <ul style="list-style-type: none"> retrospectiveにしか判定できない場合が多い |
| II | <ul style="list-style-type: none"> 指南力(時、場所)障害、物を取り違える(confusion) 異常行動(例：お金をまく、化粧品をゴミ箱に捨てるなど) ときに傾眠状態(普通によびかけて開眼し会話ができる) 無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度をみせる | <ul style="list-style-type: none"> 興奮状態がない 尿便失禁がない 羽ばたき振戦あり |
| III | <ul style="list-style-type: none"> しばしば興奮状態又はせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる 嗜眠傾向(ほとんど眠っている) 外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、又は従えない(簡単な命令には応じる) | <ul style="list-style-type: none"> 羽ばたき振戦あり(患者の協力が得られる場合) 指南力は高度に障害 |
| IV | <ul style="list-style-type: none"> 昏睡(完全な意識の消失) 痛み刺激には反応する | <ul style="list-style-type: none"> 刺激に対して払いのける動作、顔をしかめるなどがみられる |
| V | <ul style="list-style-type: none"> 深昏睡 痛み刺激にも全く反応しない | |

高橋善弥太：劇症肝炎の全国集計-初発症状からみた意識障害発現までの日数と予後及び定義の検討

高橋忠雄、三辺謙、増田正典、小坂淳夫、市田文弘、織田敏次 編：第12回犬山シンポジウム、A型肝炎・劇症肝炎、1982, pp.116-125, 中外医学社, 東京

†腹水(軽度)：コントロール可能、腹水(中等度)：コントロール困難

白血球症(白血球停滯、leukostasis)

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・停滯することにより、脳、肺等の臓器に悪影響を及ぼす白血球増加症の症状です。

【症状】

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛、呼吸困難、不明瞭発語、霧視等の症状を伴います。

【発現状況】

● CLL/SLL

- ・ PCYC-1115-CA試験において、本剤群、chlorambucil群のいずれにも白血球症は認められませんでした。
- ・ 54179060LEU1001試験において、白血球症は認められませんでした。
- ・ PCYC-1112-CA試験において、本剤群、オファツムマブ[®]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、51例中1例(2.0%)報告されました。
- ・ なお、PCI-32765-JPN-101試験の本剤420mg/日の投与を受けたCLL/SLL患者のデータカットオフ時点(最終被験者が6サイクルを終了又は中止した時点)において、白血球症は認められませんでした。

※オファツムマブ点滴静注は国内販売中止

● MCL

PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1104-CA試験、PCI-32765MCL2002試験及びPCI-32765MCL3002試験のいずれにおいても白血球症は認められませんでした。

● WM/LPL

PCYC-1127-CA試験、54179060WAL2002試験及びPCYC-1118E試験のいずれにおいても白血球症は認められませんでした。

● cGVHD

54179060GVH3001試験、PCYC-1129-CA試験及びPCYC-1146-IM試験のいずれにおいても白血球症は認められませんでした。

■ その他の臨床試験及び海外の製造販売後の発現状況

- ・ 上記の主要な臨床試験以外のその他の臨床試験等において、6例の白血球症が報告されています(2015年6月時点)。
- ・ また、海外の製造販売後の自発報告として1例の報告例があります(2016年6月時点)。

【処置】

観察を十分に行い、患者の状態に応じ本剤の投与休薬を考慮してください。
また、必要に応じて補液又は白血球除去等、適切な処置を行ってください¹⁾。

1) Ganzel, C., et al.: Blood Rev., 26, 117-122, 2012

【症例】

CLL/SLL、MCL：海外の臨床試験等における白血球症の発現状況一覧（2015年6月時点）

| 適応症 | 年齢/性別 | Grade | 重篤性 | 白血球症発現後の白血球数(最高値) | 臨床症状・処置 | 発現時期 本剤投与開始からの日数 | 本剤の治療期間 | 本剤との因果関係 | 転帰 |
|-----|-------|-------|-----|-------------------------------|---|---------------------|---------|----------|-----|
| CLL | 70代/男 | 4 | 重篤 | 241 ×10 ³ /μL | 高血圧や2型糖尿病、高脂血症、心疾患等、多彩な既往を持つ患者。初発症状は、SpO ₂ 低下(88%、Room air)を伴う胸痛で、胸部単純X線上の所見は、左肺の無気肺化又は浸潤影。ECGでは、徐脈と右脚ブロック及びT波異常。心エコー上、左室駆出率は、50~55%。白血球増多に伴う低酸素血症と報告された。主な血液生化学検査結果は、ヘモグロビン8.3g/dL、白血球数241.5×10 ³ /μL、血小板数44×10 ³ /μL、好中球数9.7×10 ³ /μL、BUN45mg/dL、クレアチニン1.5mg/dL、LDH4,658IU/L。骨髓病理所見上は、高悪性度B細胞性リンパ腫への転化であり、疾患進行のため本剤は中止となった。治療としてHydroxyurea投与と血液浄化療法が実施された。 | 215日目 | 7ヵ月 | 関連なし | 未回復 |
| CLL | 60代/男 | 不明 | 重篤 | 861 ×10 ³ /μL | もともと全身状態が悪い中で、420mgの本剤投与を受けた患者(39℃以上の発熱、CRP高値、フィブリノーゲン高値、白血球数241.49×10 ³ /μL等)。投与経過中に肺炎の加療が続いていたが、気管支生検では、肺へのリンパ球浸潤(CLL)が示唆された。本剤投与約2週間後の白血球数は、861×10 ³ /μLであった。本剤投与から約1ヵ月後、左半身麻痺が出現、CT上、右中大脳動脈が関連した脳梗塞が疑われた。この脳血管障害が直接の死因となった。脳梗塞と白血球症との関連は不明であった。 | 約2週間 | 不明 | 多分なし | 死亡 |
| CLL | 60代/男 | 4 | 重篤 | 899 ×10 ³ /μL | 高血圧の既往のある患者。本剤開始時の白血球数は、106×10 ³ /μLであった。本剤開始約1ヵ月後に、白血球数が899×10 ³ /μLとなり白血球症の徴候がみられたので、白血球除去療法を開始し、本剤の減量なく白血球症から回復した。 | 約1ヵ月 | 不明 | ほぼ確実 | 回復 |
| MCL | 60代/男 | 3 | 非重篤 | 631.1 ×10 ³ /μL | 本剤開始時の白血球数は467.8×10 ³ /μLであったが、本剤開始4日後に631.1×10 ³ /μLまで上昇し、歩行障害も認め、白血球症と診断された。本剤は減量されることなく、計5回の白血球除去療法を受け、白血球数は84.4×10 ³ /μLまで減ったが、その後、疾患進行のため、本剤は中止となった。 | 4日目 | 1.1ヵ月 | 関連なし | 回復 |
| MCL | 80代/男 | 不明 | 重篤 | 280 (単位不明) | R-CHOP等、複数回のリツキシマブ併用の治療歴のあるMCLの患者。本剤投与前の白血球数は、3.95(単位不明)であった。本剤560mg投与中、疾患進行、高カリウム血症、白血球症を認めた。その後、表皮ブドウ球菌による敗血症のため、本剤の投与は中止となり、その数日後、疾患進行のため死亡した。本剤中止時の白血球は、280(単位不明)であった。 | 不明 | 77日 | 可能性小 | 不明 |
| MCL | 80代/男 | 4 | 重篤 | 301.2 ×10 ³ /μL | 高齢で心疾患の既往もあり、減量し420mgでの本剤投与で治療開始した患者。本剤開始時の白血球数は正常であった。本剤開始約2週間後に、白血球症による肺疾患を来し(Grade 4)、本剤を休薬するとともにアロプリノール、ラスプリカーゼ、抗生剤、補液、利尿剤の投与を受け、白血球症から回復した。 | 約2週間 | 不明 | ほぼ確実 | 回復 |
| MCL | 70代/男 | 3 | 重篤 | 400,000 (単位不明) | 本剤開始時の白血球数は正常であった。本剤開始約40日後に、白血球数が170,000(単位不明)超となり、白血球増多症と診断され、本剤は減量された。その約2週間後、白血球数は、さらに400,000(単位不明)超となり、両側胸水も認めため、本剤投与は中止された。本剤中止から5日後に、呼吸困難を伴う白血球症の診断で入院となった。入院後、胸水穿刺術や白血球除去療法を受け、白血球数は11,700(単位不明)まで減ったが、大腸菌による重症敗血症性ショックを来し、これが原因で死亡した(本剤投与中止から12日後)。 | 約2ヵ月 | 55日 | ほぼ確実 | 未回復 |

3 注意を要する副作用とその対策

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)

【発現状況】

国内及び海外の主な臨床試験 (PCYC-1115-CA試験、54179060LEU1001試験、PCYC-1112-CA試験、PCYC-1102-CA試験、PCYC-04753試験、PCI-32765-JPN-101試験、PCI-32765MCL3002試験、PCI-32765MCL3001試験、PCYC-1104-CA試験、PCI-32765MCL2002試験、PCYC-1127-CA試験、54179060WAL2002試験、PCYC-1118E試験、54179060GVH3001試験、PCYC-1129-CA試験及びPCYC-1146-IM試験) では認められていませんが、17p欠失を有するCLL/SLL患者を対象としたPCYC-1117-CA試験において本剤との関連が否定できない重篤な皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS) が1例報告されています。

また、海外の製造販売後の自発報告として3例の報告例があります (2016年6月時点)。

【症状】

発熱 (38℃以上)、粘膜症状 (結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)、多発する紅斑 (進行すると水疱・びらんを形成) を伴う皮疹の3つが主要徴候です。

【臨床試験における症例】

発熱、口腔内潰瘍及び斑状丘疹状皮疹が認められ、病理組織学的検査でSJSと診断された症例でした。SJSによる死亡には至っていません。

【処置】

異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) 平成18年11月 (平成29年6月改定) 厚生労働省

心不全

【発現状況】

● CLL/SLL

CLL/SLLを対象とした海外第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330例中8例(2.4%)、対照群323例中4例(1.2%)に認められ、Grade 3以上の発現状況は本剤群6例(1.8%)、対照群2例(0.6%)でした。国内第Ⅰ相試験併合解析において、心不全は認められませんでした。

● MCL

MCLを対象としたPCYC-1104-CA試験において、心不全は有害事象として111例中2例(1.8%)報告され、いずれもGrade 3以上でした。PCI-32765MCL3001試験における本剤群において、139例中4例(2.9%)の心不全が報告され、そのうちGrade 3以上の発現状況は2例(1.4%)でした。

PCI-32765MCL3002試験において、心不全は有害事象として本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群259例中8例(3.1%)、プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群260例中8例(3.1%)で報告されました。そのうちGrade 3以上の発現状況は本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群4例(1.5%)、プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群4例(1.5%)でした。

PCI-32765MCL2002試験において、心不全は認められませんでした。

● WM/LPL

PCYC-1127-CA試験のランダム化パートにおいて、心不全は有害事象として本剤+リツキシマブ群で75例中3例(4.0%)報告され、いずれもGrade 3以上でした。対照群であるプラセボ+リツキシマブ群には心不全は認められませんでした。54179060WAL2002試験、PCYC-1118E試験において、心不全は認められませんでした。

● cGVHD

54179060GVH3001試験において、心不全は有害事象として19例中1例(5.3%)報告され、いずれもGrade 3以上でした。

PCYC-1129-CA試験、PCYC-1146-IM試験において、心不全は認められませんでした。

■ 製造販売後の発現状況

国内において10例の重篤な心不全が報告されています(2022年11月時点)が、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ありませんでした。

【症状】

息切れ、呼吸困難、持続性の咳嗽又は喘鳴、浮腫、疲労、食欲不振、吐き気、意識障害、不穏、記憶力低下、心拍数増加

【処置】

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止を考慮してください。

参考情報として、2022年以降、臨床試験において規定された対処方法を以下に示します。

CLL/SLL/WM/cGVHD

| Grade | 発現 | 対応 |
|-------|-----|--|
| 2 | 初回 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで中断する。1段階減量して再開する(2カプセル[280mg/日])*。 |
| | 2回目 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで中断する。1段階減量して再開する(1カプセル[140mg/日])*。 |
| | 3回目 | 投与中止。 |
| 3又は4 | 初回 | 投与中止。 |

*投与を再開する前にベネフィット・リスクを評価する。

MCL

| Grade | 発現 | 対応 |
|-------|-----|--|
| 2 | 初回 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで中断する。1段階減量して再開する(3カプセル[420mg/日])*。 |
| | 2回目 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで中断する。1段階減量して再開する(2カプセル[280mg/日])*。 |
| | 3回目 | 投与中止。 |
| 3又は4 | 初回 | 投与中止。 |

*投与を再開する前にベネフィット・リスクを評価する。

4

その他の適正使用に関する情報(Q&A)

Q1

再発又は難治性CLL/SLL患者を対象にした海外臨床第Ⅲ相試験 (PCYC-1112-CA試験)においてオファツムマブ[※]群と比較して本剤群で高発現した有害事象は？

※オファツムマブ点滴静注は国内販売中止

A1

PCYC-1112-CA試験でオファツムマブ群よりも本剤群で発現割合が10%以上高かった有害事象は、下痢、関節痛及び点状出血でした。

オファツムマブ群と比較して本剤群で10%以上発現割合が高かった有害事象

| | 本剤群(195例) 例数(%) | オファツムマブ群(191例) 例数(%) |
|-----------------|--------------------|-------------------------|
| | 全Grade | 全Grade |
| 試験薬投与後に発現した有害事象 | 194(99.5) | 187(97.9) |
| 下痢 | 93(47.7) | 34(17.8) |
| 関節痛 | 34(17.4) | 13(6.8) |
| 点状出血 | 27(13.8) | 2(1.0) |

・PCYC-1112-CA試験では、オファツムマブ群よりも本剤群で2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症、肺炎、下痢、尿路感染、心房細動、白血球増加症及び肺感染でした。

オファツムマブ群よりも本剤群で2%以上高かったGrade 3以上の有害事象

| | 本剤群(195例) 例数(%) | オファツムマブ群(191例) 例数(%) |
|-----------------|--------------------|-------------------------|
| | Grade 3以上 | Grade 3以上 |
| 試験薬投与後に発現した有害事象 | 111(56.9) | 90(47.1) |
| 好中球減少症 | 32(16.4) | 26(13.6) |
| 肺炎 | 16(8.2) | 11(5.8) |
| 下痢 | 8(4.1) | 3(1.6) |
| 尿路感染 | 7(3.6) | 1(0.5) |
| 心房細動 | 6(3.1) | 0 |
| 白血球増加症 | 6(3.1) | 0 |
| 肺感染 | 5(2.6) | 0 |

注)PCYC-1112-CA試験の投与群ごとの有害事象の発現割合においては、投与群により曝露期間に差があります。同試験の曝露期間の中央値(平均値)は本剤群で8.6(8.6)ヵ月、オファツムマブ群で5.3(4.3)ヵ月であり、本剤群の方が曝露期間が長期でした。

海外臨床第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験<海外データ>の概要^{1,2)}

[目的] 再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象に、本剤とオファツムマブ(オファツムマブ点滴静注は国内販売中止)の有効性と安全性を比較検討するランダム化、多施設共同、非盲検第Ⅲ相試験

[対象] 再発又は難治性のCLL/SLL患者391例

[方法] 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時間以上後に投与)。オファツムマブは、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。

- ・1週目(初回)：週1回 300mg
- ・2~8週目(2~8回目)：週1回 2,000mg
- ・12、16、20、24週目(9~12回目)：4週に1回 2,000mg

[評価] 主要評価項目^{*1}：独立評価委員会(IRC)判定に基づく無増悪生存期間(PFS)^{*2}

副次評価項目^{*1}：全生存期間(OS)、全奏効率(ORR)^{*2,3}、血液学的改善(好中球絶対数、ヘモグロビン値、血小板数)、疲労(FACIT-Fatigue scaleによる評価)

[解析計画] 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比較しました。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実施することとしました(OS:層別ログランク検定、ORR:Fisherの直接確率検定、疲労:反復測定解析、血液学的改善: χ^2 検定)。サブグループ解析として、17p欠失を有する患者の部分集団解析を計画しました*4。

- *1 有効性評価に用いたデータカットオフ日:2013年11月
- *2 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。
- *3 抗腫瘍効果は、2008年のiwCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)ガイドライン³⁾に基づきIRCが評価。
- *4 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を評価。

- 1) Byrd, J.C., et al.: N Engl J Med., 371, 213-223, 2014 (承認時評価資料)
[利益相反:本試験はPharmacyclics社及びヤンセンファーマ株式会社の支援のもと実施された。]
- 2) イブルチニブの海外第Ⅲ相試験(社内資料PCYC-1112-CA 承認時評価資料)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) Hallek, M., et al.: Blood, 111, 5446-5456, 2008

Q2 17番染色体短腕(17p)欠失及び11番染色体長腕(11q)欠失の有無別での本剤の有効性及び安全性は?

A2 PCYC-1112-CA試験では、17p欠失を有する患者は本剤群で63例(32.3%)、オフアツムマブ*群で64例(32.7%)、11q欠失を有する患者が本剤群で63例(32.3%)、オフアツムマブ群で59例(30.1%)でした。PCYC-1115-CA試験では、11q欠失を有する患者は本剤群で29例(21.3%)、chlorambucil群で25例(18.8%)、17p欠失を有する患者は除外対象でした。

※オフアツムマブ点滴静注は国内販売中止

■ 有効性

[PCYC-1112-CA試験]

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と同様の結果(ハザード比0.194)でした。OSにおいて、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部分集団と同様の結果(ハザード比0.419)でした。ORRは、本剤群(17p欠失あり:47.6%、17p欠失なし:40.2%)、オフアツムマブ群(17p欠失あり:4.7%、17p欠失なし:3.8%)でした。

本剤群におけるPFS及びOSの中央値は、ITT集団並びに11q欠失を有する患者及び有さない患者すべてにおいてイベント数が少なかったため推定できませんでした。PFS及びOSの範囲、6ヵ月及び12ヵ月時点のPFS率及びOS率並びにORRは、ITT集団並びに11q欠失を有する患者及び有さない患者で同様の結果でした。したがって、PFS、OS及びORRの結果は、11q欠失の有無別を含む部分集団間においても一貫しており、本剤はオフアツムマブと比較し良好な有効性を示しました。

[PCYC-1115-CA試験]

PFSにおいて、11q欠失を有する患者のハザード比は0.030、11q欠失を有さない患者のハザード比は0.233でした。

■ 安全性

[PCYC-1112-CA試験]

17p欠失及び11q欠失を有する患者の有無別により、有害事象の発現率に明らかな差は認められませんでした。

17p欠失及び11q欠失の有無別にみた有害事象の発現率

| | 全体 | 17p欠失 | | |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | あり | なし | 不明 |
| 安全性解析対象例 | 195 | 63 | 132 | |
| 治験薬投与後に有害事象が発現した患者 | 194 (99.5%) | 63 (100.0%) | 131 (99.2%) | |
| | 全体 | 11q欠失 | | |
| | | あり | なし | 不明 |
| 安全性解析対象例 | 195 | 63 | 127 | 5 |
| 治験薬投与後に有害事象が発現した患者 | 194 (99.5%) | 63 (100.0%) | 126 (99.2%) | 5 (100.0%) |

Q3

未治療のCLL/SLL患者を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験（CLL3011試験）において、Clb+Obi群と比較してIbr+Ven群で高発現した有害事象は？

A3

CLL3011試験でClb+Obi群と比較してIbr+Ven群で発現割合が10%以上高かった有害事象は、下痢、発疹、尿路感染、末梢浮腫、心房細動、高リン血症でした。

Clb+Obi群と比較してIbr+Ven群で発現割合が10%以上高かった有害事象

| | Ibr+Ven群 (N=106) n (%) | Clb+Obi群 (N=105) n (%) |
|-------|---------------------------|---------------------------|
| | 全Grade | 全Grade |
| 下痢 | 54 (50.9) | 13 (12.4) |
| 発疹 | 18 (17.0) | 7 (6.7) |
| 尿路感染 | 17 (16.0) | 5 (4.8) |
| 末梢浮腫 | 16 (15.1) | 3 (2.9) |
| 心房細動 | 15 (14.2) | 2 (1.9) |
| 高リン血症 | 11 (10.4) | 0 |

・CLL3011試験でClb+Obi群と比較してIbr+Ven群で発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、下痢、高血圧、心房細動、低ナトリウム血症でした。

Clb+Obi群と比較してIbr+Ven群で発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象

| | Ibr+Ven群 (N=106) n (%) | Clb+Obi群 (N=105) n (%) |
|----------|---------------------------|---------------------------|
| | Grade 3以上 | Grade 3以上 |
| 下痢 | 11 (10.4) | 1 (1.0) |
| 高血圧 | 8 (7.5) | 2 (1.9) |
| 心房細動 | 7 (6.6) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 6 (5.7) | 0 |

・CLL3011試験でClb+Obi群と比較してIbr+Ven群で発現割合が2%以上高かった重篤な有害事象は、心房細動と心不全でした。

Clb+Obi群と比較してIbr+Ven群で発現割合が2%以上高かった重篤な有害事象

| | Ibr+Ven群 (N=106) n (%) | Clb+Obi群 (N=105) n (%) |
|------|---------------------------|---------------------------|
| | 全Grade | 全Grade |
| 心房細動 | 7 (6.6) | 0 |
| 心不全 | 3 (2.8) | 0 |

・CLL3011試験でClb+Obi群と比較してlbr+Ven群で発現割合が0.5%以上高かった死亡に至った有害事象は、心停止、心不全、洞不全症候群、突然死、肺炎、悪性新生物、虚血性脳卒中でした。

Clb+Obi群と比較してlbr+Ven群で発現割合が0.5%以上高かった死亡に至った有害事象

| | lbr+Ven群 (N=106) n (%) | Clb+Obi群 (N=105) n (%) |
|--------|---------------------------|---------------------------|
| 肺炎 | 2 (1.9) | 1 (1.0) |
| 突然死 | 2 (1.9) | 0 |
| 心停止 | 1 (0.9) | 0 |
| 心不全 | 1 (0.9) | 0 |
| 洞不全症候群 | 1 (0.9) | 0 |
| 悪性新生物 | 1 (0.9) | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 1 (0.9) | 0 |

Q4 未治療のCLL/SLL患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験 (M20-353試験) のlbr+Venコホートで発現した主な有害事象は？

A4 M20-353試験のlbr+Venコホートで発現した主な有害事象は、発疹、下痢、悪心、好中球数減少などでした。

M20-353試験のlbr+Venコホートで発現割合が20%以上に発現した有害事象

| | lbr+Venコホート (N=10) n (%) |
|-----------------------|-----------------------------|
| 発疹 | 5 (50.0) |
| 下痢 | 4 (40.0) |
| 悪心 | 4 (40.0) |
| 好中球数減少 | 4 (40.0) |
| 好中球減少症 | 3 (30.0) |
| 口内炎 | 3 (30.0) |
| 白血球数減少 | 3 (30.0) |
| 動悸 | 2 (20.0) |
| 便秘 | 2 (20.0) |
| COVID-19 | 2 (20.0) |
| 毛嚢炎 | 2 (20.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (20.0) |
| 不眠症 | 2 (20.0) |
| 紅斑 | 2 (20.0) |
| 点状出血 | 2 (20.0) |
| そう痒 | 2 (20.0) |
| 紫斑 | 2 (20.0) |

Q5 国内外での有害事象の発現状況の違いは？

A5 再発又は難治性CLL/SLL患者で本剤420mg/日を投与した日本人患者8例と外国人患者195例の有害事象発現率の一定の差異について、全Gradeの有害事象で20%以上の国内外差が認められた発現状況及び、Grade 3以上の有害事象で10%以上の国内外差が認められた発現状況を以下に示します。また、未治療のCLL/SLL患者で本剤420mg/日を投与した日本人患者8例と外国人患者135例の有害事象発現率の一定の差異について、全Gradeの有害事象で外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が20%以上高かった有害事象の発現状況及び、Grade 3以上の有害事象で外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が20%以上高かった有害事象の発現状況を以下に示します。

本剤420mg/日を投与したCLL/SLLの日本人患者と外国人患者で、発現率に20%以上の差が認められた有害事象 (PCI-32765-JPN-101試験、PCYC-1112-CA試験)

| | PCYC-1112-CA試験 | PCI-32765-JPN-101試験 |
|-----------------|----------------------|---------------------|
| | 本剤群 (195例) 例数 (%) | 本剤群 (8例) 例数 (%) |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 194 (99.5) | 8 (100.0) |
| 下痢 | 93 (47.7) | 1 (12.5) |
| 発熱 | 46 (23.6) | 4 (50.0) |
| 貧血 | 44 (22.6) | 4 (50.0) |
| 好中球減少症 | 42 (21.5) | 4 (50.0) |
| 血小板減少症 | 33 (16.9) | 3 (37.5) |
| 発疹 | 15 (7.7) | 4 (50.0) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (4.1) | 2 (25.0) |
| 白血球増加症 | 7 (3.6) | 2 (25.0) |
| 皮膚乾燥 | 5 (2.6) | 2 (25.0) |
| 咽頭炎 | 3 (1.5) | 2 (25.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.5) | 2 (25.0) |
| 口唇炎 | 1 (0.5) | 2 (25.0) |
| 歯肉炎 | 1 (0.5) | 2 (25.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 2 (25.0) |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | 2 (25.0) |
| 高リン酸塩血症 | 0 | 3 (37.5) |

本剤420mg/日を投与したCLL/SLLの外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が20%以上高かった有害事象 (54179060LEU1001試験、PCYC-1115-CA試験)

| | PCYC-1115-CA試験 | 54179060LEU1001試験 |
|-----------------|----------------------|--------------------|
| | 本剤群 (135例) 例数 (%) | 本剤群 (8例) 例数 (%) |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 133 (98.5) | 8 (100) |
| 血小板数減少 | 7 (5.2) | 6 (75) |
| リンパ球数増加 | 1 (0.7) | 4 (50) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (7.4) | 3 (37.5) |
| 転倒 | 6 (4.4) | 2 (25) |
| 胃炎 | 2 (1.5) | 2 (25) |
| 肺感染 | 0 | 2 (25) |
| 倦怠感 | 1 (0.7) | 2 (25) |
| 好中球数減少 | 3 (2.2) | 2 (25) |
| 発疹 | 5 (3.7) | 2 (25) |

本剤420mg/日を投与したCLL/SLLの日本人患者と外国人患者で、発現率に10%以上の差が認められ重症度がGrade 3以上の有害事象(PCI-32765-JPN-101試験、PCYC-1112-CA試験)

| | PCYC-1112-CA試験 | PCI-32765-JPN-101試験 |
|---------------------------|--------------------|---------------------|
| | 本剤群(195例) 例数(%) | 本剤群(8例) 例数(%) |
| | Grade 3以上 | Grade 3以上 |
| 治験薬投与後に発現したGrade 3以上の有害事象 | 111 (56.9) | 5 (62.5) |
| 敗血症 | 2 (1.0) | 1 (12.5) |
| 口内炎 | 1 (0.5) | 1 (12.5) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 1 (12.5) |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 1 (12.5) |
| 感染 | 0 | 1 (12.5) |

本剤420mg/日を投与したCLL/SLLの外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が20%以上高かったGrade 3以上の有害事象(54179060LEU1001試験、PCYC-1115-CA試験)

| | PCYC-1115-CA試験 | 54179060LEU1001試験 |
|---------------------------|--------------------|-------------------|
| | 本剤群(135例) 例数(%) | 本剤群(8例) 例数(%) |
| | Grade 3以上 | Grade 3以上 |
| 治験薬投与後に発現したGrade 3以上の有害事象 | 89 (65.9) | 3 (37.5) |
| 肺感染 | 0 | 2 (25) |
| 好中球数減少 | 2 (1.5) | 2 (25) |

Q6 イブルチニブの曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係は？

A6 本剤投与による心伝導系に及ぼす影響(QT/QTc間隔)を検討するPCI-32765CLL1007試験(以下、1007試験)が実施されています。1007試験は、Part1(8例)及びPart2(64例)から構成され、Part1では健康成人8例を対象に、本剤840及び1,680mg投与時の安全性及び薬物動態が検討され、Part2では、健康成人20例を対象にプラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、本試験集団データの線形回帰に基づく補正によるQT間隔(以下QTcP)に及ぼす影響が4期クロスオーバー法によって検討されました。

本剤を840mg及び1,680mg投与時において、QTcPのベースラインからの変化量のプラセボ群との差(以下、 $\Delta\Delta$ QTcP)の最小二乗平均値の最大値[90%信頼区間(以下、CI)](msec)は、それぞれ1.67[-1.99、5.33]及び2.73[-0.86、6.32]であり、90%CIの上限値は、いずれの測定時間においても10msec未満でした。なお、陽性対象であるモキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta$ QTcPの最小二乗平均値の最大値[90%CI](msec)は8.61[5.09、12.1]であり、90%CI下限値は5msecを超えました。

なお、本剤及び本剤の主要な代謝物の1つであるM37の血漿中濃度と $\Delta\Delta$ QTcPの線形混合効果モデルにおける傾きの推定値は、それぞれ-0.0079及び-0.0081msec/ng/mLであり、本剤及びM37の血漿中濃度が100ng/mL上昇することに $\Delta\Delta$ QTcPはそれぞれ0.79及び0.81msec短縮しました。当該傾きの推定値を基に、本剤1,680mg投与時における、本剤及びM37の C_{max} での $\Delta\Delta$ QTcPの最小二乗平均値[90%CI](msec)を推定した結果、それぞれ-5.3[-9.4、-1.1]及び-3.5[-7.2、0.2]でした。

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

Q7 過量投与時の副作用報告は？

A7 海外臨床試験(PCI-32765CLL1007試験)において、1,680mgを投与後にGrade 4の肝酵素上昇[AST(GOT)及びALT(GPT)]が報告されています(P.61参照)。

本剤の投与が1回420mgを超える用量を投与した臨床試験(PCYC-1102-CA試験、PCI-32765-JPN-101試験、PCYC-04753試験、PCI-32765CLL1007試験及びPCI-32765CLL1008試験)において、敗血症、ヘモグロビン減少、白血球数減少、疲労、下痢、悪心、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、喀血、挫傷等が認められています。また、海外の製造販売後において、十数例の過量投与の報告がありますが、これらの過量投与が認められた患者に発現した副作用に一貫した傾向は認められていません。

【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)、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。

Q8

再発又は難治性のMCL患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験 (PCYC-1143-CA試験)において、lbr+Pbo群と比較して lbr+Ven群で高発現した有害事象は？

A8

PCYC-1143-CA試験でlbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で発現割合が15%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症でした。

lbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で15%以上発現割合が高かった有害事象

| | lbr+Ven群 (N=134) n (%) | lbr+Pbo群 (N=132) n (%) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| | 全Grade | 全Grade |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 134 (100.0) | 130 (98.5) |
| 下痢 | 87 (64.9) | 45 (34.1) |
| 好中球減少症 | 46 (34.3) | 19 (14.4) |

・PCYC-1143-CA試験でlbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、貧血、下痢、白血球減少症でした。

lbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で5%以上発現割合が高かったGrade 3以上の有害事象

| | lbr+Ven群 (N=134) n (%) | lbr+Pbo群 (N=132) n (%) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| | Grade 3以上 | Grade 3以上 |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 112 (83.6) | 100 (75.8) |
| 好中球減少症 | 42 (31.3) | 14 (10.6) |
| 血小板減少症 | 17 (12.7) | 10 (7.6) |
| 貧血 | 13 (9.7) | 4 (3.0) |
| 下痢 | 11 (8.2) | 3 (2.3) |
| 白血球減少症 | 10 (7.5) | 0 |

・PCYC-1143-CA試験でlbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で発現割合が2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎、偶発的過量投与、心房細動、COVID-19、貧血、心房粗動、COVID-19肺炎、腫瘍崩壊症候群でした。

lbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で2%以上発現割合が高かった重篤な有害事象

| | lbr+Ven群 (N=134) n (%) | lbr+Pbo群 (N=132) n (%) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| | 全Grade | 全Grade |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 81 (60.4) | 79 (59.8) |
| 肺炎 | 17 (12.7) | 14 (10.6) |
| 偶発的過量投与 | 7 (5.2) | 2 (1.5) |
| 心房細動 | 6 (4.5) | 3 (2.3) |
| COVID-19 | 6 (4.5) | 1 (0.8) |
| 貧血 | 5 (3.7) | 2 (1.5) |
| 心房粗動 | 5 (3.7) | 0 |
| COVID-19肺炎 | 5 (3.7) | 2 (1.5) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 4 (3.0) | 1 (0.8) |

- ・PCYC-1143-CA試験でlbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で発現割合が0.5%以上高かった死亡に至った有害事象は、COVID-19、心停止、心臓死、脳血管障害、クロストリジウム腸炎、死亡、胃潰瘍穿孔、頭蓋内出血、リンパ腫、肺炎、くも膜下出血、突然死でした。

lbr+Pbo群と比較してlbr+Ven群で0.5%以上発現割合が高かった死亡に至った有害事象

| | lbr+Ven群 (N=134) n (%) | lbr+Pbo群 (N=132) n (%) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 22 (16.4) | 18 (13.6) |
| COVID-19 | 2 (1.5) | 0 |
| 心停止 | 2 (1.5) | 0 |
| 心臓死 | 1 (0.7) | 0 |
| 脳血管障害 | 1 (0.7) | 0 |
| クロストリジウム腸炎 | 1 (0.7) | 0 |
| 死亡 | 1 (0.7) | 0 |
| 胃潰瘍穿孔 | 1 (0.7) | 0 |
| 頭蓋内出血 | 1 (0.7) | 0 |
| リンパ腫 | 1 (0.7) | 0 |
| 肺炎 | 1 (0.7) | 0 |
| くも膜下出血 | 1 (0.7) | 0 |
| 突然死 | 1 (0.7) | 0 |

Q9

再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内臨床第II相試験 (M20-075試験) で発現した主な有害事象は？

A9

M20-075試験で発現した主な有害事象は、下痢、好中球減少症などでした。

M20-075試験で2例以上に認められた有害事象

| | lbr+Ven群 (N=13) |
|--------------------|--------------------|
| | 全Grade |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 13 (100.0) |
| 下痢 | 6 (46.2) |
| 好中球減少症 | 4 (30.8) |
| 白血球減少症 | 3 (23.1) |
| 血小板減少症 | 3 (23.1) |
| 悪心 | 3 (23.1) |
| 皮膚感染 | 3 (23.1) |
| 高カリウム血症 | 3 (23.1) |
| 心房細動 | 2 (15.4) |
| 便秘 | 2 (15.4) |
| 肺炎 | 2 (15.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (15.4) |
| 筋痙縮 | 2 (15.4) |
| 筋肉痛 | 2 (15.4) |
| 頭痛 | 2 (15.4) |
| 皮膚乾燥 | 2 (15.4) |
| 高血圧 | 2 (15.4) |

Q10

65歳以上の未治療のMCL患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験 (PCI-32765MCL3002試験) においてプラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群と比較して本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で高発現した有害事象は？

A10

PCI-32765MCL3002試験でプラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で発現割合が10%以上高かった有害事象は、発疹及び肺炎でした。

プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群と比較して本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で10%以上発現割合が高かった有害事象

| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) |
|-----------------|--|--|
| | 全Grade | 全Grade |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 259 (100) | 257 (98.8) |
| 発疹 | 98 (37.8) | 57 (21.9) |
| 肺炎 | 87 (33.6) | 61 (23.5) |

・PCI-32765MCL3002試験では、プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、肺炎、貧血、発疹、リンパ球数減少、高血圧、発熱性好中球減少症、下痢、リンパ球減少症、斑状丘疹状皮疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心房細動、蜂巣炎、低血圧、嘔吐でした。

プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で2%以上高かったGrade 3以上の有害事象

| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数 (%) | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数 (%) |
|--------------------|--|--|
| | Grade 3以上 | Grade 3以上 |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 240 (92.7) | 220 (84.6) |
| 肺炎 | 54 (20.8) | 38 (14.6) |
| 貧血 | 40 (15.4) | 23 (8.8) |
| 発疹 | 31 (12.0) | 5 (1.9) |
| リンパ球数減少 | 29 (11.2) | 23 (8.8) |
| 高血圧 | 22 (8.5) | 15 (5.8) |
| 発熱性好中球減少症 | 21 (8.1) | 9 (3.5) |
| 下痢 | 18 (6.9) | 10 (3.8) |
| リンパ球減少症 | 16 (6.2) | 11 (4.2) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 12 (4.6) | 3 (1.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 11 (4.2) | 1 (0.4) |
| 心房細動 | 10 (3.9) | 2 (0.8) |
| 蜂巣炎 | 10 (3.9) | 3 (1.2) |
| 低血圧 | 10 (3.9) | 5 (1.9) |
| 嘔吐 | 7 (2.7) | 0 |

・PCI-32765MCL3002試験では、プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎、発熱性好中球減少症、心房細動でした。

プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で2%以上高かった重篤な有害事象

| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| | 重篤例 | 重篤例 |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 197 (76.1) | 156 (60.0) |
| 肺炎 | 55 (21.2) | 34 (13.1) |
| 発熱性好中球減少症 | 16 (6.2) | 9 (3.5) |
| 心房細動 | 13 (5.0) | 4 (1.5) |

・PCI-32765MCL3002試験では、プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で0.5%以上高かった死亡に至った有害事象は、死亡、多臓器機能不全症候群、突然死でした。

プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群よりも本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群で0.5%以上高かった死亡に至った有害事象

| | 本剤+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (259例) 例数(%) | プラセボ+ベンダムスチン+リツキシマブ群 (260例) 例数(%) |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| | Grade 5 | Grade 5 |
| 治験薬投与後に発現した有害事象 | 29 (11.2) | 19 (7.3) |
| 死亡 | 3 (1.2) | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 3 (1.2) | 0 |
| 突然死 | 2 (0.8) | 0 |

■ 国際共同臨床第Ⅲ相試験：PCI-32765MCL3002試験<海外データ、国際共同試験>の概要^{1,2)}

[目的] 65歳以上の未治療のMCL患者を対象に、本剤及びベンダムスチンとリツキシマブの併用療法とプラセボ及びベンダムスチンとリツキシマブの併用療法の有効性と安全性を比較検討するランダム化、多施設共同、二重盲検第Ⅲ相試験

[対象] 未治療のMCL患者523例(日本人11例)

[方法] 本剤は、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560mgを1日1回経口投与。1サイクルを28日間として、リツキシマブ375mg/m²を各サイクルの1日目に点滴静注、ベンダムスチン90mg/m²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。6サイクル終了後、奏効が認められた患者には、リツキシマブ375mg/m²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。

[評価] 主要評価項目^{*1}：治験担当医師判定に基づく無増悪生存期間(PFS)

副次評価項目^{*1}：完全奏効(CR)率^{*2}、次治療開始までの期間(TTNT)、全生存期間(OS)、全奏効率(ORR)^{*2}、微小残存病変(MRD)陰性率^{*3}、FACT-Lymのリンパ腫特有のサブスケール(FACT-LymS)における増悪までの期間(TTW)

[解析計画] 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しました。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実施することとしました(CR率：層別Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定、TTNT、OS：両側層別ログランク検定、ORR、MRD陰性率：CR率と同じ解析、FACT-LymSにおける増悪までの期間：TTNT及びOSと同じ解析)。サブグループ解析として、TP53変異及び組織型によるPFSの解析を計画しました。

*1 有効性評価の主要解析に用いたデータカットオフ日：2021年6月30日

*2 CR率及びORRは、IWGの改訂版「悪性リンパ腫効果判定基準」³⁾に基づき、治験担当医師及びIRCが判定した。

*3 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10⁻⁴、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。

1) Wang, M.L., et al.: N Engl J Med., 386, 2482-2494, 2022 [利益相反：本試験はPharmacyclics社及びJanssen Research and Developmentの支援のもと実施された。]

2) イブリ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)

3) Cheson, B.D., et al.: J Clin Oncol., 25, 579-586, 2007

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

<GS1バーコード>

「添文ナビ®」アプリで本バーコードを読み取ることで、最新の電子添文情報等を閲覧できます。



(01)14987672153612



<文献請求先及びお問合せ先>

Johnson & Johnson Innovative Medicine

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

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

当社製品について：0120-183-275

担当MRへの連絡・資料請求：0120-118-512

(土・日・祝日および会社休日を除く)

医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>