イムブルビカカプセル 140 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
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）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イブルチニブはブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の強力な低分子阻害剤であり，BTK 活性部位に共有結合して酵素活性を持続的に阻害する【2.5.1.2.2 項参照】。

イブルチニブは，2014 年 7 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy」及び「chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion」の適応で米国で承認されている。欧州では 2013 年 10 月に承認申請が行われ，2014 年 10 月に，「treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy, or in first line in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy」の効能・効果で承認された。本邦では再発又は難治性 CLL 患者に対し，2014 年 9 月に承認されたヒト化抗ヒト CD52 モノクローナル抗体であるアレムツズマブや，抗 CD20 抗体製剤であるオファツムマブ，シクロホスファミド，フルダラビン等の単剤療法及び併用療法などが使用可能であるが，治療選択肢は海外に比べ限られていることから，新しい作用機序を有する新規薬剤の導入が望まれている【2.5.1.4 項参照】。日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とし，イブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する目的で国内第 I 相試験を実施した【2.5.1.5.2 項参照】。本試験でイブルチニブ 420 mg/日を投与した日本人の再発又は難治性 CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者で，良好な忍容性及び許容可能な安全性プロファイルが確認され，全奏効率の比較から海外での臨床試験結果と同様の有効性が認められた【2.5.6.5 項参照】ことから，本試験及び米国申請時に使用された主要な海外臨床試験からなる臨床データパッケージ【2.5.1.5.3 項参照】を用いて本申請を行うこととした。

また，イブルチニブは本邦における CLL/SLL に対する未充足医療ニーズを満たし，医療上の必要性は高いと判断したため，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に希少疾病用医薬品指定の申し込みを行い，2014 年 6 月 11 日に指定された。

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質に関する試験及び非臨床試験，臨床試験の開発の経緯図を，それぞれ図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD Module 1.5 の内容	CTD Module 2 の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.2　開発の科学的根拠
CLL/SLL の病態及び疫学	2.5.1.3　CLL/SLL の概要
CLL/SLL の治療	2.5.1.4　既治療の CLL/SLL の現在の管理及び予後
開発の経緯	2.5.1.5　臨床開発経緯
非臨床試験成績	2.4　非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対するイブルチニブの有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

	試験項目	
品質	規格及び試験方法，分析バリデーション	[redacted]
	安定性	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
	薬力学的薬物相互作用試験	
薬物動態	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	薬物動態学的薬物相互作用試験	
	その他の薬物動態試験	

図 1.5-1 開発の経緯図（品質に関する試験及び非臨床試験）

	試験項目		
毒性	単回投与毒性試験		
	反復投与毒性試験		
	遺伝毒性	*In vitro* 試験	
		In vivo 試験	
	生殖発生毒性試験		
	光毒性試験		
	その他の毒性	免疫毒性試験	
		不純物の毒性試験	

[redacted]

図 1.5-1 開発の経緯図（品質に関する試験及び非臨床試験）（続き）

相	実施地域	対象	
I	国内	再発性成熟 B 細胞腫瘍患者	
	海外	再発性 B 細胞腫瘍患者	
	海外	健康被験者	
	海外	健康被験者	
	海外	健康被験者	
	海外	健康被験者	
	海外	健康被験者	
	海外	肝機能障害被験者	
	海外	健康被験者	
Ib/II	海外	未治療及び再発又は難治性 CLL/SLL 患者	
III	海外	再発又は難治性 CLL/SLL 患者	

図 1.5-2 開発の経緯図（臨床試験）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

イブルチニブの 2016 年 1 月末時点の外国における承認状況（2016 年 2 月 3 日更新）を表 1.6-1 に示す。

また，本剤の企業中核データシート（CCDS）原文と米国及び欧州における添付文書の原文及び和訳を次ページ以降に示す。

表 1.6-1 外国における承認状況（2016 年 2 月 3 日更新）

国	適応症	承認年月日
United States	MCL with at least one prior therapy	2013 年 11 月 13 日
	CLL with at least one prior therapy	2014 年 2 月 12 日
	CLL with 17p deletion (frontline)	2014 年 7 月 28 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 1 月 29 日
Albania	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 8 月 4 日
Argentina	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2015 年 11 月 11 日
Australia	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy or in first line CLL with 17p deletion	2015 年 4 月 15 日
Bolivia	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 12 月 7 日
Brazil	CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 7 月 27 日
Canada	CLL with at least one prior therapy, or frontline CLL with 17p deletion	2014 年 11 月 17 日
	relapsed or refractory MCL	2015 年 7 月 28 日
Chile	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2015 年 3 月 24 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 8 月 6 日
Colombia	CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 9 月 2 日
Costa Rica	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 5 月 11 日
Curacao	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 8 月 31 日
Ecuador	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 8 月 24 日
El Salvador	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 1 月 23 日
European Union	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2014 年 10 月 21 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 7 月 8 日
Guatemala	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 5 月 19 日
Hong Kong	CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 10 月 26 日
India	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2015 年 10 月 7 日

国	適応症	承認年月日
Israel	MCL with at least one prior therapy	2014 年 5 月 26 日
	CLL with at least one prior therapy	2014 年 8 月 12 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 9 月 3 日
Jamaica	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 5 月 1 日
Kazakhstan	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 3 月 20 日
Korea	MCL with at least one prior therapy	2014 年 8 月 8 日
Kuwait	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2015 年 7 月 15 日
Macau(import license only, no HA review)	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 3 月 25 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 12 月 15 日
Mexico	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2015 年 1 月 13 日
New Zealand	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy or in first line CLL with 17p del	2015 年 7 月 30 日
Nicaragua	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 8 月 31 日
Paraguay	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 1 月 13 日
Peru	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 3 月 17 日
Russia	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 1 月 12 日
Saudi Arabia	relapsed or refractory MCL and relapsed or refractory CLL/SLL	2015 年 6 月 1 日
Serbia	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation Waldenström's macroglobulinemia	2015 年 12 月 24 日
Singapore	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2015 年 7 月 28 日
Switzerland	relapsed or refractory MCL with t(11;14) translocation and/or cyclin D1 expression	2014 年 11 月 10 日
	CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 3 月 6 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 1 月 27 日
Taiwan	relapsed or refractory MCL	2015 年 11 月 13 日
Trinidad & Tobago	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 6 月 12 日
Ukraine	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2015 年 3 月 3 日
Uruguay	MCL with at least one prior therapy CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2014 年 10 月 30 日

イブルチニブは 2016 年 1 月末現在，米国及び欧州を含む 67 か国で承認されている。

米国では CLL with at least one prior therapy の適応で 2014 年 2 月に，CLL with 17p deletion（frontline を含む）の適応で 2014 年 7 月に承認された。欧州では chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy 及び in first line in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy の適応で 2014 年 10 月に承認された。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Ibrutinib (IMBRUVICA[1])

[redacted]

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets [redacted] *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

[redacted]

以下、非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET 2～37頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use IMBRUVICA safely and effectively. See full prescribing information for IMBRUVICA.

IMBRUVICA® (ibrutinib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2013

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.4)	01/15
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.5)	01/15
Warnings and Precautions (5.1, 5.6)	01/15

----------INDICATIONS AND USAGE----------

IMBRUVICA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with:

- Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy (1.1).

  Accelerated approval was granted for this indication based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trials.
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy (1.2).
- Chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion (1.3).
- Waldenström's macroglobulinemia (WM) (1.4).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

MCL: 560 mg taken orally once daily (four 140 mg capsules once daily) (2.2).

CLL and WM: 420 mg taken orally once daily (three 140 mg capsules once daily) (2.2).

Capsules should be taken orally with a glass of water. Do not open, break, or chew the capsules (2.1).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsule: 140 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hemorrhage: Monitor for bleeding (5.1).
- Infections: Monitor patients for fever and infections and evaluate promptly (5.2).
- Cytopenias: Check complete blood counts monthly (5.3).
- Atrial Fibrillation: Monitor patients for atrial fibrillation (5.4).
- Second Primary Malignancies: Other malignancies have occurred in patients, including skin cancers, and other carcinomas (5.5).
- Tumor Lysis Syndrome (TLS): Monitor patients at risk for TLS (e.g. high tumor burden) (5.6).
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid pregnancy while taking the drug (5.7).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥25%) in patients with B-cell malignancies (MCL, CLL, WM) were thrombocytopenia, neutropenia, diarrhea, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, bruising, nausea, upper respiratory tract infection, and rash.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pharmacyclics at 1-877-877-3536 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

CYP3A Inhibitors: Avoid co-administration with strong and moderate CYP3A inhibitors. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, reduce IMBRUVICA dose (2.4, 7.1).

CYP3A Inducers: Avoid co-administration with strong CYP3A inducers (7.2).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Hepatic Impairment: Avoid use of IMBRUVICA in patients with moderate or severe baseline hepatic impairment. In patients with mild impairment, reduce IMBRUVICA dose (8.7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling.

Revised: 01/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Mantle Cell Lymphoma
- 1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia
- 1.3 Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p deletion
- 1.4 Waldenström's Macroglobulinemia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosing Guidelines
- 2.2 Dosage
- 2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors
- 2.5 Dose Modifications for Use in Hepatic Impairment
- 2.6 Missed Dose

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Infections
- 5.3 Cytopenias
- 5.4 Atrial Fibrillation
- 5.5 Second Primary Malignancies
- 5.6 Tumor Lysis Syndrome
- 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experiences
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 CYP3A Inhibitors
- 7.2 CYP3A Inducers

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.9 Plasmapheresis

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Mantle Cell Lymphoma
- 14.2 Chronic Lymphocytic Leukemia
- 14.3 Waldenström's Macroglobulinemia

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 3694103

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Mantle Cell Lymphoma

IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.

Accelerated approval was granted for this indication based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trials *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia

IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p deletion

IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.4 Waldenström's Macroglobulinemia

IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Guidelines

Administer IMBRUVICA orally once daily at approximately the same time each day. Swallow the capsules whole with water. Do not open, break, or chew the capsules.

2.2 Dosage

Mantle Cell Lymphoma

The recommended dose of IMBRUVICA for MCL is 560 mg (four 140 mg capsules) orally once daily.

Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenström's Macroglobulinemia

The recommended dose of IMBRUVICA for CLL and WM is 420 mg (three 140 mg capsules) orally once daily.

2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions

Interrupt IMBRUVICA therapy for any Grade 3 or greater non-hematological, Grade 3 or greater neutropenia with infection or fever, or Grade 4 hematological toxicities. Once the symptoms of the toxicity have resolved to Grade 1 or baseline (recovery), IMBRUVICA therapy may be reinitiated at the starting dose. If the toxicity reoccurs, reduce dose by one capsule (140 mg per

day). A second reduction of dose by 140 mg may be considered as needed. If these toxicities persist or recur following two dose reductions, discontinue IMBRUVICA.

Recommended dose modifications are described below:

Toxicity Occurrence	MCL Dose Modification After Recovery Starting Dose = 560 mg	CLL and WM Dose Modification After Recovery Starting Dose = 420 mg
First	Restart at 560 mg daily	Restart at 420 mg daily
Second	Restart at 420 mg daily	Restart at 280 mg daily
Third	Restart at 280 mg daily	Restart at 140 mg daily
Fourth	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA

2.4 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Avoid co-administration with strong or moderate CYP3A inhibitors and consider alternative agents with less CYP3A inhibition.

Concomitant use of strong CYP3A inhibitors which would be taken chronically (e.g., ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, nefazodone) is not recommended. For short-term use (treatment for 7 days or less) of strong CYP3A inhibitors (e.g., antifungals and antibiotics) consider interrupting IMBRUVICA therapy until the CYP3A inhibitor is no longer needed *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Reduce IMBRUVICA dose to 140 mg if a moderate CYP3A inhibitor must be used (e.g., fluconazole, darunavir, erythromycin, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamil, and ciprofloxacin) *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Patients taking concomitant strong or moderate CYP3A inhibitors should be monitored more closely for signs of IMBRUVICA toxicity.

2.5 Dose Modifications for Use in Hepatic Impairment

For patients with mild liver impairment (Child-Pugh class A), the recommended dose is 140 mg daily (one capsule). Avoid the use of IMBRUVICA in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C) *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.6 Missed Dose

If a dose of IMBRUVICA is not taken at the scheduled time, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. Extra capsules of IMBRUVICA should not be taken to make up for the missed dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

140 mg capsules

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

Fatal bleeding events have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Grade 3 or higher bleeding events (subdural hematoma, gastrointestinal bleeding, hematuria and post procedural hemorrhage) have occurred in up to 6% of patients. Bleeding events of any grade, including bruising and petechiae, occurred in approximately half of patients treated with IMBRUVICA.

The mechanism for the bleeding events is not well understood.

IMBRUVICA may increase the risk of hemorrhage in patients receiving antiplatelet or anticoagulant therapies.

Consider the benefit-risk of withholding IMBRUVICA for at least 3 to 7 days pre and post-surgery depending upon the type of surgery and the risk of bleeding *[see Clinical Studies (14)]*.

5.2 Infections

Fatal and non-fatal infections have occurred with IMBRUVICA therapy. Grade 3 or greater infections occurred in 14% to 26% of patients. *[See Adverse Reactions (6.1)]*. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Monitor patients for fever and infections and evaluate promptly.

5.3 Cytopenias

Treatment-emergent Grade 3 or 4 cytopenias including neutropenia (range, 19 to 29%), thrombocytopenia (range, 5 to 17%), and anemia (range, 0 to 9%) occurred in patients treated with IMBRUVICA.

Monitor complete blood counts monthly.

5.4 Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation and atrial flutter (range, 6 to 9%) have occurred in patients treated with IMBRUVICA, particularly in patients with cardiac risk factors, acute infections, and a previous history of atrial fibrillation. Periodically monitor patients clinically for atrial fibrillation. Patients who develop arrhythmic symptoms (e.g., palpitations, lightheadedness) or new onset dyspnea should have an ECG performed. If atrial fibrillation persists, consider the risks and benefits of IMBRUVICA treatment and dose modification *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Second Primary Malignancies

Other malignancies (range, 5 to 14%) including non-skin carcinomas (range, 1 to 3%) have occurred in patients treated with IMBRUVICA. The most frequent second primary malignancy was non-melanoma skin cancer (range, 4 to 11 %).

5.6 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome has been reported with IMBRUVICA therapy. Monitor patients closely and take appropriate precautions in patients at risk for tumor lysis syndrome (e.g. high tumor burden).

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, IMBRUVICA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Ibrutinib caused malformations in rats at exposures 14 times those reported in patients with MCL and 20 times those reported in patients with CLL or WM, receiving the ibrutinib dose of 560 mg per day and 420 mg per day, respectively. Reduced fetal weights were observed at lower exposures. Advise women to avoid becoming pregnant while taking IMBRUVICA. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Atrial Fibrillation *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Second Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

Because clinical trials are conducted under widely variable conditions, adverse event rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates of clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience

Mantle Cell Lymphoma

The data described below reflect exposure to IMBRUVICA in a clinical trial that included 111 patients with previously treated MCL treated with 560 mg daily with a median treatment duration of 8.3 months.

The most commonly occurring adverse reactions (≥ 20%) were thrombocytopenia, diarrhea, neutropenia, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, nausea, bruising, dyspnea, constipation, rash, abdominal pain, vomiting and decreased appetite (see Tables 1 and 2).

The most common Grade 3 or 4 non-hematological adverse reactions (≥ 5%) were pneumonia, abdominal pain, atrial fibrillation, diarrhea, fatigue, and skin infections.

Fatal and serious cases of renal failure have occurred with IMBRUVICA therapy. Increases in creatinine 1.5 to 3 times the upper limit of normal occurred in 9% of patients.

Adverse reactions from the MCL trial (N=111) using single agent IMBRUVICA 560 mg daily occurring at a rate of ≥ 10% are presented in Table 1.

Table 1: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with MCL (N=111)

System Organ Class	Preferred Term	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	51	5
	Nausea	31	0
	Constipation	25	0
	Abdominal pain	24	5
	Vomiting	23	0
	Stomatitis	17	1
	Dyspepsia	11	0
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	34	0
	Urinary tract infection	14	3
	Pneumonia	14	7
	Skin infections	14	5
	Sinusitis	13	1
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	41	5
	Peripheral edema	35	3
	Pyrexia	18	1
	Asthenia	14	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	30	0
	Rash	25	3
	Petechiae	11	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	37	1
	Muscle spasms	14	0
	Arthralgia	11	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea	27	4
	Cough	19	0
	Epistaxis	11	0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	21	2
	Dehydration	12	4
Nervous system disorders	Dizziness	14	0
	Headache	13	0

Table 2: Treatment-Emergent* Decrease of Hemoglobin, Platelets, or Neutrophils in Patients with MCL (N=111)

	Percent of Patients (N=111)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets Decreased	57	17
Neutrophils Decreased	47	29
Hemoglobin Decreased	41	9

* Based on laboratory measurements and adverse reactions

Ten patients (9%) discontinued treatment due to adverse reactions in the trial (N=111). The most frequent adverse reaction leading to treatment discontinuation was subdural hematoma (1.8%). Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 14% of patients.

Patients with MCL who develop lymphocytosis greater than 400,000/mcL have developed intracranial hemorrhage, lethargy, gait instability, and headache. However, some of these cases were in the setting of disease progression.

Forty percent of patients had elevated uric acid levels on study including 13% with values above 10 mg/dL. Adverse reaction of hyperuricemia was reported for 15% of patients.

Chronic Lymphocytic Leukemia

The data described below reflect exposure to IMBRUVICA in an open label clinical trial (Study 1) that included 48 patients with previously treated CLL and a randomized clinical trial (Study 2) that included 391 randomized patients with previously treated CLL or SLL.

The most commonly occurring adverse reactions in Study 1 and Study 2 (≥ 20%) were thrombocytopenia, neutropenia, diarrhea, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, upper respiratory tract infection, rash, nausea, and pyrexia.

Approximately five percent of patients receiving IMBRUVICA in Study 1 and Study 2 discontinued treatment due to adverse events. These included infections, subdural hematomas and diarrhea. Adverse events leading to dose reduction occurred in approximately 6% of patients.

Study 1

Adverse reactions and laboratory abnormalities from the CLL trial (N=48) using single agent IMBRUVICA 420 mg daily occurring at a rate of ≥ 10% are presented in Tables 3 and 4.

Table 3: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with CLL (N=48) in Study 1

System Organ Class	Preferred Term	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	63	4
	Constipation	23	2
	Nausea	21	2
	Stomatitis	21	0
	Vomiting	19	2
	Abdominal pain	15	0
	Dyspepsia	13	0
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	48	2
	Sinusitis	21	6
	Skin infection	17	6
	Pneumonia	10	8
	Urinary tract infection	10	0
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	31	4
	Pyrexia	25	2
	Peripheral edema	23	0
	Asthenia	13	4
	Chills	13	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	54	2
	Rash	27	0
	Petechiae	17	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	19	0
	Oropharyngeal pain	15	0
	Dyspnea	10	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	27	6
	Arthralgia	23	0
	Muscle spasms	19	2
Nervous system disorders	Dizziness	21	0
	Headache	19	2
	Peripheral neuropathy	10	0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	17	2
Neoplasms benign, malignant, unspecified	Second malignancies*	10*	0
Injury, poisoning and procedural complications	Laceration	10	2
Psychiatric disorders	Anxiety	10	0
	Insomnia	10	0
Vascular disorders	Hypertension	17	8

**One patient death due to histiocytic sarcoma.*

Table 4: Treatment-Emergent* Decrease of Hemoglobin, Platelets, or Neutrophils in Patients with CLL (N=48) in Study 1

	Percent of Patients (N=48)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets Decreased	71	10
Neutrophils Decreased	54	27
Hemoglobin Decreased	44	0

* Based on laboratory measurements per IWCLL criteria and adverse reactions

Study 2

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Tables 5 and 6 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 8.6 months and exposure to ofatumumab with a median of 5.3 months in Study 2.

Table 5: Non-Hematologic Adverse Reactions ≥ 10% Reported in Study 2

System Organ Class ADR Term	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	48	4	18	2
Nausea	26	2	18	0
Stomatitis*	17	1	6	1
Constipation	15	0	9	0
Vomiting	14	0	6	1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	28	2	30	2
Pyrexia	24	2	15	1
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	16	1	11	2
Pneumonia*	15	10	13	9
Sinusitis*	11	1	6	0
Urinary tract infection	10	4	5	1
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	24	3	13	0
Petechiae	14	0	1	0
Bruising*	12	0	1	0

System Organ Class ADR Term	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal Pain*	28	2	18	1
Arthralgia	17	1	7	0
Nervous system disorders				
Headache	14	1	6	0
Dizziness	11	0	5	0
Injury, poisoning and procedural complications				
Contusion	11	0	3	0
Eye disorders				
Vision blurred	10	0	3	0

Subjects with multiple events for a given ADR term are counted once only for each ADR term.
The system organ class and individual ADR terms are sorted in descending frequency order in the IMBRUVICA arm.
* Includes multiple ADR terms

Table 6: Treatment-Emergent* Decrease of Hemoglobin, Platelets, or Neutrophils in Study 2

	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Neutrophils Decreased	51	23	57	26
Platelets Decreased	52	5	45	10
Hemoglobin Decreased	36	0	21	0

* Based on laboratory measurements per IWCLL criteria

Waldenström's Macroglobulinemia

The data described below reflect exposure to IMBRUVICA in an open label clinical trial that included 63 patients with previously treated WM.

The most commonly occurring adverse reactions in the WM trial (≥ 20%) were neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, rash, nausea, muscle spasms, and fatigue.

Six percent of patients receiving IMBRUVICA in the WM trial discontinued treatment due to adverse events. Adverse events leading to dose reduction occurred in 11% of patients.

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Tables 7 and 8 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 11.7 months in the WM trial.

Table 7: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (N=63)

System Organ Class	Preferred Term	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	37	0
	Nausea	21	0
	Stomatitis*	16	0
	Gastroesophageal reflux disease	13	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash*	22	0
	Bruising*	16	0
	Pruritus	11	0
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	21	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	21	0
	Arthropathy	13	0
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	19	0
	Sinusitis	19	0
	Pneumonia*	14	6
	Skin infection*	14	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	19	0
	Cough	13	0
Nervous system disorders	Dizziness	14	0
	Headache	13	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	Skin cancer*	11	0

The system organ class and individual ADR terms are sorted in descending frequency order.
* Includes multiple ADR terms.

Table 8: Treatment-Emergent* Decrease of Hemoglobin, Platelets, or Neutrophils in Patients with WM (N=63)

	Percent of Patients (N=63)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets Decreased	43	13
Neutrophils Decreased	44	19
Hemoglobin Decreased	13	8

* Based on laboratory measurements.

6. 2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of IMBRUVICA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not

always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypersensitivity reactions including anaphylactic shock (fatal), urticaria, and angioedema have been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

Ibrutinib is primarily metabolized by cytochrome P450 enzyme 3A.

7.1 CYP3A Inhibitors

In healthy volunteers, co-administration of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, increased C_{max} and AUC of ibrutinib by 29- and 24-fold, respectively. The highest ibrutinib dose evaluated in clinical trials was 12.5 mg/kg (actual doses of 840 – 1400 mg) given for 28 days with single dose AUC values of 1445 ± 869 ng · hr/mL which is approximately 50% greater than steady state exposures seen at the highest indicated dose (560 mg).

Avoid concomitant administration of IMBRUVICA with strong or moderate inhibitors of CYP3A. For strong CYP3A inhibitors used short-term (e.g., antifungals and antibiotics for 7 days or less, e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin) consider interrupting IMBRUVICA therapy during the duration of inhibitor use. Avoid strong CYP3A inhibitors that are needed chronically. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, reduce the IMBRUVICA dose. Patients taking concomitant strong or moderate CYP3A4 inhibitors should be monitored more closely for signs of IMBRUVICA toxicity *[see Dosage and Administration* (*2.4*)*]*.

Avoid grapefruit and Seville oranges during IMBRUVICA treatment, as these contain moderate inhibitors of CYP3A *[see Dosage and Administration (2.4), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 CYP3A Inducers

Administration of IMBRUVICA with rifampin, a strong CYP3A inducer, decreased ibrutinib C_{max} and AUC by approximately 13- and 10-fold, respectively.

Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, rifampin, phenytoin and St. John’s Wort). Consider alternative agents with less CYP3A induction *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Risk Summary

Based on findings in animals, IMBRUVICA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If IMBRUVICA is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking IMBRUVICA, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Animal Data

Ibrutinib was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at oral doses of 10, 40 and 80 mg/kg/day. Ibrutinib at a dose of 80 mg/kg/day was associated with visceral malformations (heart and major vessels) and increased post-implantation loss. The dose of 80 mg/kg/day in animals is approximately 14 times the exposure (AUC) in patients with MCL and 20 times the exposure in patients with CLL or WM administered the dose of 560 mg daily and 420 mg daily, respectively. Ibrutinib at doses of 40 mg/kg/day or greater was associated with decreased fetal weights. The dose of 40 mg/kg/day in animals is approximately 6 times the exposure (AUC) in patients with MCL administered the dose of 560 mg daily.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ibrutinib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from IMBRUVICA, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of IMBRUVICA in pediatric patients has not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 111 patients treated for MCL, 63% were 65 years of age or older. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients. Cardiac adverse events (atrial fibrillation and hypertension), infections (pneumonia and cellulitis) and gastrointestinal events (diarrhea and dehydration) occurred more frequently among elderly patients.

Of the 391 patients randomized in Study 2, 61% were ≥ 65 years of age. No overall differences in effectiveness were observed between age groups. Grade 3 or higher adverse events occurred more frequently among elderly patients treated with IMBRUVICA (61% of patients age ≥ 65 versus 51% of younger patients) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Of the 63 patients treated for WM, 59% were 65 years of age or older. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients. Cardiac adverse events (atrial fibrillation and hypertension), and infections (pneumonia and urinary tract infection) occurred more frequently among elderly patients.

8.6 Renal Impairment

Less than 1% of ibrutinib is excreted renally. Ibrutinib exposure is not altered in patients with Creatinine clearance (CLcr) > 25 mL/min. There are no data in patients with severe renal impairment (CLcr < 25 mL/min) or patients on dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Ibrutinib is metabolized in the liver. In a hepatic impairment study, data showed an increase in ibrutinib exposure. Following single dose administration, the AUC of ibrutinib increased 2.7-, 8.2- and 9.8-fold in subjects with mild (Child-Pugh class A), moderate (Child-Pugh class B), and severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment compared to subjects with normal liver function. The safety of IMBRUVICA has not been evaluated in patients with hepatic impairment.

Monitor patients for signs of IMBRUVICA toxicity and follow dose modification guidance as needed. It is not recommended to administer IMBRUVICA to patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C) *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.8 Females and Males of Reproductive Potential

Advise women to avoid becoming pregnant while taking IMBRUVICA because IMBRUVICA can cause fetal harm *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

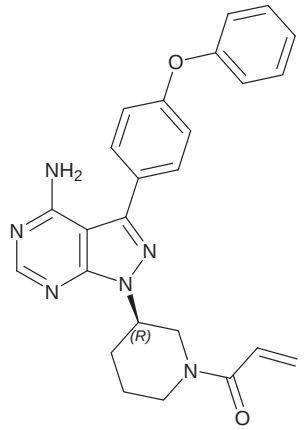
8.9 Plasmapheresis

Management of hyperviscosity in patients with WM may include plasmapheresis before and during treatment with IMBRUVICA. Modifications to IMBRUVICA dosing are not required.

11 DESCRIPTION

Ibrutinib is an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK). It is a white to off-white solid with the empirical formula C25H24N6O2 and a molecular weight 440.50. Ibrutinib is freely soluble in dimethyl sulfoxide, soluble in methanol and practically insoluble in water.

The chemical name for ibrutinib is 1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-one and has the following structure:



IMBRUVICA (ibrutinib) capsules for oral administration are supplied as white opaque capsules that contain 140 mg ibrutinib as the active ingredient. Each capsule also contains the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate. The capsule shell contains gelatin, titanium dioxide and black ink. Each white opaque capsule is marked with "ibr 140 mg" in black ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ibrutinib is a small-molecule inhibitor of BTK. Ibrutinib forms a covalent bond with a cysteine residue in the BTK active site, leading to inhibition of BTK enzymatic activity. BTK is a signaling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. BTK's role in signaling through the B-cell surface receptors results in activation of pathways necessary for B-cell trafficking, chemotaxis, and adhesion. Nonclinical studies show that ibrutinib inhibits malignant B-cell proliferation and survival in vivo as well as cell migration and substrate adhesion in vitro.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with recurrent B-cell lymphoma > 90% occupancy of the BTK active site in peripheral blood mononuclear cells was observed up to 24 hours after ibrutinib doses of ≥ 2.5 mg/kg/day (≥ 175 mg/day for average weight of 70 kg).

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Ibrutinib is absorbed after oral administration with a median T_{max} of 1 to 2 hours. Ibrutinib exposure increases with doses up to 840 mg. The steady-state AUC (mean ± standard deviation) observed in patients at 560 mg is 953 ± 705 ng·h/mL and in patients at 420 mg is 680 ± 517 ng·h/mL. Administration with food increased ibrutinib C_{max} and AUC by approximately 2 to 4- and 2-fold, respectively, compared with administration of ibrutinib after overnight fasting.

Distribution

Reversible binding of ibrutinib to human plasma protein in vitro was 97.3% with no concentration dependence in the range of 50 to 1000 ng/mL. The volume of distribution at steady state ($V_{d,ss}$) was 683 L, and the apparent volume of distribution at steady state ($V_{d,ss}/F$) was approximately 10000 L.

Metabolism

Metabolism is the main route of elimination for ibrutinib. It is metabolized to several metabolites primarily by cytochrome P450, CYP3A, and to a minor extent by CYP2D6. The active metabolite, PCI-45227, is a dihydrodiol metabolite with inhibitory activity towards BTK approximately 15 times lower than that of ibrutinib. The range of the mean metabolite to parent ratio for PCI-45227 at steady-state is 1 to 2.8.

Elimination

Intravenous clearance was 62 and 76 L/h in fasted and fed conditions, respectively. In line with the high first-pass effect, the apparent oral clearance is approximately 2000 and 1000 L/h in fasted and fed conditions, respectively. The half-life of ibrutinib is 4 to 6 hours.

Ibrutinib, mainly in the form of metabolites, is eliminated primarily via feces. After a single oral administration of radiolabeled [^{14}C]-ibrutinib in healthy subjects, approximately 90% of radioactivity was excreted within 168 hours, with the majority (80%) excreted in the feces and less than 10% accounted for in urine. Unchanged ibrutinib accounted for approximately 1% of the radiolabeled excretion product in feces and none in urine, with the remainder of the dose being metabolites.

Age

Age (37 to 84 years) does not alter ibrutinib systemic clearance.

Gender

Gender does not alter ibrutinib systemic clearance.

Renal Impairment

Ibrutinib is not significantly cleared renally; urinary excretion of metabolites is < 10% of the dose. Creatinine clearance > 25 mL/min had no influence on the exposure to IMBRUVICA. There are no data in patients with severe renal impairment (CLcr < 25 mL/min) or in patients on dialysis.

Hepatic Impairment

Ibrutinib is metabolized in the liver. In a hepatic impairment trial, a single dose of 140 mg of IMBRUVICA was administered in non-cancer subjects. Ibrutinib AUC increased 2.7-, 8.2- and 9.8-fold, respectively, in subjects with mild (n=6), moderate (n=10) and severe (n=8) hepatic impairment relative to subjects with normal liver function. Ibrutinib C_{max} increased 5.2-, 8.8- and 7.0-fold, respectively, in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment relative to subjects with normal liver function *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Drug Interactions

Coadministration of Ibrutinib with CYP3A Inhibitors

In a sequential design trial of 18 healthy, fasted volunteers, a single dose of 120 mg of IMBRUVICA was administered alone on Day 1 and a single dose of 40 mg of IMBRUVICA was administered on Day 7 in combination with 400 mg of ketoconazole (given daily on Days 4 - 9). Ketoconazole increased ibrutinib dose-normalized C_{max} and AUC 29-fold and 24-fold, respectively. Simulations using fasted conditions indicate that moderate CYP3A inhibitors diltiazem and erythromycin may increase AUC of ibrutinib by 5- to 8-fold.

Coadministration of Ibrutinib with CYP3A Inducers

PK data from a dedicated drug interaction trial showed that rifampin (a strong CYP3A inducer) decreases ibrutinib C_{max} and AUC by more than 13- and 10-fold. Simulations using PBPK suggested that a moderate CYP3A inducer (efavirenz) may decrease the AUC of ibrutinib by up to 3-fold.

Coadministration of Ibrutinib with CYP Substrates

In vitro studies indicated that ibrutinib (I/Ki < 0.07 using mean C_{max} at 560 mg) and PCI-45227 (I/Ki < 0.03) are unlikely to be inhibitors of any major CYPs at clinical doses. Both ibrutinib and the PCI-45227 are weak inducers of CYP450 isoenzymes in vitro.

Coadministration of Ibrutinib with Substrates of Transporters

In vitro studies indicated that ibrutinib is not a substrate of p-glycoprotein (P-gp). Systemic ibrutinib is unlikely to be an inhibitor of P-gp at clinical doses ($[I]_1$/Ki < 0.1). However, it may have an effect on P-gp substrates in the GI tract due to higher local concentrations after an oral dose. Co-administration of oral narrow therapeutic index P-gp substrates (e.g., digoxin) with IMBRUVICA may increase their blood concentration.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with ibrutinib.

Ibrutinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity (Ames) assay, was not clastogenic in a chromosome aberration assay in mammalian (CHO) cells, nor was it clastogenic in an in vivo bone marrow micronucleus assay in mice at doses up to 2000 mg/kg.

Fertility studies with ibrutinib have not been conducted in animals. In the general toxicology studies conducted in rats and dogs, orally administered ibrutinib did not result in adverse effects on reproductive organs.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Mantle Cell Lymphoma

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with MCL who have received at least one prior therapy were evaluated in an open-label, multi-center, single-arm trial of 111 previously treated patients. The median age was 68 years (range, 40 to 84 years), 77% were male, and 92% were Caucasian. At baseline, 89% of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 42 months, and median number of prior treatments was 3 (range, 1 to 5 treatments), including 11% with prior stem cell transplant. At baseline, 39% of subjects had at least one tumor ≥ 5 cm, 49% had bone marrow involvement, and 54% had extranodal involvement at screening.

IMBRUVICA was administered orally at 560 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor response was assessed according to the revised International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) criteria. The primary endpoint in this study was investigator-assessed overall response rate (ORR). Responses to IMBRUVICA are shown in Table 9.

Table 9: Overall Response Rate (ORR) and Duration of Response (DOR) Based on Investigator Assessment in Patients with MCL

	Total (N=111)
ORR (%)	65.8
95% CI (%)	(56.2, 74.5)
CR (%)	17.1
PR (%)	48.6
Median DOR months (95% CI)	17.5 (15.8, NR)

CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; NR = not reached

An Independent Review Committee (IRC) performed independent reading and interpretation of imaging scans. The IRC review demonstrated an ORR of 69%.

The median time to response was 1.9 months.

Lymphocytosis

Upon initiation of IMBRUVICA, a temporary increase in lymphocyte counts (i.e., ≥ 50% increase from baseline and above absolute lymphocyte count of 5,000/mcL) occurred in 33% of patients in the MCL study. The onset of isolated lymphocytosis occurs during the first few weeks of IMBRUVICA therapy and resolves by a median of 8 weeks.

14.2 Chronic Lymphocytic Leukemia

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with CLL who have received at least one prior therapy were demonstrated in one uncontrolled trial and one randomized, controlled trial.

Study 1

An open-label, multi-center trial was conducted in 48 previously treated CLL patients. The median age was 67 years (range, 37 to 82 years), 71% were male, and 94% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 80 months and the median number of prior treatments was 4 (range, 1 to 12 treatments). At baseline, 46% of subjects had at least one tumor ≥ 5 cm.

IMBRUVICA was administered orally at 420 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The ORR and DOR were assessed using a modified version of the International Workshop on CLL Criteria by an Independent Review Committee. The ORR was 58.3% (95% CI: 43.2%, 72.4%), all partial responses. None of the patients achieved a complete response. The DOR ranged from 5.6 to 24.2+ months. The median DOR was not reached.

Study 2

A randomized, multicenter, open-label Phase 3 study of IMBRUVICA versus ofatumumab was conducted in patients with previously treated CLL or SLL. Patients (n=391) were randomized 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression, or unacceptable toxicity or ofatumumab at an initial dose of 300 mg, followed one week later by a dose of

2000 mg weekly for 7 doses and then every 4 weeks for 4 additional doses. Fifty seven patients randomized to ofatumumab crossed over following progression to receive IMBRUVICA. The median age was 67 years (range, 30 to 88 years), 68% were male, and 90% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The trial enrolled 373 patients with CLL and 18 patients with SLL. The median time since diagnosis was 91 months and the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 13 treatments). At baseline, 58% of patients had at least one tumor ≥ 5 cm. Thirty-two percent of patients had 17p deletion.

Progression free survival (PFS) as assessed by independent review committee (IRC) according to IWCLL criteria indicated a 78% statistically significant reduction in the risk of death or progression. Analysis of overall survival (OS) demonstrated a 57% statistically significant reduction in the risk of death for patients in the IMBRUVICA arm. Efficacy results for Study 2 are shown in Table 10 and the Kaplan-Meier curves for PFS and OS are shown in Figures 1 and 2, respectively.

Table 10: Efficacy Results in Study 2

Endpoint	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Progression Free Survival		
Number of events (%)	35 (17.9)	111 (56.6)
Median (95% CI), months	Not reached	8.1 (7.2, 8.3)
HR (95% CI)	0.22 (0.15, 0.32)	
Overall Survival[a]		
Number of death (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
HR (95% CI)	0.43 (0.24, 0.79)	
Overall Response Rate[b]	42.6%	4.1%

[a] Median OS not reached for either arm
[b] IRC evaluated. All partial responses achieved; none of the patients achieved a complete response.
HR = hazard ratio

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Study 2

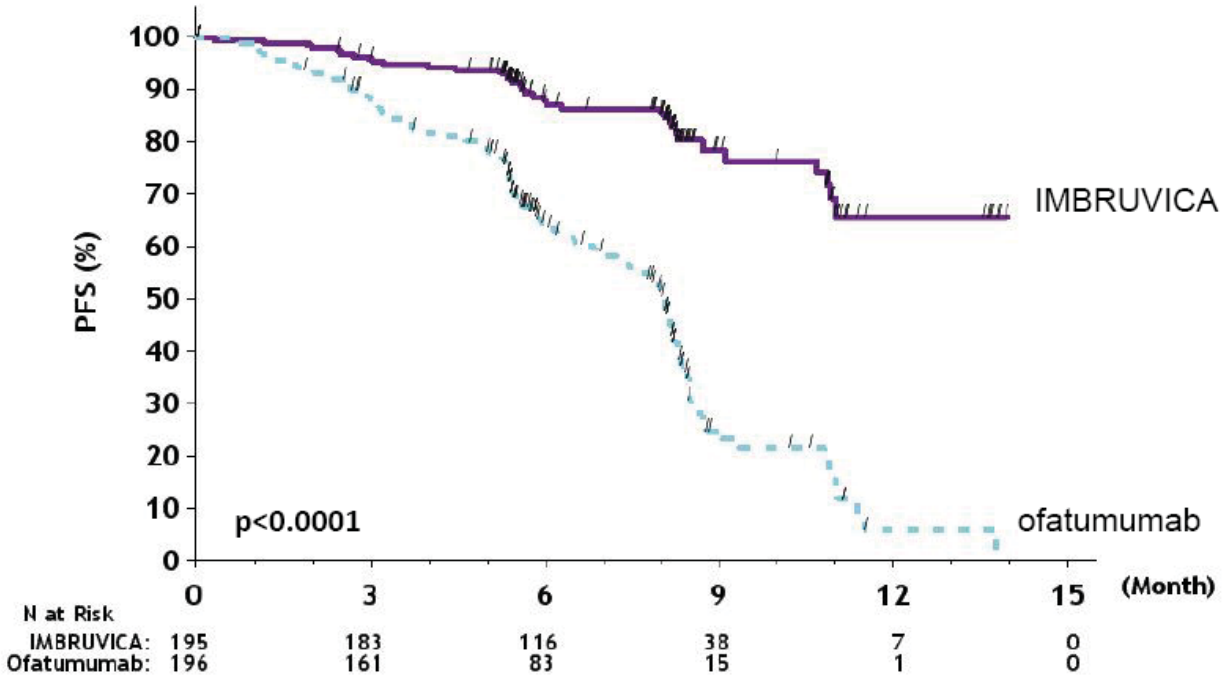
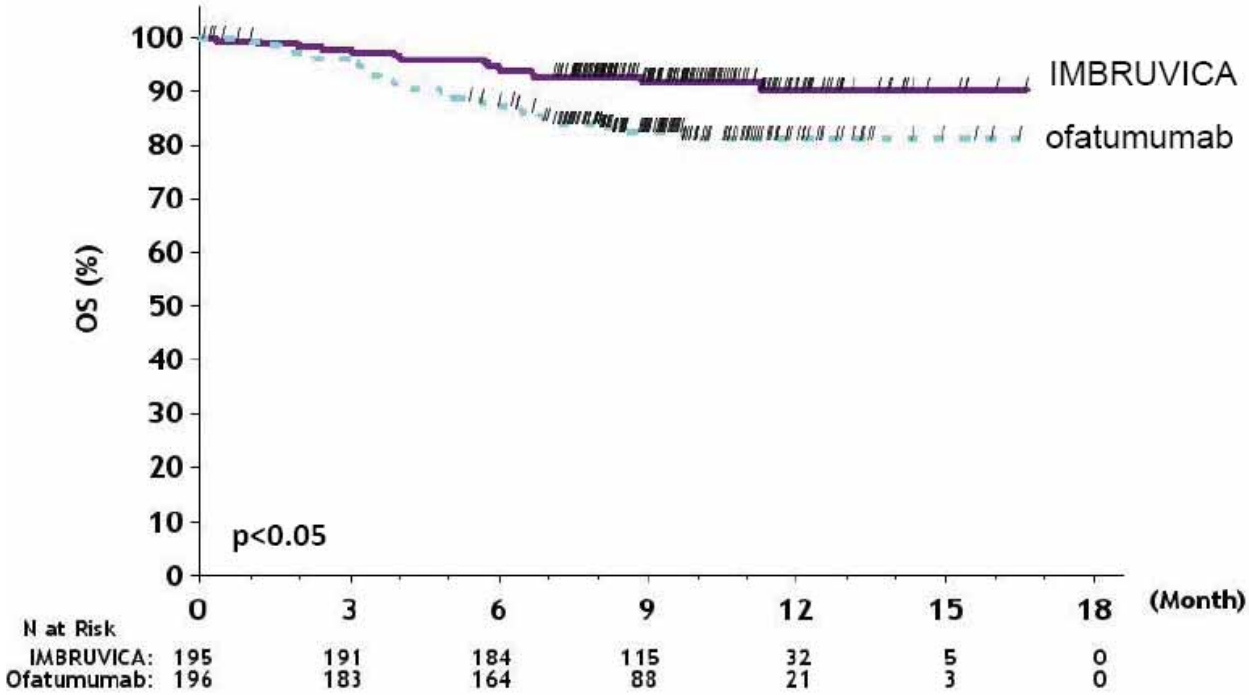


Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population) in Study 2



CLL with 17p deletion (del 17p CLL)

Study 2 included 127 patients with del 17p CLL. The median age was 67 years (range, 30 to 84 years), 62% were male, and 88% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG

performance status of 0 or 1. PFS and ORR were assessed by IRC. Efficacy results for del 17p CLL are shown in Table 11.

Table 11: Efficacy Results in Patients with del 17p CLL

Endpoint	IMBRUVICA N=63	Ofatumumab N=64
Progression Free Survival		
Number of events (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
Median (95% CI), months	Not reached	5.8 (5.3, 7.9)
HR (95% CI)	0.25 (0.14, 0.45)	
Overall Response Rate[a]	47.6%	4.7%

[a] IRC evaluated. All partial responses achieved; none of the patients achieved a complete response.
HR = hazard ratio

Lymphocytosis

Upon initiation of IMBRUVICA, an increase in lymphocyte counts (i.e., ≥ 50% increase from baseline and above absolute lymphocyte count of 5,000/mcL) occurred in 77% of patients in the CLL study. The onset of isolated lymphocytosis occurs during the first month of IMBRUVICA therapy and resolves by a median of 23 weeks (range 1 – 104+ weeks).

14.3 Waldenström's Macroglobulinemia

The safety and efficacy of IMBRUVICA in WM were evaluated in an open-label, multi-center, single-arm trial of 63 previously treated patients. The median age was 63 years (range, 44 to 86 years), 76% were male, and 95% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 74 months, and the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 11 treatments). At baseline, the median serum IgM value was 3.5 g/dL (range, 0.7 to 8.4 g/dL).

IMBRUVICA was administered orally at 420 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The responses were assessed by investigators and an Independent Review Committee (IRC) using criteria adopted from the International Workshop of Waldenström's Macroglobulinemia. Responses, defined as partial response or better, per IRC are shown in Table 12.

Table 12: Response Rate and Duration of Response Based on IRC Assessment in Patients with WM

	Total (N=63)
Response rate (CR+VGPR+PR), (%)	61.9
95% CI (%)	(48.8, 73.9)
Complete Response (CR)	0
Very Good Partial Response (VGPR), (%)	11.1
Partial Response (PR), (%)	50.8

Median duration of response, months (range)	NR (2.8+, 18.8+)

CI = confidence interval; NR = not reached

The median time to response was 1.2 months (range: 0.7-13.4 months).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

The white opaque 140 mg capsules marked with “ibr 140 mg” in black ink are available in white HDPE bottles with a child-resistant closure:

- 90 capsules per bottle: NDC 57962-140-09
- 120 capsules per bottle: NDC 57962-140-12

Store bottles at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions are permitted between 15°C and 30°C (59°F to 86°F). Retain in original package until dispensing.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- *Hemorrhage:*
  Inform patients of the possibility of bleeding, and to report any signs or symptoms (blood in stools or urine, prolonged or uncontrolled bleeding). Inform the patient that IMBRUVICA may need to be interrupted for medical or dental procedures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- *Infections:*
  Inform patients of the possibility of serious infection, and to report any signs or symptoms (fever, chills, weakness, confusion) suggestive of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- *Atrial Fibrillation*:
  Counsel patients to report any signs of palpitations, lightheadedness, dizziness, fainting, shortness of breath, and chest discomfort *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- *Second primary malignancies:*
  Inform patients that other malignancies have occurred in patients who have been treated with IMBRUVICA, including skin cancers and other carcinomas *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- *Tumor lysis syndrome:*
  Inform patients of the potential risk of tumor lysis syndrome and report any signs and symptoms associated with this event to their healthcare provider for evaluation [*see Warnings and Precautions (5.6)]*.

- *Embryo-fetal toxicity:*
  Advise women of the potential hazard to a fetus and to avoid becoming pregnant *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Inform patients to take IMBRUVICA orally once daily according to their physician's instructions and that the capsules should be swallowed whole with a glass of water without being opened, broken, or chewed at approximately the same time each day *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Advise patients that in the event of a missed daily dose of IMBRUVICA, it should be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. Patients should not take extra capsules to make up the missed dose *[see Dosage and Administration (2.5)]*.
- Advise patients of the common side effects associated with IMBRUVICA *[see Adverse Reactions (6)]*. Direct the patient to a complete list of adverse drug reactions in PATIENT INFORMATION.
- Advise patients to inform their health care providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7)]*.
- Advise patients that they may experience loose stools or diarrhea, and should contact their doctor if their diarrhea persists. Advise patients to maintain adequate hydration.

Active ingredient made in China.

Distributed and Marketed by:
Pharmacyclics, Inc.
Sunnyvale, CA USA 94085
and
Marketed by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA USA 19044

Patent *http://www.imbruvica.com*
IMBRUVICA® is a registered trademark owned by Pharmacyclics, Inc.

© Pharmacyclics, Inc. 2015
© Janssen Biotech, Inc. 2015

Patient Information
IMBRUVICA (im-BRU-vih-kuh)
(ibrutinib) capsules

What is IMBRUVICA?

IMBRUVICA is a prescription medicine used to treat people with:

- Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior treatment
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior treatment
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion
- Waldenstrom's macroglobulinemia (WM)

It is not known if IMBRUVICA is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking IMBRUVICA?

Before you take IMBRUVICA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have had recent surgery or plan to have surgery. Your healthcare provider may stop IMBRUVICA for any planned medical, surgical, or dental procedure.
- have bleeding problems
- have or had heart rhythm problems, smoke, or have a medical condition that increases your risk of heart disease, such as high blood pressure, high cholesterol, or diabetes
- have an infection
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. IMBRUVICA can harm your unborn baby. You should not become pregnant while taking IMBRUVICA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. You and your healthcare provider should decide if you will take IMBRUVICA or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking IMBRUVICA with certain other medicines may affect how IMBRUVICA works and can cause side effects.

How should I take IMBRUVICA?

- Take IMBRUVICA exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take IMBRUVICA 1 time a day.
- Swallow IMBRUVICA capsules whole with a glass of water. Do not open, break, or chew IMBRUVICA capsules.
- Take IMBRUVICA at about the same time each day.
- If you miss a dose of IMBRUVICA take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose of IMBRUVICA at your regular time on the next day. Do not take 2 doses of IMBRUVICA on the same day to make up for a missed dose.

What should I avoid while taking IMBRUVICA?

- You should not drink grapefruit juice, eat grapefruit, or eat Seville oranges (often used in marmalades) while you are taking IMBRUVICA. These products may increase the amount of IMBRUVICA in your blood.

What are the possible side effects of IMBRUVICA?

IMBRUVICA may cause serious side effects, including:

- **Bleeding problems** can happen during treatment with IMBRUVICA that can be serious and may lead to death. Tell your healthcare provider if you have any signs of bleeding, including: blood in your stools or black stools (looks like tar), pink or brown urine, unexpected bleeding or bleeding that is severe or that you cannot control, vomit blood or vomit looks like coffee grounds, cough up blood or blood clots, increased bruising, feel dizzy or weak, confusion, change in your speech, or a headache that lasts a long time. Your risk of bleeding may increase if you are also taking a blood thinner medicine.
- **Infections** can happen during treatment with IMBRUVICA. These infections can be serious and may lead to death. Tell your healthcare provider right away if you have fever, chills, weakness, confusion, or other signs or symptoms of an infection while taking IMBRUVICA.

- **Decrease in blood cell counts.** Decreased blood counts (white blood cells, platelets, and red blood cells) are common with IMBRUVICA, but can also be severe. Your healthcare provider should do monthly blood tests to check your blood counts.
- **Heart rhythm problems (atrial fibrillation and atrial flutter).** Heart rhythm problems have happened in people treated with IMBRUVICA, especially in people who have an increased risk for heart disease, have an infection, or who have had heart rhythm problems in the past. Tell your healthcare provider if you get any symptoms of heart rhythm problems, such as feeling as if your heart is beating fast and irregular, lightheadedness, dizziness, shortness of breath, chest discomfort, or you faint.
- **Second primary cancers.** New cancers have happened in people who have been treated with IMBRUVICA, including cancers of the skin or other organs.
- **Tumor lysis syndrome (TLS).** TLS is caused by the fast breakdown of cancer cells. TLS can cause kidney failure and the need for dialysis treatment, abnormal heart rhythm, seizure, and sometimes death. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS.
- **Kidney problems.** Kidney failure and death have happened in people with MCL receiving IMBRUVICA treatment.

The most common side effects of IMBRUVICA include: diarrhea, tiredness, muscle and bone pain, bruising, nausea, upper respiratory tract infection, and rash.

Diarrhea is a common side effect in people who take IMBRUVICA. Drink plenty of fluids during treatment with IMBRUVICA to help reduce your risk of losing too much fluid (dehydration) due to diarrhea. Tell your healthcare provider if you have diarrhea that does not go away.

These are not all the possible side effects of IMBRUVICA.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store IMBRUVICA?

- Store IMBRUVICA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep IMBRUVICA in the original container with the lid tightly closed.

Keep IMBRUVICA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of IMBRUVICA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use IMBRUVICA for a condition for which it was not prescribed. Do not give IMBRUVICA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about IMBRUVICA that is written for health professionals.

What are the ingredients in IMBRUVICA?

Active ingredient: ibrutinib
Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate. The capsule shell contains gelatin, titanium dioxide and black ink.

Distributed and Marketed by: Pharmacyclics, Inc. Sunnyvale, CA USA 94085 and
Marketed by: Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA USA 19044 For more information call 1-877-877-3536.
© Pharmacyclics, Inc. 2015
© Janssen Biotech, Inc. 2015

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 01/2015

添付文書ハイライト

このハイライトには、IMBRUVICA の安全かつ有効な使用に必要な情報をすべて網羅しているわけではない。本剤の添付文書の全文を参照のこと。

IMBRUVICA® (ibrutinib) 経口カプセル

米国における初回承認日：2013 年

----------最近の主な変更----------

効能・効果及び用法 (1.4)	2015 年 1 月
用法・用量 (2.2, 2.3, 2.5)	2015 年 1 月
警告及び注意 (5.1, 5.6)	2015 年 1 月

----------効能・効果及び用法----------

IMBRUVICA は以下の患者に対する治療を適応とするキナーゼ阻害剤である。

- 少なくとも 1 回の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫（MCL）患者。(1.1)
  示された全奏効率に基づき、同適応症について迅速承認を取得している。生存率及び疾患関連症状の改善については確認されていない。検証的試験において臨床的利益が証明されることによって、本適応に対するさらなる承認が見込まれる。
- 少なくとも 1 回の前治療歴を有する慢性リンパ性白血病（CLL）患者。(1.2)
- 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病（CLL）患者。(1.3)
- ワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）患者(1.4)

----------用法・用量----------

MCL : 1 日 1 回 560 mg を経口投与する（140 mg カプセルを 1 日 1 回 4 カプセル）。(2.2)
CLL 及び WM : 1 日 1 回 420 mg を経口投与する（140 mg カプセルを 1 日 1 回 3 カプセル）。(2.2)
カプセルは開けたり、潰したり、かみ砕いたりせずにコップ 1 杯の水で服用すること。(2.1)

----------剤形･含量----------

カプセル：140 mg (3)

----------禁忌----------

該当なし

----------警告及び注意----------

- 出血：出血について観察を行うこと。(5.1)
- 感染症：発熱及び感染症について患者の観察を行い、それらの症状が現れた場合は直ちに評価を行うこと。(5.2)
- 血球減少症：月に 1 回、全血球数の測定を行うこと。(5.3)
- 心房細動：心房細動の発現について患者の観察を行うこと。(5.4)
- 二次性悪性腫瘍：皮膚癌及び上皮性悪性腫瘍などの他の癌が報告されている。(5.5)
- 腫瘍崩壊症候群（TLS）：患者を十分にモニターし，TLS のリスク（例；高腫瘍量）がある患者においては適切な予防措置を講じること。(5.6)
- 胚・胎児毒性：本剤の投与は胎児に害を及ぼす可能性がある。女性には胎児に対する危険性について説明し、本剤投与中は妊娠を避けるよう指示すること。(5.7)

----------副作用----------

B 細胞腫瘍患者（MCL、CLL、WM）における主な副作用（発現率 25%以上）は血小板減少症、好中球減少症、下痢、貧血、疲労、筋骨格痛、挫傷、悪心、上気道感染、発疹、であった。

「副作用の疑い」を報告するには、Pharmacyclics（1-877-877-3536）、又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

CYP3A 阻害剤：本剤と、強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること。中程度の CYP3A 阻害剤をやむを得ず使用する必要がある場合は、IMBRUVICA の用量を減量すること。(2.4, 7.1)
CYP3A 誘導剤：本剤と強力な CYP3A 誘導剤との併用は避けること。(7.2)

----------特別な患者集団への投与----------

肝機能障害患者：中等度又は高度の肝機能障害を有する患者に対して IMBRUVICA を使用しないこと。軽度の肝機能障害を有する患者に対しては IMBRUVICA の用量を減量すること(8.7)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者用表示については 17 項を参照のこと。

改訂：2015 年 1 月

処方情報全文：目次*

1 効能・効果及び用法
1.1 マントル細胞リンパ腫
1.2 慢性リンパ性白血病
1.3 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病
1.4 ワルデンストローム・マクログロブリン血症
2 用法・用量
2.1 投与ガイドライン
2.2 用量
2.3 副作用に対する用量の調整
2.4 CYP3A 阻害剤と併用する際の用量の調整
2.5 肝機能障害患者に対する用量調節
2.6 飲み忘れ
3 剤形･含量
4 禁忌
5 警告及び注意
5.1 出血
5.2 感染症
5.3 血球減少症
5.4 心房細動
5.5 二次性悪性腫瘍
5.6 腫瘍崩壊症候群
5.7 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 CYP3A 阻害剤
7.2 CYP3A 誘導剤
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦への投与
8.3 授乳婦への投与
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害患者
8.7 肝機能障害患者

8.8 生殖可能な年齢の男女
8.9 プラスマフェレーシス
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
14 臨床試験
14.1 マントル細胞リンパ腫
14.2 慢性リンパ性白血病
14.3 ワルデンストローム・マクログロブリン血症
16 供給形態・保存及び取り扱い方法
17 患者への説明に関する情報

***全処方情報から省略された項目は記載していない。**

全処方情報

1 効能・効果及び用法

1.1 マントル細胞リンパ腫

IMBRUVICA は少なくとも 1 回の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫（MCL）患者に対する治療を適応としている。

本適応症については、全奏効率に基づき迅速承認を取得したものである。生存率及び疾患関連症状の改善については確認されていない。検証的試験において臨床的利益が証明されることによって、本適応に対するさらなる承認が見込まれる*[臨床試験(14.1)参照]*。

1.2 慢性リンパ性白血病

IMBRUVICA は少なくとも 1 回の前治療歴を有する慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対する治療を適応としている*[臨床試験(14.2)参照]*。

1.3 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病

IMBRUVICA は 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対する治療を適応としている*[臨床試験(14.2)参照]*。

1.4 ワルデンストローム・マクログロブリン血症

IMBRUVICA はワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）患者に対する治療を適応としている*[臨床試験(14.3)参照]*。

2 用法・用量

2.1 投与ガイドライン

IMBRUVICA は 1 日 1 回ほぼ同じ時間に経口投与する。カプセルは開けたり、潰したり、かみ砕いたりせずに水とともにそのまま服用すること。

2.2 用量

マントル細胞リンパ腫

MCL 患者に対する IMBRUVICA の推奨用量は 560 mg（140 mg カプセルを 4 カプセル）の 1 日 1 回経口投与である。

慢性リンパ性白血病及びワルデンストローム・マクログロブリン血症

CLL 患者及び WM 患者に対する IMBRUVICA の推奨用量は 420 mg（140 mg カプセルを 3 カプセル）の 1 日 1 回経口投与である。

2.3 副作用に対する用量の調整

グレード 3 以上の非血液学的毒性、感染症又は発熱を伴うグレード 3 以上の好中球減少症、グレード 4 の血液学的毒性が発現した場合は IMBRUVICA を休薬すること。毒性がグレード 1 又はベースラインまで回復した後は、初回用量で IMBRUVICA の投与を再開してもよい。毒性が再度発現した場合、1 カプセル分（1 日 140 mg）減量し、必要に応じてさらに 140 mg の減量を考慮する。2 回の減量後にも毒性が持続又は再度発現した場合は、IMBRUVICA の投与を中止すること。

推奨される用量調整は以下のとおりである。

毒性の発現回数	**MCL 患者に対する回復後の用量調整 初回用量 = 560 mg**	**CLL 患者及び WM 患者に対する回復後の用量調整 初回用量 = 420 mg**
1 回目	560 mg の 1 日 1 回投与で再開	420 mg の 1 日 1 回投与で再開
2 回目	420 mg の 1 日 1 回投与で再開	280 mg の 1 日 1 回投与で再開
3 回目	280 mg の 1 日 1 回投与で再開	140 mg の 1 日 1 回投与で再開
4 回目	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止

2.4 CYP3A 阻害剤と併用する際の用量の調整

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与は避け、CYP3A に対する阻害作用の弱い代替薬を検討すること。

長期間に渡って投与する必要のある強力な CYP3A 阻害剤（リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、boceprevir、テラプレビル、nefazodone など）との併用は推奨されない。強力な CYP3A 阻害剤（抗真菌薬、抗生物質など）を短期間（7 日以下）使用する場合、それらの投与が必要なくなるまで IMBRUVICA の休薬を考慮すること*[薬物相互作用(7.1)参照]*。

中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール、ダルナビル、エリスロマイシン、ジルチアゼム、アタザナビル、アプレピタント、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、クリゾチニブ、イマチニブ、ベラパミル、及びシプロフロキサシン）をやむを得ず使用する必要がある場合は、IMBRUVICA の用量を 140 mg まで減量すること*[薬物相互作用(7.1)参照]*。

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与を受けている患者では、IMBRUVICA の毒性の徴候について十分な観察を行うこと。

2.5 肝機能障害患者に対する用量調節

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）で推奨される用量は 140 mg を 1 日 1 回（1 カプセル）とする。中等度及び高度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 及び C）に対する IMBRUVICA の使用は避けること。［特別な患者集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）を参照すること］。

2.6 飲み忘れ

IMBRUVICA をスケジュールどおりに服用しなかった場合、可能な限り直ちに同日中に服用すること。翌日は通常のスケジュールどおり服用を継続する。飲み忘れた分を補うためにカプセルの数を増やさないこと。

3 剤形・含量

140 mg カプセル

4 禁忌

該当なし

5 警告及び注意

5.1 出血

IMBRUVICA の投与を受けた患者において致死的な出血事象がみられている。最大 6%の患者でグレード 3 以上の出血性イベント（硬膜下血腫、消化管出血、血尿、処置後出血）が発現した。挫傷および点状出血を含むすべてのグレードの出血性イベントは、IMBRUVICA の投与を受けた患者の約半数で発現している。

出血性イベントが発現する機序については明らかになっていない。

IMBRUVICA は、抗血小板療法及び抗凝固療法を受けている患者における出血のリスクを増加させる可能性がある。

リスク・ベネフィットを考慮し、外科手術の種類及び出血のリスクに応じて、術前及び術後に少なくとも 3～7 日間 IMBRUVICA を控えること*[臨床試験(14)参照]*。

5.2 感染症

IMBRUVICA の投与による致死的及び非致死的な感染症の発現が認められている。14%から 26%の患者で、グレード 3 以上の感染症が発現した*[副作用(6.1)参照]*。IMBRUVICA の投与を受けた患者において進行性多巣性白質脳症（PML）が認められている。発熱及び感染について患者の観察を行い、それらの症状が現れた場合は直ちに評価を行うこと。

5.3 血球減少症

IMBRUVICA の投与を受けた患者において、好中球減少症（発現率 19～29%）、血小板減少症（発現率 5～17%）、貧血（発現率 0～9%）を含む、グレード 3 又はグレード 4 の血球減少症が発現した。

月に 1 回、全血球数の測定を行うこと。

5.4 心房細動

IMBRUVICA の投与を受けた患者で、特に心疾患リスク因子、急性感染症、心房細動の既住歴を有する患者において、心房細動および心房粗動（発現率 6～9%）が発現した。患者に対して、心房細動についての定期的な臨床的観察を行うこと。不整脈の症状（動悸、ふらつきなど）が発現した患者、又は新規に呼吸困難が発症した患者については心電図検査を実施する必要がある。心房細動が持続する場合、IMBRUVICA 治療のリスク・ベネフィット及び用量の調整について検討する*[用法・用量(2.3)参照]*。

5.5 二次性悪性腫瘍

IMBRUVICA の投与を受けた患者において、皮膚癌以外の悪性腫瘍（発現率 1～3%）を含む他の悪性腫瘍が発現している（発現率 5～14%）。最も多く認められた二次性悪性腫瘍は悪性黒色腫以外の皮膚癌であった（発現率 4～11%）。

5.6 腫瘍崩壊症候群

IMBRUVICA の治療による腫瘍崩壊症候群が報告されている。患者を十分にモニターし，腫瘍崩壊症候群のリスク（例；高腫瘍量）がある患者においては適切な予防措置を講じること。

5.7 胚・胎児毒性

非臨床試験の結果、IMBRUVICA は妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼすおそれがあることが示されている。イブルチニブは、560 mg の 1 日 1 回投与を受けている MCL 患者の約 14 倍、及び 420 mg の 1 日 1 回投与を受けている CLL 患者または WM 患者の約 20 倍の曝露量で、ラットにおいて催奇形性が認められた。また、より少ない曝露量では胎児の体重減少が確認されている。女性に対しては、本剤投与中は妊娠を避けるよう指示すること。IMBRUVICA を妊娠中に使用する場合、又は IMBRUVICA 使用中に患者が妊娠した場合は、胎児に害を及ぼす可能性があることを患者に知らせること*[特別な患者集団への投与(8.1)参照]*。

6 副作用

下記の副作用については、添付文書の別の項にて詳述する。

- 出血*[警告及び注意(5.1)参照]*
- 感染症*[警告及び注意(5.2)参照]*
- 血球減少症*[警告及び注意(5.3)参照]*
- 心房細動*[警告及び注意(5.4)参照]*
- 二次性悪性腫瘍*[警告及び注意(5.5)参照]*
- 腫瘍崩壊症候群*[警告及び注意(5.6)参照]*

臨床試験は多様な条件で実施されるため、ある薬物の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬物の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床試験での発現率が診療現場での発現率に一致するとは限らない。

6.1 臨床試験成績

マントル細胞リンパ腫

以下に記載するデータは、前治療歴を有する MCL 患者 111 例に対して IMBRUVICA560 mg を 1 日 1 回投与する臨床試験で示されたものである。投与期間の中央値は 8.3 カ月であった。

主な副作用（発現率 20%以上）は、血小板減少症、下痢、好中球減少症、貧血、疲労、筋骨格痛、末梢性浮腫、上気道感染、悪心、挫傷、呼吸困難、便秘、発疹、腹痛、嘔吐、食欲減退であった（表 1、2 参照）。

多く認められたグレード 3 又は 4 の非血液学的副作用（発現率 5%以上）は、肺炎、腹痛、心房細動、下痢、疲労、皮膚感染であった。

IMBRUVICA 投与に伴う、致死的及び重度の腎不全の発現が認められている。9%の被験者でクレアチニン値が正常値上限の 1.5ー3 倍に上昇した。

MCL 患者を対象とした試験（N=111）において IMBRUVICA 560 mg の 1 日 1 回単剤投与を受けた被験者の 10%以上で発現した副作用を表 1 に示す。

表 1：MCL 患者（N=111）の 10%以上で発現した非血液学的副作用

器官別大分類	基本語	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
胃腸障害	下痢	51	5
	悪心	31	0
	便秘	25	0
	腹痛	24	5
	嘔吐	23	0
	口内炎	17	1
	消化不良	11	0
感染症および寄生虫症	上気道感染	34	0
	尿路感染	14	3
	肺炎	14	7
	皮膚感染	14	5
	副鼻腔炎	13	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	41	5
	末梢性浮腫	35	3
	発熱	18	1
	無力症	14	3
皮膚および皮下組織障害	内出血	30	0
	発疹	25	3
	点状出血	11	0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	37	1
	筋痙縮	14	0
	関節痛	11	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	27	4
	咳嗽	19	0
	鼻出血	11	0
代謝および栄養障害	食欲減退	21	2
	脱水	12	4
神経系障害	浮動性めまい	14	0
	頭痛	13	0

表 2：MCL 患者（N=111）において投与後に発現*したヘモグロビン、血小板および好中球の減少

	患者の割合（N=111）	
	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血小板減少	57	17
好中球減少	47	29
ヘモグロビン減少	41	9

* 臨床検査測定値及び副作用に基づく

臨床試験に参加した被験者（N=111）のうち 10 例（9%）が副作用のため投与を中止した。投与中止に至った主な副作用は硬膜下血腫（1.8%）であった。用量の減量に至った副作用が発

現した被験者の割合は 14%であった。

リンパ球数が 400,000/μL を超えるリンパ球増加症が発現した MCL 患者では、頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、及び頭痛が認められた。ただし、これらの症状は疾患進行に伴うものも含まれる。

被験者の 40%で尿酸値の上昇が認められ、そのうち 13%では 10 mg/dL を超えていた。被験者の 15%で高尿酸血症の発現が報告されている。

慢性リンパ性白血病

以下に記載するデータは、前治療歴を有する CLL 患者 48 例を含む非盲検試験（試験 1）、及び前治療歴を有する CLL 患者又は SLL 患者 391 例を含むランダム化試験（試験 2）において IMBRUVICA を投与された患者で示されたものである。

試験 1 及び試験 2 において発現した主な副作用（発現率 20%以上）は血小板減少症、好中球減少症、下痢、貧血、疲労、筋骨格痛、上気道感染、発疹、悪心、及び発熱であった。

試験 1 及び試験 2 において IMBRUVICA の投与を受けていた被験者の約 5%が有害事象により投薬を中止した。これには、感染症、硬膜下血腫、下痢が含まれる。用量の減量に至った有害事象が発現した被験者の割合は約 6%であった。

試験 1

CLL 患者を対象とした試験（N=48）において IMBRUVICA の 420 mg 1 日 1 回単剤投与を受けた被験者の 10%以上で発現した副作用及び臨床検査値異常を表 3、表 4 に示す。

表 3：試験 1 において CLL 患者（N=48）の 10%以上で発現した非血液学的副作用

器官別大分類	基本語	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
胃腸障害	下痢	63	4
	便秘	23	2
	悪心	21	2
	口内炎	21	0
	嘔吐	19	2
	腹痛	15	0
	消化不良	13	0
感染症および寄生虫症	上気道感染	48	2
	副鼻腔炎	21	6
	皮膚感染	17	6
	肺炎	10	8
	尿路感染	10	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	31	4
	発熱	25	2
	末梢性浮腫	23	0
	無力症	13	4
	悪寒	13	0
皮膚および皮下組織障害	内出血	54	2
	発疹	27	0
	点状出血	17	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	19	0
	口腔咽頭痛	15	0
	呼吸困難	10	0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	27	6
	関節痛	23	0
	筋痙縮	19	2
神経系障害	浮動性めまい	21	0
	頭痛	19	2
	末梢性ニューロパチー	10	0
代謝および栄養障害	食欲減退	17	2
良性、悪性および詳細不明の新生物	二次性悪性腫瘍*	10*	0
傷害、中毒および処置合併症	裂傷	10	2
精神障害	不安	10	0
	不眠症	10	0
血管障害	高血圧	17	8

*被験者 1 例が組織球性肉腫により死亡した。

**表 4：試験 1 での CLL 患者（N=48）において投与後に発現*した
ヘモグロビン、血小板、好中球の減少**

	患者の割合(N=48)	
	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血小板減少	71	10
好中球減少	54	27
ヘモグロビン減少	44	0

* IWCLL 基準に従った臨床検査測定値及び副作用に基づく

試験 2

試験 2 において IMBRUVICA 及びオファツムマブの投与を受けた被験者で発現した副作用及び臨床検査値異常を表 5 及び表 6 に示す。投与期間の中央値はそれぞれ 8.6 カ月及び 5.3 カ月であった。

表 5：試験 2 において被験者の 10%以上で報告された非血液学的副作用

	IMBRUVICA (N=195)		オファツムマブ (N=191)	
器官別大分類ごとの副作用名（ADR Term）	すべてのグレード（%）	グレード3又は4（%）	すべてのグレード（%）	グレード3又は4（%）
胃腸障害				
下痢	48	4	18	2
悪心	26	2	18	0
口内炎*	17	1	6	1
便秘	15	0	9	0
嘔吐	14	0	6	1
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	28	2	30	2
発熱	24	2	15	1
感染症および寄生虫症				
上気道感染	16	1	11	2
肺炎*	15	10	13	9
副鼻腔炎*	11	1	6	0
尿路感染	10	4	5	1
皮膚および皮下組織障害				
発疹*	24	3	13	0
点状出血	14	0	1	0
内出血*	12	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛*	28	2	18	1
関節痛	17	1	7	0
神経系障害				
頭痛	14	1	6	0
浮動性めまい	11	0	5	0
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	11	0	3	0
眼障害				
霧視	10	0	3	0

同一副作用（ADR term）が複数回発現した被験者については、各副作用（ADR term）に付き 1 回として算出した。

器官別大分類及び個々の副作用名（ADR term）は、IMBRUVICA 群における発現頻度の高いものから降順で表示した。

* 複数の副作用名（ADR term）を含む

表 6：試験 2 において投与後に発現*したヘモグロビン、血小板、好中球の減少

	IMBRUVICA (N=195)		オファツムマブ (N=191)	
	すべての グレード （%）	グレード3又は4 （%）	すべての グレード （%）	グレード3又は4 （%）
好中球減少	51	23	57	26
血小板減少	52	5	45	10
ヘモグロビン減少	36	0	21	0

* IWCLL 基準に従った臨床検査測定値に基づく

ワルデンストローム・マクログロブリン血症

以下に記載するデータは前治療歴を有する WM 患者 63 例を含む非盲検試験において IMBRUVICA を投与された患者で示されたものである。

WM 患者を対象とした試験で発現した主な副作用（発現率 20%以上）は好中球減少症、血小板減少症、下痢、発疹、悪心、筋痙縮及び疲労であった。

WM 患者を対象とした試験で IMBRUVICA の投与を受けていた被験者の 6%が有害事象により投薬を中止した。用量の減量に至った有害事象が発現した被験者の割合は約 11%であった。

WM 患者を対象とした試験で IMBRUVICA の投与を受けていた被験者に発現した副作用及び臨床検査値異常を表 7、表 8 に示す。投与期間の中央値は 11.7 カ月であった。

表 7：WM 患者（N=63）の 10%以上で発現した非血液学的副作用 (N=63)

器官別大分類	基本語	すべてのグレード (%)	グレード 3 又は 4（%）
胃腸障害	下痢	37	0
	悪心	21	0
	口内炎*	16	0
	胃食道逆流性疾患	13	0
皮膚および皮下組織障害	発疹	22	0
	挫傷*	16	0
	そう痒症	11	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	21	0
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	21	0
	関節障害	13	0
感染症および寄生虫症	上気道感染	19	0
	副鼻腔炎	19	0
	肺炎*	14	6
	皮膚感染*	14	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	19	0
	咳嗽	13	0
神経系障害	浮動性めまい	14	0
	頭痛	13	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚癌*	11	0

器官別大分類及び個々の副作用名（ADR term）は、IMBRUVICA 群における発現頻度の高いものから降順で表示した。

* 複数の副作用名（ADR term）を含む

表 8：WM 患者を対象とした試験において投与後に発現*したヘモグロビン、血小板、好中球の減少(N=63)

	患者の割合(N=63)	
	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血小板数減少	43	13
好中球数減少	44	19
ヘモグロビン減少	13	8

*臨床検査測定値に基づく

6.2 市販後の使用経験

以下の副作用が市販後の IMBRUVICA の使用にて認められた。これらの副作用は、母数が明確でない自発報告によるものであるため、精度の高い発現頻度を推定すること及び本剤との因果関係を確立することができないことがある。

アナフィラキシーショック（死亡）を含む過敏反応，蕁麻疹及び血管浮腫が報告されている。

7 薬物相互作用

イブルチニブは主としてチトクローム P450 酵素（CYP）3A によって代謝される。

7.1 CYP3A 阻害剤

健康成人において、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与によりイブルチニブの C_{max} 及び AUC 値がそれぞれ 29 倍及び 24 倍増加した。臨床試験で評価されたイブルチニブの最高用量は 12.5 mg/kg（840ー1400 mg に相当）を 28 日間投与するもので、単回投与後の AUC は 1445 ± 869 ng·hr/mL であった。これは推奨される最高用量（560 mg）を投与した際の定常状態における AUC より約 50%高い。

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤と IMBRUVICA との併用投与は避けること。投与期間が短期である強力な CYP3A 阻害剤（例：ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、posaconazole、クラリスロマイシン、telithromycin などの抗真菌薬や抗生物質の投与を 7 日以下）を使用する場合、それらの投与中は IMBRUVICA の休薬を考慮すること。長期間に渡って投与する必要のある強力な CYP3A 阻害剤の投与を避けること。中程度の CYP3A 阻害剤をやむを得ず使用する必要がある場合は、IMBRUVICA の用量を減量すること。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与を受けている患者では、IMBRUVICA 毒性の徴候について十分な観察を行うこと*[用法・用量(2.4)参照]*。

グレープフルーツ及びセビリアオレンジは中程度の CYP3A 活性阻害作用を有するため、IMBRUVICA による治療を受けている間はこれらの摂取を避けること*[用法・用量(2.4)、臨床薬理(12.3)参照]*。

7.2 CYP3A 誘導剤

IMBRUVICA と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピンとの併用投与により、イブルチニブの C_{max} 及び AUC 値がそれぞれ約 1/13 及び 1/10 に減少する。

強力な CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、リファンピン、フェニトイン、セント・ジョーンズ・ワートなど）との併用投与は避け、より CYP3A 誘導作用の弱い代替薬を考慮すること*[臨床薬理(12.3)参照]*。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーD*[警告及び注意(5.7)参照]*

リスク・サマリー（Risk Summary）

非臨床試験の結果、IMBRUVICA を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼすおそれがあることが示されている。IMBRUVICA を妊娠中に使用する場合、又は IMBRUVICA 使用中に患者が

妊娠した場合は、胎児に害を及ぼす可能性があることを患者に知らせること。

非臨床試験データ（*Animal Data*）

妊娠ラットの器官形成期に、イブルチニブ 10、40、80 mg/kg/日を経口投与した。80 mg/kg/日での投与において内臓奇形（心臓及び主要血管）及び着床後死亡率の増加が認められた。ラットにおける 80 mg/kg/日は、560 mg の 1 日 1 回を投与受けている MCL 患者の約 14 倍、及び 420 mg の 1 日 1 回投与を受けている CLL 患者または WM 患者の約 20 倍の曝露量（AUC）に相当する。イブルチニブの 40 mg/kg/日以上の用量での投与は胎児の体重減少に関連していた。ラットにおける 40 mg/kg/日は、560 mg の 1 日 1 回を投与受けている MCL 患者の約 6 倍の曝露量（AUC）に相当する。

8.3 授乳婦への投与

イブルチニブがヒトの乳汁に移行するか否かについては明らかになっていない。多くの薬剤がヒトの乳汁に移行すること、また、IMBRUVICA によって乳児に重篤な副作用が発現する可能性があることから、母親に対する本剤の重要性を考慮したうえで、授乳を中止するか又は IMBRUVICA の投与を中止するかを決定すること。

8.4 小児等への投与

小児患者における IMBRUVICA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

IMBRUVICA による治療を受けた MCL 患者 111 例のうち 63%が 65 歳以上であった。全体として、これら高齢患者と非高齢患者との間で有効性に差は認められなかった。心臓障害（心房細動及び高血圧）、感染症（肺炎及び蜂巣炎）、胃腸障害（下痢及び脱水）の発現頻度は高齢患者においてより高かった。

試験 2 においてランダム化された被験者 391 例のうち、61%が 65 歳以上であった。全体として、これら高齢患者と非高齢患者との間で有効性に差は認められなかった。グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は IMBRUVICA の投与を受けている高齢患者においてより高かった（65 歳以上の高齢患者 61%に対し、非高齢患者 51%）*[臨床試験(14.2)参照]*。

IMBRUVICA による治療を受けた WM 患者 63 例のうち，59%が 65 歳以上であった。全体として、これら高齢患者と非高齢患者との間で有効性に差は認められなかった。心臓障害（心房細動及び高血圧）及び感染症（肺炎及び尿路感染）の発現頻度は高齢者においてより高かった。

8.6 腎機能障害患者

腎臓を介して排泄されるイブルチニブは 1%未満である。クレアチニン・クリアランス（CLcr）が 25 mL/分を超える患者においてイブルチニブの曝露量に変化はない。重度の腎機能障害（CLcr が 25 mL/分未満）を有する患者、又は透析を受けている患者についてのデータは得られていない*[臨床薬理(12.3)]*。

8.7 肝機能障害患者

イブルチニブは肝臓で代謝される。肝機能障害患者における試験では，イブルチニブの曝露量の増加を示すデータが得られている。単回投与後，軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B），及び高度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害被験者では，正常肝機能の被験者に比較して，イブルチニブの AUC はそれぞれ 2.7，8.2，及び 9.8 倍増加した。肝機能障害患者における IMBRUVICA の安全性は評価されていない。
IMBRUVICA の副作用の徴候について患者のモニタリングを行い, 必要に応じて用量調節ガイダンスに従うこと。中等度及び高度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 及び C）への IMBRUVICA の投与は推奨されない。*［用法・用量（2.5）及び臨床薬理（12.3）を参照すること］*。

8.8 生殖可能な年齢の男女

IMBRUVICA は胎児に害を及ぼす可能性があるため、女性に対しては、本剤投与中は妊娠を避けるよう指示すること。*[特別な患者集団への投与(8.1)参照]*。

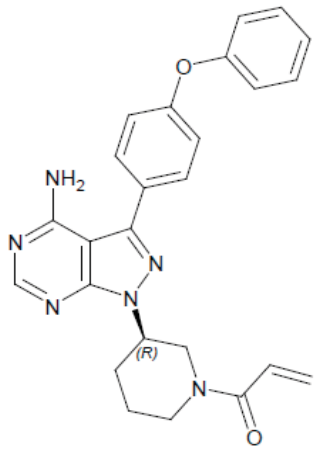
8.9 プラスマフェレーシス

WM 患者における過粘稠度症候群の管理として, IMBRUVICA 投与前及び投与中にプラスマフェレーシスが施行されることがある。IMBRUVICA の投与量の調節は必要としない。

11 組成・性状

イブルチニブはブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。白色～オフホワイトの固体で、実験式は C25H24N6O2 であり、分子量は 440.50 である。イブルチニブはジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

イブルチニブの化学名は
1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-one である。構造式を以下に示す。



IMBRUVICA（イブルチニブ）カプセルは経口投与用の白色不透明なカプセルで、有効成分としてイブルチニブ140 mgを含有する。カプセル中には添加物としてクロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムも含有される。カプセル剤皮にはゼラチン、酸化チタン、黒インクを含有し、白色不透明なカプセルにはそれぞれ黒字で「ibr 140 mg」と印字されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

イブルチニブは BTK の低分子阻害剤である。BTK の活性部位においてシステイン残基と共有結合を形成することで、BTK の酵素活性を阻害する。BTK は B 細胞抗原受容体（BCR）とサイトカイン受容体経路におけるシグナル伝達分子であり、B 細胞表面の受容体を介してシグナルを伝達することによって、B 細胞の移動、走化性、接着に必要な経路を活性化する。非臨床試験において、イブルチニブは悪性 B 細胞の増殖、in vivo での生存、in vitro での細胞移動及び基質接着を阻害することが示されている。

12.2 薬力学

再発 B 細胞性リンパ腫患者では、2.5 mg/kg/日以上の用量（平均体重 70 kg に対し 175 mg/日以上）でのイブルチニブの投与を受けてから 24 時間後まで、末梢血単核細胞中の BTK 活性部位占有率が 90%を超えていた。

12.3 薬物動態

吸収

イブルチニブを経口投与した後の T_{max} の中央値は 1ー2 時間であり、曝露量は 840 mg まで用量の増加に伴って増加した。定常状態における AUC（平均値 ± 標準偏差）は 560 mg 投与を受けた患者で 953 ± 705 ng·h/mL、420 mg 投与を受けた患者で 680 ± 517 ng·h/mL であった。イブルチニブを食事とともに投与した場合、一晩絶食後に投与した場合と比べて C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2ー4 倍及び 2 倍増加した。

分布

In vitroにおいて、イブルチニブは50ー1000 ng/mLで濃度非依存的にヒト血漿たん白と可逆的に結合し、その結合率は97.3%であった。定常状態における分布容積（$V_{d,ss}/F$）は、683 Lであった。定常状態における見かけの分布容積（$V_{d,ss}/F$）は、約10,000 Lであった。

代謝

イブルチニブは主に代謝によって消失する。代謝により複数の代謝物が生じ、主にCYP3Aにより代謝され、わずかではあるがCYP2D6によっても代謝される。活性代謝物であるPCI-45227は、イブルチニブに比べて約15倍低いBTKへの阻害作用を持つジヒドロジオール代謝物である。定常状態におけるPCI-45227とイブルチニブとの比率の平均値は1ー2.8である。

排泄

静脈内投与したときのクリアランスは、絶食及び摂食条件下でそれぞれ 62 及び 76 L/h であった。見かけの経口クリアランスは、絶食及び摂食条件下でそれぞれ約 2000 及び 1000 L/h であり，初回通過効果が高いことと合致している。消失半減期は 4ー6 時間である。

イブルチニブは主に代謝物として糞便中に排泄される。^{14}C 標識イブルチニブを健康被験者に単回経口投与した後、放射能の約 90%が 168 時間以内に回収され、そのほとんど（80%）が糞便中に、10%未満が尿中に排泄された。投与量の 1%が未変化体として糞便中に排泄され、尿中には排泄されなかった。投与量の残りは代謝物であった。

年齢

年齢（37ー84 歳）はイブルチニブの全身クリアランスに影響を及ぼさなかった。

性別

性別はイブルチニブの全身クリアランスに影響を及ぼさなかった。

腎機能障害

イブルチニブはほとんど腎臓から排泄されず、尿中に排泄される代謝物は投与量の 10%未満である。クレアチニン・クリアランスが 25 mL/分を超える患者において IMBRUVICA の曝露量に変化はない。重度の腎機能障害（CLcr が 25 mL/分未満）を有する患者、又は透析を受けている患者についてのデータは得られていない。

肝機能障害

イブルチニブは肝臓で代謝される。肝機能障害患者での試験において IMBRUVICA 140 mg を非癌患者に単回投与したところ，肝機能障害が軽度の被験者（6 例），中等度の被験者（10 例），及び高度の被験者（8 例）において，正常肝機能の被験者に比較して，イブルチニブの AUC はそれぞれ 2.7，8.2，及び 9.8 倍増加していた。肝機能障害が軽度，中等度，及び高度の被験者におけるイブルチニブの C_{max} はそれぞれ 5.2，8.8 及び 7.0 倍増加した。*［特別な患者集団への投与（8.7）を参照すること］*

薬物相互作用

イブルチニブと CYP3A 阻害剤との併用投与

絶食下の健康被験者 18 例を対象とした逐次デザインでの臨床試験において、第 1 日目に IMBRUVICA 120 mg を単剤で単回投与し、第 7 日目には IMBRUVICA 40 mg をケトコナゾール 400 mg（第 4ー9 日目に 1 日 1 回投与）との併用で単回投与した。ケトコナゾールは、イブルチニブの投与量で規格化した C_{max} 及び AUC をそれぞれ 29 倍及び 24 倍増加させた。絶食状態での投与を想定したシミュレーションでは、中程度の CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム、エリスロマイシン）は絶食下でのイブルチニブの AUC を 5ー8 倍増加させる可能性があることが示された。

イブルチニブと CYP3A 誘導剤との併用投与

薬物相互作用試験から得られた薬物動態データより、リファンピン（強力な CYP3A 誘導剤）はイブルチニブの C_{max} 及び AUC をそれぞれ 1/13 及び 1/10 以下に減少させることが確認されている。PBPK を用いたシミュレーションでは、中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツ）はイブルチニブの AUC を最大で 1/3 まで減少させる可能性があることが示された。

イブルチニブと CYP 基質との併用投与

In vitro 試験において、臨床用量でのイブルチニブ（560 mg での平均 C_{max} の中央値を用いた I/Ki < 0.07）及び PCI-45227（I/Ki < 0.03）は、主要な CYP に対する阻害作用を示す可能性は低いことが示唆されている。イブルチニブ及び PCI-45227 は、いずれも in vitro で CYP 分子種に対して弱い誘導作用を持つ。

イブルチニブとトランスポーターの基質との併用投与

In vitro 試験において、イブルチニブは P 糖タンパク質（P-gp）の基質ではないことが示された。臨床用量において、イブルチニブが P-gp に対して全身的阻害作用を持つ可能性は低い（$[I]_1/Ki < 0.1$）。ただし、経口投与後に局所濃度が高くなる消化管において、P-gp 基質に対して影響を及ぼす可能性がある。治療域の狭い P-gp 基質の経口剤（ジゴキシンなど）と IMBRUVICA との併用投与により、これらの薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性

イブルチニブのがん原性試験は実施していない。

イブルチニブは、細菌を用いた復帰突然変異（Ames）試験において変異を引き起こすことなく、哺乳類（CHO）細胞を用いた染色体異常試験、及び in vivo でのマウス骨髄小核試験において 2000 mg/kg の用量まで染色体損傷を誘発しなかった。

イブルチニブの動物での生殖毒性試験は実施されていない。ラット及びイヌを用いた一般毒性試験において、イブルチニブの経口投与は生殖系に影響を及ぼさなかった。

14 臨床試験

14.1 マントル細胞リンパ腫

少なくとも 1 回の前治療歴を有する MCL 患者 111 例を対象とした非盲検、多施設共同、単群試験において、IMBRUVICA の安全性及び有効性を評価した。年齢の中央値は 68 歳（範囲：40ー84 歳）で 77%が男性、92%が白人であった。患者の 89%はベースラインでの ECOG performance status が 0 又は 1 であった。診断されてからの期間の中央値は 42 カ月であり、前治療数の中央値は 3 回（範囲：1ー5 回）で、11%が幹細胞移植を受けていた。ベースライン時に患者の 39%が 5 cm 以上の腫瘍を少なくとも 1 つ有し、49%が骨髄病変を有し、54%がス

クリーニング時に節外病変を有していた。

IMBRUVICA 560 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与は疾患進行又は許容できない毒性が確認されるまで継続した。有効性は非ホジキンリンパ腫（NHL）の改訂された International Working Group（IWG）基準に従って評価した。主要評価項目は医師評価による全奏効率（ORR）とした。IMBRUVICA に対する抗腫瘍効果を表 9 に示す。

表 9：医師評価による MCL 患者における全奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）

	合計（N=111）
ORR (%)	65.8
95% CI (%)	(56.2, 74.5)
CR (%)	17.1
PR (%)	48.6
DOR 中央値（月）(95% CI)	17.5 (15.8, NR)

CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、PR = 部分奏効、NR = 不変

独立審査委員会（IRC：Independent Review Committee）によって検査画像を独立した見方から評価した。その結果、IRC によるレビューでは ORR は 69%であるとされた。

奏効までの期間中央値は 1.9 カ月であった。

リンパ球増加症

MCL 患者を対象とした試験において、IMBRUVICA の投与を開始した後に被験者の 33%で一時的なリンパ球数の増加（ベースラインから 50%以上の増加、及びリンパ球の絶対数が 5,000/μL 以上）が確認された。IMBRUVICA による治療開始から数週間の間にリンパ球増加症が発現したが、8 週間（中央値）で消失した。

14.2 慢性リンパ性白血病

少なくとも 1 回の前治療歴を有する CLL 患者における IMBRUVICA の安全性及び有効性を、非対照試験及びランダム化対照試験の 2 つの試験にて評価した。

試験 1

前治療歴を有する CLL 患者 48 例を対象とした、非盲検、多施設共同試験を実施した。年齢の中央値は 67 歳（範囲：37ー82 歳）で 71%が男性、94%が白人であった。すべての患者でベースラインでの ECOG performance status が 0 又は 1 であった。診断されてからの期間中央値は 80 カ月であり、前治療数の中央値は 4 回（範囲：1ー12 回）であった。ベースライン時に患者の 46%が 5 cm 以上の腫瘍を少なくとも 1 つ有していた。

IMBRUVICA 420 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与は疾患進行又は許容できない毒性が確認されるまで継続した。ORR 及び DOR は、CLL の改訂された International Workshop 基準に従って独立審査委員会によって評価した。ORR は 58.3%（95% CI: 43.2%, 72.4%）であり、すべて部分奏効であった。完全奏効に至った患者はいなかった。DOR の範囲は 5.6ー24.2+カ月であ

り、DOR 中央値には到達していなかった。

試験 2

前治療歴を有する CLL 又は SLL 患者を対象としたランダム化、多施設共同、非盲検第 III 相試験において IMBRUVICA とオファツムマブを比較した。患者（n=391）を IMBRUVICA 420 mg の 1 日 1 回経口投与を疾患進行又は許容できない毒性が確認されるまで継続する群と、オファツムマブを投与する群のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付けた。オファツムマブ群では開始用量として 300 mg を投与し、1 週間後に、週に 1 回 2000 mg を 7 回まで投与し、その後 4 週ごとに 4 回投与した。オファツムマブ群に割り付けられた被験者の 57 例で疾患進行後に IMBRUVICA をクロスオーバー投与した。年齢の中央値は 67 歳（範囲 : 30ー88 歳）で 68%が男性、90%が白人であった。すべての患者でベースラインでの ECOG performance status が 0 又は 1 であった。CLL 患者 373 例、SLL 患者 18 例が試験に組み入れられた。診断されてからの期間中央値は 91 カ月であり、前治療数の中央値は 2 回（範囲 : 1ー13 回）であった。ベースライン時に患者の 58%が 5 cm 以上の腫瘍を少なくとも 1 つ有していた。患者の 22%が 17p 欠損を有していた。

独立審査委員会（IRC）による IWCLL 基準に従った無増悪生存期間（PFS）の評価から、死亡又は疾患進行が統計学的に有意に 78%減少したことが示された。全生存期間（OS）についての解析では、IMBRUVICA 群の被験者における死亡リスクが統計学的に有意に 57%減少したことが確認された。試験 2 において示された有効性の結果を表 10 に示す。また、PFS 及び OS のカプラン・マイヤー曲線をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

表 10：試験 2 で示された有効性の結果

評価項目	IMBRUVICA N=195	オファツムマブ N=196
無増悪生存期間		
イベント数 (%)	35 (17.9)	111 (56.6)
中央値 (95% CI), カ月	到達せず	8.1 (7.2, 8.3)
HR (95% CI)	0.22 (0.15; 0.32)	
全生存期間 [a]		
死亡数 (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
HR (95% CI)	0.43 (0.24; 0.79)	
全奏効率 [b]	42.6%	4.1%

[a] いずれの群も OS 中央値に到達しなかった。

[b] IRC による評価。すべて部分奏効であった。完全奏効に至った患者はいなかった。

HR = ハザード比

図 1：試験 2 における無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）のカプラン・マイヤー曲線

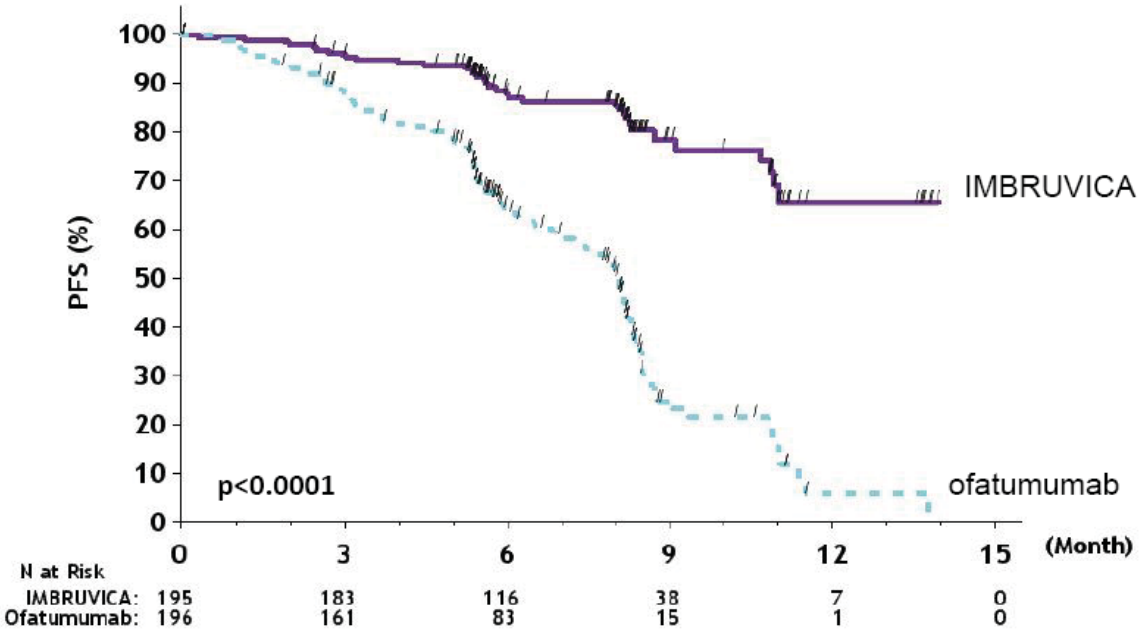
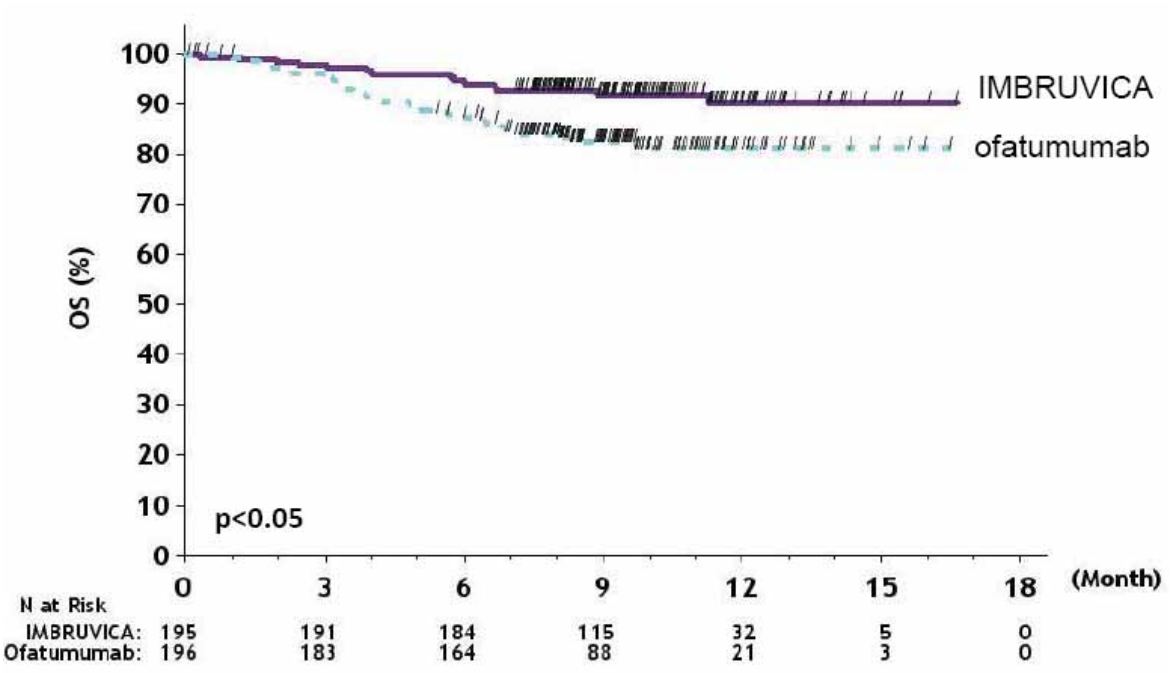


図 2: 試験 2 における全生存期間（ITT 解析対象集団）のカプラン・マイヤー曲線



17p 欠損を有する CLL（del 17p CLL）

試験 2 には、del 17p CLL 患者 127 例が組み込まれた。年齢の中央値は 67 歳（範囲：30ー84 歳）で 62%が男性、88%が白人であった。すべての患者でベースラインでの ECOG performance

status が 0 又は 1 であった。IRC によって PFS 及び ORR の評価を行った。del 17p CLL に対する有効性の結果を表 11 に示す。

表 11：del 17p CLL 患者における有効性の結果

評価項目	IMBRUVICA N=63	オファツムマブ N=64
無増悪生存期間		
イベント数 (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
中央値 (95% CI), カ月	到達せず	5.8 (5.3, 7.9)
HR (95% CI)	0.25 (0.14; 0.45)	
全奏効率 [a]	47.6%	4.7%

[a]IRC による評価。すべて部分奏効であった。完全奏効に至った患者はいなかった。
HR =ハザード比

リンパ球増加症

CLL 患者を対象とした試験において、IMBRUVICA の投与を開始した後に被験者の 77%でリンパ球数の増加（ベースラインから 50%以上の増加、及びリンパ球の絶対数が 5,000/μL 以上）が確認された。IMBRUVICA による治療開始から最初の 1 カ月間にリンパ球増加症が発現したが、中央値 23 週間（範囲：1ー104+週間）で消失した。

14.3 ワルデンストローム・マクログロブリン血症

前治療歴を有する WM 患者 63 例を対象とした非盲検、多施設共同、単群試験において IMBRUVICA の安全性及び有効性を評価した。年齢の中央値は 63 歳（範囲：44ー86 歳）で 76%が男性、95%が白人であった。すべて患者はベースラインでの ECOG performance status が 0 又は 1 であった。診断されてからの期間の中央値は 74 カ月であり、前治療数の中央値は 2 種（範囲：1ー11 種）であった。ベースライン時の血清 IgM 値の中央値は 3.5 g/dL（範囲：0.7～8.4 g/dL）であった。
IMBRUVICA 420 mg を 1 日 1 回経口投与し、投与は疾患進行又は許容できない毒性が確認されるまで継続した。有効性は治験担当医師及び独立評価委員会（IRC）により International Workshop of Waldenström's Macroglobulinemia の基準に従って評価された。独立評価委員会による奏効率（部分奏効以上と定義）を表 12 に示す。

表 12：独立評価委員会による WM 患者における奏効率及び奏効持続期間

	Total (N=63)
奏効率 (CR+VGPR+PR), (%)	61.9
95% CI (%)	(48.8, 73.9)
完全奏効(CR)	0
最良部分奏効 (VGPR), (%)	11.1
部分奏効 (PR), (%)	50.8
奏効持続期間の中央値	NR (2.8+, 18.8+)

CI = 信頼区間; NR = 未達成

奏効到達期間の中央値は 1.2 カ月（範囲 0.7～13.4 カ月）であった。

16　　供給の方法及び保存・取り扱い

本剤は白色不透明の 140 mg カプセルであり、黒字で「ibr 140 mg」と印字されている。チャイルド・レジスタントキャップで密閉された HDPE ボトルで提供される。

- 90 カプセル入りボトル：NDC 57962-140-09
- 120 カプセル入りボトル：NDC 57962-140-12

ボトルは室内温度 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。逸脱は 15°C～30°C（59°F～86°F）の範囲で許容される。服薬するまで他の容器に移し替えないこと。

17　　患者への説明に関する情報

FDA 承認済みの患者向け情報（患者のための情報）を参照のこと。

- *出血：*

  出血のリスクについて患者に知らせ、徴候や症状（便や尿に血液が混じる、持続する又は止血不能の出血）が発現した場合はすべて報告するよう指示する。手術や歯科処置を受ける際には IMBRUVICA を休薬する必要が生じる可能性について患者に伝えること*[警告及び注意(5.1)参照]*。

- *感染症：*

  重篤な感染症が生じる可能性について患者に知らせ、感染症を示唆する徴候や症状（発熱、悪寒、脱力、錯乱）が発現した場合はすべて報告するよう指示する*[警告及び注意(5.2)参照]*。

- *心房細動：*

  動悸、ふらつき、浮動性めまい、失神、息切れ、胸部不快感の徴候が発現した場合はすべて報告するよう患者に指導すること*[警告及び注意(5.4)参照]*。

- *二次性悪性腫瘍：*

  IMBRUVICA による治療を受けた患者において、皮膚癌及びその他の上皮性悪性腫瘍を含む他の悪性腫瘍の発現が確認されていることを患者に伝えること*[警告及び注意(5.5)参照]*。

- 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群の潜在的リスクについて患者に説明するとともに, 本事象に関連した症状及び徴候が発現した場合はそれらを評価するために担当医師に報告するよう患者に伝えること*[警告及び注意(5.6)参照]*。

- *胚・胎児毒性：*

女性には胎児に対する危険性について説明し、本剤投与中は妊娠を避けるよう指示すること*[警告及び注意(5.7)参照]*。

- IMBRUVICA は医師の指示に従って 1 日 1 回ほぼ同じ時間に経口投与し、その際、カプセルを開けたり、潰したり、かみ砕いたりせずに水とともにそのままそのまま服用するよう患者に伝えること*[用法・用量(2.1)参照]*。

- IMBRUVICA を指示された時間に服用しなかった場合は可能な限り直ちに同日中に服用し、翌日は通常のスケジュールどおり服用を継続するよう患者に指示すること。飲み忘れた分を補うためにカプセルの数を増やさないよう患者に指示すること*[用法・用量(2.5)参照]*。

- IMBRUVICA の主な副作用について患者に知らせること*[副作用(6)参照]*。患者向け情報に記載されている医薬品副作用一覧を患者に説明すること。

- 同時に使用している他の処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ製剤をすべて医療従事者に報告するよう患者に指示すること*[薬物相互作用(7)参照]*。

- 軟便や下痢が発現する可能性について患者に説明し、下痢が持続する場合は医師に相談するよう指示する。適切な水分補給を行うよう患者に伝える。

有効成分製造国：中国

製造販売元：
Pharmacyclics, Inc.
Sunnyvale, CA USA 94085
販売元：
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA USA 19044

Patent *http://www.imbruvica.com*
IMBRUVICA®は Pharmacyclics, Inc.の登録商標です。

© Pharmacyclics, Inc. 2015
© Janssen Biotech, Inc. 2015

患者向け情報

IMBRUVICA (im-BRU-vih-kuh)

（ibrutinib）カプセル

IMBRUVICA とは何ですか？

IMBRUVICA は、次の疾患を有する患者さんに対する治療に用いられる処方せん医薬品です。

- 少なくとも 1 回の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫（MCL）患者
- 少なくとも 1 回の前治療歴を有する慢性リンパ性白血病（CLL）患者
- 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病（CLL）患者
- ワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）患者

IMBRUVICA を小児に対して用いた場合の安全性及び有効性については明らかになっていません。

IMBRUVICA を服用する前に担当医師に伝えておくべきことは何ですか？

IMBRUVICA の服用を開始する前に、以下の情報を含むあなたの健康状態について、すべてを担当医師に伝えてください。

- 最近、外科手術を受けた、又はこれから受ける予定である。手術や歯科処置を受ける予定がある場合、担当医師によって IMBRUVICA の投与を中止される場合があります。
- 出血障害がある。
- 心臓の調律異常がある又は過去に心臓の調律異常があった、喫煙歴がある、又は高血圧や高コレステロール、糖尿病などの心疾患リスクを増加させる他の疾患がある。
- 感染症を有している。
- 肝機能障害がある。
- 妊娠中である又は妊娠する予定がある。IMBRUVICA は胎児に害を及ぼす可能性があります。IMBRUVICA の投与中は妊娠を避けるようにしてください。
- 授乳中である又は授乳の予定がある。IMBRUVICA の投与を中止するか、又は授乳を中止するか、担当医師と相談の上で決定してください。IMBRUVICA の投与と授乳の両方を同時に継続することはできません。

同時に使用している他の処方せん医薬品、市販薬、ビタミン剤、ハーブ製剤を**すべて担当医師に報告してください**。医薬品の中には IMBRUVICA と併用することによって、その作用に影響を及ぼし、副作用を引き起こす可能性のあるものもあります。

IMBRUVICA はどのように服用すべきですか？

- IMBRUVICA は必ず担当医師の指示に従って服用してください。
- IMBRUVICA は 1 日 1 回服用してください。
- IMBRUVICA カプセルは開けたり、潰したり、かみ砕いたりせずに水とともにそのままそのまま服用してください。

- IMBRUVICA は毎日ほぼ同じ時間に服用してください。
- IMBRUVICA の服用を忘れた場合は、ただちに同日中に服用してください。次の服用は翌日の通常の時間に行います。飲み忘れた分を補うために、1 日に 2 カプセルを服用しないようにしてください。

IMBRUVICA の服用中に避けるべきことは何ですか？

- IMBRUVICA の投与中にはグレープフルーツジュースやグレープフルーツ、セルビアオレンジ（マーマレードに使用されていることがあります）の摂取を避けてください。これらの製品は IMBRUVICA の血中濃度を増加させる可能性があります。

IMBRUVICA では、どのような副作用が起こる可能性がありますか？

IMBRUVICA では、以下のような重大な副作用を引き起こす可能性があります。

- IMBRUVICA による治療中に、重篤となりうるまたは死亡に至る**出血障害**が生じる可能性があります。血便や黒色便（タールのように見えます）、ピンク又は茶色の尿、予期せぬ出血や重度の又は止血不能の出血、吐血又はコーヒー色の物を吐く、血や血の塊の混ざった咳、あおあざができやすい、めまいや疲労感、思考が乱れる、話し方がいつもと違う、長期間持続する頭痛などを含む出血の徴候が現れた場合はすべて担当医師に報告してください。抗凝血剤を服用している場合は、出血リスクが増加する可能性があります。
- IMBRUVICA による治療中に、**感染症**が起こる可能性があります。これらの感染症は重篤化する可能性があり、死に至ることもあります。IMBRUVICA の服用中に発熱、悪寒、脱力、錯乱、そのほか何らかの感染症の徴候又は症状が現れた場合は担当医師に直ちに報告してください。
- **血球数の減少**：血球数（白血球、血小板及び赤血球）の減少は、IMBRUVICA の主な副作用であり，また重度となる可能性があります。担当医師による毎月 1 回の血液検査を行い、血球数を確認してください。
- **心臓の調律異常（心房細動および心房粗動）**：IMBRUVICA による治療を受けている患者のうち、特に心疾患リスクの高い患者や感染症を有する患者、過去に心臓の調律異常のあった患者において心臓の調律異常が認められています。心拍数が不規則で速くなったように感じる、ふらつき、浮動性めまい、息切れ、胸部不快感が生じる、失神するなど心臓の調律異常の症状が現れるようになった場合は担当医師に報告してください。
- **二次性悪性腫瘍**：IMBRUVICA による治療を受けている患者で、皮膚又はその他の臓器における新たな癌の発生が認められています。
- **腫瘍崩壊症候群(TLS)**：TLS は急速な癌細胞の崩壊により発現します。TLS は透析治療を必要とする腎不全、不整脈、発作を引き起こすこと，また，死亡に至ることがあります。担当医師は TLS の発現を確認するために血液検査を行うことがあります。
- **腎臓障害**：IMBRUVICA による治療を受けている MCL 患者で、腎臓障害及び死亡が確認されています。

IMBRUVICA の主な副作用には、下痢、疲労感、筋痛および骨痛、挫傷、悪心、上気道感染、発疹などがあります。

IMBRUVICA の服用中に確認されている主な副作用に下痢があります。下痢によって大量の水分を失うこと（脱水）を防ぐため、IMBRUVICA の服用中は水分を十分に補給するようにしてください。下痢が持続する場合は担当医師に報告してください。

これらは IMBRUVICA で起こる可能性のある副作用のすべてではありません。副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師までお問い合わせください。副作用について FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

IMBRUVICA はどのように保管したらよいですか？

- IMBRUVICA は室内温度 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存してください。
- IMBRUVICA は、蓋をしっかりと閉めて元の容器で保管してください。

IMBRUVICA を含めすべての薬を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

IMBRUVICA の安全使用及び効果的使用に関する一般的情報

薬は患者向け情報の説明書に記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方された目的とは異なる症状のために IMBRUVICA を使用しないでください。たとえあなたと同じ症状の方であっても、IMBRUVICA を他の人に譲渡しないでください。相手の方に害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された IMBRUVICA の情報について、薬剤師又は担当医師に質問することができます。

IMBRUVICA の成分は何ですか？

有効成分：イブルチニブ

添加物：クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムが含有されています。カプセル剤皮にはゼラチン、酸化チタン、黒インクを含有しています。

製造販売元： Pharmacyclics, Inc. Sunnyvale, CA USA 94085、販売元： Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA USA 19044

詳細については（1-877-877-3536）までお問い合わせください。

本患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。 改訂：2015 年 1 月

© Pharmacyclics, Inc. 2015

© Janssen Biotech, Inc. 2015

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg hard capsules.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 140 mg of ibrutinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule).

White opaque, hard capsule of 22 mm in length, marked with “ibr 140 mg” in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy, or in first line in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy.

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with this medicinal product should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

Mantle cell lymphoma
The recommended dose for the treatment of MCL is 560 mg (four capsules) once daily.

Chronic lymphocytic leukaemia and Waldenström’s macroglobulinaemia (WM)
The recommended dose for the treatment of CLL and WM is 420 mg (three capsules) once daily.

Treatment should continue until disease progression or no longer tolerated by the patient.

Dose adjustments

Moderate and strong CYP3A4 inhibitors increase the exposure of ibrutinib (see sections 4.4 and 4.5).

The IMBRUVICA dose should be lowered to 140 mg once daily (one capsule) when used concomitantly with moderate CYP3A4 inhibitors.

The IMBRUVICA dose should be reduced to 140 mg once daily (one capsule) or withheld for up to 7 days when it is used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors.

IMBRUVICA therapy should be withheld for any new onset or worsening grade ≥ 3 non-haematological toxicity, grade 3 or greater neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities. Once the symptoms of the toxicity have resolved to grade 1 or baseline (recovery), IMBRUVICA therapy may be reinitiated at the starting dose. If the toxicity reoccurs, the once daily dose should be reduced by one capsule (140 mg). A second reduction of dose by 140 mg may be considered as needed. If these toxicities persist or recur following two dose reductions, discontinue the medicinal product.

Recommended dose modifications are described below:

Toxicity occurrence	**MCL dose modification after recovery**	**CLL/WM dose modification after recovery**
First	restart at 560 mg daily	restart at 420 mg daily
Second	restart at 420 mg daily	restart at 280 mg daily
Third	restart at 280 mg daily	restart at 140 mg daily
Fourth	discontinue IMBRUVICA	discontinue IMBRUVICA

Missed dose
If a dose is not taken at the scheduled time, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. The patient should not take extra capsules to make up the missed dose.

Special populations

Elderly
No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years).

Renal impairment
No specific clinical studies have been conducted in patients with renal impairment. Patients with mild or moderate renal impairment were treated in IMBRUVICA clinical studies. No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (greater than 30 mL/min creatinine clearance). Hydration should be maintained and serum creatinine levels monitored periodically. Administer IMBRUVICA to patients with severe renal impairment (< 30 mL/min creatinine clearance) only if the benefit outweighs the risk and monitor patients closely for signs of toxicity. There are no data in patients with severe renal impairment or patients on dialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment
Ibrutinib is metabolised in the liver. In a hepatic impairment study, data showed an increase in ibrutinib exposure (see section 5.2). For patients with mild liver impairment (Child-Pugh class A), the recommended dose is 280 mg daily (two capsules). For patients with moderate liver impairment (Child-Pugh class B), the recommended dose is 140 mg daily (one capsule). Monitor patients for signs of IMBRUVICA toxicity and follow dose modification guidance as needed. It is not recommended to administer IMBRUVICA to patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Severe cardiac disease
Patients with severe cardiovascular disease were excluded from IMBRUVICA clinical studies.

Paediatric population
The safety and efficacy of IMBRUVICA in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration
IMBRUVICA should be administered orally once daily with a glass of water approximately at the same time each day. The capsules should be swallowed whole with water and should not be opened, broken, or chewed. IMBRUVICA must not be taken with grapefruit juice or Seville oranges (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Use of preparations containing St. John's Wort is contraindicated in patients treated with IMBRUVICA.

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding-related events
There have been reports of haemorrhagic events in patients treated with IMBRUVICA, both with and without thrombocytopenia. These include minor haemorrhagic events such as contusion, epistaxis, and petechiae; and major haemorrhagic events, some fatal, including gastrointestinal bleeding, intracranial haemorrhage, and haematuria.

Patients were excluded from participation in IMBRUVICA phase 2 and 3 studies if they required warfarin or other vitamin K antagonists. Warfarin or other vitamin K antagonists should not be administered concomitantly with IMBRUVICA. Supplements such as fish oil and vitamin E preparations should be avoided. Use of IMBRUVICA in patients requiring other anticoagulants or medicinal products that inhibit platelet function may increase the risk of bleeding, and particular care should be taken if anticoagulant therapy is used. Patients with congenital bleeding diathesis have not been studied.

IMBRUVICA should be held at least 3 to 7 days pre- and post-surgery depending upon the type of surgery and the risk of bleeding.

Leukostasis
Cases of leukostasis have been reported in patients treated with IMBRUVICA. A high number of circulating lymphocytes (> 400,000/mcL) may confer increased risk. Consider temporarily holding IMBRUVICA. Patients should be closely monitored. Administer supportive care including hydration and/or cytoreduction as indicated.

Infections
Infections (including sepsis, neutropenic sepsis, bacterial, viral, or fungal infections) were observed in patients treated with IMBRUVICA. Some of these infections have been associated with hospitalisation and death. Most patients with fatal infections also had neutropenia. Patients should be monitored for fever, neutropenia and infections and appropriate anti-infective therapy should be instituted as indicated.

Cytopenias
Treatment-emergent grade 3 or 4 cytopenias (neutropenia, thrombocytopenia and anaemia) were reported in patients treated with IMBRUVICA. Monitor complete blood counts monthly.

Atrial fibrillation/flutter
Atrial fibrillation and atrial flutter have been reported in patients treated with IMBRUVICA, particularly in patients with cardiac risk factors, acute infections, and a previous history of atrial fibrillation. Periodically monitor all patients clinically for atrial fibrillation. Patients who develop arrhythmic symptoms or new onset of dyspnoea should be evaluated clinically and if indicated have an electrocardiogram (ECG) performed.

In patients with preexisting atrial fibrillation requiring anticoagulant therapy, alternative treatment options to IMBRUVICA should be considered. In patients who develop atrial fibrillation on therapy with IMBRUVICA a thorough assessment of the risk for thromboembolic disease should be undertaken. In patients at high risk and where alternatives to IMBRUVICA are non-suitable, tightly controlled treatment with anticoagulants should be considered.

Tumour lysis syndrome
Tumour lysis syndrome has been reported with IMBRUVICA therapy. Patients at risk of tumour lysis syndrome are those with high tumour burden prior to treatment. Monitor patients closely and take appropriate precautions.

Effects on the QT interval
In a phase 2 study, ECG evaluations showed IMBRUVICA produced a mild decrease in QTcF interval (mean 7.5 ms). Although the underlying mechanism and safety relevance of this finding are not known, clinicians should use clinical judgment when assessing whether to prescribe ibrutinib to patients at risk from further shortening their QTc duration (e.g., Congenital Short QT Syndrome or patients with a family history of such a syndrome).

Drug-drug interactions
Co-administration of strong or moderate CYP3A4 inhibitors with IMBRUVICA may lead to increased ibrutinib exposure and consequently a higher risk for toxicity. On the contrary, co-administration of CYP3A4 inducers may lead to decreased IMBRUVICA exposure and consequently a risk for lack of efficacy. Therefore, concomitant use of IMBRUVICA with strong or moderate CYP3A4 inhibitors/inducers should be avoided whenever possible and co-administration should only be considered when the potential benefits clearly outweigh the potential risks. Patients should be closely monitored for signs of IMBRUVICA toxicity if a CYP3A4 inhibitor must be used (see sections 4.2 and 4.5). If a CYP3A4 inducer must be used, closely monitor patients for signs of IMBRUVICA lack of efficacy.

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use a highly effective method of contraception while taking IMBRUVICA (see section 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ibrutinib is primarily metabolised by cytochrome P450 enzyme 3A4.

Agents that may increase ibrutinib plasma concentrations
Concomitant use of IMBRUVICA and medicinal products that strongly or moderately inhibit CYP3A4 can increase ibrutinib exposure and should be avoided.

Strong CYP3A4 inhibitors
Co-administration of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, in 18 fasted healthy subjects, increased exposure (C_{max} and AUC) of ibrutinib by 29- and 24-fold, respectively. Simulations using fasted conditions suggested that the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin may increase the AUC of ibrutinib by a factor of 14. Strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodon and cobicistat) should be avoided. If the benefit outweighs the risk and a strong CYP3A4 inhibitor must be used, reduce the IMBRUVICA dose to 140 mg (one capsule) or withhold treatment temporarily (for 7 days or less). Monitor patient closely for toxicity and follow dose modification guidance as needed (see sections 4.2 and 4.4).

Moderate CYP3A4 inhibitors
Simulations using fasted conditions suggested that moderate CYP3A4 inhibitors, diltiazem, erythromycin and voriconazole, may increase the AUC of ibrutinib 5-9 fold. Moderate inhibitors (e.g., voriconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone,

dronedarone) should be avoided. If a moderate CYP3A4 inhibitor must be used, reduce IMBRUVICA treatment to 140 mg (one capsule) for the duration of the inhibitor use. Monitor patient closely for toxicity and follow dose modification guidance as needed (see sections 4.2 and 4.4).

Mild CYP3A4 inhibitors
Simulations using clinically relevant fasted conditions suggested that the mild CYP3A4 inhibitors azithromycin and fluvoxamine may increase the AUC of ibrutinib by < 2-fold. No dose adjustment is required in combination with mild inhibitors. Monitor patient closely for toxicity and follow dose modification guidance as needed.

Co-administration of grapefruit juice, containing CYP3A4 inhibitors, in eight healthy subjects, increased exposure (C_{max} and AUC) of ibrutinib by approximately 4- and 2-fold, respectively. Grapefruit and Seville oranges should be avoided during IMBRUVICA treatment, as these contain moderate inhibitors of CYP3A4 (see section 4.2).

Agents that may decrease ibrutinib plasma concentrations
Administration of IMBRUVICA with inducers of CYP3A4 can decrease ibrutinib plasma concentrations.

Co-administration of rifampicin, a strong CYP3A4 inducer, in 18 fasted healthy subjects, decreased exposure (C_{max} and AUC) of ibrutinib by 92 and 90%, respectively. Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, rifampicin, phenytoin). Preparations containing St. John's Wort are contraindicated during treatment with IMBRUVICA, as efficacy may be reduced. Consider alternative agents with less CYP3A4 induction. If the benefit outweighs the risk and a strong or moderate CYP3A4 inducer must be used, monitor patient closely for lack of efficacy (see sections 4.3 and 4.4). Mild inducers may be used concomitantly with IMBRUVICA, however, patients should be monitored for potential lack of efficacy.

As ibrutinib solubility is pH dependent, there is a theoretical risk that medicinal products increasing stomach pH (e.g., proton pump inhibitors) may decrease ibrutinib exposure. This interaction has not been studied *in vivo*.

Agents that may have their plasma concentrations altered by ibrutinib
Ibrutinib is a P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitor *in vitro*. As no clinical data are available on this interaction, it cannot be excluded that ibrutinib could inhibit intestinal P-gp and BCRP after a therapeutic dose. To minimise the potential for an interaction in the GI tract, oral narrow therapeutic range, P-gp or BCRP substrates such as digoxin or methotrexate should be taken at least 6 hours before or after IMBRUVICA. Ibrutinib may also inhibit BCRP in the liver and increase the exposure of drugs that undergo BCRP-mediated hepatic efflux, such as rosuvastatin.

Based on *in vitro* data, ibrutinib is a weak reversible inhibitor towards CYP3A4 at the intestinal level and may therefore increase the exposure to CYP3A4 substrates sensitive to gut CYP3A metabolism. No clinical data are available on this interaction. Caution should be exercised if co-administering ibrutinib with CYP3A4 substrates administered orally with narrow therapeutic range (such as dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, cyclosporine, sirolimus and tacrolimus).

Based on *in vitro* data, ibrutinib is a weak CYP2B6 inducer and may have the potential to affect the expression of other enzymes and transporters regulated via the constitutive androstane receptor (CAR), e.g. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 and MRP2. The clinical relevance is not known, but the exposure to substrates of CYP2B6 (such as efavirenz and bupropion) and of co-regulated enzymes may be reduced upon co-administration with ibrutinib.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential/Contraception in females
Based on findings in animals, IMBRUVICA may cause foetal harm when administered to pregnant women. Women should avoid becoming pregnant while taking IMBRUVICA and for up to 3 months

after ending treatment. Therefore, women of child-bearing potential must use highly effective contraceptive measures while taking IMBRUVICA and for three months after stopping treatment. It is currently unknown whether ibrutinib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method.

Pregnancy
IMBRUVICA should not be used during pregnancy. There are no data from the use of IMBRUVICA in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Breast-feeding
It is not known whether ibrutinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with IMBRUVICA.

Fertility
No male or female fertility studies have been conducted (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fatigue, dizziness and asthenia have been reported in some patients taking IMBRUVICA and should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety profile is based on pooled data from 420 patients treated with IMBRUVICA in three phase 2 clinical studies and one randomised phase 3 study and from post-marketing experience. Patients treated for MCL in clinical studies received IMBRUVICA at 560 mg once daily and patients treated for CLL or WM in clinical studies received IMBRUVICA at 420 mg once daily. All patients in clinical studies received IMBRUVICA until disease progression or no longer tolerated.
The most commonly occurring adverse drug reactions (≥ 20%) were neutropenia, anaemia, diarrhoea, musculoskeletal pain, upper respiratory tract infection, bruising, rash, nausea and pyrexia. The most common grade 3/4 adverse drug reactions (≥ 5%) were anaemia, neutropenia, pneumonia and thrombocytopenia.

Tabulated list of adverse drug reactions
Treatment-emergent adverse drug reactions for MCL, CLL or WM and post-marketing adverse reactions are listed below by system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Treatment-emergent adverse reactions in patients treated with ibrutinib for MCL, CLL or WM (N = 420) and post-marketing adverse reactions

System organ class	Frequency (All grades)	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	Pneumonia* Upper respiratory tract infection Urinary tract infection Sinusitis* Skin infection*
	Common	Sepsis*
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia
	Common	Febrile neutropenia Leukocytosis Lymphocytosis

	Uncommon	Leukostasis
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration Hyperuricaemia
	Uncommon	Tumour lysis syndrome
Nervous system disorders	Very common	Dizziness Headache
Eye disorders	Common	Vision blurred
Cardiac disorders	Common	Atrial fibrillation
Vascular disorders	Very common	Haemorrhage* Epistaxis Bruising* Petechiae
	Common	Subdural haematoma
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Vomiting Stomatitis* Nausea Constipation
	Common	Dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash*
	Uncommon	Angioedema Urticaria
	Not known	Erythema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia Musculoskeletal pain*
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia Oedema peripheral

* Includes multiple adverse drug reaction terms.

Discontinuation and dose reduction due to adverse reactions
Of the 420 patients treated with IMBRUVICA for CLL, MCL or WM 4% discontinued treatment primarily due to adverse drug reactions. These included infections and subdural haematoma. Adverse drug reactions leading to dose reduction occurred in approximately 7% of patients.

Elderly
Of the 420 patients treated with IMBRUVICA, 59% were above 65 years of age. Grade 3 or higher adverse drug reactions occurred more frequently among elderly patients treated with IMBRUVICA (53% of patients age ≥ 65 versus 42% of younger patients). Grade 3 or higher adverse drug reactions occuring more frequently among elderly patients were pneumonia, atrial fibrillation and urinary tract infection.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There are limited data on the effects of IMBRUVICA overdose. No maximum tolerated dose was reached in the phase 1 study in which patients received up to 12.5 mg/kg/day (1,400 mg). There is no specific antidote for IMBRUVICA. Patients who ingested more than the recommended dose should be closely monitored and given appropriate supportive treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE27.

Mechanism of action
Ibrutinib is a potent, small-molecule inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK). Ibrutinib forms a covalent bond with a cysteine residue (Cys-481) in the BTK active site, leading to sustained inhibition of BTK enzymatic activity. BTK, a member of the Tec kinase family, is an important signalling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. The BCR pathway is implicated in the pathogenesis of several B-cell malignancies, including MCL, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma, and CLL. BTK's pivotal role in signalling through the B-cell surface receptors results in activation of pathways necessary for B-cell trafficking, chemotaxis and adhesion. Preclinical studies have shown that ibrutinib effectively inhibits malignant B-cell proliferation and survival in vivo as well as cell migration and substrate adhesion in vitro.

Lymphocytosis
Upon initiation of treatment, a reversible increase in lymphocyte counts (i.e., ≥ 50% increase from baseline and an absolute count > 5,000/mcL), often associated with reduction of lymphadenopathy, has been observed in about three fourths of patients with CLL treated with IMBRUVICA. This effect has also been observed in about one third of patients with relapsed or refractory MCL treated with IMBRUVICA. This observed lymphocytosis is a pharmacodynamic effect and should not be considered progressive disease in the absence of other clinical findings. In both disease types, lymphocytosis typically occurs during the first few weeks of IMBRUVICA therapy (median time 1.1 weeks) and typically resolves within a median of 8.0 weeks in patients with MCL and 18.7 weeks in patients with CLL. A large increase in the number of circulating lymphocytes (e.g., > 400,000/mcL) has been observed in some patients.
Lymphocytosis was not observed in patients with WM treated with IMBRUVICA.

Clinical efficacy and safety

Mantle cell lymphoma
The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with relapsed or refractory MCL were evaluated in a single open-label, multi-center phase 2 study (PCYC-1104-CA) of 111 patients. The median age was 68 years (range: 40 to 84 years), 77% were male and 92% were Caucasian. Patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 3 or greater were excluded from the study. The median time since diagnosis was 42 months, and median number of prior treatments was 3 (range: 1 to 5 treatments), including 35% with prior high-dose chemotherapy, 43% with prior bortezomib, 24% with prior lenalidomide, and 11% with prior autologous or allogeneic stem cell transplant. At baseline, 39% of patients had bulky disease (≥ 5 cm), 49% had high-risk score by Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI), and 72% had advanced disease (extranodal and/or bone marrow involvement) at screening.

IMBRUVICA was administered orally at 560 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Tumour response was assessed according to the revised International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) criteria. The primary endpoint in this study was investigator-assessed overall response rate (ORR). Responses to IMBRUVICA are shown in Table 2.

Table 2: Overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) in patients with relapsed or refractory MCL (Study PCYC-1104-CA)

	Total N = 111
ORR (%)	67.6
95% CI (%)	(58.0; 76.1)
CR (%)	20.7
PR (%)	46.8

Median DOR (CR+PR) (months)	17.5 (15.8, NR)
Median time to initial response, months (range)	1.9 (1.4-13.7)
Median time to CR, months (range)	5.5 (1.7-11.5)

CI = confidence interval; CR = complete response;
PR = partial response; NR = not reached

The efficacy data was further evaluated by an Independent Review Committee (IRC) demonstrating an ORR of 69%, with a 21% complete response (CR) rate and a 48% partial response (PR) rate. The IRC estimated median DOR was 19.6 months.
The overall response to IMBRUVICA was independent of prior treatment including bortezomib and lenalidomide or underlying risk/prognostic factors, bulky disease, gender or age.

Chronic lymphocytic leukaemia
The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with CLL were demonstrated in one uncontrolled study and one randomised, controlled study. The open-label, multi-center study (PCYC-1102-CA) included 51 patients with relapsed or refractory CLL, who received 420 mg once daily. IMBRUVICA was administered until disease progression or unacceptable toxicity. The median age was 68 years (range: 37 to 82 years), median time since diagnosis was 80 months, and median number of prior treatments was 4 (range: 1 to 12 treatments), including 92.2% with a prior nucleoside analog, 98.0% with prior rituximab, 86.3% with a prior alkylator, 39.2% with prior bendamustine and 19.6% with prior ofatumumab. At baseline, 39.2% of patients had Rai Stage IV, 45.1% had bulky disease (≥ 5 cm), 35.3% had deletion 17p and 31.4% had deletion 11q.
ORR was assessed according to the 2008 International Workshop on CLL (IWCLL) criteria by investigators and IRC. At a median duration follow up of 16.4 months, the ORR by IRC for the 51 relapsed or refractory patients was 64.7% (95% CI: 50.1%; 77.6%), all PRs. The ORR including PR with lymphocytosis was 70.6%. Median time to response was 1.9 months. The DOR ranged from 3.9 to 24.2+ months. The median DOR was not reached.

A randomised, multi-center, open-label phase 3 study of IMBRUVICA versus ofatumumab (PCYC-1112-CA) was conducted in patients with relapsed or refractory CLL. Patients (n = 391) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity, or ofatumumab for up to 12 doses (300/2,000 mg). Fifty-seven patients randomised to ofatumumab crossed over following progression to receive IMBRUVICA. The median age was 67 years (range: 30 to 88 years), 68% were male, and 90% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 91 months and the median number of prior treatments was 2 (range: 1 to 13 treatments). At baseline, 58% of patients had at least one tumour ≥5 cm. Thirty-two percent of patients had deletion 17p and 31% had 11q deletion.

Progression free survival (PFS) as assessed by an IRC according to IWCLL criteria indicated a 78% statistically significant reduction in the risk of death or progression for patients in the IMBRUVICA arm. Analysis of overall survival (OS) demonstrated a 57% statistically significant reduction in the risk of death for patients in the IMBRUVICA arm. Efficacy results for Study PCYC-1112-CA are shown in Table 3.

Table 3: Efficacy results in patients with chronic lymphocytic leukaemia (Study PCYC-1112-CA)

Endpoint	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Median progression free survival	Not reached	8.1 months
	HR = 0.215 [95% CI: 0.146; 0.317]	
Overall survival[a]	HR = 0.434 [95% CI: 0.238; 0.789][b] HR = 0.387 [95% CI: 0.216; 0.695][c]	
Overall response rate[d, e] (%)	42.6	4.1
Overall response rate including PR with lymphocytosis[d] (%)	62.6	4.1

[a] Median OS not reached for both arms. p < 0.005 for OS.

[b] Patients randomised to ofatumumab were censored when starting IMBRUVICA if applicable.

[c] Sensitivity analysis in which crossover patients from the ofatumumab arm were not censored at the date of first dose of IMBRUVICA.

[d] Per IRC. Repeat CT scans required to confirm response.

[e] All PRs achieved; p < 0.0001 for ORR.

The efficacy was similar across all of the subgroups examined, including in patients with and without deletion 17p, a pre-specified stratification factor (Table 4).

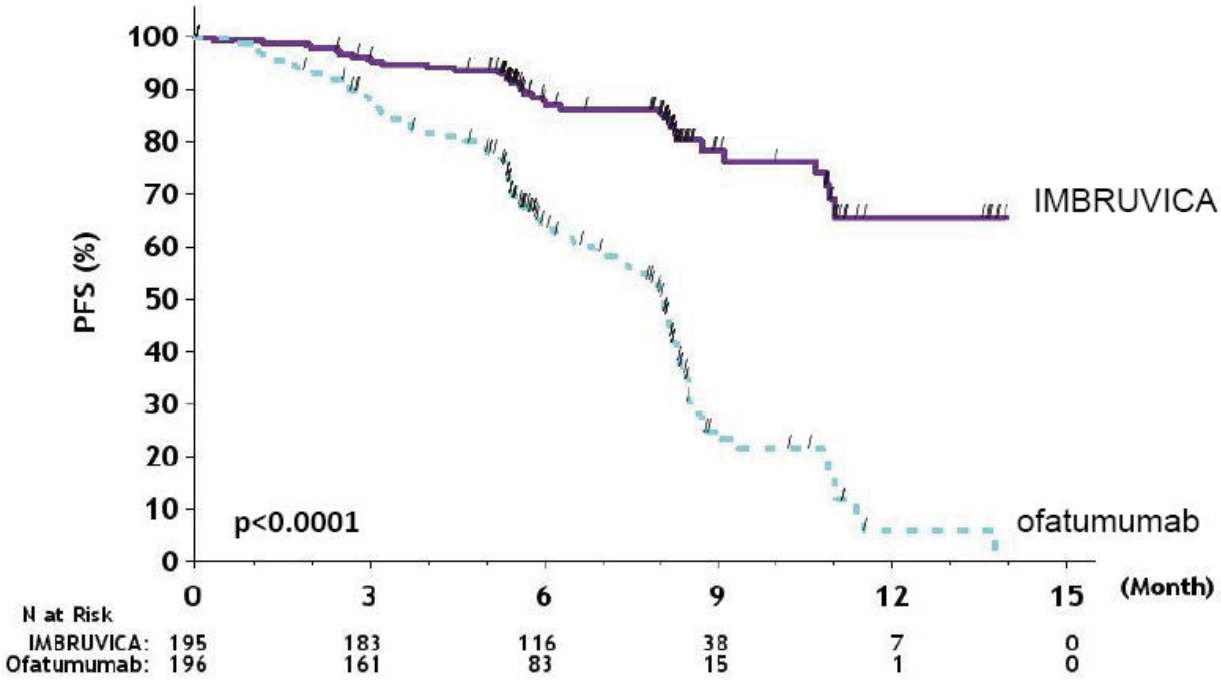
Table 4: Subgroup analysis of progression free survival (Study PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	95% CI
All subjects	391	0.210	(0.143; 0.308)
Del17P			
Yes	127	0.247	(0.136; 0.450)
No	264	0.194	(0.117; 0.323)
Refractory disease to purine analog			
Yes	175	0.178	(0.100; 0.320)
No	216	0.242	(0.145; 0.404)
Age			
< 65	152	0.166	(0.088; 0.315)
≥ 65	239	0.243	(0.149; 0.395)
Number of prior lines			
< 3	198	0.189	(0.100; 0.358)
≥ 3	193	0.212	(0.130; 0.344)
Bulky disease			
< 5 cm	163	0.237	(0.127; 0.442)
≥ 5 cm	225	0.191	(0.117; 0.311)

Hazard ratio based on non-stratified analysis

The Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1.

Figure 1: Kaplan-Meier curve of progression-free survival (ITT Population) in Study PCYC-1112- CA



Waldenström's macroglobulinaemia
The safety and efficacy of IMBRUVICA in WM (IgM-excreting lymphoplasmacytic lymphoma) were evaluated in an open-label, multi-center, single-arm trial of 63 previously treated patients. The median age was 63 years (range: 44 to 86 years), 76% were male, and 95% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 74 months, and the median number of prior treatments was 2 (range: 1 to 11 treatments). At baseline, the median serum IgM value was 3.5 g/dL, and 60% of patients were anemic (haemoglobin ≤ 11 g/dL).

IMBRUVICA was administered orally at 420 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint in this study was ORR per investigator assessment. The ORR and DOR were assessed using criteria adopted from the Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia. Responses to IMBRUVICA are shown in Table 5.

Table 5: Overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) in patients with WM

	Total (N = 63)
ORR (%)	87.3
95% CI (%)	(76.5, 94.4)
VGPR (%)	14.3
PR (%)	55.6
MR (%)	17.5
Median DOR months (range)	NR (0.03+, 18.8+)

CI = confidence interval; NR = not reached; MR = minor response; PR = partial response; VGPR = very good partial response; ORR = MR+PR+VGPR

The median time to response was 1.0 month (range: 0.7-13.4 months).
Efficacy results were also assessed by an Independent Review Committee (IRC) demonstrating an ORR of 83%, with a 11% VGPR rate and a 51% PR rate.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with IMBRUVICA in all subsets of the paediatric population in MCL, CLL and lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Ibrutinib is rapidly absorbed after oral administration with a median T_{max} of 1 to 2 hours. Absolute bioavailability in fasted condition (n = 8) was 2.9% (90% CI = 2.1 – 3.9) and doubled when combined with a meal. Pharmacokinetics of ibrutinib does not significantly differ in patients with different B-cell malignancies. Ibrutinib exposure increases with doses up to 840 mg. The steady state AUC observed in patients at 560 mg is (mean ± standard deviation) 953 ± 705 ng h/mL. Administration of ibrutinib in fasted condition resulted in approximately 60% of exposure (AUC_{last}) as compared to either 30 minutes before, 30 minutes after (fed condition) or 2 hours after a high fat breakfast.

Distribution
Reversible binding of ibrutinib to human plasma protein *in vitro* was 97.3% with no concentration dependence in the range of 50 to 1,000 ng/mL. The apparent volume of distribution at steady state ($V_{d, ss}$/F) was approximately 10,000 L.

Metabolism
Ibrutinib is metabolised primarily by CYP3A4 to produce a dihydrodiol metabolite with an inhibitory activity towards BTK approximately 15 times lower than that of ibrutinib. Involvement of CYP2D6 in the metabolism of ibrutinib appears to be minimal.
Therefore, no precautions are necessary in patients with different CYP2D6 genotypes.

Elimination
Apparent clearance (CL/F) is approximately 1,000 L/h. The half-life of ibrutinib is 4 to 13 hours. After a single oral administration of radiolabeled [^{14}C]-ibrutinib in healthy subjects, approximately 90% of radioactivity was excreted within 168 hours, with the majority (80%) excreted in the faeces and < 10% accounted for in urine. Unchanged ibrutinib accounted for approximately 1% of the radiolabeled excretion product in faeces and none in urine.

Special populations

Elderly
Population pharmacokinetics indicated that age does not significantly influence ibrutinib clearance from the circulation.

Paediatric population
No pharmacokinetic studies were performed with IMBRUVICA in patients under 18 years of age.

Gender
Population pharmacokinetics data indicated that gender does not significantly influence ibrutinib clearance from the circulation.

Race
There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on ibrutinib pharmacokinetics.

Body weight
Population pharmacokinetics data indicated that body weight (range: 41-146 kg; mean [SD]: 83 [19 kg]) had a negligible effect on ibrutinib clearance.

Renal impairment
Ibrutinib has minimal renal clearance; urinary excretion of metabolites is < 10% of the dose. No specific studies have been conducted to date in subjects with impaired renal function. There are no data in patients with severe renal impairment or patients on dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment
Ibrutinib is metabolised in the liver. A hepatic impairment trial was performed in non-cancer subjects administered a single dose of 140 mg of medicinal product under fasting conditions. The effect of impaired liver function varied substantially between individuals, but on average a 2.7-, 8.2-, and 9.8-fold increase in ibrutinib exposure (AUC_{last}) was observed in subjects with mild (n = 6, Child-Pugh class A), moderate (n = 10, Child-Pugh class B) and severe (n = 8, Child-Pugh class C) hepatic impairment, respectively. The free fraction of ibrutinib also increased with degree of impairment, with 3.0, 3.8 and 4.8% in subjects with mild, moderate and severe liver impairment, respectively, compared to 3.3% in plasma from matched healthy controls within this study. The corresponding increase in unbound ibrutinib exposure ($AUC_{unbound, last}$) is estimated to be 4.1-, 9.8-, and 13-fold in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively (see section 4.2).

Co-administration with CYP substrates
In vitro studies indicated that ibrutinib is a weak reversible inhibitor toward CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and intestinal (but not hepatic) CYP3A4 and does not display clinically relevant time-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. The dihydrodiol metabolite of ibrutinib is a weak inhibitor toward CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2D6. The dihydrodiol metabolite is at most a weak inducer of CYP450 isoenzymes *in vitro*. Although ibrutinib is a sensitive CYP3A4 substrate, it does not have a clinically relevant effect on its own exposure.

Co-administration with transport substrates/inhibitors
In vitro studies indicated that ibrutinib is not a substrate of P-gp, nor other major transporters, except OCT2. The dihydrodiol metabolite and other metabolites are P-gp substrates. Ibrutinib is an *in vitro* inhibitor of P-gp and BCRP (see section 4.5).

5.3 Preclinical safety data

The following adverse effects were seen in studies of 13-weeks duration in rats and dogs. Ibrutinib was found to induce gastrointestinal effects (soft faeces/diarrhoea and/or inflammation) and lymphoid depletion in rats and dogs with a No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 30 mg/kg/day in both species. Based on mean exposure (AUC) at the 560 mg/day clinical dose, AUC ratios were 2.6 and 21 at the NOAEL in male and female rats, and 0.4 and 1.8 at the NOAEL in male and female dogs, respectively. Lowest Observed Effect Level (LOEL) (60 mg/kg/day) margins in the dog are 3.6-fold (males) and 2.3-fold (females). In rats, moderate pancreatic acinar cell atrophy (considered adverse) was observed at doses of ≥ 100 mg/kg in male rats (AUC exposure margin of 2.6-fold) and not observed in females at doses up to 300 mg/kg/day (AUC exposure margin of 21.3-fold). Mildly decreased trabecular and cortical bone was seen in female rats administered ≥ 100 mg/kg/day (AUC exposure margin of 20.3-fold). All gastrointestinal, lymphoid and bone findings recovered following recovery periods of 6-13 weeks. Pancreatic findings partially recovered during comparable reversal periods.

Juvenile toxicity studies have not been conducted.

Carcinogenicity/genotoxicity
Carcinogenicity studies have not been conducted with ibrutinib.
Ibrutinib has no genotoxic properties when tested in bacteria, mammalian cells or in mice**.**

Reproductive toxicity
In pregnant rats, ibrutinib at a dose of 80 mg/kg/day was associated with increased post-implantation loss and increased visceral (heart and major vessels) malformations and skeletal variations with an exposure margin 14 times the AUC found in patients at a daily dose of 560 mg. At a dose of ≥ 40 mg/kg/day, ibrutinib was associated with decreased foetal weights (AUC ratio of ≥ 5.6 as compared to daily dose of 560 mg in patients). Consequently the foetal NOAEL was 10 mg/kg/day (approximately 1.3 times the AUC of ibrutinib at a dose of 560 mg daily) (see section 4.6).

Fertility
Fertility studies with ibrutinib have not been conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content
croscarmellose sodium
magnesium stearate
microcrystalline cellulose
sodium laurilsulfate

Capsule shell
gelatin
titanium dioxide (E171)

Printing ink
shellac
iron oxide black (E172)
propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottles with a child-resistant polypropylene closure.

Each carton contains one bottle of either 90 or 120 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/945/001 (90 hard capsules)
EU/1/14/945/002 (120 hard capsules)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 October 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreeed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Submission of the final study report of study MCL3001	1Q 2016
Submission of yearly updates of study 1112 results for progression and death - to be provided until maturity in the ibrutinib arm, e.g. 70%, and preferably also include PFS2, or, at least, time on next therapy.	2Q 2015

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA140 mg hard capsules
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 140 mg of ibrutinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

90 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/945/001 (90 hard capsules)
EU/1/14/945/002 (120 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

imbruvica

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg capsules
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 140 mg of ibrutinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

90 capsules
120 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/945/001 (90 hard capsules)
EU/1/14/945/002 (120 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

IMBRUVICA 140 mg hard capsules
ibrutinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What IMBRUVICA is and what it is used for
2. What you need to know before you take IMBRUVICA
3. How to take IMBRUVICA
4. Possible side effects
5. How to store IMBRUVICA
6. Contents of the pack and other information

1. What IMBRUVICA is and what it is used for

What IMBRUVICA is
IMBRUVICA is an anticancer medicine that contains the active substance ibrutinib. It belongs to a class of medicines called protein kinase inhibitors.

What IMBRUVICA is used for
It is used to treat the following blood cancers in adults:
- Mantle Cell Lymphoma (MCL), a type of cancer affecting the lymph nodes, when the disease has come back or has not responded to treatment.
- Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) a type of cancer affecting white blood cells called lymphocytes that also involves the lymph nodes. It is used when the disease has come back or has not responded to treatment or in patients with high risk CLL (patients whose cancer cells have certain DNA changes called “17p deletion” or “TP53 mutation”) for whom chemotherapy given together with an antibody is not a suitable therapy.
- Waldenström’s macroglobulinaemia, a type of cancer affecting white blood cells called lymphocytes. It is used when the disease has come back or has not responded to treatment or in patients for whom chemotherapy given together with an antibody is not a suitable therapy.

How IMBRUVICA works
In MCL and CLL, IMBRUVICA works by blocking Bruton's tyrosine kinase, a protein in the body that helps these cancer cells grow and survive. By blocking this protein, IMBRUVICA helps kill and reduce the number of cancer cells. It also slows down the worsening of the cancer.

2. What you need to know before you take IMBRUVICA

Do not take IMBRUVICA
- if you are allergic to ibrutinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are taking a herbal medicine called St. John's Wort, used for depression. If you are not sure about this, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking this medicine.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking IMBRUVICA:
- if you have ever had unusual bruising or bleeding or are on any medicines or supplements that increase your risk of bleeding (see section **"Other medicines and IMBRUVICA"**)
- if you have a history of irregular heart beat (atrial fibrillation) or severe heart failure, which makes you short of breath and may lead to swollen legs
- if you have liver or kidney problems
- if you have recently had any surgery, especially if this might affect how you absorb food or medicines from your stomach or gut
- if you are planning to have any surgery– your doctor may ask you to stop taking IMBRUVICA for a short time.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking this medicine.

Tests and check-ups before and during treatment
Tumour lysis syndrome (TLS): Unusual levels of chemicals in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells have happened during treatment of cancer and sometimes even without treatment. This may lead to changes in kidney function, abnormal heartbeat, or seizures. Your doctor or another healthcare provider may do blood tests to check for TLS.

Lymphocytosis: Laboratory tests may show an increase in white blood cells (called "lymphocytes") in your blood in the first few weeks of treatment. This is expected and may last for a few months. This does not necessarily mean that your blood cancer is getting worse. Your doctor will check your blood counts before or during the treatment and in rare cases they may need to give you another medicine. Talk to your doctor about what your test results mean.

Children and adolescents
IMBRUVICA should not be used in children and adolescents. This is because it has not been studied in these age groups.

Other medicines and IMBRUVICA
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, herbal medicines and supplements. This is because IMBRUVICA may affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way IMBRUVICA works.

IMBRUVICA may make you bleed more easily. This means you should tell your doctor if you take other medicines that increase your risk of bleeding. This includes:
- acetyl salicylic acid and non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) such as ibuprofen or naproxen
- blood thinners such as warfarin, heparin or other medicines for blood clots
- supplements that may increase your risk of bleeding such as fish oil, vitamin E or flaxseed.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking IMBRUVICA.

Also tell your doctor if you take any of the following medicines – The effects of IMBRUVICA or other medicines may be influenced if you take IMBRUVICA together with any of the following medicines:

- medicines called antibiotics to treat bacterial infections – clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin or rifampicin
- medicines for fungal infections – ketoconazole, itraconazole, fluconazole or voriconazole
- medicines for HIV infection – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir or fosamprenavir
- medicines to prevent nausea and vomiting associated with chemotherapy - aprepitant
- medicines for depression - nefazodon
- medicines called kinase inhibitors for treatment of other cancers – crizotinib or imatinib
- medicines called calcium channel blockers for high blood pressure or chest pain – diltiazem or verapamil
- medicines called statins to treat high cholesterol - rosuvastatin
- heart medicines/anti-arrhythmics – amiodarone or dronedarone
- medicines to prevent seizures or to treat epilepsy, or medicines to treat a painful condition of the face called trigeminal neuralgia – carbamazepine or phenytoin.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking IMBRUVICA.

If you are taking digoxin, a medicine used for heart problems, or methotrexate, a medicine used to treat other cancers and to reduce the activity of the immune system (e.g., for rheumatoid arthritis or psoriasis), it should be taken at least 6 hours before or after IMBRUVICA.

IMBRUVICA with food
Do not take IMBRUVICA with grapefruit or Seville oranges (bitter oranges) – this includes eating them, drinking the juice or taking a supplement that might contain them. This is because it can increase the amount of IMBRUVICA in your blood.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
Do not get pregnant while you are taking this medicine. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine.

IMBRUVICA should not be used during pregnancy. There is no information about the safety of IMBRUVICA in pregnant women.

Women of childbearing age must use a highly effective method of birth control during and up to three months after receiving IMBRUVICA, to avoid becoming pregnant while being treated with IMBRUVICA. If using hormonal contraceptives such as birth control pills or devices, a barrier method of contraception (e.g. condoms) must also be used.

- Tell your doctor immediately if you become pregnant.
- Do not breast-feed while you are taking this medicine.

Driving and using machines
You may feel tired or dizzy after taking IMBRUVICA, which may affect your ability to drive or use any tools or machines.

3. How to take IMBRUVICA

Always take this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to take

Mantle Cell Lymphoma (MCL)
The recommended dose of IMBRUVICA is four capsules (560 mg) once a day.

Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)/Waldenström's macroglobulinaemia (WM)
The recommended dose of IMBRUVICA is three capsules (420 mg) once a day.

Your doctor may adjust your dose.

Taking this medicine
- Take the capsules orally (by mouth) with a glass of water.
- Take the capsules about the same time each day.
- Swallow the capsules whole. Do not open, break or chew them.

If you take more IMBRUVICA than you should
If you take more IMBRUVICA than you should, talk to a doctor or go to a hospital straight away. Take the capsules and this leaflet with you.

If you forget to take IMBRUVICA
- If you miss a dose, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.
- If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse about when to take your next dose.

If you stop taking IMBRUVICA
Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.
The following side effects may happen with this medicine:

Stop taking IMBRUVICA and tell a doctor straight away if you notice any of the following side effects:
itchy bumpy rash, difficulty breathing, swelling of your face, lips, tongue or throat – you may be having an allergic reaction to the medicine.

Tell a doctor straight away if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- fever, chills, body aches, feeling tired, cold or flu symptoms, being short of breath – these could be signs of an infection (viral, bacterial or fungal). These could include infections of the lung, the nose, sinus or throat (upper respiratory tract infection), or urinary tract or sinus, or skin.
- nose bleeds, bruising or increased tendency of bruising or small red or purple spots caused by bleeding under the skin.

Common (may affect more than 1 in 100 people)
- severe infections throughout the body (sepsis)
- blood in your stools or urine, heavier periods, bleeding that you cannot stop from an injury, confusion, headache with slurred speech or feeling faint – these could be signs of serious internal bleeding in your stomach, gut or brain
- fast heart rate, missed heart beats, weak or uneven pulse (symptoms of atrial fibrillation)
- an increase in the number or proportion of white blood cells shown in blood tests
- low white blood cell counts with fever (febrile neutropenia)
- blurred vision

- dry mouth
- not having enough water in the body (dehydration)
- high level of "uric acid" in the blood (shown in blood tests), which may cause gout.

Uncommon (may affect more than 1 in 1,000 people)
- severely increased white blood cell count that may cause cells to clump together
- unusual levels of chemicals in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells have happened during treatment of cancer and sometimes even without treatment (tumour lysis syndrome)
- allergic reaction, sometimes severe, that may include a swollen face, lip, mouth, tongue or throat, difficulty swallowing or breathing, itchy rash (hives).

Other very common side effects
- mouth sores
- headache or feeling dizzy
- constipation
- feeling or being sick (nausea or vomiting)
- diarrhoea, your doctor may need to give you a fluid and salt replacement or another medicine
- skin rash
- painful arms or legs
- back pain or joint pain
- muscle cramps or aches
- low number of cells that help blood clot (platelets), very low number of white blood cells, low number of red blood cells (anaemia) – shown in blood tests
- swollen hands, ankles or feet.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IMBRUVICA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and bottle label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.
Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What IMBRUVICA contains
- The active substance is ibrutinib. Each hard capsule contains 140 mg of ibrutinib.
- The other ingredients are:
  - capsule content: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and sodium lauril sulfate
  - capsule shell: gelatin and titanium dioxide (E171)
  - printing ink: shellac, iron oxide black (E172), and propylene glycol.

What IMBRUVICA looks like and contents of the pack
IMBRUVICA are white hard capsules marked with "ibr 140 mg" in black ink on one side.

The capsules are provided in a plastic bottle with a child resistant polypropylene closure. Each bottle contains either 90 or 120 capsules. Each pack contains one bottle.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel. +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Lietuva
UAB „Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
Am Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6H
HR-10010 Zagreb
Tel: + 385 1 66 10 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 567

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: ++357 22 207 700

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.+48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor Nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 Bucureşti, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444.

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

付録 1

医薬品の製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに見出すことができる。医療従事者は，副作用の疑いはすべて報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 製品名

IMBRUVICA 140 mg 硬カプセル剤

2. 定性的及び定量的組成

1 硬カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有する。

全ての添加物については 6.1 項を参照すること。

3. 剤型

硬カプセル（カプセル）

白色不透明の硬カプセル，長さ 22 mm，黒字で「ibr 140 mg」の印字

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

IMBRUVICA は再発又は難治性の成人マントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療を適応とする。

IMBRUVICA は少なくとも 1 回の前治療歴を有する成人慢性リンパ性白血病（CLL）患者の治療を適応とする。また，17p 欠失又は TP53 変異を有し，免疫化学療法が適さない成人慢性リンパ性白血病（CLL）患者に対する一次治療を適応とする。

4.2 用法及び用量

本剤を用いた治療は抗がん剤療法に精通している医師の下で開始し，そのような医師の監督の下で行うこと。

用法・用量

マントル細胞リンパ腫

MCL 患者に対する推奨用量は 560 mg（4 カプセル）の 1 日 1 回投与である。

慢性リンパ性白血病

CLL 患者に対する推奨用量は 420 mg（3 カプセル）の 1 日 1 回投与である。

投与は疾患進行が確認されるまで，又は患者が許容できない毒性が確認されるまで継続すること。

用量調節

中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤と本剤との併用により，イブルチニブの曝露量が増加する（4.4 項及び 4.5 項参照）。

IMBRUVICA を中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合，用量を 140 mg （1 カプセル）の 1 日 1 回投与まで減量すること。

IMBRUVICA を強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合，用量を 140 mg（1 カプセル）の 1 日 1 回投与まで減量するか，又は最長で 7 日間まで投与を中断すること。

グレード 3 以上の非血液学的毒性，感染症又は発熱を伴うグレード 3 以上の好中球減少症，グレード 4 の血液学的毒性の悪化又は新たな発現が認められた場合は本剤の投与を中止すること。毒性症状がグレード 1 又はベースラインまで回復した後は，初回用量で IMBRUVICA の投与を再開

してもよい。毒性が再発した場合，1 日 1 回投与の用量を 1 カプセル分（1 日 140 mg）減量し，必要に応じてさらに 140 mg の減量を考慮する。2 回の用量減量後にも毒性が持続又は再発した場合は，本剤の投与を中止すること。

推奨される用量調節は以下のとおりである。

毒性の発現回数	**MCL 患者に対する回復後の用量調節**	**CLL 患者に対する回復後の用量調節**
1 回目	560 mg の 1 日 1 回投与で再開	420 mg の 1 日 1 回投与で再開
2 回目	420 mg の 1 日 1 回投与で再開	280 mg の 1 日 1 回投与で再開
3 回目	280 mg の 1 日 1 回投与で再開	140 mg の 1 日 1 回投与で再開
4 回目	本剤の投与を中止	本剤の投与を中止

飲み忘れ

スケジュールどおりに本剤を服用しなかった場合，可能な限り直ちに同日中に服用し，翌日は通常のスケジュールで服用すること。飲み忘れた分を補うためにカプセルの数を増やさないこと。

特殊集団

高齢者

高齢者（65 歳以上）における特別な用量調節は必要ない。

腎機能障害

腎機能障害患者における臨床試験は特に行われていない。本剤の臨床試験において軽度から中等度の腎機能障害をもつ患者に対する投与が行われた。軽度から中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上）における本剤の用量調節は不要である。適切な水分を維持

し，血清クレアチニン値を定期的にモニタリングすること。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満）に対しては，本剤は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。その際, 毒性の徴候について患者を注意深くモニタリングすること。重度の腎機能障害をもつ患者，又は透析を受けている患者についてのデータは得られていない（5.2 項参照）。

肝機能障害

イブルチニブは肝臓で代謝される。肝機能障害について検討した臨床試験では，イブルチニブの曝露量の増加が示されている（5.2 項参照）。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア A）に対する本剤の推奨用量は 280 mg（2 カプセル）の 1 日 1 回投与, 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア B）に対する本剤の推奨用量は 140 mg（1 カプセル）の 1 日 1 回投与である。本剤の毒性徴候について患者をモニタリングし，必要に応じて用量調節を行うこと。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア C）に対する本剤の投与は推奨されない。

重度の心疾患

重度の心血管疾患をもつ患者は本剤の臨床試験から除外された。

小児患者

18 歳以下の小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。現在入手可能なデータはない。

<u>投与方法</u>

本剤は 1 日 1 回ほぼ同じ時間に水と共に服用すること。カプセルは開けたり，潰したり，かみ砕いたりせずにそのまま水で飲み込むこと。本剤をグレープフルーツジュース又はセルビアオレンジと服用しないこと（4.5 項参照）。

4.3　禁忌

6.1 項に挙げる本剤の成分や添加物に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の投与を受けている患者に対するセント・ジョーンズ・ワート含有製剤の使用は禁忌である。

4.4　警告及び使用上の注意

出血関連事象

本剤の投与を受けた患者において，血小板減少症を伴う又は伴わない出血性イベントの発現が報告されている。軽度な出血性イベントとして挫傷，鼻出血，点状出血などが確認され，重度の出血性イベントとして消化管出血，頭蓋内出血，血尿が確認された。

ワルファリン又はその他のビタミンK拮抗薬を必要とする患者は本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験から除外された。ワルファリン又はその他のビタミンK拮抗薬と本剤を併用しないこと。魚油やビタミンE製剤などのサプリメントの摂取を避けること。他の抗凝固剤又は血小板機能を妨げる薬剤を投与する必要のある患者に対する本剤の使用は出血リスクを増加させる可能性がある。抗凝固療法を受けている患者に対する投与は慎重に行うこと。先天性の出血性素因のある患者を対象とした臨床試験は行われていない。

外科手術の種類および出血のリスクに応じて，手術前後少なくとも 3～7 日間，本剤の投与を中止すること。

白血球停滞

本剤の投与を受けた患者において白血球症が報告されている。循環リンパ球数の増加（400,000/μL を超える）がリスクの上昇に起因している可能性がある。投与の一時的な中止を考慮すること。患者を注意深くモニタリングし，必要に応じて水分補給および／または細胞切除などの支持療法を行うこと。

感染症

本剤の投与を受けた患者において感染症（敗血症，好中球減少性敗血症，細菌感染，ウイルス感染，真菌感染など）が確認されている。これらの感染症の中には入院や死亡に至る例も報告されている。致死的な感染症が発現した患者の多くが好中球減少症を伴っていた。発熱，好中球減少症，感染症について患者をモニタリングし，必要に応じて適切な抗感染療法を行うこと。

血球減少症

本剤の投与を受けた患者においてグレード 3 又はグレード 4 の血球減少症（好中球減少症，血小板減少症，貧血）が報告されている。月に 1 回，全血球数の測定を行うこと。

心房細動／粗動

本剤の投与を受けた患者，特に心疾患リスク因子，急性感染症，心房細動の既住歴を有する患者において，心房細動および心房粗動の発現が報告されている。心房細動について全ての患者を定期的にモニタリングすること。不整脈の症状が発現した患者，又は新規に呼吸困難が発症した患者については臨床検査を行い，必要な場合には心電図（ECG）検査を実施する必要がある。

抗凝固療法を必要とする心房細動の既住を有する患者に対しては，本剤の代替療法の使用を考慮すること。本剤の投与中に心房細動が発現した患者については血栓塞栓症のリスクについて十分な評価を行うこと。リスクの高い患者及び本剤の代替療法に適さない患者については，厳重に管理された抗凝固薬療法の実施を考慮すること。

腫瘍崩壊症候群

IMBRUVICA の治療による腫瘍崩壊症候群が報告されている。治療前に腫瘍量が多い患者は腫瘍崩壊症候群のリスクがある。患者の観察を十分行い，適切な予防措置を講じること。

QT 間隔に及ぼす影響

第Ⅱ相臨床試験における ECG 検査では，本剤は QTcF 間隔を軽度に短縮（平均 7.5 ms）させた。この QTcF 間隔短縮に至る機序及び QTcF 間隔短縮が安全性に及ぼす影響については明らかになっていないが，QTc 間隔のさらなる短縮リスクを有する患者（先天性 QT 短縮症候群又は同症候群の家族歴のある患者など）に対するイブルチニブの投与は，医師の臨床的判断に基づいて決定すること。

薬物相互作用

本剤と強力な又は中程度の CYP3A4 阻害剤との併用によってイブルチニブの曝露量が増加し，その結果として毒性発現のリスクが上昇する可能性がある。一方，本剤と CYP3A4 誘導剤との併用では，イブルチニブの曝露量が減少することで治療効果が減弱するおそれがある。そのため，本剤と強力な又は中程度の CYP3A4 阻害剤／誘導剤との併用は可能な限り避け，治療上の有益性が危険性を明らかに上回ると判断される場合のみ併用投与を行うこと。CYP3A4 阻害剤をやむを得ず使用する必要がある場合は，本剤の毒性徴候について患者を注意深くモニタリングすること（4.2 項及び 4.5 項参照）。CYP3A4 誘導剤をやむを得ず使用する必要がある場合は，本剤の治療効果減弱について患者を注意深くモニタリングすること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，本剤の投与期間中は有効な避妊法をとること（4.6 項参照）。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

イブルチニブは主としてチトクローム P450 3A によって代謝される。

<u>イブルチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬剤</u>

本剤と CYP3A4 に対する強力な又は中程度の阻害作用をもつ薬剤との併用はイブルチニブの曝露量を増加させる可能性があるため，避けること。

強力な CYP3A4 阻害剤

健康被験者 18 例において, 空腹時における本剤と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与によりイブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）がそれぞれ 29 倍および 24 倍増加した。絶食条件下でのシミュレーション結果から，強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンとの併用投与によってイブルチニブの AUC が 14 倍に増加する可能性が示唆されている。強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，イトラコナゾール，nefazodon，コビシスタットなど）との併用は避けること。治療上の有益性が危険性を上回ると判断され，強力な CYP3A4 阻害剤との併用がやむを得ない場合，本剤の用量を 140 mg（1 カプセル）まで減量するか，又は投与を一時的（7 日以下）に中断すること。毒性について患者を注意深くモニタリングし，必要に応じて用量調節を行うこと（4.2 項及び 4.4 項参照）。

中程度の CYP3A4 阻害剤

絶食条件下でのシミュレーション結果から, 本剤と中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム，エリスロマイシン，ボリコナゾールとの併用投与によってイブルチニブの AUC が 5ー9 倍増加する可能性が示唆されている。中程度の CYP3A4 阻害剤（ボリコナゾール，エリスロマイシン，アンプレナビル，アプレピタント，アタザナビル，シプロフロキサシン，クリゾチニブ，ダルナビル／リトナビル，ジルチアゼム，フルコナゾール，ホスアンプレナビル，イマチニブ，ベラパミル，アミオダロン，ドロネダロンなど）との併用は避けること。やむを得ず中程度の CYP3A4 阻害剤を使用する必要がある場合，阻害剤の投与中は本剤の用量を 140 mg（1 カプセル）まで減量すること。毒性について患者を注意深くモニタリングし，必要に応じて用量調節を行うこと（4.2 項及び 4.4 項参照）。

弱い CYP3A4 阻害剤

臨床的に意義のある絶食条件下でのシミュレーション結果から，本剤と弱い CYP3A4 阻害剤であるアジスロマイシン, フルボキサミンとの併用投与によってイブルチニブの AUC が 2 倍未満増加する可能性が示唆されている。弱い CYP3A4 阻害剤との併用時には用量調節の必要はない。毒性

について患者を注意深くモニタリングし，必要に応じて用量調節を行うこと。

健康被験者 8 例において，本剤と CYP3A4 阻害剤を含むグレープフルーツジュースとの併用投与によってイブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）がそれぞれ約 4 倍及び 2 倍増加した。グレープフルーツ及びセビリアオレンジは中程度の CYP3A4 阻害作用を有するため，本剤の投与期間中はそれらの摂取を避けること（4.2 項参照）。

<u>イブルチニブの血漿中濃度を低下させる可能性のある薬剤</u>

本剤と CYP3A4 誘導剤との併用投与により, イブルチニブの血漿中濃度が低下する可能性がある。

健康被験者 18 例において, 空腹時における本剤と強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与により，イブルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）がそれぞれ 92%及び 90%減少した。強力な又は中程度の CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン，リファンピシン，フェニトインなど）との併用は避けること。本剤の治療効果が減弱する可能性があるため，本剤の投与期間中におけるセント・ジョーンズ・ワート含有製剤の使用は禁忌である。CYP3A4 誘導作用の弱い代替薬を考慮すること。治療上の有益性が危険性を上回ると判断され，強力な又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用がやむを得ない場合，治療効果の減弱について患者を注意深くモニタリングすること（第 4.3 項及び 4.4 項参照）。本剤と弱い CYP3A4 誘導剤との併用は可能であるが，治療効果が減弱する可能性について患者をモニタリングする必要がある。

イブルチニブの溶解度は pH に依存するため，理論上，胃内 pH を上昇させる薬剤（プロトンポンプ阻害剤など）によってイブルチニブの曝露量が減少するリスクがある。この薬物相互作用に関する in vivo 試験は行われていない。

<u>イブルチニブによって血漿中濃度が変化する可能性のある薬剤</u>

イブルチニブは in vitro で P-gp 及び乳癌耐性たん白質（BCRP）を阻害することが示されている。この相互作用に関する入手可能な臨床データが存在しないことから，投与後のイブルチニブが小

腸の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性は否定できない。消化管において相互作用が起こる可能性を最小限にするため，ジゴキシン又はメトトレキサートなどの治療域の狭い P-gp 又は BCRP 基質の経口投与は本剤投与の少なくとも 6 時間前又は後に行うこと。また，イブルチニブは肝臓の BCRP を阻害し，ロスバスタチンなどの BCRP を介して肝臓から排出される薬剤の曝露量を増加させる可能性がある。

In vitro データに基づくと，イブルチニブは小腸の CYP3A4 に対して弱く可逆的な阻害作用を示すため，小腸の CYP3A により代謝されやすい CYP3A4 基質の曝露量を増加させる可能性がある。この相互作用に関する入手可能な臨床データは存在しない。治療域の狭い CYP3A4 基質（ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，フェンタニル，シクロスポリン，シロリムス，タクロリムスなど）をイブルチニブと併用経口投与する場合は，注意が必要である。

In vitro データに基づくと，イブルチニブは CYP2B6 に対して弱い誘導作用を示すため，構成的アンドロスタン受容体（CAR）を介した調節を受ける他の酵素及びトランスポーター（CYP2C9, CYP2C19，UGT1A1，MRP2 など）の発現にも影響する可能性がある。臨床上の重要性は不明であるが，イブルチニブと併用投与した場合，CYP2B6 基質（エファビレンツ，ブプロピオンなど）及び同じ調節を受ける酵素の基質の曝露量が減少する可能性がある。

4.6 妊婦および授乳婦への投与

妊娠可能な女性/女性における避妊

動物実験の結果，本剤は妊婦に投与された場合，胎児に害を及ぼすおそれがあることが示されている。本剤の投与期間中及び治療終了後 3 カ月間は妊娠を避けること。そのため，妊娠可能な女性は，本剤の投与期間中及び治療終了後 3 カ月間は有効な避妊法を用いること。イブルチニブがホルモン避妊薬の効果を減弱させるかどうかについては現在のところ明らかになっていないため，ホルモン避妊薬を使用する場合はバリア法を追加すること。

妊娠

妊娠中は本剤の使用を避けること。本剤を妊婦に使用した臨床データは存在しない。動物実験では，生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。

授乳

イブルチニブ又はその代謝物がヒト乳汁に移行するかどうかは知られていない。本剤が新生児/乳児に対して影響を与えるリスクは排除できない。本剤の投与中は授乳を中止すること。

受胎能

本剤の男性及び女性の受胎能における影響についての試験は実施していない（5.3 項参照）。

4.7 運転および機械操作能力に対する影響

本剤の投与中に疲労，浮動性めまい，無力症が報告されている。患者が車を運転したり機械を操作したりする能力を評価する場合に考慮すること。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルのまとめ

本剤の安全性プロファイルは第Ⅱ相試験 2 試験及び無作為化第Ⅲ相試験 1 試験において本剤の投与を受けた被験者 357 例から得られた併合データに基づいている。MCL 患者に対しては本剤 560 mg を 1 日 1 回，CLL 患者に対しては本剤 420 mg を 1 日 1 回投与した。投与は疾患進行が確認されるまで，又は許容できない毒性が確認されるまで継続した。最も頻繁に確認された副作用（発現率 20%以上）は下痢，筋骨格痛，上気道感染，挫傷，発疹，悪心，発熱，好中球減少症，便秘であった。多く認められた（発現率 5%以上）グレード 3 又は 4 の副作用は，貧血，好中球減少症，肺炎，血小板減少症であった。

副作用の概要表

MCL 患者及び CLL 患者において本剤による治療下で発現した副作用を下表に器官別大分類と頻度別にまとめた。頻度を分類する用語として，きわめて高頻度（very common, 1/10 以上），高頻度（common, 1/100 以上 1/10 未満），低頻度（uncommon, 1/1,000 以上 1/100 未満）を用いた。各頻度群で，望ましくない作用は重篤度の高い方から順に示した。

表 1　　イブルチニブの投与を受けた MCL 及び CLL 患者（N = 357）において治療下で発現した副作用（ADR）

器官別大分類	頻度 （全てのグレード）	副作用
感染症および寄生虫症	きわめて高頻度	肺炎* 上気道感染 副鼻腔炎*
	高頻度	敗血症* 尿路感染 皮膚感染*
血液およびリンパ系障害	きわめて高頻度	好中球減少症 血小板減少症 貧血
	高頻度	発熱性好中球減少症 白血球増加症 リンパ球増加症
	低頻度	白血球停滞
代謝および栄養障害	高頻度	脱水 高尿酸血症
	低頻度	腫瘍崩壊症候群
神経系障害	きわめて高頻度	浮動性めまい 頭痛
眼障害	高頻度	霧視
心臓障害	高頻度	心房細動

器官別大分類	頻度 （全てのグレード）	副作用
血管障害	きわめて高頻度	出血* 挫傷* 点状出血
	高頻度	硬膜下血腫 鼻出血
胃腸障害	きわめて高頻度	下痢 嘔吐 口内炎*
胃腸障害	きわめて高頻度	悪心 便秘
	高頻度	口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	きわめて高頻度	発疹*
筋骨格系および結合組織障害	きわめて高頻度	関節痛 筋骨格痛*
一般・全身障害および投与部位の状態	きわめて高頻度	発熱 末梢性浮腫

* 複数の副作用名を含む。

副作用*による投与中止及び用量減量*

本剤の投与を受けた CLL 及び MCL 患者 357 例のうち 6%が主に副作用のため投与を中止した。投与中止に至った副作用は感染症，硬膜下血腫などであった。およそ 8%の被験者で用量減量に至る副作用が発現した。

高齢者

本剤の投与を受けた 357 例の被験者のうち 60%が 65 歳超であった。高齢者においてより高頻度で発現した副作用は肺炎，貧血，浮動性めまい，心房細動，尿路感染，便秘であった。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後における副作用の疑いの報告は重要である。これにより，医薬品のリスク／ベネフィットのバランスの継続的な監視が可能となる。医療従事者は，付録 5 に示した国内の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは限られている。12.5 mg/kg/日（1,400 mg）までの用量で投与を行った第 I 相試験において，最大耐用量に達しなかった。本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。推奨用量を超えて服用した患者については注意深いモニタリングを行い，適切な支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：抗悪性腫瘍薬，プロテインキナーゼ阻害剤，ATC コード：L01XE27

作用機序

イブルチニブは，強力なブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の低分子阻害剤である。BTK 活性部位においてシステイン残基（Cys-481）との共有結合を形成することで，BTK 酵素活性を持続的に阻害する。Tec キナーゼファミリーに属する BTK は B 細胞抗原受容体（BCR）及びサイトカイン受容体経路における重要なシグナル伝達分子である。BCR 経路は MCL，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL），濾胞性リンパ腫，CLL などの B 細胞性腫瘍の発生機序に関与している。BTK は B 細胞表面の受容体を介してシグナルを伝達することによって，B 細胞の遊走，走化性，接着に必要な経路を活性化する。非臨床試験において，イブルチニブは悪性 B 細胞の増殖，in vivo での生存，in vitro での細胞移動および基質接着を阻害することが示されている。

リンパ球増加症

本剤の投与を受けた CLL 患者の約 4 分の 3 で，治療開始後に可逆的なリンパ球数の増加（ベースラインから 50%以上の増加，及びリンパ球の絶対数が 5,000/μL を超える）が確認されている。このリンパ球数増加は多くの場合リンパ節腫大の減少を伴うものであった。また，本剤の投与を受けた再発又は難治性の MCL 患者の約 3 分の 1 においても同様の影響が認められた。このリンパ球増加症は本剤の薬力学的作用であり，その他の臨床所見が認められなかった場合に疾患進行と見なさないこと。いずれの疾患においても，一般的にリンパ球増加症は本剤の投与開始から数週間の間（中央値 1.1 週間）に発現し，MCL 患者では 8.0 週間（中央値）以内，CLL 患者では 18.7 週間（中央値）以内に消失した。一部の患者で，体内を循環するリンパ球数の大幅な増加（400,000/μL を超える）が確認されている。

臨床的有効性及び安全性

マントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の MCL 患者 111 例を対象とした非盲検，多施設共同，単群第Ⅱ相臨床試験（PCYC-1104-CA 試験）において，本剤の安全性及び有効性が評価された。年齢の中央値は 68 歳（範囲：40ー84 歳）で男性が 77%を占め，92%が白人であった。ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）performance status が 3 以上の患者はこの試験から除外された。診断されてからの期間の中央値は 42 カ月であり，前治療回数の中央値は 3 回（範囲：1ー5 回）で，35%が高用量化学療法，43%がボルテゾミブ，24%がレナリドミド，11%が自家幹細胞移植又は同種幹細胞移植による前治療を受けていた。ベースライン時に患者の 39%が巨大腫瘤病変（5 cm 以上）を有し，49%が簡易化したマントル細胞リンパ腫国際予後指標（MIPI）での高リスクスコアを有していた。また，スクリーニング時に 72%が進行期（節外病変及び／又は骨髄病変を有する）であった。

本剤 560 mg を 1 日 1 回経口投与し，投与は疾患進行または許容できない毒性が確認されるまで継続した。腫瘍反応は非ホジキンリンパ腫（NHL）の改訂された International Working Group（IWG）診断基準に従って評価した。主要評価項目は医師評価による全奏効率（ORR）とした。本剤に対する抗腫瘍効果を表 2 に示す。

表 2:　　再発又は難治性の MCL 患者における全奏効率（ORR）および奏効期間（DOR）（PCYC-1104-CA 試験）

	合計 **N = 111**
ORR (%)	67.6
95% CI (%)	(58.0, 76.1)
CR (%)	20.7
PR (%)	46.8
DOR (CR+PR)中央値（月）	17.5 (15.8, NR)
初回奏効までの期間中央値，月（範囲）	1.9 (1.4-13.7)
CR までの期間中央値，月（範囲）	5.5 (1.7-11.5)

CI = 信頼区間，CR = 完全奏効，

PR = 部分奏効，NR = 不変

独立審査委員会（IRC：Independent Review Committee）による有効性データの更なる評価を行った。その結果，ORR は 69%，うち完全奏効（CR）21%，部分奏効（PR）48%であるとされた。IRC による DOR の推定中央値は 19.6 カ月であった。

本剤の全奏効率はボルテゾミブ及びレナリドミドなどによる前治療，潜在的リスク／予後因子，巨大病変，性別又は年齢による影響を受けなかった。

慢性リンパ性白血病

CLL 患者における本剤の安全性及び有効性は非対照試験 1 試験及び無作為化対照試験 1 試験において評価された。再発又は難治性の CLL 患者 51 例を含む非盲検，多施設共同試験（PCYC-1102-CA 試験）において本剤 420 mg を 1 日 1 回経口投与し，投与は疾患進行または許容できない毒性が確認されるまで継続した。年齢の中央値は 68 歳（範囲：37ー82 歳）で，診断されてからの期間中央値は 80 カ月であった。前治療回数の中央値は 4 回（範囲：1ー12 回）で，92.2%が核酸アナログ製剤，98.0%がリツキシマブ，86.3%がアルキル化剤，39.2%がベンダムスチン，19.6%がオファツムマブによる前治療を受けていた。ベースライン時に患者の 39.2%が Rai 分類のステージ IV で，

45.1%が巨大病変（5 cm 以上）を有し，35.3%が 17p 欠損を，31.4%が 11q 欠損を有していた。

ORR は，CLL の 2008 年 International Workshop 診断基準（IWCLL）に従って，治験責任医師及び IRC によって評価された。追跡期間中央値 16.4 カ月において，再発又は難治性の CLL 患者 51 例における IRC 評価による ORR は 64.7%（95% CI: 50.1%, 77.6%）で，全て PR であった。リンパ球増加症を伴う PR を含んだ ORR は 70.6%であった。初回奏効までの期間中央値は 1.9 カ月であった。DOR の範囲は 3.9ー24.2+カ月であり，DOR 中央値には到達していなかった。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした無作為化，多施設共同，非盲検第 III 相試験において本剤とオファツムマブを比較した（PCYC-1112-CA 試験）。患者（n=391）を本剤 420 mg の 1 日 1 回経口投与を疾患進行または許容できない毒性が確認されるまで継続する群と，オファツムマブを 12 回（300/2,000 mg）まで投与する群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けた。オファツムマブ群に割り付けられた被験者の 57 例で疾患進行後に，本剤を投与する群にクロスオーバーされた。年齢の中央値は 67 歳（範囲：30ー88 歳）で男性が 68%を占め，90%が白人であった。すべての患者でベースラインでの ECOG performance status が 0 または 1 であった。診断されてからの期間中央値は 91 カ月であり，前治療回数の中央値は 2 回（範囲：1ー13 回）であった。ベースライン時に患者の 58%が 5 cm 以上の腫瘍を少なくとも 1 つ有していた。患者の 32%が 17p 欠損を，31%が 11q 欠損を有していた。

IRC による IWCLL 基準に従った無増悪生存期間（PFS）の評価からは，本剤投与群で死亡又は増悪リスクが統計学的に有意に 78%減少したことが示された。全生存期間（OS）についての解析では，本剤投与群の被験者における死亡リスクが統計学的に有意に 57%減少したことが確認された。PCYC-1112-CA 試験において示された有効性の結果を表 3 に示す。

表 3:　　慢性リンパ性白血病患者において示された有効性の結果（PCYC-1112-CA 試験）

評価項目	**IMBRUVICA** **N = 195**	**オファツムマブ** **N = 196**
無増悪生存期間の中央値	到達せず	8.1 カ月
	HR = 0.215 [95% CI: 0.146; 0.317]	

評価項目	IMBRUVICA N = 195	オファツムマブ N = 196
全生存期間 [a]	HR = 0.434 [95% CI: 0.238; 0.789][b] HR = 0.387 [95% CI: 0.216 0.695][c]	
全奏効率 [d, e] (%)	42.6	4.1
リンパ球増加症を伴う PR を含む全奏効率 [d] (%)	62.6	4.1

[a] いずれの群も OS 中央値に到達しなかった。OS について $p < 0.005$。

[b] オファツムマブ投与群に割り付けられた被験者については，妥当な場合，本剤投与を開始した時点でデータ打ち切りとした。

[c] 感度分析では，オファツムマブ投与群からクロスオーバーされた被験者について，本剤投与の第 1 日目をデータ打ち切り日としなかった。

[d] IRC による評価。奏効を確定するため CT スキャンを繰り返した。

[e] 全て PR，ORR について $p < 0.0001$。

有効性は，事前に設定された層別化因子である 17p 欠損の有無を含む，評価された全てのサブグループにおいて同等であった（表 4）。

表 4:　　無増悪生存期間のサブグループ解析（PCYC-1112-CA 試験）

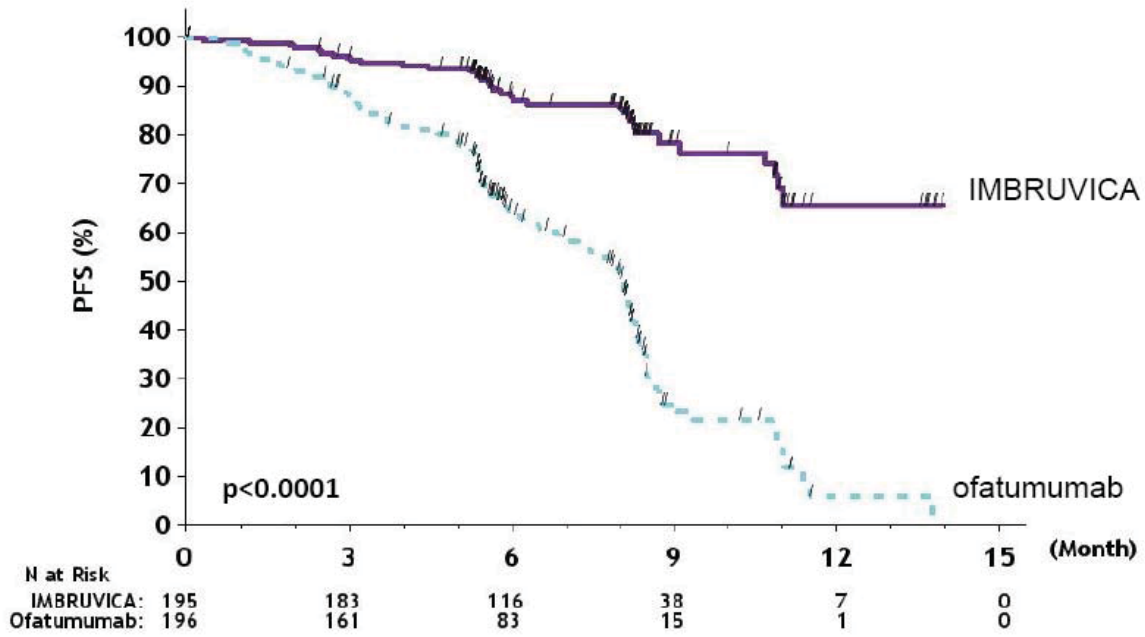
	N	ハザード比	95% CI
全被験者	391	0.210	(0.143, 0.308)
17P 欠損			
あり	127	0.247	(0.136, 0.450)
なし	264	0.194	(0.117, 0.323)
プリンアナログ耐性			
あり	175	0.178	(0.100, 0.320)
なし	216	0.242	(0.145, 0.404)
年齢			
65 歳未満	152	0.166	(0.088, 0.315)
65 歳以上	239	0.243	(0.149, 0.395)

前治療数			
3 回未満	198	0.189	(0.100, 0.358)
3 回以上	193	0.212	(0.130, 0.344)
巨大病変			
5 cm 未満	163	0.237	(0.127, 0.442)
5 cm 以上	225	0.191	(0.117, 0.311)

非層別化解析に基づくハザード比

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

図 1：PCYC-1112- CA 試験における無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）の Kaplan-Meier 曲線



小児患者

欧州医薬品庁は，全ての小児患者集団サブセットにおいて本剤を MCL 及び CLL 治療に用いた試験結果の提出義務を免除している（小児への使用については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

イブルチニブは経口投与後に急速に吸収され，T_{max} 中央値は 1ー2 時間である。空腹時の絶対的バイオアベイラビリティ（n = 8）は 2.9%（90% CI = 2.1ー3.9）で，食事と共に投与した場合は 2 倍に増加した。異なる B 細胞腫瘍の患者において，イブルチニブの薬物動態に有意な差は認められなかった。曝露量は 840 mg まで用量の増加に伴って増加した。定常状態における AUC（平均値 ± 標準偏差）は 560 mg 投与を受けた患者で 953 ± 705 ng h/mL であった。本剤の空腹時投与では，高脂肪の朝食 30 分前，30 分後（食後），2 時間後投与と比べてイブルチニブの曝露量（AUC_{last}）が約 60%になった。

分布

In vitro におけるイブルチニブのヒト血漿蛋白への可逆的な結合は，50ー1000 ng/mL の範囲で濃度によらず 97.3%であった。定常状態における見かけの分布容積（$V_{d,ss}$ /F）は，およそ 10,000 L であった。

代謝

イブルチニブは主に CYP3A4 によって代謝され, BTK への阻害作用がイブルチニブに比べて約 15 倍低いジヒドロジオール代謝物が生成される。CYP2D6 の代謝への関与は僅かであると考えられる。

よって，異なる CYP2D6 遺伝子型をもつ患者に対する特別な注意は必要ない。

排泄

イブルチニブの見かけのクリアランス（CL/F）はおよそ 1000 L/h であり，半減期は 4ー13 時間である。^{14}C 標識イブルチニブを健康被験者に対して単回経口投与したところ，投与された放射能は約 90%が 168 時間以内に回収され，そのほとんど（80%）が糞便中に，10%未満が尿中に排泄された。投与量の 1%が未変化体として糞便中に排泄され，尿中には排泄されなかった。

特殊集団

高齢者

母集団薬物動態解析により，年齢はイブルチニブの全身クリアランスに有意な影響を及ぼさないことが示された。

小児患者

18 歳以下の患者における本剤の薬物動態試験は実施していない。

性別

母集団薬物動態解析により，性別はイブルチニブの全身クリアランスに有意な影響を及ぼさないことが示された。

人種

イブルチニブの薬物動態の，人種間における差について評価するための十分なデータがない。

体重

母集団薬物動態解析により，体重（範囲：41ー146 kg，平均[SD]：83 [19] kg）はイブルチニブのクリアランスに対してほとんど影響を及ぼさないことが示された。

腎機能障害

イブルチニブはほとんど腎臓から排泄されず，尿中に排泄される代謝物は投与量の 10%未満である。腎機能障害を有する被験者を特に対象とした試験はこれまで行われていない。重度の腎機能障害を有する患者，又は透析を受けている患者についてのデータは得られていない（4.2 項参照）。

肝機能障害

イブルチニブは肝臓で代謝される。非癌患者を対象とした，肝機能障害について検討した臨床試験では，本剤 140 mg が空腹時に単回投与された。肝機能障害の影響は個々の患者により大きなバラツキがあるが，軽度（n = 6，Child-Pugh 分類 A），中等度（n = 10，Child-Pugh 分類 B）及び高度（n = 8，Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者において，イブルチニブの曝露量（AUC_{last}）がそれぞれ平均 2.7，8.2 及び 9.8 倍増加した。イブルチニブの遊離分画についても肝機能障害の重症度に伴った増加が認められ，マッチさせた健常対照者の血漿中では 3.3%であったのに対し，軽度の肝機能障害患者では 3.0%，中等度の肝機能障害患者では 3.8%，重度の肝機能障害患者では 4.8%であった。すなわち、未結合体のイブルチニブへの曝露（$AUC_{unbound, last}$）は軽度の肝機能障害患者で 4.1 倍，中等度の肝機能障害患者で 9.8 倍，重度の肝機能障害患者で 13 倍の増加が推定される（4.2 項参照）。

CYP 基質との併用投与

In vitro 試験では，イブルチニブは CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，小腸の（肝臓ではない）CYP3A4 に対して弱く可逆的な阻害作用を示すこと，並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 に対して臨床上重要な時間依存的阻害作用を示さないことが示唆された。イブルチニブのジヒドロジオール代謝物は CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 に対して弱い阻害作用を示す。また，ジヒドロジオール代謝物は，in vitro で CYP450 アイソザイムに対してごく弱い誘導作用を示す。イブルチニブは影響を受けやすい CYP3A4 基質であるが，イブルチニブ自体の曝露量に対して臨床上重要な影響は及ぼさない。

トランスポーターの基質／阻害剤との併用投与

In vitro 試験において，イブルチニブは P-gp の基質ではなく，OCT2 を除く他の主要なトランスポーターの基質でもないことが示された。ジヒドロジオール代謝物及び他の代謝物は P-gp の基質であることが示された。イブルチニブは in vitro で P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示す（4.5 項参照）。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びイヌを用いた 13 週間の試験において，イブルチニブによる消化管への影響（軟便／下痢及び／又は炎症）及びリンパ球枯渇が確認され，無毒性量（NOAEL）はいずれの動物種においても 30 mg/kg/日であった。臨床用量 560 mg/日での曝露量（AUC）平均値に基づいた，無毒性量との AUC 比は，雄ラットで 2.6，雌ラットで 21，雄イヌで 0.4，雌イヌで 1.8 であった。イヌにおける最小作用量（LOEL）（60 mg/kg/日）との安全域は，3.6 倍（雄）及び 2.3 倍（雌）であった。雄ラットにおいて 100 mg/kg 以上の用量（AUC 曝露量と比較して 2.6 倍）で中等度の膵臓の腺房萎縮（副作用と疑われる）が認められたが，雌ラットでは 300 mg/kg/日（AUC 曝露量と比較して 21.3 倍）の用量まで確認されなかった。100 mg/kg/日を超える用量（AUC 曝露量と比較して 20.3 倍）を投与された雌ラットにおいて，骨梁及び骨皮質の軽度な減少が認められた。消化管，リンパ球，骨に関する症状は全て，6ー13 週間の回復期間の後に回復した。膵臓の腺房に関する症状は，同様の回復期間の間に部分的に回復した。

幼若動物における毒性試験は実施していない。

発癌性/遺伝毒性

イブルチニブのがん原性試験は実施していない。

イブルチニブは，細菌，哺乳類細胞，マウスを用いた試験において遺伝毒性を示さなかった。

生殖発生毒性

妊娠ラットにおいて，イブルチニブは 80 mg/kg/日での投与において着床後死亡率，内臓奇形（心臓および主要血管），骨格異常の増加と関連していた。この用量は 560 mg の 1 日 1 回投与を受けている患者のおよそ 14 倍の曝露量に相当する。イブルチニブの 40 mg/kg/日以上の用量での投与は胎児体重の減少に関連していた（560 mg の 1 日 1 回投与を受けている患者に対する AUC 比 5.6 以上）。その結果，胎児の NOAEL は 10 mg/kg/日であった（イブルチニブ 1 日 1 回 560 mg 投与の約 1.3 倍の AUC）（4.6 項参照）。

受胎能

イブルチニブの受胎能試験は実施していない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物リスト

カプセル内容物

クロスカルメロースナトリウム

ステアリン酸マグネシウム

結晶セルロース

ラウリル硫酸ナトリウム

カプセル皮剤

ゼラチン

酸化チタン（E171）

印字インク

セラック

四三酸化鉄（E172）

プロピレングリコール

6.2 配合禁忌

該当なし.

6.3 使用期限

2 年

6.4 保存に関する特別な注意

本医薬品では特別な保存条件を必要としない。

6.5 包装容器の性状

チャイルドレジスタントのポリプロピレンの蓋付きの HDPE ボトル

各カートンには 90 又は 120 個の硬カプセル入りのボトルを 1 つ含む。

すべての容器サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品や廃棄物は各自治体の定めに則り廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

8. 製造販売承認番号

EU/1/14/945/001（硬カプセル 90 個）

EU/1/14/945/002（硬カプセル 120 個）

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日：2014 年 10 月 21 日

10. 本文改訂日

本薬品に関する詳細な情報は以下の欧州医薬品庁のウェブサイトから閲覧可能である。
http://www.ema.europa.eu.

付録 2

A. ロット出荷に責任を有する製造者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷に責任を有する製造者

ロット出荷に責任を有する製造者の名称及び住所

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

医薬品処方箋の対象となる医薬品（付録 1　医薬品の製品概要の 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

販売承認所有者（MAH）は，本医薬品の最初の定期的安全性最新報告（PSUR）を，承認後 6 カ月間以内に提出するものとする。それ以降は，販売承認所有者は， Directive 2001/83/EC の Article 107c (7) に従い作成され, European medicine のウェブサイトで公表されている Union reference dates のリスト（EURD リスト）に提示されている要件にしたがって，本医薬品の定期的安全性最新報告を提出するものとする。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件

- リスクマネジメント計画（RMP）

MAH は，販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に記載の承認された RMP 及びその後に承認された改訂版に詳述されている，必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

RMP の改訂版は以下のとおりに提出すること。

- 欧州医薬品庁の要請時

- リスクマネジメントシステムが変更された時，とりわけ入手した新たな情報によってベネフィット/リスクプロファイルに重大な影響を及ぼす可能性がある時並びに重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には，時期を問わず提出する。

PSUR と改訂版の RMP の提出日が一致する場合には，これらを同時に提出することができる。

- 承認後に実施が必要な義務事項

MAH は規定された期間内に以下の事項を完遂するものとする。

実施事項	**期限**
MCL3001 試験の最終試験報告書の提出	2016 年の第 1 四半期
1112 試験の進行及び死亡に関する年 1 回の更新結果の提出（イブルチニブ群で例えば 70%達成するまで提出する。PFS2，又は少なくとも次の療法開始時点を含めることも望ましい。）	2015 年の第 2 四半期

付録 3

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外装の記載事項

箱

1. 医薬品の名称

IMBRUVICA140 mg 硬カプセル

ibrutinib

2. 有効成分の表記

各硬カプセルには ibrutinib 140 mg を含む

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

硬カプセル 90 個

硬カプセル 120 個

5. 投与方法及び投与経路

経口で投与

使用前に添付文書を参照すること

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/945/001（硬カプセル 90 個）

EU/1/14/945/002（硬カプセル 120 個）

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

imbruvica

直接包装の記載事項

ボトルラベル

1. 医薬品の名称

IMBRUVICA140 mg カプセル

ibrutinib

2. 有効成分の表記

各硬カプセルには ibrutinib 140 mg を含む

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

カプセル 90 個

カプセル 120 個

5. 投与方法及び投与経路

経口で投与

使用前に添付文書を参照すること

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/945/001（硬カプセル 90 個）

EU/1/14/945/002（硬カプセル 120 個）

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

IMBRUVICA 140 mg 硬カプセル剤

イブルチニブ

▼この薬は追加モニタリングの対象です。追加モニタリングにより，新しい安全性情報を迅速に特定することができます。いかなる副作用も報告していただくと役立てることができます。副作用の報告方法は，第 4 章の最後の部分をご覧ください。

本文書はあなたにとって重要な情報を含んでいるので，この薬を使用する前にこのリーフレット全体を熟読してください。

- このリーフレットは保管してください。再読の必要があるかもしれません。
- 不明な点は，担当の医師，薬剤師，または看護師に尋ねて下さい。
- この薬はあなたに処方された薬です。他の人には渡さないでください。他の人の病気の徴候がたとえあなたと同じ病気の徴候であっても，他の人には害となるかもしれません。
- もし副作用が発現した場合は，担当の医師，薬剤師，または看護師に伝えてください。このような副作用にはこのリーフレットには記載されていない，起こりうるすべての副作用も含まれます。第 4 章をご覧ください。

このリーフレットに含まれるもの

1. IMBRUVICA の説明および使用目的
2. IMBRUVICA の服用前に知っておくべきこと
3. IMBRUVICA の服用方法

4. 起こりうる副作用

5. IMBRUVICA の保存方法

6. 包装の内容およびその他の情報

1. IMBRUVICA の説明および使用目的

IMBRUVICA の説明

IMBRUVICA は，イブルチニブを有効成分として含んでいる抗がん剤です。この薬はプロテインキナーゼ阻害剤と呼ばれる薬の種類に属します。

IMBRUVICA の使用目的

IMBRUVICA は以下の血液がんを有する成人の治療に用いられます。

- リンパ節を侵す種類のがんである，マントル細胞リンパ腫（MCL）が再発した患者さん，または治療の効果がみられなかった患者さん
- リンパ球と呼ばれる白血球およびリンパ節を侵す種類のがんである，慢性リンパ性白血病（CLL）が再発した患者さん，治療の効果がみられなかった患者さん，または抗体と合わせて使用する化学療法が適さない高リスク CLL（17p 欠損または TP53 変異と呼ばれる，特定の DNA が変化したがん細胞を有する患者）の患者さん

IMBRUVICA の働き

MCL および CLL の治療では，IMBRUVICA が体の中にあるブルトン型チロシンキナーゼという，がん細胞の増殖と生存に必要なたん白質の働きを妨げることで作用します。
IMBRUVICA はこのたん白質の働きを妨げることによってがん細胞を死滅させ，減少させます。IMBRUVICA にはがんの悪化を遅らせる働きもあります。

2. IMBRUVICA の服用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合は IMBRUVICA を使用しないでください

- イブルチニブあるいは IMBRUVICA の他の成分（第 6 章に記載）のいずれかにアレルギーがある場合
- うつ病の治療のためにセント・ジョーンズ・ワートと呼ばれる薬草を使用している場合

  使用しているかどうか定かではない場合は，この薬を使用する前に担当の医師，薬剤師，または看護師に相談してください。

IMBRUVICA 投与に関する特別な注意

以下に該当する場合は，IMBRUVICA を使用する前に担当の医師，薬剤師，または看護師にお知らせください。

- ひどいあざや出血の経験がある場合や，出血の危険性を高める医薬品またはサプリメントを使用している場合（「**他の薬の使用**」欄を参照）
- 不整脈（心房細動）または重度の心不全の病歴がある場合。このような病歴がある場合，息切れを起こしたり，足のむくみを引き起こすことがあります
- 肝臓障害または腎臓障害がある場合
- 最近手術を受けた場合，特に胃または腸からの食べ物や薬の吸収のされ方に影響をあたえる可能性がある手術を受けた場合
- 手術を受ける予定がある場合，担当医は，少しの間 IMBRUVICA の使用をやめるようにお願いすることがあります。

上記のいずれかにあてはまる場合（判断がつかない場合）は，この薬を使用する前に担当の医師，薬剤師，または看護師にお知らせください。

治療の開始前および治療中に行われる検査や検診

腫瘍崩壊症候群（TLS）：癌細胞の急速な崩壊に起因する異常なレベルの血液生化学検査値が癌の治療中及びときに非治療中にみられます。これにより腎機能の変化，心拍異常または発作がみとめられるかもしれません。この事象を確認するためにあなたの担当医又はその他の医療従事者が血液検査をする場合があります。

リンパ球増加症：治療を開始してから数週間後に，臨床検査で血液の中にある白血球（リンパ球と呼ばれます）の上昇がみられるかもしれません。これは予想されていることであり，数カ月間続くことがあります。白血球の上昇は，必ずしも血液がんの悪化を意味するわけではありません。担当医が治療開始前と治療中に血球数を検査し，まれに他の薬の使用が必要となる場合があります。検査結果が何を意味するかについては担当医にお尋ねください。

小児あるいは青少年の患者

小児あるいは青少年の患者を対象とした試験は行われていないため，これらの患者に IMBRUVICA を使用することはできません。

他の薬の使用

他の薬を使用している場合，または他の薬を最近使用した場合や使用する予定がある場合は，担当の医師または薬剤師に伝えてください。処方箋なしで手に入れた薬，薬草，サプリメントについてもお知らせください。IMBRUVICA が他の薬の働きに影響を及ぼすことがあります。同様に，他の薬が IMBRUVICA の働きに影響を及ぼすかもしれません。

IMBRUVICA を使用することで出血しやすくなるかもしれません。以下のような，出血の危険性を高める可能性がある他の薬を使用している場合は，担当医にお知らせください。

- アセチルサリチル酸，ならびにイブプロフェンまたはナプロキセンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）
- ワルファリンまたはヘパリンなどの抗凝血剤，またはその他の血栓の薬

- 魚油，ビタミン E，または亜麻仁などの出血の危険性を高める可能性のあるサプリメント

上記のいずれかにあてはまる場合（判断がつかない場合）は，IMBRUVICA を使用する前に担当の医師，薬剤師，または看護師にお知らせください。

以下のいずれかの薬を使用している場合も担当医に伝えてください。以下の薬を IMBRUVICA とともに服用することで IMBRUVICA やその他の薬剤の効果に影響を及ぼす可能性があります。

- 細菌感染を治療する抗生物質と呼ばれる薬（クラリスロマイシン，テリスロマイシン，シプロフロキサシン，エリスロマイシン，リファンピシン）
- 真菌感染の薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，ボリコナゾール）
- HIV 感染の薬（リトナビル，コビシスタット，インジナビル，ネルフィナビル，サキナビル，アンプレナビル，アタザナビル，ダルナビル／リトナビル，ホスアンプレナビル）
- 化学療法による悪心や嘔吐を予防する薬（アプレピタント）
- うつ病の薬（nefazodon）
- 他のがんを治療するキナーゼ阻害剤と呼ばれる薬（クリゾチニブ，イマチニブ）
- 高血圧または胸痛を治療するカルシウムチャネル遮断薬と呼ばれる薬（ジルチアゼム，ベラパミル）
- 高コレステロールを治療するスタチンと呼ばれる薬（ロスバスタチン）
- 心臓の薬／不整脈の薬（アミオダロン，dronedarone）
- 痙攣発作を予防する薬，てんかんを治療する薬，または三叉神経痛と呼ばれる，顔に痛みを生じる病態を治療する薬（カルバマゼピン，フェニトイン）

上記のいずれかにあてはまる場合（判断がつかない場合）は，IMBRUVICA を使用する前に担当の医師，薬剤師，または看護師にお知らせください。

ジゴキシンという心臓病の薬，またはメトトレキサートというその他の癌を治療したり，免疫系の活動（関節リウマチや乾癬）を抑えるための薬を使用している場合は，IMBRUVICA を使用する少なくとも 6 時間以上前または 6 時間後に使用してください。

IMBRUVICA の使用と食事

IMBRUVICA とグレープフルーツまたはセビリアオレンジ（苦いオレンジ）とを一緒に摂らないでください。これらのフルーツを食べる，ジュースを飲む，これらの成分が含まれている可能性のあるサプリメントを摂るということが該当します。一緒に摂ることで，血液中の IMBRUVICA の濃度を上昇させる可能性があります。

妊娠，授乳および受胎能

この薬を使用している間は妊娠を避けてください。妊娠している場合，妊娠している可能性がある場合，または子どもをもうける予定がある場合は，この薬を使用する前に担当の医師，薬剤師，看護師に相談してください。

妊娠中は IMBRUVICA を使用しないでください。妊婦に対する IMBRUVICA の安全性の情報はありません。

妊娠可能な女性は，IMBRUVICA の使用期間中および最後に使用してから 3 カ月間は，きわめて効果的な方法によって必ず避妊し，妊娠を避けてください。経口避妊薬や埋め込み装置などのホルモンによる避妊を行う場合は，必ずバリア法（コンドームなど）による避妊法も用いてください。

- 妊娠した場合はただちに担当医にお知らせください。
- この薬を使用している間は授乳をしないでください。

自動車の運転および機械の操作

IMBRUVICA 服用後に，疲労感またはめまいを生じることがあり，自動車の運転，道具の使用や機械の操作の能力に影響を与えるかもしれません。

3. IMBRUVICA の服用方法

この薬は，必ず担当の医師，薬剤師，または看護師の指示通りに使用してください。使用方法がわからない場合は担当の医師，薬剤師，または看護師に確認してください。

使用する用量

マントル細胞リンパ腫（MCL）

IMBRUVICA の推奨用量は，4 カプセル（560 mg）を 1 日 1 回服用

慢性リンパ性白血病（CLL）

IMBRUVICA の推奨用量は，3 カプセル（420 mg）を 1 日 1 回服用

担当医が用量を調節することがあります。

この薬の服用方法

- 経口により（口から）カプセルをコップ 1 杯の水で服用すること。
- 毎日ほぼ同じ時刻にカプセルを服用すること。
- カプセルごと飲み込むこと。カプセルを開けたり，割ったり，噛んだりしないこと。

必要量を超えて IMBRUVICA を服用した場合

必要量を超えて IMBRUVICA を服用した場合は，その旨を医師に伝えるか，すぐに病院に行ってください。この薬とリーフレットを持って行ってください。

IMBRUVICA を服用し忘れた場合

- 服用を忘れた場合，その日に気が付いた場合はその時点で服用し，翌日からは通常の時間に服用します。
- 服用を忘れた埋め合わせとして，一度に 2 回分を服用しないでください。
- 次回はいつ服用するかわからない場合は，担当の医師，薬剤師，または看護師にお尋ねください。

IMBRUVICA の服用をやめる場合

担当医が服用をやめるように言わない限り，この薬の服用をやめないでください。

この薬の使用に関してさらに質問がある場合は，担当の医師，薬剤師，看護師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

すべての医薬品と同じように，この薬により副作用が起こる可能性がありますが，副作用はすべての方に起こるわけではありません。

この薬により以下のような副作用が起こるかもしれません。

以下の副作用に気づいた場合は，IMBRUVICA の服用をやめてただちに医師にお知らせください。

かゆみがあるブツブツした発疹，呼吸困難，顔，唇，舌，のどの腫れ：この薬に対してアレルギーを起こしている可能性があります。

以下の副作用が生じた場合はただちに医師に伝えてください。

きわめて高頻度にみられる副作用（10 人中 1 人以上）

- 発熱, 悪寒，体の痛み，疲労感,風邪やインフルエンザの症状，息切れ：感染症（ウイルス性，細菌性または真菌性）の徴候かもしれません。鼻，副鼻腔，またはのどの感染症（上気道感染)，肺または副鼻腔の感染症が含まれます。
- あざができる，あるいはあざができやすくなる，皮下出血による赤や紫の小さな斑点

高頻度にみられる副作用（100 人中 1 人以上）

- 血便，血尿，月経が重くなる，けがによる出血が止まらない，混乱，ろれつが回らなかったり，めまいを伴う頭痛：これらは，胃，腸，または脳内で重度の内出血を起こしている徴候かもしれません。
- 頻脈，心拍が飛ぶ，脈拍が弱いまたは不規則（心房細動の症状）
- 血液検査で白血球数または白血球の割合の増加
- 発熱を伴う白血球数の減少（発熱性好中球減少症）
- 霧視
- 口内乾燥
- 全身の重症感染（敗血症）
- 尿路感染，皮膚の感染症
- 鼻出血

- 体内の水分不足（脱水）
- （血液検査で）血液中の尿酸値が高くなる。痛風の原因になる可能性があります。

低頻度の副作用（1000 人中 1 人以上）

- 細胞の凝集を引き起こす可能性のある，大幅な白血球数の増加
- 癌細胞の急速な崩壊に起因する異常なレベルの血液生化学検査値が癌の治療中及びときに非治療中にみられることがあります。（腫瘍崩壊症候群）

その他のきわめて高頻度にみられる副作用

- 口のびらん
- 頭痛，めまい
- 便秘
- 吐き気がする，吐きそうになる（悪心，嘔吐）
- 下痢：担当医は，水分と塩分の補給を行ったり，またはその他の薬を使用したりすることがあります。
- 発疹
- 腕または脚の痛み
- 背部痛，関節痛
- 筋けいれん，筋肉痛
- 血液検査の結果から，血液を凝固させる細胞（血小板）の減少，白血球数の著しい減少，赤血球数の減少（貧血）
- 手，足首，足のむくみ

副作用の報告

副作用がおきた場合は，担当の医師，薬剤師，看護師に知らせてください。このリーフレットには記載されていない副作用も伝えてください。また，付録 5 に示した国内の報告システムを通じて，直接，副作用を報告することもできます。副作用を報告することで，この薬に関するより多くの安全性情報を提供することに役立ちます。

5. IMBRUVICA の保存方法

小児の手の届かない，目につかない場所に保管してください。

使用期限を過ぎた IMBRUVICA は使用しないでください。使用期限は外箱および容器に貼られたラベルの EXP の後に記載されています。記載されている月の最終日が使用期限です。

この薬には特別な保管方法は必要ありません。

どのような薬であっても，廃水や家庭ごみとして捨てないでください。不要になった薬の廃棄方法は薬剤師にご相談ください。これらの対策により環境を保護することができます。

6.包装の内容およびその他の情報

IMBRUVICA に含まれる成分

- この薬の有効成分はイブルチニブです。1 カプセル中にイブルチニブ 140 mg を含有します。
- 他の成分：

- カプセル内容物：クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，ラウリル硫酸ナトリウム
- カプセル皮剤：ゼラチン，酸化チタン（E171）
- 印字インク：セラック，四三酸化鉄（E172），プロピレングリコール

IMBRUVICA の外観および包装の内容物

IMBRUVICA は白色の硬カプセル剤であり，カプセルの片面に黒色インクで「ibr 140 mg」と印字されています。

カプセルは，ポリプロピレン製の小児用安全栓がついたプラスチックボトルに入れて供給されます。1 ボトル中に 90 または 120 個のカプセルが入っています。1 パック中には 1 ボトル入っています。

製造販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

製造者

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

この薬に関する情報が必要な場合は，製造販売承認取得者の各地域のオペレーティングカンパニーに連絡してください。

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel. +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
Am Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6H
HR-10010 Zagreb
Tel: + 385 1 66 10 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 567

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.+48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor Nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 Bucureşti, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Τηλ: ++357 22 207 700

Latvija
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444.

本リーフレットは最終的に以下において承認されています。

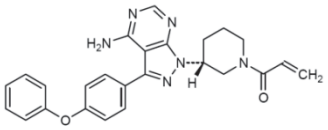
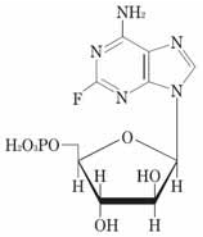
他の情報源

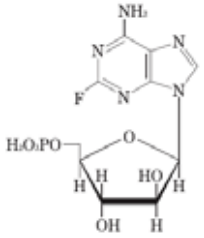
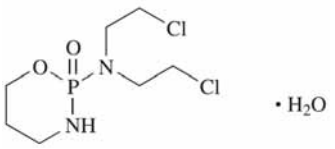
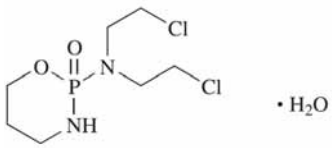
この薬に関する詳細情報は下記の欧州医薬品庁ウェブサイトにて入手可能です。

http://www.ema.europa.eu.

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

一般的名称	イブルチニブ	オファツムマブ	フルダラビンリン酸エステル
販売名	イムブルビカ®カプセル 140mg（案）	アーゼラ®点滴静注液 100mg アーゼラ®点滴静注液 1000mg	フルダラ®錠 10mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日等		平成 25 年 3 月 25 日	平成 19 年 1 月 26 日
規制区分	処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式		452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。	
剤型・含量	白色不透明の 0 号硬カプセル 1 カプセル中、イブルチニブ 140 mg 含有	無色～微黄色の澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液 アーゼラ点滴静注液 100mg：1 バイアル（5mL）中にオファツムマブ（遺伝子組換え）を 100mg 含有 アーゼラ点滴静注液 1000mg：1 バイアル（50mL）中にオファツムマブ（遺伝子組換え）を 1000mg 含有	うすい帯黄赤色のフィルムコーティング錠 1 錠中、フルダラビンリン酸エステル 10mg 含有
効能・効果	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 効能・効果に関連する使用上の注意 フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。	●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 ●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ■効能・効果に関連する使用上の注意 慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai 分類でハイリスク群又は Binet 分類で B 又は C 期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
販売名	フルダラ®静注用 50mg	エンドキサン®錠 50mg	注射用エンドキサン®100mg 注射用エンドキサン®500mg
会社名	サノフィ株式会社	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日等	平成 17 年 2 月 9 日	平成 19 年 9 月 14 日	平成 13 年 3 月 6 日 (注射用エンドキサン®100mg) 昭和 40 年 12 月 14 日 (注射用エンドキサン®500mg)
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式			
剤型・含量	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤 1 瓶中、フルダラビンリン酸エステル 50mg 含有	白色の円形の糖衣錠で，においはない。 1 錠中、シクロホスファミド水和物 53.45mg（無水物として 50mg に相当）含有	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤） 注射用エンドキサン 100mg: : 1 瓶中、シクロホスファミド水和物 106.9mg（無水物として 100mg に相当）含有 注射用エンドキサン 500mg: : 1 瓶中、シクロホスファミド水和物 534.5mg（無水物として 500mg に相当）含有
効能・効果	●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 ●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫	1.下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 2.治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 3.ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）	1.下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 2.以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法） 3.褐色細胞腫 4.下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血，Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等） 5.治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
	■効能・効果に関連する使用上の注意 慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai 分類でハイリスク群又は Binet 分類で B 又は C 期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ ネフローゼ症候群に対しては，診療ガイドライン [2)~4)]等の最新の情報を参考に，本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には，それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

一般的名称	イブルチニブ	オファツムマブ	フルダラビンリン酸エステル
用法・用量	通常、成人にはイブルチニブとして 420mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	通常、成人には週 1 回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4〜5 週後から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。	通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 5 日間連日経口投与し、23 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。 なお、体表面積により、次の投与量を 1 日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。 体表面積※（m^2）：1 日用量（1 日あたりの錠数） 0.89－1.13：40 ㎎（4 錠） 1.14－1.38：50 ㎎（5 錠） 1.39－1.63：60 ㎎（6 錠） 1.64－1.88：70 ㎎（7 錠） 1.89－2.13：80 ㎎（8 錠） 2.14－2.38：90 ㎎（9 錠） ※：小数点以下 2 桁に四捨五入

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
用法・用量	●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 20mg/m^2（体表面積）を 5 日間連日点滴静注（約 30 分）し、23 日間休薬する。これを 1 クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。 ●同種造血幹細胞移植の前治療 フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30mg/m^2（体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。	1.下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 (1)単独で使用する場合 　通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 (2)他の抗腫瘍剤と併用する場合 　単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 2.治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 　通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 3.ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。） 　通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を 8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 　通常，小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，通常 1 日 100mg までとする。原則として，総投与量は 300mg/kg までとする。	1.下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 (1)単独で使用する場合 　通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 100mg を連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は 1 日量を 200mg に増量する。 総量 3000～8000mg を投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は，2～3 日おきに投与し，正常の 1/2 以下に減少したときは，一時休薬し，回復を待って再び継続投与する。 間欠的には，通常成人 300～500mg を週 1～2 回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また，病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1000mg を急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して 1 回 1000～2000mg を局所灌流により投与してもよい。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 (2)他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 　単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750mg/m^2（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 2.以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法） (1)ドキソルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，20 日間休薬する。これを 1 クールとし，4 クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。 (2)エピルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，20 日間休薬する。これを 1 クールとし，4～6 クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。 (3)エピルビシン塩酸塩，フルオロウラシルとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，20 日間休薬する。これを 1 クールとし，4～6 クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。 3.褐色細胞腫 　ビンクリスチン硫酸塩，ダカルバジンとの併用において，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし，投与を繰り返す。 なお，患者の状態により適宜減量する。 4.下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血，Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等） (1)急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合 　通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1 日 1 回 60mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し，連日 2 日間投与する。 (2)重症再生不良性貧血の場合 　通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し，連日 4 日間投与する。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イブルチニブ</th><th>オファツムマブ</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1）Grade 3 注）以上の副作用が発現した場合には、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） version 4.0 に準じる。
用量調節の目安
<table><tr><th>発現回数</th><th>回復後の再開時投与量</th></tr><tr><td>1 回</td><td>1 日 1 回 420 mg</td></tr><tr><td>2 回</td><td>1 日 1 回 280 mg</td></tr><tr><td>3 回</td><td>1 日 1 回 140 mg</td></tr><tr><td>4 回</td><td>投与中止</td></tr></table>2）肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）
3）本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</td><td>1．本剤投与時に発現する infusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分から 2 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3 回目以降の投与において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は、患者の状態により適宜実施すること。（【警告】、「2．重要な基本的注意」及び「4．副作用⑴重大な副作用」の項参照）
2．本剤は生理食塩液を用い希釈後の総量として 1000mL となるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。（「8．適用上の注意」の項参照）
（1） 初回投与時：300mg/1000mL
（2）2回目以降の投与時：2000mg/1000mL
3．本剤は下記の投与速度で投与すること。
（1）初回投与時：12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。
<table><tr><th>時間</th><th>投与速度（mL/時）</th></tr><tr><td>0～30 分</td><td>12</td></tr><tr><td>31～60 分</td><td>25</td></tr><tr><td>61～90 分</td><td>50</td></tr><tr><td>91～120 分</td><td>100</td></tr><tr><td>121～150 分</td><td>200</td></tr><tr><td>151～180 分</td><td>300</td></tr><tr><td>181 分～</td><td>400</td></tr></table>（2）2 回目以降の投与時：直近の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。
<table><tr><th>時間</th><th>投与速度（mL/時）</th></tr><tr><td>0～30 分</td><td>25</td></tr><tr><td>31～60 分</td><td>50</td></tr><tr><td>61～90 分</td><td>100</td></tr><tr><td>91～120 分</td><td>200</td></tr><tr><td>121 分～</td><td>400</td></tr></table></td><td>(1)腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］
＜減量の目安＞
<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">クレアチニンクリアランス（mL/分）</th><th rowspan="2">1 日用量（1 日あたりの錠数）</th></tr><tr><th>70</th><th>50</th><th>30</th></tr><tr><td rowspan="8">体表面積（m^2）</td><td>0.45
–
0.73</td><td>0.53
–
0.86</td><td>0.65
–
1.05</td><td>20mg
（2 錠）</td></tr><tr><td>0.74
–
1.01</td><td>0.87
–
1.20</td><td>1.06
–
1.47</td><td>30mg
（3 錠）</td></tr><tr><td>1.02
–
1.30</td><td>1.21
–
1.54</td><td>1.48
–
1.88</td><td>40mg
（4 錠）</td></tr><tr><td>1.31
–
1.58</td><td>1.55
–
1.88</td><td>1.89
–
2.30</td><td>50mg
（5 錠）</td></tr><tr><td>1.59
–
1.87</td><td>1.89
–
2.21</td><td>2.31
–
2.71</td><td>60mg
（6 錠）</td></tr><tr><td>1.88
–
2.16</td><td>2.22
–
2.55</td><td>2.72
–
3.13</td><td>70mg
（7 錠）</td></tr><tr><td>2.17
–
2.44</td><td>2.56
–
2.89</td><td>3.14
–
3.54</td><td>80mg
（8 錠）</td></tr></table>(2)本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
＜投与量調整の目安＞
●低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
<table><tr><th>骨髄機能の回復の指標</th><th>投与量の調節</th></tr><tr><td>好中球数
1,200/mm^3以上
及び
血小板数
75,000/mm^3以上</td><td>次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。
・1 週後までに回復した場合は 40mg/m^2/日与を継続する。
・2 週後までに回復した場合は 30mg/m^2/日に減量する。
・2 週後までに回復しなかった場合は投与を中止する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>シクロホスファミド水和物</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td><td></td><td>(3)悪性リンパ腫の場合
通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し，連日 4 日間投与する。
患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。
(4)遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等）の場合
通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1 日 1 回 50mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し，連日 4 日間又は 1 日 1 回 60mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し，連日 2 日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。
Fanconi 貧血に投与する場合には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量 40mg/kg（5～10mg/kg を 4 日間）を超えないこと。
5.治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
(1)成人
通常，シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500～1000mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。
なお，年齢，症状により適宜増減する。
(2)小児
通常，シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。
なお，年齢，症状により適宜増減する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>(1)慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

＜減量の目安＞
<table><tr><th>クレアチニンクリアランス（mL/分）</th><th>投与量（mg/m^2）</th></tr><tr><td>70</td><td>18</td></tr><tr><td>50</td><td>14</td></tr><tr><td>30</td><td>12</td></tr></table>
(2)慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大 25 mg/m^2/日）を考慮する。
(3)同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
(4)小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない。［使用経験が限られている。］
(5)本剤は、通常 2.5mL の注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル 20mg/mL）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液 100mL 以上に希釈する。</td><td>ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は，本剤の投与スケジュールについて，国内のガイドライン[2)-4)]等の最新の情報を参考にすること。</td><td>1.造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。
(1)肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。
(2)投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
患者の年齢及び状態を考慮し，輸液の量を調節すること。
2.褐色細胞腫患者において，本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから，本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。
3．悪性リンパ腫に用いる場合，本剤の投与量，投与スケジュール等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。
4.注射液の調製法
シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液，注射用水等を加えて溶解する。
静脈内等へのワンショット投与の場合には，溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。
点滴静注の場合には，溶解後適当な補液で希釈すること。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イブルチニブ</th><th>オファツムマブ</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td></td><td>4. Infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合には、患者の状態が安定した後に、下記のとおり、投与速度を変更すること。
（1）軽度又は中等度の infusion reaction が発現した場合：
中断時の半分の投与速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。なお、中断時の投与速度が 12mL/時の場合には、12mL/時の速度で投与を再開する。
（2）重度の infusion reaction が発現した場合：
12mL/時の速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。
5. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</td><td>●慢性リンパ性白血病
<table><tr><th>骨髄機能の回復の指標</th><th>投与量の調節</th></tr><tr><td>好中球数 1,000/mm^{3}以上及び血小板数 100,000/mm^{3}以上</td><td>次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。
・2 週後までに回復した場合は 40 mg/m^2/日で投与を継続する。
・2 週後までに回復しなかった場合、
－好中球数 500/mm^3 以上、及び血小板数 50,000/mm^3 以上であれば 30mg/m^2/日に減量する。
－好中球数 500/mm^3 未満、又は血小板数 50,000/mm^3 未満であれば 20mg/m^2/日に減量する。</td></tr></table>
(3)国内臨床試験において、本剤の 6 クールを超える投与での低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する有効性及び安全性は確認されていない［「臨床成績」の項参照］。6 クールを超えて投与を行う場合には、投与継続について慎重に判断すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>【警告】
本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2）中等度以上の肝機能障害のある患者［血中濃度が著しく上昇する（「薬物動態」の項参照）。］
3）ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］</td><td>【警告】
1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等の infusion reaction が認められている。Infusion reaction は投与回数にかかわらず投与開始後 3 時間以内に多く認められるが、それ以降でも発現が報告されている。また、infusion reaction により本剤の投与を中断後に再開した場合にも infusion reaction が再び認められるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
3. B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。本剤の治療期間中又は治療終了後は、肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用⑴重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>【警告】
(1)本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・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本剤の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)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重要な基本的注意」の項参照］
(3)遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］
(4)致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。
(5)放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
(6)ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。［「禁忌」、「相互作用」の項参照］
なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24 時間蓄尿により測定＞が 30mL/分未満の患者）［本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(3)ペントスタチンを投与中の患者［「警告」、「相互作用」の項参照］
(4)フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者［重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。］
(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
</table>

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
用法・用量に関連する使用上の注意			
使用上の注意	【警告】 (1)本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・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本剤の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。同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。 (2)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ (3)遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］ (4)致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。 (5)放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。 (6)ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。［「禁忌」、「相互作用」の項参照］ なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。［「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照］	【警告】 1.本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1]。］ 2.本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。 3.治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。 4.ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。	【警告】 1.本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1]。］ 2.本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。 3.造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。 (1)造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。 (2)強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。 1)重症感染症を合併している患者には投与しないこと。 2)本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。 (3)「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に投与すること。 4.治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1)重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24 時間蓄尿により測定＞が 30mL/分未満の患者）［本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (3)ペントスタチンを投与中の患者［「警告」、「相互作用」の項参照］ (4)フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者［重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。］ (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (6)重症感染症を合併している患者［特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。］	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.ペントスタチンを投与中の患者[1]［「相互作用」の項参照］ 2.本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3.重症感染症を合併している患者	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.ペントスタチンを投与中の患者[1]［「相互作用」の項参照］ 2.本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3.重症感染症を合併している患者［特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，感染症が増悪し致命的となることがある。］

一般的名称	イブルチニブ	オファツムマブ	フルダラビンリン酸エステル
使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者［出血のおそれがある。］ 2）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（「重要な基本的注意」の項参照）。］ 3）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（「重要な基本的注意」の項参照）。］ 4）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（「重要な基本的注意」の項参照）。］ 5）重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ 6）軽度の肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］ 2．重要な基本的注意 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。 2）肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルス、結核、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すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 3）貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。 4）重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので，本剤投与に際しては定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行うこと。 5）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うこと。	１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。］ （2）肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者［B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。（【警告】、「2．重要な基本的注意」及び「4．副作用⑴重大な副作用」の項参照）］ （3）心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。］ （4）感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者［免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。］ （5）重篤な骨髄機能低下のある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。］ （6）降圧剤による治療中の患者［本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。］ ２．重要な基本的注意 （1）本剤点滴静注時の infusion reaction として、発熱、発疹、疼痛、咳嗽等が高頻度に報告されており、約半数の患者で複数回の infusion reaction が報告されている。また、2 回目以降の投与時に初めて infusion reaction が発現したとの報告がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「4．副作用⑴重大な副作用」の項参照） （2）抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「4．副作用⑴重大な副作用」の項参照） （3）B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療開始後及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（【警告】、「1．慎重投与」及び「4．副作用⑴重大な副作用」の項参照） （4）不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合には、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 （5）咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与により、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたとの報告がある。このような症状が発現した場合には、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 （6）本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合には適切な治療を行うこと。	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分の患者）［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (2)感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。］ (3)肝障害のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 2.重要な基本的注意 (1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［「その他の注意」の項参照］ (2)遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。 (3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［「その他の注意」の項参照］ (4)B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分の患者）［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (2)感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。］ (3)肝障害のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 2.重要な基本的注意 (1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。［「その他の注意」の項参照］ (2)遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。 (3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［「その他の注意」の項参照］ (4)同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。 1)本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。 2)本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。 (5)B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ (2)腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］ (3)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］ (4)感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］ (6)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 2. 重要な基本的注意 (1)骨髄抑制，出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。 (2)感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (3)小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。 (4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある [5]。 (5)二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある [5]。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ (2)腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］ (3)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］ (4)感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］ (6)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (7)造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，次の患者にも慎重に投与すること。 1)膀胱に障害のある患者［膀胱の障害が悪化するおそれがある。］ 2)Fanconi 貧血の患者［細胞の脆弱性が報告されており，副作用が強く発現するおそれがある。］ 2. 重要な基本的注意 (1)骨髄抑制，出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。 本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告 [2]があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。 (2)感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (3)本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。 （VOD の適切な治療法は確立されていない） (4)小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。 (5)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある [3]。 (6)二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある [3]。 (7)褐色細胞腫に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イブルチニブ</th><th>オファツムマブ</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3. 相互作用
本剤は主に代謝酵素チトクローム P450（CYP）3A により代謝される。

1）併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>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。（「薬物動態」の項参照）</td><td>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。</td></tr></table>
2）併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤
インジナビル
ネルフィナビル
リトナビル含有製剤
サキナビル
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
テラプレビル
ボリコナゾール
フルコナゾール
エリスロマイシン
シプロフロキサシン
ジルチアゼム
ベラパミル
アミオダロン
アプレピタント</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>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。</td></tr><tr><td>グレープフルーツ含有食品</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。</td><td>食品中に CYP3A 阻害作用を有する成分が含まれている。</td></tr><tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>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。</td></tr><tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。</td><td>食品中に CYP3A 誘導作用を有する成分が含まれている。</td></tr></table></td><td>3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td>ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td></tr><tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td></td></tr><tr><td>免疫抑制剤</td><td>発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td></tr></table></td><td>3.相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ペントスタチン（コホリン）</td><td>致命的な肺毒性が発現することがある。</td><td>機序は不明</td></tr></table>
(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シタラビン</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。</td><td>in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。</td></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤</td><td></td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>シクロホスファミド水和物</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3.相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ペントスタチン（コホリン）</td><td>致命的な肺毒性が発現することがある。</td><td>機序は不明</td></tr></table>
(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>シタラビン</td><td rowspan="2">骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。</td><td>in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。</td></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ペントスタチン
コホリン</td><td>骨髄移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。</td><td>明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。</td></tr></table>
(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
アロプリノール
放射線照射</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。</td><td>共に骨髄抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>フェノバルビタール</td><td>本剤の作用が増強することがある。</td><td>フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。</td></tr><tr><td>副腎皮質ホルモン
クロラムフェニコール</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td><td>副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。</td></tr><tr><td>インスリン</td><td>血糖降下作用が増強されることがある。</td><td>本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。</td></tr><tr><td>オキシトシン</td><td>オキシトシンの作用が増強されることがある。</td><td>機序は不明</td></tr><tr><td>バソプレシン</td><td>バソプレシンの作用が減弱されることがある。</td><td>本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。</td></tr><tr><td>アントラサイクリン系薬剤
ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等</td><td>心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。</td><td>明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。</td></tr><tr><td>脱分極性筋弛緩剤
スキサメトニウム等</td><td>脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。</td><td>本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ペントスタチン
コホリン</td><td>造血幹細胞移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。</td><td>明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。</td></tr></table>
(2)併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
アロプリノール
放射線照射</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。</td><td>共に骨髄抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>フェノバルビタール</td><td>本剤の作用が増強することがある。</td><td>フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。</td></tr><tr><td>副腎皮質ホルモン
クロラムフェニコール</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td><td>副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。</td></tr><tr><td>インスリン</td><td>血糖降下作用が増強されることがある。</td><td>本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。</td></tr><tr><td>オキシトシン</td><td>オキシトシンの作用が増強されることがある。</td><td>機序は不明</td></tr><tr><td>バソプレシン</td><td>バソプレシンの作用が減弱されることがある。</td><td>本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。</td></tr><tr><td>チオテパ</td><td>本剤の作用が減弱されるおそれがある。</td><td>本剤の活性化を抑制するとの報告がある。</td></tr><tr><td>アントラサイクリン系薬剤
ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等</td><td>心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。</td><td>明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。</td></tr><tr><td>脱分極性筋弛緩剤
スキサメトニウム等</td><td>脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。</td><td>本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	イブルチニブ	オファツムマブ	フルダラビンリン酸エステル
使用上の注意	4. 副作用 再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験において、本剤が投与された 15 例全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 8 例（53.3%）、貧血 7 例（46.7%）、発疹 6 例（40.0%）、血中ビリルビン増加 6 例（40.0%）、白血球減少症 5 例（33.3%）、下痢 5 例（33.3%）、口内炎 5 例（33.3%）等であった。（承認時） 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例中 177 例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 70 例（35.9%）、悪心 35 例（17.9%）、好中球減少症 31 例（15.9%）、関節痛 28 例（14.4%）、発疹 24 例（12.3%）等であった。（承認時） 副作用の頻度については、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。 1）重大な副作用 （1）出血：脳出血、消化管出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） （2）白血球症（頻度不明）：頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） （3）感染症：肺炎（11.8%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） （4）進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 （5）骨髄抑制：貧血（10.3%）、好中球減少症（15.9%）、血小板減少症（9.2%）等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） （6）不整脈：心房細動（2.6%）、心房粗動（1.0%）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、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） （7）腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。 （8）過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	４．副作用 国内第 I 相試験、日本及び韓国で実施した第 I/II 相試験の日本人の評価症例 15 例中全例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 15 例（100.0%）、好中球減少、白血球減少各 10 例（66.7%）、血中乳酸脱水素酵素増加 7 例（46.7%）であった。（承認時） 海外で実施した第II相試験の評価症例 223 例中 149 例（66.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 111 例（49.8%）、感染症 44 例（19.7%）、好中球減少 34 例（15.2%）であった。（承認時） 副作用の頻度については、海外で実施した第II相試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。 (1)重大な副作用 1）Infusion reaction（49.8%）：アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等を含む infusion reaction があらわれることがあり、また海外では死亡に至った例も報告されている。患者の状態を十分に観察し、重篤な infusion reaction が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「2．重要な基本的注意」の項参照） 2）腫瘍崩壊症候群（0.4%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3）進行性多巣性白質脳症（PML）（0.4%）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）：B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、「1．慎重投与」及び「2．重要な基本的注意」の項参照） 5）肝機能障害、黄疸（0.9%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（2.2%）、好中球減少（15.2%）、貧血（5.8%）、血小板減少（1.8%）：重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。 7）感染症（19.7%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、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すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8）間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4.副作用 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床試験における総症例 64 例中、64 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 主な自他覚症状は悪心 26 例（40.6%）、食欲不振 23 例（35.9%）、疲労 22 例（34.4%）、下痢 20 例（31.3%）、血尿 15 例（23.4%）、頭痛 15 例（23.4%）、上気道炎 13 例（20.3%）、便秘 13 例（20.3%）、発疹 12 例（18.8%）、鼻咽頭炎 10 例（15.6%）等であった。 主な臨床検査値異常はリンパ球減少 62 例（96.9%）、白血球減少 62 例（96.9%）、好中球減少 61 例（95.3%）、ヘモグロビン減少 42 例（65.6%）、赤血球減少 39 例（60.9%）、血小板減少 35 例（54.7%）、CRP 上昇 29 例（45.3%）、ALT（GPT）上昇 27 例（42.2%）、AST（GOT）上昇 24 例（37.5%）、LDH 上昇 23 例（35.9%）、総ビリルビン上昇 17 例（26.6%）、高尿酸血症 15 例（23.4%）、ALP 上昇 12 例（18.8%）、γ-GTP 上昇 12 例（18.8%）等であった。（承認時） (1)重大な副作用 1)骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 2)間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3)精神神経障害（頻度不明）：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群（初期症状：側腹部痛、血尿）があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（本剤の治療効果が投与開始後 1 週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること）。 5)重症日和見感染（頻度不明）：敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。 6)自己免疫性溶血性貧血（頻度不明）：致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。 7)自己免疫性血小板減少症（頻度不明）：自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8)赤芽球癆（頻度不明）：赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 9)脳出血、肺出血、消化管出血（頻度不明）：脳出血、肺出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10)出血性膀胱炎（頻度不明）：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 11)重篤な皮膚障害（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
使用上の注意	4.副作用 慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中、40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な自他覚症状は発熱 11 件（26.8%）、悪心 5 件（12.2%）、疲労 5 件（12.2%）、脱力感 5 件（12.2%）、嘔吐 3 件（7.3%）等であった。 主な臨床検査値異常は好中球減少 25 件（61.0%）、血小板減少 21 件（51.2%）、ヘモグロビン減少 15 件（36.6%）、赤血球減少 14 件（34.1%）等であった。（承認時） ⑴重大な副作用 1)骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 2)間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3)精神神経障害（頻度不明）：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群（初期症状：側腹部痛、血尿）があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（本剤の治療効果が投与開始後 1 週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること）。 5)重症日和見感染（頻度不明）：敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。 6)自己免疫性溶血性貧血（頻度不明）：致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。 7)自己免疫性血小板減少症（頻度不明）：自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8)赤芽球癆（頻度不明）：赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 9)脳出血、肺出血、消化管出血（頻度不明）：脳出血、肺出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10)出血性膀胱炎（頻度不明）：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 11)重篤な皮膚障害（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4. 副作用 エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例 42 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76%）に認められた[6)~8)]。 （※：エンドキサン P 錠は本剤の旧販売名） (1)重大な副作用 1)ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2)骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 3)出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4)イレウス，胃腸出血（0.1～5%未満）：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)間質性肺炎，肺線維症（0.1～5%未満）：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6)心筋障害，心不全（0.1～5%未満）：心筋障害，心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 8)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 9)肝機能障害，黄疸（頻度不明）：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10)急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11)横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。	4. 副作用 再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中，主なものは，白血球減少 1903 例（37.90 %），悪心・嘔吐 1041 例（20.73%），脱毛 1221 例（24.32%）等であった。 また，急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中，主なものは悪心・嘔吐 61 例（91%），下痢，口内炎各 42 例（各 63%），脱毛 38 例（57%）であった。 (1)重大な副作用 （副作用の発現頻度は再評価結果の成績による） 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。 1)ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2)骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 3)出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。 〔※：造血幹細胞移植の前治療に，メスナ未使用で本剤を投与した場合，出血性膀胱炎の発現頻度が 35%（肉眼的血尿）であったとの報告がある[2)]。〕［「重要な基本的注意」の項参照］ 4)イレウス，胃腸出血（5%未満）：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5)間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6)心筋障害，心不全（5%未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は，十分に注意すること。 7)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 8)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>イブルチニブ</th><th>オファツムマブ</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
（9）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（10）肝不全、肝機能障害（頻度不明）：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、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
（11）間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>上気道感染</td><td>皮膚感染、副鼻腔炎、尿路感染</td><td></td></tr>
<tr><td>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</td><td></td><td></td><td></td><td>基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>リンパ球増加症、白血球増加症、発熱性好中球減少症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td></td><td>脱水、低ナトリウム血症、高尿酸血症、食欲減退</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害[注]</td><td></td><td></td><td>霧視</td><td>眼乾燥、流涙増加、視力低下、結膜炎</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td></td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>鼻出血</td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、悪心</td><td>口内炎、便秘、嘔吐</td><td></td><td>腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹、挫傷、点状出血</td><td></td><td></td><td>血管浮腫、蕁麻疹、紅斑、そう痒症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>関節痛、筋骨格痛</td><td></td><td></td><td>筋痙縮、関節障害</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>発熱</td><td></td><td>硬膜下血腫</td><td>疲労、無力症、末梢性浮腫</td></tr>
</table>
注）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。
</td><td>
9）心障害（頻度不明）：心不全、心筋梗塞、肺水腫、心筋症等があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11）腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12）重篤な腎障害（頻度不明）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13）血圧下降（頻度不明）：一過性の血圧下降があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2)重大な副作用（類薬）
1）消化管穿孔：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で消化管穿孔が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2）可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）が報告されている。また、治療終了後 6 ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>—</td><td>—</td><td>過敏症、アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>—</td><td>頻脈</td><td>低血圧、高血圧、動悸</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症</td><td>胸部不快感</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛</td><td>悪心、嘔吐</td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>—</td><td>発疹、そう痒症、ほてり</td><td>蕁麻疹、潮紅</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>疲労、発熱</td><td>悪寒、筋肉痛、無力症</td><td>多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>—</td><td>高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少</td></tr>
</table>
</td><td>
12)心不全（頻度不明）：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13)進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、咳</td><td>アレルギー性鼻炎、嘔吐、呼吸困難</td><td>呼吸障害、低酸素（症）</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、食欲不振、下痢、便秘、胃部不快感、口内炎</td><td>腹痛、消化不良、嘔吐</td><td>口唇疱疹</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）</td><td></td><td>脱力感、下肢知覚異常、手指感覚異常、視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、錯感覚[注]</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>不整脈、動悸</td><td>浮腫</td><td>脈拍数増加</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td></td><td>代謝性アシドーシス、膵酵素変化</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、ウロビリン尿</td><td></td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹、表皮剥離</td><td>皮膚瘙痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>高尿酸血症、蛋白尿、高カリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン上昇</td><td>BUN 上昇、低カルシウム血症</td><td>高リン酸血症</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿中結晶</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>CRP 上昇、疲労、発熱、体重減少</td><td>腰痛、筋肉痛、神経痛、味覚異常、倦怠感、多汗、潮紅</td><td>疼痛、水痘、悪寒、無力症[注]、インフルエンザ様症状[注]、末梢性浮腫[注]、四肢痛[注]、粘膜障害</td></tr>
</table>
注）外国の臨床試験で報告された有害事象
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>シクロホスファミド水和物</th><th>シクロホスファミド水和物</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>12)心不全（頻度不明）：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13)進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>5%以上※</th><th>0.1～5%未満※</th><th>頻度不明※※</th></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）</td><td>上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td><td>便秘、口唇疱疹</td><td>食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>脱力感</td><td>下肢知覚異常、手指感覚異常</td><td>視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚注)</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>不整脈、脈拍数増加</td><td>浮腫、動悸</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td></td><td></td><td>代謝性アシドーシス、膵酵素変化</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>LDH 上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇</td><td>黄疸、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下</td><td>ウロビリン尿</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>皮膚瘙痒症</td><td>発疹、表皮剥離</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN 上昇、蛋白尿</td><td>クレアチニン上昇</td><td>高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿中結晶</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱、疲労</td><td>疼痛、水痘、体重減少</td><td>悪寒、倦怠感、腰痛、CRP 上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症注)、インフルエンザ様症状注)、末梢性浮腫注)、四肢痛注)、粘膜障害</td></tr></table>※：慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度
※※：海外添付文書等で記載のある副作用のため頻度不明
注）外国の臨床試験で報告された有害事象</td><td>(2)その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上又は頻度不明</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝障害，黄疸，コリンエステラーゼ値の低下等</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>乏尿による尿浸透圧の上昇，蛋白尿，浮腫等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐</td><td>食欲不振，味覚異常，口渇，潰瘍性口内炎，胸やけ，おくび，腹部膨満感，腹痛，便秘，下痢等</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛，皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色等</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>倦怠感</td><td>頭痛，眩暈，不眠</td><td>運動失調等</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>肺水腫等</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>心電図異常，心悸亢進，低血圧等</td><td></td></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td>副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進等</td><td></td></tr><tr><td>性腺</td><td></td><td>無精子症，卵巣機能不全，無月経等</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>低ナトリウム血症</td><td>発熱，創傷の治癒遅延，高血糖，CK（CPK）上昇</td><td></td></tr></table></td><td>9)肝機能障害，黄疸（頻度不明）：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
10)急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11)横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用
1)再評価結果及び自発報告によるその他の副作用
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常，黄疸</td><td>コリンエステラーゼ低下</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿，浮腫</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐</td><td>口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢</td><td>食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛</td><td>皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛，眩暈，不眠，運動失調</td><td>倦怠感</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>肺水腫，鼻道刺激感</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>心電図異常，心悸亢進，低血圧</td><td>血圧上昇</td></tr><tr><td>内分泌系</td><td></td><td>副腎皮質機能不全</td><td>甲状腺機能亢進</td></tr><tr><td>性腺</td><td></td><td>無月経</td><td>無精子症，卵巣機能不全</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱，注射時熱感，局所痛，CK（CPK）上昇</td><td>創傷の治癒遅延，高血糖，低ナトリウム血症</td></tr></table>
2)造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>血清 FDP 増加，AT-3 減少，播種性血管内凝固症候群</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇，BUN 上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘</td><td>胃痛</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛</td><td>そう痒，色素沈着</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	イブルチニブ	オファツムマブ	フルダラビンリン酸エステル
使用上の注意	5．高齢者への投与 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）version4.0 に準じる。	５．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分に検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。
	6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）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こと。また、妊娠可能な婦人に対しては、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。［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）授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［ヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］	６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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ことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［本剤を用いた動物での出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていないが、サルを用いた胚胎児発生に関する試験においてオファツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児で末梢血 B 細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている。］ （2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［妊娠中に注射剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。］ (2)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験で乳汁中に移行することが認められている。］
	7．小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない（使用経験がない）。	７．小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］
	8．過量投与 徴候・症状： 海外臨床試験において、1680 mg を投与後に Grade 4 注）の肝酵素上昇（AST (GOT)及び ALT (GPT)）が報告されている。また、1 回 420 mg を超える用量を投与した際に、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る。 処置： 本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、十分に観察を行い、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。 注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version4.0 に準じる。		8.過量投与 徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした注射剤での臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。 処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。
	9．適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	８．適用上の注意 （1）調製時 1）目視による確認を行い、変色している場合は使用しないこと。 2）希釈液として生理食塩液以外は使用しないこと。 3）本剤はたん白製剤であるため、振盪しないこと。 4）希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 （2） 投与時 1）本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。 2） 他剤との混注はしないこと。 （3） 投与速度 1）初回投与時：「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に従って、4.5 時間以上かけて投与すること。 2）2 回目以降の投与時：直近の投与時に重度の副作用が発現しなかった場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に従って、4 時間以上かけて投与すること。	9.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
使用上の注意			<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>心電図異常，不整脈</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱，感染，血清ナトリウム低下</td><td>咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下</td></tr></table>
	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分に検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ⑴胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。］ ⑵授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験で乳汁中に移行することが認められている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)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ことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている [9]。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある [10]。］ (2)授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)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ことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている [4]。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある [5]。］ (2)授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7. 小児等への投与 (1)自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］ (2)ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］	7. 小児等への投与 (1)自覚的並びに他覚的症状の緩解，乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］ (2)治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児に対しては使用経験がない。乳児，幼児に対しては使用経験が少ない。（「重要な基本的注意」の項参照）］
	8.過量投与 徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。 処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。		
	9.適用上の注意 ⑴投与時：調製後は速やかに使用し、残液は適切に廃棄すること。 ⑵調製方法： 1）本剤は、通常 2.5mL の注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル 20mg/mL）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液 100mL 以上に希釈する。 2）他の薬剤との混注を避けること。［配合変化を起こす可能性がある。］ 3）本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。	8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）	8. 適用上の注意 (1)調製方法：本剤は溶解後速やかに使用すること。 (2)筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 1)筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。 同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には注意すること。 2)神経走行部位を避けること。 3)注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。 4)注射部位に疼痛，硬結をみることがある。

一般的名称	イブルチニブ	オファツムマブ	フルダラビンリン酸エステル
使用上の注意		９．その他の注意 本剤の投与と抗オファツムマブ抗体の発現との関連性は不明である。	10.その他の注意 (1)フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン･バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。 (2)注射剤による治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。 (3)低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に本剤を用いて実施した第Ⅱ相臨床試験において、白血球数が最低値に至るまでの期間（クールごとの中央値）は 8～14 日、好中球数は 15～21 日、リンパ球数は 7 日、ヘモグロビンは 14～21 日、血小板数は 14～15 日であり、回復までの期間（最低値から、各クール投与開始前のグレードへ改善するまでの期間、クールごとの中央値）は、白血球数：8～14 日、好中球数：7～8 日、リンパ球数：7～15 日、ヘモグロビン：6.5～8 日、血小板数：7～11 日であった。また、全クールを通じての最低値はそれぞれ、49.5 日、61.5 日、68.5 日、72.0 日及び 89.5 日と、投与 2～3 クール目にみられた。 (4)動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4 週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。また、男性において、本剤による治療中、精子の DNA 損傷が認められたという報告がある。
添付文書の作成年月		2015 年 11 月改訂（第 4 版）	2015 年 6 月改訂（第 15 版）

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物
使用上の注意	10.その他の注意 ⑴フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。 ⑵本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。 ⑶固形腫瘍患者を対象とした外国の第Ⅰ相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13 日（範囲：3～25 日）であり、血小板については 16 日（範囲：2～32 日）であった。 ⑷動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4 週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。 また、男性において、本剤による治療中、精子の DNA 損傷が認められたという報告がある。		
添付文書の作成年月	2015 年 6 月改訂（第 20 版）	2015 年 3 月改訂（第 14 版）	2015 年 6 月改訂（第 16 版）

20XX 年 XX 月作成(第 1 版)
貯　　法:室温保存
使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号
87429

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

<規制区分>
処方箋医薬品*

イムブルビカ®カプセル 140mg(案)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

IMBRUVICA® Capsules
イブルチニブカプセル
***注意ー医師等の処方箋により使用すること**

【警　　告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2) 中等度以上の肝機能障害のある患者［血中濃度が著しく上昇する(「薬物動態」の項参照)。］
3) ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

販売名	イムブルビカカプセル 140 mg
成分・含量 (1カプセル中)	イブルチニブ 140 mg
添加物	(内容物)結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム (カプセル本体)酸化チタン、ゼラチン
色・剤形	白色不透明の 0 号硬カプセル
外形・ 大きさ	 長さ：21.7 mm　直径：7.6 mm　重量：426 mg
識別記号	ibr 140 mg

【効能・効果】

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

【用法・用量】

通常、成人にはイブルチニブとして420 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1) Grade 3[注)] 以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。
注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回	1日1回420 mg
2回	1日1回280 mg
3回	1日1回140 mg
4回	投与中止

2) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)
3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者［出血のおそれがある。］
2) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。］
3) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。］
4) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。］
5) 重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。］
6) 軽度の肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇する(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)。］

2. 重要な基本的注意

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。
2) 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルス、結核、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すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
3) 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。
4) 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので，本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。
5) 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うこと。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 3A により代謝される。

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	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。(「薬物動態」の項参照)	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。

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 インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル 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 テラプレビル ボリコナゾール フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン シプロフロキサシン ジルチアゼム ベラパミル アミオダロン アプレピタント		
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中に CYP3A 阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A 誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中に CYP3A 誘導作用を有する成分が含まれている。

4. 副作用

再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験において、本剤が投与された 15 例全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 8 例（53.3%）、貧血 7 例（46.7%）、発疹 6 例（40.0%）、血中ビリルビン増加 6 例（40.0%）、白血球減少症 5 例（33.3%）、下痢 5 例（33.3%）、口内炎 5 例（33.3%）等であった。（承認時）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例中 177 例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 70 例（35.9%）、悪心 35 例（17.9%）、好中球減少症 31 例（15.9%）、関節痛 28 例（14.4%）、発疹 24 例（12.3%）等であった。（承認時）

副作用の頻度については、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

1）重大な副作用

（1）出血：脳出血、消化管出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（2）白血球症（頻度不明）：頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（3）感染症：肺炎（11.8%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

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

（5）骨髄抑制：貧血（10.3%）、好中球減少症（15.9%）、血小板減少症（9.2%）等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（6）不整脈：心房細動（2.6%）、心房粗動（1.0%）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、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（7）腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。

（8）過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（9）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（10）肝不全、肝機能障害（頻度不明）：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、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（11）間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		上気道感染	皮膚感染、副鼻腔炎、尿路感染	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群
血液およびリンパ系障害			リンパ球増加症、白血球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害				脱水、低ナトリウム血症、高尿酸血症、食欲減退
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		
眼障害[注)]			霧視	眼乾燥、流涙増加、視力低下、結膜炎
血管障害				高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血		呼吸困難、咳嗽
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、便秘、嘔吐		腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷、点状出血			血管浮腫、蕁麻疹、紅斑、そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋骨格痛			筋痙縮、関節障害
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		硬膜下血腫	疲労、無力症、末梢性浮腫

注）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）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こと。また、妊娠可能な婦人に対しては、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。[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）授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全

性は確立していない。］

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．過量投与

徴候・症状：

海外臨床試験において、1680 mg を投与後に Grade 4 注) の肝酵素上昇（AST (GOT) 及び ALT (GPT)）が報告されている。また、1 回 420 mg を超える用量を投与した際に、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る。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、十分に観察を行い、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

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

9．適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

【薬物動態】

1．吸収・血漿中濃度

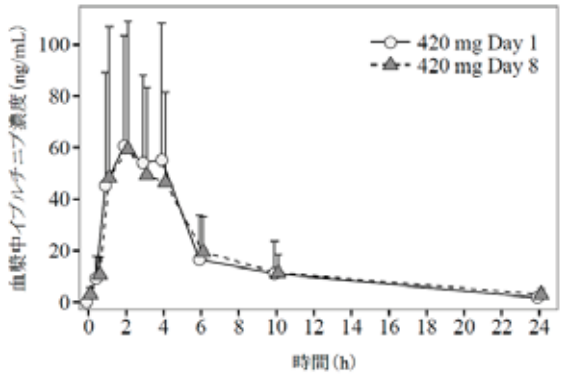
1）単回及び反復投与 1)

再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ 140 mg～560 mg 注) を単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後 1～2 時間（中央値）に最高濃度に達し、4～9 時間（平均値）の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブの C_{max} 及び AUC は個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は 1.6 未満であった。

再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ
［平均値（標準偏差）］

測定日	用量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} *1 (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99*2 ± 3.34
	560 注)	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、5.33*3
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60*2 ± 1.86
	560 注)	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、4.23*3

算術平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=6、*3：個別値（n=2）



再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者にイブルチニブ 420 mg を単回（Day 1）又は反復（Day 8）経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移（平均値+標準偏差）

2）絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（外国人成績）

健康成人にイブルチニブ 560 mg 注) を絶食時*及び食前 30 分に経口投与し、経口投与の 2 時間後に ^{13}C-イブルチニブ（100 μg）を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%（90% CI : 2.1～3.9%）及び 7.6%（90% CI : 6.4～9.0%）であった 2)。

健康成人にイブルチニブ 420 mg を経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} は、食前 30 分、食後 30 分又は食後 2 時間に投与したときと比較して絶食時*にはそれぞれ約 30～40%及び約 60%に低下した 3)。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ 420 mg を経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後に経口投与（modified fasting 投与）したときと比較して絶食時*にはそれぞれ約 40%及び約 60～70%に低下した 4)。

*一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後 4 時間絶食

2．分布（外国人成績）

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は 97.3%であり、検討された濃度域（*in vitro*、50～1000 ng/mL）で概ね一定であった 5)。健康成人に ^{13}C-イブルチニブ（100 μg）を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は 683 L 2)、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ 420 mg を単回経口投与したときのみかけの分布容積（Vd_z/F）は 10837 L であった 4)。

3．代謝

イブルチニブは主に CYP3A4/5 により代謝される（*in vitro*）6),7)。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトンチロシン型キナーゼ（BTK）に対してイブルチニブの約 1/15 の阻害活性を示す 8)。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった 1)。

4．排泄（外国人成績）

健康成人に ^{14}C-イブルチニブ 1480 kBq を含むイブルチニブ 140 mg 注) を単回経口投与したとき、放射能の約 90%が 168 時間以内に回収され、糞中では 80%、尿中では 10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で 1%、尿中には認められなかった 9)。

健康成人に ^{13}C-イブルチニブ（100 μg）を静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は、絶食時及び食前 30 分においてそれぞれ 62 及び 76 L/h であった 2)。健康成人にイブルチニブ 560 mg 注) を経口投与したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）は、絶食時及び食前 30 分においてそれぞれ 1572 及び 875 L/h であった 2)。

5．肝機能障害患者（外国人成績）10)

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者 6 例、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者 10 例及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者 8 例にイブルチニブ 140 mg 注) を単回経口投与したときの AUC_{last} の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して 2.7、8.2 及び 9.8 倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブの AUC_{last} はそれぞれ 4.1、9.8 及び 13 倍増加すると推定される。

6．相互作用

＜ケトコナゾール＞（外国人成績）11)

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）400 mg（4～9 日目に投与）とイブルチニブ 120 mg 及び 40 mg 注)（それぞれ 1 日目及び 7 日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 29 及び 24 倍増加した。

＜リファンピシン＞（外国人成績）12)

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

＜グレープフルーツジュース＞（外国人成績）2)

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

＜生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション＞13)

イブルチニブ 140 mg 注) 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、ボリコナゾール、エリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約 15、11、7.6、7.1 及び 4.4 倍増加することが推定された。

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

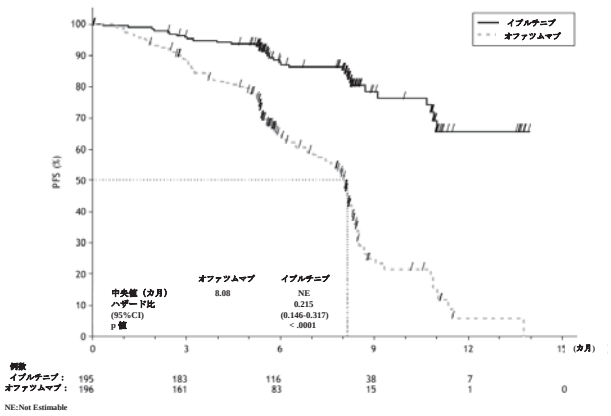
イブルチニブ 560 mg [注] と CYP3A 誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約 1/6 及び 1/3 に減少することが推定された。

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

【臨床成績】

1. 海外臨床試験成績（第 III 相試験：PCYC-1112-CA 試験）[14)]

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブを対照として本剤 420 mg を 1 日 1 回、食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後に投与（modified fasting 投与）した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が 185 例、小リンパ球性リンパ腫患者が 10 例であった。



無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線

2. 国内臨床試験成績（第 I 相試験：PCI-32765-JPN-101 試験）[1)]

再発又は難治性成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤 420 mg を 1 日 1 回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者（8 例）では、7 例がカットオフ時点[注] で本剤の投与を継続していた。奏効率は 62.5%（5/8 例）であった（95% CI : 24.5～91.5%）。

注）最終登録患者が 175 日間の投与を完了した時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）は、B 細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与する B 細胞受容体（BCR）、及び B 細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTK の活性部位にあるシステイン残基（Cys-481）と共有結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害した。

2. 抗腫瘍効果

In vitro 試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来の CLL 細胞の増殖を抑制し [15)]、また、B 細胞の遊走及び接着を阻害した [16)]。

In vivo 試験において、イブルチニブは、マウス CLL 由来 TCL1-192 細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、末梢血中の TCL1-192 細胞の増殖を抑制した [15)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

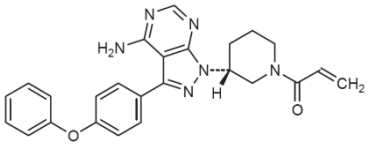
一般名：イブルチニブ（JAN）、Ibrutinib (JAN)

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

分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量：440.50

化学構造式：



性状：白色の固体

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

融点：149～158 °C

分配係数：3.97 (Log P, 1-オクタノール/pH7 緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かないところに保管すること。

【包装】

イムブルビカカプセル 140mg：14 カプセル（14 カプセル×1）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) イブルチニブの国内第I相試験（社内資料 PCI-32765-JPN-101）
2) イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討（社内資料 PCI-32765CLL1011）
3) イブルチニブの食事の影響の検討（社内資料 PCI-32765CLL1001）
4) イブルチニブの海外第 Ib/II 相試験（社内資料 PCYC-1102-CA）
5) イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討（社内資料 12-083-Hu-X-PB）
6) ヒト CYP 発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討（社内資料 12-013-Hu-X-MT）
7) ヒト肝ミクロソーム及び CYP 特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討（社内資料 12-014-Hu-X-MT）
8) イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討（社内資料 13-047-Hu-X-ENZ）
9) イブルチニブのマスバランスの検討（社内資料 PCI-32765CLL1004）
10) 肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討（社内資料 PCI-32765CLL1006）
11) イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討（社内資料 PCI-32765CLL1002）
12) イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討（社内資料 PCI-32765CLL1010）
13) 生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討（社内資料）
14) Byrd, J. C., et al.: N. Engl. J. Med., **371**, 213, 2014
15) Ponader, S., et al.: Blood, **119**, 1182, 2012
16) de Rooij MFM., et al.: Blood, **119**, 2590, 2012

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

共同開発

Pharmacyclics LLC

pharmacyclics
An AbbVie Company

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 4
1.8.2.2 使用上の注意（案） 7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

(2) 設定根拠

海外第 III 相試験の PCYC-1112-CA 試験（以下，1112 試験）の結果から，再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者に対してイブルチニブ群はオファツムマブ群より主要評価項目の無増悪生存期間（以下，PFS）において統計学的に有意で，頑健かつ，臨床的に意味のある延長が示された。主要評価項目の PFS は，ハザード比（HR）が 0.215 であり，オファツムマブ群に比べイブルチニブ群で疾患進行又は死亡のリスクが 78.5%（$p < 0.0001$）低下した。イブルチニブ群ではイベント率が低かったため，PFS の中央値は推定できなかったが，オファツムマブ群の PFS の中央値は 8.1 カ月であった。主な副次評価項目である全生存期間（以下，OS）は HR が 0.434 であり，オファツムマブ群に比べイブルチニブ群で死亡のリスクが 56.6%（$p = 0.0049$）低下した。OS の中央値は，イベント率が低いため両群とも推定できなかった。独立評価委員会（IRC）判定に基づく全奏効率（以下，ORR）は，オファツムマブ群（4.1%）に比べ，イブルチニブ群（42.6%）の方が有意に高かった（$p < 0.0001$）。

国内第 I 相試験の PCI-32765-JPN-101 試験（以下，JPN-101 試験）では，日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象として安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価した。再発性成熟 B 細胞腫瘍患者のうち，イブルチニブ 420 mg/日を投与した CLL/SLL 患者での PFS は 175 日（約 6 カ月）以上であり，ORR は 62.5%（5/8 例）であった。再発又は難治性の CLL/SLL 患者 8 例の ORR の 95%信頼区間（CI）の下限値は 24.5%であり，治験実施計画書であらかじめ設定した無効値 20%を上回った（95%CI：24.5～91.5）。上述のとおり 1112 試験の ORR は 42.6%であり，海外第 Ib/II 相試験の PCYC-1102-CA 試験（以下，1102 試験）では，イブルチニブ 420 mg/日の IRC 判定に基づく ORR は 64.7%であった。これらの ORR の比較から，日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者でも海外臨床試験の結果と同様の傾向が認められた（1112 試験，1102 試験，JPN-101 試験：42.6%，64.7%，62.5%）。

海外 2 試験併合（1112 試験及び 1102 試験：計 246 例）の結果から，再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対してイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性プロファイルは許容できるものであり，忍容性は良好であった。海外 2 試験併合で高頻度（発現率 20%以上）に認められた有害事象は，下痢，疲労，悪心，発熱，貧血及び上気道感染であった。これらの事象の多くは重症度が Grade 1 又は 2 であった。1112 試験で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）であったが，イブルチニブ群及びオファツムマブ群で曝露期間により調整した有害事象の発現率では，Grade 3 以上の血球減少症はオファツムマブ群で多く認められた【2.5.5.6 項参照】。イブルチニブ投与に伴う毒性によって

投与中止又は減量となる頻度は低く，投与中に発現した有害事象は概して管理可能であった【2.5.5.3.2.3 項参照】。

JPN-101 試験の再発又は難治性の CLL/SLL 患者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの安全性及び忍容性は総じて良好であり，例数が少なく直接的な比較は難しいものの，海外 2 試験併合と比較して顕著な違いは認められなかった。

以上より，申請効能・効果（案）は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫」とした。

なお，審査の過程において，効能・効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と変更した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 設定根拠

海外において，1 レジメン以上の治療を受けた CLL/SLL 患者の治療に対して推奨する用法・用量（イブルチニブ 420 mg/日連日投与）は，PCYC-04753 試験（以下，04753 試験）及び 1102 試験での薬物動態，薬力学評価及び臨床評価に基づき決定した【2.7.2.3.6.3 項参照】。このイブルチニブの用量選択は，最大耐量（MTD）には基づかず，いずれの用量の安全性も許容可能であることから，BTK の活性部位の占有の達成と維持，有効性の結果に基づいて決定した。

04753 試験の結果から，CLL/SLL 患者 16 例に 2.5 mg/kg/日以上のイブルチニブを投与したときの忍容性は良好であり，臨床的に意義のある効果が得られることが示された。2.5 mg/kg/日以上の用量で BTK の完全占有が認められたが，曝露量に大きな被験者間変動が認められ［C_{max} 及び AUC の変動係数（CV%）の範囲はそれぞれ 59%～136%及び 60%～107%］，5 mg/kg 以上の用量で標的組織での BTK 完全占有が期待された。この 04753 試験の結果に基づき，すべての B 細胞腫瘍患者で標的組織の BTK 完全占有が達成可能な曝露量として，1102 試験では 420 mg/日（体重 80 kg に対して約 5 mg/kg）を評価した。また，04753 試験では，用量漸増コホート及び連日投与コホートのいずれも MTD に達しなかったため，1102 試験を含む以降の臨床試験での評価には連日投与を選択した。1102 試験では，第 III 相試験の用量選択のサポートとして CLL/SLL 患者での用量反応の追加情報を得るために，420 mg/日に加えて，より高用量の 840 mg/日が検討された。04753 試験で得られた所見と同様に，1102 試験では 420 mg/日と 840 mg/日の用量で BTK 結合部位が飽和し，イブルチニブの 1 日 1 回投与により BTK が持続的に阻害された。血漿イブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，420 mg/日に比べ 840 mg/日で高かったが， CLL/SLL 患者で 420 mg/日と 840 mg/日による安全性，有効性及び薬力学の結果に関して高用量での有益性は認められなかった。

以上から，CLL/SLL に対する推奨用法・用量は 420 mg（3 × 140 mg カプセル）1 日 1 回投与を選択した。1112 試験でも，CLL/SLL に対する 420 mg/日での有効性及び安全性が確認された。

日本人 CLL/SLL 患者に本剤を投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，外国人患者に投与したときと大きく異ならなかった【2.7.2.3 項参照】。また，JPN-101 試験において，日本人患者に対する忍容性及び有効性が確認されたことから，用法・用量（案）では，「通常，成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。」とした。

なお，非臨床試験で食事の影響の有無を確認していなかったため，患者を被験者にする場合は完全な絶食状態及び満腹状態の両方を避けるため， B 細胞腫瘍患者を対象としたいずれの試験においても食事の 30 分以上前又は 2 時間以上後（modified fasting）にイブルチニブを投与することとして試験を実施した【2.7.2.1.2.5 項参照】。しかし，その後の食事の影響に関する試験（PCI-32765CLL1001 試験及び 1102 試験）の結果から，食後投与でも良好な安全性プロファイルであったことから，イブルチニブは食事摂取の制限なく投与することができると考えられたため，用法・用量に投与時間の指定は含めなかった【2.7.1.3.2.3 項参照】。

なお，審査の過程において，用法・用量を「通常，成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。」と変更した。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1）以下の副作用が新たに発現又は以下のグレード注) まで悪化した場合は、投与を中断すること。

- グレード3以上の非血液毒性
- グレード3以上の感染又は発熱を伴う好中球減少症
- グレード4の血液毒性

症状が回復又はグレード1まで改善した場合は、開始用量より投与を再開する。再開後、再びこれらの副作用が発現した場合は、140 mg/日減量する。必要に応じてさらに140 mg/日の減量を考慮する。2回の減量後も副作用が持続又は再び発現した場合は、本剤の投与を中止すること。再開時の投与量の目安を以下に示す。

注）NCI-CTCAEv4.0

発現回数	回復後の再開時投与量
1回	420 mg/日
2回	280 mg/日
3回	140 mg/日
4回	投与中止

2）軽度又は中等度の肝機能障害注) のある患者に対しては、それぞれ280 mg又は140 mgを1日1回投与することが望ましい。軽度肝機能障害注) のある患者に対しては280 mgを1日1回、中等度肝機能障害注) のある患者に対しては140 mgを1日1回投与することが望ましい。副作用発現時には、上記1）の用量調節方法を参考に、投与の中断、再開、減量、中止を考慮すること。重度肝機能障害注) のある患者には、本剤を投与しないことが望ましい。（「薬物動態」の項参照）

注）Child-Pugh分類を肝機能の指標とした軽度（A）、中等度（B）、重度（C）の肝機能障害患者

1) グレード 3 以上の非血液毒性，感染又は発熱を伴う好中球減少症，グレード 4 の血液毒性の副作用が新たに発現又は悪化した際の用法・用量に関連する使用上の注意

1112 試験，1102 試験及び JPN-101 試験では，投与の中断，遅延，用量調整を規定して実施した。420 mg/日の投与を受けた患者の海外 2 試験併合（246 例）で，投与中止に至った有害事象は 246 例中 21 例（8.5%）に発現し，そのうち 11 例は感染症によるものであった。JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 1 例が，Grade 3 の口内炎により投与を中止した。海外 2 試験併合で，246 例中 14 例（5.7%）が有害事象により減量し，4 例（1.6%）は Grade 3 又は 4 の有害事象による減量であった。JPN-101 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 3 例（37.5%）が有害事象により減量又は投与を遅延した。

海外 2 試験併合（246 例）で，Grade 3 以上の有害事象の発現率は 59.8%であり，主な有害事象は好中球減少症（15.9%），肺炎（8.1%），血小板減少症（6.5%）であった。国内試験（JPN-101 試験）で Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた CLL/SLL 患者 8 例中 5 例に発現し，このうち 2 例以上に認められたものは好中球減少症（2 例）であった。これらの成績及び CCDS に基づき，用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

なお，審査の過程において，以下のとおりに記載することとした。

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

注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version4.0 に準じる。

用量調節の目安

1回	1日1回420 mg
2回	1日1回280 mg
3回	1日1回140 mg
4回	投与中止

2) 肝機能障害のある患者に使用する際の用法・用量に関連する使用上の注意

海外 2 試験併合（246 例）で，イブルチニブ投与後に Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加は認められなかった。

1112 試験及び 1102 試験は，ベースラインで ALT 又は AST が>2.5 × 正常上限（ULN），若しくは総ビリルビンが>1.5 × ULN の被験者を除外しているため，基本的に肝機能に顕著な障害のある被験者は組み入れられていない。しかし，海外 2 試験併合で，246 例中 60 例（24.4%）の ALT，AST 又は総ビリルビンがベースラインで ULN を超えていた（ほとんどが Grade 1）。

対象患者集団の多様性が十分ではないため，部分集団解析による評価は困難であるが，2 試験併合のベースラインの肝機能異常の有無別に解析したところ，ベースラインで肝機能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率が高い傾向がみられた。ベースラインの肝機能異常の有無別で，Grade 3 又は 4 の有害事象で発現率に 5%以上差が認められた有害事象は，好中球減少症（有：20.0%，無：14.5%），蜂巣炎（有：6.7%，無：1.1%），肺炎（有：1.7%，無：8.6%）及び疲労（有：6.7%，無：1.6%）であった。

なお，肝機能障害患者を対象としたCLL1006試験において，重度の肝機能障害患者で曝露量（AUC）が高くなる傾向は認められたが，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被験者はいなかった。

JPN-101試験は，ベースラインの肝機能別の有害事象の集計は実施していないが，試験期間を通してALT，ASTの臨床検査値異常は認められず，シフト（悪化）は認められなかった。

これらの成績及びCCDSに基づき，肝機能障害のある患者に使用する際の用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

なお，審査の過程において，「肝機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため，軽度の肝機能障害を有する患者に対しては，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。」と記載することとした。

また，審査の過程において，「本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。」を本項の（3）に記載することとした。

1.8.2.2　使用上の注意（案）

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者［出血のおそれがある。］
2）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（「重要な基本的注意」の項参照）。］
3）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（「重要な基本的注意」の項参照）。］
4）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（「重要な基本的注意」の項参照）。］
5）重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。］
6）軽度の肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］</td><td>1）本剤投与により出血事象が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
2）本剤投与中に感染症が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
3）本剤投与中に血球減少が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
4）本剤投与中に心房細動等の不整脈関連事象が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
5）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 mL/分以上）では臨床試験において腎機能への影響は認められていないが，重度の腎機能障害のある患者［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設定した。
6）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設定した。
審査の過程で本文を変更した。</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
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。
2）肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルス、結核、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すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
3）貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。
4）重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので，本剤投与に際しては定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行うこと。
5）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うこと。</td><td>1) 本剤投与により出血事象が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
2) 本剤投与中に感染症が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。また，本剤投与中に骨髄抑制が報告されていることから，ウイルスが再活性化するおそれがあるため設定した。
3) 本剤投与中にグレード 3 及び 4 の血球減少症（貧血、好中球減少症、血小板減少症等）が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
4) 本剤投与中に心房細動等の不整脈関連事象が報告されていることから，CCDS に基づき設定した。
5) 審査の過程で本項を追加した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主に代謝酵素チトクローム P450（CYP）3A により代謝される。
1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>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。（「薬物動態」の項参照）</td><td>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。</td></tr>
</table>
2）併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤
インジナビル
ネルフィナビル
リトナビル含有製剤
サキナビル
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</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>本剤の代謝，薬理作用及び海外の臨床薬理試験成績等から，CCDS に基づき設定した。
審査の過程で本文及び表を変更した。</td></tr>
</table>

使用上の注意			設定根拠
テラプレビル ボリコナゾール フルコナゾール	の項参照）		
エリスロマイシン シプロフロキサシン			
ジルチアゼム ベラパミル アミオダロン			
アプレピタント			
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中に CYP3A 阻害作用を有する成分が含まれている。	
CYP3A 誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中に CYP3A 誘導作用を有する成分が含まれている。	

4. 副作用

再発又は難治性の成熟 B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験において、本剤が投与された 15 例全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 8 例（53.3%）、貧血 7 例（46.7%）、発疹 6 例（40.0%）、血中ビリルビン増加 6 例（40.0%）、白血球減少症 5 例（33.3%）、下痢 5 例（33.3%）、口内炎 5 例（33.3%）等であった。（承認時）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例中 177 例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 70 例（35.9%）、悪心 35 例（17.9%）、好中球減少症 31 例（15.9%）、関節痛 28 例（14.4%）、発疹 24 例（12.3%）等であった。（承認時）

副作用の頻度については、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

1) 重大な副作用

(1) 出血：脳出血、消化管出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(2) 白血球症（頻度不明）：頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(3) 感染症：肺炎（11.8%）、敗血症（2.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

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

CCDS，国内臨床試験（PCI-32765-JPN-101 試験），海外臨床試験（PCYC-1112-CA 試験）及び海外の製造販売後の使用経験における副作用発現状況に基づき設定した。
審査の過程で本文及び表を変更した。

使用上の注意	設定根拠

(5) 骨髄抑制：貧血（10.3%）、好中球減少症（15.9%）、血小板減少症（9.2%）等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(6) 不整脈：心房細動（2.6%）、心房粗動（1.0%）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、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(7) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。

(8) 過敏症（頻度不明）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 肝不全、肝機能障害（頻度不明）：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、患者の状態を十分に観察し、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うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

(11) 間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		上気道感染	皮膚感染、副鼻腔炎、尿路感染	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群
血液およびリンパ系障害			リンパ球増加症、白血球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害				脱水、低ナトリウム血症、高尿酸血症、食欲減退
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		

使用上の注意	設定根拠
眼障害[注)]	霧視	眼乾燥、流涙増加、視力低下、結膜炎			
血管障害				高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血		呼吸困難、咳嗽	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、便秘、嘔吐		腹痛、消化不良、胃食道逆流性疾患	
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷、点状出血			血管浮腫、蕁麻疹、紅斑、そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋骨格痛			筋痙縮、関節障害	
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		硬膜下血腫	疲労、無力症、末梢性浮腫	

注）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与
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。

海外臨床試験における副作用発現状況より，CCDS に基づき設定した。
審査の過程で本文を変更した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1）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こと。また、妊娠可能な婦人に対しては、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。［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）授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［ヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

妊娠中及び授乳中の女性に対する本剤の臨床試験は実施されていないが，妊娠中及び授乳中の女性での影響については不明であるため，CCDS に基づき設定した。
審査の過程で本文を変更した。

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない（使用経験がない）。

18 歳以下を対象とした試験は実施されていないことから，国内の添付文書における一般的な注意喚起の記載を考慮し記載した。
審査の過程で本文を変更した。

8. 過量投与
徴候・症状：
海外臨床試験において、1680 mg を投与後に Grade 4 [注)] の肝酵素上昇（AST (GOT) 及び ALT (GPT)）が報告されている。また、1 回 420 mg を超える用量を投与した際に、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る。
処置：
本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、十分に観察を行い、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 に準じる。

CCDS に基づき設定した。
審査の過程で本文を変更した。

9. 適用上の注意
薬剤交付時
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき，PTP 包装に関する注意事項を設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

イブルチニブは，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 26 年 8 月 4 日付薬食審査発 0804 第 1 号）により「INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

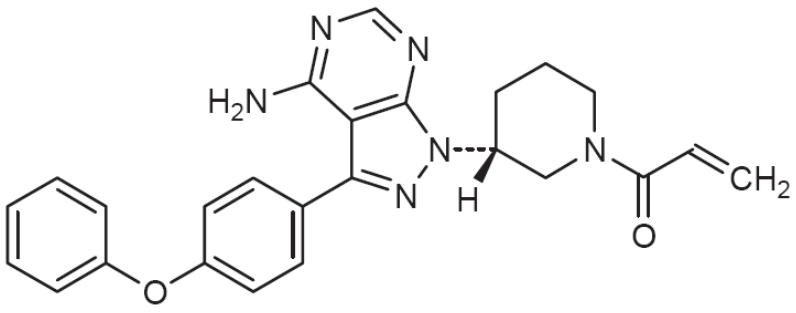
JAN：
（日本名）イブルチニブ
（英名）Ibrutinib

化学名
（日本名）
1-{(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン
（英名）
1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

1.9.2 INN

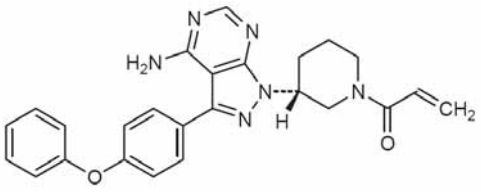
ibrutinib
(r-INN List 69, WHO Drug Information, Vol. 27, No.1, 2013 に収載)

1.9.3 構造式



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	1-{(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン
構造式	
効能・効果	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
用法・用量	通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	イムブルビカカプセル 140 mg （1 カプセル中イブルチニブ 140 mg を含む）
毒性	**単回投与毒性** **反復投与毒性**

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス	経口	♂♀：>2000
ラット	経口	♂：2000, ♀：1000
	静脈内	♀：100（急速静脈内） ♀：>100（30 及び 60 分間の持続静脈内）
イ　ヌ	経口	♂♀：>200
	皮下	♂♀：>40

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週間 経口 回復 期間: 28 日間	♂♀	0, 2.5, 40, 150(♀), 300(♂)	♂♀：40	300/150: 死亡(試験 16 日目-♂:1 例) 体重↓(♂), 体重増加量↓(♂), 摂餌量↓ (♂), 軟便, 鼻周囲に赤色物質, Alb↓, TP↓, グロブリン↓(♂),下顎リンパ節:腫大, リンパ球過形成, 脾臓:リンパ球枯渇, 胸腺:単細胞壊死(アポトーシス), 前胃:扁平上皮過形成(♂), 皮膚:炎症性変化, 肝臓:肝細胞壊死
ラット	13 週間 経口 回復 期間: 42 日間	♂♀	0, 30, 100, 300(♂), 300/175(♀)[a]	♂♀：30	100≦: 軟便(♀), 顔面発赤(♀), 鼻周囲に赤色物質(♀), Alb↓, TP↓, グロブリン↓ (♀), 骨皮質及び骨梁の減少(♀), 膵臓:腺房萎縮(♂) 300/175: 死亡又は切迫屠殺(試験 41~79 日目-♂:7 例), 死亡(試験 90 日目-♀:1 例) 体重↓, 体重増加量↓, 摂餌量↓, 軟便(♂), 顔面発赤(♂), 鼻周囲に赤色物質(♂), グロブリン↓(♂), リンパ節:リンパ球枯渇(♀), 脾臓:リンパ球枯渇(♀), 胸腺:リンパ球枯渇(♀), 前胃:潰瘍(♀), 浮腫(♀), 扁平上皮過形成(♀), 扁平上皮萎縮(♀), 腸:潰瘍(♀), 急性炎症(♀), 骨皮質及び骨梁の減少(♂)

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イ　ヌ	4 週間 経口 回復 期間: 29 日間	♂♀	0, 1.5, 24, 150	♂♀：24	150: 体重↓, 摂餌量↓(♀), 軟便, 下痢, 便退色, 角膜ジストロフィー, Alb↓, TP↓, A/G 比↓, 腸:炎症性変化
イ　ヌ	13 週間 経口 回復 期間: 91 日間	♂♀	0, 30, 80/60[b], 220/120[b]	♂♀：30	80/60≦: 体重増加量↓, 餌摂量↓, 軟便, 下痢, 嘔吐, Alb↓, A/G 比↓, パイエル板:リンパ球枯渇 220/120: 切迫屠殺(試験 31 日目-♂:1 例) 体重↓, 角膜ジストロフィー (♂), 腸:急性炎症(♀), 胃:平滑筋変性(♀)

[a] 300 mg/kg/日投与群の雌性で体重減少がみられたことから，試験 8 日に投与量を 175 mg/kg/日に減量して投与終了時まで投与。

[b] 80 及び 220 mg/kg/日投与群の雄性各 1 例に有意な体重減少及び健康状態の悪化がみられ，切迫屠殺したことから，試験 42 日に雌雄とも投与量をそれぞれ 60 及び 120 mg/kg/日に減量して投与終了時まで投与。

副作用

副作用発現割合（臨床検査値異常変動を含む）15 例／15 例＝100.0%

［国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101）］

副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類	例数
好中球減少症	8
貧血	7
血中ビリルビン増加	6
白血球減少症	5
発疹	5
下痢	5
鼻咽頭炎	4
白血球増加症	4
皮膚乾燥	4
点状出血	4
Ｃ－反応性蛋白増加	4
血小板数減少	4
	等

会社　ヤンセンファーマ株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	第3部　第1巻 品質に関する文書　原薬	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P	第3部　第2巻 品質に関する文書　製剤	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.A	その他	[redacted]	－	－	海外	社内資料	評価資料
3.2.R	該当資料なし						
3.3 参考文献							
3.3	Tolerance Intervals for Variance Component Models Using Bayesian Simulation	RUSSELL D. WOLFINGER	－	－	海外	Journal of Quality Technology	参考資料
3.3	Mutagenicity assessment of acrylate and methacrylate compounds and implications for regulatory toxicology requirements	F.R. Johannsen et al.	－	－	海外	Regulatory Toxicology and Pharmacology	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	In vitro pharmacodynamic studies with ibrutinib (PCI-32765).	[redacted] et al	[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-088-Z-X-BIO	評価資料
4.2.1.1.2	Inhibition of BTK by PCI-32769 in Reaction Biology Kinase Assay.	-	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-042-Hu-X-ENZ	評価資料
4.2.1.1.3	Kinase inhibition reversibility study of PCI-32765.	-	[redacted]～	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-078-Hu-X-ENZ	評価資料
4.2.1.1.4	The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo.	Ponader S et al	2011.12	The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	海外	Blood. 2012; 119: 1182-9.	参考資料
4.2.1.1.5	The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor– and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia.	de Rooij MFM et al	2012.1	University of Amsterdam	海外	Blood. 2012; 119: 2590-4.	参考資料
4.2.1.1.6	Ex vivo labeling study of splenocytes using a BTK fluorescent probe (PCI-33880) and inhibition of labelling following administration of PCI-32765 in mice by the intravenous, intraperitoneal or oral route.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-114-M-IV-IP-PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.7	Ex vivo time course inhibition study of PCI-32765 administered orally, subcutaneously or intravenously to BALB/c mice followed by splenocyte harvest and fluorescent probe labeling.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-119-M-PO/IV/SC-PDI	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.8	Ex vivo dose-response inhibition study of PCI-32766 administered orally or subcutaneously to BALB/c mice followed by splenocyte harvest and fluorescent probe labeling.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-130-M-SC/PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.9	A time course evaluation of BTK active site binding by PCI-32765 using an ex vivo probe labeling pharmacodynamic marker assay in mouse splenocytes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-082-M-PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.10	An evaluation of BTK occupancy by PCI-32765 following continuous administration in BALB/c mice.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-091-M-PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.11	BTK active-site occupancy in splenocytes from rats dosed orally with PCI-32765-dose response study.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-098-R-PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.12	Ex vivo labeling study of DOHH2 tumor tissue using a BTK fluorescent probe (PCI-33380) and inhibition of labeling following administration of PCI-32765 in mice by the oral route.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-132-M-PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.13	An evaluation of BTK down regulation by PCI-32765 following repeat-dose oral administration in BALB/c mice.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-087-M-PO-PDI	評価資料
4.2.1.1.14	Efficacy study using the mino mantle cell lymphoma tumor line in CB17 SCID mice administered ibrutinib continuously via medicated feed.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-035-M-PO-EFI	評価資料
4.2.1.1.15	Evaluation of tumor inhibition in OCI-LY10 lymphoma tumor bearing female SCID mice administered ibrutinib by oral gavage.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-089-M-PO-EFI	評価資料
4.2.1.1.16	Tumor growth inhibition study using TMD8 (DLBCL) bearing female SCID mice administered ibrutinib by oral gavage.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-105-M-PO-EFI	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.17	Preclinical evaluation of a novel BTK inhibitor, PCI-32765, in dogs with spontaneous non-Hodgkin lymphoma.	[redacted] et al	[redacted]～	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-063-D-PO-EF	評価資料
4.2.1.1.18	Inhibition of BTK by metabolite PCI-45227 in reaction biology kinase assay.	-	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-047-Hu-X-ENZ	評価資料
4.2.1.1.19	Inhibition of BTK by metabolite PCI-7503 in reaction biology kinase assay.	-	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-135-Hu-X-ENZ	評価資料
4.2.1.1.20	Inhibition of BTK by metabolite PCI-45741 & PCI-45752 in reaction biology kinase assay.	-	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-120-Hu-X-ENZ	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	Hit Profiling Screen Data Report.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-0383-V-X-RB	評価資料
4.2.1.2.2	Lead Profiling Screen Data Report.	[redacted] et al	[redacted]～	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-074-Hu-X-RB	評価資料
4.2.1.2.3	Individual Tests Data Report.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-028-Hu-X-RB	評価資料
4.2.1.2.4	Inhibition of IgE-mediated Secretion from Human Basophils with a Highly Selective Bruton's Tyrosine Kinase, Btk, Inhibitor.	MacGlashan D Jr et al	2011.4	Johns Hopkins University	海外	Int Immunopharmacol. 2011; 11: 475-9.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.5	Effects of PCI-32765 or PCI-33918 in a 11-day study using a male DBA/1 OlaHsd mouse established type II collagen arthritis model.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-063-M-PO-EFI	評価資料
4.2.1.2.6	Effects of PCI-32765 administered PO, QD in 18 day DBA/1OlaHsd mouse established type II collagen arthritis.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-040-M-PO-EF-2nd	評価資料
4.2.1.2.7	Effects of PCI-32765 or PCI-31883 in 15-day male DBA/1OlaHsd mouse established type II collagen arthritis model.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-065-M-PO-EFI	評価資料
4.2.1.2.8	Monoclonal antibody induced arthritis.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-038-M-PO-EF-2nd	評価資料
4.2.1.2.9	Evaluation of PCI-32765 at three doses in the passive cutaneous anaphylaxis murine model.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-066-M-PO-EF	評価資料
4.2.1.2.10	Evaluation of PCI-32765 at three doses in the passive cutaneous anaphylaxis murine model.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-039-M-PO-EF-2nd	評価資料
4.2.1.2.11	Effects of PCI-32765 in the treatment of lupus nephritis in Fas-deficient MRL/MpJ-Tnfrsf6lpr/J mice.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-067-M-PO-EFI	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	An oral (gavage) central nervous system pharmacological profile of PCI-32765 in rats.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-024-R-PO-SP	評価資料
4.2.1.3.2	Effects of PCI-32765 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-079-HEK-X-CT	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.3	Cardiovascular assessment of orally administered PCI-32765 in conscious radiotelemetry-implanted male beagle dogs.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-026-D-PO-SP	評価資料
4.2.1.3.4	Respiratory assessment of PCI-32765 administered by oral gavage to plethysmograph -restrained female Sprague Dawley rats.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-077-R-PO-SP	評価資料
4.2.1.3.5	Effect of PCI-45227 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-015-HEK-X-CT	評価資料
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4.1	In vitro pharmacodynamic interaction studies with PCI-32765 and dexamethasone, fludarabine, vincristine or doxorubicin in eight lymphoma cell lines.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-080-V-X-PXI	評価資料
4.2.2　薬物動態試験							
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Development and Validation of an LC/MS/MS Method for the Determination of PCI-32765 Concentration in Rat Plasma and Cross-Validation with Dog Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-083-R/D-Z-BMV	評価資料
4.2.2.1.2	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of PCI-32765 and PCI-45227 in Rat Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-001-R-Z-BMV	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of PCI-32765 and PCI-45227 in Dog Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-004-D-Z-BMV	評価資料
4.2.2.1.4	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in Rat NA-heparin Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-154-R-Z-BMV (BA10266)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.5	Validation Report for Method BTM-1668-R0: Determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Mouse Plasma by LC/MS/MS.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-104-M-Z-BMV (BA10511)	評価資料
4.2.2.1.6	Qualification of Bioanalytical Method BRM-008 for Quantification of PCI-32765 alone and PCI-32765 in combination with Metabolite PCI-45227 in Plasma from Three Species: Mouse, Rat and Dog.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-062-V-Z-BAM	評価資料
4.2.2.1.7（4.2.2.4.20の重複記載）	Assessment of S-enantiomer Exposure after Oral Dosing of the R-enantiomer JNJ-54179060 (PCI-32765) in Plasma from Different Animal Species and Human.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-159-V-PO-MT (FK10390)	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	Study to Investigate the Permeability and P-gp Liability of Compound PCI-32765 in the Caco-2 and MDR1-MDCK Cell Lines.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-151-MDCK-X-TI	評価資料
4.2.2.2.2	Study on Transepithelial Transport of ^{14}C-JNJ-54179060 (Ibrutinib) across Caco-2 Monolayers.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-181-V-X-TS (FK10429)	評価資料
4.2.2.2.3	Study to investigate the Permeability and P-gp Liability of Compound PCI-45227 in the Caco-2 and MDR1-MDCK Cell Lines.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-017-V-X-ADMET	評価資料
4.2.2.2.4	Oral Single-Dose Pharmacokinetics Study of PCI-32765 in Female Mice.	[redacted] et al	[redacted]～	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-139-M-PO-PKI	評価資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics of PCI-32765 in Mice Following Intravenous, Intraperitoneal, and Subcutaneous Administration.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-090-M-IV/IP/SC-PKI	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.6	Single-Dose Pharmacokinetics, Oral Absorption, and Bioavailability Study of PCI-32765 in Male Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-093-R-PO/IV-PKI	評価資料
4.2.2.2.7	Single-Dose Pharmacokinetics, Oral Absorption, and Bioavailability Study of PCI-32765 in Female Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-011-R-PO/IV-PKI	評価資料
4.2.2.2.8	Assessment of Food Effect on Oral Absorption of PCI‐32765 in Male Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-148-R-PO-PKI	評価資料
4.2.2.2.9	Pharmacokinetics of PCI-32765 in Rats Following Intravenous, Intraperitoneal and Subcutaneous Administration.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-082-R-IV/IP/SC-PKI	評価資料
4.2.2.2.10	Pharmacokinetics of PCI-45227 following Intravenous Administration of PCI-32765 or PCI-45227 in Male Sprague-Dawley Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-032-R-IV-PKI	評価資料
4.2.2.2.11	The Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of PCI-32765 when Administered as a Single Intravenous or Oral (Fasted and Non-Fasted) Dose in Male and Female Beagle Dogs.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-020-D-PO/IV-PK	評価資料
4.2.2.2.12	Oral Single-dose Bioequivalence Study in Dogs Administered PCI-32765 in Suspension or Capsules.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-019-D-PO-PKE	評価資料
4.2.2.2.13（4.2.1.2.7の重複記載）	Effects of PCI-32765 or PCI-31883 in 15-day male DBA/1OlaHsd mouse established type II collagen arthritis model.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-065-M-PO-EFI	評価資料
4.2.2.2.14（4.2.2.4.8の重複記載）	The Metabolism, Excretion and Stability of ^{14}C-JNJ-54179060 in the Male and Female Sprague-Dawley Rat after a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 10 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-022-R-PO-AME (FK10242)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.15（4.2.3.2.1の重複記載）	Two-Week Oral Toxicity Study of PCI-32765 in Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-146-R-PO-TXI	参考資料
4.2.2.2.16（4.2.3.2.3の重複記載）	A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Rats with a 28-Day Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-017-R-PO-TX	評価資料
4.2.2.2.17（4.2.3.2.4の重複記載）	A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Rats with a 6-Week Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-068-R-PO-TX	評価資料
4.2.2.2.18（4.2.3.5.2.1の重複記載）	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of PCI-32765 on Embryo/Fetal Development in Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-063-R-PO-TTE	参考資料
4.2.2.2.19（4.2.3.5.2.2の重複記載）	An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Study of PCI-32765 in Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-132-R-PO-TT	評価資料
4.2.2.2.20（4.2.3.7.2.1の重複記載）	A 28 and 33 Day Immunotoxicology Study of PCI-32765 by Oral Gavage in Rats with a 28 Day Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-017-R-PO-IMTX (TOX10535)	評価資料
4.2.2.2.21（4.2.3.5.2.3の重複記載）	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of PCI-32765 on Embryo/Fetal Development in Rabbits.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-064-B-PO-TTE	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.22（4.2.3.2.6の重複記載）	An Escalating Single-Dose/14-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of Subcutaneously or Orally Administered PCI-32765 in Beagle Dogs.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-015-D-SC/PO-TXE	評価資料
4.2.2.2.23（4.2.2.4.11の重複記載）	The Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 in Male Beagle Dog After a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 30 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-189-D-PO-AME (FK10389)	評価資料
4.2.2.2.24（4.2.3.2.8の重複記載）	A 28-Day Study Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-018-D-PO-TX	評価資料
4.2.2.2.25（4.2.3.2.9の重複記載）	A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Beagle Dogs with a 13-Week Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-069-D-PO-TX	評価資料
4.2.2.2.26（4.2.2.4.12の重複記載）	The Analysis of the Radioactivity Levels and Metabolite Profiling and Identification in Biological Samples Collected during Clinical Trial PCI-32765CLL1004, Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 after a Single Oral Dose of 140 mg (1480 kBq) in Healthy Male Subjects.	[redacted] et al	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-188-Hu-PO-MT (FK10267)	評価資料
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3.1	Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-PCI-31523 Following Oral or Intravenous Administration to Rats.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-039-R-PO-ADME	評価資料
4.2.2.3.2	^{14}C-JNJ-54179060: Tissue Distribution in the Male Pigmented Rat Determined by Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose.	[redacted] et al	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-134-R-PO-WBA (FK10245)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.3	Plasma Stability of PCI-32765 in Rat, Dog and Human.	-	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-019-V-X-SB	評価資料
4.2.2.3.4	Stability of PCI-32765 in Human Plasma.	-	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-028-Hu-X-SB	評価資料
4.2.2.3.5	Study to Investigate the Plasma Protein Binding of the Test Compound PCI-32765 in Mouse, Rat and Dog Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-032-V-X-PB	評価資料
4.2.2.3.6	Study to Investigate the Plasma Protein Binding of the Test Compound PCI-32765 in Human Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-088-Hu-X-PB	評価資料
4.2.2.3.7	The Distribution of JNJ-54179060 in Blood and the Plasma Protein Binding of JNJ-54179060 in Different Animal Species and Human.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-083-Hu-X-PB (FK10375)	評価資料
4.2.2.3.8	Protein Binding of PCI-45227 in Human Plasma.	-	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-044-Hu-X-PB	評価資料
4.2.2.3.9	The plasma protein binding of JNJ-54243761 (M37), JNJ-55499743 (M34), JNJ-55499730 (M25) and JNJ-54243696 (M23) in different animal species and human and to purified human plasma proteins.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-184-V-X-PB (FK10606)	評価資料
4.2.2.3.10	Assessment of Covalent Binding to Human Albumin, Human Plasma Proteins, Human Liver S9 and Purified BTK using ^{14}C-PCI-31523.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-095-Hu-X-PB	評価資料
4.2.2.3.11	Covalent Protein Binding and Metabolism Assessment of ^{14}C-PCI-31523 (PCI-32765) in Various Recombinant Cytochrome P450 Preparations and Human-Liver Microsomes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-153-Hu-X-MTI	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.12	Quantification of Covalent Binding of ^{14}C-PCI-31523 to Liver S9 Proteins, Liver Microsomal Proteins, Hemoglobin and Recombinant Cytochrome P450.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-157-Hu-X-MTI	評価資料
4.2.2.3.13	Covalent Protein Binding Assessment of ^{14}C-PCI-31523 in Recombinant Cytochrome P450 2E1 and Purified Rat and Human Hemoglobin.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-085-Hu-X-MTI	評価資料
4.2.2.3.14	Covalent Protein Binding Assessment of ^{14}C-PCI-32765 and ^{14}C-Benzylpenicillin in Rat and Human Plasma.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-090-Hu-X-MTI	評価資料
4.2.2.3.15	Covalent Protein Binding and Metabolism Assessment Of ^{14}C- PCI-31523(racemic ^{14}C-PCI-32765) in Human Cytochrome P450 2D6 and Rat Kidney S9.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-093-Hu-X-MTI	評価資料
4.2.2.3.16	Assessment of Protein Binding in Human Albumin, Plasma, Purified BTK and Hemoglobin (Rat) using [^{14}C]-Ibrutinib.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-087-V-X-PA	評価資料
4.2.2.3.17	Covalent Binding of ^{14}C-Ibrutinib in Rat and Human Liver S9 Proteins.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-059-V-X-PA	評価資料
4.2.2.3.18	Covalent Binding and Metabolic Turnover of ^{14}C-Ibrutinib in Rat and Human Liver Microsomes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-086-V-X-PA	評価資料
4.2.2.3.19 （5.3.2.1.1の重複記載）	The protein binding of JNJ-54179060 in human pre-dose plasma of subjects of an open-label pharmacokinetic study (PCI-32765CLL1002).	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-079-Hu-PO-PB (FK10373)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.20（5.3.2.1.2の重複記載）	The protein binding of JNJ-54179060 in human pre-dose plasma of healthy male subjects of an open-label Phase 1 Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion (PCI-32765CLL1004).	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-190-Hu-PO-PB (FK10430)	参考資料
4.2.2.3.21（5.3.2.1.3の重複記載）	The protein binding of JNJ-54179060 in human in pre-dose plasma from an open label pharmacokinetic study of ibrutinib in subjects with varying degrees of hepatic impairment (PCI-32765CLL1006).	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-105-Hu-X-PB (FK10372)	参考資料
4.2.2.3.22（4.2.2.4.8の重複記載）	The Metabolism, Excretion and Stability of ^{14}C-JNJ-54179060 in the Male and Female Sprague-Dawley Rat after a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 10 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-022-R-PO-AME (FK10242)	評価資料
4.2.2.3.23（4.2.2.4.11の重複記載）	The Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 in Male Beagle Dog After a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 30 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-189-D-PO-AME (FK10389)	評価資料
4.2.2.3.24（4.2.2.4.12の重複記載）	The Analysis of the Radioactivity Levels and Metabolite Profiling and Identification in Biological Samples Collected during Clinical Trial PCI-32765CLL1004, Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 after a Single Oral Dose of 140 mg (1480 kBq) in Healthy Male Subjects.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-188-Hu-PO-MT (FK10267)	評価資料
4.2.2.4　代謝							
4.2.2.4.1	Study to Investigate the Stability of the Test Compound, PCI-32765, in Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-123-V-X-MT	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.2	The In Vitro Metabolism of ^{14}C-JNJ-54179060 in Liver Microsomes and Hepatocytes of Rat, Rabbit, Dog and Human.	[redacted] et al	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-080-V-X-MT (FK10269)	評価資料
4.2.2.4.3	The *In Vitro* Metabolism of D5-ibrutinib in Rat and Human Hepatocytes.	[redacted]	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-105-V-X-MT (FK10351)	評価資料
4.2.2.4.4	Cytochrome P450 Reaction Phenotyping using Recombinant CYP Enzymes (9 Isoforms).	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-013-Hu-X-MT	評価資料
4.2.2.4.5	Study to Investigate Human Microsomal Metabolic Stability of PCI-32765 in the Presence of CYP Specific P450 Inhibitors.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-014-Hu-X-MT	評価資料
4.2.2.4.6	An *in-vitro* study on the direct inhibition of the metabolism of JNJ-54179060 by fluoxetine, norfluoxetine and fluvoxamine in human liver microsomes and determination of the relative contribution of CYP3A5 to the overall metabolism of JNJ-54179060.	[redacted]	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-168-Hu-X-CYP (FK10615)	評価資料
4.2.2.4.7	To Determine V_{max} and K_m for Generating the Metabolite PCI-45227 from PCI-32765 in Recombinants Expressing CYP450 2D6 or 3A4/A5 in the Presence of Epoxide Hydrolase.	[redacted] et al	[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-041-Hu-X-MTI	評価資料
4.2.2.4.8	The Metabolism, Excretion and Stability of ^{14}C-JNJ-54179060 in the Male and Female Sprague-Dawley Rat after a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 10 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-022-R-PO-AME (FK10242)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.9	The Biliary Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 in the Male Sprague-Dawley Rat after a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 10 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-081-R-PO-EXC (FK10301)	評価資料
4.2.2.4.10	Pharmacokinetics of JNJ-54179060-AAA (PCI-32765) and JNJ-54243748-AAA (D5-JNJ-54179060) in Male Rats after Single Intravenous Administration of a Mixture of JNJ-54179060-AAA (PCI-32765) and JNJ-54243748-AAA (D5-JNJ-54179060) at 2.5 mg/kg each.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-158-R-IV-PK (FK10394)	評価資料
4.2.2.4.11	The Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 in Male Beagle Dog After a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 30 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-189-D-PO-AME (FK10389)	評価資料
4.2.2.4.12	The Analysis of the Radioactivity Levels and Metabolite Profiling and Identification in Biological Samples Collected during Clinical Trial PCI-32765CLL1004, Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 after a Single Oral Dose of 140 mg (1480 kBq) in Healthy Male Subjects.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-188-Hu-PO-MT (FK10267)	評価資料
4.2.2.4.13	Identification and estimation of the abundance of the metabolites in human plasma after single and multiple oral administration of JNJ-54179060.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-129-Hu-PO-MT (FK10347)	評価資料
4.2.2.4.14	*In Vitro* Evaluation of PCI-32765 and PCI-45227 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-075-Hu-X-INDC	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.15	ADME-Tox: CYP Inhibition - Study of Compound PCI-32765.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-029-Hu-X-CYP	評価資料
4.2.2.4.16	An *in vitro* study of the potential of JNJ-54243696 to inhibit the major CYP450 isoforms in human liver microsomes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-026-Hu-X-CYP (FK10650)	評価資料
4.2.2.4.17	An *In Vitro* Investigation of the Potential of JNJ-55499730 to Inhibit the Major CYP450 Isoforms in Human Liver Microsomes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-161-Hu-X-CYP (FK10597)	評価資料
4.2.2.4.18	An *in vitro* investigation of the potential of JNJ-55499743 to inhibit the major CYP450 isoforms in human liver microsomes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-162-Hu-X-CYP (FK10598)	評価資料
4.2.2.4.19	Determination of IC50 Values for various CYPs in Human Liver Microsomes: PCI-45227.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-016-Hu-X-CYP	評価資料
4.2.2.4.20	Assessment of S-enantiomer Exposure after Oral Dosing of the R-enantiomer JNJ-54179060 (PCI-32765) in Plasma from Different Animal Species and Human.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-159-V-PO-MT (FK10390)	評価資料
4.2.2.4.21 （4.2.2.3.11の重複記載）	Covalent Protein Binding and Metabolism Assessment of ^{14}C-PCI-31523 (PCI-32765) in Various Recombinant Cytochrome P450 Preparations and Human-Liver Microsomes.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-153-Hu-X-MTI	評価資料
4.2.2.4.22 （4.2.2.3.1の重複記載）	Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-PCI-31523 Following Oral or Intravenous Administration to Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-039-R-PO-ADME	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5　排泄							
4.2.2.5.1（4.2.2.3.1の重複記載）	Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-PCI-31523 Following Oral or Intravenous Administration to Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-039-R-PO-ADME	評価資料
4.2.2.5.2（4.2.2.4.8の重複記載）	The Metabolism, Excretion and Stability of ^{14}C-JNJ-54179060 in the Male and Female Sprague-Dawley Rat after a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 10 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-022-R-PO-AME (FK10242)	評価資料
4.2.2.5.3（4.2.2.4.9の重複記載）	The Biliary Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 in the Male Sprague-Dawley Rat after a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 10 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-081-R-PO-EXC (FK10301)	評価資料
4.2.2.5.4（4.2.2.4.11の重複記載）	The Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 in Male Beagle Dog After a Single Oral Administration of ^{14}C-JNJ-54179060 at 30 mg/kg.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-189-D-PO-AME (FK10389)	評価資料
4.2.2.5.5（4.2.2.4.12の重複記載）	The Analysis of the Radioactivity Levels and Metabolite Profiling and Identification in Biological Samples Collected during Clinical Trial PCI-32765CLL1004, Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 after a Single Oral Dose of 140 mg (1480 kBq) in Healthy Male Subjects.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-188-Hu-PO-MT (FK10267)	評価資料
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6.1	An *In Vitro* Study on the Interaction of JNJ-54179060 (PCI-32765) on the Protein Binding of ^{14}C-Warfarin in Human Plasma.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-144-Hu-X-PKX (FK10377)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6.2	An *In Vitro* Study on the Transport of JNJ-54179060 (Ibruinib) and JNJ-54243761 (Dihydrodiol Metabolite) by OATP1B1 (SLCO1B1), OATP1B3 (SLCO1B3) and OATP2B1 (SLCO2B1).	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-103-V-X-TS (FK10340)	評価資料
4.2.2.6.3	Study on P-glycoprotein (P-gp, also known as MDR1, ABCB1) mediated transport of JNJ-54243696 and the possible inhibition of P-gp transport by JNJ-54243696 in LLC-PK1 cell line over-expressing this transporter.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-191-V-X-TS (FK10643)	評価資料
4.2.2.6.4	Study on P-glycoprotein (P-gp; also known as MDR1, ABCB1) mediated transport of JNJ-55499730 and the possible inhibition of P-gp transport by JNJ-55499730 in LLC-PK1 cell lines over-expressing this transporter.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-157-V-X-TS (FK10576)	評価資料
4.2.2.6.5	Study on P-glycoprotein (P-gp, also known as MDR1, ABCB1) mediated transport of JNJ-55499743 and the possible inhibition of P-gp transport by JNJ-55499743 in LLC-PK1 cell lines over-expressing this transporter.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-158-V-X-TS (FK10577)	評価資料
4.2.2.6.6	Study on the inhibition potential of JNJ-54179060 and four metabolites on OATP1B1 (SLCO1B1) and OATP1B3 (SLCO1B3) transport in HEK293 cell lines overexpressing this transporter.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-028-V-X-TS (FK10654)	評価資料
4.2.2.6.7	Study on the inhibition potential of JNJ-54179060 and four metabolites on OAT1 (SLC22A6) and OCT2 (SLC22A2) transport in CHO cell lines overexpressing this transporter.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-025-V-X-TS (FK10656)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6.8	Study on the inhibition potential of JNJ-54179060 and four metabolites on OAT3 (SLC22A8) transport in MDCK-II cell lines overexpressing this transporter.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-027-V-X-TS (FK10655)	評価資料
4.2.2.6.9	Study to Determine the P-gp IC_{50} value of Compound PCI-32765 in the MDR1-MDCK Cell Line.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-005-MDCK-X-TI	評価資料
4.2.2.6.10	An in vitro study on the BCRP (ABCG2) transport inhibition by JNJ-54179060 and four metabolites.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-180-V-X-TS (FK10657)	評価資料
4.2.2.6.11（4.2.2.2.1の重複記載）	Study to Investigate the Permeability and P-gp Liability of Compound PCI-32765 in the Caco-2 and MDR1-MDCK Cell Lines.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-151-MDCK-X-TI	評価資料
4.2.2.6.12（4.2.2.2.3の重複記載）	Study to investigate the Permeability and P-gp Liability of Compound PCI-45227 in the Caco-2 and MDR1-MDCK Cell Lines.	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-017-V-X-ADMET	評価資料
4.2.2.7　その他の薬物動態試験							
4.2.2.7.1	The Purification and Analysis of Carbon-14 Labelled JNJ-54179060.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-191-Z-Z-PK-OTH (FK10287)	評価資料
4.2.2.7.2	The Preparation and Analysis of an Aqueous Formulation of ^{14}C-JNJ-54179060 to be Used in the Clinical Trial (PCI32765CLL1004) on the Absorption, Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 after a Single Oral Dose in Healthy Volunteers.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-192-Z-Z-PK-OTH (FK10274)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	Oral Single Dose Toxicity Study of PCI-32765 in Mice.	[redacted] et al	[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-014-M-PO-ATI	参考資料
4.2.3.1.2	An Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Rats Administered PCI-32765.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-022-R-PO-AT	評価資料
4.2.3.1.3	Intravenous Single Dose Toxicity Study of PCI-32765 in Female Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-109-R-IV-ATI	参考資料
4.2.3.1.4（4.2.3.2.6の重複記載）	An Escalating Single-Dose/14-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of Subcutaneously or Orally Administered PCI-32765 in Beagle Dogs.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-015-D-SC/PO-TXE	評価資料
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Two-Week Oral Toxicity Study of PCI-32765 in Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-146-R-PO-TXI	参考資料
4.2.3.2.2	A 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Sprague Dawley Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-042-R-PO-TX	評価資料
4.2.3.2.3	A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Rats with a 28-Day Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-017-R-PO-TX	評価資料
4.2.3.2.4	A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Rats with a 6-Week Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-068-R-PO-TX	評価資料
4.2.3.2.5	An Oral (Gavage) 7-Day Tolerability Study of PCI-32765 in Non-Pregnant New Zealand White Rabbits.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-136-B-PO-TXE	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.6	An Escalating Single-Dose/14-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of Subcutaneously or Orally Administered PCI-32765 in Beagle Dogs.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-015-D-SC/PO-TXE	評価資料
4.2.3.2.7	A 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Beagle Dogs.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-043-D-PO-TX	評価資料
4.2.3.2.8	A 28-Day Study Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-018-D-PO-TX	評価資料
4.2.3.2.9	A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of PCI-32765 in Beagle Dogs with a 13-Week Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-069-D-PO-TX	評価資料
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1.1	Bacterial Reverse Mutation Assay.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-027-Sal-X-MU	評価資料
4.2.3.3.1.2	*In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-038-CHO-X-MU	評価資料
4.2.3.3.1.3	*In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-071-CHO-X-MU	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2.1	Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Oral Administration of PCI-32765.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-037-M-PO-MU	評価資料
4.2.3.4　がん原性試験							
4.2.3.4.1　長期がん原性試験							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of PCI-32765 on Embryo/Fetal Development in Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-063-R-PO-TTE	参考資料
4.2.3.5.2.2	An Oral (Gavage) Embryo/Fetal Development Study of PCI-32765 in Rats.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]		海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-132-R-PO-TT	評価資料
4.2.3.5.2.3	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of PCI-32765 on Embryo/Fetal Development in Rabbits.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]		海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-064-B-PO-TTE	参考資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	*In Vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test with Ibrutinib.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-120-3T3-X-PT (TOX10667)	参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2.1	A 28 and 33 Day Immunotoxicology Study of PCI-32765 by Oral Gavage in Rats with a 28 Day Recovery Period.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-017-R-PO-IMTX (TOX10535)	評価資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6.1	Ibrutinib: 28-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Rat (Impurity Evaluation).	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-179-R-PO-TX-IMP (TOX10674)	評価資料
4.2.3.7.6.2	Bacterial Reverse Mutation Assay.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-098-Sal-X-Mu	評価資料
4.2.3.7.6.3	Bacterial Reverse Mutation Assay.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-099-Sal-X-Mu	評価資料
4.2.3.7.6.4	Bacterial Reverse Mutation Assay.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-113-Sal-X-Mu	評価資料
4.2.3.7.6.5	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物B* (ibrutinib impurity).	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-170-Sal-X-MU-IMP	評価資料
4.2.3.7.6.6	*In Vivo* Micronucleus Assay in Male Mice Following Oral Administration of Fortified Ibrutinib.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-034-M-PO-MU (TOX10650)	評価資料
4.2.3.7.6.7	Bacterial Reverse Mutation Assay of Ibrutinib Fortified with 5 Impurities (不純物H* , 不純物B* , 不純物E* , 不純物D* and 不純物C*).	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-259-Sal-X-MU-IMP	評価資料
4.2.3.7.6.8	Bacterial Reverse Mutation Assay of Ibrutinib Fortified with PCI-32769.	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセンファーマ社内資料 [redacted]-260-Sal-X-MU-IMP	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験							
	該当資料なし						

*新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3 参考文献							
4.3.1 薬理試験							
4.3.1.1	Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. ChemMedChem. 2007;2(1):58-61.	Pan Z et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.1.1 1) 2.6.2.8 13) 2.4.6 5)	—
4.3.1.2	Malignant pirates of the immune system. Nat Immunol. 2011;12:933-40.	Rui L et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.1.1 2) 2.6.2.8 2) 2.4.6 1)	—
4.3.1.3	B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118:4313-20.	Stevenson FK et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.1.1 3) 2.6.2.8 3) 2.4.6 2)	—
4.3.1.4	Targeting B-Cell receptor signaling for anticancer therapy: the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib induces impressive responses in B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;31:128-30.	Wiestner A	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.1.1 4) 2.6.2.8 4) 2.4.6 3)	—
4.3.1.5	Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. Int Rev Immunol. 2012;31:119-32.	Buggy JJ et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.1.1 5) 2.6.2.8 5) 2.4.6 4)	—
4.3.1.6	Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. J Immunol. 1994;152:557-65.	Smith CI et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 1) 2.4.6 7)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.7	Regulation of BTK by Src family tyrosine kinases. Mol Cell Biol. 1996;16: 3465-71.	Afar DE et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 6) 2.4.6 8)	—
4.3.1.8	Binding of Bruton's tyrosine kinase to Fyn, Lyn, or Hck through a Src homology 3 domain-mediated interaction. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:8152-5.	Cheng G et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 7) 2.4.6 9)	—
4.3.1.9	BLNK mediates Syk-dependent BTK activation. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:2582-6.	Baba Y et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 8) 2.4.6 10)	—
4.3.1.10	Tec kinases mediate sustained calcium influx via site-specific tyrosine phosphorylation of the phospholipase Cγ Src homology 2-Src homology 3 linker. J Biol Chem. 2004;279: 37651-61.	Humphries LA et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 9) 2.4.6 11)	—
4.3.1.11	The B cell antigen receptor controls integrin activity through Btk and PLCγ2. J Exp Med. 2003;198: 1539-50.	Spaargaren M et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 10) 2.4.6 12)	—
4.3.1.12	Roles for phosphoinositide 3-kinases, Bruton's tyrosine kinase, and Jun kinases in B lymphocyte chemotaxis and homing. Eur J Immunol. 2006;36: 1285-95.	Ortolano S et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 11) 2.4.6 13)	—
4.3.1.13	Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cγ 2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing. Immunity. 2007;26: 93-104.	de Gorter DJ et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 12) 2.4.6 14)	—
4.3.1.14	A small molecule–kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat Biotechnol. 2005;23: 329-36.	Fabian MA et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 14)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.15	Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. Nature. 2010;463:88-92.	Davis RE et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 15)	—
4.3.1.16	Kinase inhibition-related adverse events predicted from in vitro kinome and clinical trial data. J Biomed Inform. 2010;43:376-84.	Yang X et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 16) 2.4.6 20)	—
4.3.1.17	The B-cell-specific src-family kinase Blk is dispensable for B-cell development and activation. Mol Cell Biol. 2000;20:1227-33.	Texido G et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 17) 2.4.6 21)	—
4.3.1.18	Malignant transformation of early lymphoid progenitors in mice expressing an activated Blk tyrosine kinase. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:7351-6.	Malek SN et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 18) 2.4.6 22)	—
4.3.1.19	Tyrosine kinase ETK/BMX is up-regulated in bladder cancer and predicts poor prognosis in patients with cystectomy. PLoS One. 2011;6:e17778.	Guo S et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 19) 2.4.6 23)	—
4.3.1.20	Tyrosine kinase Etk/BMX is up-regulated in human prostate cancer and its overexpression induces prostate intraepithelial neoplasia in mouse. Cancer Res. 2006;66:8058-64.	Dai B et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 20) 2.4.6 24)	—
4.3.1.21	Functional analyses of the bone marrow kinase in the X chromosome in vascular endothelial growth factor-induced lymphangiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:2553-61.	Jones D et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 21) 2.4.6 25)	—
4.3.1.22	Etk/Bmx as a tumor necrosis factor receptor type 2-specific kinase: role in endothelial cell migration and angiogenesis. Mol Cell Biol. 2002;22:7512-23.	Pan S et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 22) 2.4.6 26)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.23	Selective expression rather than specific function of Txk and Itk regulate Th1 and Th2 responses. J Immunol. 2008;181:6125-31.	Sahu N et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 23) 2.4.6 27)	—
4.3.1.24	A novel protein-tyrosine kinase, Tec, is preferentially expressed in liver. Oncogene. 1990;5:1781-6.	Mano H et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 24) 2.4.6 28)	—
4.3.1.25	Expression of a novel form of Tec kinase in hematopoietic cells and mapping of the gene to chromosome 5 near Kit. Oncogene. 1993;8:417-24.	Mano H et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 25) 2.4.6 29)	—
4.3.1.26	Expression and activation of the nonreceptor tyrosine kinase Tec in human B cells. Blood. 1998;91:940-8.	Kitanaka A et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 26) 2.4.6 30)	—
4.3.1.27	Severe B cell deficiency in mice lacking the Tec kinase family members Tec and Btk. J Exp Med. 2000;192:1611-24.	Ellmeier W et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 27) 2.4.6 31)	—
4.3.1.28	The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells. Arthritis Res Ther. 2011; 13:R115.	Chang BY et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 28)	—
4.3.1.29	Btk levels set the threshold for B-cell activation and negative selection of autoreactive B cells in mice. Blood. 2012;119:3744-56.	Kil LP et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 29)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.30	Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc Res. 2003;58:32-45.	Redfern WS et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.2.8 30) 2.4.6 34)	—
4.3.1.31	Activity of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 in mantle cell lymphoma (MCL) identifies BTK as a novel therapeutic target. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; 118: 3688.	Ponader S et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 15)	—
4.3.1.32	B-cell receptors and heavy chain diseases: guilty by association? Blood. 2011;117:6991-8.	Corcos D et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 16)	—
4.3.1.33	The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;117:563-74.	Herishanu Y et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 17)	—
4.3.1.34	Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;31:88-94.	Advani RH et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 18)	—
4.3.1.35	Bruton's tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. Blood. 2011;117:6287-96.	Herman SE et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 19)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.36	Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. Cancer Discov. 2012;2:214-26.	Garraway LA et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 32)	—
4.3.1.37	Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. N Engl J Med. 2014;370(24):2286-94.	Woyach JA et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 33)	—
4.3.2 薬物動態試験							
4.3.2.1	Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of oral midazolam with ketoconazole, fluoxetine, fluvoxamine, and nefazodone. J Clin Pharmacol. 2003;43(11):1274-82.	Lam YW et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 2)	—
4.3.2.2	Interactions of the gut microflora and the host in toxicology. Toxicol Pathol. 1988;16(2):147-53.	Rowland IR	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 3) 2.4.6 35)	—
4.3.2.3	Age- and sex-related alterations of microsomal drug- and testosterone-oxidizing cytochrome P450 in Sprague-Dawley strain-derived dwarf rats. J Pharmacol Exp Ther. 1995;275(2):972-7.	Shimada M et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 4) 2.4.6 36)	—
4.3.2.4	A comparison of the ontogeny of enterocytic and hepatic cytochromes P450 3A in the rat. Biochem Pharmacol. 2000;60(11):1601-10.	Johnson TN et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 5) 2.4.6 37)	—
4.3.2.5	Drug metabolites in safety testing. Toxicol Appl Pharmacol. 2002;182(3):188-96.	Baillie TA et al	—	—	—	掲載番号及び参考文献番号: 2.4.6 6)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.2.6（4.3.1.1の重複記載）	Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. ChemMedChem. 2007;2(1):58-61.	Pan Z et al	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 1)	－
4.3.3　毒性試験							
4.3.3.1	Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38 (7 Suppl):5S-81S.	Thoolen B et al	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 1) 2.4.6 38)	－
4.3.3.2	Oval corneal opacities in beagles. III. Histochemical demonstration of stromal lipids without hyperlipidemia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21:95-106.	Roth AM et al	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 2) 2.4.6 39)	－
4.3.3.3	The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress. Semin Cell Dev Biol. 2008;19(2):100-12.	Lassen N et al	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 3)	－
4.3.3.4	Disorders of the intestinal tract. Small Animal Internal Medicine 2nd edition. St Louis:Mosby;1998:p.453.	Willard MD	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 4) 2.4.6 40)	－
4.3.3.5	Lesions of spontaneous subclinical disease in Beagle dogs. Vet Pathol. 1974;11(3):240-58.	Hottendorf GH et al	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 5)	－
4.3.3.6	Histopathology of incidental findings in beagles used in toxicity studies. J Toxicol Pathol. 2012;25(1):103-34.	Sato J et al	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 6)	－
4.3.3.7	Background Lesions in Laboratory Animals - A Color Atlas. St Louis: Saunders;2012.p.41-42.	McInnes EF	－	－	－	掲載番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 7)	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1.1	An Open-label, Sequential and 2-Way Crossover Pharmacokinetic Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Subjects	[redacted]	2013.7.[redacted] 2013.8.[redacted]	ベルギー	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765CLL1011	参考資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Validation of an LC/MS/MS method for the determination of PCI-32765 concentration in human plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： 07-085-Hu-Z-BMV ([redacted]-622020)	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of an LC/MS/MS method for the determination of PCI-32765 and its metabolite PCI-45227 concentration in human plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： 08-086-Hu-Z-BMV ([redacted]-622021)	評価資料
5.3.1.4.3	HPLC/MS/MS assay validation for the determination of PCI-32765 and PCI-45227 from human sodium heparin plasma	[redacted]	Final Report Date: [redacted] Amendment Date: [redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： 10-088-Hu-Z-BMV (AV11-PCI32765-01)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.4	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in human Na-heparin plasma (low range)	[redacted]	[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-071-Hu-Z-BMV (BA10267)	参考資料
5.3.1.4.5	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in human Na-heparin plasma (high range)	[redacted]	Final Report Date: [redacted] Amendment Date: [redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-153-Hu-Z-BMV (BA10283)	評価資料
5.3.1.4.6	Validation report for method BTM-1533-R0: determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in sodium heparin human plasma by LC/MS/MS (calibration range 0.100 - 25.0 ng/mL)	[redacted]	Final Report Date: [redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： JNJ-R2119;[redacted]-104-Hu-Z-BMV (BA10400)	評価資料
5.3.1.4.7	Validation report for method BTM-1534-R0: determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in sodium heparin human plasma by LC/MS/MS (calibration Range 0.500 - 100 ng/mL)	[redacted]	Final Report Date: [redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： JNJ-R2120;[redacted]-156-Hu-Z-BMV (BA10399)	参考資料
5.3.1.4.8	Cross validation of LC-MS/MS methods for the determination of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in human Na-heparin plasma	[redacted]	Final Report Date: [redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-102-Hu-Z-BMV (BA10468)	評価資料
5.3.1.4.9	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-54243761 in human Na-heparin plasma	[redacted]	Final Report Date: [redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-111-Hu-PO-BA (BA10636)	参考資料
5.3.1.4.10	Validation report for method BTM-1792-R0: determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in sodium heparin human plasma by LC/MS/MS	[redacted]	Final Report Date: 2014.6.27	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： JNJ-R3221;[redacted]-112-Hu-Z-BMV (BA10667)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.11	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-55308669 (JNJ-54179060 $^{13}C_6$) in human Na-heparin plasma in the presence of the unlabeled compound with a lower limit of quantification of 2 pg/ml	[redacted]	Final Report Date: [redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-194-Hu-Z-BMV (BA10398)	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	The protein binding of JNJ-54179060 in human pre-dose plasma of subjects of an open-label pharmacokinetic study (PCI-32765CLL1002)	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-079-Hu-PO-PB (FK10373)	参考資料
5.3.2.1.2	The protein binding of JNJ-54179060 in human pre-dose plasma of healthy male subjects of an open-label Phase 1 Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion (PCI-32765CLL1004)	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-190-Hu-PO-PB (FK10430)	参考資料
5.3.2.1.3	The protein binding of JNJ-54179060 in human in pre-dose plasma from an open label pharmacokinetic study of ibrutinib in subjects with varying degrees of hepatic impairment (PCI-32765CLL1006)	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-105-Hu-X-PB (FK10372)	参考資料
5.3.2.1.4 (4.2.2.3.6の重複記載)	Study to Investigate the Plasma Protein Binding of the Test Compound PCI-32765 in Human Plasma	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-088-Hu-X-PB	評価資料
5.3.2.1.5 (4.2.2.3.7の重複記載)	The Distribution of JNJ-54179060 in Blood and the Plasma Protein Binding of JNJ-54179060 in Different Animal Species and Human	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-083-Hu-X-PB (FK10375)	評価資料
5.3.2.1.6 (4.2.2.3.8の重複記載)	Protein Binding of PCI-45227 in Human Plasma	-	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：[redacted]-044-Hu-X-PB	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.1.7 （4.2.2.3.9の重複記載）	The plasma protein binding of JNJ-54243761 (M37), JNJ-55499743 (M34), JNJ-55499730 (M25) and JNJ-54243696 (M23) in different animal species and human and to purified human plasma protein	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-184-V-X-PB (FK10606)	評価資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1 （4.2.2.4.12の重複記載）	The Analysis of the Radioactivity Levels and Metabolite Profiling and Identification in Biological Samples Collected during Clinical Trial PCI-32765CLL1004, Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of ^{14}C-JNJ-54179060 after a Single Oral Dose of 140 mg (1480 kBq) in Healthy Male Subjects	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-188-Hu-PO-MT (FK10267)	評価資料
5.3.2.2.2 （4.2.2.4.13の重複記載）	Identification and estimation of the abundance of the metabolites in human plasma after single and multiple oral administration of JNJ-54179060	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-129-Hu-PO-MT (FK10347)	評価資料
5.3.2.2.3 （4.2.2.4.20の重複記載）	Assessment of S-enantiomer Exposure after Oral Dosing of the R-enantiomer JNJ-54179060 (PCI-32765) in Plasma from Different Animal Species and Human	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-159-V-PO-MT (FK10390)	評価資料
5.3.2.2.4 （4.2.2.4.1の重複記載）	Study to Investigate the Stability of the Test Compound, PCI-32765, in Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-123-V-X-MT	評価資料
5.3.2.2.5 （4.2.2.4.2の重複記載）	The In Vitro Metabolism of ^{14}C-JNJ-54179060 in Liver Microsomes and Hepatocytes of Rat, Rabbit, Dog and Human	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-080-V-X-MT (FK10269)	評価資料
5.3.2.2.6 （4.2.2.4.3の重複記載）	The In Vitro Metabolism of D5-ibrutinib in Rat and Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-105-V-X-MT (FK10351)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.7（4.2.2.4.4の重複記載）	Cytochrome P450 Reaction Phenotyping using Recombinant CYP Enzymes (9 Isoforms)	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-013-Hu-X-MT	評価資料
5.3.2.2.8（4.2.2.4.5の重複記載）	Study to Investigate Human Microsomal Metabolic Stability of PCI-32765 in the Presence of CYP Specific P450 Inhibitors	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-014-Hu-X-MT	評価資料
5.3.2.2.9（4.2.2.4.7の重複記載）	To Determine V_{max} and K_m for Generating the Metabolite PCI-45227 from PCI-32765 in Recombinants Expressing CYP450 2D6 or 3A4/A5 in the Presence of Epoxide Hydrolase	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-041-Hu-X-MTI	評価資料
5.3.2.2.10（4.2.2.4.6の重複記載）	An in-vitro study on the direct inhibition of the metabolism of JNJ-54179060 by fluoxetine, norfluoxetine and fluvoxamine in human liver microsomes and determination of the relative contribution of CYP3A5 to the overall metabolism of JNJ-54179060	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-168-Hu-X-CYP (FK10615)	評価資料
5.3.2.2.11（4.2.2.4.14の重複記載）	In Vitro Evaluation of PCI-32765 and PCI-45227 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-075-Hu-X-INDC	評価資料
5.3.2.2.12（4.2.2.4.15の重複記載）	ADME-Tox: CYP Inhibition - Study of Compound PCI-32765	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-029-Hu-X-CYP	評価資料
5.3.2.2.13（4.2.2.4.16の重複記載）	An in vitro study of the potential of JNJ-54243696 to inhibit the major CYP450 isoforms in human liver microsomes	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-026-Hu-X-CYP (FK10650)	評価資料
5.3.2.2.14（4.2.2.4.17の重複記載）	An In Vitro Investigation of the Potential of JNJ-55499730 to Inhibit the Major CYP450 Isoforms in Human Liver Microsomes	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-161-Hu-X-CYP (FK10597)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.15（4.2.2.4.18の重複記載）	An in vitro investigation of the potential of JNJ-55499743 to inhibit the major CYP450 isoforms in human liver microsomes	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-162-Hu-X-CYP (FK10598)	評価資料
5.3.2.2.16（4.2.2.4.19の重複記載）	Determination of IC50 Values for various CYPs in Human Liver Microsomes: PCI-45227	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-016-Hu-X-CYP	評価資料
5.3.2.2.17（4.2.2.6.1の重複記載）	An In Vitro Study on the Interaction of JNJ-54179060 (PCI-32765) on the Protein Binding of ^{14}C-Warfarin in Human Plasma	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-144-Hu-X-PKX (FK10377)	評価資料
5.3.2.2.18（4.2.2.6.2の重複記載）	An In Vitro Study on the Transport of JNJ-54179060 (Ibruinib) and JNJ-54243761 (Dihydrodiol Metabolite) by OATP1B1 (SLCO1B1), OATP1B3 (SLCO1B3) and OATP2B1 (SLCO2B1)	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-103-V-X-TS (FK10340)	評価資料
5.3.2.2.19（4.2.2.6.3の重複記載）	Study on P-glycoprotein (P-gp, also known as MDR1, ABCB1) mediated transport of JNJ-54243696 and the possible inhibition of P-gp transport by JNJ-54243696 in LLC-PK1 cell line over-expressing this transporter	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-191-V-X-TS (FK10643)	評価資料
5.3.2.2.20（4.2.2.6.4の重複記載）	Study on P-glycoprotein (P-gp; also known as MDR1, ABCB1) mediated transport of JNJ-55499730 and the possible inhibition of P-gp transport by JNJ-55499730 in LLC-PK1 cell lines over-expressing this transporter	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-157-V-X-TS (FK10576)	評価資料
5.3.2.2.21（4.2.2.6.5の重複記載）	Study on P-glycoprotein (P-gp, also known as MDR1, ABCB1) mediated transport of JNJ-55499743 and the possible inhibition of P-gp transport by JNJ-55499743 in LLC-PK1 cell lines over-expressing this transporter	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-158-V-X-TS (FK10577)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.22（4.2.2.6.6の重複記載）	Study on the inhibition potential of JNJ-54179060 and four metabolites on OATP1B1 (SLCO1B1) and OATP1B3 (SLCO1B3) transport in HEK293 cell lines overexpressing this transporter	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-028-V-X-TS (FK10654)	評価資料
5.3.2.2.23（4.2.2.6.7の重複記載）	Study on the inhibition potential of JNJ-54179060 and four metabolites on OAT1 (SLC22A6) and OCT2 (SLC22A2) transport in CHO cell lines overexpressing this transporter	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-025-V-X-TS (FK10656)	評価資料
5.3.2.2.24（4.2.2.6.8の重複記載）	Study on the inhibition potential of JNJ-54179060 and four metabolites on OAT3 (SLC22A8) transport in MDCK-II cell lines overexpressing this transporter	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-027-V-X-TS (FK10655)	評価資料
5.3.2.2.25（4.2.2.6.10の重複記載）	An in vitro study on the BCRP (ABCG2) transport inhibition by JNJ-54179060 and four metabolites	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-180-V-X-TS (FK10657)	評価資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1（4.2.2.2.1の重複記載）	Study to Investigate the Permeability and P-gp Liability of Compound PCI-32765 in the Caco-2 and MDR1-MDCK cell lines	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-151-MDCK-X-TI	評価資料
5.3.2.3.2（4.2.2.6.9の重複記載）	Study to Determine the P-gp IC_{50} value of Compound PCI-32765 in the MDR1-MDCK Cell Line	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-005-MDCK-X-TI	評価資料
5.3.2.3.3（4.2.2.2.3の重複記載）	Study to investigate the Permeability and P-gp Liability of Compound PCI-45227 in the Caco-2 and MDR1-MDCK Cell Lines	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-017-V-X-ADMET	評価資料
5.3.2.3.4（4.2.2.2.2の重複記載）	Study on Transepithelial Transport of ^{14}C-JNJ-54179060 (Ibrutinib) across Caco-2 Monolayers	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： [redacted]-181-V-X-TS (FK10429)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.3.5（4.2.2.3.3の重複記載）	Plasma Stability of PCI-32765 in Rat, Dog and Human	-	[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-019-V-X-SB	評価資料
5.3.2.3.6（4.2.2.3.4の重複記載）	Stability of PCI-32765 in Human Plasma	-	[redacted]～[redacted]	[redacted]	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-028-Hu-X-SB	評価資料
5.3.2.3.7（4.2.2.3.10の重複記載）	Assessment of Covalent Binding to Human Albumin, Human Plasma Proteins, Human Liver S9 and Purified BTK using ^{14}C-PCI-31523	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-095-Hu-X-PB	評価資料
5.3.2.3.8（4.2.2.3.12の重複記載）	Quantification of Covalent Binding of ^{14}C-PCI-31523 to Liver S9 Proteins, Liver Microsomal Proteins, Hemoglobin and Recombinant Cytochrome P450	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-157-Hu-X-MTI	評価資料
5.3.2.3.9（4.2.2.3.11の重複記載）	Covalent Protein Binding and Metabolism Assessment of ^{14}C-PCI-31523 (PCI-32765) in Various Recombinant Cytochrome P450 Preparations and Human-Liver Microsomes	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-153-Hu-X-MTI	評価資料
5.3.2.3.10（4.2.2.3.13の重複記載）	Covalent Protein Binding Assessment of ^{14}C-PCI-31523 in Recombinant Cytochrome P450 2E1 and Purified Rat and Human Hemoglobin	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-085-Hu-X-MTI	評価資料
5.3.2.3.11（4.2.2.3.14の重複記載）	Covalent Protein Binding Assessment of ^{14}C-PCI-32765 and ^{14}C-Benzylpenicillin in Rat and Human Plasma	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-090-Hu-X-MTI	評価資料
5.3.2.3.12（4.2.2.3.15の重複記載）	Covalent Protein Binding and Metabolism Assessment Of ^{14}C-PCI-31523 (Racemic ^{14}C-PCI-32765) in Human Cytochrome P450 2D6 and Rat Kidney S9	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-093-Hu-X-MTI	評価資料
5.3.2.3.13（4.2.2.3.17の重複記載）	Covalent Binding of ^{14}C-Ibrutinib in Rat and Human Liver S9 Proteins	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-059-V-X-PA	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.3.14（4.2.2.3.18の重複記載）	Covalent Binding and Metabolic Turnover of ^{14}C-Ibrutinib in Rat and Human Liver Microsomes	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-086-V-X-PA	評価資料
5.3.2.3.15（4.2.2.3.16の重複記載）	Assessment of Protein Binding in Human Albumin, Plasma, Purified BTK and Hemoglobin (Rat) using [^{14}C]-Ibrutinib	[redacted] et al	[redacted]～[redacted]	Pharmacyclics, Inc.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-087-V-X-PA	評価資料
5.3.2.3.16（4.2.2.4.20の重複記載）	Assessment of S-enantiomer Exposure after Oral Dosing of the R-enantiomer JNJ-54179060 (PCI-32765) in Plasma from Different Animal Species and Human	[redacted]	[redacted]～[redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：[redacted]-159-V-PO-MT (FK10390)	評価資料
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	An Open-Label, Sequential Design Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Subjects	[redacted] et al	2012.6.[redacted]～2012.8.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1002	参考資料
5.3.3.1.2	An Open-Label Phase 1 Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion Following Oral Administration of (^{14}C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Subjects	[redacted] et al	2012.8.[redacted]～2012.9.[redacted]	ベルギー	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1004	参考資料
5.3.3.1.3	Open-Label, Randomized, 4-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765	[redacted] et al	2013.1.[redacted]～2013.6.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1001	参考資料
5.3.3.1.4	An Open-Label, Sequential Design Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Subjects	[redacted] et al	2012.12.[redacted]～2013.1.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1010	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1-1	A Phase 1 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Subjects With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms	[redacted] et al	2012.9.18-[redacted]（カットオフ）継続中	日本	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765-JPN-101	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	An Open-Label, Multicenter, Pharmacokinetic Study of PCI-32765 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment	[redacted] et al	2013.1.[redacted]– 2013.11.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1006	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population pharmacokinetic analysis of Ibrutinib	[redacted]	Final Report Date: [redacted].[redacted].[redacted]	Pharmacyclics, Inc. Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.3.5.2	Population pharmacokinetic analysis of Ibrutinib (bayesian feedback)	[redacted]	Final Report Date: [redacted].[redacted].[redacted]	Pharmacyclics, Inc. Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	An Exploratory Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of Ibrutinib Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Single-Dose, Four-Way Crossover Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects	[redacted]	2014.10.[redacted]– 2015.5.[redacted]	ベルギー	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1007	評価資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1-1	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	[redacted] et al	2012.6.[redacted]– 2013.11.[redacted] (カットオフ) 継続中	米国, 欧州, オーストラリア	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1112-CA	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia	[redacted] et al	2010.5.[redacted]– 2012.12.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1102-CA	評価資料
5.3.5.2.2	Phase I Dose-Escalation Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Recurrent B-Cell Lymphoma	[redacted] et al	2009.2.[redacted]– 2012.7.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-04753	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy (試験番号：PCYC-1102-CA, PCYC-04753)	–	–	–	–	ヤンセン ファーマ 社内資料	–
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Efficacy (試験番号：PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)	–	–	–	–	ヤンセン ファーマ 社内資料	–
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Saftey (試験番号：PCYC-1112-CA, PCYC-1102-CA)	–	–	–	–	ヤンセン ファーマ 社内資料	–
5.3.5.3.4	Integrated Summary of Saftey and efficacy for Japan	–	–	–	–	ヤンセン ファーマ 社内資料	–

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	Physiologically based pharmacokinetic drug-drug interaction simulations of JNJ-54179060 (PCI-32765 or Ibrutinib) and strong, moderate and mild inhibitors and inducers of CYP3A4 in human subjects	[redacted]	Final Report Date: [redacted] Amendment Date: [redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：13-040-Hu-PO-PBPK (FK10387)	参考資料
5.3.5.4.2	Physiologically based pharmacokinetic drug-drug interaction simulations of JNJ-54179060 (PCI-32765 or Ibrutinib) as reversible inhibitor of CYP isoenzymes	[redacted] et al	Final Report Date: [redacted]	Janssen Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：14-132-Hu-PO-PBPK (FK10775)	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) NO. 1	－	[redacted]	－	－	ヤンセン ファーマ 社内資料	－
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	－	2012.6.[redacted]－2013.11.[redacted]（カットオフ）継続中	米国，欧州，オーストラリア	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1112-CA	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.3.2.1に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	－	2012.9.[redacted]－[redacted]（カットオフ）継続中	日本	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCI-32765-JPN-101	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.5.2.1に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	－	2010.5.[redacted]－2012.12.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1102-CA	評価資料
5.3.7.1.4	5.3.5.2.2に関する患者データー覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	－	2009.2.[redacted]－2012.7.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-04753	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表							
5.3.7.2.1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	－	2012.6.[redacted]－2013.11.[redacted]（カットオフ）継続中	米国，欧州，オーストラリア	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1112-CA	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.2.2	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	－	2012.9.[redacted]－[redacted].[redacted].[redacted]（カットオフ） 継続中	日本	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCI-32765-JPN-101	評価資料
5.3.7.2.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	－	2010.5.[redacted]－ 2012.12.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-1102-CA	評価資料
5.3.7.2.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	－	2009.2.[redacted]－ 2012.7.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-04753	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
5.3.7.3.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	2012.6.[redacted]－ 2013.11.[redacted]（カットオフ） 継続中	米国，欧州， オーストラリア	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-1112-CA	評価資料
5.3.7.3.2	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	2012.9.[redacted]－[redacted].[redacted].[redacted]（カットオフ） 継続中	日本	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCI-32765-JPN-101	評価資料
5.3.7.3.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	2010.5.[redacted]－ 2012.12.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-1102-CA	評価資料
5.3.7.3.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	2009.2.[redacted]－ 2012.7.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-04753	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表							
5.3.7.4.1	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	－	2012.9.[redacted]－[redacted].[redacted].[redacted]（カットオフ） 継続中	日本	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCI-32765-JPN-101	評価資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5.3.7.5.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	－	2012.6.[redacted]－ 2013.11.[redacted]（カットオフ） 継続中	米国，欧州， オーストラリア	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-1112-CA	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.5.2	5.3.3.2.1に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	―	2012.9.[redacted]― [redacted]（カットオフ） 継続中	日本	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCI-32765-JPN-101	評価資料
5.3.7.5.3	5.3.5.2.1に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	―	2010.5.[redacted]― 2012.12.[redacted]	米国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号： PCYC-1102-CA	評価資料
5.4 参考文献							
5.4.1	参考文献	―	―	―	―	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料