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）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell 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，Pharmacyclics 社と Janssen Research and Development, LLC が抗悪性腫瘍薬として共同開発中の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【2.5.1.1.1 参照】。

イブルチニブの国際誕生日は，イブルチニブが米国にて accelerated approval process (subpart H) の下「Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy」の適応で承認された 2013 年 11 月 13 日である。欧州では 2014 年 10 月に「treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL)」及び「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」の適応で承認された。その後イブルチニブは 2016 年 1 月時点で 67 カ国で承認されており，MCL に対しては 64 カ国で承認されている。国内では再発又は難治性 CLL（SLL を含む）患者に対し，2014 年 11 月に承認申請が行われ，2016 年 3 月に承認されている。

国内外において，再発又は難治性 MCL に対する標準的治療法は確立されていない。 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版で推奨されているベンダムスチン以外の薬剤は効果が低く，安全性の懸念も報告されている。一方，ベンダムスチンは単剤で高い効果を示すが，重症度の高い骨髄抑制が高頻度で認められており，当該治療の懸念点となっている。このように，現在国内で使用可能な治療薬剤は，再発後の救援治療という位置づけであり，再発又は難治性 MCL 患者では，再発を繰り返すごとに新たな治療薬を必要とし，治療選択肢が限られることから，良好な有効性及び安全性プロファイルを併せ持つ新しい作用機序を有する新規薬剤の導入が，国内でも望まれている【2.5.1.3 参照】。

国内における再発又は難治性の MCL に対するイブルチニブの開発にあたり，日本人の再発性成熟 B 細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（PCI-32765-JPN-101 試験）で，日本人 MCL 患者 2 例中 2 例で奏効が認められたことから，日本人の再発又は難治性の MCL 患者に対する国内第 II 相試験（PCI-32765MCL2002 試験）を実施した。その結果，イブルチニブ 560 mg/日を投与した日本人の再発又は難治性 MCL 患者で，外国人患者と同様の有効性が認められ，安全性プロファイルは良好であったことから，今回「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」に関する効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした【2.5.6.3 参照】。また，イブルチニブは国内における MCL に対する未充足医療ニーズを満たし，医療上の必要性が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，本申請に関する開発の経緯について，非臨床試験の一覧を表 1.5-2 に，臨床試験の一覧を表 1.5-3 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
MCL の病態及び疫学	2.5.1.3　MCL の概要
MCL の治療	2.5.1.4　既治療の MCL 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

表 1.5-2 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験（代謝物）	[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	吸収	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	分布	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	代謝	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	薬物相互作用	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
毒性試験	反復投与毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	がん原性試験（用量設定試験）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

表 1.5-3 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
I	海外	健康成人対象試験	PCI-32765CLL1007 （評価資料）	2014 年 10 月～2015 年 5 月
II	国内	再発又は難治性 MCL 患者	PCI-32765MCL2002 （評価資料）	2014 年 8 月～継続中
II	海外	再発又は難治性 MCL 患者	PCYC-1104-CA （評価資料）	2011 年 2 月～2014 年 3 月
II	海外	再発又は難治性 MCL 患者	PCI-32765MCL2001 （参考資料）	2012 年 7 月～2015 年 5 月
III	海外	再発又は難治性 MCL 患者	PCI-32765MCL3001 （評価資料）	2012 年 12 月～継続中

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 7 月 31 日時点の外国における承認状況を表 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 7 月 31 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	2014 年 7 月 28 日
	Waldenström’s macroglobulinemia	2015 年 1 月 29 日
	CLL frontline	2016 年 3 月 4 日
	SLL BR combo therapy in previously treated CLL	2016 年 5 月 6 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
	Waldenström’s macroglobulinemia	2016 年 4 月 26 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
Aruba	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2016 年 2 月 18 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
Bahrain	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2016 年 3 月 3 日
Bolivia	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 12 月 7 日
Bosnia & Herzegovina	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation Waldenström’s macroglobulinemia	2016 年 5 月 4 日
Brazil	CLL/SLL with at least one prior therapy	2015 年 7 月 27 日
	MCL with at least one prior therapy	2016 年 7 月 4 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
	Waldenström’s macroglobulinemia	2016 年 5 月 31 日
	Previously untreated active CLL, including 17p deletion	2016 年 7 月 19 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
	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL frontline	2016 年 5 月 24 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

国	適応症	承認年月日
Dominican Republic	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy	2016 年 5 月 7 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
	CLL/SLL frontline	2016 年 7 月 25 日
Egypt	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 3 月 17 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
	CLL frontline	2016 年 5 月 26 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
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
Japan	relapsed or refractory CLL/SLL	2016 年 3 月 28 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
	Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 2 月 17 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
Lebanon	MCL with at least one prior therapy CLL/SLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion	2016 年 3 月 21 日
	Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 4 月 12 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
Malaysia	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation	2016 年 2 月 25 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
Montenegro	relapsed or refractory MCL CLL with at least one prior therapy, or in first line with 17p del or TP53 mutation Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 1 月 11 日

国	適応症	承認年月日
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
	CLL frontline CLL with 17p deletion Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 5 月 27 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
	CLL frontline	2016 年 5 月 6 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
	Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 1 月 11 日
	CLL frontline	2016 年 5 月 6 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
	CLL with at least one prior therapy CLL with 17p deletion Waldenström's macroglobulinemia	2016 年 7 月 7 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 7 月 31 日現在，米国及び欧州を含む 76 の国又は地域で承認されている。

米国では MCL with at least one prior therapy の適応で 2013 年 11 月 13 日に承認された。欧州では relapsed or refractory MCL の適応で 2014 年 10 月に承認された。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[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*.

以下非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET2~37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 (1.2, 1.3)	5/2016
Dosage and Administration (2.2)	5/2016
Warnings and Precautions (5)	3/2016

----------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)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) (1.2).
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) 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/SLL 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 (4)

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

- Hemorrhage: Monitor for bleeding and manage (5.1).
- Infections: Monitor patients for fever and infections, evaluate promptly, and treat (5.2).
- Cytopenias: Check complete blood counts monthly (5.3).
- Atrial Fibrillation: Monitor for atrial fibrillation and manage (5.4).
- Hypertension: Monitor blood pressure and treat (5.5).
- Second Primary Malignancies: Other malignancies have occurred in patients, including skin cancers, and other carcinomas (5.6).
- Tumor Lysis Syndrome (TLS): Assess baseline risk and take precautions. Monitor and treat for TLS (5.7).
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid pregnancy while taking the drug and for 1 month after cessation of therapy. Advise men to avoid fathering a child during the same time period (5.8, 8.3).

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

The most common adverse reactions (≥20%) in patients with B-cell malignancies (MCL, CLL/SLL, and WM) were neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, anemia, musculoskeletal pain, rash, nausea, bruising, fatigue, hemorrhage, and pyrexia (6).

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 (based on Child-Pugh criteria): Avoid use of IMBRUVICA in patients with moderate or severe baseline hepatic impairment. In patients with mild impairment, reduce IMBRUVICA dose (2.5, 8.6).

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

Revised: 6/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Mantle Cell Lymphoma
- 1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
- 1.3 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma 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 Hypertension
- 5.6 Second Primary Malignancies
- 5.7 Tumor Lysis Syndrome
- 5.8 Embryo-Fetal Toxicity

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

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 CYP3A Inhibitors
- 7.2 CYP3A Inducers

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Plasmapheresis

10 OVERDOSAGE

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 / Small Lymphocytic Lymphoma
- 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.

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/Small Lymphocytic Lymphoma

IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma with 17p deletion

IMBRUVICA is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) 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 until disease progression or unacceptable toxicity.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma and Waldenström's Macroglobulinemia

The recommended dose of IMBRUVICA for CLL/SLL and WM is 420 mg (three 140 mg capsules) orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

The recommended dose of IMBRUVICA for CLL/SLL when used in combination with bendamustine and rituximab (administered every 28 days for up to 6 cycles) is 420 mg (three 140 mg capsules) orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions

Interrupt IMBRUVICA therapy for any Grade 3 or greater non-hematological toxicities, 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/SLL 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 (8.6) 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 (intracranial hemorrhage [including 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 and patients should be monitored for signs of bleeding.

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 29% of patients *[see Adverse Reactions (6.1), (6.2)]*. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Evaluate patients for fever and infections and treat appropriately.

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%) based on laboratory measurements occurred in patients treated with single agent 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, hypertension, 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. Atrial fibrillation should be managed appropriately, and if it persists, consider the risks and benefits of IMBRUVICA treatment and follow dose modification guidelines *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Hypertension

Hypertension (range, 6 to 17%) has occurred in patients treated with IMBRUVICA with a median time to onset of 4.6 months (range, 0.03 to 22 months). Monitor patients for new onset hypertension or hypertension that is not adequately controlled after starting IMBRUVICA. Adjust existing anti-hypertensive medications and/or initiate anti-hypertensive treatment as appropriate.

5.6 Second Primary Malignancies

Other malignancies (range, 5 to 16%) including non-skin carcinomas (range, 1 to 4%) have occurred in patients treated with IMBRUVICA. The most frequent second primary malignancy was non-melanoma skin cancer (range, 4 to 13%).

5.7 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome has been infrequently reported with IMBRUVICA therapy. Assess the baseline risk (e.g., high tumor burden) and take appropriate precautions. Monitor patients closely and treat as appropriate.

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, IMBRUVICA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of ibrutinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryofetal toxicity including malformations at exposures that were 2-20 times higher than those reported in patients with MCL, CLL/SLL or WM. Advise women to avoid becoming pregnant while taking IMBRUVICA and for 1 month after cessation of therapy. 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)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

- Second Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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.

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)

Body System	Adverse Reaction	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 administration 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/Small Lymphocytic Lymphoma

The data described below reflect exposure in one single-arm, open-label clinical trial and three randomized controlled clinical trials in patients with CLL/SLL (n=1278 total and n=668 patients exposed to IMBRUVICA). Study 1 included 51 patients with previously treated CLL/SLL, Study 2 included 391 randomized patients with previously treated CLL or SLL who received single agent IMBRUVICA or ofatumumab, Study 3 included 269 randomized patients 65 years or older with treatment naïve-CLL or SLL who received single agent IMBRUVICA or chlorambucil and Study 4 included 578 randomized patients with previously treated CLL or SLL who received IMBRUVICA in combination with bendamustine and rituximab or placebo in combination with bendamustine and rituximab.

The most commonly occurring adverse reactions in Studies 1, 2, 3 and 4 in patients with CLL/SLL receiving IMBRUVICA (≥ 20%) were neutropenia, thrombocytopenia, anemia, diarrhea, musculoskeletal pain, nausea, rash, bruising, fatigue, pyrexia and hemorrhage. Four to 10 percent of patients receiving IMBRUVICA in Studies 1, 2, 3 and 4 discontinued treatment due to adverse reactions. These included pneumonia, hemorrhage, atrial fibrillation, rash and neutropenia (1% each). Adverse reactions leading to dose reduction occurred in approximately 6% of patients.

Study 1

Adverse reactions and laboratory abnormalities from the CLL/SLL trial (N=51) using single agent IMBRUVICA 420 mg daily in patients with previously treated CLL/SLL occurring at a rate of ≥ 10% with a median duration of treatment of 15.6 months are presented in Tables 3 and 4.

Table 3: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with CLL/SLL (N=51) in Study 1

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	59	4
	Constipation	22	2
	Nausea	20	2
	Stomatitis	20	0
	Vomiting	18	2
	Abdominal pain	14	0
	Dyspepsia	12	0
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	47	2
	Sinusitis	22	6
	Skin infection	16	6
	Pneumonia	12	10
	Urinary tract infection	12	2
General disorders and administration site conditions	Fatigue	33	6
	Pyrexia	24	2
	Peripheral edema	22	0
	Asthenia	14	6
	Chills	12	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	51	2
	Rash	25	0
	Petechiae	16	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	22	0
	Oropharyngeal pain	14	0
	Dyspnea	12	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	25	6
	Arthralgia	24	0
	Muscle spasms	18	2
Nervous system disorders	Dizziness	20	0
	Headache	18	2
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	16	2
Neoplasms benign, malignant, unspecified	Second malignancies*	12*	0
Vascular disorders	Hypertension	16	8

*One patient death due to histiocytic sarcoma.

Table 4: Treatment-Emergent* Decrease of Hemoglobin, Platelets, or Neutrophils in Patients with CLL/SLL (N=51) in Study 1

	Percent of Patients (N=51)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets Decreased	69	12
Neutrophils Decreased	53	26
Hemoglobin Decreased	43	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 in patients with previously treated CLL/SLL.

Table 5: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients and at Least 2% Greater in the IMBRUVICA Treated Arm in Patients in Study 2

Body System Adverse Reaction	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				
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

Body System Adverse Reaction	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.

Study 3

Adverse reactions described below in Table 7 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 17.4 months. The median exposure to chlorambucil was 7.1 months in Study 3.

Table 7: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients and at Least 2% Greater in the IMBRUVICA Treated Arm in Patients in Study 3

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	42	4	17	0
Stomatitis*	14	1	4	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	36	4	20	0
Arthralgia	16	1	7	1
Muscle spasms	11	0	5	0
Eye Disorders				
Dry eye	17	0	5	0
Lacrimation increased	13	0	6	0
Vision blurred	13	0	8	0
Visual acuity reduced	11	0	2	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	21	4	12	2
Bruising*	19	0	7	0
Infections and infestations				
Skin infection*	15	2	3	1
Pneumonia*	14	8	7	4
Urinary tract infections	10	1	8	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	22	0	15	0
General disorders and administration site conditions				
Peripheral edema	19	1	9	0
Pyrexia	17	0	14	2
Vascular Disorders				
Hypertension*	14	4	1	0
Nervous System Disorders				
Headache	12	1	10	2

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

Study 4

Adverse reactions described below in Table 8 reflect exposure to IMBRUVICA + BR with a median duration of 14.7 months and exposure to placebo + BR with a median of 12.8 months in Study 4 in patients with previously treated CLL/SLL.

Table 8: Adverse Reactions Reported in at Least 10% of Patients and at Least 2% Greater in the IMBRUVICA Arm in Patients in Study 4

Body System Adverse Reaction	Ibrutinib + BR (N=287)		Placebo + BR (N=287)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*	66	61	60	55
Thrombocytopenia*	34	16	26	16
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash *	32	4	25	1
Bruising *	20	<1	8	<1
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	36	2	23	1
Abdominal Pain	12	1	8	<1
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain *	29	2	20	0
Muscle spasms	12	<1	5	0
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	25	4	22	2
Vascular Disorders				
Hemorrhage*	19	2	9	1
Hypertension *	11	5	5	2
Infections and infestations				
Bronchitis	13	2	10	3
Skin infection*	10	3	6	2
Metabolism and nutrition disorders				
Hyperuricemia	10	2	6	0

The system organ class and individual ADR terms are sorted in descending frequency order in the IMBRUVICA arm.
* Includes multiple ADR terms
<1 used for frequency above 0 and below 0.5%

Atrial fibrillation of any grade occurred in 7% of patients treated with IMBRUVICA + BR and 2% of patients treated with placebo + BR. The frequency of Grade 3 and 4 atrial fibrillation was 3% in patients treated with IMBRUVICA + BR and 1% in patients treated with placebo +BR.

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 9 and 10 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 11.7 months in the WM trial.

Table 9: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (N=63)

Body System	Adverse Reaction	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 preferred terms are sorted in descending frequency order.

* Includes multiple ADR terms.

Table 10: 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.

Additional Important Adverse Reactions

Diarrhea

Diarrhea of any grade occurred at a rate of 43% (range, 36% to 63%) of patients treated with IMBRUVICA. Grade 2 diarrhea occurred in 9% (range, 3% to 15%) and Grade 3 in 3% (range, 0 to 5%) of patients treated with IMBRUVICA. The median time to first onset of any grade diarrhea was 12 days (range, 0 to 627), of Grade 2 was 37 days (range, 1 to 667) and of Grade 3 was 71days (range, 3 to 627). Of the patients who reported diarrhea, 83% had complete resolution, 1% had partial improvement and 16% had no reported improvement at time of analysis. The median time from onset to resolution or improvement of any grade diarrhea was 5 days (range, 1 to 418), and was similar for Grades 2 and 3. Less than 1% of patients discontinued IMBRUVICA due to diarrhea.

Visual Disturbance

Blurred vision and decreased visual acuity of any grade occurred in 10% of patients treated with IMBRUVICA (9% Grade 1, 2% Grade 2). The median time to first onset was 88 days (range, 1 to 414 days). Of the patients with visual disturbance, 64% had complete resolution and 36% had no reported improvement at time of analysis. The median time from onset to resolution or improvement was 29 days (range, 1 to 281 days).

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.

Hepatobiliary disorders: hepatic failure (includes multiple terms)

Respiratory disorders: interstitial lung disease (includes multiple terms)

Metabolic and nutrition disorders: tumor lysis syndrome *[*see *Warnings & Precautions (5.7)]*

Skin and subcutaneous tissue disorders: anaphylactic shock, angioedema, urticaria

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A Inhibitors

Ibrutinib is primarily metabolized by cytochrome P450 enzyme 3A (CYP3A). 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

Risk Summary

IMBRUVICA, a kinase inhibitor, can cause fetal harm based on findings from animal studies. In animal reproduction studies, administration of ibrutinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at exposures up to 2-20 times the clinical doses of 420-560 mg daily produced embryofetal toxicity including malformations *[see Data]*. 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.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major

birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Animal Data

Ibrutinib was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at 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 resorptions and post-implantation loss. The dose of 80 mg/kg/day in rats is approximately 14 times the exposure (AUC) in patients with MCL and 20 times the exposure in patients with CLL/SLL 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 rats is approximately 6 times the exposure (AUC) in patients with MCL administered the dose of 560 mg daily.

Ibrutinib was also administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis at doses of 5, 15, and 45 mg/kg/day. Ibrutinib at a dose of 15 mg/kg/day or greater was associated with skeletal variations (fused sternebrae) and ibrutinib at a dose of 45 mg/kg/day was associated with increased resorptions and post-implantation loss. The dose of 15 mg/kg/day in rabbits is approximately 2.0 times the exposure (AUC) in patients with MCL and 2.8 times the exposure in patients with CLL/SLL or WM administered the dose of 560 and 420 mg daily, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ibrutinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for IMBRUVICA and any potential adverse effects on the breastfed child from IMBRUVICA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating IMBRUVICA therapy.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to avoid pregnancy while taking IMBRUVICA and for up to 1 month after ending treatment. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to a fetus.

Males

Advise men to avoid fathering a child while receiving IMBRUVICA, and for 1 month following the last dose of IMBRUVICA.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 839 patients in clinical studies of IMBRUVICA, 62% were ≥ 65 years of age, while 21% were ≥75 years of age. No overall differences in effectiveness were observed between younger and older patients. Grade 3 or higher pneumonia occurred more frequently among older patients treated with IMBRUVICA *[see Clinical Studies (14.2)]*.

8.6 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 cancer patients with mild to severe hepatic impairment by Child-Pugh criteria.

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 class B and C) *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Plasmapheresis

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

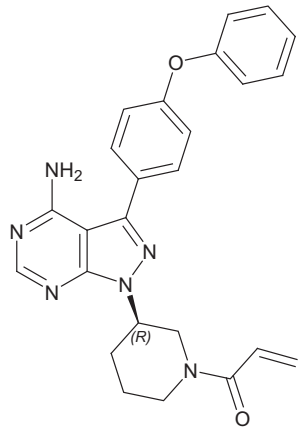
10 OVERDOSAGE

There is no specific experience in the management of ibrutinib overdose in patients. One healthy subject experienced reversible Grade 4 hepatic enzyme increases (AST and ALT) after a dose of 1680 mg. Closely monitor patients who ingest more than the recommended dosage and provide appropriate supportive treatment.

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).

In healthy subjects, at a single dose 3 times the maximum recommended dose (1680 mg), ibrutinib did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

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. Absolute bioavailability in fasted condition (n = 8) was 2.9% (90% CI = 2.1 – 3.9) and doubled when combined with a meal. 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 (V_d) 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

In older patients (67 to 81 years), there is a 14% higher ibrutinib exposure predicted. Dose adjustment by age is not warranted.

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 (CrCL) > 25 mL/min had no influence on the exposure to IMBRUVICA. There are no data in patients with severe renal impairment (CrCL < 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 (8.6)]*.

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-gp (p-glycoprotein) or BCRP (breast cancer resistance protein) transporters but is an in vitro inhibitor of P-gp and BCRP. Systemic ibrutinib is unlikely to be an inhibitor of P-gp at clinical doses ($[I]_1/Ki < 0.1$) but may inhibit BCRP. Ibrutinib may have an effect on P-gp or BCRP substrates in the GI tract due to higher local concentrations after an oral dose. Co-administration of oral narrow therapeutic index P-gp or BCRP substrates (e.g., digoxin, methotrexate) 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.

Rats were administered oral daily doses of ibrutinib for 4 weeks prior to pairing and during pairing in males and 2 weeks prior to pairing and during pairing in females. Treatment of female rats continued following pregnancy up to gestation day (GD) 7, and treatment of male rats continued until end of study. No effects on fertility or reproductive capacities were observed in male or female rats up to the maximum dose tested, 100 mg/kg/day (Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg).

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 11.

Table 11: 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 / Small Lymphocytic Lymphoma

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with CLL/SLL were demonstrated in one uncontrolled trial and three randomized, controlled trials.

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, multi-center, 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.

Efficacy results for Study 2 are shown in Table 12 and the Kaplan-Meier curves for PFS, assessed by independent review committee (IRC) according to IWCLL criteria, and OS are shown in Figures 1 and 2, respectively.

Table 12: Efficacy Results in Study 2

Endpoint	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Progression Free Survival[b]		
Number of events (%)	35 (17.9)	111 (56.6)
Disease progression	26	93
Death events	9	18
Median (95% CI), months	NR	8.1 (7.2, 8.3)
HR (95% CI)	0.22 (0.15, 0.32)	
Overall Survival[a]		
Number of deaths (%)	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.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NR = not reached

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

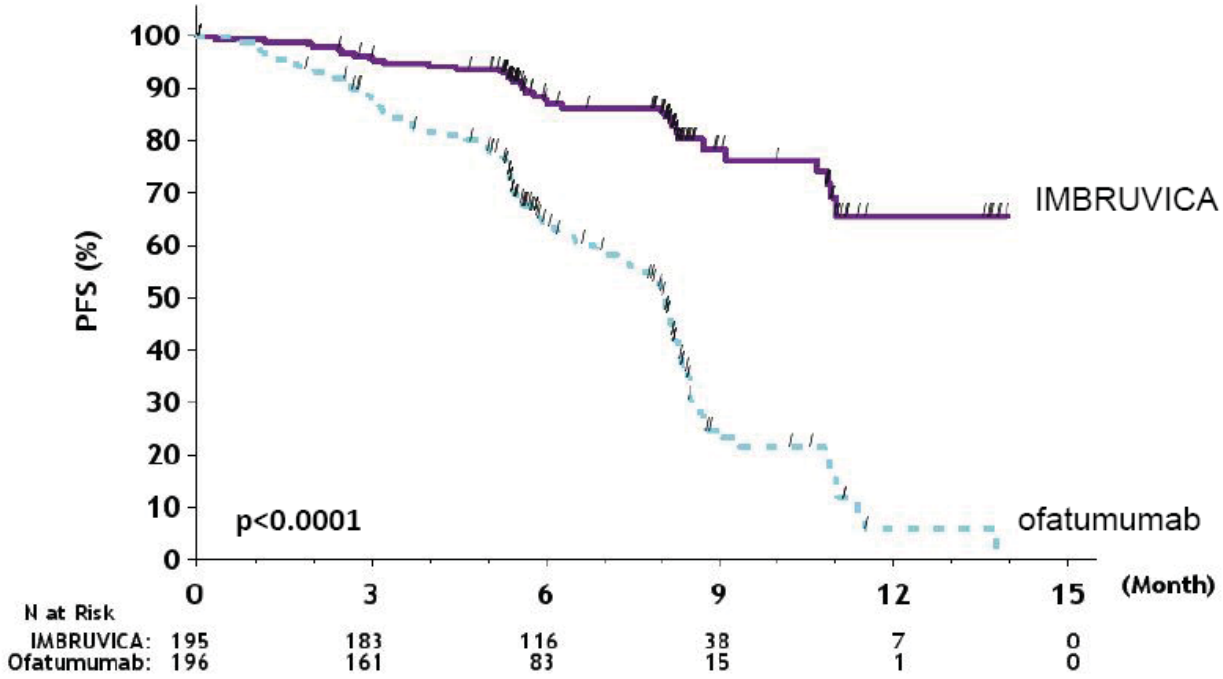
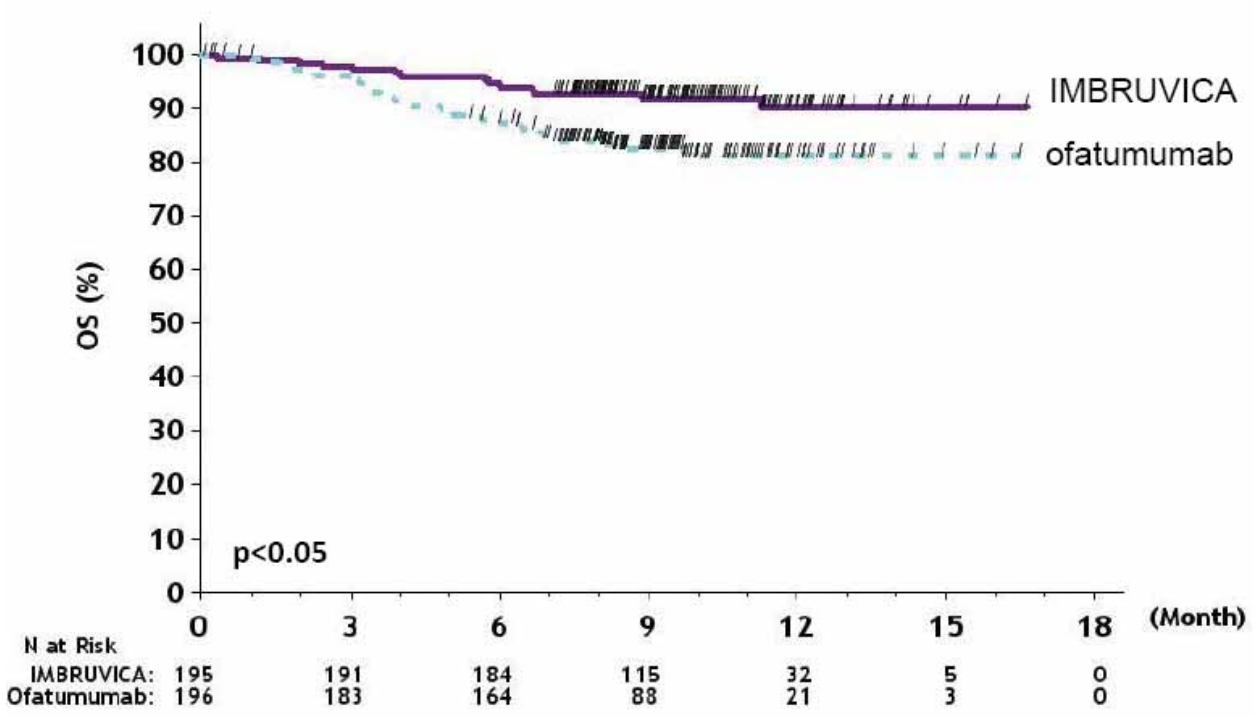


Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population) in Study 2



CLL/SLL with 17p deletion (del 17p CLL/SLL) in Study 2

Study 2 included 127 patients with del 17p CLL/SLL. 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/SLL are shown in Table 13.

Table 13: Efficacy Results in Patients with del 17p CLL/SLL in Study 2

Endpoint	IMBRUVICA N=63	Ofatumumab N=64
Progression Free Survival[a]		
Number of events (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
Disease progression	12	31
Death events	4	7
Median (95% CI), months	NR	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.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NR = not reached

Study 3

A randomized, multi-center, open-label study of IMBRUVICA versus chlorambucil was conducted in patients with treatment naïve CLL or SLL who were 65 years of age or older. Patients (n = 269) were randomized 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity, or chlorambucil at a starting dose of 0.5 mg/kg on Days 1 and 15 of each 28-day cycle for a maximum of 12 cycles, with an allowance for intrapatient dose increases up to 0.8 mg/kg based on tolerability.

The median age was 73 years (range, 65 to 90 years), 63% were male, and 91% were Caucasian. Ninety one percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1 and 9% had an ECOG performance status of 2. The trial enrolled 249 patients with CLL and 20 patients with SLL. At baseline, 20% of patients had 11q deletion. The most common reasons for initiating CLL therapy include: progressive marrow failure demonstrated by anemia and/or thrombocytopenia (38%), progressive or symptomatic lymphadenopathy (37%), progressive or symptomatic splenomegaly (30%), fatigue (27%) and night sweats (25%).

With a median follow-up of 28.1 months, there were 32 observed death events [11 (8.1%) and 21 (15.8%) in IMBRUVICA and chlorambucil treatment arms, respectively]. With 41% of patients switching from chlorambucil to IMBRUVICA, the overall survival analysis in the ITT patient population resulted in a statistically significant HR of 0.44 [95% CI (0.21, 0.92)] and 2-year survival rate estimates of 94.7% [95% CI (89.1, 97.4)] and 84.3% [95% CI (76.7, 89.6)] in the IMBRUVICA and chlorambucil arms, respectively.

Efficacy results for Study 3 are shown in Table 14 and the Kaplan-Meier curve for PFS, assessed by independent review committee (IRC) according to IWCLL criteria is shown in Figure 3.

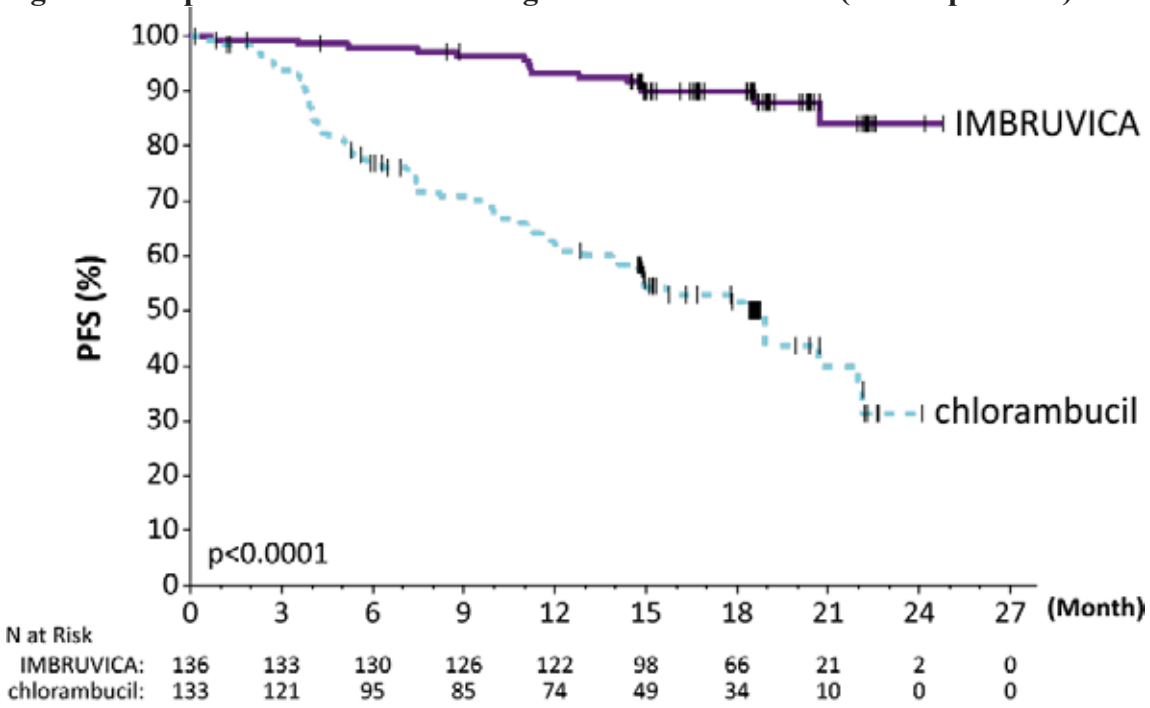
Table 14: Efficacy Results in Study 3

Endpoint	IMBRUVICA N=136	Chlorambucil N=133
Progression Free Survival[a]		
Number of events (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Disease progression	12	57
Death events	3	7
Median (95% CI), months	NR	18.9 (14.1, 22.0)
HR[b] (95% CI)	0.16 (0.09, 0.28)	
Overall Response Rate[a] **(CR + PR)**	82.4%	35.3%
P-value	<0.0001	

[a] IRC evaluated; Five subjects (3.7%) in the IMBRUVICA arm and two subjects (1.5%) in the Chlorambucil arm achieved complete response

[b] HR = hazard ratio; NR = not reached

Figure 3: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Study 3



Study 4

A randomized, multicenter, double-blinded Phase 3 study of IMBRUVICA in combination with bendamustine and rituximab (BR) versus placebo + BR was conducted in patients with previously treated CLL or SLL. Patients (n = 578) were randomized 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily or placebo in combination with BR until disease progression, or unacceptable toxicity. All patients received BR for a maximum of six 28-day cycles. Bendamustine was dosed at 70 mg/m^2 infused IV over 30 minutes on Cycle 1, Days 2 and 3, and on Cycles 2-6, Days 1 and 2 for up to 6 cycles. Rituximab was administered at a dose of 375 mg/m^2 in the first cycle, Day 1, and 500 mg/m^2 Cycles 2 through 6, Day 1.

The median age was 64 years (range, 31 to 86 years), 66% were male, and 91% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 5.9 years and the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 11 treatments). At baseline, 56% of patients had at least one tumor $\geq$ 5 cm and 26% presented with del11q.

Efficacy results for Study 4 are shown in Table 15 and the Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 4.

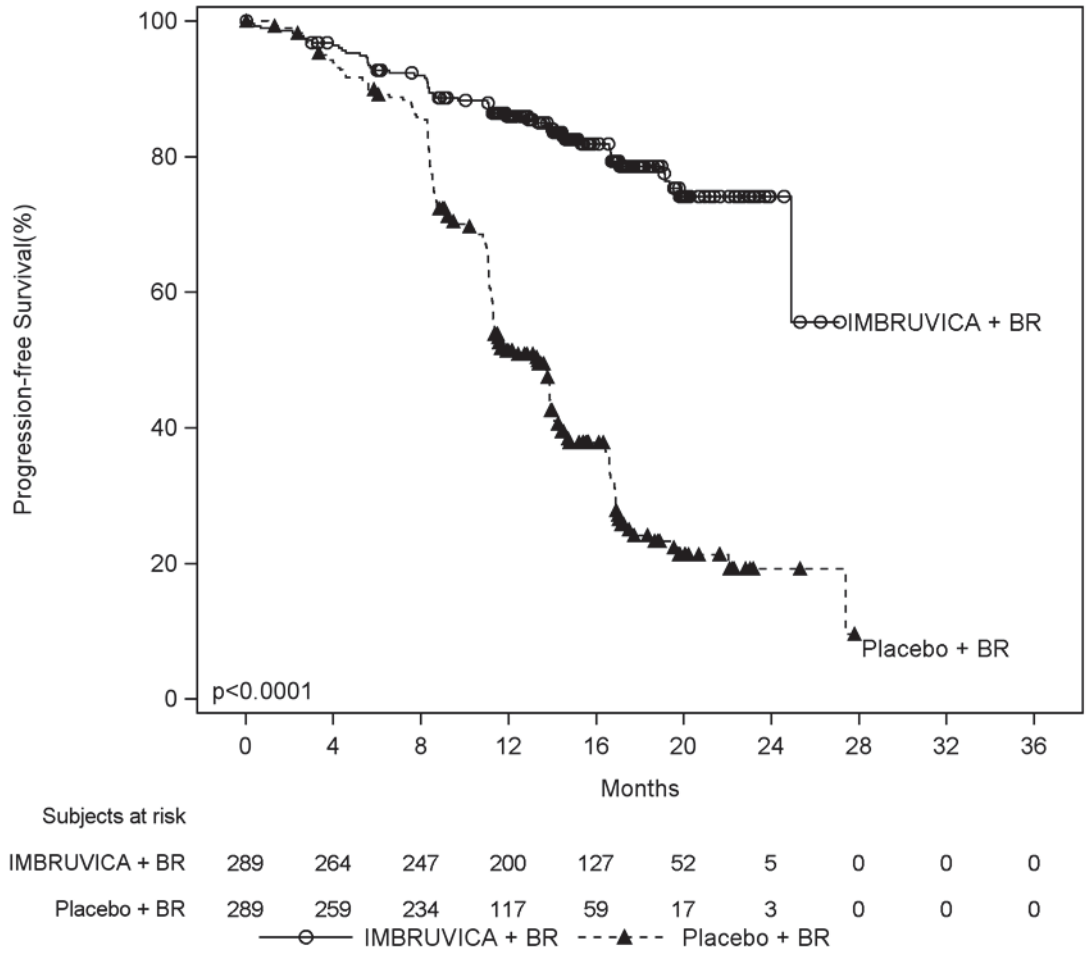
Table 15: Efficacy Results in Study 4

Endpoint	IMBRUVICA + BR N=289	Placebo + BR N=289
Progression Free Survival[a]		
Number of events (%)	56 (19.4)	183 (63.3)
Median (95% CI), months	Not reached	13.3 (11.3, 13.9)
HR (95% CI)	0.20 (0.15, 0.28)	
Overall Response Rate[a]	82.7%	67.8%

[a] IRC evaluated, Twenty four subjects (8.3%) in the IMBRUVICA + BR arm and six subjects (2.1%) in the placebo + BR arm achieved complete response

BR = bendamustine and rituximab; CI = confidence interval; HR = hazard ratio

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Study 4



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 66% of patients in the CLL studies. The onset of isolated lymphocytosis occurs during the first month of IMBRUVICA therapy and resolves by a median of 14 weeks (range, 0.1 to 104 weeks). When IMBRUVICA was administered with chemoimmunotherapy, lymphocytosis was 7% with IMBRUVICA + BR versus 6% with placebo + BR.

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 16.

Table 16: Overall Response Rate (ORR) and Duration of Response (DOR) 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

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- *Hemorrhage:*
  Inform patients of the possibility of bleeding, and to report any signs or symptoms (severe headache, 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)]*.
- *Hypertension:*
  Inform patients that high blood pressure has occurred in patients taking IMBRUVICA, which may require treatment with anti-hypertensive therapy [see *Warnings and Precautions* (5.5)].
- *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 (5.6)]*.
- *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 (5.7)]*.
- *Embryo-fetal toxicity:*
  Advise women of the potential hazard to a fetus and to avoid becoming pregnant during treatment and for 1 month after the last dose of IMBRUVICA *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- 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 (2.6)]*.
- 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 LLC
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 LLC

© Pharmacyclics LLC 2016
© Janssen Biotech, Inc. 2016

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)/Small lymphocytic lymphoma (SLL)
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion
- Waldenström'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. If you are able to become pregnant, your healthcare provider will do a pregnancy test before starting treatment with IMBRUVICA.
  - **Females** should not become pregnant during treatment and for 1 month after the last dose of IMBRUVICA.
  - **Males** should avoid getting female partners pregnant during treatment and for 1 month after the last dose of IMBRUVICA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. You and your healthcare provider should decide if you will take IMBRUVICA or breastfeed.

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.
- If you take too much IMBRUVICA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking IMBRUVICA?

- You should not drink grapefruit juice, eat grapefruit, or eat Seville oranges (often used in marmalades) during treatment with 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. Your risk of bleeding may increase if you are also taking a blood thinner medicine. 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
  - dizziness
  - weakness
  - confusion
  - change in your speech
  - headache that lasts a long time

- **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 during treatment with 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.
- **High blood pressure (hypertension).** New or worsening high blood pressure has happened in people treated with IMBRUVICA. Your healthcare provider may start you on blood pressure medicine or change current medicines to treat your blood pressure.
- **Second primary cancers:** New cancers have happened during treatment 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.

The most common side effects of IMBRUVICA include:

- diarrhea
- muscle and bone pain
- rash
- nausea
- bruising
- tiredness
- fever

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 LLC Sunnyvale, CA USA 94085
Marketed by: Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA USA 19044. For more information call 1-877-877-3536.
© Pharmacyclics LLC 2016
© Janssen Biotech, Inc. 2016

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised:05/2016

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 (1.2, 1.3)	2016 年 5 月
用法・用量 (2.2)	2016 年 5 月
警告及び注意 (5)	2016 年 3 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。
- 慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者。(1.2)
- 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫患者。(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/SLL 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 (4)

----------警告及び注意----------

- 出血：出血について観察及び対応を行うこと。(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及び治療を行うこと。(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観察及び対応を行うこと。(5.4)
- 高血圧：血圧の観察及び対応を行うこと。(5.5)
- 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。(5.6)
- 腫瘍崩壊症候群（TLS）：ベースラインのリスクを評価し，予防措置を講じること。腫瘍崩壊症候群の観察及び治療を行うこと。(5.7)
- 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，本剤投与中及び投与中止後 1 カ月間は妊娠を避けるよう指示すること。男性には同じ期間において妊娠させないように説明すること。(5.8, 8.3)

----------副作用----------

B 細胞腫瘍患者（MCL，CLL/SLL，WM）における主な副作用（発現率 20%以上）は好中球減少症，血小板減少症，下痢，貧血，筋骨格痛，発疹，悪心，挫傷，疲労，出血，及び発熱であった。(6)

「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（Child-Pugh 分類に基づく）：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。(2.5, 8.6)

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：2016 年 6 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/小リンパ球性リンパ腫
1.3 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
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 高血圧
5.6 二次性悪性腫瘍
5.7 腫瘍崩壊症候群
5.8 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
8.2 授乳婦への投与

8.3 生殖可能な年齢の男女
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害患者
8.7 プラスマフェレーシス
10 過量投与
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/小リンパ球性リンパ腫
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/小リンパ球性リンパ腫

IMBRUVICA は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/小リンパ球性リンパ腫

IMBRUVICA は 17p 欠損を有する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，疾患進行又は不耐用な毒性がみられるまで経口投与である。

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫及びワルデンストローム・マクログロブリン血症

CLL/SLL 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，疾患進行又は不耐用な毒性がみられるまで経口投与である。

CLL/SLL 患者に対するベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）との併用時（28 日を 1 サイクルとして最大 6 サイクルまで）における 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，疾患進行又は不耐用な毒性がみられるまで経口投与である。

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/SLL 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（8.6）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（頭蓋内出血[硬膜下血腫を含む]，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。患者の出血の徴候について観察すること。

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 29%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), (6.2)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評価を行い，それらの症状が現れた場合は適切な治療を行うこと。

5.3 血球減少症

IMBRUVICA の単剤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 の臨床検査値に基づいた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，高血圧，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。心房細動は適切に管理される必要がある。心房細動が持続する場合，IMBRUVICA 治療のリスク・ベネフィットを検討し用量の調整についてのガイドラインに従うこと*[用法・用量(2.3)参照]*。

5.5 高血圧

IMBRUVICA の投与を受けた患者において，高血圧（発現率 6～17%，発現までの期間の中央値: 4.6 カ月[範囲 0.03～22 カ月]）が発現している。新たな高血圧の発現又は IMBRUVICA の投与開始後に適切にコントロールできない高血圧患者について観察すること。適切に抗高血圧薬の調節及び/又は開始を行うこと。

5.6 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 1～4%）を含む他の悪性腫瘍が発現している（発現率 5～16%）。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 4～13%）。

5.7 腫瘍崩壊症候群

IMBRUVICA の治療による腫瘍崩壊症候群がまれに報告されている。ベースラインのリスク（例；高腫瘍量）の評価を行い，適切な予防措置を講じること。患者を十分に観察し，適切な治療を行うこと。

5.8 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。妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期にイブルチニブを投与した際に MCL 患者，CLL/SLL 患者又は WM 患者での曝露量より 2～20 倍高い曝露量において，催奇形性を含む胚・胎児毒性が認められた。女性に対しては，本剤投与中及び投与中止後 1 カ月間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]*
- 高血圧*[警告及び注意(5.5)参照]*
- 二次性悪性腫瘍*[警告及び注意(5.6)参照]*
- 腫瘍崩壊症候群*[警告及び注意(5.7)参照]*

6.1 臨床試験成績

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。

<u>マントル細胞リンパ腫</u>

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 IMBRUVICA 560 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 1.5〜3 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

体組織	副作用	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/小リンパ球性リンパ腫

以下に記載するデータは，CLL 患者又は SLL 患者を対象とした 1 つの単群，非盲検試験及び 3 つのランダム化比較試験において示されたものである（合計 n=1278，IMBRUVICA の投与を受けた患者数 n=668）。試験 1 は前治療歴を有する CLL/SLL 患者 51 例を含む非盲検試験，試験 2 は前治療歴を有する CLL 患者又は SLL 患者 391 例を含む IMBRUVICA 又はオファツムマブ単剤の治療を受けたランダム化試験，試験 3 は 65 歳以上の未治療の CLL 患者又は SLL 患者 269 例を含む IMBRUVICA 又は chlorambucil 単剤の投与を受けたランダム化試験，試験 4 は前治療歴を有する CLL 患者又は SLL 患者 578 例を含む IMBRUVICA とベンダムスチン及びリツキシマブとの併用投与, 又はプラセボとのベンダムスチン及びリツキシマブとの併用投与を受けたランダム化試験であった。

試験 1，試験 2，試験 3 及び試験 4 において IMBRUVICA の投与を受けた CLL 患者及び SLL 患者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，貧血，下痢，筋骨格痛，悪心，発疹，挫傷，疲労，発熱及び出血であった。

試験 1, 試験 2, 試験 3 及び試験 4 において IMBRUVICA の投与を受けていた被験者の 4～10%が副作用により投薬を中止した。これには，肺炎，出血，心房細動，発疹及び好中球減少症（各 1%）が含まれる。用量の減量に至った副作用が発現した被験者の割合は約 6%であった。

試験 1

CLL/SLL 患者を対象とした試験（N=51）において IMBRUVICA の 420 mg 1 日 1 回単剤投与を受けた前治療歴を有する CLL/SLL 被験者（投与期間の中央値: 15.6 カ月）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/SLL 患者（N=51）の 10%以上で発現した非血液学的副作用

体組織	副作用	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
胃腸障害	下痢	59222020181412	4
	便秘		2
	悪心		2
	口内炎		0
	嘔吐		2
	腹痛		0
	消化不良		0
感染症および寄生虫症	上気道感染	4722161212	2
	副鼻腔炎		6
	皮膚感染		6
	肺炎		10
	尿路感染		2
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	3324221412	6
	発熱		2
	末梢性浮腫		0
	無力症		6
	悪寒		0
皮膚および皮下組織障害	内出血	51	2
	発疹	25	0
	点状出血	16	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	221412	0
	口腔咽頭痛		0
	呼吸困難		0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	252418	6
	関節痛		0
	筋痙縮		2
神経系障害	浮動性めまい	20	0
	頭痛	18	2
代謝および栄養障害	食欲減退	16	2
良性、悪性および詳細不明の新生物	二次性悪性腫瘍*	12*	0
血管障害	高血圧	16	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/SLL 患者（N=51）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=51)	
	すべてのグレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血小板減少	69	12
好中球減少	53	26
ヘモグロビン減少	43	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前治療歴を有する CLL/SLL 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%以上で報告された副作用
及び IMBRUVICA 投与群で 2%以上発現率が高い副作用

	IMBRUVICA (N=195)		オファツムマブ (N=191)	
体組織 副作用	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				
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

試験 3

試験 3 において IMBRUVICA 及び Chlorambucil の投与を受けた被験者で発現した副作用を表 7 に示す。投与期間の中央値はそれぞれ 17.4 カ月及び 7.1 カ月であった。

表 7：試験 3 において被験者の 10%以上で報告された副作用
及び IMBRUVICA 投与群で 2%以上発現率が高い副作用

	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
体組織 副作用	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	42	4	17	0
口内炎*	14	1	4	1
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛*	36	4	20	0
関節痛	16	1	7	1
筋痙縮	11	0	5	0
眼障害				
眼乾燥	17	0	5	0
流涙増加	13	0	6	0
霧視	13	0	8	0
視力低下	11	0	2	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹*	21	4	12	2
挫傷*	19	0	7	0
感染症および寄生虫症				
皮膚感染*	15	2	3	1
肺炎*	14	8	7	4
尿路感染	10	1	8	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	22	0	15	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	19	1	9	0
発熱	17	0	14	2
血管障害				
高血圧*	14	4	1	0
神経系障害				
頭痛	12	1	10	2

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

試験 4

試験 4 において IMBRUVICA + BR 及びプラセボ + BR の投与を受けた前治療歴を有する CLL/SLL 被験者で発現した副作用を表 8 に示す。投与期間の中央値はそれぞれ 14.7 カ月及び 12.8 カ月であった。

表 8：試験 4 において被験者の 10%以上で報告された副作用
及び IMBRUVICA 投与群で 2%以上発現率が高い副作用

体組織 副作用	**Ibrutinib + BR (N=287)**		**プラセボ + BR (N=287)**	
	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 (%)**
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症*	66	61	60	55
血小板減少症*	34	16	26	16
皮膚および皮下組織障害				
発疹*	32	4	25	1
挫傷*	20	<1	8	<1
胃腸障害				
下痢	36	2	23	1
腹痛	12	1	8	<1
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛*	29	2	20	0
筋痙縮	12	<1	5	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	25	4	22	2
血管障害				
出血*	19	2	9	1
高血圧*	11	5	5	2
感染症および寄生虫症				
気管支炎	13	2	10	3
皮膚感染*	10	3	6	2
代謝および栄養障害				
高尿酸血症	10	2	6	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

発現頻度が 0 を超え 0.5%未満の場合は<1 とした。

すべてのグレードの心房細動が IMBRUVICA + BR で治療された被験者の 7%及びプラセボ + BR で治療された被験者の 2%に発現した。グレード 3 及び 4 の心房細動の発現頻度は IMBRUVICA + BR で治療された被験者で 3%及びプラセボ + BR で治療された被験者で 1%で

あった。

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 9，表 10 に示す。投与期間の中央値は 11.7 カ月であった。

表 9：WM 患者（N=63）の 10%以上で発現した非血液学的副作用 (N=63)

体組織	副作用	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基本語（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 10：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

追加の重要な副作用

下痢
IMBRUVICA の投与を受けた患者において，すべてのグレードの下痢が 43% （発現率 36～63%）の患者で，グレード 2 の下痢が 9% （発現率 3～15%）の患者で，グレード 3 の下痢が 3%（発現率 0～5%）の患者で発現している。初回の発現までの期間の中央値はすべてのグレードの下痢で 12 日（範囲 0 日～627 日），グレード 2 の下痢で 37 日（範囲 1 日～667 日），グレード 3 の下痢で 71 日（範囲 3 日～627 日）であった。下痢が報告された患者のうち 83%の患者が回復し，1%の患者が改善した。16%の患者は解析実施時点で改善が報告されなかった。発現から回復又は改善が報告されるまでの期間の中央値はすべてのグレードの下痢で 5 日間（範囲 1 日～418 日）であり，グレード 2 及びグレード 3 の下痢も類似していた。下痢によりイブルチニブの投与を中止した患者は 1%未満であった。

視覚障害
IMBRUVICA の投与を受けた患者において，すべてのグレードの霧視及び視力低下が 10%の患者で発現している。（グレード 1 が 9%，グレード 2 が 2%の患者で発現）初回の発現までの期間の中央値は 88 日（範囲 1 日～414 日）であった。視覚障害が発現した患者の 64%が回復した。36%の患者は解析実施時点で改善が報告されなかった。発現から回復又は改善が報告されるまでの期間の中央値は 29 日間（範囲 1 日～281 日）であった。

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。
肝胆道系障害：肝不全（複数の用語を含む）
呼吸器疾患：間質性肺疾患（複数の用語を含む）
代謝および栄養障害：腫瘍崩壊症候群 [警告及び注意 (5.7)参照]
皮膚および皮下組織障害：アナフィラキシーショック，血管浮腫，蕁麻疹

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A 阻害剤

イブルチニブは主としてチトクローム P450 酵素 3A（CYP3A）によって代謝される。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（840～1400 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

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。生殖発生毒性試験では，イブルチニブを妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期に投与した際に 420～560 mg/日の臨床用量より 2～20 倍高い曝露量において，催奇形性を含む胚・胎児毒性が認められた*［データを参照］*。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。
対象となる患者集団での重大な先天性異常及び流産が推定される背景リスクは不明である。米国における一般集団での重大な先天性異常及び流産が推定される背景リスクは臨床的に認識

される妊娠のうち，それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

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/日の用量では内臓奇形（心臓及び主要血管），並びに吸収胚数及び着床後胚損失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/SLL 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。

妊娠ウサギの器官形成期にイブルチニブ 5，15，45 mg/kg/日を経口投与した。15 mg/kg/日以上の用量では骨格変異（胸骨分節の癒合），45 mg/kg/日の用量では吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められた。ウサギにおける 15 mg/kg/日の用量は，560 mg の 1 日 1 回を投与受けている MCL 患者の約 2.0 倍，及び 420 mg の 1 日 1 回投与を受けている CLL/SLL 患者又は WM 患者の約 2.8 倍の曝露量（AUC）に相当する。

8.2 授乳婦への投与

リスク・サマリー（Risk Summary）

イブルチニブ及びその代謝物のヒトの乳汁中への移行, 母乳で育てられた乳幼児への影響及び乳汁生産への影響に関する情報は得られていない。

母乳栄養による乳幼児の発育と健康上の利点は，母親に対する IMBRUVICA の臨床的な必要性と，IMBRUVICA 又は IMBRUVICA を投与された母親の健康状態が乳幼児に及ぼすあらゆる副作用の可能性とを加味して考慮されるべきである。

8.3 生殖可能な年齢の男女

妊娠検査

生殖可能な女性に対しては IMBRUVICA の治療開始前に妊娠の有無を確認すること。

避妊
女性
生殖可能な女性に対しては, 本剤投与中及び投与終了後 1 カ月間は妊娠を避けるよう指示すること。妊娠中に本剤が使用されている場合又は本剤を服用中の患者が妊娠した場合は，患者に胎児への潜在的危険性を知らせること。

男性
男性に対しては, 本剤投与中及び投与終了後 1 カ月間は妊娠させることを避けるよう指示すること。

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

臨床試験においてIMBRUVICAによる治療を受けた患者839例のうち62%が65歳以上であり，21%が 75 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 以上の肺炎の発現頻度は高齢者においてより高かった*[臨床試験(14.2)参照]*。

8.6 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。

Child-Pugh 分類における軽度から高度肝機能障害を有する癌患者における 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］*。

8.7 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。

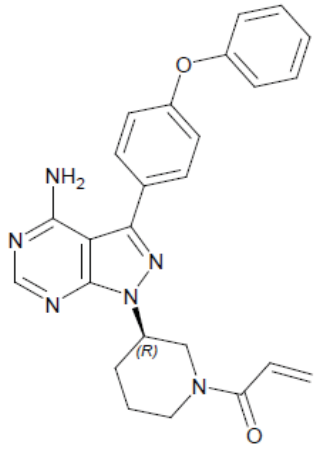
10 過量投与

イブルチニブの過量投与の患者に対する処置について特別な経験はない。1680 mg のイブルチニブを投与された健康成人 1 例において，可逆的なグレード 4 の肝酵素上昇（AST 及び ALT）が認められた。推奨用量を超える用量を摂取した患者を注意深く観察し，適切な支持療法を行うこと。

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。

健康被験者における最高推奨用量の 3 倍量（1680 mg）の単回投与において，イブルチニブは臨床的に意義ある QT 間隔の延長をもたらせなかった。

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 1～2 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。絶

食下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（n=8）は 2.9%（90%CI: 2.1-3.9）であり，食後投与では倍増した。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 2〜4 倍及び 2 倍増加した。

分布

In vitroにおいて，イブルチニブは50〜1000 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。分布容積（V_d）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/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1〜2.8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 4〜6 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

高齢患者（67〜81 歳）では，イブルチニブの曝露量は 14%高く予測された。年齢による用量調節は確立されていない。

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（CrCL）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（CrCL 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（8.6）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 4〜9 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 5〜8 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-gp（P 糖タンパク質）又は BCRP（乳癌耐性タンパク質）トランスポーターの基質ではないが，これらトランスポーターに対する阻害作用を有することが示された。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（$[I]_1/Ki < 0.1$）が，全身性の BCRP を阻害する可能性がある。また，経口投与後に局所濃度が高くなる消化管において，P-gp 又は BCRP 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 又は BCRP 基質の経口剤（ジゴキシン，メトトレキサートなど）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。

雄ラットにイブルチニブを交配前 4 週間及び交配期間中，雌ラットにイブルチニブを交配前 2 週間及び交配期間中に 1 日 1 回経口投与した。雄では試験終了まで，雌ラットでは妊娠 7 日まで投与した。最高用量の 100 mg/kg/日（ヒト等価用量[HED] 16 mg/kg)まで雄又は雌ラットの受胎能又は生殖能に影響は認められなかった。

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：40～84 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：1～5 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 11 に示す。

表 11：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/小リンパ球性リンパ腫

CLL/SLL 患者における IMBRUVICA の安全性及び有効性を，1 つの非対照試験及び 3 つのランダム化対照試験にて評価した。

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：37〜82 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：1〜12 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 5.6〜24.2+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：30〜88 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：1〜13 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。

試験 2 において示された有効性の結果を表 12 に示す。また，IWCLL 基準に従った独立審査委員会（IRC）の評価による 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 12：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 [b]		
イベント数 (%)	35 (17.9)	111 (56.6)
疾患進行	26	93
死亡イベント	9	18
中央値 (95% CI)，月	NR	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。

CI=信頼区間，HR=ハザード比，NR=到達せず

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

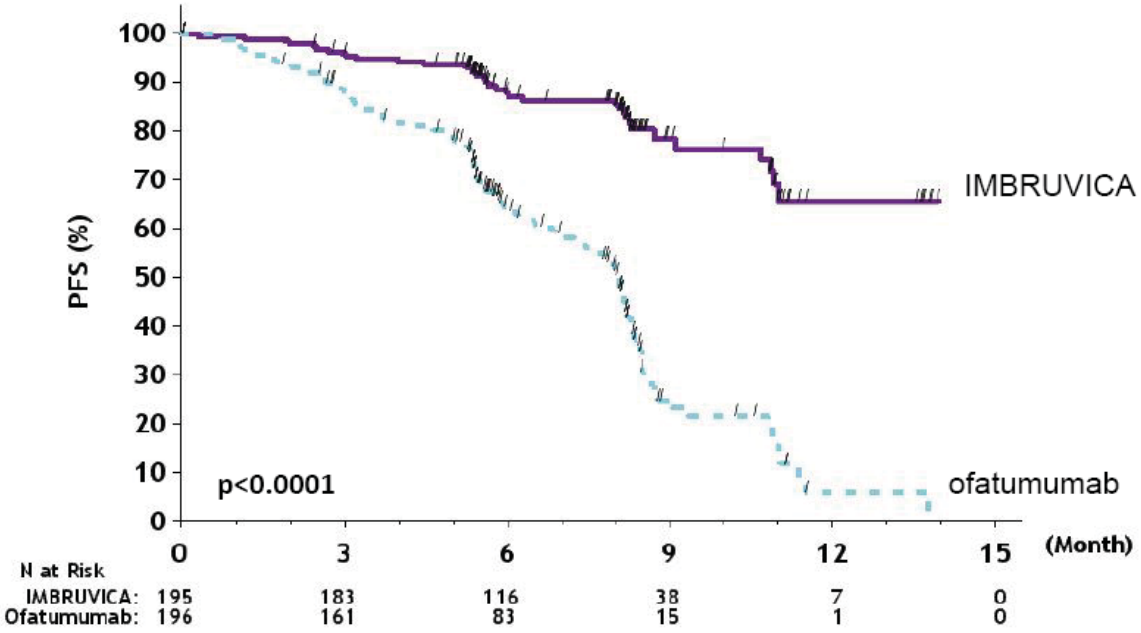
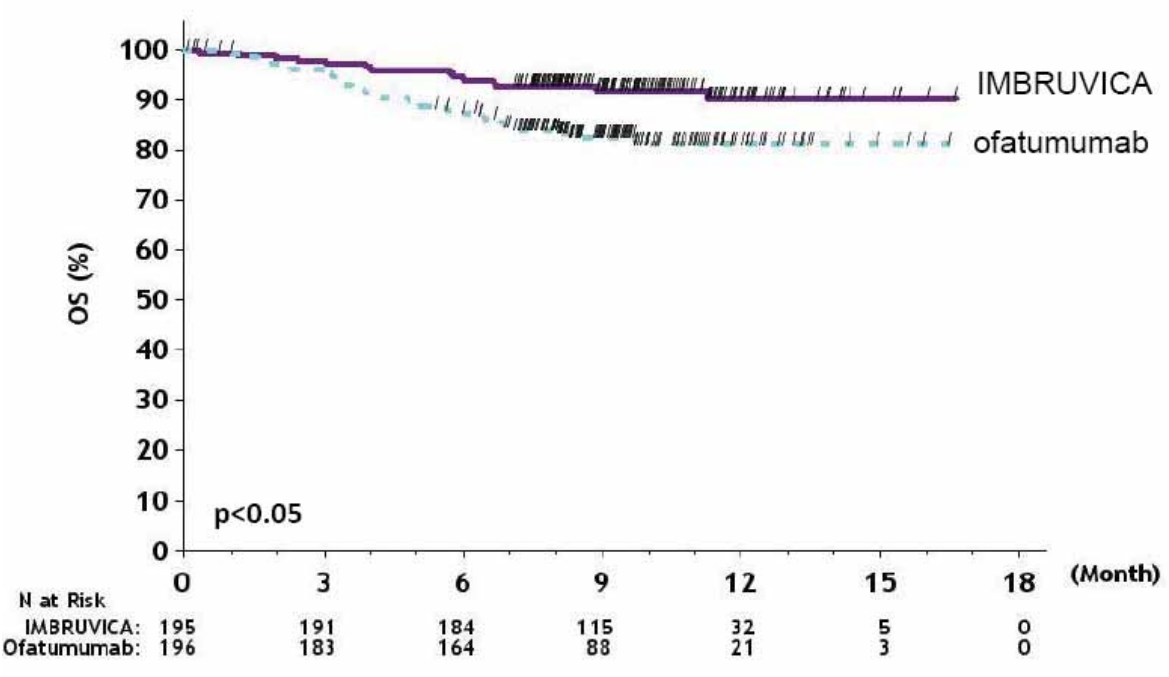


図 2：試験 2 における全生存期間（ITT 解析対象集団）のカプラン・マイヤー曲線



試験 2 における 17p 欠損を有する CLL/SLL（del 17p CLL/SLL）

試験 2 には，del 17p CLL/SLL 患者 127 例が組み込まれた。年齢の中央値は 67 歳（範囲：30～84 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/SLL に対する有効性の結果を表 13 に示す。

表 13：試験 2 における del 17p CLL 患者における有効性の結果/SLL

評価項目	IMBRUVICA N=63	オファツムマブ N=64
無増悪生存期間 [a]		
イベント数 (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
疾患進行	12	31
死亡イベント	4	7
中央値 (95% CI)，月	NR	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。
CI=信頼区間，HR=ハザード比，NR=到達せず

試験 3

65 歳以上の未治療の CLL 又は SLL 患者を対象としたランダム化，多施設共同，非盲検試験において IMBRUVICA と chlorambucil を比較した。患者（n=269）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，chlorambucil

を初回投与量 0.5 mg/kg を Day1，Day15 に投与を 28 日サイクルとし，最大 12 サイクル投与する群（忍容性に基づき 0.8 mg/kg まで増量可能）のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付けた。
年齢の中央値は 73 歳（範囲：65～90 歳）で 63%が男性，91%が白人であった。91%の患者でベースラインでの ECOG performance status が 0 又は 1，9%の患者が ECOG performance status が 2 であった。試験には 249 例の CLL 患者及び 20 例の SLL 患者が組み入れられた。ベースライン時に患者の 20%が 11p 欠損を有していた。
CLL の治療を開始する理由として最も多いものは，貧血や血小板減少症に代表される進行性の骨髄不全（38%），進行性又は症候性のリンパ節症（37%），進行性又は症候性の脾腫（30%），疲労（27%）及び寝汗（25%）である。
追跡期間の中央値 28.1 カ月において，32 の死亡イベント[IMBRUVICA 群及び chlorambucil 群でそれぞれ 11 (8.1%) 及び 21 (15.8%)]が観測された。chlorambucil 群の 41%の患者が IMBRUVICA に切り替えたが，ITT 集団の全生存期間の解析において，HR:は 0.44 [95% CI (0.21, 0.92)], IMBRUVICA 群及び chlorambucil 群の 2 年生存率は，それぞれ 94.7% [95% CI (89.1, 97.4)] 及び 84.3% [95% CI (76.7, 89.6)]であり，統計学的に有意な結果であった。

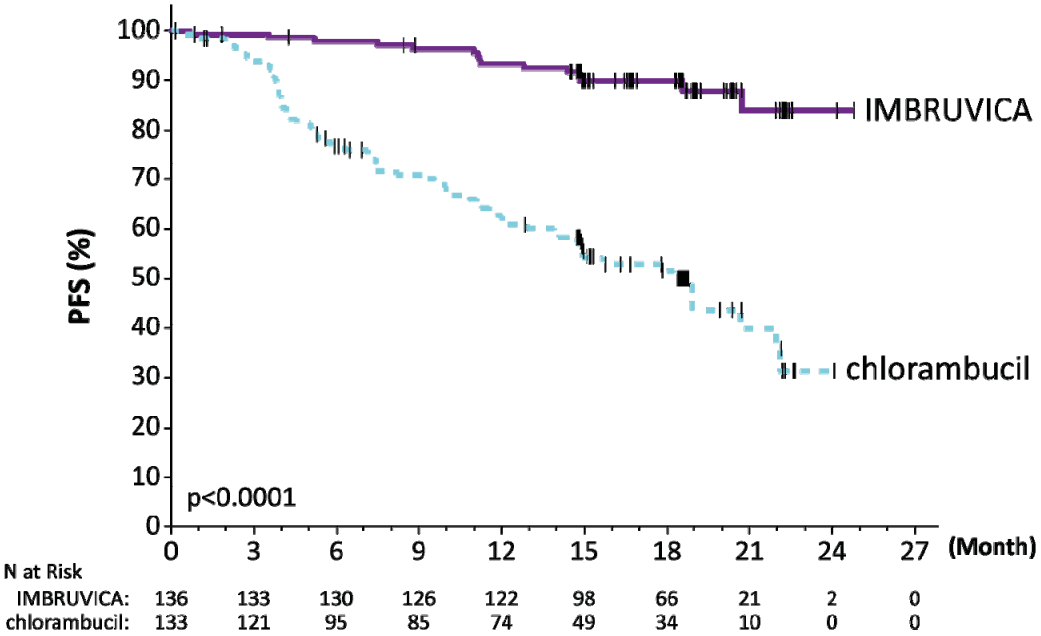
試験 3 において示された有効性の結果を表 14 に示す。また，IWCLL 基準に従って独立審査委員会（IRC）が評価した PFS のカプラン・マイヤー曲線をそれぞれ図 3 に示す。

表 14：試験 3 で示された有効性の結果

評価項目	IMBRUVICA N=136	Chlorambucil N=133
無増悪生存期間 [a]		
イベント数 (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
疾患進行	12	57
死亡イベント	3	7
中央値 (95% CI)，月	NR	18.9 (14.1, 22.0)
HR[b] (95% CI)	0.16 (0.09, 0.28)	
全奏効率 (CR+PR)[a]	82.4%	35.3%
P 値	<0.001	

[a]IRC による評価; IMBRUVICA 投与群の 5 例(3.7%) 及び Chlorambucil 投与群の 2 例 (1.5%)が完全奏効であった。[b]HR =ハザード比，NR=到達せず

図 3：試験 3 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



試験 4

前治療歴のある CLL 又は SLL 患者を対象としたランダム化，多施設共同，二重盲検第Ⅲ相試験において IMBRUVICA とベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）との併用とプラセボと BR の併用を比較した。患者（n=578）を BR 併用における IMBRUVICA 420 mg の 1 日 1 回経口投与又はプラセボ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のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付けた。全ての患者が最大 6 サイクル（1 サイクル 28 日）の BR の投与を受けた。ベンダムスチンは 70 mg/m^2 の静注を 30 分以上 サイクル 1 の Days 2 及び Day 3 並びにサイクル 2 から 6 の Days 1 及び Day 2 に 6 サイクルまで投与した。リツキシマブは 375 mg/m^2 を初回のサイクルの Day 1 及び 500 mg/m^2 をサイクル 2 から 6 の Day 1 に投与した。

年齢の中央値は 64 歳（範囲：31～86 歳）で 66%が男性，91%が白人であった。全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。診断からの期間の中央値は 5.9 年，前治療の数の中央値は 2（範囲：1～11）であった。ベースライン時において 56%の患者が少なくとも 5 cm 以上の病変を有し，26%が 11q 欠損を有していた。

試験 4 において示された有効性の結果を表 15 に示す。また，PFS のカプラン・マイヤー曲線を図 4 に示す。

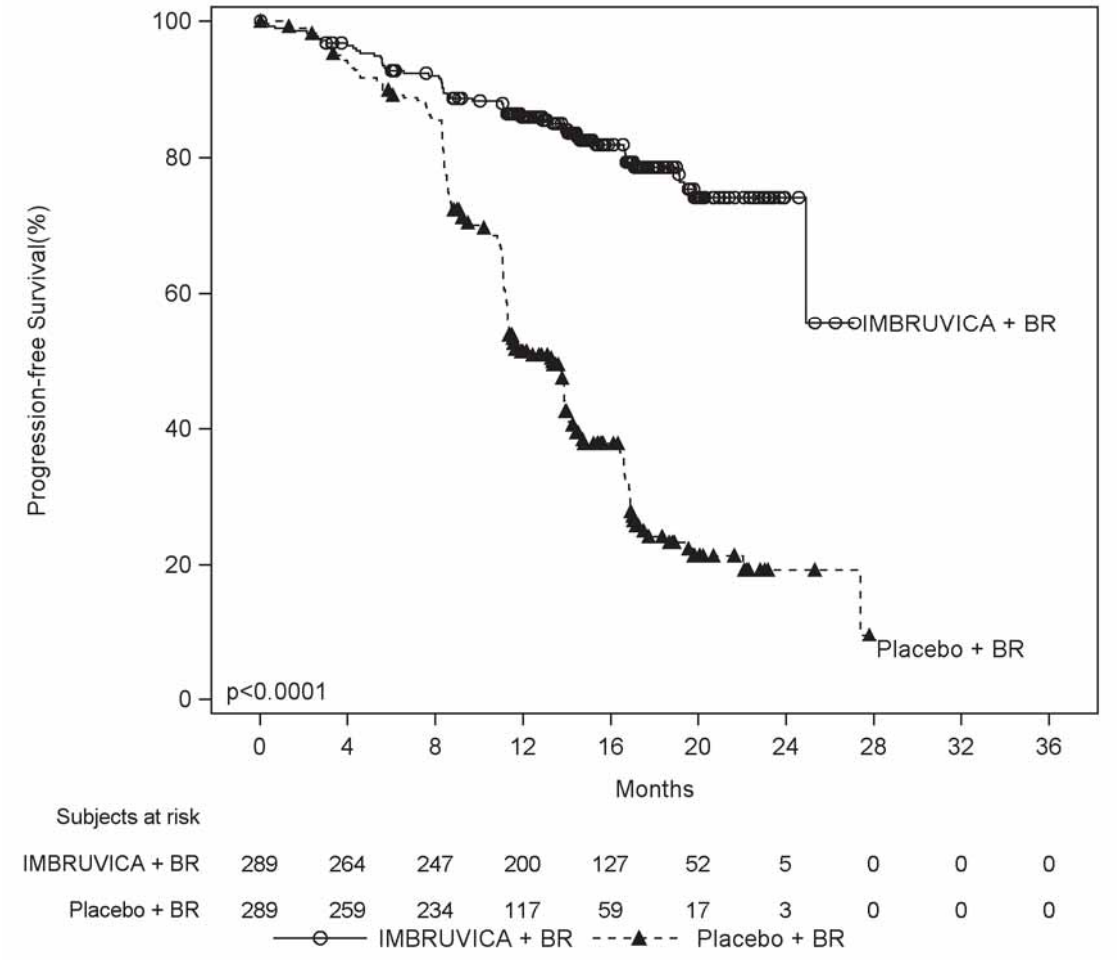
表 15：試験 4 で示された有効性の結果

評価項目	IMBRUVICA + BR N=289	プラセボ + BR N=289
無増悪生存期間 [a]		
イベント数 (%)	56 (19.4)	183 (63.3)
中央値 (95% CI), 月	到達せず	13.3 (11.3, 13.9)
HR (95% CI)	0.20 (0.15, 0.28)	
全奏効率 [a]	82.7%	67.8%

[a]IRC による評価; IMBRUVICA+BR 投与群の 24 例(8.3%)及びプラセボ+BR 投与群の 6 例 (2.1%)が完全奏効であった。

BR = ベンダムスチン及びリツキシマブ; CI =信頼区間; HR =ハザード比

図 4：試験 4 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



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 66%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 14 週間（範囲：0.1～104 週間）で消失した。IMBRUVICA を化学免疫療法と併用した時，リンパ球増加症の発現率は IMBRUVICA + BR で 7% 及びプラセボ + BR で 6%であった。

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：44～86 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：1～11 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 16 に示す。

表 16：独立評価委員会による WM 患者における全奏効率（ORR）及び奏効持続期間（DOR）

	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）を参照するよう患者に伝えること。

・ *出血：*

出血のリスクについて患者に知らせ，徴候や症状（高度の頭痛，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]*。

・ *高血圧：*

IMBRUVICA による治療を受けた患者において，抗高血圧薬による治療が必要とされるかもしれない高血圧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]*。

・ *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(5.6)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(5.7)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，本剤投与中及び本剤投与終了後 1 カ月間は妊娠を避けるよう指示すること*[警告及び注意(5.8)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(2.6)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 LLC
Sunnyvale, CA USA 94085
販売元：
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA USA 19044

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

© Pharmacyclics LLC 2016
© Janssen Biotech, Inc. 2016

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
- 慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者
- 17p 欠損を有する慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）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。妊娠する可能性がある場合，あなたの担当医師は IMBRUVICA の投与開始前に妊娠検査を行います。

  女性：投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は妊娠を避けるようにしてください。

  男性：投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は女性パートナーを妊娠させること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。

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 を過剰に摂取した場合，直ちに担当医師に連絡する。若しくは，近隣の病院の救急処置室に行くようにしてください。

IMBRUVICA による治療中に避けるべきことは何ですか？

- IMBRUVICA による治療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。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。以下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。
  - 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
  - 脱力感
  - 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
- 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。
- **高血圧**：IMBRUVICA による治療を受けている患者で，新たな高血圧又は高血圧の悪化が認められています。担当医師は，あなたの高血圧を治療するための薬を開始したり，変更したりすることがあります。

- **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。

IMBRUVICA の主な副作用には，下痢，挫傷，筋痛および骨痛，疲労感，発疹，発熱悪心，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, LLC. 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：2016 年 5 月

© Pharmacyclics, LLC. 2016

© Janssen Biotech, Inc. 2016

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 as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

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.

Non-melanoma skin cancer
Non-melanoma skin cancers were reported more frequently in patients treated with IMBRUVICA than in patients treated with comparators in pooled comparative randomised phase 3 studies. Monitor patients for the appearance of non-melanoma skin cancer.

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 (CYP3A).

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 effects on fertility or reproductive capacities were observed in male or female rats up to the maximum dose tested, 100 mg/kg/day (Human Equivalent Dose [HED]16 mg/kg/day) (see section 5.3). No human data on the effects of ibrutinib on fertility are available.

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 555 patients treated with IMBRUVICA in three phase 2 clinical studies and two randomised phase 3 studies 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 reactions (≥ 20%) were diarrhoea, musculoskeletal pain, upper respiratory tract infection, haemorrhage, bruising, rash, and nausea. The most common grade 3/4 adverse reactions (≥ 5%) were anaemia, neutropenia, pneumonia and thrombocytopenia.

Tabulated list of adverse reactions
Adverse 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 Adverse drug reactions reported in clinical studies or during post marketing surveillance in patients with B-cell malignancies

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*
Neoplasms benign and malignant (incl cysts and polyps)	Common	Non-melanoma skin cancer* Basal cell carcinoma Squamous cell carcinoma
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia
	Common	Febrile neutropenia Leukocytosis Lymphocytosis
	Uncommon	Leukostasis syndrome
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* Bruising*
	Common	Subdural haematoma Epistaxis Petechiae Hypertension*
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Vomiting Stomatitis* Nausea Constipation
	Common	Dry mouth
Hepatobiliary disorders	Not known	Hepatic failure*,[a]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash*
	Common	Erythema
	Uncommon	Angioedema Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia Muscle spasms Musculoskeletal pain*
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia Oedema peripheral

* Includes multiple adverse reaction terms.

[a] Spontaneous reports from post-marketing experience.

Discontinuation and dose reduction due to adverse drug reactions

Of the 555 patients treated with IMBRUVICA for CLL, MCL or WM, 4% discontinued treatment primarily due to adverse reactions. These included infections, subdural haematoma, and atrial fibrillation. Adverse reactions leading to dose reduction occurred in approximately 6% of patients.

Elderly

Of the 555 patients treated with IMBRUVICA, 69% were 65 years of age or older. Grade 3 or higher adverse reactions occurred more frequently among elderly patients treated with IMBRUVICA (48% of patients age ≥ 65 versus 41% of younger patients). Grade 3 or higher adverse reactions occurring

more frequently among elderly patients included 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/day). In a separate study, one healthy subject who received a dose of 1,680 mg experienced reversible grade 4 hepatic enzyme increases [aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)]. 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
Patients previously untreated for CLL
A randomised, multicenter, open-label phase 3 study (PCYC-1115-CA) of IMBRUVICA versus chlorambucil was conducted in patients with treatment-naïve CLL who were 65 years of age or older. Patients between 65 and 70 years of age were required to have at least one comorbidity that precluded the use of frontline chemo-immunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. Patients (n = 269) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity, or chlorambucil at a starting dose of 0.5 mg/kg on days 1 and 15 of each 28-day cycle for a maximum of 12 cycles, with an allowance for intrapatient dose increases up to 0.8 mg/kg based on tolerability. After confirmed disease progression, patients on chlorambucil were able to crossover to ibrutinib.

The median age was 73 years (range, 65 to 90 years), 63% were male, and 91% were Caucasian. Ninety one percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1 and 9% had an ECOG performance status of 2. The study enrolled 269 patients with CLL. At baseline, 45% had advanced clinical stage (Rai Stage III or IV), 35% of patients had at least one tumor ≥ 5 cm, 39% with baseline anemia, 23% with baseline thrombocytopenia, 65% had elevated β2 microglobulin > 3500 mcg/L, 47% had a CrCL < 60 ml/min, and 20% of patients presented with del11q.

Progression free survival (PFS) as assessed by IRC according to International Workshop on CLL (IWCLL) criteria indicated an 84% statistically significant reduction in the risk of death or progression in the IMBRUVICA arm. Efficacy results for Study PCYC-1115-CA are shown in Table 3 and the Kaplan-Meier curves for PFS and OS are shown in Figures 1 and 2, respectively.

There was a statistically significant sustained platelet or hemoglobin improvement in the ITT population in favor of ibrutinib versus chlorambucil. In patients with baseline cytopenias, sustained

hematologic improvement was: platelets 77.1% versus 42.9%; hemoglobin 84.3% versus 45.5% for ibrutinib and chlorambucil respectively.

Table 3: Efficacy results in Study PCYC-1115-CA

Endpoint	**IMBRUVICA N = 136**	**Chlorambucil N = 133**
Progression free survival[a]		
Number of events (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Median (95% CI), months	Not reached	18.9 (14.1, 22.0)
HR[b] (95% CI)	0.161 (0.091, 0.283)	
Overall response rate[a] **(CR +PR)**	82.4%	35.3%
P-value	< 0.0001	
Overall survival		
Number of deaths (%)	3 (2.2)	17 (12.8)
HR (95% CI)	0.163 (0.048, 0.558)	

[a] IRC evaluated, median follow--up 18.4 months;

[b] HR = hazard ratio;

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

Figure 1: Kaplan-Meier curve of progression-free survival (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA

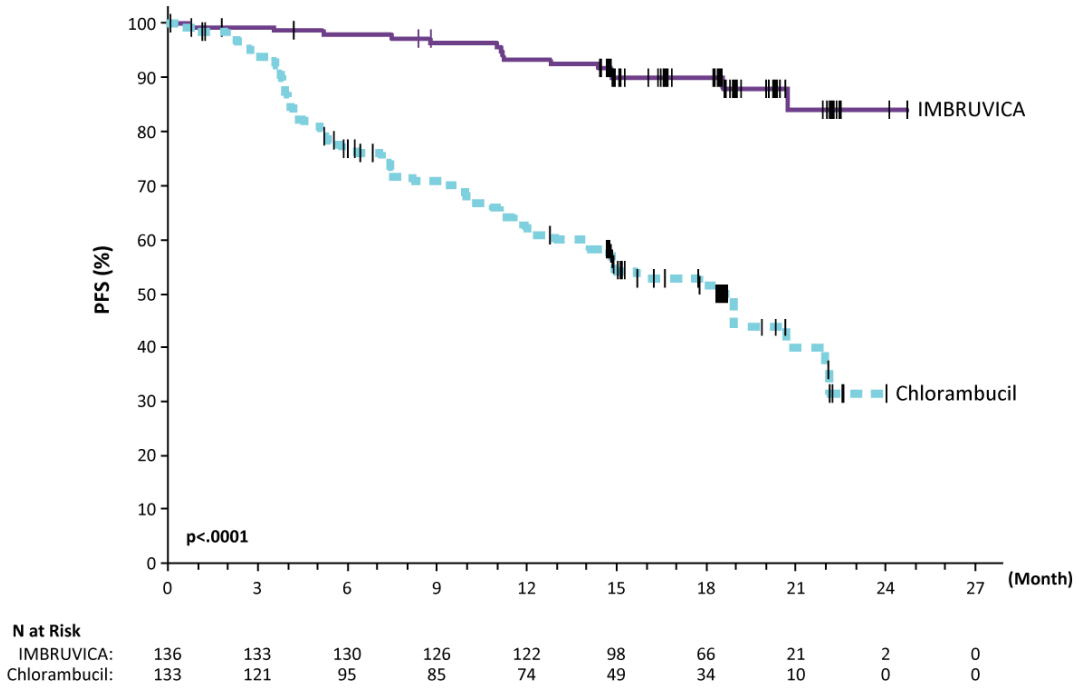
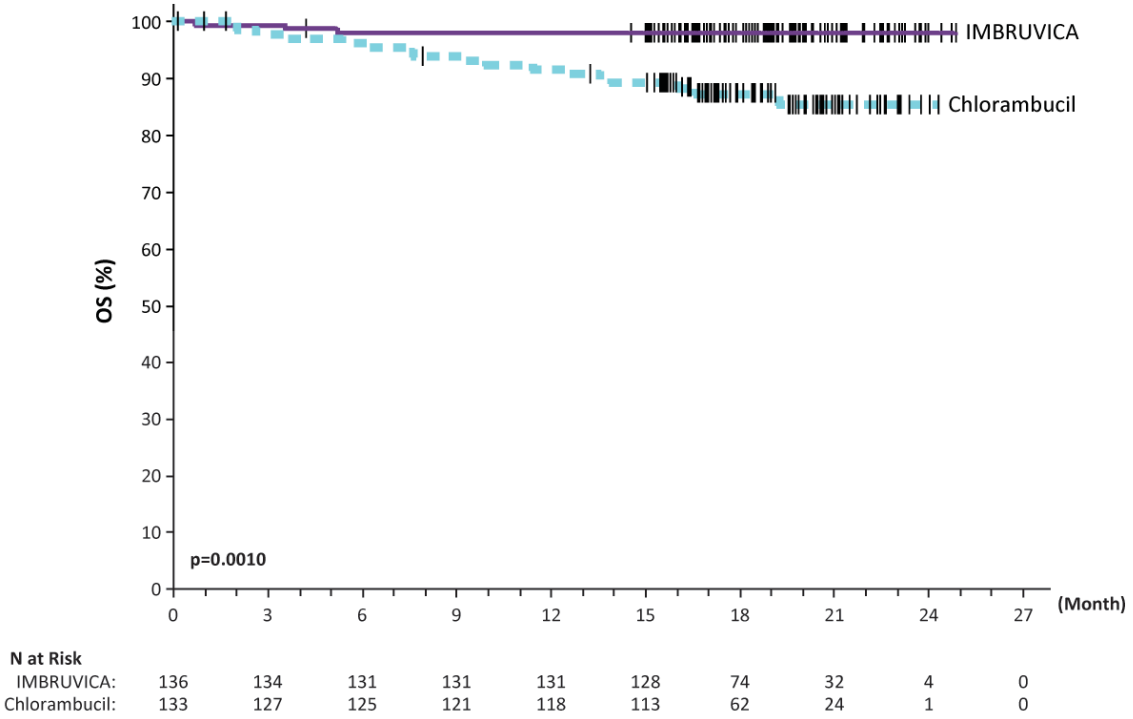


Figure 2: Kaplan-Meier curve of overall survival (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA



Patients with CLL who received at least one prior therapy

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 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 4.

Table 4: 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 5).

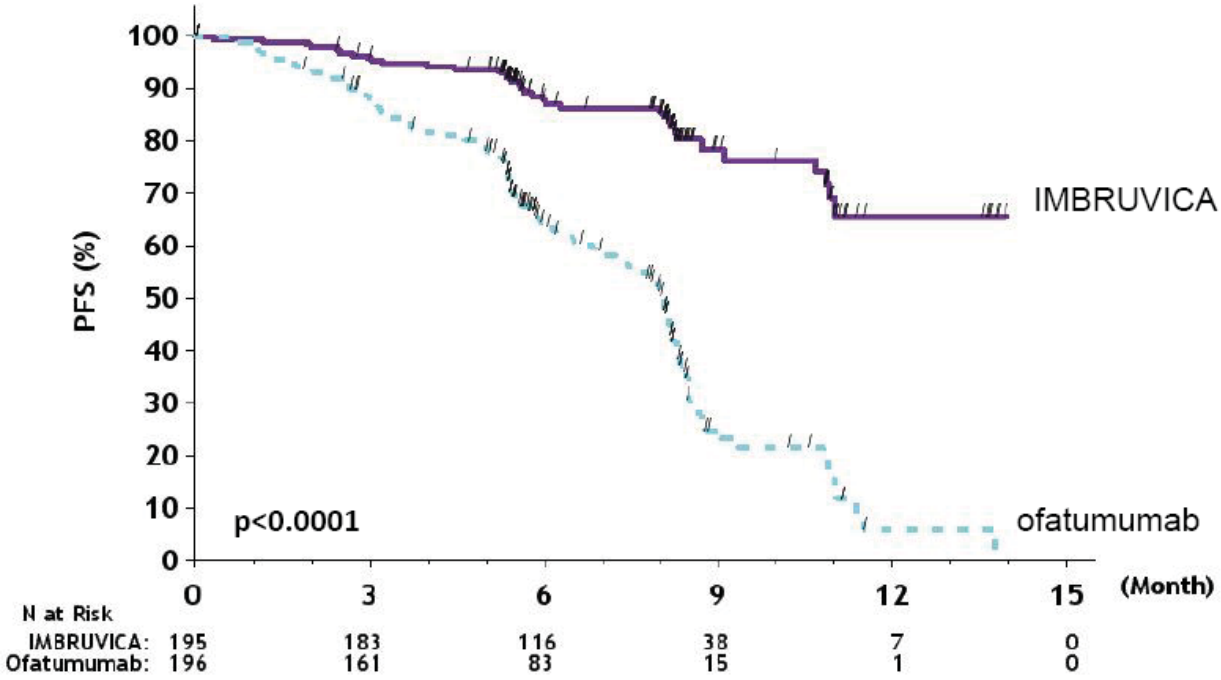
Table 5: Subgroup analysis of progression free survival (Study PCYC-1112-CA)

	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 3.

Figure 3: 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 or 6.8 mmol/L).

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 6.

Table 6: 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).

In pregnant rabbits, ibrutinib at a dose of 15 mg/kg/day or greater was associated with skeletal malformations (fused sternebrae) and ibrutinib at a dose of 45 mg/kg/day was associated with increased post-implantation loss. Ibrutinib caused malformations in rabbits at a dose of 15 mg/kg/day (approximately 2.0 times the exposure (AUC) in patients with MCL administered ibrutinib 560 mg daily and 2.8 times the exposure in patients with CLL or WM receiving ibrutinib dose 420 mg per day). Consequently the foetal NOAEL was 5 mg/kg/day (approximately 0.7 times the AUC of ibrutinib at a dose of 560 mg daily) (see section 4.6).

Fertility
No effects on fertility or reproductive capacities were observed in male or female rats up to the maximum dose tested, 100 mg/kg/day (Human Equivalent Dose [HED]16 mg/kg/day).

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 requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates 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.

- **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.	4Q 2017

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. IMBRUVICA is used in patients who have not previously been treated for CLL or when the disease has come back or has not responded to treatment.
- Waldenström's macroglobulinaemia (WM), 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, CLL and WM, 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 nose, sinus or throat (upper respiratory tract infection), or lung, or urinary tract, or skin.
- bruising or increased tendency of bruising.

Common (may affect more than 1 in 100 people)
- severe infections throughout the body (sepsis)
- nose bleeds, small red or purple spots caused by bleeding under the skin
- 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)
- non-melanoma skin cancer, most frequently squamous cell and basal cell skin cancer
- high blood pressure
- redness of the skin
- 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, aches or spasms
- 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.

Not known (frequency cannot be estimated from available data)
- liver failure.

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 opaque, 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 の単剤は未治療の成人慢性リンパ性白血病（CLL）患者の治療を適応とする。（5.1 項を参照すること）

IMBRUVICA は少なくとも 1 回の前治療歴を有する CLL 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ワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）成人患者又は化学免疫療法が不適応である WM 成人患者の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及びワルデンストローム・マクログロブリン血症（WM）

CLL 患者及び WM 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/WM 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。

投与方法

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死亡に至る消化管出血，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。

非黒色腫皮膚癌

第Ⅲ相無作為化比較試験の統合データにおいて，対照薬の投与を受けた患者と比較して IMBRUVICA の投与を受けた患者においてより高い頻度の非黒色腫皮膚癌が報告されている。非黒色腫皮膚癌の発現に関して患者の観察を十分行うこと。

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 3A4 (CYP3A)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 5〜9 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。

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

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

最高用量の100 mg/kg/日（ヒト等価用量［HED］16 mg/kg/日）まで雌雄ラットの受胎能及び生殖能に影響は認められなかった（第5.3項参照）。ヒトの受胎能に対するイブルチニブの影響に関するデータは得られていない。

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 3 試験及び無作為化第Ⅲ相試験 2 試験において本剤の投与を受けた被験者 555 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 患者又は WM 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，出血，挫傷，発疹，悪心であった。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，CLL 患者及び WM 患者において本剤による治療下及び市販後に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），不明（得られたデータから算出できない）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　　臨床試験又は市販後の監視活動中に報告された B 細胞腫瘍患者における副作用

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 尿路感染 副鼻腔炎* 皮膚感染*
	高頻度	敗血症*
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）	高頻度	非黒色腫皮膚癌* 基底細胞癌 扁平上皮癌
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

器官別大分類	頻度 （全てのグレード）	副作用
	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	白血球停滞症候群
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
血管障害	きわめて高頻度	出血* 挫傷*
	高頻度	硬膜下血腫 鼻出血 点状出血 高血圧*
胃腸障害	きわめて高頻度	下痢 嘔吐 口内炎* 悪心 便秘
	高頻度	口内乾燥
肝胆道系障害	不明	肝不全*[a]
皮膚および皮下組織障害	きわめて高頻度	発疹*
	高頻度	紅斑
	低頻度	血管浮腫 蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	きわめて高頻度	関節痛 筋痙縮

器官別大分類	頻度 （全てのグレード）	副作用
		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。

[a] 市販後の自発報告

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，MCL 及び WM 患者 555 例のうち 4%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，硬膜下血腫及び心房細動などであった。およそ 6%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 555 例の被験者のうち 69%が 65 歳以上であった。グレード 3 以上の副作用は高齢者においてより高頻度で発現した（65 歳以上の患者で 48%，若年患者で 41%）。高齢者においてより高頻度で発現したグレード 3 以上の副作用は肺炎，心房細動，尿路感染などであった。

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。別の試験において，1680 mg の投与を受けた 1 例の健康被験者において可逆的なグレード 4 の肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)）が認められた。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。本剤の投与を受けた WM 患者ではリンパ球増加症は認められなかった。

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：40～84 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：1～5 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

未治療の CLL 患者

IMBRUVICA の 65 歳以上の未治療の CLL 患者を対象にした無作為化，多施設共同，非盲検，第 III 相試験（PCYC-1115-CA）において本剤と chlorambucil を比較した。65 歳から 70 歳の患者は，少なくとも一つ以上の併存疾患を有する必要があり，また，フルダラビン，シクロフォスファミド及びリツキシマブによる一次化学免疫療法を受けた患者は除外された。

患者（n=269）は IMBRUVICA 420 mg/日を疾患進行又は不耐用な毒性が認められるまで投与される群又は chlorambucil を第 1 日及び第 15 日に 0.5 mg/kg 投与から開始し，28 日サイクルで最大 12 サイクルまで投与する群（忍容性に基づき最大 0.8 mg/kg まで増量可）に 1:1 の割合でランダム割付された。Chlorambucil 群において疾患進行が認められた場合はイブルチニブ投与へのクロスオーバーを可能とした。

年齢の中央値は 73 歳（範囲 65 歳～90 歳）であり，63%が男性，91%が白人，91%の患者がベースライン時の ECOG performance status が 0 又は 1，9%が 2 であった。試験には 269 例の CLL 患者が組み入れられた。ベースラインにおいて 45%の患者が Rai 分類のステージ III 又は IV であり，35%が少なくとも 5cm 以上の病変を有していた。ベースライン時において 39%が貧血，23%が血小板減少症，65%がβ2 ミクログロブリンの増加（> 3500 mcg/L），47%が CrCL < 60 ml/min，20%が 11q 欠損であった。

CLL の International Workshop 診断基準（IWCLL）に従い，IRC により評価された PFS において，IMBRUVICA 群で 84%の統計学的に有意な死亡又は疾患進行のリスクの減少を示した。
PCYC-1115-CA 試験の有効性の結果を表 3 に，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 1 及び 2 に示す。

ITT 集団においてイブルチニブ群では chlorambucil 群に比べ統計学的に有意な持続的な血小板及びヘモグロビンの改善が認められた。ベースラインにおいて血球減少症を有した患者では，持続的な血液学的な改善（イブルチニブ群及び chlorambucil 群それぞれ，血小板 77.1% 対 42.9%，ヘモグロビン 84.3% 対 45.5%）が認められた。

表 3: PCYC-1115-CA 試験の有効性の結果

評価項目	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
無増悪生存期間 [a]		
イベント数 (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
中央値 (95% CI), 月	到達せず	18.9 (14.1, 22.0)
HR[b] (95% CI)	0.161 (0.091, 0.283)	
全奏効率 (CR+PR) [a]	82.4%	35.3%
P 値	< 0.0001	
全生存期間		
死亡数 (%)	3 (2.2)	17 (12.8)
HR (95% CI)	0.163 (0.048, 0.558)	

[a] IRC の評価，フォローアップ期間の中央値：18.4 カ月

[b] HR=hazard ratio

OS の中央値は両群とも到達しなかった。OS について P<0.005

図 1：PCYC-1115- 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

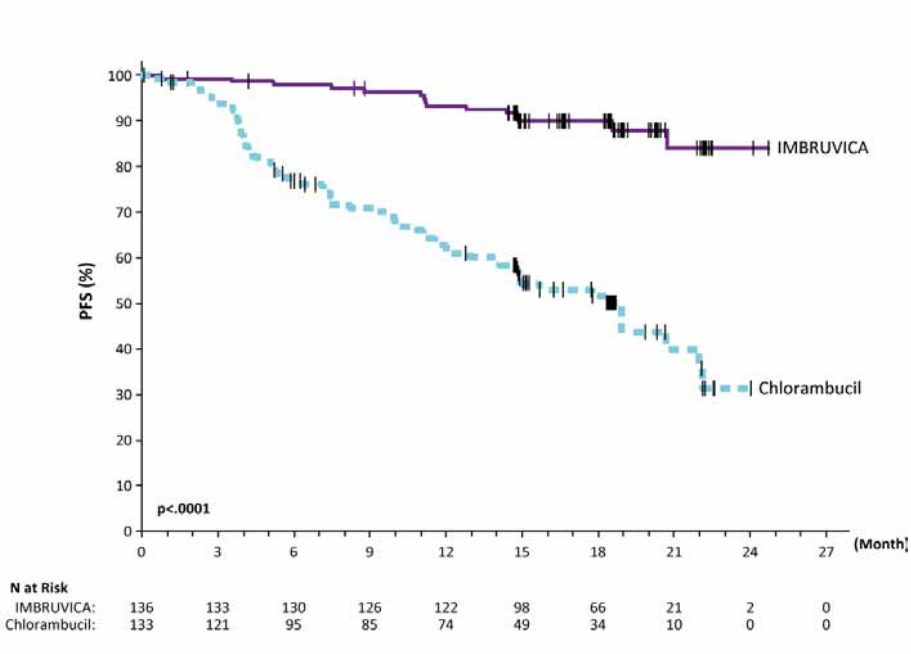
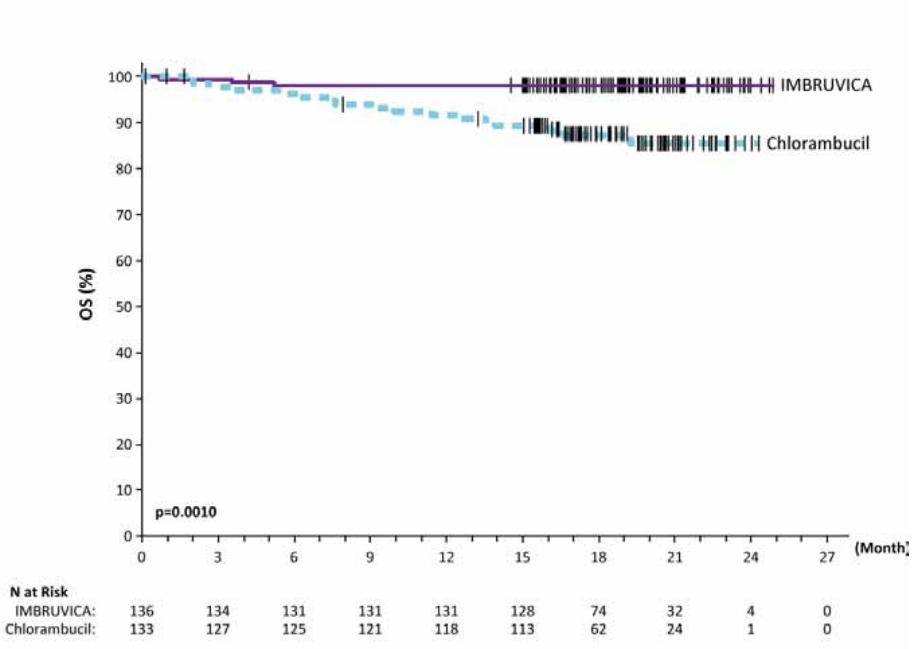


図 2：PCYC-1115- CA 試験における全生存期間（ITT 解析対象集団）の Kaplan-Meier 曲線



既治療の CLL 患者

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：37〜82 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：1〜12 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 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 3.9〜24.2+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：30〜88 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：1〜13 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 4 に示す。

表 4:　　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]	
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 5）。

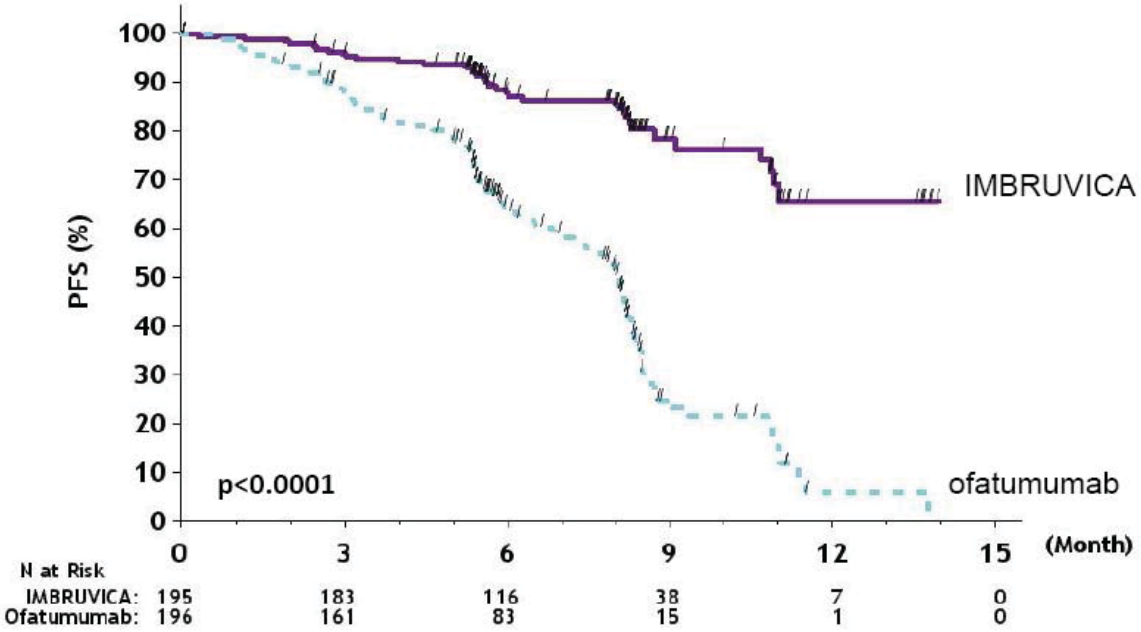
表 5:　　無増悪生存期間のサブグループ解析（PCYC-1112-CA 試験）

	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 3 に示す。

図 3：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**



ワルデンストローム・マクログロブリン血症

WM (IgM 分泌型リンパ形質細胞性リンパ腫)患者における有効性及び安全性は非盲検，多施設共同，単群試験における 63 例の既治療患者において評価された。年齢の中央値は 63 歳（範囲：44 から 86 歳），男性が 76%, 白人が 95%であった。全ての患者はベースライン時の ECOG performance status が 0 又は 1 であった。診断時からの期間の中央値は 74 カ月，過去の治療歴の中央値は 2（範囲：1 から 11 治療）であった。ベースライン時において血清中 IgM 濃度の中央値は 3.5g/dL であり，60%の患者が貧血（ヘモグロビン≤ 11 g/dL or 6.8 mmol/L）であった。

IMBRUVICA 420 mg を疾患進行又は不耐用な毒性が認められるまで 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目は治験責任医師の評価による全奏効率であった。全奏効率及び奏効期間の評価には the Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia の規定を用いた。IMBRUVICA の効果を表 6 に示す。

表 6: WM 患者における全奏効率及び奏効期間（DOR）

	合計 (N=63)
全奏効率 (%)	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

効果発現までの中央値は 1.0 カ月（範囲：0.7-13.4 カ月）であった。有効性の結果は IRC によっても評価され，全奏効率が 83%，VGPR が 11%，PR が 51%であった。

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，CLL 及びリンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）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 1～2 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 = 2.1～3.9）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，50〜1000 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 4〜13 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：41～146 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，6〜13 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）。

妊娠ウサギではイブルチニブの 15 mg/kg/日以上の用量で胎児に骨格異常（胸骨分節の癒合）がみられ，45 mg/kg/日では着床後胚損失率の増加も認められた。イブルチニブは妊娠ウサギにおいて 15 mg/kg/日で胎児の骨格異常を引き起こした（イブルチニブを 560 mg/日投与した MCL 患者の曝露量（AUC）の約 2 倍及びイブルチニブを 420 mg/日投与した CLL 又は WM 患者の曝露量の約 2.8 倍）。したがって，胎児に対する NOAEL は 5 mg/kg/日であった（イブルチニブを 560 mg/日投与した患者の AUC の約 0.7 倍）（第 4.6 項参照）。

受胎能

最高用量の 100 mg/kg/日（ヒト等価用量［HED］16 mg/kg/日）まで雌雄ラットの受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。

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

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。

- 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。）	2017 年の第 4 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）の未治療の患者さん，再発した患者さん又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を侵す種類のがんである，ワルデンストレーム・マクログロブリン血症が再発した患者さん，治療の効果が見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併用療法が適切でない患者さん

IMBRUVICA の働き

MCL，CLL 及び WM 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）/ワルデンストローム・マクログロブリン血症 (WM)

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，尿路，皮膚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

高頻度にみられる副作用（100 人中 1 人以上）

- 全身の重症感染（敗血症）
- 鼻出血，皮膚出血による赤紫の小紅斑
- 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）
- 非黒色腫皮膚癌，扁平上皮癌及び基底細胞癌が高頻度である
- 高血圧
- 紅斑
- 霧視
- 口内乾燥
- 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）
- まれに顔面，唇，口，舌又は喉の腫脹，嚥下困難，呼吸困難、かゆみを伴う発疹（蕁麻疹）を含む重度のアレルギー反応

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，けいれん
- 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

頻度不明（得られているデータから頻度が予測できない）

- 肝不全

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 は白色の不透明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
Bregnerødvej 133DK-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

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

EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E
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

NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

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

Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
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

SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

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。

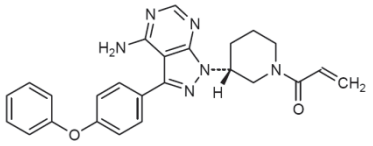
http://www.ema.europa.eu.

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。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1 申請する薬剤

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>イブルチニブ</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イムブルビカカプセル 140mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ヤンセンファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日等</td><td>2016 年 3 月 28 日</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>剤型･含量</td><td>0 号硬カプセル
イブルチニブ 140 mg (1 カプセル中)</td></tr>
<tr><td>効能･効果</td><td>1）再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法･用量</td><td>1）再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。</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） version4.0 に準じる。
用量調節の目安
<table><tr><td rowspan="2">発現回数</td><td colspan="2">回復後の再開時投与量</td></tr><tr><td>慢性リンパ性白血病</td><td>マントル細胞リンパ腫</td></tr><tr><td>1 回</td><td>1 日 1 回 420 mg</td><td>1 日 1 回 560 mg</td></tr><tr><td>2 回</td><td>1 日 1 回 280 mg</td><td>1 日 1 回 420 mg</td></tr><tr><td>3 回</td><td>1 日 1 回 140 mg</td><td>1 日 1 回 280 mg</td></tr><tr><td>4 回</td><td colspan="2">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。
4）ボリコナゾール又はエリスロマイシンと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして 140 mg を 1 日 1 回経口投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。</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。</td></tr>
</table>

一般的名称	イブルチニブ

【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］

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。

一般的名称	イブルチニブ

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 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	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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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。
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）

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 15 例（93.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 5 例（31.3%）、口内炎 4 例（25.0%）、貧血 4 例（25.0%）、血小板減少症 3 例（18.8%）、食欲減退 3 例（18.8%）、発疹 3 例（18.8%）、疲労 3 例（18.8%）等であった。（承認時）

再発又は難治性のマントル細胞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 139 例中 115 例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 27 例（19.4%）、疲労 22 例（15.8%）、血小板減少症 20 例（14.4%）、好中球減少症 18 例（12.9%）、貧血 15 例（10.8%）、発疹 14 例（10.1%）、筋痙縮 14 例（10.1%）等であった。（承認時）

一般的名称	イブルチニブ
	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 相試験並びに再発又は難治性のマントル細胞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（頻度不明）、消化管出血（0.3%）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） （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（9.0%）、敗血症（2.4%）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（10.5%）、好中球減少症（14.7%）、血小板減少症（11.4%）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（2.7%）、心房粗動（0.6%）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（0.3%）：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。

一般的名称	イブルチニブ

（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）			扁平上皮癌	基底細胞癌、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			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
眼障害[注)]			眼乾燥、霧視、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、咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、紅斑、蕁麻疹、爪破損	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	無力症、末梢性浮腫、硬膜下血腫	

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）version4.0 に準じる。

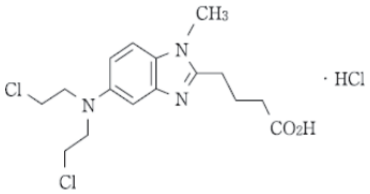
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。］

一般的名称	イブルチニブ
	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、本剤の推奨用量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。 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。］ 10. その他の注意 イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月	－

表 1.7-2 同種同効品 1

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩
販売名	トレアキシン点滴静注用 100mg
会社名	製造販売元　シンバイオ製薬株式会社 販売元　　エーザイ株式会社
承認年月日等	2010 年 10 月 27 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	凍結乾燥注射剤 ベンダムスチン塩酸塩 100mg（1 バイアル中）
効能･効果	1.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 2.慢性リンパ性白血病 《効能又は効果に関連する使用上の注意》 慢性リンパ性白血病 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
用法･用量	1.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、ベンダムスチン塩酸塩として 120mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2.慢性リンパ性白血病 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。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	⑴ 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［「臨床成績」の項参照］。 ⑵ 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、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm^3 以上 及び 血小板数 75,000/mm^3 以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	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の場合	好中球数 500/mm^3 未満 又は 血小板数 25,000/mm^3 未満
	・前サイクル投与量 120mg/m^2 の場合：90mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m^2 の 場合：60mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m^2 の 場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩

投与間隔又は投与量の調節		指標
減量又は中止	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100mg/m^2 の場合：75mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 75mg/m^2 の場合：50mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 50mg/m^2 の 場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^3 未満 又は 血小板数 25,000/mm^3 未満

⑶ 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 [注2] 以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL 未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL 未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	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の場合 ・前サイクル投与量 120mg/m^2 の場合：90mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m^2 の場合：60mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m^2 の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3 [注2] 以上の非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100mg/m^2 の場合：75mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 75mg/m^2 の場合：50mg/m^2 に減量 ・前サイクル投与量 50mg/m^2 の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注 2：NCI-CTCAE Version 4.0

⑷ 1 日用量の調製方法

本剤 1 バイアルあたり 40mL の注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250mL に調製すること。

使用上の注意

【警告】

⑴ 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、本剤による治療開始に先立ち、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。

⑵ 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回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［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］。

なお、本剤の使用にあたっては、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）

⑴ 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

⑵ 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］

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴ 骨髄抑制のある患者
［骨髄抑制が増強されるおそれがある。］

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩

⑵ 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（「重大な副作用」の項参照）。］
⑶ 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者
［心疾患を悪化させるおそれがある。］
⑷ 肝障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
⑸ 腎障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

⑴ 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと［「警告」、「重大な副作用」の項参照］。
⑵ 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆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、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。また、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。本剤の投与開始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兆候や症状の発現に注意すること［「重大な副作用」の項参照］。
⑶ 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［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］。
⑷ アルキル化剤等の抗悪性腫瘍剤による前治療を有する患者において、本剤による治療後、二次発癌が発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

3. 相互作用

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例中78例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［30%以上を記載］は、悪心85.9%（67例）、食欲不振65.4%（51例）、便秘47.4%（37例）、嘔吐41.0%（32例）、疲労39.7%（31例）、発疹37.2%（29例）、発熱34.6%（27例）、体重減少33.3%（26例）、静脈炎30.8%（24例）等であった。また、主な臨床検査値異常［30%以上を記載］は、リンパ球数減少98.7%（77例）、白血球数減少97.4%（76例）、好中球数減少87.2%（68例）、血小板数減少76.9%（60例）、CD4リンパ球減少69.2%（54例）、ヘモグロビン減少69.2%（54例）、赤血球数減少69.2%（54例）、LDH増加50.0%（39例）、C-反応性蛋白増加47.4%（37例）、IgM低下43.6%（34例）、AST（GOT）上昇38.5%（30例））、ALT（GPT）上昇35.9%

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩
	（28 例）、IgA 低下 30.8%（24 例）等であった。 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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）の安全性評価対象例 583 例中 565 例（96.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。 主な自他覚症状［10%以上を記載］は、貧血 19.7%（115 例）、悪心 19.4%（113 例）、発熱 11.0%（64 例）等であった。また、主な臨床検査値異常［10%以上を記載］は、リンパ球数減少 73.9%（431 例）、好中球数減少 61.4%（358 例）、白血球数減少 60.0%（350 例）、血小板数減少 42.7%（249 例）、C-反応性蛋白増加 12.3%（72 例）等であった。 未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例 161 例中 137 例（85.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［10%以上を記載］は、発熱 23.6%（38 例）、悪心 19.3%（31 例）、貧血 18.6%（30 例）、嘔吐 14.9%（24 例）等であった。また、主な臨床検査値異常［10%以上を記載］は、好中球数減少 27.3%（44 例）、血小板数減少 24.2%（39 例）、白血球数減少 17.4%（28 例）等であった。 慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例 10 例中 10 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［30%以上を記載］は、悪心 80.0%（8 例）、便秘 70.0%（7 例）、倦怠感 50.0%（5 例）、食欲不振 50.0%（5 例）、静脈炎 30.0%（3 例）、そう痒症 30.0%（3 例）、斑状丘疹状皮疹 30.0%（3 例）等であった。また、主な臨床検査値異常［30%以上を記載］は、CD4 リンパ球減少 100%（10 例）、好中球数減少 100%（10 例）、リンパ球数減少 90.0%（9 例）、血小板数減少 90.0%（9 例）、白血球数減少 90.0%（9 例）、低γグロブリン血症 50.0%（5 例）、AST（GOT）上昇 30.0%（3 例）等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「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患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 78 例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 10 例」の計 88 例の結果に基づき記載した。 ⑴ 重大な副作用 1) 骨髄抑制 リンパ球減少（97.7%）、白血球減少（96.6%）、好中球減少（88.6%）、血小板減少（78.4%）、CD4 リンパ球減少（72.7%）、ヘモグロビン減少（63.6%）、赤血球減少（63.6%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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［「警告」、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照］。 2) 感染症 肺炎（3.4%）、敗血症（頻度不明[注3]）等の重度の感染症があらわれることがある。また、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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「重要な基本的注意」の項参照］。 3) 間質性肺疾患（1.1%） 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、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常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	ベンダムスチン塩酸塩

4) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明[注3]）
腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）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、適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状（頻度不明[注3]）
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）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、口内炎等の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。

6) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注3]）
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、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。

⑵ 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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明[注3]
血液	イムノグロブリン（IgA、IgM、IgG）低下、CD4/CD8 比低下	貧血、好酸球増加、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8 比上昇	無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少
心・血管障害	静脈炎、心電図 QT 延長	不整脈（房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等）、心不全、心電図Ｔ波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、血管障害（血管痛）、静脈血栓症、左室機能不全、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、強膜出血、眼そう痒症	
消化器	胃不快感、便秘、下痢、悪心、口内炎、嘔吐	腹部膨満、腹痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	胃腸出血、イレウス、潰瘍性食道炎
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能異常		
感染症	鼻咽頭炎	膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腟カンジダ症、好中球減少性感染、細菌感染、口腔感染	
代謝・栄養系	LDH 上昇、総蛋白低下、ALP 上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、ALP 低下	高カルシウム血症、高アミラーゼ血症

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩

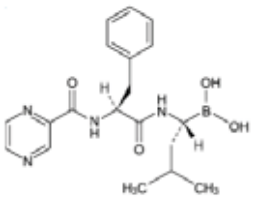
	10%以上	10%未満	頻度不明[注3]
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛、筋骨格硬直	
精神神経系	味覚異常、頭痛	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、不眠症、気分変化、嗅覚錯誤	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、末梢性ニューロパチー、錯感覚、眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	BUN低下、BUN上昇、高尿酸血症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚[注4]	そう痒症、発疹（34.1%）	ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、色素沈着障害	脱毛症、皮膚炎
注射部位	注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等）	注射部位血管外漏出	
その他	血清アルブミン低下、C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少	無力症、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、腫瘍疼痛、体重増加、注入に伴う反応、節足動物刺傷アレルギー	無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全

注3：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。
注4： 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
⑴ 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、妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与後6カ月までは避妊することが望ましい。［妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。また、動物（マウス及びラット）において受胎能の低下、精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある。］
⑵ 授乳中の婦人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。［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。］

一般的名称	ベンダムスチン塩酸塩
	8. 過量投与 国内外の臨床経験において、報告されている最高単回投与量は 280mg/m^2 である。 ⑴ 徴候・症状 280mg/m^2 を投与した患者 4 例中 3 例で、投与後 7 及び 21 日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は、QT 延長（1 例）、洞性頻脈（1 例）、ST 及び T 波の偏位（2 例）、左脚前枝ブロック（1 例）等であった。 ⑵ 処置 過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。 9. 適用上の注意 ⑴ 調製時 1) 本剤が体部に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。 2) 本剤の溶解に際しては、必ず注射用水を使用し、溶解液の希釈に際しては、必ず生理食塩液を使用すること。 ⑵ 投与時 1) 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 調製後は、3 時間以内に投与を終了すること。
添付文書の作成年月	2016 年 8 月改訂（第 5 版）

表 1.7-3 同種同効品 2

一般的名称	ボルテゾミブ
販売名	ベルケイド注射用 3mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	2006 年 10 月 20 日
規制区分	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	凍結乾燥注射剤 ボルテゾミブ 3mg（1 バイアル中）
効能･効果	多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 《効能・効果に関連する使用上の注意》 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
用法･用量	1.未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬（33～42 日目）する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬（30～42 日目）する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 2.再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m^2（体表面積）を週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 3.マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。
用法･用量に関連する使用上の注意	1.本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。 2.他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 3.未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	ボルテゾミブ

4.マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

5.本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

1）多発性骨髄腫における用量調節

（1）Grade 3/4*の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）

Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7mg/m^2）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4 の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m^2	1.0mg/m^2
1.0mg/m^2	0.7mg/m^2
0.7mg/m^2	投与中止

＊NCI-CTCAE v4.0

（2）末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法･用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade*（症状）	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）	1.3mg/m^2 の場合 1.0mg/m^2 へ減量又は 1.0mg/m^2 の場合 0.7mg/m^2 へ減量
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m^2 に減量した上で週 1 回投与に変更
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止

＊NCI-CTCAE v4.0

2）マントル細胞リンパ腫における用量調節

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

・血小板数が 100,000/μL 以上、好中球数が 1,500/μL 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること。

・非血液毒性が Grade 1*又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合	好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・ 本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。

一般的名称	ボルテゾミブ

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合	・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3mg/m^2 の場合 1.0mg/m^2 へ減量、1.0mg/m^2 の場合 0.7mg/m^2 へ減量）
本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合	本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2 以下に回復するまで本剤を 休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3mg/m^2 の場合 1.0mg/m^2 へ減量、1.0mg/m^2 の場合 0.7mg/m^2 へ減量）
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

＊NCI-CTCAE v4.0

6.注射液の調製法

1）静脈内投与

1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。

2）皮下投与

1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

注射液の調製法

投与経路	ボルテゾミブ（mg/バイアル）	日局生理食塩液	ボルテゾミブ最終濃度
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL

使用上の注意

【警告】

1.本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、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.国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。

3.国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること。

1）本剤による治療を開始するにあたり、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。

一般的名称	ボルテゾミブ

2）本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］

4.本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者［投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。

2）肝障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］

3）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2.重要な基本的注意

1）肺障害

（1）国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており[1)、2)]、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。

（2）急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの 24 時間持続点滴（2000mg/m^2/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

2）心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ 14%及び 12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ 5%及び 4%であった。［「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 HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性の患者において、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。本剤の投与開始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。

一般的名称	ボルテゾミブ

4）本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3 以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること［「重大な副作用」の項参照］。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。

5）本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

6）本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が 25,000/μL 未満の場合は、本剤を休薬すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3 以上）の発現率は本剤群で 4%、デキサメタゾン群で 5%であった。

血小板数は各サイクルの 11 日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週 2 回投与の 8 サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約 40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。［「重大な副作用」の項参照］

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数[注 1)]	患者数（n=331）[注 2)]	10,000/μL 未満の患者数（%）	10,000～25,000/μL の患者数（%）
75,000/μL 以上	309	8（3%）	36（12%）
50,000/μL 以上 75,000/μL 未満	14	2（14%）	11（79%）
10,000/μL 以上 50,000/μL 未満	7	1（14%）	5（71%）

注 1）投与開始前の血小板数として 50,000/μL 以上を臨床試験の選択基準とした。

注 2）投与開始前のデータが 1 例で不明

一般的名称	ボルテゾミブ

7）本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。

8）AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P 及び血中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、定期的に肝機能検査を行い、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

9）低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。
低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］

10）疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3.相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。

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
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール[注)] 等	ケトコナゾール（400mg/日を 4 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。[3)]	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン（600mg/日を 7 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。[4)]	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注）国内では外用剤のみ発売

一般的名称	ボルテゾミブ
	4.副作用 再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［30%以上を記載］は、リンパ球減少［131 例 98.5%］、白血球減少［128 例 96.2%］、好中球減少［127 例 95.5%］、血小板減少［126 例 94.7%］、貧血［88 例 66.2%］、食欲不振［75 例 56.4%］、下痢［75 例 56.4%］、発疹［75 例 56.4%］、便秘［69 例 51.9%］、悪心［67 例 50.4%］、LDH 増加［67 例 50.4%］、CRP 増加［66 例 49.6%］、発熱［52 例 39.1%］、体重減少［52 例 39.1%］、末梢性ニューロパチー［52 例 39.1%］、低ナトリウム血症［51 例 38.3%］、Al-P 増加［51 例 38.3%］、倦怠感［50 例 37.6%］、嘔吐［47 例 35.3%］、肝機能異常［47 例 35.3%］、高血糖［44 例 33.1%］、高カリウム血症［41 例 30.8%］であった。（効能追加承認時） 静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例（95.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は［10%以上を記載］、血小板減少［689 例 68.2%］、白血球減少［328 例 32.5%］、発熱［287 例 28.4%］、貧血［222 例 22.0%］、感覚減退［200 例 19.8%］、下痢［180 例 17.8%］、便秘［179 例 17.7%］、好中球減少［178 例 17.6%］、末梢性ニューロパチー［175 例 17.3%］、LDH 増加［140 例 13.9%］、CRP 増加［132 例 13.1%］、帯状疱疹［129 例 12.8%］、発疹［116 例 11.5%］、悪心［113 例 11.2%］、リンパ球減少［107 例 10.6%］であった。（第 7 回安全性定期報告時） 前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147 例中 124 例 84%に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［51 例 35%］、血小板減少［44 例 30%］、好中球減少［34 例 23%］、神経痛［34 例 23%］、貧血［28 例 19%］、下痢［28 例 19%］、白血球減少［26 例 18%］、悪心［24 例 16%］、発熱［18 例 12%］であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。（用法追加承認時） 未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例において、240 例（日本人 7 例を含む）中 227 例（94.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は［10%以上を記載］、好中球減少［190 例 79.2%］、血小板減少［163 例 67.9%］、白血球減少［100 例 41.7%］、貧血［86 例 35.8%］、下痢［57 例 23.8%］、末梢性感覚ニューロパチー［52 例 21.7%］、リンパ球減少［48 例 20.0%］、悪心［44 例 18.3%］、疲労［42 例 17.5%］、便秘［41 例 17.1%］、発熱性好中球減少症［36 例 15.0%］、発熱［33 例 13.8%］、食欲不振［31 例 12.9%］、無力症［29 例 12.1%］、神経痛［25 例 10.4%］であった。（効能追加承認時） 1）重大な副作用[注)] （1）肺障害：間質性肺炎（3.1%）、胸水（1.9%）、急性肺水腫（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。

一般的名称	ボルテゾミブ
	(2) 心障害：うっ血性心不全（2.5%）、心嚢液貯留（0.5%）、心肺停止、心停止、心原性ショック（いずれも頻度不明）があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、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を行うこと。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。 (3) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（19.7%）、感覚減退（18.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（3.0%）、神経障害性疼痛（1.6%）、末梢性運動ニューロパチー（1.1%）、錯感覚（0.5%）、灼熱感（0.5%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。 (4) 骨髄抑制：血小板減少（71.4%）、白血球減少（39.8%）、貧血（27.3%）、好中球減少（27.1%）、リンパ球減少（21.0%）、発熱性好中球減少症（1.7%）、汎血球減少（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。 (5) イレウス（3.2%）：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (6) 肝機能障害：AST（GOT）の増加（10.3%）、ALT（GPT）の増加（11.0%）、γ-GTPの増加（0.8%）、Al-Pの増加（12.1%）及び血中ビリルビンの増加（1.8%）等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）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) 低血圧：低血圧（3.7%）、起立性低血圧（2.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。 (8) 腫瘍崩壊症候群（5.4%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては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。 (9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（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（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、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。

一般的名称	ボルテゾミブ

（10）発熱（29.5%）：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1～2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。

（11）可逆性後白質脳症症候群（0.1%）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（12）進行性多巣性白質脳症（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[注)]

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症	
精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣
眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
循環器			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房粗動
呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、喀血
消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齲歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング
肝臓		肝機能異常	肝障害	

一般的名称	ボルテゾミブ

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）
筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮	
腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、β_2 ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常	
全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	
その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO_2 低下、PO_2 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	

注）頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5.高齢者への投与

海外臨床試験において、65 歳以上と 65 歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、年齢別での Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（039 試験）の本剤群においては 50 歳以下で 64%（27/42 例）、51～64 歳で 78%（128/165 例）、65 歳以上で 75%（93/124 例）であった。また、海外第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）においては 50 歳以下で 74%（29/39 例）、51～65 歳で 80%（104/130 例）、66 歳以上で 85%（74/87 例）であった。

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、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05mg/kg（0.6mg/m^2）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

2）授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［安全性が確立していない。］

3）妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

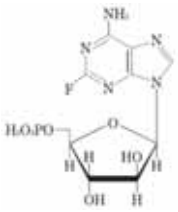
8.過量投与

徴候、症状：

推奨用量の 2 倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

一般的名称	ボルテゾミブ
	処置： 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。 9.適用上の注意 1）投与経路 静脈内又は皮下にのみ投与すること。 2）調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋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。 3）投与時 本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 （1）静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。 （2）皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。 10.その他の注意 1）動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った[5)、6)]。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた[7)]。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた[5)、7)]。 2）動物実験（ラット）において、0.20及び0.15mg/kg（1.20及び0.90mg/m^2）群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた[8)]。 3）チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125μg/mL以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した[9)]。
添付文書の作成年月	2015年6月改訂（第9版）

表 1.7-4 同種同効品 3

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
販売名	フルダラ錠 10mg
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日等	2007 年 1 月 26 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	錠剤（フィルムコーティング錠） フルダラビンリン酸エステル 10mg（1 錠中）
効能･効果	●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。
用法･用量	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。
用法･用量に関連する使用上の注意	(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］

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

＜減量の目安＞

	クレアチニンクリアランス（mL/分）			1 日用量（1 日あたりの錠数）
	70	50	30	
体表面積（m^2）	0.45－0.73	0.53－0.86	0.65－1.05	20mg（2 錠）
	0.74－1.01	0.87－1.20	1.06－1.47	30mg（3 錠）
	1.02－1.30	1.21－1.54	1.48－1.88	40mg（4 錠）
	1.31－1.58	1.55－1.88	1.89－2.30	50mg（5 錠）
	1.59－1.87	1.89－2.21	2.31－2.71	60mg（6 錠）
	1.88－2.16	2.22－2.55	2.72－3.13	70mg（7 錠）
	2.17－2.44	2.56－2.89	3.14－3.54	80mg（8 錠）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>フルダラビンリン酸エステル</td></tr>
<tr><td></td><td>(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>
●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 40mg/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】
(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。</td></tr>
</table>

(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

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

3.相互作用

(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
ペントスタチン（コホリン）	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(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
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*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。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

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。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル

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。

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。

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、咳	アレルギー性鼻炎、喘鳴、呼吸困難	呼吸障害、低酸素（症）
消化器	悪心、食欲不振、下痢、便秘、胃部不快感、口内炎	腹痛、消化不良、嘔吐	口唇疱疹
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）		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)]
循環器	不整脈、動悸	浮腫	脈拍数増加
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、A LP 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		黄疸
皮膚	発疹、表皮剥離	皮膚瘙痒症	

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル

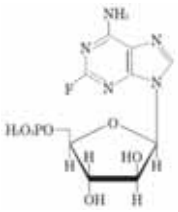
	5%以上	5%未満	頻度不明
腎臓	高尿酸血症、蛋白尿、高カリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン上昇	BUN 上昇、低カルシウム血症	高リン酸血症
泌尿器			尿中結晶
その他	CRP 上昇、疲労、発熱、体重減少	腰痛、筋肉痛、神経痛、味覚異常、倦怠感、多汗、潮紅	疼痛、水痘、悪寒、無力症注)、インフルエンザ様症状注)、末梢性浮腫注)、四肢痛注)、粘膜障害

注）外国の臨床試験で報告された有害事象

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)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：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。］
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。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
	(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 6 月改訂（第 15 版）

表 1.7-5 同種同効品 4

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
販売名	フルダラ静注用 50mg
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日等	2005 年 2 月 9 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	用時調整注射剤 フルダラビンリン酸エステル 50mg（1 バイアル中）
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 ■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。
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。
用法･用量に関連する使用上の注意	(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＞

クレアチニンクリアランス（mL/分）	投与量（mg/m^2）
70	18
50	14
30	12

(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。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
	(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。
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］ 【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。］

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>フルダラビンリン酸エステル</td></tr>
<tr><td></td><td>
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。
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></tr>
</table>

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
	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。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル

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。

	5%以上※	0.1～5%未満※	頻度不明※※
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	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、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚注)
循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	LDH上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇	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	ウロビリン尿
皮膚		皮膚瘙痒症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	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
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	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

※：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

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

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。］

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル
	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：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。 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）

表 1.7-6 同種同効品 5

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	リツキサン注 10mg/mL
会社名	製造販売元　全薬工業株式会社 販売元　　中外製薬株式会社
承認年月日等	2001 年 6 月 20 日
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品
化学構造式	ヒトＢリンパ球表面に存在する分化抗原 CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20 抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス－ヒトキメラ型抗体であり、1,328 個のアミノ酸から構成されている。
剤型･含量	注射剤 リツキシマブ（遺伝子組換え）100mg（1 瓶中） リツキシマブ（遺伝子組換え）500mg（1 瓶中）
効能･効果	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（90Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与 ※ CD：cluster of differentiation 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。 2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。 4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン [1)] 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使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
用法･用量	1. ＜CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞ 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。 ＜免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 ＜ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合＞ 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 ＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞ 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。 ＜ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞ 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。 ＜インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞ 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。
用法･用量に関連する使用上の注意	1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/ 時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/ 時ずつ上げて、最大 400mg/ 時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/ 時ずつ上げて、最大 400mg/ 時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。 3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg/ 時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/ 時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。 4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。 5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。 7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。 8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。 ・ ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。 ・ ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。 9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。
使用上の注意	【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、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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. 本剤の投与開始後 30 分～ 2 時間よりあらわれる infusionreaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。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。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） （1）血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者 （2）脾腫を伴う患者 （3）心機能、肺機能障害を有する患者 3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12 ～ 24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。 4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。 6. ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者 1 .慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）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。HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。］ （2）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（「重大な副作用」の項参照）。］ （3）肺浸潤、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（「重大な副作用」の項参照）。］ （4）重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者［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（「重大な副作用」の項参照）。］ （5）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。］ （6）薬物過敏症の既往歴のある患者 （7）アレルギー素因のある患者 2 .重要な基本的注意 （1）本剤の初回投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約 90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）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（「重大な副作用」の項参照） （2）抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等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。 （3）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（「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）

（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 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って B 型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。また、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 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。

（5）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。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。

（6）咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、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いう報告がある。このような症状が発現した場合は、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。

（7）現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

（8）免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患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：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2,3]）を熟読すること。

3 .相互作用

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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	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。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	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は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

4 .副作用

（1）副作用の概要

1） 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）

安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、主な副作用は発熱（64.3 %）、悪寒（34.4 %）、そう痒（21.7 %）、頭痛（21.0%）、ほてり（20.4%）、血圧上昇（17.8%）、頻脈（17.2%）、多汗（15.9%）、発疹（14.0%）等であった。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	臨床検査値異常は白血球減少（47.8%，2,000/μL 未満の白血球減少 12.1%）、好中球減少（45.9%，1,000/μL 未満の好中球減少 18.5%）、血小板減少（10.2%，5 万/μL 未満の血小板減少 1.9%）、AST（GOT）上昇（10.8%）等であった（血液障害については【臨床成績】の項参照） 2） 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時） R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4% に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL 未満の白血球減少 82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL 未満の好中球減少 90.3%）等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2% に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL 未満の白血球減少 5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL 未満の好中球減少 17.2%）等であった。 3） 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時） 安全性評価症例 356 例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は発熱（53%）、悪寒（33%）、感染症（31%）、虚脱/倦怠感（26%）、悪心（23%）、頭痛（19%）、発疹（15%）、寝汗（15%）等であり、臨床検査値異常は白血球減少（14%，2,000/μL 未満の白血球減少 4%）、好中球減少（14%，1,000/μL 未満の好中球減少 6%）、血小板減少（12%，5 万/μL 未満の血小板減少 2%）等であった。 4） 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験） R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又は R-FCM レジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン（881 例）で 16.7%、R-CVP レジメン（268 例）で 14.9%、R-FCM レジメン（44 例）で 29.5% に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。 維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3% に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	5）国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験） R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。CHOP レジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）と比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5% 以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。 維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群（166 例）の 73.5% で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5% 以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。 6）国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時） 安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/μL 未満の好中球減少 11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/μL 未満の白血球減少 0%）であった。 7）国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時） 安全性評価症例 20 例中、副作用は 90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少（85.0 %）、免疫グロブリン G 減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL 未満の白血球減少 15.0%）、免疫グロブリン A 減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL 未満の好中球減少 25.0%）等であった。 8）国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時） 承認時までに ABO 血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。 （2）重大な副作用 1）アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害（頻度不明[注3)]）：低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある（【警告】欄参照）。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は直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、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。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	2）腫瘍崩壊症候群（頻度不明[注3)]）：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）B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明[注3)]）：B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全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（「重要な基本的注意」の項参照）。 4）肝機能障害、黄疸（0.1～5％未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）皮膚粘膜症状（頻度不明[注3)]）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）汎血球減少（頻度不明[注3)]）、白血球減少（5～10％未満）、好中球減少（10％以上）、無顆粒球症（頻度不明[注3)]）、血小板減少（5％未満）：重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、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し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。 7）感染症（頻度不明[注3)]）：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し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8）進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注3)]）：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。 9）間質性肺炎（頻度不明[注3)]）：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し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10）心障害（頻度不明[注3)]）：心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11）腎障害（頻度不明[注3)]）：透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）

12）消化管穿孔・閉塞（頻度不明[注3)]）：消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

13）血圧下降（頻度不明[注3)]）：一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14）可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明[注3)]）：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）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、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

以下の副作用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。　（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明[注3)]	5%未満
呼吸器	咽喉頭炎(28.3%)、鼻炎(24.2%)、口腔咽頭不快感(15.7%)、咳、呼吸障害	喘鳴，鼻出血
循環器	血圧上昇(17.4%)、頻脈(11.6%)、潮紅	動悸，血管拡張，末梢性虚血，徐脈
消化器	悪心・嘔吐(22.9%)、腹痛(11.6%)、口内炎(11.6%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
過敏症	発熱(47.8%)、悪寒(21.8%)、発疹(20.5%)、そう痒(18.8%)、ほてり(15.4%)、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛，インフルエンザ様症候群
全身状態	疼痛(39.9%)、倦怠感(24.2%)、虚脱感(23.2%)、頭痛(21.2%)、多汗(11.3%)、浮腫	胸痛，体重増加，無力症
精神神経系	異常感覚，しびれ感	眩暈，不眠症
血液・凝固	貧血(26.6%)、フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加※	好酸球増多
腎臓	電解質異常	BUN上昇，クレアチニン上昇
肝臓	ALT(GPT)上昇(13.7%)、AST(GOT)上昇(13.3%)、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
その他	CRP上昇(27.1%)、LDH上昇(16.7%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり

注3）自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

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。

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生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。］

一般的名称	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	（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。］ 7 .小児等への投与 （1）CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与：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。］ （2）免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］ （3）難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）：低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ （4）ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］ 8 .適用上の注意 調製時： （1）希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。 （2）抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。 （3）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。 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）タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。 9 .その他の注意 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある（【臨床成績】の項参照）。
添付文書の作成年月	2 0 1 6 年 2 月改訂（第 20 版）

表 1.7-7 同種同効品 6

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）
販売名	ゼヴァリンイットリウム（^{90}Y）静注用セット
会社名	発売元　富士フイルム RI ファーマ株式会社 製造販売元（輸入）　ムンディファーマ株式会社
承認年月日等	2008 年 1 月 25 日
規制区分	放射性医薬品、生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 213 個のアミノ酸残基（$C_{1018}H_{1564}N_{276}O_{333}S7$；分子量：23,221.42）からなる軽鎖 2 分子と 445 個のアミノ酸残基（$C_{2183}H_{3334}N_{564}O_{671}S_{21}$；分子量：48,888.57）からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質を *N*-｛（2S）-2-［ビス（カルボキシメチル）アミノ］-3-（4-イソチオシアナトフェニル）プロピル｝-*N*-｛2-［ビス（カルボキシメチル）アミノ］プロピル｝グリシン（$C_{23}H_{30}N_4O_{10}S$；分子量：554.57）に結合させた修飾糖タンパク質（遺伝子組換え）である.
剤型･含量	注射剤 イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）3.2mg（1 バイアル中）
効能･効果	CD20 陽性の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 効能･効果に関連する使用上の注意 1.リツキシマブ（遺伝子組換え）又はリツキシマブ（遺伝子組換え）と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］ 2.イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認の結果，異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと.
用法･用量	本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム（^{90}Y）溶液 1500MBq を入れ，これにイブリツモマブ チウキセタン溶液 1.3mL を加えて混和し，適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液とする．（「適用上の注意」の項参照） 通常，成人には，リツキシマブ（遺伝子組換え）を点滴静注後，速やかに，イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）として 14.8MBq/kg（最大 1184MBq）を 10 分間かけて静脈内投与する．また，患者の状態に応じて 11.1MBq/kg に減量する. なお，イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち，イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い，異常な生体内分布の有無を確認すること.
用法･用量に関連する使用上の注意	1.本品を用いた治療は，通常，以下のスケジュールで実施する. (1)1 日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m^2 を点滴静注し，点滴終了後 4 時間以内に，インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液として 130MBq を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する. (2)3～4 日目：インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の 48～72 時間後にガンマカメラによる撮像を行い，イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の適切性を確認する．適切性の評価が不確定な場合は，1 日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し，再度適切性の検討を実施する.

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）
	(3)7～9 日目：リツキシマブ（遺伝子組換え）250mg/m^2 を点滴静注し，点滴終了後 4 時間以内にイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を静脈内に 10 分間かけて 1 回投与する． 2.インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与 48～72 時間後の撮像にて，以下のいずれかの所見が認められた場合は，異常な生体内分布とみなす．異常な生体内分布が明らかになった場合にはイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を投与しないこと． (1)顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる（長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像）． (2)網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる． (3)以下のような，腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる． ①肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み ②後面像で，肝臓よりも強い腎臓への取り込み ③肝臓よりも強い正常腸管への取り込み（経時的変化がみられないもの） 3.投与前血小板数が 100,000/mm^3 以上 150,000/mm^3 未満の患者には，イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与量は 11.1MBq/kg に減量すること． 4.投与前血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者におけるイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の有効性及び安全性は確立していない．［使用経験がない．］ 5.標識率が 95％未満のイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液は使用しないこと．［有効性及び安全性は確立していない．］ 6.イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に際しては，以下の事項に留意すること． (1)イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与量は，適切に校正された放射線測定器にて，投与の直前に確認すること． (2)イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与は 0.22 ミクロン径の静注フィルター（蛋白低吸着性）を介して 10 分間かけて静注すること．急速静注はしないこと．その後，10mL 以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること． 7.イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていない．（「重要な基本的注意」の項参照）
使用上の注意	■警告 (1)本品の使用においては，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及び放射線治療に対して，十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本品の使用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．

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）

(2)イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与に先立ち，ゼヴァリン®インジウム（^{111}In）静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）の集積部位の確認を行い，異常な生体内分布が認められた患者には本品を用いた治療は行わないこと．［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］
(3)本品の使用にあたっては，添付文書を熟読すること．なお，リツキシマブ（遺伝子組換え）及びゼヴァリン®インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）
(1)本品の成分，マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
(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］

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)骨髄のリンパ腫浸潤率が 25%以上の患者［血液毒性が強くあらわれるおそれがある．］
(2)骨髄機能低下のある患者［血液毒性が強くあらわれるおそれがある．なお，好中球数 1,200/mm^3 未満又は血小板数 100,000/mm^3 未満の患者における投与経験はない．「臨床成績」の項参照］
(3)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．］
(4)骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者，骨髄の 25%以上に外部放射線照射を受けた患者［骨髄機能をより強く抑制するおそれがある．］
(5)抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者，出血又は出血傾向のある患者［出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある．］
(6)マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者［ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある．］
(7)薬物過敏症の既往歴のある患者
(8)アレルギー素因のある患者
2.重要な基本的注意
(1)インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液による集積部位の確認において，イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の投与が適切と判断された場合であっても，重篤な副作用が発現するおそれがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと．
(2)本品投与後に，汎血球減少症，白血球減少症，血小板減少症，好中球減少症，貧血があらわれることがあるので，頻回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．（「重大な副作用」の項参照）
(3)妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には，投与後 12 ヵ月間は避妊させること．［本品投与後，精巣で有意に高い放射線量が検出されている．］
(4)イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので，患者の前治療の内容を十分に確認し，投与経験を有する患者に対して再投与しないこと．

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）

3.相互作用

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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	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.	B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある.
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある.	B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある.
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルスなど）に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う.	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある.

4.副作用

インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を投与した国内臨床試験において，副作用は安全性評価症例 55 例中 53 例に認められた．主な副作用は，倦怠感 13 例（23.6%），頭痛 11 例（20.0%），便秘，口内炎，発熱　それぞれ 10 例（18.2%），悪心 9 例（16.4%），下痢，食欲不振　それぞれ 7 例（12.7%），胃不快感，皮下出血，鼻咽頭炎　それぞれ 6 例（10.9%）などであった．主な臨床検査値異常はリンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少　それぞれ 47 例（85.5%），ヘモグロビン減少 38 例（69.1%），ヘマトクリット減少 37 例（67.3%），赤血球数減少 35 例（63.6%），血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加 15 例（27.3%），血中ビリルビン増加 12 例（21.8%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 8 例（14.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，尿中血陽性それぞれ 7 例（12.7%）等であった．（承認時）

(1)重大な副作用

1）骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少症，白血球減少症，血小板減少症，好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む），リンパ球減少症，赤血球減少症，貧血があらわれる又は増悪することがあるので，治療後は頻回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 G-CSF 製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと．なお，国内試験結果より，血球減少は遅延性であり，約 2 ヵ月後に最低値となり，1〜3 週間で軽快する．（「臨床成績」の項参照）

2）重篤な皮膚障害（頻度不明）：紅皮症（剝脱性皮膚炎），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），天疱瘡様症状，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので，紅斑，水疱，・痒，粘膜疹など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）感染症（頻度不明）：敗血症，肺炎等の重篤な感染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．

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛，浮動性めまい，不眠症		不安

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	便秘，口内炎，悪心，下痢，胃不快感，嘔吐，上腹部痛，消化不良，食欲不振	腹痛，肛門周囲痛	
循環器		高血圧	頻脈
呼吸器	咳嗽，上気道の炎症，呼吸困難，咽喉頭疼痛，咽頭不快感，鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎，咽頭炎	鼻炎，肺炎，咽喉刺激感
血液	ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，皮下出血，点状出血	紫斑	出血
泌尿器	膀胱炎		尿路感染
皮膚		帯状疱疹，毛包炎	多汗
肝臓	血中ビリルビン増加，ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇		
腎臓	血尿		
過敏症		発疹，蕁麻疹，潮紅	瘙痒症
その他	発熱，疲労，倦怠感，鼻出血，低アルブミン血症，LDH 上昇	熱感，単純ヘルペス，高カルシウム血症，ほてり，血中アルブミン減少	悪寒，インフルエンザ症候群，疼痛，背部痛，頸部痛，腫瘍痛，関節痛，筋痛，口腔内モニリア症，末梢性浮腫

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．

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)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女性には投与しないこと．［イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）を用いた動物での生殖･催奇形性試験は実施されていないが，ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている．］

(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．］

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.適用上の注意

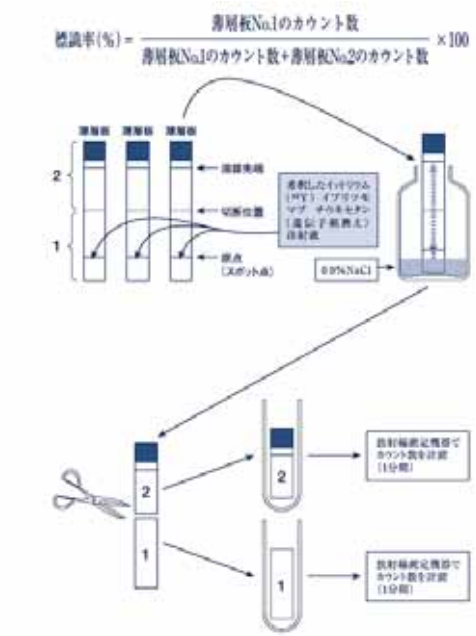
(1)調製時：

1）イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の調製

①準備

本品は，標識作業を開始する前に常温にもどし，全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く．減衰表（「有効成分に関する理化学的知見」の項参照）及び表示された検定日時における放射能から，塩化イットリウム（^{90}Y）溶液の放射能濃度（MBq/mL）を算出し，1,500MBq となる溶液量を求める．

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）
	②ステップ 1 適切な容量の注射筒を用い，ステップ 2 で使用する塩化イットリウム（^{90}Y）溶液量の 1.2 倍量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し，注射液調製用無菌バイアルのバイアル壁に静かにつたわせ分注する． ③ステップ 2 遮蔽された 1mL 用注射筒を用い，1,500MBq の塩化イットリウム（^{90}Y）溶液を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し，泡立てたり攪拌しないよう静かに混和する． ④ステップ 3 2.5mL 用注射筒を用い，イブリツモマブ チウキセタン溶液 1.3mL を分取し，注射液調製用無菌バイアルに分注し，泡立てたり攪拌しないよう静かに混和した後，5 分間放置する． ⑤ステップ 4 ステップ 1～3 で加えた注射液調製用酢酸ナトリウム溶液，塩化イットリウム（^{90}Y）溶液及びイブリツモマブ チウキセタン溶液の液量の合計を 10mL から引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする．10mL 用注射筒を用い，計算された液量の注射液調製用緩衝液を分取し，注射液調製用無菌バイアルに注入し，泡立てたりしないよう静かに転倒混和する．患者に投与するまで 2～8℃にて保存する． 2）標識率の算出（図 1 標識率の算出方法参照） 本品の標識調製後，以下の手順にて標識率を算出し，標識率が 95%未満である場合には投与しないこと． ①ステップ 1 本品用の薄層板（Biodex Medical Systems 社製：Tec-Control）を準備する．展開溶媒（0.9% NaCl 溶液）適量を展開用バイアルに分注する． ②ステップ 2 室温下，1mL 用注射筒を用いてイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液を少量分取し，1～100 倍に適宜希釈する．希釈したイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液約 3μL を 3 枚の薄層板の原点（薄層板の下端から 1cm）にスポットする． ③ステップ 3 スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら，展開用バイアルに薄層板を入れ，溶媒先端位置（薄層板の下端から 5cm）まで溶媒を展開する．展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する． ④ステップ 4 展開後，薄層板を切断位置（薄層板の下端から 3cm）で切断する．分離された薄層板 No.1（下側）と薄層板 No.2（上側）を各々測定用チューブに入れ，ガンマカウンターなど適切な放射線測定機器（測定エネルギー範囲：例えば 140～1,000keV）により 1 分間のカウント数を計測する． ⑤ステップ 5 得られたカウント数から以下の式を用いて標識率を算出し，3 枚の平均値として 95%以上の値が得られた場合に適合とする．標識率が 95%未満の場合には再度測定を行う．再測定の結果，標識率が 95%未満の場合には投与に用いない．

一般的名称	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）
	 図1　標識率の算出方法 (2)投与時： 1）イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液は，標識調製後直ちに使用しない場合には 2～8℃にて保存し，8 時間以内に使用すること． 2）他剤との混注はしないこと． 3）血管外に漏出させないよう注意すること．血管外漏出の症状が見られた場合には，直ちに投与を中止すること． 9.その他の注意 (1)本品を投与された再発又は難治性非ホジキンリンパ腫患者に，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群が認められたとの報告がある． また，化学療法に奏効後の濾胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に観察期間 7 年間として実施された海外の無作為化比較臨床試験において，悪性腫瘍（急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群及び固形癌）が，本品を地固め療法として投与された患者では 14.7%（30/204 例），比較対照とされた無治療の患者では 6.8%（14/205 例）に認められたとの報告がある． (2)イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので，インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には，過敏反応に注意すること． (3)本品は，医療法その他の放射線防護に関する法令，関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し，適正に使用すること．
添付文書の作成年月	2016 年 3 月改訂（第 12 版）

2016 年 5 月版(第 1 版)を基に作成(下線部:変更箇所、――部:削除箇所、破線部:副作用発現頻度の変更箇所)

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
874291

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

劇薬
処方箋医薬品*

イムブルビカ®カプセル 140mg(案)

承認番号	22800AMX00387000
薬価収載	2016 年 5 月
販売開始	2016 年 5 月
国際誕生	2013 年 11 月

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、ステアリン酸マグネシウム (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】

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

【用法・用量】

1) 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
　通常、成人にはイブルチニブとして420 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
　通常、成人にはイブルチニブとして560 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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	
	慢性リンパ性白血病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420 mg	1日1回560 mg
2回	1日1回280 mg	1日1回420 mg
3回	1日1回140 mg	1日1回280 mg
4回	投与中止	

2) 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。
4) ボリコナゾール又はエリスロマイシンと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140 mgを1日1回経口投与すること(「相互作用」、「薬物動態」の項参照)。

【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。

最新の添付文書を参照すること

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 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	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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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。
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）

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 15 例（93.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 5 例（31.3%）、口内炎 4 例（25.0%）、貧血 4 例（25.0%）、血小板減少症 3 例（18.8%）、食欲減退 3 例（18.8%）、発疹 3 例（18.8%）、疲労 3 例（18.8%）等であった。（承認時）

再発又は難治性のマントル細胞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 139 例中 115 例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 27 例（19.4%）、疲労 22 例（15.8%）、血小板減少症 20 例（14.4%）、好中球減少症 18 例（12.9%）、貧血 15 例（10.8%）、発疹 14 例（10.1%）、筋痙縮 14 例（10.1%）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 相試験並びに再発又は難治性のマントル細胞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（頻度不明）、消化管出血（0.3%）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）

（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（9.0%）、敗血症（2.4%）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（10.5%）、好中球減少症（14.7%）、血小板減少症（11.4%）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（2.7%）、心房粗動（0.6%）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（0.3%）：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）			扁平上皮癌	基底細胞癌、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			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
眼障害(注)			眼乾燥、霧視、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、咳嗽	呼吸困難	

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、紅斑、蕁麻疹、爪破損	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	無力症、末梢性浮腫、硬膜下血腫	

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、本剤の推奨用量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。]

10．その他の注意

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1．吸収・血漿中濃度

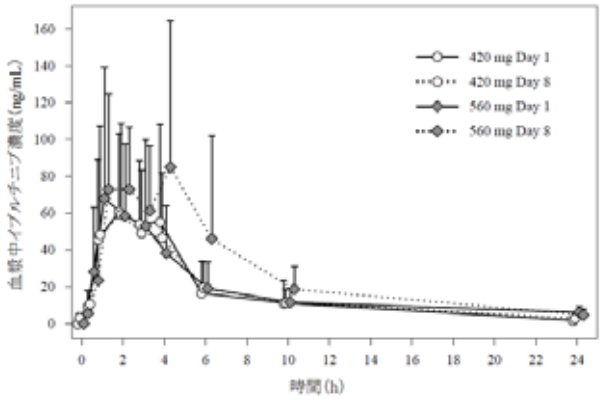
1）単回及び反復投与 1)

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 注) ～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 又は 560 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。

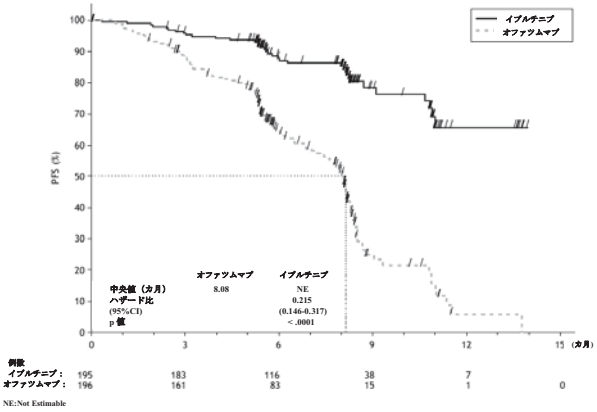
イブルチニブ 560 mg[注)]と CYP3A 誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約 1/6 及び 1/3 に減少することが推定された。

注）本剤の承認された用法・用量は、「420 mg 又は 560 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

3．海外臨床試験成績（第 III 相試験：PCI-32765-MCL3001 試験）[15)]

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス[注)]を対照として本剤 560 mg を 1 日 1 回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 14.6 ヵ月（95% CI：10.4～NE）、テムシロリムス群で 6.2 ヵ月（95% CI：4.2～7.9）であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比 0.43（95% CI：0.32～0.58）、p<0.0001（層別 log-rank 検定）、2015 年 4 月 22 日データカットオフ）。

注）本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

4．国内臨床試験成績（第 II 相試験：PCI-32765-MCL2002 試験）[16)]

1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤 560 mg を 1 日 1 回投与した。奏効率は 87.5%（14/16 例）であった（90% CI：65.6～97.7%）。

【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 細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫（MCL）由来細胞株（Mino、Jeko-1 等）の増殖を抑制した[17)、18)]。また、CLL 患者由来の CLL 細胞並びにヒト MCL 由来細胞株（Mino 及び Jeko-1）の遊走及び接着を阻害した[18)、19)]。

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（SCID）マウスにおいて、末梢血中の TCL1-192 細胞の増殖を抑制した[17)]。また、Mino 細胞株を静脈内に移植した SCID マウスにおいて、Mino 細胞数を減少させた[20)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

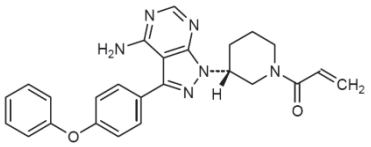
一般名：イブルチニブ（JAN）、Ibrutinib (JAN)

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 ℃
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。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【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) イブルチニブの海外第 III 相試験（社内資料 PCI-32765-MCL3001）
16) イブルチニブの国内第II相試験（社内資料PCI-32765-MCL2002）
17) Ponader, S., et al.: Blood, **119**, 1182, 2012
18) ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用（社内資料）
19) de Rooij MFM., et al.: Blood, **119**, 2590, 2012
20) ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用（社内資料）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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 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）

承認効能・効果 （承認時：2016 年 3 月）	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）
申請効能・効果 （下線部追加）	1）再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

(2) 設定根拠

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（以下，MCL）患者に対してイブルチニブ 560 mg/日を経口投与した国内第 II 相 MCL2002 試験及び海外第 II 相 1104 試験の奏効率（ORR）の結果（ORR：MCL2002 試験 87.5%，1104 試験 67.6%）から，完全奏効（以下，CR）を含む高い抗腫瘍効果が認められた。また，両試験の初回奏効到達期間及び奏効持続期間の結果並びに 1104 試験の無増悪生存期間及び全生存期間の結果から，迅速で持続性のある治療効果が認められた。また，海外第 III 相 MCL3001 試験では，国内未承認薬であるテムシロリムスとの比較ではあるが，イブルチニブ群ではテムシロリムス群と比較し統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた【2.5.6.1 参照】。

MCL2002 試験並びに 1104 試験及び MCL3001 試験を含む海外 3 試験併合の結果から，再発又は難治性の MCL 患者に対してイブルチニブ 560 mg/日を投与したときの有害事象は管理可能であり，有害事象により投与中止又は減量に至る被験者の割合も低く，イブルチニブ 560 mg/日の安全性プロファイルは良好であった【2.5.6.4 参照】。また，この結果は，国内で既承認適応症である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）に対するイブルチニブ 420 mg/日で認められた有害事象とおおむね同様であった。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）患者と再発又は難治性の MCL 患者に対するイブルチニブの安全性プロファイルに大きな違いはないと考える【2.5.5.6 参照】。

以上より，申請効能・効果は「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」とした。

1.8.1.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

承認用法・用量 （承認時：2016 年 3 月）	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。
申請用法・用量 （下線部追加）	1）再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 設定根拠

MCL の治療に対する推奨用法・用量は 560 mg の 1 日 1 回投与である。

海外における MCL の治療に対する推奨用法・用量は，海外で実施した 04753 試験【参考文献 04753 CSR】[1)] 並びに 1104 試験での薬物動態，薬力学，及び臨床（安全性及び有効性）評価に基づき決定した。

04753 試験は，外国人再発性 B 細胞腫瘍患者 66 例を対象とした第 I 相，用量漸増試験であり，1.25～12.5 mg/kg/日の用量（560 mg/日の固定用量を含む）を間欠投与又は連日投与した。04753 試験では，イブルチニブ 2.5～12.5 mg/kg/日の用量範囲で，投与 4 及び 24 時間後のいずれの時点においてもブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）活性部位占有率はすべて 90%を超えていた【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.5.6.4】。04753 試験に組み入れられた再発又は難治性 MCL 患者 9 例のうち 7 例が部分奏効（PR）以上であった（CR 3 例，PR 4 例）【参考文献 04753 CSR Table 14】[1)]。また，この 9 例のうち 5 例に 560 mg/日が，1 例に 8.3 mg/kg が投与された。04753 試験の結果から，イブルチニブ 560 mg/日投与による ORR に基づく有効性が確認され，安全性プロファイルも良好であった。

04753 試験では，間欠投与及び連日投与のいずれでも最大耐量（MTD）に到達しなかったことから，以降の試験では 1 日 1 回の連日投与を選択した。04753 試験の結果に基づき，再発又は難治性 MCL 患者を対象として海外で実施された 1104 試験では，イブルチニブを 560 mg/日の固定用量で投与した。1104 試験では持続で高い奏効率（ORR：67.6%，奏効持続期間 ：17.5 カ月）及び良好な安全性が示され，再発又は難治性の MCL に対する 560 mg/日用量の適切性が支持された。

国内における MCL の治療に対する推奨用法・用量は，上記の海外試験である 04753 試験及び 1104 試験に加え，国内で実施した JPN-101 試験及び MCL2002 試験での薬物動態，薬力学，及び臨床（安全性及び有効性）評価に基づき決定した。また，1104 試験と同様にイブルチニブを 560 mg/日の固定用量で投与した MCL3001 試験でも主要評価項目である PFS の中央値はイブルチニブ群で 14.6 カ月，テムシロリムス群で 6.2 カ月であり，イブルチニブ群でテムシロリムス群と比較し統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の改善（$p<0.0001$，ハザード比 0.43）を示した。

国内の MCL2002 試験のイブルチニブの用法・用量は，1104 試験においてイブルチニブ 560 mg/日投与により ORR が 67.6%と高かったこと，及び国内の用量漸増試験である JPN-101 試験の結果から決定した。JPN-101 試験の結果から，日本人にイブルチニブ 560 mg/日を投与した

ときの薬物動態及びBTK活性部位占有率に外国人との差異は認められなかった【2.7.2.3.4.2参照】。また，JPN-101試験に組み入れられたMCL患者2例は，イブルチニブ 560 mg/日の投与後，いずれも2サイクル以内に奏効が認められ，うち1例はCRに達した。JPN-101試験の結果，イブルチニブ 560 mg/日の投与の忍容性が確認された【参考文献 JPN-101 CSR Section 7.2 p.106】[2)]。これらのデータに基づき，国内のMCL2002試験の用法・用量として，イブルチニブ 560 mg/日を選択した。MCL2002試験の結果，主要評価項目において高い奏効が認められ（ORR：87.5%），良好な安全性も示された。

以上より，再発又は難治性の日本人 MCL 患者に対するイブルチニブの推奨用法・用量として，海外と同じ 560 mg/日を選択した。

参考文献

1） Clinical Study Report PCYC-04753 (Final report).Phase I Dose-Escalation Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Recurrent B-Cell Lymphoma. Pharmacyclics, Inc. ([redacted])

2） Clinical Study Report PCI-32765-JPN-101 (Interim report). A Phase 1 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 in Subjects With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. Janssen Pharmaceutical K.K. ([redacted])

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

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

使用上の注意（案） 下線部：現行添付文書（2016年5月（第1版））からの変更箇所	設定根拠
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） 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 15 例（93.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 5 例（31.3%）、口内炎 4 例（25.0%）、貧血 4 例（25.0%）、血小	再発又は難治性の MCL 患者に対してイブルチニブ 560 mg/日を経口投与した国内第 II 相 MCL2002 試験及び海外第 III 相 MCL3001 試験における副作用発現状況の概要を記載した。MCL2002 試験及び MCL3001 試験における副作用は，プロトコールに基づき，5 段階の因果関係評価のうち「因果関係なし」，「多分なし」を除き集計した。なお，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 相試験及び再発又は難治性の慢性リンパ

使用上の注意（案） 下線部：現行添付文書（2016 年 5 月（第 1 版））からの変更箇所	設定根拠
板減少症 3 例（18.8%）、食欲減退 3 例（18.8%）、発疹 3 例（18.8%）、疲労 3 例（18.8%）等であった。（承認時） 再発又は難治性のマントル細胞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 139 例中 115 例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 27 例（19.4%）、疲労 22 例（15.8%）、血小板減少症 20 例（14.4%）、好中球減少症 18 例（12.9%）、貧血 15 例（10.8%）、発疹 14 例（10.1%）、筋痙縮 14 例（10.1%）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 相試験並びに再発又は難治性のマントル細胞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（頻度不明）、消化管出血（0.3%）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） **（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（9.0%）、敗血症（2.4%）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（10.5%）、好中球減少症（14.7%）、血小板減少症（11.4%）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）	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 相試験における副作用は，5 段階の因果関係評価のうち「因果関係なし」を除き集計した。 また，「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における発現頻度は，海外第 III 相試験の併合解析に基づき記載した。（破線部：頻度の変更） なお，再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する効能承認時に，他の効能に関する臨床試験において認められた副作用についても，再発又は難治性の CLL/SLL 患者で発現する可能性が否定できないことから，頻度不明として記載していた。そのため，今回の効能追加申請にあたり，新たに副作用として追記した事象はなかった。また，[redacted] 年 [redacted] 月に CCDS が改訂され，副作用集積状況を踏まえ副作用として爪破損が追記された。これを受け本邦においても検討した結果，「その他の副作用」として爪破損を追記した。

使用上の注意（案） 下線部：現行添付文書（2016 年 5 月（第 1 版））からの変更箇所	設定根拠

（6）不整脈：心房細動（2.7%）、心房粗動（0.6%）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（0.3%）：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）			扁平上皮癌	基底細胞癌、前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群

使用上の注意（案） 下線部：現行添付文書（2016 年 5 月（第 1 版））からの変更箇所	設定根拠

血液およびリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
眼障害[注)]			眼乾燥、霧視、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、咳嗽	呼吸困難	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、紅斑、蕁麻疹、爪破損	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	無力症、末梢性浮腫、硬膜下血腫	

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。

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、本剤の推奨用量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。

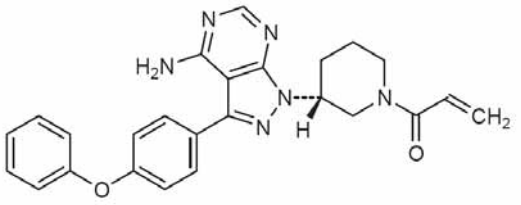
再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する効能・効果承認時には，過量投与となる用量を明確にするため「1 回 420 mg を超える用量を投与した際に」と明記していた。過量投与時に認められた事象については，推奨用量（CLL/SLL では 420 mg，MCL では 560 mg）を超えて投与された場合に認められた事象を記載していることから，今回，「本剤の推奨用量を超える用量を投与した際に」と変更した。

「使用上の注意」におけるその他の項目に変更なし

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，【現行】の内容と合わせて，本申請に係る【変更】の内容を次ページより示す。

【現行】

化学名・別名	1-{(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-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	原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない
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

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

【変更】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>1）再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
（下線部追加）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1）再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
通常、成人にはイブルチニブとして 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはイブルチニブとして 560 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
（下線部追加）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>♂♀：>2000</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>経口</td><td>♂：2000, ♀：1000</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>♀：100（急速静脈内）
♀：>100（30 及び 60 分間の持続静脈内）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">イ　ヌ</td><td>経口</td><td>♂♀：>200</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>♂♀：>40</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>性別</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間
経口

回復
期間:
28 日間</td><td>♂♀</td><td>0, 2.5, 40, 150(♀), 300(♂)</td><td>♂♀：40</td><td>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</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週間
経口

回復
期間:
42 日間</td><td>♂♀</td><td>0, 30, 100, 300(♂), 300/175(♀)[a]</td><td>♂♀：30</td><td>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(♂)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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	6カ月間 経口 回復 期間: 1カ月間	♂♀	0, 25, 50, 80(♀), 100(♂)	♂：100 ♀：50	80： 死亡(試験 131 日-♀: 1 例)[b] 体重↓(♀), 体重増加量↓(♀)
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[c], 220/120[c]	♂♀：30	80/60≦： 体重増加量↓, 摂餌量↓, 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(♀)
イ　ヌ	9カ月間 経口 回復 期間: 1カ月間	♂♀	0, 30, 50, 80	♂♀：80	特記すべき所見なし

[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] 試験 131 日に死亡発見。死因は特定されず。

[c] 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。

（下線部追加）

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

副作用発現割合（臨床検査値異常変動を含む）15 例／16 例＝93.8%
［国内第 II 相試験（PCI-32765MCL2002）］

副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類	例数
下痢	5

	血小板数減少　5 口内炎　4 貧血　4 発疹　3 血小板減少症　3 疲労　3 食欲減退　3 等 （二重下線部追加）
会社	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	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	Inhibition of BTK by metabolites PCI-45994 in reaction biology kinase assay	ヤンセンファーマ社内資料 ■-265-Hu-X-ENZ	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.3 安全性薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
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	Validation Report for Method ■■■-1746-R0: Determination of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in Sodium Heparin Rat Plasma by LC/MS/MS (Calibration Range 1.00 - 500 ng/mL)	ヤンセンファーマ社内資料 ■-057-R-P0-BA (BA10618)	評価資料
4.2.2.1.2	Validation Report for Method ■■■-1747-R0: Determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Dog Plasma by LC/MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 ■-060-D-P0-BA (BA10617)	評価資料
4.2.2.1.3	Validation Report for Method ■■■-1749-R0: Determination of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in Sodium Heparin Rabbit Plasma by LC/MS/MS (Calibration Range 1.00 - 500 ng/mL)	ヤンセンファーマ社内資料 ■-208-B-Z-BMV (BA10620)	評価資料
4.2.2.1.4	Partial Validation for Method ■■■-1868-R0: Determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Mouse Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 ■-105-M-Z-BMV (BA10671)	評価資料
4.2.2.1.5	Partial Validation for Method ■■■-1805-R0: Determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Rat Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 ■-107-R-Z-BMV (BA10669)	評価資料
4.2.2.1.6	Partial Validation for Method ■■■-1806-R0: Determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Dog Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 ■-109-D-Z-BMV (BA10670)	評価資料
4.2.2.1.7	Partial Validation for Method ■■■-1793-R0: Determination of JNJ-54179060 (Ibrutinib, PCI-32765) and JNJ-54243761 (PCI-45227, dihydrodiol metabolite) in Sodium Heparin Rabbit Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料 ■-110-B-Z-BMV (BA10668)	評価資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1 (4.2.3.4.2.1の重複記載)	A 7-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice	ヤンセンファーマ社内資料 ■-238-M-P0-TXE (TOX11071)	参考資料
4.2.2.2.2 (4.2.3.4.2.2の重複記載)	A 28-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice	ヤンセンファーマ社内資料 ■-239-M-P0-TX (TOX10814)	参考資料
4.2.2.2.3 (4.2.3.2.1の重複記載)	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 ■-057-R-P0-TX (TOX10827)	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.4（4.2.3.2.2の重複記載）	A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1-Month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 ■-060-D-PO-TX (TOX10828)	評価資料
4.2.2.2.5（4.2.3.5.2.1の重複記載）	Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-133-B-PO-TT (TOX10823)	評価資料
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3.1	The plasma protein binding of JNJ-54243761 (M37), JNJ-55499743 (M34), JNJ-55499730 (M25), JNJ-54243696 (M23) and JNJ-63788621 (M21) in different animal species and human and to purified human plasma proteins	ヤンセンファーマ社内資料 ■-184-V-X-PB (FK10606)	評価資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1	Determination of Plasma PK Parameters for Ibrutinib and Five Main Circulating Metabolites from Clinical Study PCI-32765FLR2002, An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study of PCI-32765 (ibrutinib) in Subjects with Refractory Follicular Lymphoma	ヤンセンファーマ社内資料 ■-201-Hu-PO-PK (FK11020)	評価資料
4.2.2.4.2	An *in vitro* study to assess the potential of JNJ-54179060 to induce CYP1A2 and CYP2B6 in cryopreserved human hepatocytes	ヤンセンファーマ社内資料 ■-210-Hu-X-INDC (FK10806)	評価資料
4.2.2.4.3	CYP3A K_i of JNJ-54179060 evaluation in human liver microsomes	ヤンセンファーマ社内資料 ■-207-Hu-X-CYP (FK10805)	評価資料
4.2.2.4.4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 Time Dependent Inhibition evaluation in human liver microsomes of JNJ-54179060	ヤンセンファーマ社内資料 ■-222-Hu-X-CYP (FK10804)	評価資料
4.2.2.4.5	An *in vitro* study of the potential of JNJ-63788621 to inhibit the major CYP450 isoforms in human liver microsomes	ヤンセンファーマ社内資料 ■-018-Hu-X-CYP (FK10900)	評価資料
4.2.2.4.6（4.2.3.4.2.2の重複記載）	A 28-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice	ヤンセンファーマ社内資料 ■-239-M-PO-TX (TOX10814)	参考資料
4.2.2.4.7（4.2.3.2.1の重複記載）	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 ■-057-R-PO-TX (TOX10827)	評価資料
4.2.2.4.8（4.2.3.2.2の重複記載）	A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1-Month Recovery Period	ヤンセンファーマ社内資料 ■-060-D-PO-TX (TOX10828)	評価資料
4.2.2.4.9（4.2.3.5.2.1の重複記載）	Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-133-B-PO-TT (TOX10823)	評価資料
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
4.2.2.6.1	Study on P-gp (*ABCB1*) mediated transport of JNJ-63788621 in LLC-PK1 cell lines expressing this transporter and the possible inhibition of P-gp (*ABCB1*) transport by JNJ-63788621.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-261-V-X-TS (FK10896)	評価資料
4.2.2.6.2	Study on BCRP (ABCG2) mediated transport of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in vesicles containing BCRP transporter proteins	ヤンセンファーマ社内資料 ■-203-V-X-TS (FK10816)	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.6.3	Study on BCRP mediated transport of JNJ-63788621 and the possible inhibition of BCRP transport by JNJ-63788621 in vesicles containing BCRP transporter proteins	ヤンセンファーマ社内資料 ■-254-V-X-TS (FK10894)	評価資料
4.2.2.6.4	Study on MRP1 (ABCC1) mediated transport of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 and on the possible MRP1 (ABCC1) transport inhibition by JNJ-54179060 and four metabolites in vesicles containing MRP1 transporter proteins	ヤンセンファーマ社内資料 ■-209-V-X-TS (FK10810)	評価資料
4.2.2.6.5	In vitro study on the uptake of ^{14}C-JNJ-54179060 in human hepatocytes in suspension.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-145-Hu-X-TS (FK10575)	評価資料
4.2.2.6.6	An *in vitro* study on the transport and inhibition potential of JNJ-63788621 on OATP1B1 (*SLCO1B1*) and OATP1B3 (*SLCO1B3*) transport in HEK293 cell lines overexpressing these transporters.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-262-V-X-TS (FK10895)	評価資料
4.2.2.6.7	Study on OCT1 (SLC22A1), OCT2 (SLC22A2) and OAT1 (*SLC22A6*) mediated transport of ^{14}C-JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in CHO cell lines overexpressing these transporters.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-165-V-X-TS (FK10812)	評価資料
4.2.2.6.8	Study on OAT3 (*SLC22A8*)-mediated transport of ^{14}C-JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in MDCK-II cell lines overexpressing the transporter.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-164-V-X-TS (FK10811)	評価資料
4.2.2.6.9	Study on the possible inhibition of JNJ-63788621 on MRP1 (*ABCC1*) transport in vesicles containing MRP1 transporter proteins	ヤンセンファーマ社内資料 ■-269-V-X-TS (FK10901)	評価資料
4.2.2.6.10	Study on the inhibition potential of JNJ-63788621 on OAT1 (*SLC22A6*) and OCT2 (*SLC22A2*) transport in CHO cell lines overexpressing these transporters.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-263-V-X-TS (FK10897)	評価資料
4.2.2.6.11	Study on the inhibition potential of JNJ-63788621 on OAT3 (*SLC22A8*) transport in MDCK-II cell lines overexpressing this transporter.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-264-V-X-TS (FK10898)	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Rats with a 1-Month Recovery Period.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-057-R-PO-TX (TOX10827)	評価資料
4.2.3.2.2	A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Ibrutinib in Dogs with a 1-Month Recovery Period.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-060-D-PO-TX (TOX10828)	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
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		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.4.2.1	A 7-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-238-M-PO-TXE (TOX11071)	参考資料
4.2.3.4.2.2	A 28-day Range-Finding Study of Ibrutinib by Oral Gavage in CByB6F1 Hybrid Mice.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-239-M-PO-TX (TOX10814)	参考資料
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			
4.2.3.5.1.1	Ibrutinib (JNJ-54179060-AAA): Oral Fertility Study in the Rat.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-205-R-PO-RP (TOX11002)	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	Ibrutinib: Oral Gavage Developmental Toxicity Study in the Rabbit.	ヤンセンファーマ社内資料 ■-133-B-PO-TT (TOX10823)	評価資料
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		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		
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			
	該当資料なし		
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		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
	該当資料なし		
4.3 参考文献			
4.3.1 薬理試験			
	該当資料なし		
4.3.2 薬物動態試験			
4.3.2.1	Dynamic Modeling of Cytochrome P450 Inhibition In Vitro: Impact of Inhibitor Depletion on IC_{50} Shift	Berry LM, et al. Drug Metab Dispos	参考資料
4.3.3 毒性試験			
4.3.3.1	Liver and Pancreas. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition.	Greaves P Academic Press	参考資料
4.3.3.2	Wistar and Sprague-Dawley rats. Background Lesions in Laboratory Animals - A Color Atlas.	McInnes EF Saunders	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.3.3	Age- and sex-related differences in spontaneous hemorrhage and fibrosis of the pancreatic islets in Sprague-Dawley rats.	Imaoka M, et al. Toxicol Pathol	参考資料
4.3.3.4	Mechanistic investigations of test article-induced pancreatic toxicity at the endocrine-exocrine interface in the rat.	Brenneman KA, et al. Toxicol Pathol	参考資料
4.3.3.5	Oval corneal opacities in beagles. III. Histochemical demonstration of stromal lipids without hyperlipidemia.	Roth AM, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci	参考資料
4.3.3.6	The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress.	Lassen N, et al. Semin Cell Dev Biol	参考資料
4.3.3.7	Disorders of the intestinal tract. Small Animal Internal Medicine 2nd edition.	Willard MD Mosby	参考資料

添付資料番号	タイトル	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			
	該当資料なし		
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	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of PCI-32765 and PCI-45227 from Human Sodium Heparin Plasma	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：10-088-Hu-Z-BMV	評価資料
5.3.1.4.2	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)	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：12-156-Hu-Z-BMV (BA10399)	参考資料
5.3.1.4.3	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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：14-112-Hu-Z-BMV (BA10667)	評価資料
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 （4.2.2.3.1 の重複記載）	The plasma protein binding of JNJ-54243761 (M37), JNJ-55499743 (M34), JNJ-55499730 (M25), JNJ-54243696 (M23) and JNJ-63788621 (M21) in different animal species and human and to purified human plasma proteins	ヤンセンファーマ 社内資料 ■-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 （4.2.2.4.1 の重複記載）	Determination of Plasma PK Parameters for Ibrutinib and Five Main Circulating Metabolites from Clinical Study PCI-32765FLR2002, An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study of PCI-32765 (ibrutinib) in Subjects with Refractory Follicular Lymphoma	ヤンセンファーマ 社内資料 ■-201-Hu-PO-PK (FK11020)	評価資料
5.3.2.2.2 （4.2.2.4.2 の重複記載）	An *in vitro* study to assess the potential of JNJ-54179060 to induce CYP1A2 and CYP2B6 in cryopreserved human hepatocytes	ヤンセンファーマ 社内資料 ■-210-Hu-X-INDC (FK10806)	評価資料
5.3.2.2.3 （4.2.2.4.3 の重複記載）	CYP3A K_i of JNJ-54179060 evaluation in human liver microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 ■-207-Hu-X-CYP (FK10805)	評価資料
5.3.2.2.4 （4.2.2.4.4 の重複記載）	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 Time Dependent Inhibition evaluation in human liver microsomes of JNJ-54179060	ヤンセンファーマ 社内資料 ■-222-Hu-X-CYP (FK10804)	評価資料
5.3.2.2.5 （4.2.2.4.5 の重複記載）	An *in vitro* study of the potential of JNJ-63788621 to inhibit the major CYP450 isoforms in human liver microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 ■-018-Hu-X-CYP (FK10900)	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.6 （4.2.2.6.1 の重複記載）	Study on P-gp (*ABCB1*) mediated transport of JNJ-63788621 in LLC-PK1 cell lines expressing this transporter and the possible inhibition of P-gp (*ABCB1*) transport by JNJ-63788621.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-261-V-X-TS (FK10896)	評価資料
5.3.2.2.7 （4.2.2.6.2 の重複記載）	Study on BCRP (ABCG2) mediated transport of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in vesicles containing BCRP transporter proteins	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-203-V-X-TS (FK10816)	評価資料
5.3.2.2.8 （4.2.2.6.3 の重複記載）	Study on BCRP mediated transport of JNJ-63788621 and the possible inhibition of BCRP transport by JNJ-63788621 in vesicles containing BCRP transporter proteins	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-254-V-X-TS (FK10894)	評価資料
5.3.2.2.9 （4.2.2.6.4 の重複記載）	Study on MRP1 (ABCC1) mediated transport of JNJ-54179060 and JNJ-54243761 and on the possible MRP1 (ABCC1) transport inhibition by JNJ-54179060 and four metabolites in vesicles containing MRP1 transporter proteins	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-209-V-X-TS (FK10810)	評価資料
5.3.2.2.10 （4.2.2.6.5 の重複記載）	In vitro study on the uptake of ^{14}C-JNJ-54179060 in human hepatocytes in suspension.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-145-Hu-X-TS (FK10575)	評価資料
5.3.2.2.11 （4.2.2.6.6 の重複記載）	An *in vitro* study on the transport and inhibition potential of JNJ-63788621 on OATP1B1 (*SLCO1B1*) and OATP1B3 (*SLCO1B3*) transport in HEK293 cell lines overexpressing these transporters.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-262-V-X-TS (FK10895)	評価資料
5.3.2.2.12 （4.2.2.6.7 の重複記載）	Study on OCT1 (SLC22A1), OCT2 (SLC22A2) and OAT1 (*SLC22A6*) mediated transport of ^{14}C-JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in CHO cell lines overexpressing these transporters.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-165-V-X-TS (FK10812)	評価資料
5.3.2.2.13 （4.2.2.6.8 の重複記載）	Study on OAT3 (*SLC22A8*)-mediated transport of ^{14}C-JNJ-54179060 and JNJ-54243761 in MDCK-II cell lines overexpressing the transporter.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-164-V-X-TS (FK10811)	評価資料
5.3.2.2.14 （4.2.2.6.9 の重複記載）	Study on the possible inhibition of JNJ-63788621 on MRP1 (*ABCC1*) transport in vesicles containing MRP1 transporter proteins	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-269-V-X-TS (FK10901)	評価資料
5.3.2.2.15 （4.2.2.6.10 の重複記載）	Study on the inhibition potential of JNJ-63788621 on OAT1 (*SLC22A6*) and OCT2 (*SLC22A2*) transport in CHO cell lines overexpressing these transporters.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-263-V-X-TS (FK10897)	評価資料
5.3.2.2.16 （4.2.2.6.11 の重複記載）	Study on the inhibition potential of JNJ-63788621 on OAT3 (*SLC22A8*) transport in MDCK-II cell lines overexpressing this transporter.	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-264-V-X-TS (FK10898)	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			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
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			
	該当資料なし		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
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	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 (For Clinical Studies Conducted in Japan)	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 [Clinical Study Report]	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			
5.3.4.2.1	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Ibrutinib (May 2015)	ヤンセン　ファーマ 社内資料	参考資料
5.3.4.2.2	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Ibrutinib (Feb 2016)	ヤンセン　ファーマ 社内資料	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	A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy [Clinical Study Report]	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765MCL3001	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	A Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) [Clinical Study Report]	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765MCL2002	評価資料
5.3.5.2.2-1	Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Clinical Study Report]	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.5.2.2-2	Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Clinical Study Report Addendum-Final Analysis]	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.5.2.3-1	A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy [Clinical Study Report]	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765MCL2001	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.3-2	A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy [Addendum to Clinical Study Report dated [redacted] Final Analysis]	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCI-32765MCL2001	参考資料
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 Safety - ALL TLFs Japan_Submission_Outputs (試験番号：PCYC-1104-CA, MCL3001 and MCL2001)	ヤンセン ファーマ 社内資料	―
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) as Reversible Inhibitor of CYP isoenzymes.	ヤンセン ファーマ 社内資料 14-132-Hu-PO-PBPK (FK10775)	参考資料
5.3.5.4.2	A physiological based pharmacokinetic approach as well as mechanistic static equation approach to assess potential CYP2B6 mediated drug-drug interactions with JNJ-54179060 (PCI-32765 or ibrutinib) as perpetrator in human.	ヤンセン ファーマ 社内資料 15-007-Hu-PO-PBPK (FK10921)	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. 2 13 May 2014 to 12 November 2014	ヤンセン ファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report(PBRER) /Periodic Safety Update Report (PSUR) No.1 (PSUR No.3) 21 October 2014 to 20 April 2015	ヤンセン ファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.3	Periodic Benefit Risk Evaluation Report(PBRER) /Periodic Safety Update Report(PSUR) No.2 (PSUR No.4) 21 April 2015 to 12 November 2015	ヤンセン ファーマ 社内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
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	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCI-32765MCL2002	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.5.2.2-1に関する患者データ一覧表及び症例記録 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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1007	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	5.3.5.2.1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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCI-32765MCL2002	評価資料
5.3.7.2.2	5.3.5.2.2-1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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.7.2.3	5.3.4.1.1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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号：PCI-32765CLL1007	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			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.3.1	5.3.5.2.1に関する患者データー覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765MCL2002	評価資料
5.3.7.3.2	5.3.5.2.2-1に関する患者データー覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.7.3.3	5.3.4.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765CLL1007	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	5.3.5.2.1に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765MCL2002	評価資料
5.3.7.4.2	5.3.5.2.2-1に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.7.4.3	5.3.4.1.1に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765CLL1007	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	5.3.5.2.1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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765MCL2002	評価資料
5.3.7.5.2	5.3.5.2.2-1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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCYC-1104-CA	評価資料
5.3.7.5.3	5.3.4.1.1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	ヤンセン ファーマ 社内資料 試験番号： PCI-32765CLL1007	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