イムブルビカカプセル 140mg

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

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。本申請に関する臨床試験の一覧を表 1.5-2 に示す。今回の承認事項一部変更承認申請に際して新たに実施した品質に関する試験及び非臨床試験はない。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1　製品開発の根拠
原発性マクログロブリン血症（WM）／リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2　開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3　臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
II	海外	再発又は難治性の WM 患者	PCYC-1118E （評価資料）	2012 年 5 月～ 2014 年 2 月
III	海外	未治療及び再発又は難治性の WM 患者	PCYC-1127-CA （評価資料）	2014 年 7 月～ 2019 年 12 月
II	国内	未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者	54179060WAL2002 （評価資料）	2019 年 9 月～ 継続中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

イブルチニブは，米国で MCL with at least one prior therapy の適応で 2013 年 11 月に世界で初めて承認され，約 100 カ国で承認を取得している。

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に関する適応については，米国において 2015 年 1 月，欧州では同年 7 月に承認され，2022 年 8 月時点で，100 カ国で承認されている。米国及び欧州における本剤の承認状況の概要を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。また，外国の添付文書として，米国及び欧州の添付文書，並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるイブルチニブの承認状況

販売名	IMBRUVICA (ibrutinib) capsules, for oral use IMBRUVICA (ibrutinib) tablets, for oral use IMBRUVICA (ibrutinib) oral suspension
承認時期	2013 年 11 月
剤形・含量	カプセル：70 mg, 140 mg 錠剤：140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg 経口懸濁剤：70 mg/mL
効能・効果	**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成人の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。 本適応症は，全奏効率に基づき迅速承認を取得したものである。検証的試験において臨床的利益が証明及び記述されることによって，本適応の承認が継続される可能性がある。 **慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫** IMBRUVICA は成人の慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者に対する治療を適応としている。 **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 欠損を有する成人の慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者に対する治療を適応としている。 **ワルデンストレーム・マクログロブリン血症** IMBRUVICA は成人のワルデンストレーム・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。 **辺縁帯リンパ腫** IMBRUVICA は全身療法を必要とし，少なくとも 1 回の抗 CD20 併用療法による前治療歴を有する成人の辺縁帯リンパ腫（MZL）患者に対する治療を適応としている。 本適応症は，全奏効率に基づき迅速承認を取得したものである。検証的試験において臨床的利益が証明及び記述されることによって，本適応の承認が継続される可能性がある。 **慢性移植片対宿主病** IMBRUVICA は 1 種以上の全身療法で効果不十分な成人及び 1 歳以上の小児の慢性移植片対宿主病（cGVHD）患者に対する治療を適応としている。
用法・用量	**推奨用量** <u>マントル細胞リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</u> MCL 患者及び MZL 患者に対する IMBRUVICA の推奨用量は 560 mg 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。 <u>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レーム・マクログロブリン血症</u> CLL/SLL 患者及び WM 患者に対する IMBRUVICA の推奨用量は 420 mg 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 患者に対しては，IMBRUVICA を単剤で，リツキシマブ又はオビヌツズマブと併用で，あるいはベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）と併用で投与することができる。 WM 患者に対しては，IMBRUVICA を単剤又はリツキシマブと併用で投与することができる。 IMBRUVICA をリツキシマブ又はオビヌツズマブと併用する場合，同日に投与する場合はリツキシマブ又はオビヌツズマブを投与する前に IMBRUVICA を投与することを検討すること。

慢性移植片対宿主病
cGVHD 患者に対する IMBRUVICA の推奨用量は，12 歳以上では 420 mg の 1 日 1 回，1 歳以上 12 歳未満では 240 mg/m^2 の 1 日 1 回（最大 420mg），cGVHD 進行，基礎悪性腫瘍の再発，又は不耐用な毒性がみられるまで経口投与である。cGVHD に対する治療が不要になった場合は，個々の患者の医学的評価を考慮に入れた上で，IMBRUVICA の投与を中止すること。

IMBRUVICA のカプセル/錠剤又は経口懸濁剤を使用する 1 歳以上 12 歳未満の患者における体表面積（body surface area，以下 BSA）に基づく推奨用量は以下のとおりである。

	240 mg/m^2 までの推奨用量	
BSA* (m^2) 範囲	IMBRUVICA カプセル/錠剤の投与量（mg）	IMBRUVICA 経口懸濁剤（70 mg/mL）の投与量（mL）
> 0.3 to 0.4	-	1.2 mL
> 0.4 to 0.5	-	1.5 mL
> 0.5 to 0.6	-	1.9 mL
> 0.6 to 0.7	-	2.2 mL
> 0.7 to 0.8	210 mg	2.6 mL
> 0.8 to 0.9	210 mg	2.9 mL
> 0.9 to 1.0	210 mg	3.3 mL
> 1.0 to 1.1	280 mg	3.6 mL
> 1.1 to 1.2	280 mg	4 mL
> 1.2 to 1.3	280 mg	4.3 mL
> 1.3 to 1.4	350 mg	4.6 mL
> 1.4 to 1.5	350 mg	5 mL
> 1.5 to 1.6	350 mg	5.3 mL
> 1.6	420 mg	6 mL

*BSA = body surface area.

投与
IMBRUVICA は毎日ほぼ同じ時間にコップ 1 杯の水で服用すること。
錠剤又はカプセルはそのまま飲み込むこと。カプセルを開けたり、割ったり、噛み砕いたりしないこと。錠剤を分割したり、砕いたり、噛み砕いたりしないこと。
規定された時刻に IMBRUVICA を服用しなかった場合、同日中の可能な限り速やかに服用し、翌日に通常のスケジュールに戻すこと。飲み忘れた分を補うために IMBRUVICA を追加で服用しないこと。

副作用に対する用量の調節
下表に示す副作用が発現した場合は，IMBRUVICA を休薬すること。副作用が Grade 1 又はベースラインまで回復した後は，推奨される用量調節に従うこと。

副作用 [a,b]	**発現回数**	**MCL 患者及び MZL 患者に対する回復後の用量調節 初回用量 = 560 mg**	**CLL/SLL 患者，WM 患者及び 12 歳以上の cGVHD 患者に対する回復後の用量調節 初回用量 = 420 mg**	**1 歳以上 12 歳未満の cGVHD 患者に対する回復後の用量調節 初回用量 = 240 mg**
Grade 2 の心不全	1 回目	420 mg 1 日 1 回投与で再開 [c]	280 mg 1 日 1 回投与で再開 [c]	160 mg/m^2 1 日 1 回投与で再開 [c]

	2 回目	280 mg 1 日 1 回投与で再開 [c]	140 mg 1 日 1 回投与で再開 [c]	80 mg/m^2 1 日 1 回投与で再開 [c]
	3 回目	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止
Grade 3 の不整脈	1 回目	420 mg 1 日 1 回投与で再開 [c]	280 mg 1 日 1 回投与で再開 [c]	160 mg/m^2 1 日 1 回投与で再開 [c]
	2 回目	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止
Grade 3 又は 4 の心不全，Grade 4 の不整脈	1 回目	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止
Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性 [d]，感染症又は発熱を伴う Grade 3 又は 4 の好中球減少症，Grade 4 の血液学的毒性	1 回目	420 mg 1 日 1 回投与で再開	280 mg 1 日 1 回投与で再開	160 mg/m^2 1 日 1 回投与で再開 [c]
	2 回目	280 mg 1 日 1 回投与で再開	140 mg 1 日 1 回投与で再開	80 mg/m^2 1 日 1 回投与で再開 [c]
	3 回目	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止	IMBRUVICA の投与を中止

[a] 警告及び使用上の注意参照
[b] NCI-CTCAE に基づく Grade 分類，又は CLL/SLL における血液学的毒性のための慢性リンパ性白血病国際ワークショップ（iwCLL）基準
[c] 投与再開前にリスク・ベネフィットを評価すること
[d] Grade 4 の非血液毒性については、投与再開前にリスク・ベネフィットを評価すること

IMBRUVICA カプセル/錠剤又は経口懸濁剤を用いた BSA に基づく推奨される用量調節は以下のとおりである。

	160 mg/m^{2}までの推奨用量		80 mg/m^{2}までの推奨用量	
BSA* (m^2) 範囲	IMBRUVICA カプセル/錠剤の投与量（mg）	IMBRUVICA 経口懸濁剤（70 mg/mL）の投与量（mL）	IMBRUVICA カプセル/錠剤の投与量（mg）	IMBRUVICA 経口懸濁剤（70 mg/mL）の投与量（mL）
≥ 0.3 to 0.4	-	0.8 mL	-	0.4 mL
≥ 0.4 to 0.5	-	1 mL	-	0.5 mL
≥ 0.5 to 0.6	-	1.3 mL	-	0.6 mL
≥ 0.6 to 0.7	-	1.5 mL	-	0.7 mL
≥ 0.7 to 0.8	140 mg	1.7 mL	70 mg	0.9 mL
≥ 0.8 to 0.9	140 mg	1.9 mL	70 mg	1 mL
≥ 0.9 to 1.0	140 mg	2.2 mL	70 mg	1.1 mL
≥ 1.0 to 1.1	140 mg	2.4 mL	70 mg	1.2 mL
≥ 1.1 to 1.2	210 mg	2.6 mL	-	1.3 mL
≥ 1.2 to 1.3	210 mg	2.9 mL	-	1.4 mL
≥ 1.3 to	210 mg	3.1 mL	-	1.5 mL

1.4				
> 1.4 to 1.5	210 mg	3.3 mL	140 mg	1.7 mL
> 1.5 to 1.6	280 mg	3.5 mL	140 mg	1.8 mL
> 1.6	280 mg	4 mL	140 mg	2 mL

*BSA = body surface area.

CYP3A 阻害剤と併用する際の用量の調節
推奨される用量調節は以下のとおりである。

患者集団	併用薬	IMBRUVICA の推奨用量
B 細胞腫瘍	• 中程度の CYP3A 阻害剤	280 mg 1 日 1 回 推奨されるとおりに用量調節すること。
	• 200 mg 1 日 2 回のボリコナゾール • 100 mg 1 日 1 回，100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回の posaconazole 内用懸濁液	140 mg 1 日 1 回 推奨されるとおりに用量調節すること。
	• 200 mg 1 日 3 回又は 400 mg 1 日 2 回の posaconazole 内用懸濁液 • 300 mg 1 日 1 回の posaconazole 静注液 • 300 mg 1 日 1 回の posaconazole 遅延放出錠	70 mg 1 日 1 回 推奨されるとおりに休薬すること。
	• その他の強力な CYP3A 阻害剤	併用を避けること。 これらの阻害剤を短期間使用する場合は（例：抗感染症治療薬の投与を 7 日以下），IMBRUVICA を休薬すること。
慢性移植片対宿主病（12 歳以上）	• 中程度の CYP3A 阻害剤	420 mg 1 日 1 回 推奨されるとおりに用量を調節すること。
	• 200 mg 1 日 2 回のボリコナゾール • 100 mg 1 日 1 回，100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回の posaconazole 内用懸濁液	280 mg 1 日 1 回 推奨されるとおりに用量を調節すること。
	• 200 mg 1 日 3 回又は 400 mg 1 日 2 回の posaconazole 内用懸濁液 • 300 mg 1 日 1 回の posaconazole 静注液 • 300 mg 1 日 1 回の posaconazole 遅延放出錠	140 mg 1 日 1 回 推奨されるとおりに休薬すること。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>• その他の強力な CYP3A 阻害剤</td><td>併用を避けること。
これらの阻害剤を短期間使用する場合は（例：抗感染症治療薬の投与を 7 日以下），IMBRUVICA を休薬すること。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">慢性移植片対宿主病（1 歳以上 12 歳未満）</td><td>• 中程度の CYP3A 阻害剤</td><td>240 mg/m^2 1 日 1 回
推奨されるとおりに用量を調節すること。</td></tr>
<tr><td>• 9 mg/kg（最大用量:350 mg）1 日 2 回のボリコナゾール懸濁液</td><td>160 mg/m^2 を 1 日 1 回投与</td></tr>
<tr><td>• posaconazole（用量問わず）</td><td>80 mg/m^2 を 1 日 1 回投与</td></tr>
<tr><td>• その他の強力な CYP3A 阻害剤</td><td>併用を避けること。
これらの阻害剤を短期間使用する場合は（例：抗感染症治療薬の投与を 7 日以下），IMBRUVICA を休薬すること。</td></tr>
</table>
CYP3A 阻害剤の投与中止後は，以前の用量で IMBRUVICA の投与を再開する。

肝機能障害患者に対する用量調節
<u>B 細胞腫瘍の成人患者</u>
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 回とする。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）で推奨される用量は 70 mg を 1 日 1 回とする。高度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に対する IMBRUVICA の使用は避けること。

<u>慢性移植片対宿主病の患者</u>
総ビリルビン値が基準値上限（Upper limit of normal，以下 ULN）の 1.5 倍を超えて 3 倍以下である 12 歳以上の患者（肝以外の原因又はジルベール症候群が原因の場合を除く）に対する推奨用量は 140 mg を 1 日 1 回である。
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍を超えて 3 倍以下である 1 歳以上 12 歳未満の患者（肝以外の原因又はジルベール症候群が原因の場合を除く）に対する推奨用量は 80 mg/m^2 を 1 日 1 回である。
総ビリルビン値が ULN の 3 倍を超える患者（肝以外の原因又はジルベール症候群が原因の場合を除く）に対する IMBRUVICA の使用は避けること。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>警告及び注意
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発現しており，大出血（Grade 3 以上，重篤，又は何らかの中枢神経系事象；例：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）が患者の 4.2%に発現し，27 件の臨床試験において IMBRUVICA の投与を受けた 2,838 例中 0.4%が死亡した。
IMBRUVICA の投与を受けた患者のうち，挫傷及び点状出血を含む全 Grade の出血事象は 39%に発現し，挫傷及び点状出血を除く出血事象は 23%に発現した。
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 と抗凝固薬又は抗血小板薬を併用すると，重大な出血のリスクが増加する。臨床試験全体で，抗血小板療法又は抗凝固療法を受けずに IMBRUVICA の投与を受けた患者 2,838 例中 3.1%に重大な出血が認められた。抗凝固療法を伴う又は伴わない抗血小板療法の追加はこの割合を 4.4%に増加させ，抗血小板療法を伴う又は伴わない抗凝固療法の追加はこの割合を 6.1%に増加させた。IMBRUVICA と併用する場合，抗凝固療法又は抗血小板療法のリスク及びベネフィットを考慮すること。出血の徴候及び症状をモニタリングすること。</td></tr>
</table>

	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。 **感染症** IMBRUVICA の投与による致死的及び非致死的な感染症（細菌感染，ウイルス感染，又は真菌感染を含む）の発現が認められている。臨床試験で IMBRUVICA の投与を受けた患者 1,476 例中 21%に Grade 3 以上の感染症が発現した。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）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）が認められている。日和見感染のリスクが高い患者には，標準治療に従って，予防的投与を考慮すること。発熱及び感染について患者の観察及び評価を行い，それらの症状が現れた場合は適切な治療を行うこと。 **不整脈，心不全及び突然死** IMBRUVICA の投与を受けた患者において，致死的及び重度の不整脈及び心不全が発現した。 臨床試験において，IMBRUVICA の投与を受けた患者 4,896 例（未承認の単剤療法又は併用療法として IMBRUVICA の投与を受けた患者を含む）の 1%が，心臓が原因又は突然死により死亡した。これらの副作用は，既存の高血圧又は心疾患系の合併症の有無にかかわらず発現した。心疾患系の合併症を有する患者は，これらの事象のリスクがより高い可能性がある。臨床試験において IMBRUVICA の投与を受けた患者 4,896 例のうち，未承認の単剤療法又は併用療法で IMBRUVICA の投与を受けた患者を含め，Grade 3 以上の心室性頻脈性不整脈が 0.2%，Grade 3 以上の心房細動及び心房粗動が 3.7%，Grade 3 以上の心不全が 1.3%に発現した。これらの事象は，高血圧や糖尿病等の心疾患のリスク因子，不整脈の既往歴を有する患者及び急性感染症の患者で特に発現している。 ベースライン時に心疾患の既往歴及び心機能を評価し，不整脈及び心機能について患者をモニタリングすること。不整脈の症状（例：動悸，ふらつき，失神，胸部痛など）が発現した患者，又は新規に呼吸困難が発症した患者や，その他の心血管の懸念が認められた患者については，必要に応じて更なる評価（例：心電図検査，心エコー検査）を実施する必要がある。不整脈及び心不全を適切に管理し，用量調節ガイドラインに従い，IMBRUVICA 治療継続のリスク・ベネフィットを検討すること。 **高血圧** 臨床試験で IMBRUVICA の投与を受けた 1,476 例中 19%に高血圧が発現した。Grade 3 以上の高血圧が患者の 8%に発現した。このうち 1,124 例のデータに基づくと，発現までの期間の中央値は 5.9 カ月（範囲 0.03 カ月～24 カ月）であった。 IMBRUVICA の投与を受けている患者の血圧をモニタリングし，IMBRUVICA の投与期間中は適宜降圧薬の投与を開始又は調節し，Grade 3 以上の高血圧については用量調節ガイドラインに従うこと。 **血球減少症** IMBRUVICA の単剤投与を受けた B 細胞腫瘍患者 645 例において，臨床検査値に基づき，Grade 3 又は 4 の好中球減少症が患者の 23%に，Grade 3 又は 4 の血小板減少症が 8%に，Grade 3 又は 4 の貧血が 2.8%に発現した。 月に 1 回，全血球数の測定を行うこと。 **二次性悪性腫瘍** 臨床試験で IMBRUVICA の投与を受けた 1,476 例の患者において，皮膚癌以外の悪性腫瘍（4%）を含む他の悪性腫瘍が発現している（10%）。最も多く認められた二次性悪性腫瘍は非黒色腫皮膚癌であった（6%）。 **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。 **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血液悪性腫瘍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。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には，IMBRUVICA の投与中及び最終投与後 1 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指示すること。

表 1.6-2 欧州におけるイブルチニブの承認状況

販売名	IMBRUVICA 140 mg hard capsules
承認時期	2014 年 10 月
剤形・含量	カプセル：140 mg
効能・効果	IMBRUVICA の単剤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 の単剤又はリツキシマブもしくはオビヌツズマブとの併用投与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。 IMBRUVICA の単剤又はベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）との併用は少なくとも 1 回の前治療歴を有する成人 CLL 患者の治療を適応とする。 IMBRUVICA の単剤は少なくとも 1 回の前治療歴を有するワルデンストレーム・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。IMBRUVICA とリツキシマブの併用投与は成人 WM 患者の治療を適応とする。
用法・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 *MCL* 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。 *CLL 及び WM* CLL 及び WM 患者に対する推奨用量は，単剤又は併用で 420 mg（3 カプセル）の 1 日 1 回投与である。 IMBRUVICA の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。CLL 治療における venetoclax との併用では，IMBRUVICA 単剤を 3 サイクル投与し（1 サイクルは 28 日間），その後 IMBRUVICA と venetoclax を 12 サイクル併用投与する。venetoclax の投与に関する詳細な情報については，venetoclax の製品概要を参照のこと。 IMBRUVICA を抗 CD 20 抗体による治療と併用する場合，同日に投与する場合は抗 CD 20 抗体による治療療法の前に IMBRUVICA を投与することが推奨される。 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。 中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合，イブルチニブの用量を 280 mg （2 カプセル）の 1 日 1 回投与まで減量すること。 強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合，イブルチニブの用量を 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。 Grade 3 以上の非血液学的毒性，感染症又は発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 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 Grade 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
予定された時刻に服用しなかった場合は，その日のうちできるだけ早く服用し，翌日に通常のスケジュールに戻すことができる。飲み忘れた分を補うために余分なカプセルを服用してはならない。

特別な患者集団
高齢者
高齢患者に対する特別な用量調節は不要である（65 歳以上）。

腎機能障害
腎機能障害患者を対象とした特別な臨床試験は実施していない。IMBRUVICA の臨床試験では，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者が治療を受けた。軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 超）。水分補給を維持し，血清クレアチニン値を定期的にモニタリングすべきである。
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/min 未満）には，ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ IMBRUVICA を投与し，毒性の徴候について患者を注意深く観察すること。重度の腎機能障害患者又は透析患者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。肝機能障害患者を対象とした試験では，イブルチニブの曝露量の増加が示された。軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者に対する推奨用量は 280 mg/日（2 カプセル）である。中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 B）の場合，推奨用量は 140 mg/日（1 カプセル）である。IMBRUVICA の毒性の徴候について患者を観察し，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 分類 C）への IMBRUVICA 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有する患者は IMBRUVICA の臨床試験から除外した。

小児集団
0 歳～18 歳の小児及び青少年における IMBRUVICA の使用は，有効性が確立されていないため推奨されていない。現在までに得られている成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のデータを欧州添付文書 4.8 項（副作用），5.1 項（薬力学的特性）及び 5.2 項（薬物動態特性）に示す。

投与方法
IMBRUVICA は 1 日 1 回，コップ 1 杯の水とともに毎日ほぼ同じ時刻に経口投与すること。カプセルは水とともにそのまま飲み込み，開けたり，割ったり，噛み砕いたりしないこと。IMBRUVICA をグレープフルーツジュース又はセビリアオレンジと同時に服用しないこと。

禁忌	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。
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拮抗薬と本剤を併用しないこと。 IMBRUVICA と併用して抗凝固薬又は血小板機能を阻害する薬剤（抗血小板薬）を使用すると，大出血のリスクが増加する。大出血のリスクは抗血小板薬よりも抗凝固薬の方が高かった。IMBRUVICA と併用する場合，抗凝固療法又は抗血小板療法のリスク及びベネフィットを考慮すること。出血の徴候及び症状をモニタリングすること。 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。 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。 出血関連事象発現のメカニズムは完全には解明されていない。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。 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／または細胞減量などの支持療法を行うこと。 脾破裂 IMBRUVICA の投与中止後に脾破裂の症例が報告されている。IMBRUVICA の投与を中断又は中止する場合は，疾患の状態及び脾臓の大きさを注意深く観察すること（例：診察，超音波検査）。左上腹部痛又は肩先端痛を発症した患者を評価し，脾破裂の診断を考慮すべきである。 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，肝機能検査異常，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。日和見感染のリスクが高い患者には，標準治療に従って，予防的投与を考慮すること。 イブルチニブの使用後に，アスペルギルス症，クリプトコッカス症及びニューモシスチス・イロベチイ感染を含む侵襲性真菌感染の症例が報告されている。報告された侵襲性真菌感染症の症例は致死的転帰と関連している。 免疫抑制療法による前治療又は併用療法においてイブルチニブの使用後に致死的症例を含む進行性多巣性白質脳症（PML）の症例が報告されている。医師は，神経，認知または行動上の徴候又は症状が新規発症又は悪化した患者に対する鑑別診断において PML を考慮すること。PML が疑われた場合は，適切な診断検査を実施し，PML が除外されるまで治療を中断すること。少しでも疑いが残っている場合は，神経科への紹介並びに MRI 検査（造影剤の使用が望まし

	い），JC ウイルス DNA に関する脳脊髄液（CSF）の検査及び神経学的評価の反復を含む適切な診断検査を考慮すること。 肝事象 IMBRUVICA の投与を受けた患者において，肝毒性，B 型肝炎の再活性化及び慢性の可能性のある E 型肝炎が認められている。IMBRUVICA の投与を受けた患者において，致死的事象を含む肝不全が認められている。IMBRUVICA の投与を開始する前に肝機能及びウイルス性肝炎の状態を評価すること。投与中は定期的に肝機能検査値の変動を確認すること。臨床的に必要であれば，各国の医療ガイドラインに従ってウイルス量及び感染性肝炎の血清学的検査を実施する。肝事象と診断された患者については，肝疾患の専門家に相談して管理することを検討する。 血球減少症 本剤の投与を受けた患者において Grade 3 又は Grade 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。 間質性肺疾患（ILD） 本剤の投与を受けた患者において ILD 症例が報告されている。ILD を示す肺症状について患者をモニタリングすること。症状が発症した場合は，本剤の投与を中断し，ILD を適切に管理すること。症状が持続する場合は，本剤投与のリスクとベネフィットを考慮し，用量調節ガイドラインに従うこと。 不整脈及び心不全 本剤の投与を受けた患者において，致死的及び重篤な不整脈及び心不全が認められている。高齢患者，米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）performance status が 2 以上又は心臓合併症は，突然死に至る心臓事象を含む事象のリスクが高い可能性がある。心房細動，心房粗動，心室性頻脈性不整脈及び心不全が報告されており，特に急性感染症患者又は心リスク因子（高血圧、糖尿病及び不整脈の既往歴を含む）を有する患者で報告されている。 本剤の投与を開始する前に，心臓の既往歴及び機能を適切に臨床評価すること。投与中は心機能の臨床的悪化の徴候について患者を注意深くモニタリングし，臨床的に管理すること。心血管に懸念がある患者では，必要に応じてさらなる評価（例：心電図，心エコー検査）を検討する。心イベントの重要な危険因子を有する患者については，IMBRUVICA の投与を開始する前にリスク・ベネフィットを慎重に評価すること。代替治療を検討してもよい。 心室性頻脈性不整脈の徴候及び／又は症状が発症した患者に対しては，本剤の投与を一時的に中断し，本剤の投与再開前に，詳細な臨床上のベネフィット／リスク評価を実施すること。 抗凝固療法を必要とする心房細動を合併する患者に対しては，本剤の代替療法を考慮すること。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。 IMBRUVICA 投与中は心不全の徴候及び症状について患者を観察すること。これらの症例の一部では，IMBRUVICA の中止又は減量後に心不全が回復又は改善した。 脳血管発作 IMBRUVICA の投与を受けた患者において，心房細動及び/又は高血圧の合併の有無を問わず，脳血管発作，一過性脳虚血発作及び虚血性脳卒中（死を含む）が報告されている。潜時が報告された症例のうち，IMBRUVICA の投与開始か

	ら虚血性中枢神経血管状態の発現までの期間は，ほとんどの症例で数カ月であったことから（1 カ月超が 78%，6 カ月超が 44%），患者を定期的にモニタリングする必要があることが示唆された。 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。 高血圧 IMBRUVICA の投与を受けた患者において高血圧が認められている。 IMBRUVICA の投与を受けている患者の血圧を定期的に観察し，IMBRUVICA の投与期間中は適宜降圧薬の投与を開始又は調節すること。 血球貪食性リンパ組織球症（HLH） IMBRUVICA の投与を受けた患者において，HLH（死亡例を含む）の症例が報告されている。HLH は，高度な全身性炎症の臨床徴候及び症状を特徴とする病的な免疫活性化による生命を脅かす症候群である。HLH は，発熱，肝脾腫，高トリグリセリド血症，血清フェリチン高値及び血球減少症を特徴とする。HLH の症状について患者に説明すること。病理的免疫活性化の初期症状を発現した患者は直ちに評価し，HLH の診断を考慮すべきである。 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 CYP3A4 阻害剤及び強力な又は中程度の CYP3A4 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。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。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

[redacted] 20[redacted]
VERSION [redacted]

[redacted]

以下，非公表のため2頁-84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
IMBRUVICA® (ibrutinib) tablets, for oral use
IMBRUVICA® (ibrutinib) oral suspension
Initial U.S. Approval: 2013

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

Indications and Usage, cGVHD (1.6)	8/2022
Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4)	8/2022
Dosage and Administration (2.2)	5/2022
Warnings and Precautions,	
Cardiac Arrhythmias, Cardiac Failure, and Sudden Death (5.3)	5/2022
Hypertension (5.4)	5/2022

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

IMBRUVICA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:

- Adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy (1.1).

  This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
- Adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) (1.2).
- Adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion (1.3).
- Adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) (1.4).
- Adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who require systemic therapy and have received at least one prior anti-CD20-based therapy (1.5).

  This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
- Adult and pediatric patients age 1 year and older with chronic graft versus host disease (cGVHD) after failure of one or more lines of systemic therapy (1.6).

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

- MCL and MZL: 560 mg taken orally once daily (2.1).
- CLL/SLL and WM: 420 mg taken orally once daily (2.1).
- cGVHD:
  - Patients 12 years and older: 420 mg taken orally once daily (2.1).
  - Patients 1 to less than 12 years of age: 240 mg/m^2 taken orally once daily (up to a dose of 420 mg) (2.1).

Tablets or capsules should be taken orally with a glass of water. Do not open, break, or chew the capsules. Do not cut, crush, or chew the tablets. See full prescribing information for oral suspension administration instructions (2.1).

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

Capsules: 70 mg and 140 mg (3)
Tablets: 140 mg, 280 mg, 420 mg, and 560 mg (3)
Oral suspension: 70 mg/mL (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).
- Cardiac Arrhythmias, Cardiac Failure, and Sudden Death: Monitor for symptoms of arrhythmias and cardiac failure and manage (5.3).
- Hypertension: Monitor blood pressure and treat (5.4).
- Cytopenias: Check complete blood counts monthly (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 females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception (5.8, 8.1, 8.3).

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

- The most common (≥30%) adverse reactions in patients with B-cell malignancies (MCL, CLL/SLL, WM and MZL) are thrombocytopenia, diarrhea, fatigue, musculoskeletal pain, neutropenia, rash, anemia, and bruising (6).
- The most common (≥20%) adverse reactions in adult or pediatric patients with cGVHD are fatigue, anemia, bruising, diarrhea, thrombocytopenia, musculoskeletal pain, pyrexia, muscle spasms, stomatitis, hemorrhage, nausea, abdominal pain, pneumonia, and headache (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: Modify IMBRUVICA dose as described (2.3, 7.1).
- CYP3A Inducers: Avoid coadministration with strong CYP3A inducers (7.2).

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

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Hepatic Impairment: Avoid use of IMBRUVICA in patients with severe hepatic impairment. In patients with mild or moderate impairment, reduce IMBRUVICA dose (2.4, 8.6).

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

Revised: 8/2022

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
- 1.5 Marginal Zone Lymphoma
- 1.6 Chronic Graft versus Host Disease

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.3 Dosage Modifications for Use with CYP3A Inhibitors
- 2.4 Dosage Modifications for Use in Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Infections
- 5.3 Cardiac Arrhythmias, Cardiac Failure, and Sudden Death
- 5.4 Hypertension
- 5.5 Cytopenias
- 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 Effect of CYP3A Inhibitors on Ibrutinib
- 7.2 Effect of CYP3A Inducers on Ibrutinib

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
14.4 Marginal Zone Lymphoma
14.5 Chronic Graft versus Host Disease
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 adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL).

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

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion.

1.4 Waldenström's Macroglobulinemia

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM).

1.5 Marginal Zone Lymphoma

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who require systemic therapy and have received at least one prior anti-CD20-based therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate *[see Clinical Studies (14.4)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.6 Chronic Graft versus Host Disease

IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients age 1 year and older with chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after failure of one or more lines of systemic therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma

The recommended dosage of IMBRUVICA for MCL and MZL is 560 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

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

The recommended dosage of IMBRUVICA for CLL/SLL and WM is 420 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

For CLL/SLL, IMBRUVICA can be administered as a single agent, in combination with rituximab or obinutuzumab, or in combination with bendamustine and rituximab (BR).

For WM, IMBRUVICA can be administered as a single agent or in combination with rituximab.

When administering IMBRUVICA in combination with rituximab or obinutuzumab, consider administering IMBRUVICA prior to rituximab or obinutuzumab when given on the same day.

Chronic Graft versus Host Disease

The recommended dosage of IMBRUVICA for patients age 12 years and older with cGVHD is 420 mg orally once daily, and for patients 1 to less than 12 years of age with cGVHD is 240 mg/m^2 orally once daily (up to a dose of 420 mg), until cGVHD progression, recurrence of an underlying malignancy, or unacceptable toxicity. When a patient no longer requires therapy for the treatment of cGVHD, IMBRUVICA should be discontinued considering the medical assessment of the individual patient.

Table 1: Recommended dosage based on body surface area (BSA) for patients 1 to less than 12 years of age using either IMBRUVICA capsules/tablets or oral suspension

	Recommended dose to achieve 240 mg/m^2	
BSA* (m^2) Range	**Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/Tablets to Administer**	**Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer**
> 0.3 to 0.4	-	1.2 mL
> 0.4 to 0.5	-	1.5 mL
> 0.5 to 0.6	-	1.9 mL
> 0.6 to 0.7	-	2.2 mL
> 0.7 to 0.8	210 mg	2.6 mL
> 0.8 to 0.9	210 mg	2.9 mL
> 0.9 to 1.0	210 mg	3.3 mL
> 1.0 to 1.1	280 mg	3.6 mL
> 1.1 to 1.2	280 mg	4 mL
> 1.2 to 1.3	280 mg	4.3 mL
> 1.3 to 1.4	350 mg	4.6 mL
> 1.4 to 1.5	350 mg	5 mL
> 1.5 to 1.6	350 mg	5.3 mL

	Recommended dose to achieve 240 mg/m^2	
BSA* (m^2) Range	**Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/Tablets to Administer**	**Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer**
> 1.6	420 mg	6 mL

*BSA = body surface area.

Administration

Administer IMBRUVICA at approximately the same time each day.

Swallow tablets or capsules whole with a glass of water. Do not open, break, or chew the capsules. Do not cut, crush, or chew the tablets.

Follow Instructions for Use for further administration details of IMBRUVICA oral suspension.

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. Do not take extra doses of IMBRUVICA to make up for the missed dose.

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

For adverse reactions listed in Table 2, interrupt IMBRUVICA therapy. Once the adverse reaction has improved to Grade 1 or baseline (recovery), follow the recommended dosage modifications (see Table 2).

Table 2: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction[a,b]	**Occurrence**	**Dose Modification for MCL and MZL After Recovery Starting Dose = 560 mg**	**Dose Modification for CLL/SLL, WM, and Patients 12 Years or older with cGVHD After Recovery Starting Dose = 420 mg**	**Dose Modification for Patients 1 Year to less than 12 Years with cGVHD After Recovery Starting Dose = 240 mg/m^2**
Grade 2 cardiac failure	First	Restart at 420 mg daily[c]	Restart at 280 mg daily[c]	Restart at 160 mg/m^2 daily[c]
	Second	Restart at 280 mg daily[c]	Restart at 140 mg daily[c]	Restart at 80 mg/m^2 daily[c]
	Third	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA
Grade 3 cardiac arrhythmias	First	Restart at 420 mg daily[c]	Restart at 280 mg daily[c]	Restart at 160 mg/m^2 daily[c]

Adverse Reaction[a,b]	Occurrence	Dose Modification for MCL and MZL After Recovery Starting Dose = 560 mg	Dose Modification for CLL/SLL, WM, and Patients 12 Years or older with cGVHD After Recovery Starting Dose = 420 mg	Dose Modification for Patients 1 Year to less than 12 Years with cGVHD After Recovery Starting Dose = 240 mg/m^2
	Second	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA
Grade 3 or 4 cardiac failure Grade 4 cardiac arrhythmias	First	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA
Other Grade 3 or 4 non-hematological toxicities[d]	First	Restart at 420 mg daily	Restart at 280 mg daily	Restart at 160 mg/m^2 daily[c]
Grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever	Second	Restart at 280 mg daily	Restart at 140 mg daily	Restart at 80 mg/m^2 daily[c]
Grade 4 hematological toxicities	Third	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA	Discontinue IMBRUVICA

[a] *[see Warnings and Precautions (5)]*.

[b] Grading based on National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) criteria, or International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) criteria for hematologic toxicities in CLL/SLL.

[c] Evaluate the benefit-risk before resuming treatment.

[d] For Grade 4 non-hematologic toxicities, evaluate the benefit-risk before resuming treatment.

Table 3: Recommended dosage modifications based on BSA using either IMBRUVICA capsules/tablets or oral suspension

	Recommended dose to achieve 160 mg/m^2		Recommended dose to achieve 80 mg/m^2	
BSA* (m^2) Range	Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/Tablets to Administer	Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer	Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/Tablets to Administer	Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer
> 0.3 to 0.4	-	0.8 mL	-	0.4 mL
> 0.4 to 0.5	-	1 mL	-	0.5 mL
> 0.5 to 0.6	-	1.3 mL	-	0.6 mL
> 0.6 to 0.7	-	1.5 mL	-	0.7 mL
> 0.7 to 0.8	140 mg	1.7 mL	70 mg	0.9 mL
> 0.8 to 0.9	140 mg	1.9 mL	70 mg	1 mL
> 0.9 to 1.0	140 mg	2.2 mL	70 mg	1.1 mL

	Recommended dose to achieve 160 mg/m^2		Recommended dose to achieve 80 mg/m^2	
BSA* (m^2) Range	**Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/Tablets to Administer**	**Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer**	**Dose (mg) of IMBRUVICA Capsules/Tablets to Administer**	**Volume (mL) of IMBRUVICA Oral Suspension (70 mg/mL) to Administer**
> 1.0 to 1.1	140 mg	2.4 mL	70 mg	1.2 mL
> 1.1 to 1.2	210 mg	2.6 mL	-	1.3 mL
> 1.2 to 1.3	210 mg	2.9 mL	-	1.4 mL
> 1.3 to 1.4	210 mg	3.1 mL	-	1.5 mL
> 1.4 to 1.5	210 mg	3.3 mL	140 mg	1.7 mL
> 1.5 to 1.6	280 mg	3.5 mL	140 mg	1.8 mL
> 1.6	280 mg	4 mL	140 mg	2 mL

*BSA = body surface area.

2.3 Dosage Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Recommended dosage modifications are described below *[see Drug Interactions (7.1)]*:

Table 4: Recommended Dosage Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Patient Population	Coadministered Drug	Recommended IMBRUVICA Dosage
B-Cell Malignancies	• Moderate CYP3A inhibitor	280 mg once daily Modify dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
	• Voriconazole 200 mg twice daily • Posaconazole suspension 100 mg once daily, 100 mg twice daily, or 200 mg twice daily	140 mg once daily Modify dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
	• Posaconazole suspension 200 mg three times daily or 400 mg twice daily • Posaconazole intravenously 300 mg once daily • Posaconazole delayed-release tablets 300 mg once daily	70 mg once daily Interrupt dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
	• Other strong CYP3A inhibitors	Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IMBRUVICA.
Patients 12 years and older with cGVHD	• Moderate CYP3A inhibitor	420 mg once daily Modify dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Patient Population	Coadministered Drug	Recommended IMBRUVICA Dosage
	• Voriconazole 200 mg twice daily • Posaconazole suspension 100 mg once daily, 100 mg twice daily, or 200 mg twice daily	280 mg once daily Modify dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
	• Posaconazole suspension 200 mg three times daily or 400 mg twice daily • Posaconazole intravenously 300 mg once daily • Posaconazole delayed-release tablets 300 mg once daily	140 mg once daily Interrupt dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
	• Other strong CYP3A inhibitors	Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IMBRUVICA.
Patients 1 year to less than 12 years of age with cGVHD	• Moderate CYP3A inhibitors	240 mg/m^2 once daily Modify dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
	• Voriconazole for suspension 9 mg/kg (maximum dose: 350 mg) twice daily	160 mg/m^2 once daily
	• Posaconazole at any dosage	80 mg/m^2 once daily
	• Other strong CYP3A inhibitors	Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IMBRUVICA.

After discontinuation of a CYP3A inhibitor, resume previous dose of IMBRUVICA *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.1)]*.

2.4 Dosage Modifications for Use in Hepatic Impairment

Adult Patients with B-cell Malignancies

The recommended dosage is 140 mg daily for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A).

The recommended dosage is 70 mg daily for patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B).

Avoid the use of IMBRUVICA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Patients with cGVHD

The recommended dosage is 140 mg daily for patients 12 years of age and older with total bilirubin level >1.5 to 3 x upper limit of normal (ULN) (unless of non-hepatic origin or due to Gilbert's syndrome).

The recommended dosage is 80 mg/m^2 daily for patients 1 to less than 12 years of age with total bilirubin level >1.5 to 3 x ULN (unless of non-hepatic origin or due to Gilbert's syndrome).

Avoid the use of IMBRUVICA in these patients with total bilirubin level > 3 x ULN (unless of non-hepatic origin or due to Gilbert's syndrome) *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

Each 70 mg capsule is a yellow, opaque capsule marked with "ibr 70 mg" in black ink.

Each 140 mg capsule is a white, opaque capsule marked with "ibr 140 mg" in black ink.

Tablets:

Each 140 mg tablet is a yellow green to green round tablet debossed with "ibr" on one side and "140" on the other side.

Each 280 mg tablet is a purple oblong tablet debossed with "ibr" on one side and "280" on the other side.

Each 420 mg tablet is a yellow green to green oblong tablet debossed with "ibr" on one side and "420" on the other side.

Each 560 mg tablet is a yellow to orange oblong tablet debossed with "ibr" on one side and "560" on the other side.

Oral Suspension:

70 mg/mL, white to off-white suspension.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

Fatal bleeding events have occurred in patients who received IMBRUVICA. Major hemorrhage (≥ Grade 3, serious, or any central nervous system events; e.g., intracranial hemorrhage [including subdural hematoma], gastrointestinal bleeding, hematuria, and post procedural hemorrhage) occurred in 4.2% of patients, with fatalities occurring in 0.4% of 2,838 patients who received IMBRUVICA in 27 clinical trials. Bleeding events of any grade including bruising and petechiae occurred in 39%, and excluding bruising and petechiae occurred in 23% of patients who received IMBRUVICA, respectively *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The mechanism for the bleeding events is not well understood.

Use of either anticoagulant or antiplatelet agents concomitantly with IMBRUVICA increases the risk of major hemorrhage. Across clinical trials, 3.1% of 2,838 patients who received IMBRUVICA without antiplatelet or anticoagulant therapy experienced major hemorrhage. The addition of antiplatelet therapy with or without anticoagulant therapy increased this percentage to 4.4%, and the addition of anticoagulant therapy with or without antiplatelet therapy increased this percentage to 6.1%. Consider the risks and benefits of anticoagulant or antiplatelet therapy when co-administered with IMBRUVICA. Monitor for signs and symptoms 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 (including bacterial, viral, or fungal) have occurred with IMBRUVICA therapy. Grade 3 or greater infections occurred in 21% of 1,476 patients who received IMBRUVICA in clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Consider prophylaxis according to standard of care in patients who are at increased risk for opportunistic infections. Monitor and evaluate patients for fever and infections and treat appropriately.

5.3 Cardiac Arrhythmias, Cardiac Failure, and Sudden Death

Fatal and serious cardiac arrhythmias and cardiac failure have occurred with IMBRUVICA. Deaths due to cardiac causes or sudden deaths occurred in 1% of 4,896 patients who received IMBRUVICA in clinical trials, including in patients who received IMBRUVICA in unapproved monotherapy or combination regimens. These adverse reactions occurred in patients with and without preexisting hypertension or cardiac comorbidities. Patients with cardiac comorbidities may be at greater risk of these events.

Grade 3 or greater ventricular tachyarrhythmias were reported in 0.2%, Grade 3 or greater atrial fibrillation and atrial flutter were reported in 3.7%, and Grade 3 or greater cardiac failure was reported in 1.3% of 4,896 patients who received IMBRUVICA in clinical trials, including in patients who received IMBRUVICA in unapproved monotherapy or combination regimens. These events have occurred particularly in patients with cardiac risk factors including hypertension and diabetes mellitus, a previous history of cardiac arrhythmias, and in patients with acute infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Evaluate cardiac history and function at baseline, and monitor patients for cardiac arrhythmias and cardiac function. Obtain further evaluation (e.g., ECG, echocardiogram) as indicated for patients who develop symptoms of arrhythmia (e.g., palpitations, lightheadedness, syncope, chest pain), new onset dyspnea, or other cardiovascular concerns. Manage cardiac arrhythmias and cardiac failure appropriately, follow dose modification guidelines *[see Dosage and Administration (2.2)]*, and consider the risks and benefits of continued IMBRUVICA treatment.

5.4 Hypertension

Hypertension occurred in 19% of 1,476 patients who received IMBRUVICA in clinical trials. Grade 3 or greater hypertension occurred in 8% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Based on data from 1,124 of these patients, the median time to onset was 5.9 months (range, 0.03 to 24 months).

Monitor blood pressure in patients treated with IMBRUVICA, initiate or adjust anti-hypertensive medication throughout treatment with IMBRUVICA as appropriate, and follow dosage modification guidelines for Grade 3 or higher hypertension *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.5 Cytopenias

In 645 patients with B-cell malignancies who received IMBRUVICA as a single agent, grade 3 or 4 neutropenia occurred in 23% of patients, grade 3 or 4 thrombocytopenia in 8% and grade 3 or 4 anemia in 2.8%, based on laboratory measurements *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor complete blood counts monthly.

5.6 Second Primary Malignancies

Other malignancies (10%), including non-skin carcinomas (3.9%), occurred among the 1,476 patients who received IMBRUVICA in clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The most frequent second primary malignancy was non-melanoma skin cancer (6%).

5.7 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome has been infrequently reported with IMBRUVICA *[see Adverse Reactions (6.2)]*. 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 embryo-fetal toxicity including malformations at exposures that were 2-20 times higher than those reported in patients with hematologic malignancies. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose. *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cardiac Arrhythmias, Cardiac Failure, and Sudden Death *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

- Cytopenias *[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. The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflects exposure to IMBRUVICA in 6 trials administered as a single agent at 420 mg orally once daily (475 patients) or at 560 mg orally once daily (174 patients), and in 4 trials administered in combination with other drugs at 420 mg orally once daily (827 patients) in patients with B-cell malignancies. In this pooled safety population of 1,476 patients, 87% were exposed for 6 months or longer and 68% were exposed for greater than one year; the most common adverse reactions (≥30%) were thrombocytopenia, diarrhea, fatigue, musculoskeletal pain, neutropenia, rash, anemia, and bruising.

Certain subsections in the WARNINGS AND PRECAUTIONS include patients who received IMBRUVICA in unapproved monotherapy or combination regimens.

Mantle Cell Lymphoma

The data described below reflect exposure to IMBRUVICA in a clinical trial (Study 1104) that included 111 patients with previously treated MCL treated with 560 mg daily with a median treatment duration of 8.3 months.

The most common 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 Table 5 and Table 6).

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 ULN 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 5.

Table 5: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with MCL (N=111)

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	51	5
	Nausea	31	0
	Constipation	25	0
	Abdominal pain	24	5
	Vomiting	23	0
	Stomatitis	17	1
	Dyspepsia	11	0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	41	5
	Peripheral edema	35	3
	Pyrexia	18	1
	Asthenia	14	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	37	1
	Muscle spasms	14	0
	Arthralgia	11	0
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	34	0
	Urinary tract infection	14	3
	Pneumonia	14	8[†]
	Skin infections	14	5
	Sinusitis	13	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	30	0
	Rash	25	3
	Petechiae	11	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea	27	5[†]
	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

[†] Includes one event with a fatal outcome.

Table 6: Treatment-Emergent* Hematologic Laboratory Abnormalities 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.
Treatment-emergent Grade 4 thrombocytopenia (6%) and neutropenia (13%) occurred in patients.

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 to IMBRUVICA in one single-arm, open-label clinical trial (Study 1102) and five randomized controlled clinical trials (RESONATE, RESONATE-2, HELIOS, iLLUMINATE, and E1912) in patients with CLL/SLL (n=2,016 total, including n=1,133 patients exposed to IMBRUVICA). In general, patients with creatinine clearance (CLcr) ≤ 30 mL/min, AST or ALT ≥ 2.5 x ULN, or total bilirubin ≥ 1.5 x ULN (unless of non-hepatic origin) were excluded from these trials. In Study E1912, patients with AST or ALT > 3 x ULN or total bilirubin > 2.5 x ULN were excluded. Study 1102 included 51 patients with previously treated CLL/SLL. RESONATE included 386 randomized patients with previously treated CLL or SLL who received single agent IMBRUVICA or ofatumumab. RESONATE-2 included 267 randomized patients with treatment naïve CLL or SLL who were 65 years or older and received single agent IMBRUVICA or chlorambucil. HELIOS included 574 randomized patients with previously treated CLL or SLL who received IMBRUVICA in combination with BR or placebo in combination with BR. iLLUMINATE included 228 randomized patients with treatment naïve CLL/SLL who were 65 years or older or with coexisting medical conditions and received IMBRUVICA in combination with obinutuzumab or chlorambucil in combination with obinutuzumab. E1912 included 510 patients with previously untreated CLL/SLL who were 70 years or younger and received IMBRUVICA in combination with rituximab or received fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR).

The most common adverse reactions in patients with CLL/SLL receiving IMBRUVICA (≥ 30%) were thrombocytopenia, diarrhea, fatigue, musculoskeletal pain, neutropenia, rash, anemia, bruising, and nausea.

Four to 10 percent of patients with CLL/SLL receiving IMBRUVICA discontinued treatment due to adverse reactions. These included pneumonia, hemorrhage, atrial fibrillation, neutropenia, arthralgia, rash, and thrombocytopenia. Adverse reactions leading to dose reduction occurred in approximately 9% of patients.

Study 1102

Adverse reactions and laboratory abnormalities from Study 1102 (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 Table 7 and Table 8.

Table 7: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with CLL/SLL (N=51) in Study 1102

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	59	4
	Constipation	22	2
	Nausea	20	2
	Stomatitis	20	0
	Vomiting	18	2
	Abdominal pain	14	0
	Dyspepsia	12	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	51	2
	Rash	25	0
	Petechiae	16	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
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	25	6
	Arthralgia	24	0
	Muscle spasms	18	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	22	0
	Oropharyngeal pain	14	0
	Dyspnea	12	0

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Nervous system disorders	Dizziness	20	0
	Headache	18	2
Vascular disorders	Hypertension	16	8
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	16	2
Neoplasms benign, malignant, unspecified	Second malignancies	10	2†

†One patient death due to histiocytic sarcoma.

Table 8: Treatment-Emergent* Hematologic Laboratory Abnormalities in Patients with CLL/SLL (N=51) in Study 1102

	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.
Treatment-emergent Grade 4 thrombocytopenia (8%) and neutropenia (12%) occurred in patients.

RESONATE

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Table 9 and Table 10 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 8.6 months and exposure to ofatumumab with a median of 5.3 months in RESONATE in patients with previously treated CLL/SLL.

Table 9: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients in the IMBRUVICA Treated Arm in Patients with CLL/SLL in RESONATE

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
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
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	28	2	18	1

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Arthralgia	17	1	7	0
Muscle spasms	13	0	8	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	24	3	13	0
Petechiae	14	0	1	0
Bruising*	12	0	1	0
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	24	2	15	2†
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	19	0	23	1
Dyspnea	12	2	10	1
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	16	1	11	2†
Pneumonia*	15	12†	13	10†
Sinusitis*	11	1	6	0
Urinary tract infection	10	4	5	1
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

The body system and individual ADR terms are sorted in descending frequency order in the IMBRUVICA arm.

* Includes multiple ADR terms.

† Includes 3 events of pneumonia with fatal outcome in each arm, and 1 event of pyrexia and upper respiratory tract infection with a fatal outcome in the ofatumumab arm.

Table 10: Treatment-Emergent Hematologic Laboratory Abnormalities in Patients with CLL/SLL in RESONATE

	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

Treatment-emergent Grade 4 thrombocytopenia (2% in the IMBRUVICA arm vs 3% in the ofatumumab arm) and neutropenia (8% in the IMBRUVICA arm vs 8% in the ofatumumab arm) occurred in patients.

RESONATE-2

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Table 11 and Table 12 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 17.4 months. The median exposure to chlorambucil was 7.1 months in RESONATE-2.

Table 11: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients in the IMBRUVICA Treated Arm in Patients with CLL/SLL in RESONATE-2

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	42	4	17	0
Nausea	22	1	39	1
Constipation	16	1	16	0
Stomatitis*	14	1	4	1
Vomiting	13	0	20	1
Abdominal pain	13	3	11	1
Dyspepsia	11	0	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	36	4	20	0
Arthralgia	16	1	7	1
Muscle spasms	11	0	5	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	30	1	38	5
Peripheral edema	19	1	9	0
Pyrexia	17	0	14	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Cough	22	0	15	0
Dyspnea	10	1	10	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	21	4	12	2
Bruising*	19	0	7	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
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	17	2	17	2
Skin infection*	15	2	3	1
Pneumonia*	14	8	7	4
Urinary tract infections	10	1	8	1
Vascular disorders				
Hypertension*	14	4	1	0
Nervous system disorders				
Headache	12	1	10	2
Dizziness	11	0	12	1
Investigations				
Weight decreased	10	0	12	0

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

Table 12: Treatment-Emergent Hematologic Laboratory Abnormalities in Patients with CLL/SLL in RESONATE-2

	IMBRUVICA (N=135)		Chlorambucil (N=132)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Neutrophils Decreased	55	28	67	31
Platelets Decreased	47	7	58	14
Hemoglobin Decreased	36	0	39	2

Treatment-emergent Grade 4 thrombocytopenia (1% in the IMBRUVICA arm vs 3% in the chlorambucil arm) and neutropenia (11% in the IMBRUVICA arm vs 12% in the chlorambucil arm) occurred in patients.

HELIOS

Adverse reactions described below in Table 13 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 HELIOS in patients with previously treated CLL/SLL.

Table 13: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients and ≥ 2% Greater in the IMBRUVICA Arm in Patients with CLL/SLL in HELIOS

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + BR (N=287)		Placebo + BR (N=287)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*	66	61	60	56[†]
Thrombocytopenia*	34	16	26	16
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	36	2	23	1
Abdominal pain	12	1	8	<1
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash *	32	4	25	1
Bruising *	20	<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 body system 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%.
† Includes 2 events of hemorrhage with fatal outcome in the IMBRUVICA arm and 1 event of neutropenia with a fatal outcome in the placebo + BR arm.

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.

iLLUMINATE

Adverse reactions described below in Table 14 reflect exposure to IMBRUVICA + obinutuzumab with a median duration of 29.3 months and exposure to chlorambucil + obinutuzumab with a median of 5.1 months in iLLUMINATE in patients with previously untreated CLL/SLL.

Table 14: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients in the IMBRUVICA Arm in Patients with CLL/SLL in iLLUMINATE

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + Obinutuzumab (N=113)		Chlorambucil + Obinutuzumab (N=115)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*	48	39	64	48
Thrombocytopenia*	36	19	28	11
Anemia	17	4	25	8
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	36	3	11	0
Bruising*	32	3	3	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	34	3	10	0
Constipation	16	0	12	1
Nausea	12	0	30	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	33	1	23	3
Arthralgia	22	1	10	0
Muscle spasms	13	0	6	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	27	1	12	0

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + Obinutuzumab (N=113)		Chlorambucil + Obinutuzumab (N=115)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Injury, poisoning and procedural complications				
Infusion related reaction	25	2	58	8
Vascular disorders				
Hemorrhage*	25	1	9	0
Hypertension*	17	4	4	3
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	19	2	26	1
Fatigue	18	0	17	2
Peripheral edema	12	0	7	0
Infections and infestations				
Pneumonia*	16	9	9	4†
Upper respiratory tract infection	14	1	6	0
Skin infection*	13	1	3	0
Urinary tract infection	12	3	7	1
Nasopharyngitis	12	0	3	0
Conjunctivitis	11	0	2	0
Metabolism and nutrition disorders				
Hyperuricemia	13	1	0	0
Cardiac disorders				
Atrial fibrillation	12	5	0	0
Psychiatric disorders				
Insomnia	12	0	4	0

The body system and individual ADR terms are sorted in descending frequency order in the IMBRUVICA arm.

* Includes multiple ADR terms.

† Includes one event with a fatal outcome.

E1912

Adverse reactions described below in Table 15 reflect exposure to IMBRUVICA + rituximab with a median duration of 34.3 months and exposure to FCR with a median of 4.7 months in E1912 in patients with previously untreated CLL/SLL who were 70 years or younger.

Table 15: Adverse Reactions Reported in ≥ 15% of Patients in the IMBRUVICA Arm in Patients with CLL/SLL in E1912

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	80	2	78	3
Peripheral edema	28	1	17	0
Pyrexia	27	1	27	1
Pain	23	2	8	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	61	5	35	2
Arthralgia	41	5	10	1
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	53	4	27	1
Nausea	40	1	64	1
Stomatitis*	22	1	8	1
Abdominal pain*	19	2	10	1
Vomiting	18	2	28	0
Constipation	17	0	32	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	49	4	29	5
Bruising*	36	1	4	1
Vascular disorders				
Hypertension*	42	19	22	6
Hemorrhage*	31	2	8	1
Nervous system disorders				
Headache	40	1	27	1
Dizziness	21	1	13	1
Peripheral neuropathy*	19	1	13	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	32	0	25	0
Dyspnea	22	2	21	1

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	29	1	19	2
Skin infection*	16	1	3	1
Metabolism and nutrition disorders				
Hyperuricemia	19	1	4	0
Decreased appetite	15	0	20	1
Psychiatric disorders				
Insomnia	16	1	19	1

The body system and individual ADR terms are sorted in descending frequency order in the IMBRUVICA arm.
* Includes multiple ADR terms.

Table 16: Select Laboratory Abnormalities (≥ 15% Any Grade), New or Worsening from Baseline in Patients Receiving IMBRUVICA (E1912)

	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology abnormalities				
Neutrophils decreased	53	30	70	44
Platelets decreased	43	7	69	25
Hemoglobin decreased	26	0	51	2
Chemistry abnormalities				
Creatinine increased	38	1	17	1
Bilirubin increased	30	2	15	0
AST increased	25	3	23	<1

Based on laboratory measurements per IWCLL criteria.

Waldenström's Macroglobulinemia and Marginal Zone Lymphoma

The data described below reflect exposure to IMBRUVICA in three single-arm open-label clinical trials (Study 1118, Study 1121, and INNOVATE monotherapy arm) and one randomized controlled trial (INNOVATE) in patients with WM or MZL, including a total n=307 patients overall and n=232 patients exposed to IMBRUVICA. Study 1118 included 63 patients with previously treated WM who received single agent IMBRUVICA. Study 1121 included 63 patients with previously treated MZL who received single agent IMBRUVICA. INNOVATE

included 150 patients with treatment naïve or previously treated WM who received IMBRUVICA or placebo in combination with rituximab. The INNOVATE monotherapy arm included 31 patients with previously treated WM who failed prior rituximab-containing therapy and received IMBRUVICA.

The most common adverse reactions in Studies 1118, 1121, and INNOVATE (≥ 20%) were thrombocytopenia, diarrhea, bruising, neutropenia, musculoskeletal pain, hemorrhage, anemia, rash, fatigue, and nausea.

Seven percent of patients receiving IMBRUVICA across Studies 1118, 1121, and INNOVATE discontinued treatment due to adverse reactions. The most common adverse reactions leading to discontinuation were atrial fibrillation, interstitial lung disease, diarrhea and rash. Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 13% of patients.

Study 1118 and INNOVATE Monotherapy Arm

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Table 17 and Table 18 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 11.7 months in Study 1118 and 33 months in the INNOVATE Monotherapy Arm.

Table 17: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% in Patients with WM in Study 1118 and the INNOVATE Monotherapy Arm (N=94)

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	38	2
	Nausea	21	0
	Stomatitis*	15	0
	Constipation	12	1
	Gastroesophageal reflux disease	12	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising*	28	1
	Rash*	21	1
Vascular disorders	Hemorrhage*	28	0
	Hypertension*	14	4
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	18	2
	Pyrexia	12	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain*	21	0
	Muscle spasms	19	0
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	19	0
	Skin infection*	18	3
	Sinusitis*	16	0
	Pneumonia*	13	5
Nervous system disorders	Headache	14	0
	Dizziness	13	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	13	0

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

Table 18: Treatment-Emergent Hematologic Laboratory Abnormalities in Patients with WM in Study 1118 and the INNOVATE Monotherapy Arm (N=94)

	Percent of Patients (N=94)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets Decreased	38	11
Neutrophils Decreased	43	16
Hemoglobin Decreased	21	6

Treatment-emergent Grade 4 thrombocytopenia (4%) and neutropenia (7%) occurred in patients.

INNOVATE

Adverse reactions described below in Table 19 reflect exposure to IMBRUVICA + R with a median duration of 25.8 months and exposure to placebo + R with a median duration of 15.5 months in patients with treatment naïve or previously treated WM in INNOVATE.

Table 19: Adverse Reactions Reported in ≥ 10% of Patients and ≥ 2% Greater in the IMBRUVICA Arm in Patients with WM in INNOVATE

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + R (N=75)		Placebo + R (N=75)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Bruising*	37	1	5	0
Rash*	24	1	11	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	35	4	21	3
Arthralgia	24	3	11	1
Muscle spasms	17	0	12	1
Vascular disorders				
Hemorrhage*	32	3	17	4[†]
Hypertension*	20	13	5	4
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	28	0	15	1
Nausea	21	0	12	0
Dyspepsia	16	0	1	0
Constipation	13	1	11	1
Infections and infestations				
Pneumonia*	19	13	5	3

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + R (N=75)		Placebo + R (N=75)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Skin infection*	17	3	3	0
Urinary tract infection	13	0	0	0
Bronchitis	12	3	7	0
Influenza	12	0	7	1
Viral upper respiratory tract infection	11	0	7	0
General disorders and administration site conditions				
Peripheral edema	17	0	12	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough	17	0	11	0
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*	16	12	11	4
Cardiac disorders				
Atrial fibrillation	15	12	3	1
Nervous system disorders				
Dizziness	11	0	7	0
Psychiatric disorders				
Insomnia	11	0	4	0
Metabolism and nutrition disorders				
Hypokalemia	11	0	1	1

The body system and individual ADR preferred terms are sorted in descending frequency order.
* Includes multiple ADR terms.
† Includes one event with a fatal outcome.

Grade 3 or 4 infusion related reactions were observed in 1% of patients treated with IR.

Study 1121

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Table 20 and Table 21 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 11.6 months in Study 1121.

Table 20: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% in Patients with MZL in Study 1121 (N=63)

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
General disorders and administrative site conditions	Fatigue	44	6
	Peripheral edema	24	2
	Pyrexia	17	2
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	43	5
	Nausea	25	0
	Dyspepsia	19	0
	Stomatitis*	17	2
	Abdominal pain	16	2
	Constipation	14	0
	Abdominal pain upper	13	0
	Vomiting	11	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising *	41	0
	Rash*	29	5
	Pruritus	14	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain*	40	3
	Arthralgia	24	2
	Muscle spasms	19	3
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronchitis	11	0
	Pneumonia*	11	10
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	16	2
	Hyperuricemia	16	0
	Hypoalbuminemia	14	0
	Hypokalemia	13	0
Vascular disorders	Hemorrhage*	30	2†
	Hypertension*	14	5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	22	2
	Dyspnea	21	2
Nervous system disorders	Dizziness	19	0
	Headache	13	0
Psychiatric disorders	Anxiety	16	2

The body system and individual ADR preferred terms are sorted in descending frequency order.

* Includes multiple ADR terms.

† Includes one event with a fatal outcome.

Table 21: Treatment-Emergent Hematologic Laboratory Abnormalities in Patients with MZL in Study 1121 (N=63)

	Percent of Patients (N=63)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets decreased	49	6
Hemoglobin decreased	43	13
Neutrophils decreased	22	13

Treatment-emergent Grade 4 thrombocytopenia (3%) and neutropenia (6%) occurred in patients.

Chronic Graft versus Host Disease

Study 1129

The data described below reflect exposure to IMBRUVICA in an open-label clinical trial (Study 1129) that included 42 patients with cGVHD after failure of first line corticosteroid therapy and required additional therapy *[see Clinical Trials (14.5)]*.

The most common adverse reactions in Study 1129 (≥ 20%) were fatigue, bruising, diarrhea, thrombocytopenia, stomatitis, muscle spasms, nausea, hemorrhage, anemia, and pneumonia. Atrial fibrillation occurred in one patient (2%) which was Grade 3.

Twenty-four percent of patients receiving IMBRUVICA in Study 1129 discontinued treatment due to adverse reactions. The most common adverse reactions leading to discontinuation were fatigue and pneumonia. Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 26% of patients.

Adverse reactions and laboratory abnormalities described below in Table 22 and Table 23 reflect exposure to IMBRUVICA with a median duration of 4.4 months in Study 1129.

Table 22: Non-Hematologic Adverse Reactions in ≥ 10% of Adult Patients with cGVHD in Study 1129 (N=42)

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
General disorders and administration site conditions	Fatigue	57	12
	Pyrexia	17	5
	Edema peripheral	12	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising*	40	0
	Rash*	12	0
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	36	10
	Stomatitis*	29	2
	Nausea	26	0
	Constipation	12	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	29	2
	Musculoskeletal pain*	14	5
Vascular disorders	Hemorrhage*	26	0

Body System	Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Infections and infestations	Pneumonia*	21	14†
	Upper respiratory tract infection	19	0
	Sepsis*	10	10
Nervous system disorders	Headache	17	5
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	17	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	14	0
	Dyspnea	12	2
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalemia	12	7

The system organ class and individual ADR preferred terms are sorted in descending frequency order.
* Includes multiple ADR terms.
† Includes 2 events with a fatal outcome.

Table 23: Treatment-Emergent Hematologic Laboratory Abnormalities in Adult Patients with cGVHD in Study 1129 (N=42)

	Percent of Patients (N=42)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Platelets decreased	33	0
Neutrophils decreased	10	10
Hemoglobin decreased	24	2

Treatment-emergent Grade 4 neutropenia occurred in 2% of patients.

iMAGINE

The safety of IMBRUVICA was evaluated in the iMAGINE study, which included 47 pediatric and young adult patients 1 year to less than 22 years of age with cGVHD after failure of one or more lines of systemic therapy. Patients age 12 years and older were treated with IMBRUVICA 420 mg orally once daily, and patients age 1 year to less than 12 years were treated with IMBRUVICA 240 mg/m^2 orally once daily *[see Clinical Studies (14.5)]*. The median duration of exposure to IMBRUVICA was 7.1 months (range, 0.2 to 25.9 months).

Serious adverse reactions occurred in 64% of patients who received IMBRUVICA. Serious adverse reactions in more than two patients included pneumonia, pyrexia, sepsis, and stomatitis. Fatal adverse reactions occurred in two patients who received IMBRUVICA, including sepsis and adult respiratory distress syndrome (ARDS).

Permanent discontinuation of IMBRUVICA due to an adverse reaction occurred in 23% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation in at least two patients included hemorrhage. Dose reductions of IMBRUVICA due to an adverse reaction occurred in 19% of patients. Adverse reactions which required dose reduction in at least two patients included stomatitis.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were anemia, musculoskeletal pain, pyrexia, diarrhea, pneumonia, abdominal pain, stomatitis, thrombocytopenia, and headache.

Table 24 summarizes the adverse reactions in iMAGINE.

Table 24: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with Previously Treated cGVHD Who Received IMBRUVICA in iMAGINE

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA (N=47)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	30	11
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain*	30	2
Osteonecrosis	11	9
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	28	2
Abdominal pain*	23	4
Stomatitis*	23	9
Vomiting	19	2
Nausea	19	4
Infections and infestations		
Pneumonia*	23	13
Skin infection*	17	4
Sepsis*	11	9†
Nervous system disorders		
Headache	21	2
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash*	19	2
Pruritus	13	0
Petechiae	13	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	19	2
Vascular disorders		
Hemorrhage*	17	0
Hypertension*	11	4
Blood and lymphatic system disorders		

Hypokalemia	15	6
Hypogammaglobulinemia*	11	0
Cardiac Disorders		
Sinus tachycardia	11	0
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	11	2

The system organ class and individual ADR preferred terms are sorted in descending frequency order.
* Includes multiple ADR terms.
† Includes 1 fatal outcome.

Table 25 summarizes the laboratory abnormalities in iMAGINE.

Table 25: Select Hematologic Laboratory Abnormalities (≥10%) That Worsened from Baseline in Patients with Previously Treated cGVHD Who Received IMBRUVICA in iMAGINE

	IMBRUVICA (N=47)	
	All Grades (%)	**Grade 3 or 4 (%)**
Hemoglobin decreased	49	13
Platelets decreased	21	4
Neutrophils decreased	13	6

Treatment-emergent Grade 4 neutropenia occurred in 3% of patients.

Additional Important Adverse Reactions

Cardiovascular Events

Data on cardiovascular events are based on randomized controlled trials with IMBRUVICA (n=2,115; median treatment duration of 19.1 months for 1,157 patients treated with IMBRUVICA and 5.3 months for 958 patients in the control arm). The incidence of ventricular tachyarrhythmias (ventricular extrasystoles, ventricular arrhythmias, ventricular fibrillation, ventricular flutter, and ventricular tachycardia) of any grade was 1.0% versus 0.4% and of Grade 3 or greater was 0.3% versus 0% in patients treated with IMBRUVICA compared to patients in the control arm. The incidence of atrial fibrillation and atrial flutter of any grade was 8.4% versus 1.6% and for Grade 3 or greater was 4.0% versus 0.5% in patients treated with IMBRUVICA compared to patients in the control arm. In addition, the incidence of cardiac failure of any grade was 1.7% versus 0.5% and for Grade 3 or greater was 1.2% versus 0.3% in patients treated with IMBRUVICA compared to patients in the control arm.

The incidence of ischemic cerebrovascular events (cerebrovascular accidents, ischemic stroke, cerebral ischemia, and transient ischemic attack) of any grade was 1% versus 0.4% and Grade 3 or greater was 0.5% versus 0.2% in patients treated with IMBRUVICA compared to patients in the control arm, respectively.

Diarrhea

In randomized controlled trials (n=2,115; median treatment duration of 19.1 months for 1,157 patients treated with IMBRUVICA and 5.3 months for 958 patients in the control arm), diarrhea of any grade occurred at a rate of 43% of patients treated with IMBRUVICA compared to 19% of patients in the control arm. Grade 3 diarrhea occurred in 3% versus 1% of IMBRUVICA-treated patients compared to the control arm, respectively. Less than 1% (0.3%) of subjects discontinued IMBRUVICA due to diarrhea compared with 0% in the control arm.

Based on data from 1,605 of these patients, the median time to first onset was 21 days (range, 0 to 708) versus 46 days (range, 0 to 492) for any grade diarrhea and 117 days (range, 3 to 414) versus 194 days (range, 11 to 325) for Grade 3 diarrhea in IMBRUVICA-treated patients compared to the control arm, respectively. Of the patients who reported diarrhea, 85% versus 89% had complete resolution, and 15% versus 11% had not reported resolution at time of analysis in IMBRUVICA-treated patients compared to the control arm, respectively. The median time from onset to resolution in IMBRUVICA-treated subjects was 7 days (range, 1 to 655) versus 4 days (range, 1 to 367) for any grade diarrhea and 7 days (range, 1 to 78) versus 19 days (range, 1 to 56) for Grade 3 diarrhea in IMBRUVICA-treated subjects compared to the control arm, respectively.

Visual Disturbance

In randomized controlled trials (n=2,115; median treatment duration of 19.1 months for 1,157 patients treated with IMBRUVICA and 5.3 months for 958 patients in the control arm), blurred vision and decreased visual acuity of any grade occurred in 11% of patients treated with IMBRUVICA (9% Grade 1, 2% Grade 2, no Grade 3 or higher) compared to 6% in the control arm (5% Grade 1 and <1% Grade 2 and 3).

Based on data from 1,605 of these patients, the median time to first onset was 91 days (range, 0 to 617) versus 100 days (range, 2 to 477) in IMBRUVICA-treated patients compared to the control arm, respectively. Of the patients who reported visual disturbances, 60% versus 71% had complete resolution and 40% versus 29% had not reported resolution at the time of analysis in IMBRUVICA-treated patients compared to the control arm, respectively. The median time from onset to resolution was 37 days (range, 1 to 457) versus 26 days (range, 1 to 721) in IMBRUVICA-treated subjects compared to the control arm, respectively.

Long-Term Safety

The safety data from long-term treatment with IMBRUVICA over 5 years of 1,284 patients (treatment-naïve CLL/SLL n=162, relapsed/refractory CLL/SLL n=646, relapsed/refractory MCL n=370, and WM n=106) were analyzed. The median treatment duration was 51 months (range, 0.2 to 98 months) for CLL/SLL, 11 months (range, 0 to 87 months) for MCL, and 47 months (range, 0.3 to 61 months) for WM. The cumulative rate of hypertension increased over time. The prevalence for Grade 3 or greater hypertension was 4% (year 0-1), 7% (year 1-2),

9% (year 2-3), 9% (year 3-4), and 9% (year 4-5); the overall incidence for the 5-year period was 11%.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval 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 including acute and/or fatal events, hepatic cirrhosis
- Respiratory disorders: interstitial lung disease
- Metabolic and nutrition disorders: tumor lysis syndrome
- Immune system disorders: anaphylactic shock, angioedema, urticaria
- Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson Syndrome (SJS), onychoclasis, panniculitis, neutrophilic dermatoses
- Infections: hepatitis B reactivation
- Nervous system disorders: peripheral neuropathy

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of CYP3A Inhibitors on Ibrutinib

The coadministration of IMBRUVICA with a strong or moderate CYP3A inhibitor may increase ibrutinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Increased ibrutinib concentrations may increase the risk of drug-related toxicity.

Dose modifications of IMBRUVICA are recommended when used concomitantly with posaconazole, voriconazole and moderate CYP3A inhibitors *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Avoid concomitant use of other strong CYP3A inhibitors. Interrupt IMBRUVICA if these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Avoid grapefruit and Seville oranges during IMBRUVICA treatment, as these contain strong or moderate inhibitors of CYP3A.

7.2 Effect of CYP3A Inducers on Ibrutinib

The coadministration of IMBRUVICA with strong CYP3A inducers may decrease ibrutinib concentrations. Avoid coadministration with strong CYP3A inducers *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

IMBRUVICA can cause fetal harm based on findings from animal studies. There are no available data on IMBRUVICA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. 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 structural abnormalities *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. 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.

Data

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 or MZL 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 child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMBRUVICA and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

IMBRUVICA can cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 1 month following the last dose.

8.4 Pediatric Use

Chronic GVHD

The safety and effectiveness of IMBRUVICA have been established for treatment of cGVHD after failure of one or more lines of systemic therapy in pediatric patients 1 year of age and older.

Use of IMBRUVICA for this indication is supported by evidence from iMAGINE, a study which included pediatric patients age 1 year and older with previously treated cGVHD, including patients in the following age groups: one patient 1 year to less than 2 years of age, 20 patients 2 years to less than 12 years of age, and 19 patients 12 years to less than 17 years of age. Additional supportive efficacy data was provided from Study 1129 in adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.5)]*.

The recommended dosage of IMBRUVICA in patients age 12 years and older is the same as that in adults, and the recommended dosage in patients age 1 year to less than 12 years old is based on body-surface area (BSA) *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

The safety and effectiveness of IMBRUVICA have not been established for this indication in pediatric patients less than 1 year of age.

Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma

The safety and effectiveness of IMBRUVICA in combination with chemoimmunotherapy were assessed but have not been established based on an open-label, randomized study (NCT02703272) in 35 patients, which included 26 pediatric patients age 5 to less than 17 years, with previously treated mature B-cell non-Hodgkin lymphoma. The study was stopped for futility. In the randomized population, major hemorrhage and discontinuation of chemoimmunotherapy due to adverse reactions occurred more frequently in the ibrutinib plus chemoimmunotherapy arm compared to the chemoimmunotherapy alone arm.

MCL, CLL/SLL, CLL/SLL with 17p deletion, WM, MZL

The safety and effectiveness of IMBRUVICA in pediatric patients have not been established in MCL, CLL/SLL, CLL/SLL with 17p deletion, WM, or MZL.

8.5 Geriatric Use

Of the 1,124 patients in clinical studies of IMBRUVICA for MCL, CLL/SLL, CLL/SLL with 17p deletion, WM, MZL, and cGVHD, 64% were ≥ 65 years of age, while 23% were ≥75 years of age *[see Clinical Studies (14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5)]*. No overall differences in effectiveness were observed between younger and older patients. Anemia (all grades), pneumonia (Grade 3 or higher), thrombocytopenia, hypertension, and atrial fibrillation occurred more frequently among older patients treated with IMBRUVICA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

8.6 Hepatic Impairment

Adult Patients with B-cell Malignancies

Avoid use of IMBRUVICA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). The safety of IMBRUVICA has not been evaluated in patients with mild to severe hepatic impairment by Child-Pugh criteria.

Reduce the recommended dose when administering IMBRUVICA to patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). Monitor patients more frequently for adverse reactions of IMBRUVICA *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Patients with cGVHD

Avoid use of IMBRUVICA in patients with total bilirubin level > 3 x ULN (unless of non-hepatic origin or due to Gilbert's syndrome). Reduce recommended dose when administering IMBRUVICA to patients with total bilirubin level > 1.5 to 3 x ULN (unless of non-hepatic origin or due to Gilbert's syndrome) *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

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.

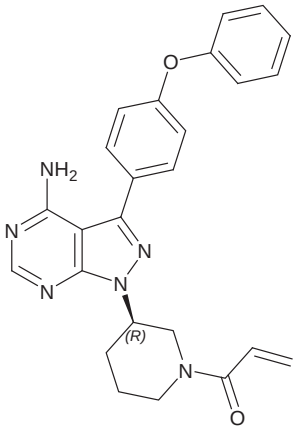
10 OVERDOSAGE

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 kinase inhibitor. It is a white to off-white solid with the empirical formula $C_{25}H_{24}N_6O_2$ 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-

[(3R)-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) is available as immediate-release oral capsules, immediate-release oral tablets, and immediate-release oral suspension.

IMBRUVICA (ibrutinib) capsules for oral use are available in the following dosage strengths: 70 mg and 140 mg. Each capsule contains ibrutinib (active ingredient) and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate. The capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide (70 mg capsule only), and black ink.

IMBRUVICA (ibrutinib) tablets for oral use are available in the following dosage strengths: 140 mg, 280 mg, 420 mg, and 560 mg. Each tablet contains ibrutinib (active ingredient) and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and sodium lauryl sulfate. The film coating for each tablet contains ferrosoferric oxide (140 mg, 280 mg, and 420 mg tablets), polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, red iron oxide (280 mg and 560 mg tablets), talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide (140 mg, 420 mg, and 560 mg tablets).

IMBRUVICA (ibrutinib) oral suspension contains 70 mg/mL ibrutinib (active ingredient) and the following inactive ingredients: benzyl alcohol, citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate, hypromellose, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, purified water and sucralose.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ibrutinib is a small-molecule inhibitor of Bruton’s tyrosine kinase (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 adult patients with cGVHD, 93% occupancy of the BTK active site in peripheral blood mononuclear cells was observed at the ibrutinib recommended dose. The mean BTK occupancy in pediatric patients ranged from 95.1% to 99.6%.

In vitro Platelet Aggregation

Ibrutinib demonstrated inhibition of collagen-induced platelet aggregation, with IC50 values at 4.6 μM (2026 ng/mL), 0.8 μM (352 ng/mL), and 3 μM (1321 ng/mL) in blood samples from healthy donors, donors taking warfarin, and donors with severe renal dysfunction, respectively. Ibrutinib did not show meaningful inhibition of platelet aggregation for ADP, arachidonic acid, ristocetin, and TRAP-6.

Cardiac Electrophysiology

At a single dose 3 times the maximum recommended dose (1680 mg), IMBRUVICA did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Ibrutinib exposure increases with doses up to 840 mg (1.5 times the maximum approved recommended dosage) in patients with B-cell malignancies. The mean steady-state AUC (% coefficient of variation) observed in patients at 560 mg with MCL is 865 (69%) ng·h/mL and with MZL is 978 (82%) ng·h/mL, and in patients at 420 mg with CLL/SLL is 708 (71%) ng·h/mL, with WM is 707 (72%) ng·h/mL, and in adult patients with previously treated cGVHD is 1159 (50%) ng·h/mL. Steady-state concentrations of ibrutinib without CYP3A inhibitors were achieved with an accumulation ratio of 1 to 1.6 after 1 week of multiple daily doses of 420 mg or 560 mg.

Absorption

Absolute bioavailability of ibrutinib in fasted condition was 2.9% (90% CI: 2.1, 3.9) in healthy subjects. Ibrutinib is absorbed after oral administration with a median T_{max} of 1 hour to 2 hours.

Effect of Food

The administration of IMBRUVICA with a high-fat and high-calorie meal (800 calories to 1,000 calories with approximately 50% of total caloric content of the meal from fat) increased ibrutinib C_{max} by 2- to 4-fold and AUC by approximately 2-fold, compared with administration of ibrutinib after overnight fasting.

In vitro studies suggest that ibrutinib is not a substrate of p-glycoprotein (P-gp) or breast cancer resistance protein (BCRP).

Distribution

Reversible binding of ibrutinib to human plasma protein *in vitro* was 97.3% with no concentration dependence in the range of 50 ng/mL 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 10,000 L.

Elimination

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

Metabolism

Metabolism is the main route of elimination for ibrutinib. It is metabolized to several metabolites primarily by cytochrome P450 (CYP) 3A 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.

Excretion

Ibrutinib, mainly in the form of metabolites, is eliminated primarily via feces. After a single oral administration of radiolabeled ibrutinib, 90% of radioactivity was excreted within 168 hours, with 80% excreted in the feces and less than 10% eliminated in urine. Unchanged ibrutinib accounted for 1% of the radiolabeled excreted dose in feces and none in urine, with the remainder of the excreted dose being metabolites.

Specific Populations

Age and Sex

Age and sex have no clinically meaningful effect on ibrutinib pharmacokinetics.

Patients with Renal Impairment

Mild and moderate renal impairment (creatinine clearance [CLcr] > 25 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault equation) had no influence on the exposure of ibrutinib. No data is available in patients with severe renal impairment (CLcr < 25 mL/min) or in patients on dialysis.

Patients with Hepatic Impairment

The AUC of ibrutinib increased 2.7-fold in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), 8.2-fold in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and 9.8-fold in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) relative to subjects with normal liver function. The C_{max} of ibrutinib increased 5.2-fold in mild hepatic impairment,

8.8-fold in moderate hepatic impairment and 7-fold in severe hepatic impairment relative to subjects with normal liver function *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Pediatric Patients

In pediatric patients with cGVHD treated with ibrutinib at 240 mg/m^2 once daily (patients age ≥1 to <12 years) or 420 mg once daily (patients age ≥12 years), the geometric mean (%CV) steady state AUC and C_{max} in patients age ≥1 to <12 years is 467 (102%) ng·h/mL and 65.7 (96%) ng/mL, respectively, and in patients age ≥12 to <17 years is 966 (78%) ng·h/mL and 149 (79%) ng/mL, respectively.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of CYP3A Inhibitors on Ibrutinib: The coadministration of multiple doses of ketoconazole (strong CYP3A inhibitor) increased the C_{max} of ibrutinib by 29-fold and AUC by 24-fold. The coadministration of multiple doses of voriconazole (strong CYP3A inhibitor) increased steady state C_{max} of ibrutinib by 6.7-fold and AUC by 5.7-fold. Simulations under fed conditions suggest that posaconazole (strong CYP3A inhibitor) may increase the AUC of ibrutinib 3-fold to 10-fold.

The coadministration of multiple doses of erythromycin (moderate CYP3A inhibitor) increased steady state C_{max} of ibrutinib by 3.4-fold and AUC by 3-fold.

Effect of CYP3A Inducers on Ibrutinib: The coadministration of rifampin (strong CYP3A inducer) decreased the C_{max} of ibrutinib by more than 13-fold and AUC by more than 10-fold. Simulations suggest that efavirenz (moderate CYP3A inducer) may decrease the AUC of ibrutinib by 3-fold.

In Vitro Studies

Effect of Ibrutinib on CYP Substrates: In vitro studies suggest that ibrutinib and PCI-45227 are unlikely to inhibit CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 or 3A at clinical doses. Both ibrutinib and PCI-45227 are unlikely to induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A at clinical doses.

Effect of Ibrutinib on Substrates of Transporters: In vitro studies suggest that ibrutinib may inhibit BCRP and P-gp transport at clinical doses. The coadministration of oral P-gp or BCRP substrates (e.g., digoxin, methotrexate) with IMBRUVICA may increase their concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Ibrutinib was not carcinogenic in a 6-month rasH2 mouse study at oral doses up to 2000 mg/kg/day resulting in exposures approximately 23 (males) to 37 (females) times higher than the exposure in humans at a dose of 560 mg daily *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

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 Study 1104 (NCT01236391), an open-label, multi-center, single-arm trial of 111 previously treated patients. 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).

The median age was 68 years (range, 40 to 84 years), 77% were male, and 92% were White. 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 transplantation. At baseline, 39% of subjects had at least one tumor ≥ 5 cm, 49% had bone marrow involvement, and 54% had extranodal involvement at screening.

Responses to IMBRUVICA are shown in Table 26.

Table 26: Overall Response Rate (ORR) and Duration of Response (DOR) Based on Investigator Assessment in Patients with MCL in Study 1104

	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, NE)

CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; NE = not evaluable.

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 five randomized, controlled trials.

Study 1102

Study 1102 (NCT01105247), an open-label, multi-center trial, was conducted in 48 previously treated CLL patients. 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 median age was 67 years (range, 37 to 82 years), 71% were male, and 94% were White. 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.

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.

RESONATE

The RESONATE study, a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of IMBRUVICA versus ofatumumab (NCT01578707), 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 White. 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 RESONATE are shown in Table 27 and the Kaplan-Meier curves for PFS, assessed by an IRC according to IWCLL criteria, and OS are shown in Figure 1 and Figure 2, respectively.

Reference ID: 5035123

Table 27: Efficacy Results in Patients with CLL/SLL in RESONATE

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	NE	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 evaluable for either arm.
[b] IRC evaluated. All partial responses achieved; none of the patients achieved a complete response.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NE = not evaluable.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of Progression Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL/SLL in RESONATE

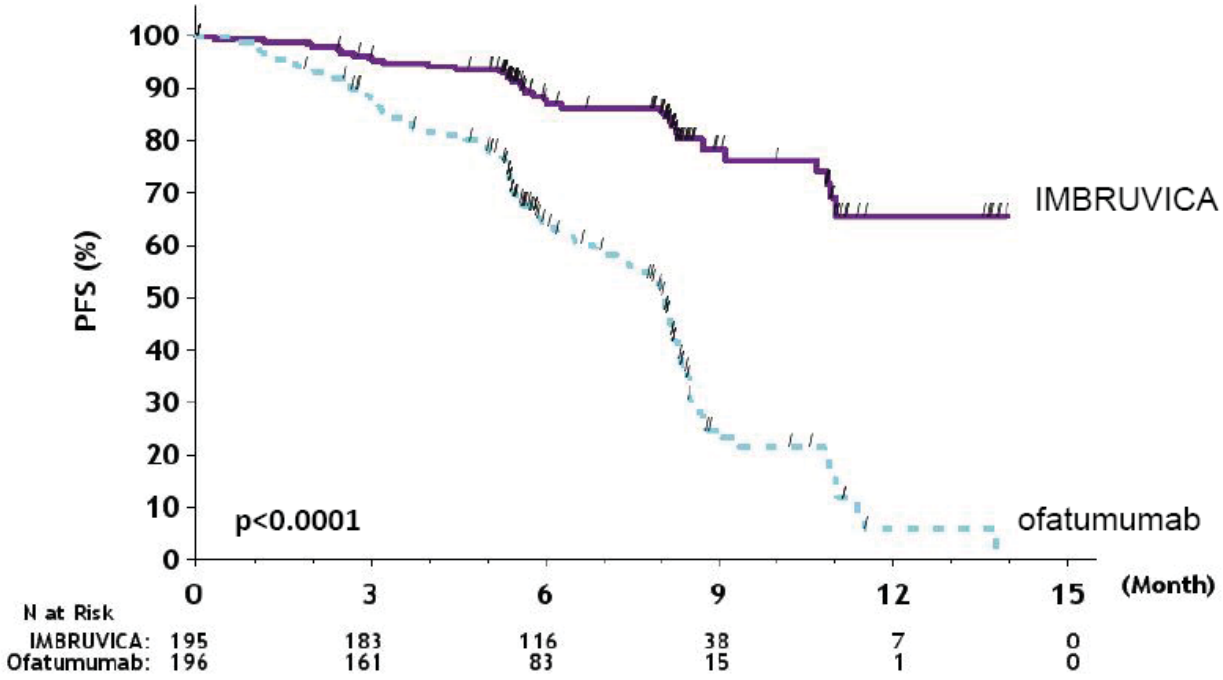
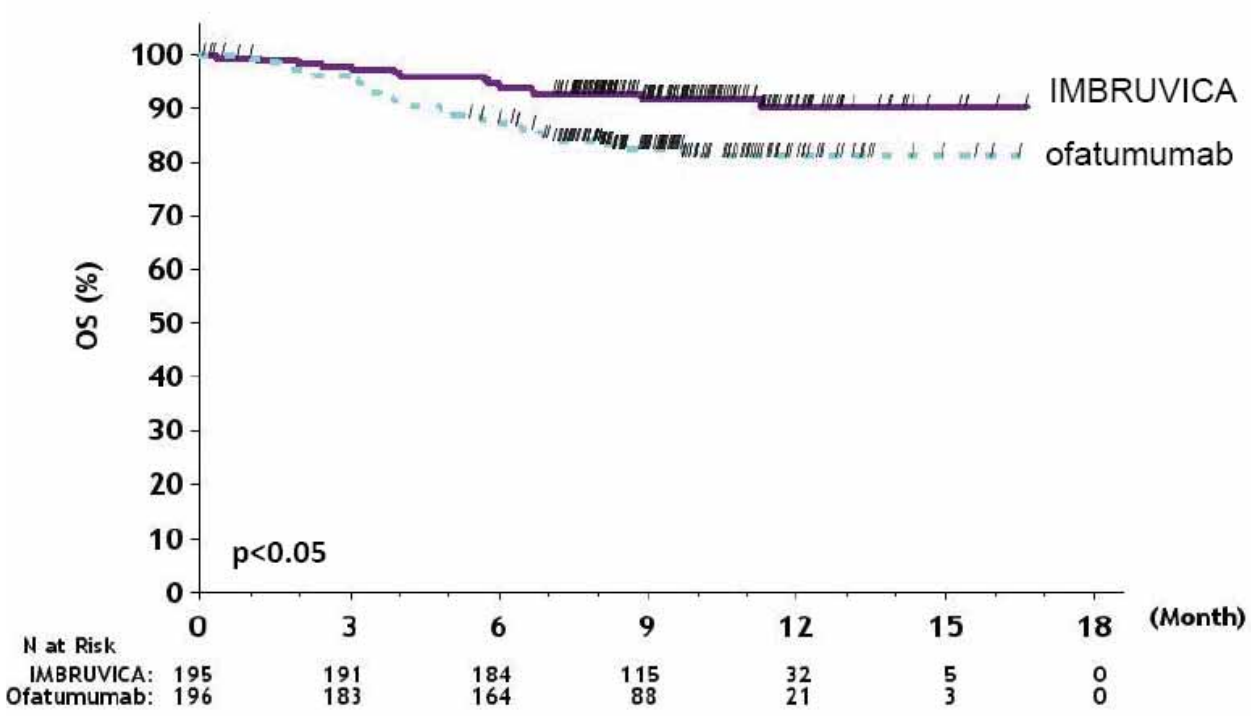


Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population) in Patients with CLL/SLL in RESONATE



63-Month Follow-Up

With an overall follow-up of 63 months, the median investigator-assessed PFS per IWCLL criteria was 44.1 months [95% CI (38.5, 56.9)] in the IMBRUVICA arm and 8.1 months [95% CI (7.8, 8.3)] in the ofatumumab arm. Overall response rate as assessed by investigators was 87.2% in the IMBRUVICA arm versus 22.4% in the ofatumumab arm.

CLL/SLL with 17p deletion (del 17p CLL/SLL) in RESONATE

RESONATE 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 White. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. PFS and ORR were assessed by an IRC. Efficacy results for del 17p CLL/SLL are shown in Table 28.

Table 28: Efficacy Results in Patients with del 17p CLL/SLL in RESONATE

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	NE	5.8 (5.3, 7.9)
HR (95% CI)	0.25 (0.14, 0.45)	

Endpoint	IMBRUVICA N=63	Ofatumumab N=64
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; NE = not evaluable.

63-Month Follow-Up

With an overall follow-up of 63 months, the median investigator-assessed PFS in patients with del 17p per IWCLL criteria was 40.6 months [95% CI (25.4, 44.6)] in the IMBRUVICA arm and 6.2 months [95% CI (4.6, 8.1)] in the ofatumumab arm. Overall response rate as assessed by investigators in patients with del 17p was 88.9% in the IMBRUVICA arm versus 18.8% in the ofatumumab arm.

RESONATE-2

The RESONATE-2 study, a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of IMBRUVICA versus chlorambucil (NCT01722487), 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 White. 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 RESONATE-2 are shown in Table 29 and the Kaplan-Meier curve for PFS, assessed by an IRC according to IWCLL criteria is shown in Figure 3.

Table 29: Efficacy Results in Patients with CLL/SLL in RESONATE-2

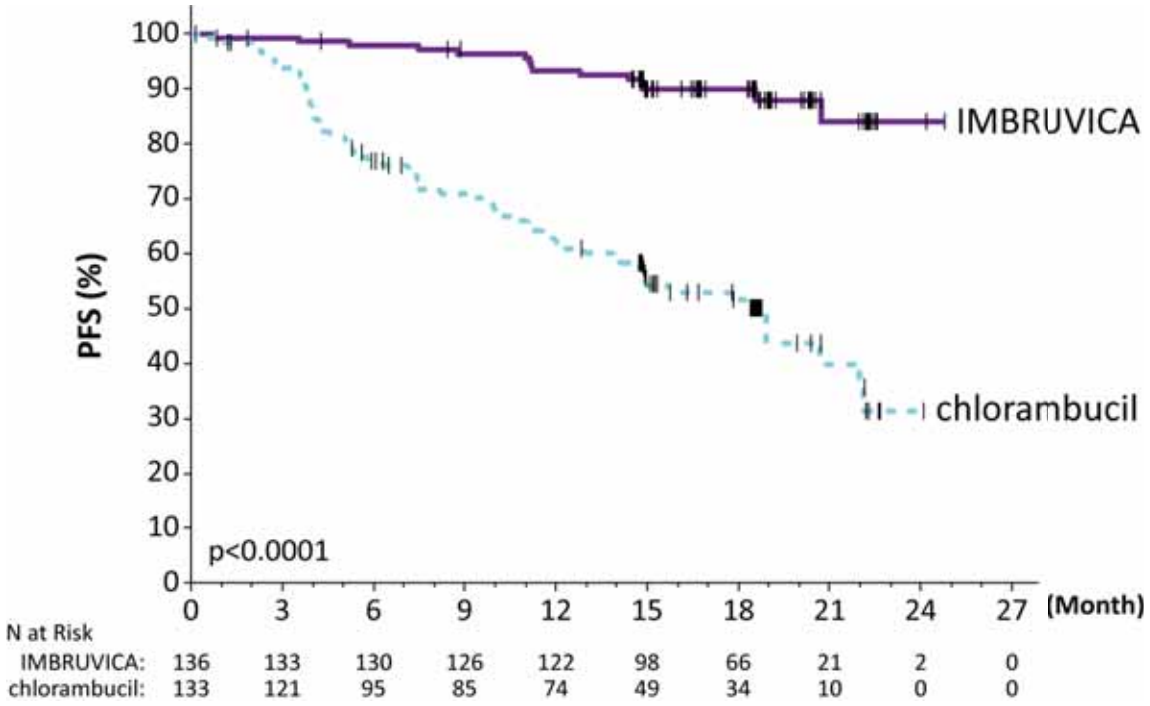
Endpoint	IMBRUVICA N=136	Chlorambucil N=133
Progression Free Survival[a]		

Endpoint	IMBRUVICA N=136	Chlorambucil N=133
Number of events (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Disease progression	12	57
Death events	3	7
Median (95% CI), months	NE	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; NE = not evaluable.

Figure 3: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL/SLL in RESONATE-2



55-Month Follow-Up

With an overall follow-up of 55 months, the median PFS was not reached in the IMBRUVICA arm.

HELIOS

The HELIOS study, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of IMBRUVICA in combination with bendamustine and rituximab (BR) (NCT01611090), 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, and all patients had a CLCr ≥ 40 mL/min at baseline. 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 White. 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 ≥ 5 cm and 26% presented with del11q.

Efficacy results for HELIOS are shown in Table 30 and the Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 4.

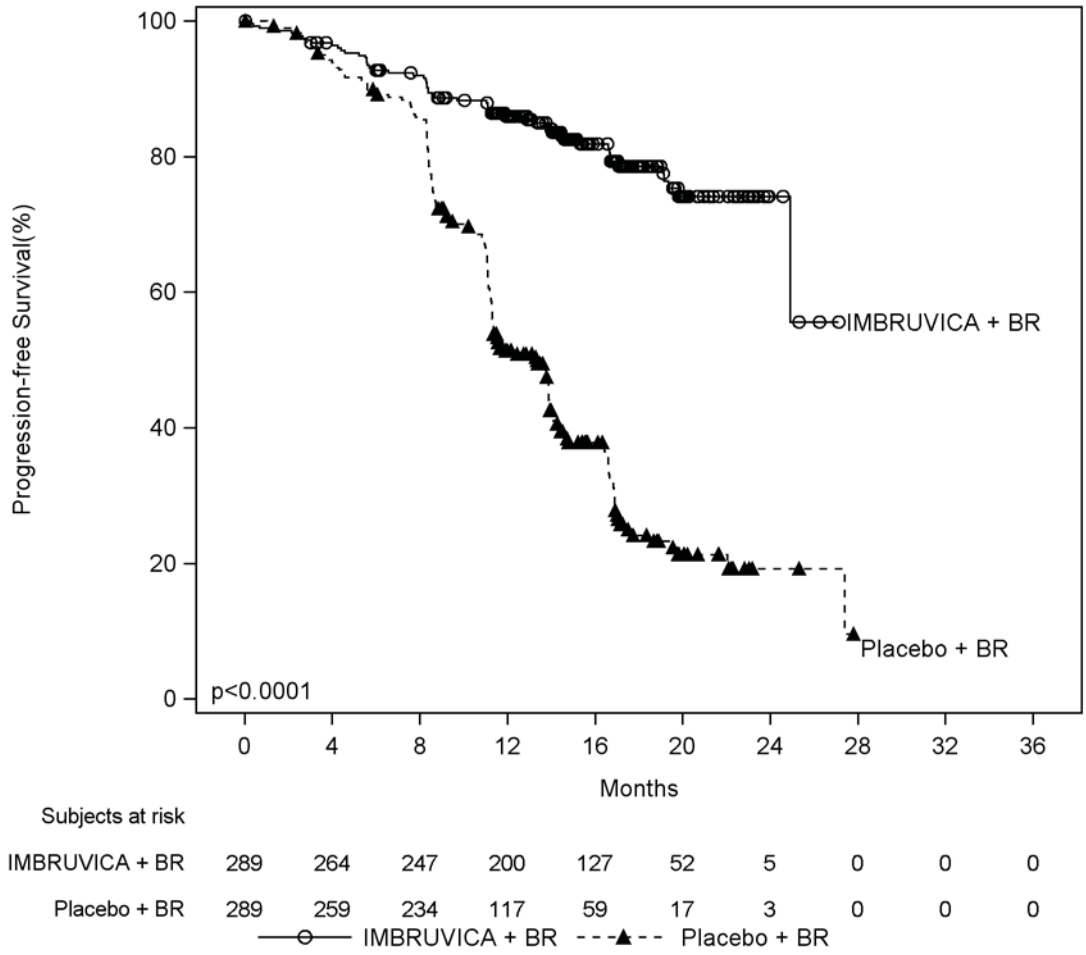
Table 30: Efficacy Results in Patients with CLL/SLL in HELIOS

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	NE	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; NE = not evaluable.

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL/SLL in HELIOS



iLLUMINATE

The iLLUMINATE study, a randomized, multi-center, phase 3 study of IMBRUVICA in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab (NCT02264574), was conducted in patients with treatment naïve CLL or SLL. Patients were 65 years of age or older or < 65 years of age with coexisting medical conditions, reduced renal function as measured by creatinine clearance < 70 mL/min, or presence of del 17p/TP53 mutation. Patients (n = 229) were randomized 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity or chlorambucil at a dose of 0.5 mg/kg on Days 1 and 15 of each 28-day cycle for 6 cycles. In both arms, patients received 1,000 mg of obinutuzumab on Days 1, 8, and 15 of the first cycle, followed by treatment on the first day of 5 subsequent cycles (total of 6 cycles, 28 days each). The first dose of obinutuzumab was divided between Day 1 (100 mg) and Day 2 (900 mg).

The median age was 71 years (range, 40 to 87 years), 64% were male, and 96% were White. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (48%) or 1-2 (52%). The trial enrolled 214 patients with CLL and 15 patients with SLL. At baseline, 65% of patients presented with CLL/SLL with high risk factors (del 17p/TP53 mutation [18%], del 11q [15%], or unmutated

immunoglobulin heavy-chain variable region (unmutated IGHV) [54%]). The most common reasons for initiating CLL therapy included: lymphadenopathy (38%), night sweats (34%), progressive marrow failure (31%), fatigue (29%), splenomegaly (25%), and progressive lymphocytosis (21%).

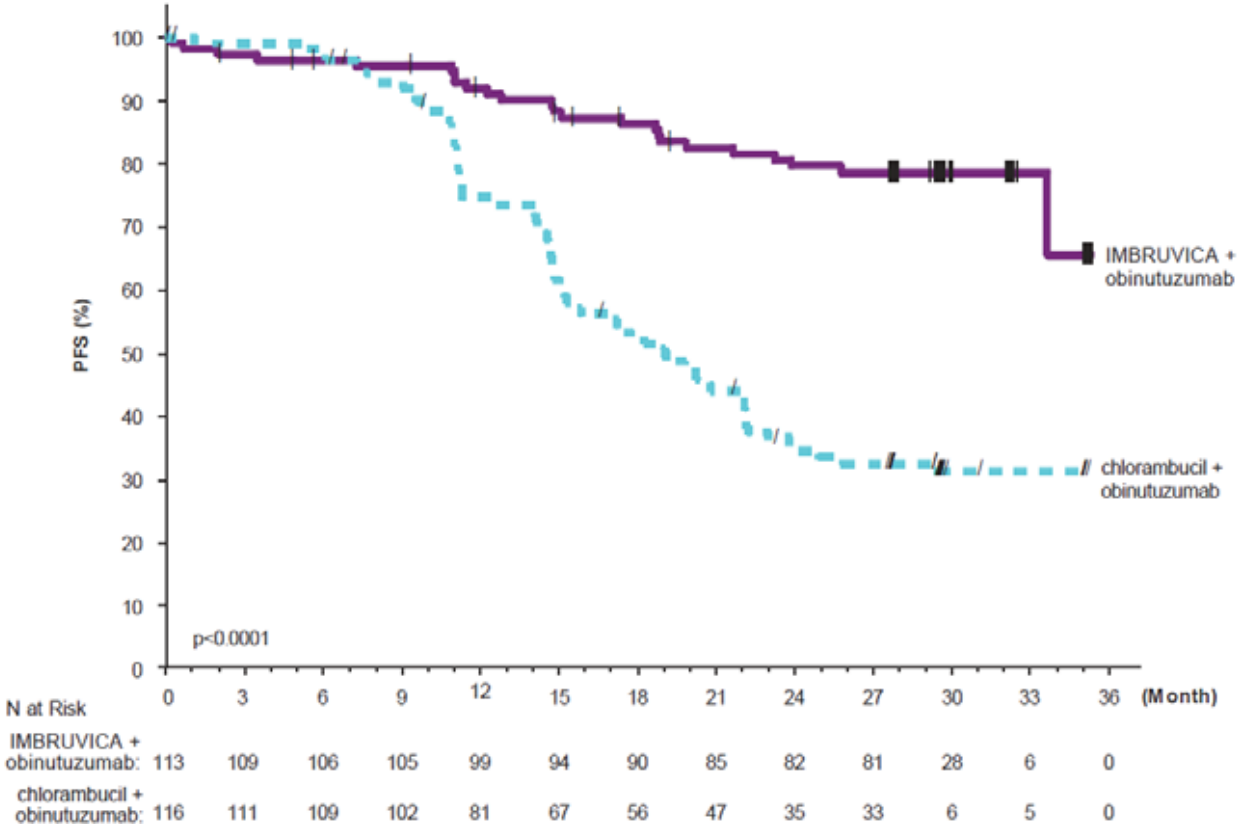
With a median follow-up time on study of 31 months, efficacy results for iLLUMINATE assessed by an IRC according to IWCLL criteria are shown in Table 31, and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 5.

Table 31: Efficacy Results in Patients with CLL/SLL in iLLUMINATE

Endpoint	IMBRUVICA + Obinutuzumab N=113	Chlorambucil + Obinutuzumab N=116
Progression Free Survival[a]		
Number of events (%)	24 (21)	74 (64)
Disease progression	11	64
Death events	13	10
Median (95% CI), months	NE	19.0 (15.1, 22.1)
HR (95% CI)	0.23 (0.15, 0.37)	
P-value[b]	<0.0001	
Overall Response Rate (%)[a]	88.5	73.3
CR[c] (%)	19.5	7.8
PR[d] (%)	69.0	65.5

[a] IRC-evaluated.
[b] P-value is from unstratified log-rank test.
[c] Includes 1 patient in the IMBRUVICA + obinutuzumab arm with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi)
[d] PR = nPR +PR.
HR = hazard ratio; NE = not evaluable.

Figure 5: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL/SLL in iLLUMINATE



In the high risk CLL/SLL population (del 17p/TP53 mutation, del 11q, or unmutated IGHV), the PFS HR was 0.15 [95% CI (0.09, 0.27)].

E1912

The E1912 study, a randomized, multi-center, phase 3 study of IMBRUVICA in combination with rituximab versus standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy (NCT02048813), was conducted in adult patients who were 70 years or younger with previously untreated CLL or SLL requiring systemic therapy. All patients had a CLcr > 40 mL/min at baseline. Patients with 17p deletion were excluded. Patients (n =529) were randomized 2:1 to receive either IMBRUVICA plus rituximab or FCR. IMBRUVICA was administered at 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity. Fludarabine was administered at a dose of 25 mg/m^2, and cyclophosphamide was administered at a dose of 250 mg/m^2, both on Days 1, 2, and 3 of Cycles 1-6. Rituximab was initiated in Cycle 2 for the IMBRUVICA plus rituximab arm and in Cycle 1 for the FCR arm and was administered at 50 mg/m^2 on Day 1 of the first cycle, 325 mg/m^2 on Day 2 of the first cycle, and 500 mg/m^2 on Day 1 of 5 subsequent cycles, for a total of 6 cycles. Each cycle was 28 days.

The median age was 58 years (range, 28 to 70 years), 67% were male, 90% were White and 98% had a ECOG performance status of 0-1. At baseline, 43% of patients were Rai stage 3 or 4 and

59% of patients presented with high risk factors (TP53 mutation [6%], del11q [22%], or unmutated IGHV [53%]).

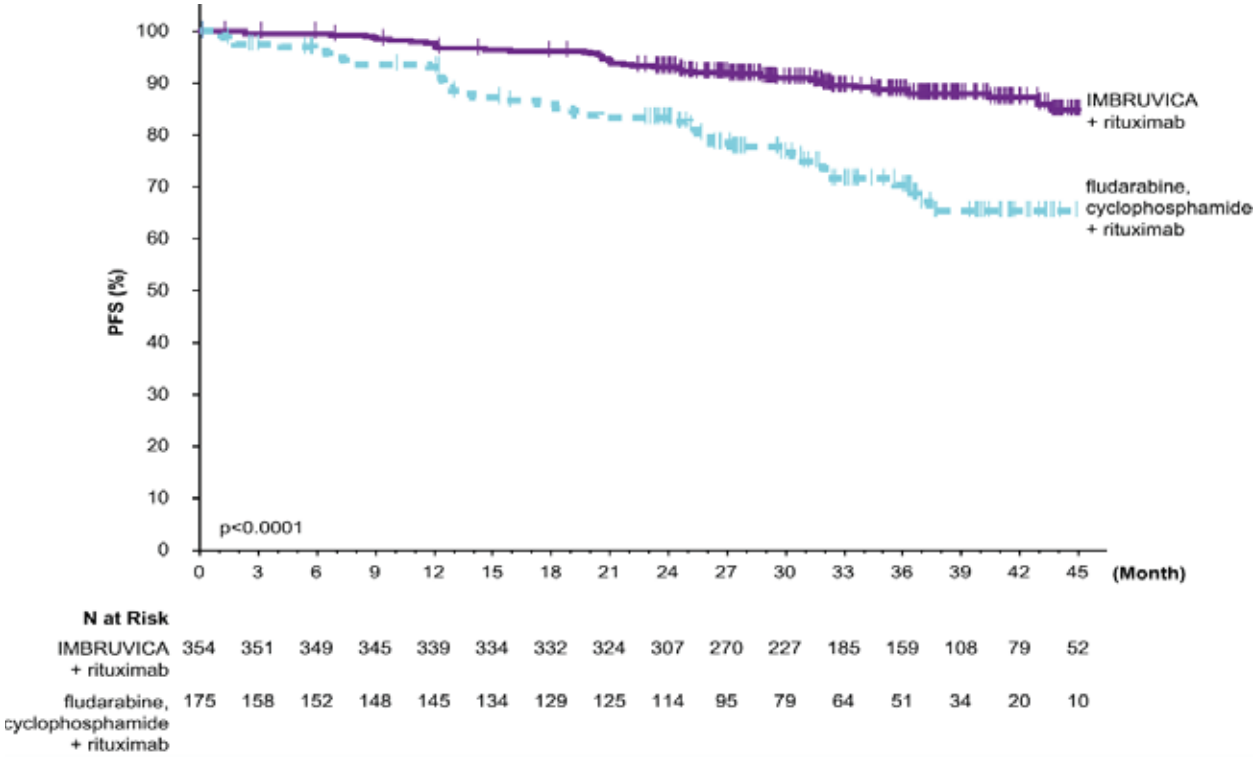
With a median follow-up time on study of 37 months, efficacy results for E1912 are shown in Table 32. The Kaplan-Meier curves for PFS, assessed according to IWCLL criteria is shown in Figure 6.

Table 32: Efficacy Results in Patients with CLL/SLL in E1912

Endpoint	IMBRUVICA + R N=354	FCR N=175
Progression Free Survival		
Number of events (%)	41 (12)	44 (25)
Disease progression	39	38
Death events	2	6
Median (95% CI), months	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
HR (95% CI)	0.34 (0.22, 0.52)	
P-value[a]	<0.0001	

[a] P-value is from unstratified log-rank test.
FCR = fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab; HR = hazard ratio; R = rituximab; NE = not evaluable.

Figure 6: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL/SLL in E1912



With a median follow-up time on study of 49 months, median overall survival was not reached with a total of 23 deaths: 11 (3%) in the IMBRUVICA plus rituximab and 12 (7%) in the FCR treatment arms.

Lymphocytosis

Upon initiation of single-agent 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 in combination, lymphocytosis was 7% with IMBRUVICA + BR versus 6% with placebo + BR and 7% with IMBRUVICA + obinutuzumab versus 1% with chlorambucil + obinutuzumab.

14.3 Waldenström's Macroglobulinemia

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with WM were demonstrated in two single-arm trials and one randomized, controlled trial.

Study 1118 and INNOVATE Monotherapy Arm

Study 1118 (NCT01614821), an open-label, multi-center, single-arm trial was conducted in 63 previously treated patients with WM. IMBRUVICA was administered orally at 420 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The responses were assessed by investigators and an IRC using criteria adopted from the International Workshop of Waldenström's Macroglobulinemia.

The median age was 63 years (range, 44 to 86 years), 76% were male, and 95% were White. 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).

Responses, defined as partial response or better, per IRC are shown in Table 33.

Table 33: Response Rate and Duration of Response (DOR) Based on IRC Assessment in Patients with WM in Study 1118

	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)	NE (2.8+, 18.8+)

CI = confidence interval; NE = not evaluable.

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

The INNOVATE monotherapy arm included 31 patients with previously treated WM who failed prior rituximab-containing therapy and received single-agent IMBRUVICA. The median age was 67 years (range, 47 to 90 years). Eighty-one percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1, and 19% had a baseline ECOG performance status of 2. The median number of prior treatments was 4 (range, 1 to 7 treatments). With an overall follow-up of 61 months, the response rate observed in the INNOVATE monotherapy arm per IRC assessment was 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). The median duration of response was 33 months (range, 2.4 to 60.2+ months).

INNOVATE

The INNOVATE study, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of IMBRUVICA or placebo in combination with rituximab (NCT02165397), was conducted in treatment naïve or previously treated patients with WM. Patients (n = 150) were randomized 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily or placebo in combination with rituximab until disease progression or unacceptable toxicity. Rituximab was administered weekly at a dose of 375 mg/m^2 for 4 consecutive weeks (weeks 1-4) followed by a second course of weekly rituximab for 4 consecutive weeks (weeks 17-20). The major efficacy outcome measure is progression-free survival (PFS) assessed by an IRC with additional efficacy measure of response rate.

The median age was 69 years (range, 36 to 89 years), 66% were male, and 79% were White. Ninety-three percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1, and 7% of patients had a baseline ECOG performance status of 2. Forty-five percent of patients were treatment naïve, and 55% of patients were previously treated. Among previously treated patients, the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 6 treatments). At baseline, the median serum IgM value was 3.2 g/dL (range, 0.6 to 8.3 g/dL), and MYD88 L265P mutations were present in 77% of patients, absent in 13% of patients, and 9% of patients were not evaluable for mutation status.

An exploratory analysis demonstrated a sustained hemoglobin improvement (defined as increase of ≥ 2 g/dL over baseline for at least 8 weeks without blood transfusions or growth factor support) in 65% of patients in the IMBRUVICA + R group and 39% of patients in the placebo + R group.

With an overall follow-up of 63 months, efficacy results as assessed by an IRC at the time of the final analysis for INNOVATE are shown in Table 34, and the Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 7.

Table 34: Efficacy Results in Patients with WM by IRC in INNOVATE (Final Analysis)

Endpoint	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
Progression Free Survival		
Number of events (%)	22 (29)	50 (67)

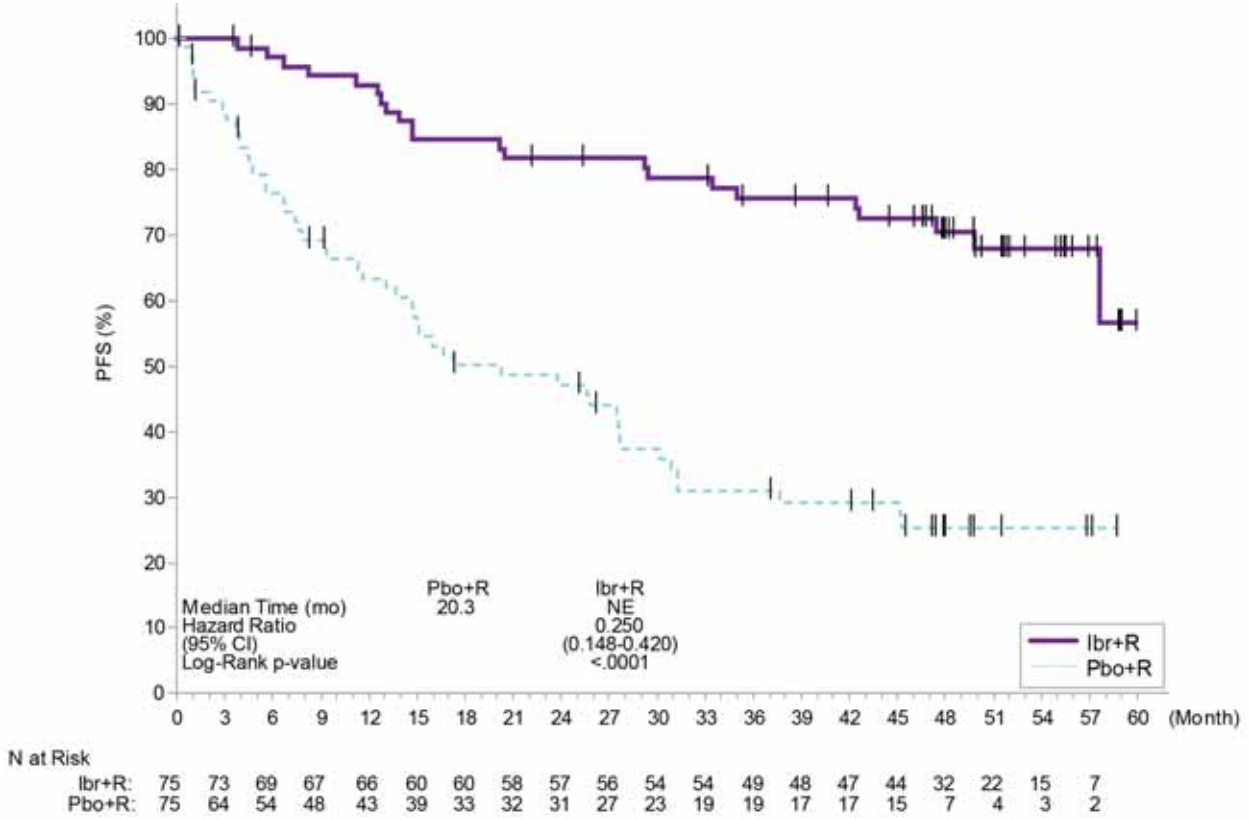
Endpoint	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
Median (95% CI), months	NE (57.7, NE)	20.3 (13.0, 27.6)
HR (95% CI)	0.25 (0.15, 0.42)	
P-value[a]	<0.0001	
Response Rate (CR+VGPR+PR)[b]	76%	31%
95% CI (%)	(65, 85)	(21, 42)
Complete Response (CR)	1%	1%
Very Good Partial Response (VGPR)	29%	4%
Partial Response (PR)	45%	25%
Median duration of response, months (range)	NE (1.9+, 58.9+)	NE (4.6+, 49.7+)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NE = not evaluable; R = rituximab.

[a] P-value is from the stratified log-rank test.

[b] P-value associated with response rate was <0.0001.

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with WM in INNOVATE



Median overall survival was not reached for either treatment arm. With an overall follow-up of 63 months, 9 (12%) patients on IMBRUVICA + R and 10 (13.3%) patients on placebo + R had

died. Forty-seven percent of patients randomized to the placebo + R arm crossed over to receive IMBRUVICA.

14.4 Marginal Zone Lymphoma

The safety and efficacy of IMBRUVICA in MZL were evaluated in Study 1121 (NCT01980628), an open-label, multi-center, single-arm trial of patients who received at least one prior therapy. IMBRUVICA was administered orally at 560 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The responses were assessed by investigators and an IRC using criteria adopted from the International Working Group criteria for malignant lymphoma.

The efficacy analysis included 63 patients with 3 sub-types of MZL: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT; N=32), nodal (N=17), and splenic (N=14). The median age was 66 years (range, 30 to 92 years), 59% were female, and 84% were White. Ninety two percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1 and 8% had ECOG performance status 2. The median time since diagnosis was 3.8 years, and the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 9 treatments).

Responses per IRC are shown in Table 35.

Table 35: Overall Response Rate (ORR) and Duration of Response (DOR) Based on IRC Assessment in Patients with MZL in Study 1121

	Total (N=63)
Response rate (CR + PR), (%)	46.0%
95% CI (%)	(33.4, 59.1)
Complete Response (CR), (%)	3.2
Partial Response (PR), (%)	42.9
Median duration of response, months (range)	NE (16.7, NE)

CI = confidence interval; NE = not evaluable.
Median follow-up time on study = 19.4 months.

The median time to response was 4.5 months (range, 2.3 to 16.4 months). Overall response rates were 46.9%, 41.2%, and 50.0% for the 3 MZL sub-types (MALT, nodal, splenic), respectively.

14.5 Chronic Graft versus Host Disease

Study 1129

The safety and efficacy of IMBRUVICA in cGVHD were evaluated in Study 1129 (NCT02195869), an open-label, multi-center, single-arm trial of 42 patients with cGVHD after failure of first line corticosteroid therapy and requiring additional therapy. IMBRUVICA was administered orally at 420 mg once daily. The responses were assessed by investigators using the 2005 National Institute of Health (NIH) Consensus Panel Response Criteria with two modifications to align with the updated 2014 NIH Consensus Panel Response Criteria.

The median age was 56 years (range, 19 to 74 years), 52% were male, and 93% were White. The most common underlying malignancies leading to transplantation were acute lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia, and CLL. The median time since cGVHD diagnosis was 14 months, the median number of prior cGVHD treatments was 2 (range, 1 to 3 treatments), and 60% of patients had a Karnofsky performance score of ≤ 80. The majority of patients (88 %) had at least 2 organs involved at baseline, with the most commonly involved organs being mouth (86%), skin (81%), and gastrointestinal tract (33%). The median daily corticosteroid dose (prednisone or prednisone equivalent) at baseline was 0.3 mg/kg/day, and 52% of patients were receiving ongoing immunosuppressants in addition to systemic corticosteroids at baseline. Prophylaxis for infections were managed per institutional guidelines with 79% of patients receiving combinations of sulfonamides and trimethoprim and 64% receiving triazole derivatives.

Efficacy results are shown in Table 36.

Table 36: Best Overall Response Rate (ORR) and Sustained Response Rate Based on Investigator Assessment[a] in Patients with cGVHD in Study 1129

	Total (N=42)
ORR	28 (67%)
95% CI	(51%, 80%)
Complete Response (CR)	9 (21%)
Partial Response (PR)	19 (45%)
Sustained response rate[b]	20 (48%)

CI = confidence interval.

[a] Investigator assessment based on the 2005 NIH Response Criteria with two modifications (added "not evaluable" for organs with non-cGVHD abnormalities, and organ score change from 0 to 1 was not considered disease progression.)

[b] Sustained response rate is defined as the proportion of patients who achieved a CR or PR that was sustained for at least 20 weeks.

The median time to response coinciding with the first scheduled response assessment was 12.3 weeks (range, 4.1 to 42.1 weeks). Responses were seen across all organs involved for cGVHD (skin, mouth, gastrointestinal tract, and liver).

ORR results were supported by exploratory analyses of patient-reported symptom bother which showed at least a 7-point decrease in Lee Symptom Scale overall summary score in 24% (10/42) of patients on at least 2 consecutive visits.

iMAGINE

The safety and efficacy of IMBRUVICA were evaluated in iMAGINE (NCT03790332), an open-label, multi-center, single-arm trial of IMBRUVICA for the treatment of pediatric and young adult patients age 1 year to less than 22 years with moderate or severe cGVHD as defined by NIH Consensus Criteria. The study included 47 patients who required additional therapy after failure of one or more prior lines of systemic therapy. All patients had platelets ≥ 30 x 10^9/L;

absolute neutrophil count ≥ 1.0 x 10^9/L; AST or ALT ≤ 3 x ULN; total bilirubin of ≤ 1.5 x ULN; and estimated creatinine clearance ≥ 30 mL/min. Patients were excluded if single organ genitourinary involvement was the only manifestation of cGVHD.

Patients age 12 years and older were treated with IMBRUVICA 420 mg orally once daily, and patients age 1 year to less than 12 years were treated with IMBRUVICA 240 mg/m^2 orally once daily. Concomitant treatment with supportive care therapies for cGVHD was permitted. Initiation of new systemic cGVHD therapy while on study was not permitted.

The median age was 13 years (range, 1 to 19 years). Of the 47 patients, 70% of patients were male, and 36% were White, 9% were Black or African American, 55% were other or unreported. The median time since cGVHD diagnosis was 16.1 months, the median number of prior cGVHD treatments was 2 (range, 1 to 12). The majority of patients (87%) had at least 2 organs involved at baseline, with lung involvement at baseline in 49% of patients; 26% of patients had a Karnofsky/Lansky performance score of <80. The median daily corticosteroid dose (prednisone or prednisone equivalent) at baseline was 0.47 mg/kg/day, and 61% (19 of 31) patients were receiving ongoing immunosuppressants in addition to systemic corticosteroids at baseline. Prophylaxis for infections was managed per institutional guidelines, with 72% of patients receiving combinations of sulfonamides and trimethoprim and 70% receiving systemic antifungal agents.

The efficacy of IMBRUVICA was established based on overall response rate (ORR) through Week 25, where overall response included complete response or partial response according to the 2014 National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Project Response Criteria. The efficacy results are shown in Table 37.

Table 37: Efficacy Results in Patients with Previously Treated cGVHD[a] in iMAGINE

	Total (N=47)
ORR by Week 25	28 (60%)
95% CI (%)	(44, 74)
Complete Response (CR)	2 (4%)
Partial Response (PR)	26 (55%)
Median Duration of Response, months (95% CI)[b]	5.3 (2.8, 8.8)

CI = confidence interval; ORR = overall response rate.

[a] Assessment based on 2014 NIH Consensus Development Project Response Criteria.

[b] Based on all responders in the study, calculated from first response to progression, death, or new systemic therapies for cGVHD.

The median time to first response was 0.9 month (range, 0.9 to 6.1 months). The median time from first response to death or new systemic therapies for cGVHD was 14.8 months (95% CI: 4.6, not evaluable).

ORR results were supported by exploratory analyses of patient-reported symptom bother which showed at least a 7-point decrease in Lee Symptom Scale overall summary score through Week 25 in 50% (13/26) of patients age 12 years and older.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Capsules

The 70 mg capsules are supplied as yellow opaque capsules, marked with “ibr 70 mg” in black ink, in white HDPE bottles with a child-resistant closure:

- 28 capsules per bottle: NDC 57962-070-28

The 140 mg capsules are supplied as white opaque capsules, marked with “ibr 140 mg” in black ink, 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). Brief exposure to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) permitted (see USP Controlled Room Temperature). Retain in original package until dispensing.

Tablets

The IMBRUVICA (ibrutinib) tablets are supplied in 4 strengths in the following packaging configurations:

- 140 mg tablets: Yellow green to green round tablets debossed with “ibr” on one side and “140” on the other side. Carton of one folded blister card containing two 14-count blister strips for a total of 28 tablets: NDC 57962-014-28
- 280 mg tablets: Purple oblong tablets debossed with “ibr” on one side and “280” on the other side. Carton of one folded blister card containing two 14-count blister strips for a total of 28 tablets: NDC 57962-280-28
- 420 mg tablets: Yellow green to green oblong tablets debossed with “ibr” on one side and “420” on the other side. Carton of one folded blister card containing two 14-count blister strips for a total of 28 tablets: NDC 57962-420-28
- 560 mg tablets: Yellow to orange oblong tablets debossed with “ibr” on one side and “560” on the other side. Carton of one folded blister card containing two 14-count blister strips for a total of 28 tablets: NDC 57962-560-28

Store tablets in original packaging at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Brief exposure to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) permitted (see USP Controlled Room Temperature).

Oral Suspension

The IMBRUVICA (ibrutinib) oral suspension is a white to off-white suspension supplied as 108 mL in a 150 mL amber glass bottle with a pre-inserted bottle adapter and a child-resistant closure. Each mL contains 70 mg of ibrutinib. The oral suspension bottle is provided in a carton with two 3 mL reusable oral dosing syringes: NDC 57962-007-12.

Store the oral suspension bottle at 2°C to 25°C (36°F to 77°F). Do not freeze. Dispense in original sealed container. Do not use if the carton seal is broken or missing.

Discard any unused IMBRUVICA oral suspension remaining 60 days after first opening the bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients and caregivers to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

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)]*.

Cardiac arrhythmias, cardiac failure, and sudden death:
Inform patients of the possibility of irregular heart rhythm, heart failure and sudden death. Counsel patients to report any signs of palpitations, lightheadedness, dizziness, fainting, shortness of breath, chest discomfort, or edema *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

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* (*5.4*)].

Second primary malignancies:
Inform patients that other malignancies have occurred in patients who have been treated with IMBRUVICA, including skin cancers and other carcinomas *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Tumor lysis syndrome:
Inform patients of the potential risk of tumor lysis syndrome and to 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 risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.8), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3), Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Lactation:

Advise women not to breastfeed during treatment with IMBRUVICA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Other Important Information:

Inform patients to take IMBRUVICA orally once daily according to their physician's instructions and that the oral dosage (capsules or tablets) should be swallowed whole with a glass of water without opening, breaking or chewing the capsules or cutting, crushing or chewing the tablets 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 doses to make up the missed dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

For IMBRUVICA oral suspension, instruct patients or caregivers to read and follow the Instructions for Use for proper preparation, administration, storage and disposal *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Distributed and Marketed by:
Pharmacyclics LLC
South San Francisco, CA 94080 USA
and
Marketed by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044 USA

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

© Pharmacyclics LLC 2022
© Janssen Biotech, Inc. 2022
20071936

PATIENT INFORMATION

IMBRUVICA (im-BRU-vih-kuh) (ibrutinib) capsules	**IMBRUVICA (im-BRU-vih-kuh)** (ibrutinib) tablets	**IMBRUVICA (im-BRU-vih-kuh)** (ibrutinib) oral suspension

What is IMBRUVICA?

IMBRUVICA is a prescription medicine used to treat:

- Adults with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior treatment.
- Adults with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL).
- Adults with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion.
- Adults with Waldenström's macroglobulinemia (WM).
- Adults with marginal zone lymphoma (MZL) who require a medicine by mouth or injection (systemic therapy) and have received a certain type of prior treatment.
- Adults and children 1 year of age and older with chronic graft versus host disease (cGVHD) after failure of 1 or more lines of systemic therapy.

It is not known if IMBRUVICA is safe and effective in children under 1 year of age.

Before taking 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. Tell your healthcare provider if you are pregnant or think you may be pregnant during treatment with IMBRUVICA.
  - **Females** who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose.
  - **Males** with female partners who are able to become pregnant should use effective birth control, such as condoms, during treatment with IMBRUVICA and for 1 month after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed during treatment with IMBRUVICA and for 1 week after the last dose.

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 at about the same time each day.

IMBRUVICA comes as capsules, tablets, and oral suspension.

- **If your healthcare provider prescribes IMBRUVICA capsules or tablets:**
  - Swallow IMBRUVICA capsules or tablets whole with a glass of water.
  - Do not open, break, or chew IMBRUVICA capsules.
  - Do not cut, crush, or chew IMBRUVICA tablets.
- **If your healthcare provider prescribes IMBRUVICA oral suspension:**
  - See the detailed Instructions for Use that comes with IMBRUVICA oral suspension for information about the correct way to give a dose to your child. If you have questions about how to give IMBRUVICA oral suspension, talk to your healthcare provider.
  - Do not use if the carton seal is broken or missing.
- 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 extra doses of IMBRUVICA 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 (hemorrhage) are common** during treatment with IMBRUVICA, and can also 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:
  - o blood in your stools or black stools (looks like tar)
  - o pink or brown urine
  - o unexpected bleeding, or bleeding that is severe or that you cannot control
  - o vomit blood or vomit looks like coffee grounds
  - o cough up blood or blood clots
  - o increased bruising
  - o dizziness
  - o weakness
  - o confusion
  - o change in your speech
  - o headache that lasts a long time or severe headache
- **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.
- **Heart problems.** Serious heart rhythm problems (ventricular arrhythmias, atrial fibrillation and atrial flutter), heart failure and death have happened in people treated with IMBRUVICA, especially in people who have an infection, an increased risk for heart disease, or have had heart rhythm problems in the past. Your heart function will be checked before and during treatment with IMBRUVICA. Tell your healthcare provider if you get any symptoms of heart problems, such as feeling as if your heart is beating fast and irregular, lightheadedness, dizziness, shortness of breath, swelling of the feet, ankles or legs, chest discomfort, or you faint. If you develop any of these symptoms, your healthcare provider may do tests to check your heart and may change your IMBRUVICA dose.
- **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.
- **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.
- **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 in adults with B-cell malignancies (MCL, CLL/SLL, WM and MZL) include:

- o diarrhea
- o tiredness
- o muscle and bone pain
- o rash
- o bruising

The most common side effects of IMBRUVICA in adults or children 1 year of age and older with cGVHD include:

- o tiredness
- o low red blood cell count (anemia)
- o bruising
- o diarrhea
- o low platelet count
- o muscle and joint pain
- o fever
- o muscle spasms
- o mouth sores (stomatitis)
- o bleeding
- o nausea
- o stomach pain
- o pneumonia
- o headache

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 capsules and tablets** at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C).
- Keep IMBRUVICA capsules in the original container with the lid tightly closed.
- Keep IMBRUVICA tablets in the original carton.
- **Store IMBRUVICA oral suspension** bottle between 36°F and 77°F (2°C and 25°C). Do not freeze.
- Use IMBRUVICA oral suspension within 60 days after first opening the bottle. Throw away (discard) any unused portion 60 days after opening.

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:
IMBRUVICA capsules: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. The 70 mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide, and black ink. The 140 mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, and black ink.
IMBRUVICA tablets: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, and sodium lauryl sulfate. The film coating for each tablet contains ferrosoferric oxide (140 mg, 280 mg, and 420 mg tablets), polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, red iron oxide (280 mg and 560 mg tablets), talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide (140 mg, 420 mg, and 560 mg tablets).
IMBRUVICA oral suspension: benzyl alcohol, citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate, hypromellose, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, purified water and sucralose.

Distributed and Marketed by: Pharmacyclics LLC South San Francisco, CA 94080 USA
Marketed by: Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA 19044 USA
© Pharmacyclics LLC 2022
© Janssen Biotech, Inc. 2022
20071936
For more information, go to www.imbruvica.com or call 1-877-877-3536.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 8/2022

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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 as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).

IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab or venetoclax is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).

IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

IMBRUVICA as a single agent 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. IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with WM.

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

CLL and WM
The recommended dose for the treatment of CLL and WM, either as a single agent or in combination, is 420 mg (three capsules) once daily (for details of the combination regimens, see section 5.1).

Treatment with IMBRUVICA should continue until disease progression or no longer tolerated by the patient. In combination with venetoclax for the treatment of CLL, IMBRUVICA should be administered as a single agent for 3 cycles (1 cycle is 28 days), followed by 12 cycles of IMBRUVICA plus venetoclax. See the venetoclax Summary of Product Characteristics (SmPC) for full venetoclax dosing information.

When administering IMBRUVICA in combination with anti-CD20 therapy, it is recommended to administer IMBRUVICA prior to anti-CD20 therapy when given on the same day.

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

The dose of ibrutinib should be reduced to 280 mg once daily (two capsules) when used concomitantly with moderate CYP3A4 inhibitors.

The dose of ibrutinib 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
IMBRUVICA is not recommended for use in children and adolescents aged 0 to 18 years as efficacy has not been established. Currently available data in patients with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

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 bleeding events in patients treated with IMBRUVICA, both with and without thrombocytopenia. These include minor bleeding events such as contusion, epistaxis, and petechiae; and major bleeding events, some fatal, including gastrointestinal bleeding, intracranial haemorrhage, and haematuria.

Warfarin or other vitamin K antagonists should not be administered concomitantly with IMBRUVICA.

Use of either anticoagulants or medicinal products that inhibit platelet function (antiplatelet agents) concomitantly with IMBRUVICA increases the risk of major bleeding. A higher risk for major bleeding was observed with anticoagulant than with antiplatelet agents. Consider the risks and benefits of anticoagulant or antiplatelet therapy when co-administered with IMBRUVICA. Monitor for signs and symptoms of bleeding.

Supplements such as fish oil and vitamin E preparations should be avoided.

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.

The mechanism for the bleeding-related events is not fully understood. Patients with congenital bleeding diathesis have not been studied.

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 withholding IMBRUVICA. Patients should be closely monitored. Administer supportive care including hydration and/or cytoreduction as indicated.

Splenic rupture
Cases of splenic rupture have been reported following discontinuation of IMBRUVICA treatment. Disease status and spleen size should be carefully monitored (e.g. clinical examination, ultrasound) when IMBRUVICA treatment is interrupted or ceased. Patients who develop left upper abdominal or shoulder tip pain should be evaluated and a diagnosis of splenic rupture should be considered.

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, abnormal liver function tests, neutropenia and infections and appropriate anti-infective therapy should be instituted as indicated. Consider prophylaxis according to standard of care in patients who are at increased risk for opportunistic infections.

Cases of invasive fungal infections, including cases of Aspergillosis, Cryptococcosis and Pneumocystis jiroveci infections have been reported following the use of ibrutinib. Reported cases of invasive fungal infections have been associated with fatal outcomes.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) including fatal ones have been reported following the use of ibrutinib within the context of a prior or concomitant immunosuppressive therapy. Physicians should consider PML in the differential diagnosis in patients with new or worsening neurological, cognitive or behavioral signs or symptoms. If PML is suspected then appropriate diagnostic evaluations should be undertaken and treatment suspended until PML is excluded. If any doubt exists, referral to a neurologist and appropriate diagnostic measures for PML including MRI scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid (CSF) testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments should be considered.

Hepatic events
Cases of hepatotoxicity, hepatitis B reactivation, and cases of hepatitis E, which may be chronic, have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Hepatic failure, including fatal events, has occurred in patients treated with IMBRUVICA. Liver function and viral hepatitis status should be assessed before initiating treatment with IMBRUVICA. Patients should be periodically monitored for changes in liver function parameters during treatment. As clinically indicated, viral load and serological testing for infectious hepatitis should be performed per local medical guidelines. For patients diagnosed with hepatic events, consider consulting a liver disease expert for management.

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

Interstitial Lung Disease (ILD)
Cases of ILD have been reported in patients treated with IMBRUVICA. Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD. If symptoms develop, interrupt IMBRUVICA and manage ILD appropriately. If symptoms persist, consider the risks and benefits of IMBRUVICA treatment and follow the dose modification guidelines.

Cardiac arrhythmias and cardiac failure
Fatal and serious cardiac arrhythmias and cardiac failure have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Patients with advanced age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥2, or cardiac co-morbidities may be at greater risk of events including sudden fatal cardiac events. Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachyarrhythmia and cardiac failure have been reported, particularly in patients with acute infections or cardiac risk factors including hypertension, diabetes mellitus, and a previous history of cardiac arrhythmia.

Appropriate clinical evaluation of cardiac history and function should be performed prior to initiating IMBRUVICA. Patients should be carefully monitored during treatment for signs of clinical deterioration of cardiac function and clinically managed. Consider further evaluation (e.g., ECG, echocardiogram), as indicated for patients in whom there are cardiovascular concerns.

For patients with relevant risk factors for cardiac events, carefully assess benefit/risk before initiating treatment with IMBRUVICA; alternative treatment may be considered.

In patients who develop signs and/or symptoms of ventricular tachyarrhythmia, IMBRUVICA should be temporarily discontinued and a thorough clinical benefit/risk assessment should be performed before possibly restarting therapy.

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.

Patients should be monitored for signs and symptoms of cardiac failure during IMBRUVICA treatment. In some of these cases cardiac failure resolved or improved after IMBRUVICA withdrawal or dose reduction.

Cerebrovascular accidents
Cases of cerebrovascular accident, transient ischaemic attack and ischaemic stroke including fatalities have been reported in patients treated with IMBRUVICA, with and without concomitant atrial fibrillation and/or hypertension. Among cases with reported latency, the initiation of treatment with IMBRUVICA to the onset of ischaemic central nervous vascular conditions was in the most cases after several months (more than 1 month in 78% and more than 6 months in 44% of cases) emphasising the need for regular monitoring of patients (please see section 4.4 Cardiac arrhythmia and Hypertension and section 4.8).

Tumour lysis syndrome
Tumour lysis syndrome (TLS) 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.

Hypertension
Hypertension has occurred in patients treated with IMBRUVICA (see section 4.8). Regularly monitor blood pressure in patients treated with IMBRUVICA and initiate or adjust antihypertensive medication throughout treatment with IMBRUVICA as appropriate.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
Cases of HLH (including fatal cases) have been reported in patients treated with IMBRUVICA. HLH is a life-threatening syndrome of pathologic immune activation characterised by clinical signs and symptoms of extreme systemic inflammation. HLH is characterised by fever, hepatosplenomegaly, hypertriglyceridaemia, high serum ferritin and cytopenias. Patients should be informed about symptoms of HLH. Patients who develop early manifestations of pathologic immune activation should be evaluated immediately, and a diagnosis of HLH should be considered.

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 CYP3A4 inhibitors and strong or moderate CYP3A4 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).

Excipients with known effect
Each capsule contains less than 1 mmol sodium (23 mg), and is essentially sodium-free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ibrutinib is primarily metabolised by cytochrome P450 enzyme 3A4 (CYP3A4).

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 strong CYP3A4 inhibitors should be avoided.

Strong CYP3A4 inhibitors
Co-administration of ketoconazole, a very 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. In patients with B-cell malignancies taking IMBRUVICA with food, co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor voriconazole increased C_{max} by 6.7-fold and AUC by 5.7-fold. Strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodone, cobicistat, voriconazole and posaconazole) 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) for the duration of the inhibitor use or withhold IMBRUVICA 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
In patients with B-cell malignancies taking IMBRUVICA with food, co-administration of the CYP3A4 inhibitor erythromycin increased C_{max} by 3.4-fold and AUC by 3.0-fold. If a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., fluconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone and dronedarone) is indicated, reduce IMBRUVICA dose to 280 mg (two capsules) 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 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.

Ibrutinib has a pH dependent solubility, with lower solubility at higher pH. A lower C_{max} was observed in fasted healthy subjects administered a single 560 mg dose of ibrutinib after taking omeprazole at 40 mg once daily for 5 days (see section 5.2). There is no evidence that the lower C_{max} would have clinical significance, and medicinal products that increase stomach pH (e.g., proton pump inhibitors) have been used without restrictions in the pivotal clinical studies.

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 medicinal products that undergo BCRP-mediated hepatic efflux, such as rosuvastatin.

In studies of ibrutinib (420 mg) in combination with venetoclax (400 mg) in CLL patients, an increase in venetoclax exposure (approximately 1.8-fold based on AUC) was observed compared with monotherapy data for venetoclax.

In a drug interaction study in patients with B-cell malignancies, a single 560 mg dose of ibrutinib did not have a clinically meaningful effect on the exposure of the CYP3A4 substrate midazolam. In the same study, 2 weeks of treatment with ibrutinib at 560 mg daily had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinylestradiol and levonorgestrel), the CYP3A4 substrate midazolam, nor the CYP2B6 substrate bupropion.

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.

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 breast-fed children 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

IMBRUVICA has minor influence on the 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 most commonly occurring adverse reactions (≥20%) were diarrhoea, neutropenia, musculoskeletal pain, haemorrhage (e.g., bruising), rash, nausea, thrombocytopenia, arthralgia, and upper respiratory tract infection. The most common grade 3/4 adverse reactions (≥5%) were neutropenia, lymphocytosis, thrombocytopenia, hypertension, and pneumonia.

Tabulated list of adverse reactions

The safety profile is based on pooled data from 1 981 patients treated with IMBRUVICA in four phase 2 clinical studies and eight 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, except for studies with IMBRUVICA in combination with venetoclax where patients received fixed duration treatment (Studies CLL3011 and PCYC-1142-CA). The median duration of IMBRUVICA treatment across the pooled dataset was 14.7 months. The median duration of treatment for CLL/SLL was 14.7 months (up to 52 months); MCL was 11.7 months (up to 28 months); WM was 21.6 months (up to 37 months).

Adverse reactions in patients treated with ibrutinib for B-cell malignancies and post-marketing adverse reactions are listed below by system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined as follows: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1 000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1 000), 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 reactions reported in clinical studies or during post marketing surveillance in patients with B-cell malignancies†

System organ class	Frequency (All grades)	Adverse reactions	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)
Infections and infestations	Very common	Pneumonia*#	12	7
		Upper respiratory tract infection	21	1
		Skin infection*	15	2
	Common	Sepsis*#	3	3
		Urinary tract infection	9	1
		Sinusitis*	9	1
	Uncommon	Cryptococcal infections*	<1	0
		Pneumocystis infections*#	<1	<1
		Aspergillus infections*	<1	<1
		Hepatitis B reactivation@#	<1	<1
Neoplasms benign and malignant (incl cysts and polyps)	Common	Non-melanoma skin cancer*	5	1
		Basal cell carcinoma	3	<1
		Squamous cell carcinoma	1	<1
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia*	39	31
		Thrombocytopenia*	29	8
		Lymphocytosis*	15	11
	Common	Febrile neutropenia	4	4
		Leukocytosis	4	4
	Rare	Leukostasis syndrome	<1	<1

Immune system disorders	Common	Interstitial lung disease[*,#]	2	<1
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperuricaemia	9	1
	Uncommon	Tumour lysis syndrome	1	1
Nervous system disorders	Very common	Dizziness	12	<1
		Headache	19	1
	Common	Peripheral neuropathy[*]	7	<1
	Uncommon	Cerebrovascular accident[#]	<1	<1
		Transient ischaemic attack	<1	<1
		Ischaemic stroke[#]	<1	<1
Eye disorders	Common	Vision blurred	6	0
	Uncommon	Eye haemorrhage[‡]	<1	0
Cardiac disorders	Common	Cardiac failure[*, #]	2	1
		Atrial fibrillation	8	4
	Uncommon	Ventricular tachyarrhythmia[*,#]	1	<1
		Cardiac arrest[#]	<1	<1
Vascular disorders	Very common	Haemorrhage[*#]	35	1
		Bruising[*]	27	<1
		Hypertension[*]	18	8
	Common	Epistaxis	9	<1
		Petechiae	7	0
	Uncommon	Subdural haematoma[#]	1	<1
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea	47	4
		Vomiting	15	1
		Stomatitis[*]	17	1
		Nausea	31	1
		Constipation	16	<1
		Dyspepsia	11	<1
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatic failure[*,#]	<1	<1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash[*]	34	3
	Common	Urticaria	1	<1
		Erythema	3	<1
		Onychoclasis	4	0
	Uncommon	Angioedema	<1	<1
		Panniculitis[*]	<1	<1
		Neutrophilic dermatoses[*]	<1	<1
	Rare	Stevens-Johnson syndrome	<1	<1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia	24	2
		Muscle spasms	15	<1
		Musculoskeletal pain[*]	36	3
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia	19	1
		Oedema peripheral	16	1
Investigations	Very common	Blood creatinine increased	10	<1

† Frequencies are rounded to the nearest integer.

* Includes multiple adverse reaction terms.

‡ In some cases associated with loss of vision.

Includes events with fatal outcome.

@ Lower level term (LLT) used for selection.

Description of selected adverse reactions

Discontinuation and dose reduction due to adverse reactions

Of the 1 981 patients treated with IMBRUVICA for B-cell malignancies, 6% discontinued treatment primarily due to adverse reactions. These included pneumonia, atrial fibrillation, neutropenia, rash,

thrombocytopenia, and haemorrhage. Adverse reactions leading to dose reduction occurred in approximately 8% of patients.

Elderly
Of the 1 981 patients treated with IMBRUVICA, 50% were 65 years of age or older. Grade 3 or higher pneumonia (11% of patients age ≥65 versus 4% of patients <65 years) and thrombocytopenia (11% of patients age ≥65 years versus 5% of patients <65 years) occurred more frequently among elderly patients treated with IMBRUVICA.

Long-term safety
The safety data from long-term treatment with IMBRUVICA over 5 years from 1 284 patients (treatment-naïve CLL/SLL n=162, relapsed/refractory CLL/SLL n=646, relapsed/refractory MCL n=370, and WM n=106) were analysed. The median duration of treatment for CLL/SLL was 51 months (range, 0.2 to 98 months) with 70% and 52% of patients receiving treatment for more than 2 years and 4 years, respectively. The median duration of treatment for MCL was 11 months (range, 0 to 87 months) with 31% and 17% of patients receiving treatment for more than 2 years and 4 years, respectively. The median duration of treatment for WM was 47 months (range, 0.3 to 61 months) with 78% and 46% of patients receiving treatment for more than 2 years and 4 years, respectively. The overall known safety profile of IMBRUVICA-exposed patients remained consistent, other than an increasing prevalence of hypertension, with no new safety concerns identified. The prevalence for Grade 3 or greater hypertension was 4% (year 0-1), 7% (year 1-2), 9% (year 2-3), 9% (year 3-4), and 9% (year 4-5); the overall incidence for the 5-year period was 11%.

Paediatric population
The safety assessment is based on data from a Phase 3 study of IMBRUVICA in combination with either a rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, and dexamethasone (RICE) regimen, or a rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, and dexamethasone (RVICI) regimen, as background therapy or background therapy alone in paediatric and young adult patients (aged 3 to 19 years) with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (see section 5.1). No new adverse reactions were observed in this study.

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: L01EL01.

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*.

In preclinical tumour models, the combination of ibrutinib and venetoclax resulted in increased cellular apoptosis and anti-tumor activity compared to either agent alone. BTK inhibition by ibrutinib increases CLL cell dependence on BCL-2, a cell survival pathway, while venetoclax inhibits BCL-2 leading to apoptosis.

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 month of IMBRUVICA therapy and typically resolves within a median of 8.0 weeks in patients with MCL and 14 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.

In vitro platelet aggregation
In an *in vitro* study, ibrutinib demonstrated inhibition of collagen-induced platelet aggregation. Ibrutinib did not show meaningful inhibition of platelet aggregation using other agonists of platelet aggregation.

Effect on QT/QTc interval and cardiac electrophysiology
The effect of ibrutinib on the QTc interval was evaluated in 20 healthy male and female subjects in a randomised, double-blind thorough QT study with placebo and positive controls. At a supratherapeutic dose of 1 680 mg, ibrutinib did not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent. The largest upper bound of the 2-sided 90% CI for the baseline adjusted mean differences between ibrutinib and placebo was below 10 ms. In this same study, a concentration dependent shortening in the QTc interval was observed (-5.3 ms [90% CI: -9.4, -1.1] at a C_{max} of 719 ng/mL following the supratherapeutic dose of 1 680 mg).

Clinical efficacy and safety
MCL
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 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: ORR and 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; DOR=duration of response; ORR=overall response rate; 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.

The safety and efficacy of IMBRUVICA were demonstrated in a randomised phase 3, open-label, multicenter study including 280 patients with MCL who received at least one prior therapy (Study MCL3001). Patients were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA orally at 560 mg once daily for 21 days or temsirolimus intravenously at 175 mg on Days 1, 8, 15 of the first cycle followed by 75 mg on Days 1, 8, 15 of each subsequent 21-day cycle. Treatment on both arms continued until disease progression or unacceptable toxicity. The median age was 68 years (range, 34; 88 years), 74% were male and 87% were Caucasian. The median time since diagnosis was 43 months, and median number of prior treatments was 2 (range: 1 to 9 treatments), including 51% with prior high-dose chemotherapy, 18% with prior bortezomib, 5% with prior lenalidomide, and 24% with prior stem cell transplant. At baseline, 53% of patients had bulky disease (≥5 cm), 21% had high-risk score by Simplified MIPI, 60% had extranodal disease and 54% had bone marrow involvement at screening.

Progression-free survival (PFS) was assessed by IRC according to the revised International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) criteria. Efficacy results for Study MCL3001 are shown in Table 3 and the Kaplan-Meier curve for PFS in Figure 1.

Table 3: Efficacy Results in patients with relapsed or refractory MCL (Study MCL3001)

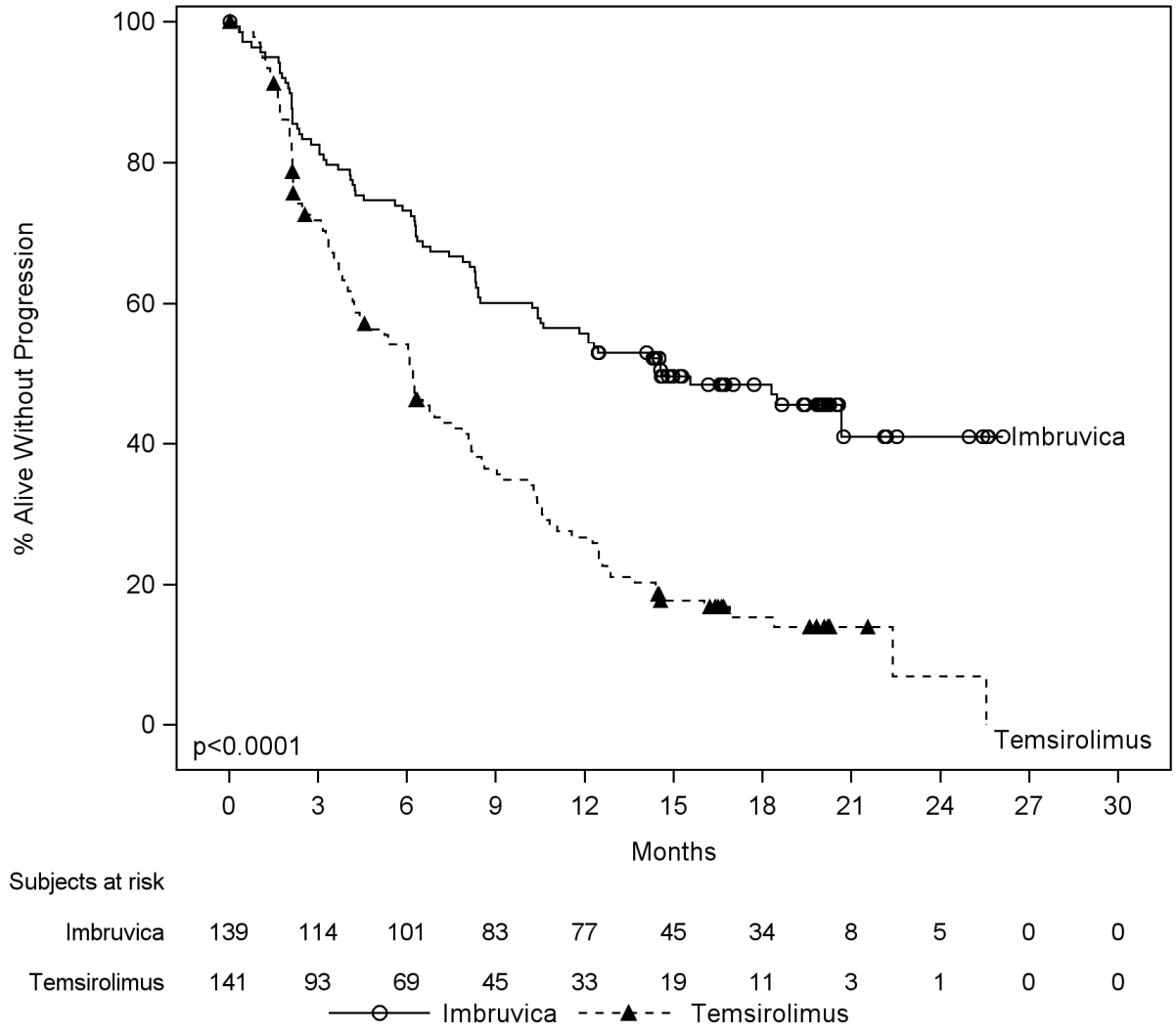
Endpoint	**IMBRUVICA N=139**	**Temsirolimus N=141**
PFS[a]		
Median PFS (95% CI), (months)	14.6 (10.4, NE)	6.2 (4.2, 7.9)
	HR=0.43 [95% CI: 0.32, 0.58]	
ORR (%)	71.9	40.4
p-value	p<0.0001	

NE=not estimable; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival

[a] IRC evaluated.

A smaller proportion of patients treated with ibrutinib experienced a clinically meaningful worsening of lymphoma symptoms versus temsirolimus (27% versus 52%) and time to worsening of symptoms occurred more slowly with ibrutinib versus temsirolimus (HR 0.27, p<0.0001).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study MCL3001



CLL

Patients previously untreated for CLL

Single agent

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 anaemia, 23% with baseline thrombocytopenia, 65% had elevated β2 microglobulin >3 500 mcg/L, 47% had a CrCL <60 mL/min, 20% of patients presented with del11q, 6% of patients presented with del17p/tumor protein 53 (TP53) mutation, and 44% of patients presented with unmutated immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV).

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 4 and the Kaplan-Meier curves for PFS and OS are shown in Figures 2 and 3, respectively.

There was a statistically significant sustained platelet or haemoglobin improvement in the ITT population in favor of ibrutinib versus chlorambucil. In patients with baseline cytopenias, sustained haematologic improvement was: platelets 77.1% versus 42.9%; haemoglobin 84.3% versus 45.5% for ibrutinib and chlorambucil, respectively.

Table 4: Efficacy results in Study PCYC-1115-CA

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

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; CR=complete response; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response

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

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

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA

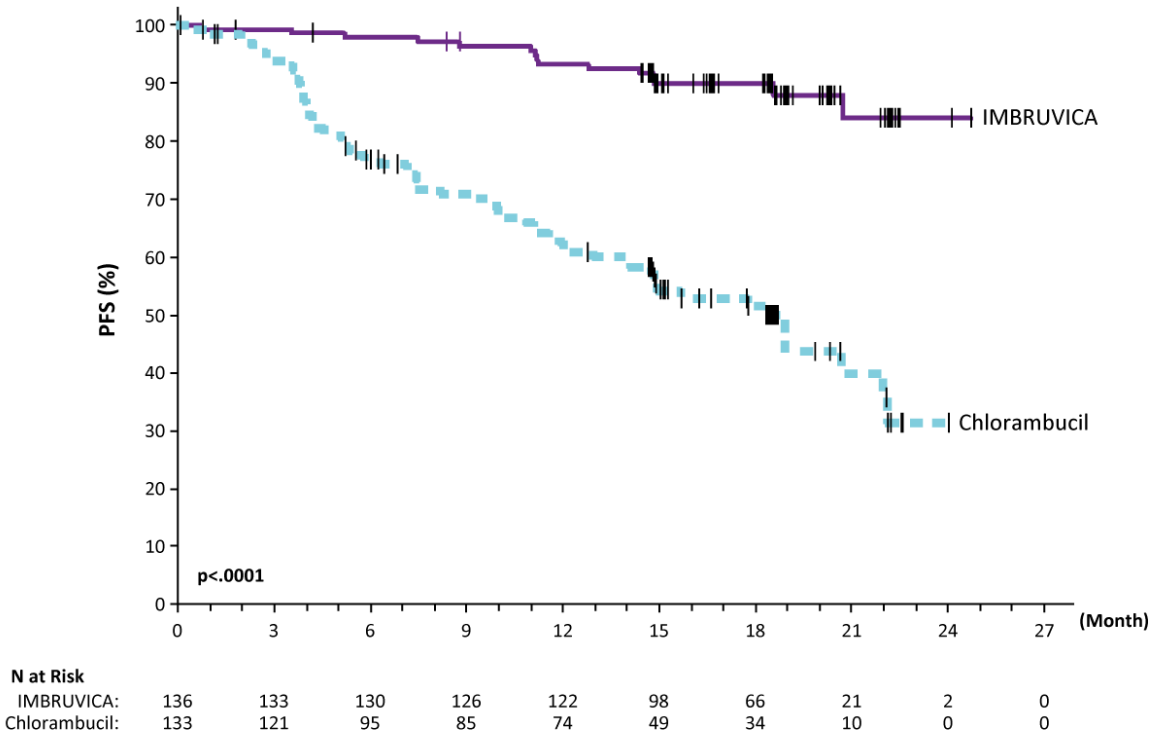
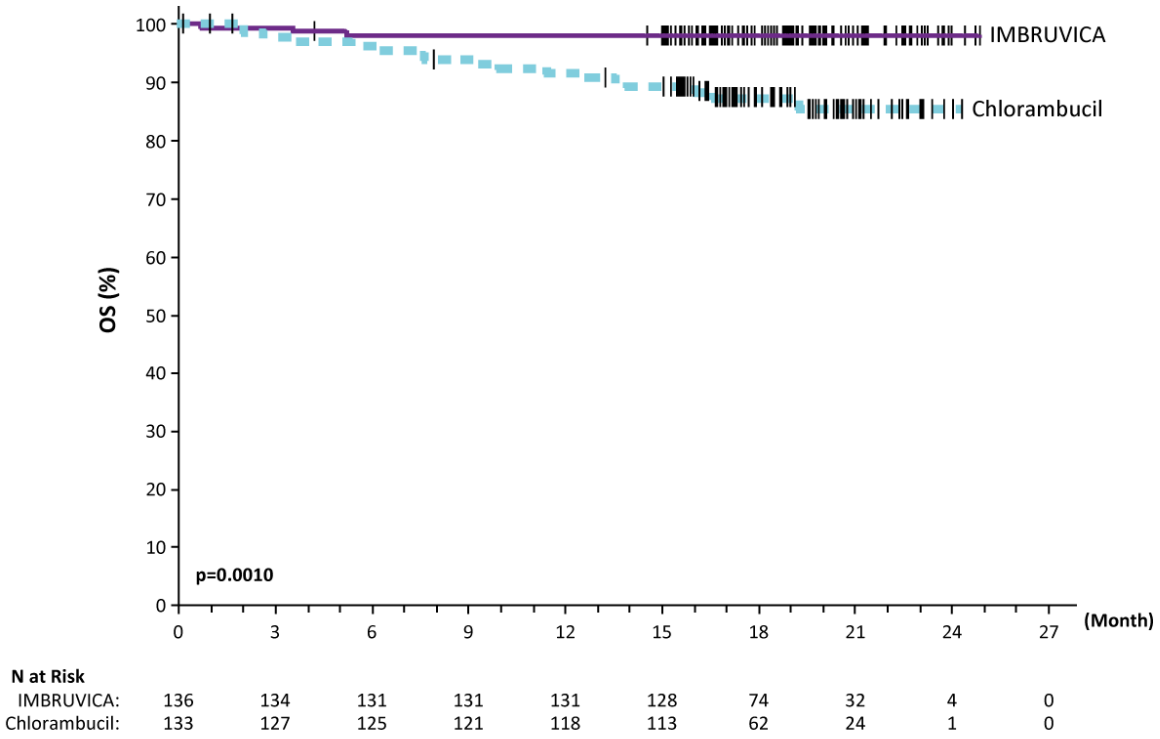


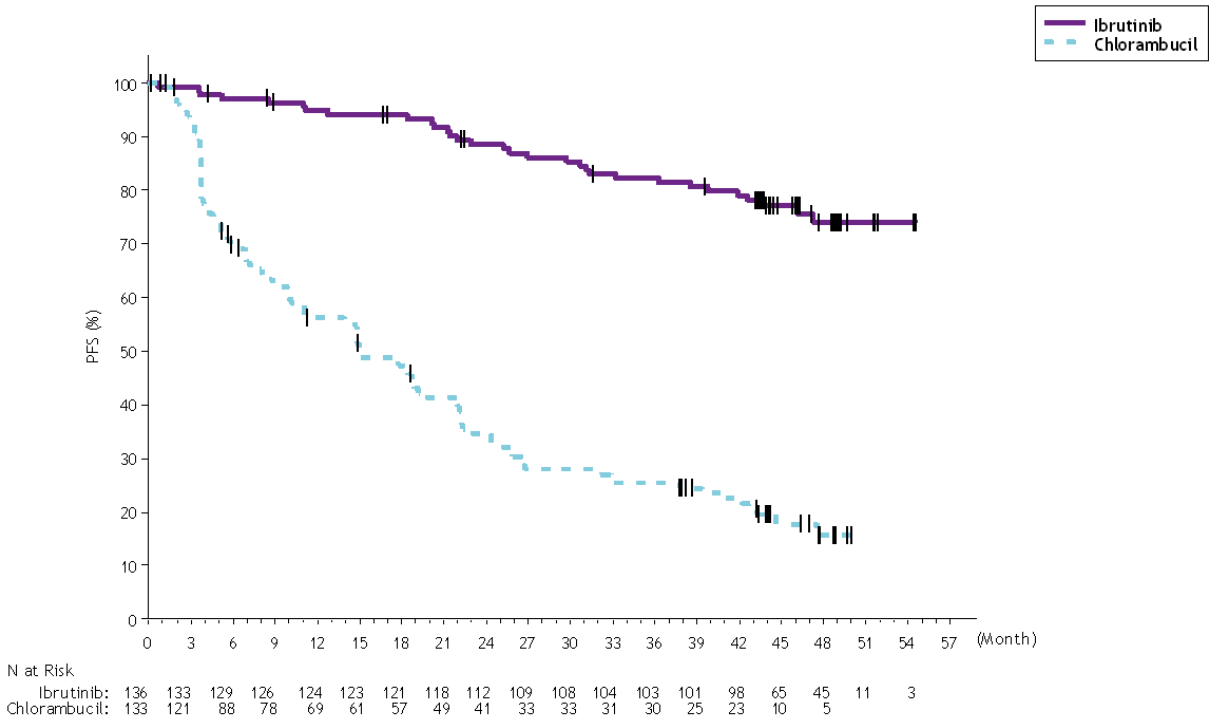
Figure 3: Kaplan-Meier Curve of OS (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA



48-month follow-up
With a median follow-up time on study of 48 months in Study PCYC-1115-CA and its extension study, an 86% reduction in the risk of death or progression by investigator assessment was observed for patients in the IMBRUVICA arm. The median investigator-assessed PFS was not reached in the IMBRUVICA arm and was 15 months [95% CI (10.22, 19.35)] in the chlorambucil arm; (HR=0.14 [95% CI (0.09, 0.21)]). The 4-year PFS estimate was 73.9% in the IMBRUVICA arm and 15.5% in the chlorambucil arm, respectively. The updated Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 4. The investigator-assessed ORR was 91.2% in the IMBRUVICA arm versus 36.8% in the chlorambucil arm. The CR rate according to IWCLL criteria was 16.2% in the IMBRUVICA arm versus 3.0% in the chlorambucil arm. At the time of long-term follow-up, a total of 73 subjects (54.9%) originally randomised to the chlorambucil arm subsequently received ibrutinib as cross-over treatment. The Kaplan-Meier landmark estimate for OS at 48-months was 85.5% in the IMBRUVICA arm.

The treatment effect of ibrutinib in Study PCYC-1115-CA was consistent across high-risk patients with del17p/TP53 mutation, del11q, and/or unmutated IGHV.

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA with 48 Months Follow-up



Combination therapy

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with previously untreated CLL/SLL were further evaluated in a randomised, multi-center, open-label, phase 3 study (PCYC-1130-CA) of IMBRUVICA in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab. The study enrolled patients who were 65 years of age or older or <65 years of age with coexisting medical conditions, reduced renal function as measured by creatinine clearance <70 mL/min, or presence of del17p/TP53 mutation. Patients (n=229) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity or chlorambucil at a dose of 0.5 mg/kg on Days 1 and 15 of each 28-day cycle for 6 cycles. In both arms, patients received 1 000 mg of obinutuzumab on Days 1, 8 and 15 of the first cycle, followed by treatment on the first day of 5 subsequent cycles (total of 6 cycles, 28 days each). The first dose of obinutuzumab was divided between day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg).

The median age was 71 years (range, 40 to 87 years), 64% were male, and 96% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (48%) or 1-2 (52%). At baseline, 52% had advanced clinical stage (Rai Stage III or IV), 32% of patients had bulky disease (≥5 cm), 44% with baseline anaemia, 22% with baseline thrombocytopenia, 28% had a CrCL <60 mL/min, and the median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics (CIRS-G) was 4 (range, 0 to 12). At baseline, 65% of patients presented with CLL/SLL with high risk factors (del17p/TP53 mutation [18%], del11q [15%], or unmutated IGHV [54%]).

Progression-free survival (PFS) was assessed by IRC according to IWCLL criteria indicated a 77% statistically significant reduction in the risk of death or progression in the IMBRUVICA arm. With a median follow-up time on study of 31 months, the median PFS was not reached in the IMBRUVICA+obinutuzumab arm and was 19 months in the chlorambucil+obinutuzumab arm. Efficacy results for Study PCYC-1130-CA are shown in Table 5 and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 5.

Table 5: Efficacy results in Study PCYC-1130-CA

Endpoint	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Chlorambucil+Obinutuzumab N=116
Progression Free Survival[a]		
Number of events (%)	24 (21.2)	74 (63.8)
Median (95% CI), months	Not reached	19.0 (15.1, 22.1)
HR (95% CI)	0.23 (0.15, 0.37)	
Overall Response Rate[a] **(%)**	88.5	73.3
CR[b]	19.5	7.8
PR[c]	69.0	65.5

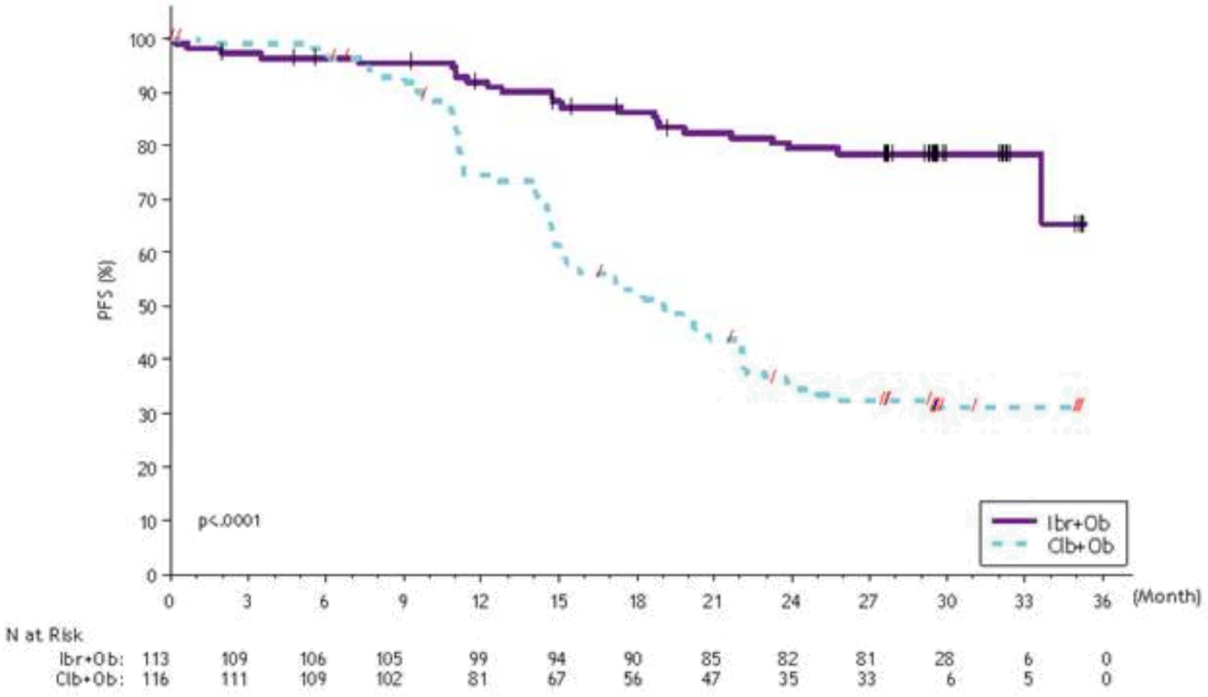
CI=confidence interval; HR=hazard ratio; CR=complete response; PR=partial response.

[a] IRC evaluated.

[b] Includes 1 patient in the IMBRUVICA+obinutuzumab arm with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Figure 5: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1130-CA



The treatment effect of ibrutinib was consistent across the high-risk CLL/SLL population (del17p/TP53 mutation, del11q, or unmutated IGHV), with a PFS HR of 0.15 [95% CI (0.09, 0.27)], as shown in Table 6. The 2-year PFS rate estimates for the high-risk CLL/SLL population were 78.8% [95% CI (67.3, 86.7)] and 15.5% [95% CI (8.1, 25.2)] in the IMBRUVICA+obinutuzumab and chlorambucil+obinutuzumab arms, respectively.

Table 6: Subgroup Analysis of PFS (Study PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95% CI
All subjects	229	0.231	0.145, 0.367
High risk (del17p/TP53/del11q/unmutated IGHV)			
Yes	148	0.154	0.087, 0.270
No	81	0.521	0.221, 1.231
Del17p/TP53			
Yes	41	0.109	0.031, 0.380
No	188	0.275	0.166, 0.455
FISH			
Del17p	32	0.141	0.039, 0.506
Del11q	35	0.131	0.030, 0.573
Others	162	0.302	0.176, 0.520
Unmutated IGHV			
Yes	123	0.150	0.084, 0.269
No	91	0.300	0.120, 0.749
Age			
<65	46	0.293	0.122, 0.705
≥65	183	0.215	0.125, 0.372
Bulky disease			
<5 cm	154	0.289	0.161, 0.521
≥5 cm	74	0.184	0.085, 0.398
Rai stage			
0/I/II	110	0.221	0.115, 0.424
III/IV	119	0.246	0.127, 0.477
ECOG per CRF			
0	110	0.226	0.110, 0.464
1-2	119	0.239	0.130, 0.438

Hazard ratio based on non-stratified analysis

Any grade infusion-related reactions were observed in 25% of patients treated with IMBRUVICA+obinutuzumab and 58% of patients treated with chlorambucil+obinutuzumab. Grade 3 or higher or serious infusion-related reactions were observed in 3% of patients treated with IMBRUVICA+obinutuzumab and 9% of patients treated with chlorambucil+obinutuzumab.

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with previously untreated CLL or SLL were further evaluated in a randomised, multi-center, open-label, phase 3 study (E1912) of IMBRUVICA in combination with rituximab (IR) versus standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemo-immunotherapy. The study enrolled previously untreated patients with CLL or SLL who were 70 years or younger. Patients with del17p were excluded from the study. Patients (n=529) were randomised 2:1 to receive either IR or FCR. IMBRUVICA was administered at a dose of 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity. Fludarabine was administered at a dose of 25 mg/m^2, and cyclophosphamide was administered at a dose of 250 mg/m^2, both on Days 1, 2, and 3 of Cycles 1-6. Rituximab was initiated in Cycle 2 for the IR arm and in Cycle 1 for the FCR arm and was administered at a dose of 50 mg/m^2 on Day 1 of the first cycle, 325 mg/m^2 on Day 2 of the first cycle, and 500 mg/m^2 on Day 1 of 5 subsequent cycles, for a total of 6 cycles. Each cycle was 28 days.

The median age was 58 years (range, 28 to 70 years), 67% were male, and 90% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1 (98%) or 2 (2%). At baseline, 43% of patients presented with Rai Stage III or IV, and 59% of patients presented with CLL/SLL with high risk factors (TP53 mutation [6%], del11q [22%], or unmutated IGHV [53%]).

With a median follow-up time on study of 37 months, efficacy results for E1912 are shown in Table 7. The Kaplan-Meier curves for PFS, assessed according to IWCLL criteria, and OS are shown in Figures 6 and 7, respectively.

Table 7: Efficacy results in Study E1912

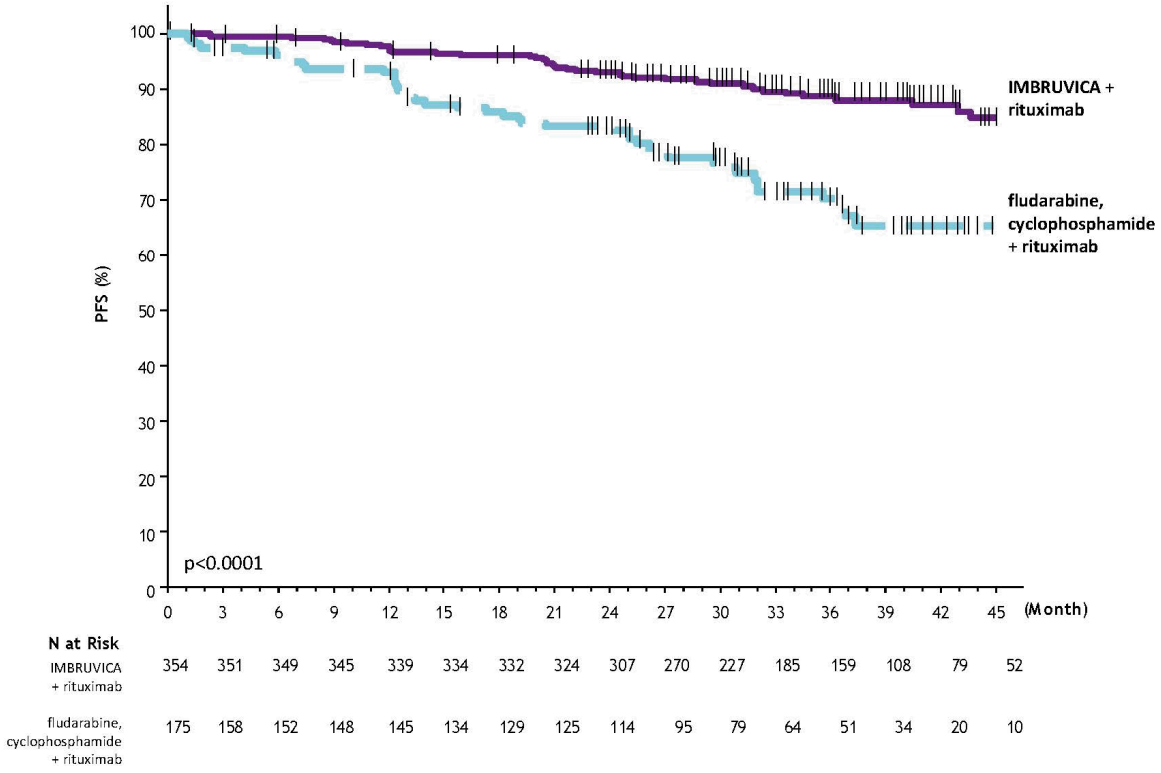
Endpoint	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) N=175
Progression Free Survival		
Number of events (%)	41 (12)	44 (25)
Disease progression	39	38
Death events	2	6
Median (95% CI), months	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
HR (95% CI)	0.34 (0.22, 0.52)	
P-value[a]	<0.0001	
Overall Survival		
Number of deaths (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0.17 (0.05, 0.54)	
P-value[a]	0.0007	
Overall Response Rate[b] (%)	96.9	85.7

[a] P-value is from unstratified log-rank test.

[b] Investigator evaluated.

HR = hazard ratio; NE = not evaluable

Figure 6: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study E1912



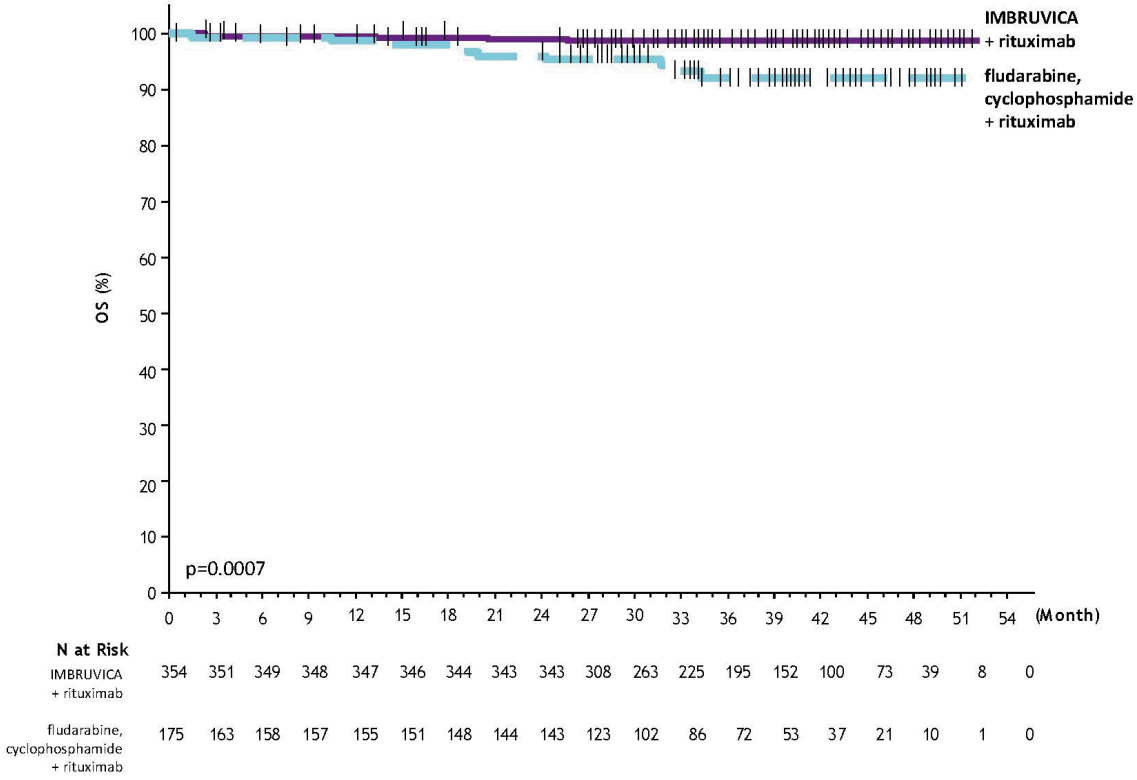
The treatment effect of ibrutinib was consistent across the high-risk CLL/SLL population (TP53 mutation, del11q, or unmutated IGHV), with a PFS HR of 0.23 [95% CI (0.13, 0.40)], p <0.0001, as shown in Table 8. The 3-year PFS rate estimates for the high-risk CLL/SLL population were 90.4% [95% CI (85.4, 93.7)] and 60.3% [95% CI (46.2, 71.8)] in the IR and FCR arms, respectively.

Table 8: Subgroup Analysis of PFS (Study E1912)

	N	Hazard Ratio	95% CI
All subjects	529	0.340	0.222, 0.522
High risk (TP53/del11q/unmutated IGHV)			
Yes	313	0.231	0.132, 0.404
No	216	0.568	0.292, 1.105
del11q			
Yes	117	0.199	0.088, 0.453
No	410	0.433	0.260, 0.722
Unmutated IGHV			
Yes	281	0.233	0.129, 0.421
No	112	0.741	0.276, 1.993
Bulky disease			
<5 cm	316	0.393	0.217, 0.711
≥5 cm	194	0.257	0.134, 0.494
Rai stage			
0/I/II	301	0.398	0.224, 0.708
III/IV	228	0.281	0.148, 0.534
ECOG			
0	335	0.242	0.138, 0.422
1-2	194	0.551	0.271, 1.118

Hazard ratio based on non-stratified analysis

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of OS (ITT Population) in Study E1912



Fixed duration combination therapy

The safety and efficacy of fixed duration therapy with IMBRUVICA in combination with venetoclax versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in patients with previously untreated CLL were evaluated in a randomised, open-label, phase 3 (CLL3011) study. The study enrolled patients with previously untreated CLL who were 65 years or older, and adult patients <65 years of age with a CIRS score >6 or CrCL ≥30 to <70 mL/min. Patients with del 17p or known TP53 mutations were excluded. Patients (n=211) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA in combination with

venetoclax or chlorambucil in combination with obinutuzumab. Patients in the IMBRUVICA plus venetoclax arm received single agent IMBRUVICA for 3 cycles followed by IMBRUVICA in combination with venetoclax for 12 cycles (including 5-week dose-titration schedule). Each cycle was 28 days. IMBRUVICA was administered at a dose of 420 mg daily. Venetoclax was administered daily, starting with 20 mg for 1 week, followed by 1 week at each dose level of 50 mg, 100 mg, and 200 mg, then the recommended daily dose of 400 mg. Patients randomised to the chlorambucil plus obinutuzumab arm received treatment for 6 cycles. Obinutuzumab was administered at a dose of 1,000 mg on Days 1, 8 and 15 in Cycle 1. In Cycles 2 to 6, 1,000 mg obinutuzumab was given on Day 1. Chlorambucil was administered at a dose of 0.5 mg/kg body weight on Days 1 and 15 of Cycles 1 to 6. Patients with confirmed progression by IWCLL criteria after completion of either fixed duration regimen could be treated with single-agent IMBRUVICA.

The median age was 71 years (range, 47 to 93 years), 58% were male, and 96% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (35%), 1 (53%), or 2 (12%). At baseline, 18% of patients presented with CLL with del 11q and 52% with unmutated IGHV.

At baseline assessment for risk of tumor lysis syndrome, 25% of patients had high tumor burden. After 3 cycles of single-agent IMBRUVICA lead-in therapy, 2% of patients had high tumor burden. High tumor burden was defined as any lymph node ≥10 cm; or any lymph node ≥5 cm and absolute lymphocyte count $\geq 25 \times 10^9$/L.

With a median follow-up time on study of 28 months, efficacy results for Study CLL3011 assessed by an IRC according to IWCLL criteria are shown in Table 9, the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 8, and rates of minimal residual disease (MRD) negativity are shown in Table 10.

Table 9: Efficacy Results in Study CLL3011

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax N=106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**
Progression Free Survival		
Number of events (%)	22 (20.8)	67 (63.8)
Median (95% CI), months	NE (31.2, NE)	21.0 (16.6, 24.7)
HR (95% CI)	0.22 (0.13, 0.36)	
P-value[b]	<0.0001	
Complete Response Rate (%)[c]	38.7	11.4
95% CI	(29.4, 48.0)	(5.3, 17.5)
P-value[d]	<0.0001	
Overall Response Rate (%)[e]	86.8	84.8
95% CI	(80.3, 93.2)	(77.9, 91.6)

[a] Based on IRC assessment

[b] P-value is from stratified log-rank test

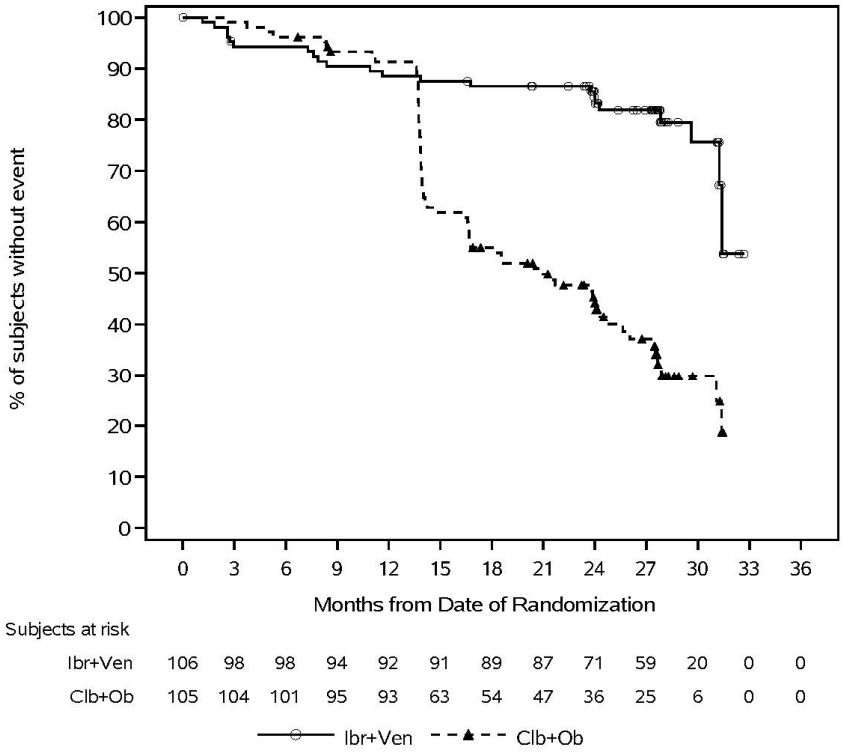
[c] Includes 3 patients in the IMBRUVICA + venetoclax arm with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi)

[d] P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test

[e] Overall response = CR+CRi+nPR+PR

CR = complete response; CRi = complete response with incomplete marrow recovery; HR = hazard ratio; NE = not evaluable; nPR = nodular partial response; PR = partial response

Figure 8: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL in Study CLL3011



The treatment effect of IMBRUVICA plus venetoclax was consistent across the high-risk CLL population (TP53 mutation, del 11q, or unmutated IGHV), with a PFS HR of 0.23 [95% CI (0.13, 0.41)].

Overall survival data were not mature. With a median follow-up of 28 months, there was no significant difference between treatment arms with a total of 23 deaths: 11 (10.4%) in the IMBRUVICA plus venetoclax arm and 12 (11.4%) in the chlorambucil plus obinutuzumab arm with a OS HR of 1.048 [95% CI (0.454, 2.419)]. After 6 months additional follow-up, 11 (10.4%) and 16 (15.2%) deaths were reported in the IMBRUVICA plus venetoclax arm and the chlorambucil plus obinutuzumab arm, respectively with OS HR estimated at 0.760 [95% CI (0.352, 1.642]).

Table 10: Minimal Residual Disease Negativity Rates in Study CLL3011

	NGS Assay[a]		**Flow cytometry[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**	**IMBRUVICA + Venetoclax N=106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**
MRD Negativity Rate				
Bone marrow, n (%)	59 (55.7)	22 (21.0)	72 (67.9)	24 (22.9)
95% CI	(46.2, 65.1)	(13.2, 28.7)	(59.0, 76.8)	(14.8, 30.9)
P-value	<0.0001			
Peripheral Blood, n (%)	63 (59.4)	42 (40.0)	85 (80.2)	49 (46.7)
95% CI	(50.1, 68.8)	(30.6, 49.4)	(72.6, 87.8)	(37.1, 56.2)

MRD Negativity Rate at Three Months After Completion of Treatment				
Bone marrow, n (%)	55 (51.9)	18 (17.1)	60 (56.6)	17 (16.2)
95% CI	(42.4, 61.4)	(9.9, 24.4)	(47.2, 66.0)	(9.1, 23.2)
Peripheral Blood, n (%)	58 (54.7)	41 (39.0)	65 (61.3)	43 (41.0)
95% CI	(45.2, 64.2)	(29.7, 48.4)	(52.0, 70.6)	(31.5, 50.4)

P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test. P-value for MRD negativity rate in bone marrow by NGS was the primary MRD analysis.

[a] Based on threshold of 10^{-4} using a next-generation sequencing assay (clonoSEQ)

[b] MRD was evaluated by flow cytometry of peripheral blood or bone marrow per central laboratory. The definition of negative status was <1 CLL cell per 10,000 leukocytes ($<1\times10^4$).

CI = confidence interval; NGS = next-generation sequencing

Twelve months after the completion of treatment, MRD negativity rates in peripheral blood were 49.1% (52/106) by NGS assay and 54.7% (58/106) by flow cytometry in patients treated with IMBRUVICA plus venetoclax and, at the corresponding time point, was 12.4% (13/105) by NGS assay and 16.2% (17/105) by flow cytometry in patients treated with chlorambucil plus obinutuzumab.

TLS was reported in 6 patients treated with chlorambucil plus obinutuzumab and no TLS was reported in IMBRUVICA in combination with venetoclax.

The safety and efficacy of fixed duration therapy with IMBRUVICA in combination with venetoclax in patients with previously untreated CLL were further evaluated in a cohort of the phase 2, multi-center, 2-cohort study (PCYC-1142-CA). The study enrolled previously untreated patients with CLL who were 70 years or younger. The study enrolled 323 patients, of these, 159 patients were enrolled to fixed duration therapy consisting of 3 cycles of single agent IMBRUVICA followed by IMBRUVICA in combination with venetoclax for 12 cycles (including 5-week dose titration schedule). Each cycle was 28 days. IMBRUVICA was administered at a dose of 420 mg daily. Venetoclax was administered daily, starting with 20 mg for 1 week, followed by 1 week at each dose level of 50 mg, 100 mg, and 200 mg, then the recommended daily dose of 400 mg. Patients with confirmed progression by IWCLL criteria after completion of the fixed duration regimen could be retreated with single-agent IMBRUVICA.

The median age was 60 years (range, 33 to 71 years), 67% were male, and 92% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (69%) or 1 (31%). At baseline, 13% of patients had del 17p, 18% with del 11q, 17% with del 17p/TP53 mutation, 56% with unmutated IGHV and 19% with complex karyotype. At baseline assessment for risk of tumor lysis syndrome, 21% of patients had high tumor burden.

After 3 cycles of single-agent IMBRUVICA lead-in therapy, 1% of patients had high tumor burden. High tumor burden was defined as any lymph node ≥10 cm, or any lymph node ≥5 cm and absolute lymphocyte count $\geq25\times10^9$/L.

With a median follow-up time on study of 28 months, efficacy results for PCYC-1142-CA assessed by an IRC according to IWCLL criteria are shown in Table 11, and rates of minimal residual disease (MRD) negativity are shown in Table 12.

Table 11: Efficacy Results in Study PCYC 1142-CA (Fixed Duration Cohort)

Endpoint[a]	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Without Del 17p (N=136)	**All (N=159)**
Overall Response Rate, n (%)[b]	130 (95.6)	153 (96.2)
95% CI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)

Complete Response Rate, n (%)[c]	83 (61.0)	95 (59.7)
95% CI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
Median duration of CR, months (range)[d]	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)

[a] Based on IRC assessment
[b] Overall response = CR + CRi + nPR + PR
[c] Includes 3 patients with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi)
[d] A '+' sign indicates a censored observation

CR = complete response; CRi = complete response with incomplete marrow recovery; nPR = nodular partial response; PR = partial response; NE = not evaluable

Table 12: Minimal Residual Disease Negativity Rates in Study PCYC 1142-CA (Fixed Duration Cohort)

Endpoint	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Without Del 17p (N=136)	**All (N=159)**
MRD Negativity Rate		
Bone marrow, n (%)	84 (61.8)	95 (59.7)
95% CI	(53.6, 69.9)	(52.1, 67.4)
Peripheral Blood, n (%)	104 (76.5)	122 (76.7)
95% CI	(69.3, 83.6)	(70.2, 83.3)
MRD Negativity Rate at Three Months After Completion of Treatment		
Bone marrow, n (%)	74 (54.4)	83 (52.2)
95% CI	(46.0, 62.8)	(44.4, 60.0)
Peripheral Blood, n (%)	78 (57.4)	90 (56.6)
95% CI	(49.0, 65.7)	(48.9, 64.3)

MRD was evaluated by flow cytometry of peripheral blood or bone marrow per central laboratory. The definition of negative status was <1 CLL cell per 10,000 leukocytes ($<1\times10^4$).

CI = confidence interval

In patients with del 17p/TP53 mutation (n=27) in PCYC-1142-CA the overall response rate based on IRC assessment was 96.3%; complete response rate was 55.6% and the median duration of complete response was not reached (range, 4.3 to 22.6 months). The MRD negativity rate in patients with del 17p/TP53 mutation 3 months after completion of treatment in bone marrow and peripheral blood was 40.7% and 59.3%, respectively.

No TLS was reported in patients treated with IMBRUVICA in combination with venetoclax.

Patients with CLL who received at least one prior therapy
Single agent
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 (with 50% of patients having deletion 17p/TP53 mutation), 24% had 11q deletion, and 47% of patients had unmutated IGHV.

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 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 13.

Table 13: Efficacy results in patients with CLL (Study PCYC-1112-CA)

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

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response

[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.

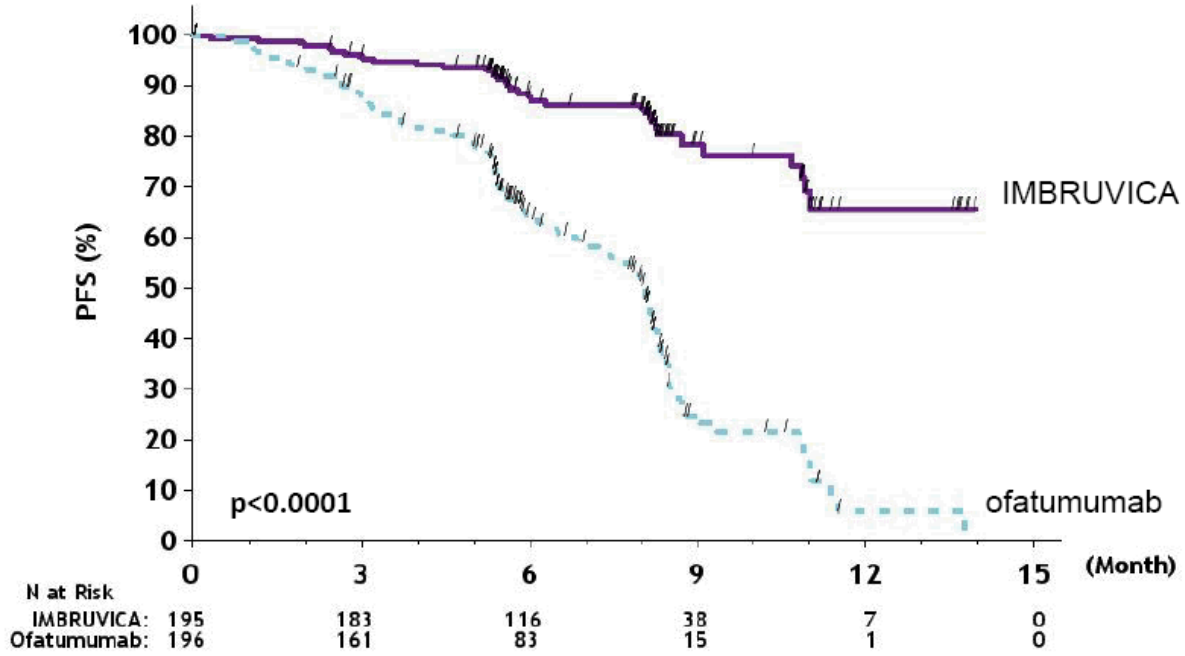
Median follow-up time on study=9 months

The efficacy was similar across all of the subgroups examined, including in patients with and without deletion 17p, a pre-specified stratification factor (Table 14).

Table 14: Subgroup analysis of PFS (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 9.

Figure 9: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1112-CA



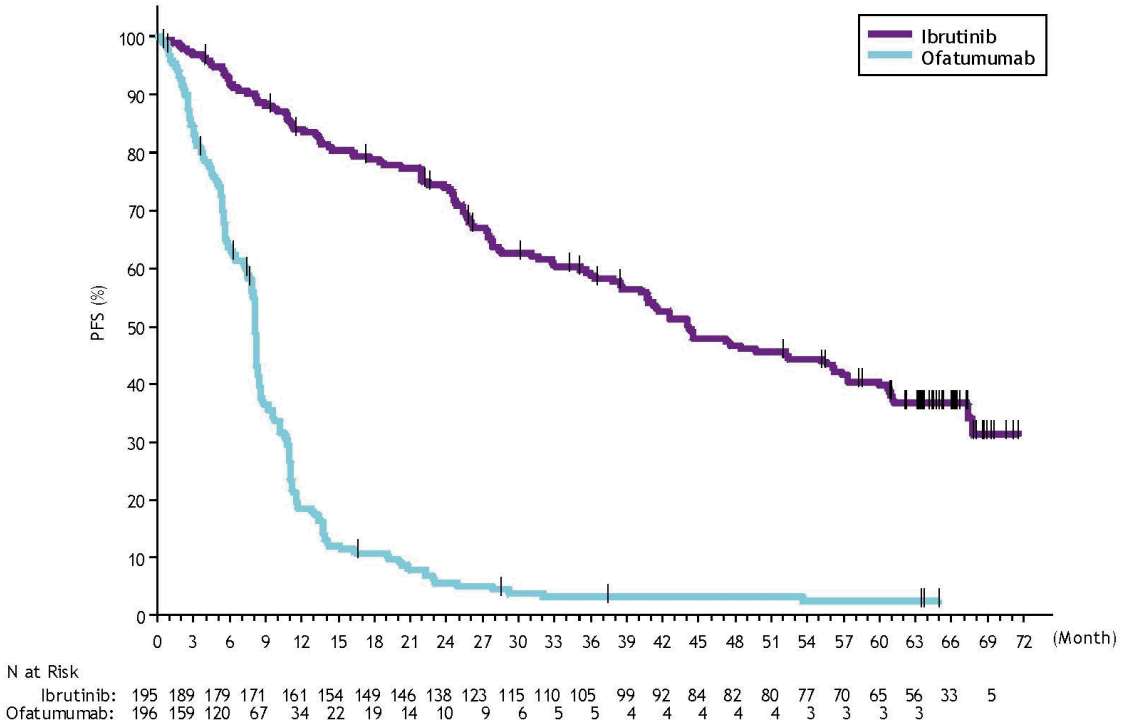
Final Analysis at 65-month follow-up

With a median follow-up time on study of 65 months in Study PCYC-1112-CA, an 85% reduction in the risk of death or progression by investigator assessment was observed for patients in the IMBRUVICA arm. The median investigator-assessed PFS according to IWCLL criteria was 44.1 months [95% CI (38.47, 56.18)] in the IMBRUVICA arm and 8.1 months [95% CI (7.79, 8.25)] in the ofatumumab arm, respectively; HR=0.15 [95% CI (0.11, 0.20)]. The updated Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 10. The investigator-assessed ORR in the IMBRUVICA arm was 87.7% versus 22.4% in the ofatumumab arm. At the time of final analysis, 133 (67.9%) of the 196 subjects originally randomised to the ofatumumab treatment arm had crossed over to ibrutinib treatment. The median investigator-assessed PFS2 (time from randomisation until PFS event after first subsequent anti-neoplastic therapy) according to IWCLL criteria was 65.4 months [95% CI (51.61, not estimable)] in the IMBRUVICA arm and 38.5 months [95% CI (19.98, 47.24)] in the ofatumumab

arm, respectively; HR=0.54 [95% CI (0.41, 0.71)]. The median OS was 67.7 months [95% CI (61.0, not estimable)] in the IMBRUVICA arm.

The treatment effect of ibrutinib in Study PCYC-1112-CA was consistent across high-risk patients with deletion 17p/TP53 mutation, deletion 11q, and/or unmutated IGHV.

Figure 10: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1112-CA at Final Analysis with 65 Months Follow-up



Combination therapy
The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients previously treated for CLL were further evaluated in a randomised, multicenter, double-blinded phase 3 study of IMBRUVICA in combination with BR versus placebo+BR (Study CLL3001). Patients (n=578) were randomised 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. Ninety patients randomised to placebo+BR crossed over to receive IMBRUVICA following IRC confirmed progression. 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 6 years and the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 11 treatments). At baseline, 56% of patients had at least one tumour ≥5 cm, 26% had del11q.

Progression free survival (PFS) was assessed by IRC according to IWCLL criteria. Efficacy results for Study CLL3001 are shown in Table 15.

Table 15: Efficacy Results in patients with CLL (Study CLL3001)

Endpoint	IMBRUVICA+BR N=289	Placebo+BR N=289
PFS[a]		
Median (95% CI), months	Not reached	13.3 (11.3, 13.9)
	HR=0.203 [95% CI: 0.150, 0.276]	
ORR[b] %	82.7	67.8
OS[c]	HR=0.628 [95% CI: 0.385, 1.024]	

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival

[a] IRC evaluated.

[b] IRC evaluated, ORR (complete response, complete response with incomplete marrow recovery, nodular partial response, partial response).

[c] Median OS not reached for both arms.

WM

Single agent

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 anaemic (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 WM. Responses to IMBRUVICA are shown in Table 16.

Table 16: ORR and 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; DOR=duration of response; NR=not reached; MR=minor response; PR=partial response; VGPR=very good partial response; ORR=MR+PR+VGPR
Median follow-up time on study=14.8 months

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

Combination therapy

The safety and efficacy of IMBRUVICA in WM were further evaluated in patients with treatment-naïve or previously treated WM in a randomised, multicenter, double-blinded phase 3 study of IMBRUVICA in combination with rituximab versus placebo in combination with rituximab (PCYC-1127-CA). Patients (n=150) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily or placebo in combination with rituximab until disease progression or unacceptable toxicity. Rituximab was administered weekly at a dose of 375 mg/m^2 for 4 consecutive weeks (weeks 1-4) followed by a second course of weekly rituximab for 4 consecutive weeks (weeks 17-20).

The median age was 69 years (range, 36 to 89 years), 66% were male, and 79% were Caucasian. Ninety-three percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1, and 7% of patients had a baseline ECOG performance status of 2. Forty-five percent of patients were treatment-naïve, and 55% of patients were previously treated. The median time since diagnosis was 52.6 months

(treatment-naïve patients=6.5 months and previously treated patients=94.3 months). Among previously treated patients, the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 6 treatments). At baseline, the median serum IgM value was 3.2 g/dL (range, 0.6 to 8.3 g/dL), 63% of patients were anaemic (haemoglobin ≤11 g/dL or 6.8 mmol/L) and MYD88 L265P mutations were present in 77% of patients, absent in 13% of patients, and 9% of patients were not evaluable for mutation status.

At the primary analysis, with a median follow-up of 26.5 months, the IRC-assessed PFS hazard ratio was 0.20 [95% CI (0.11, 0.38)]. PFS hazard ratios for treatment-naïve patients, previously treated patients, and patients with or without MYD88 L265P mutations were consistent with the PFS hazard ratio for the ITT population.

Grade 3 or 4 infusion-related reactions were observed in 1% of patients treated with IMBRUVICA+rituximab and 16% of patients treated with placebo+rituximab.

Tumor flare in the form of IgM increase occurred in 8.0% of subjects in the IMBRUVICA+rituximab arm and 46.7% of subjects in the placebo+rituximab arm.

Final Analysis at 63-month follow-up
With an overall follow-up of 63 months, efficacy results as assessed by an IRC at the time of the final analysis for PCYC-1127-CA are shown in Table 17 and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 11. PFS hazard ratios for treatment-naïve patients (0.31 [95% CI (0.14, 0.69)]) and previously treated patients (0.22 [95% CI (0.11, 0.43)]) were consistent with the PFS hazard ratio for the ITT population.

Table 17: Efficacy results in Study PCYC-1127-CA (Final Analysis*)

Endpoint	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
Progression Free Survival[a, b]		
Number of events (%)	22 (29)	50 (67)
Median (95% CI), months	Not reached	20.3 (13.0, 27.6)
HR (95% CI)	0.25 (0.15, 0.42)	
P-value	<0.0001	
Time to next treatment		
Median (95% CI), months	Not reached	18.1 (11.1, 33.1)
HR (95% CI)	0.1 (0.05, 0.21)	
Best Overall Response (%)		
CR	1.3	1.3
VGPR	29.3	4.0
PR	45.3	25.3
MR	16.0	13.3
Overall Response Rate[c] **(CR, VGPR, PR, MR) (%)**	69 (92.0)	33 (44.0)
Median duration of overall response, months (range)	Not reached (2.7, 58.9+)	27.6 (1.9, 55.9+)
Response Rate (CR, VGPR, PR)[c, d] **(%)**	57 (76.0)	23 (30.7)
Median duration of response, months (range)	Not reached (1.9+, 58.9+)	Not reached (4.6, 49.7+)
Rate of Sustained Hemoglobin Improvement[c, e] **(%)**	77.3	42.7

CI = confidence interval; CR = complete response; HR = hazard ratio; MR = minor response; PR = partial response; R = Rituximab; VGPR = very good partial response

* Median follow-up time on study = 49.7 months.

[a] IRC evaluated.

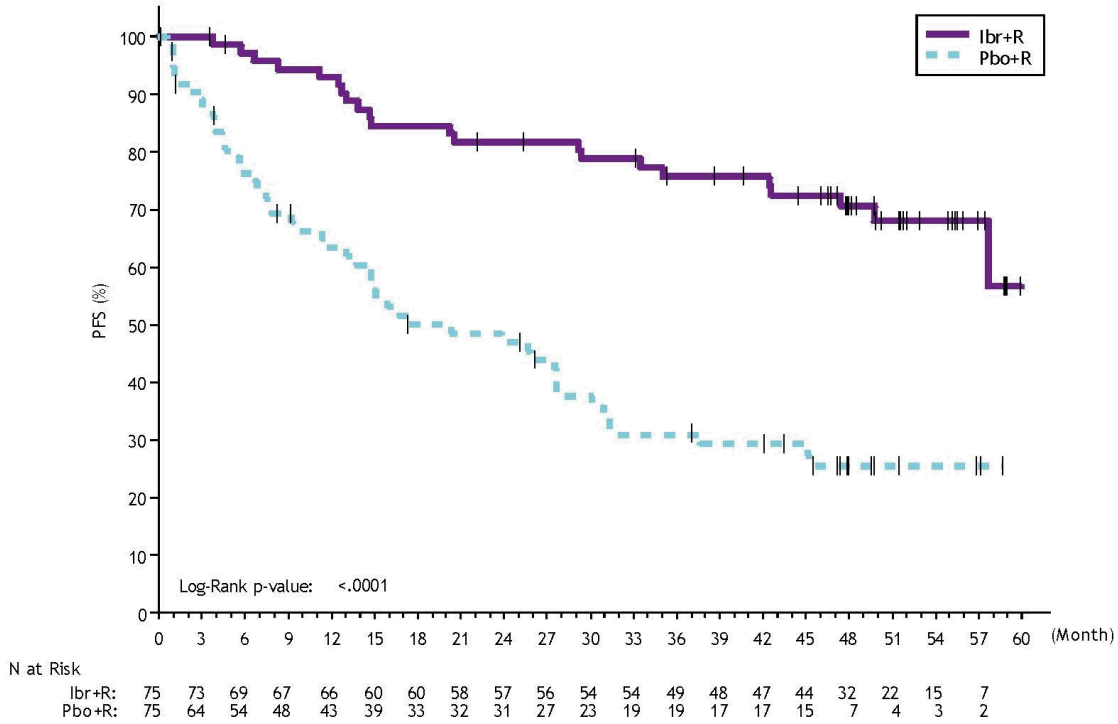
[b] 4-year PFS estimates were 70.6% [95% CI (58.1, 80.0)] in the IMBRUVICA + R arm versus 25.3% [95% CI (15.3, 36.6)] in the placebo + R arm.

[c] p-value associated with response rate was <0.0001.

[d] Response rate was 76% vs 41% in treatment-naïve patients and 76% vs 22% in previously treated patients for the IMBRUVICA + R arm vs the placebo + R arm, respectively.

[e] Defined as increase of ≥2 g/dL over baseline regardless of baseline value, or an increase to >11 g/dL with a ≥0.5 g/dL improvement if baseline was ≤11 g/dL.

Figure 11: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1127-CA (Final Analysis)



Study PCYC-1127-CA had a separate monotherapy arm of 31 patients with previously treated WM who failed prior rituximab-containing therapy and received single agent IMBRUVICA. The median age was 67 years (range, 47 to 90 years). Eighty-one percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1, and 19% had a baseline ECOG performance status of 2. The median number of prior treatments was 4 (range, 1 to 7 treatments). With an overall follow-up of 61 months, the response rate observed in Study PCYC-1127-CA monotherapy arm per IRC assessment was 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). The median duration of response was 33 months (range, 2.4 to 60.2+ months). The overall response rate per IRC observed in the monotherapy arm was 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). The median duration of overall response was 39 months (range, 2.07 to 60.2+ months).

Paediatric population

The safety, efficacy, and pharmacokinetics of IMBRUVICA in paediatric and young adult patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma were evaluated in a two-part, multi-centre, open-label Phase 3 study (LYM3003) of IMBRUVICA in combination with either a rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide and dexamethasone (RICE) regimen or a rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, and dexamethasone (RVICI) regimen, as background therapy.

Part 1 of the study (21 patients aged 3 to 17 years) evaluated the dose to be used in part 2 (51 patients aged 3 to 19 years) (see section 5.2).

In part 2, patients were randomised 2:1 to receive either IMBRUVICA as 440 mg/m^2 daily (age below 12 years) or 329 mg/m^2 (age 12 years and older) with background therapy, or background therapy alone until completion of 3 cycles of therapy, transplantation, disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint of event-free survival (EFS) superiority was not met suggesting no additional benefit from adding ibrutinib to RICE or RVICI (see section 4.2).

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.

Ibrutinib has a pH dependent solubility, with lower solubility at higher pH. In fasted healthy subjects administered a single 560 mg dose of ibrutinib after taking omeprazole at 40 mg once daily for 5 days, compared to ibrutinib alone, geometric mean ratios (90% CI) were 83% (68-102%), 92% (78-110%), and 38% (26-53%) for AUC_{0-24}, AUC_{last}, and C_{max}, respectively.

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
Pharmacokinetic data show that ibrutinib exposures in children with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma, aged 12 years and older receiving a daily dose of 329 mg/m^2 and those aged 3 years to below 12 years receiving a daily dose of 440 mg/m^2, were generally within the range of exposures observed in adult patients administered a daily dose of 560 mg.

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 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
Ibrutinib was not carcinogenic in a 6-month study in the transgenic (Tg.rasH2) mouse at oral doses up to 2 000 mg/kg/day with an exposure margin of approximately 23 (males) to 37 (females) times the human AUC of ibrutinib at a dose of 560 mg daily.
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 (HED 16 mg/kg/day).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Sodium lauril sulfate (E487)

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Printing ink
Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol (E1520)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 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
Date of latest renewal: 25 June 2019

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.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 140 mg of ibrutinib.

Excipients with known effect
Each 140 mg film-coated tablet contains 28 mg of lactose monohydrate.

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 280 mg of ibrutinib.

Excipients with known effect
Each 280 mg film-coated tablet contains 56 mg of lactose monohydrate.

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 420 mg of ibrutinib.

Excipients with known effect
Each 420 mg film-coated tablet contains 84 mg of lactose monohydrate.

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 560 mg of ibrutinib.

Excipients with known effect
Each 560 mg film-coated tablet contains 112 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
Yellow-green to green round tablets (9 mm), debossed with “ibr” on one side and “140” on the other side.

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
Purple oblong tablets (15 mm in length and 7 mm in width), debossed with “ibr” on one side and “280” on the other side.

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
Yellow-green to green oblong tablets (17.5 mm in length and 7.4 mm in width), debossed with “ibr” on one side and “420” on the other side.

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
Yellow to orange oblong tablets (19 mm in length and 8.1 mm in width), debossed with “ibr” on one side and “560” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab or venetoclax is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).

IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

IMBRUVICA as a single agent 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. IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with WM.

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
MCL
The recommended dose for the treatment of MCL is 560 mg once daily.

CLL and WM
The recommended dose for the treatment of CLL and WM, either as a single agent or in combination, is 420 mg once daily (for details of the combination regimens, see section 5.1).

Treatment with IMBRUVICA should continue until disease progression or no longer tolerated by the patient. In combination with venetoclax for the treatment of CLL, IMBRUVICA should be administered as a single agent for 3 cycles (1 cycle is 28 days), followed by 12 cycles of IMBRUVICA plus venetoclax. See the venetoclax Summary of Product Characteristics (SmPC) for full venetoclax dosing information.

When administering IMBRUVICA in combination with anti-CD20 therapy, it is recommended to administer IMBRUVICA prior to anti-CD20 therapy when given on the same day.

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

The dose of ibrutinib should be reduced to 280 mg once daily when used concomitantly with moderate CYP3A4 inhibitors.

The dose of ibrutinib should be reduced to 140 mg once daily 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 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 tablets 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. For patients with moderate liver impairment (Child-Pugh class B), the recommended dose is 140 mg daily. 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
IMBRUVICA is not recommended for use in children and adolescents aged 0 to 18 years as efficacy has not been established. Currently available data in patients with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

Method of administration
IMBRUVICA should be administered orally once daily with a glass of water approximately at the same time each day. The tablets should be swallowed whole with water and should not be 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 bleeding events in patients treated with IMBRUVICA, both with and without thrombocytopenia. These include minor bleeding events such as contusion, epistaxis, and petechiae; and major bleeding events, some fatal, including gastrointestinal bleeding, intracranial haemorrhage, and haematuria.

Warfarin or other vitamin K antagonists should not be administered concomitantly with IMBRUVICA.

Use of either anticoagulants or medicinal products that inhibit platelet function (antiplatelet agents) concomitantly with IMBRUVICA increases the risk of major bleeding. A higher risk for major bleeding was observed with anticoagulant than with antiplatelet agents. Consider the risks and benefits of anticoagulant or antiplatelet therapy when co-administered with IMBRUVICA. Monitor for signs and symptoms of bleeding.

Supplements such as fish oil and vitamin E preparations should be avoided.

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.

The mechanism for the bleeding-related events is not fully understood. Patients with congenital bleeding diathesis have not been studied.

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 withholding IMBRUVICA. Patients should be closely monitored. Administer supportive care including hydration and/or cytoreduction as indicated.

Splenic rupture
Cases of splenic rupture have been reported following discontinuation of IMBRUVICA treatment. Disease status and spleen size should be carefully monitored (e.g. clinical examination, ultrasound) when IMBRUVICA treatment is interrupted or ceased. Patients who develop left upper abdominal or shoulder tip pain should be evaluated and a diagnosis of splenic rupture should be considered.

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, abnormal liver function tests, neutropenia and infections and appropriate anti-infective therapy should be instituted as indicated. Consider prophylaxis according to standard of care in patients who are at increased risk for opportunistic infections.

Cases of invasive fungal infections, including cases of Aspergillosis, Cryptococcosis and Pneumocystis jiroveci infections have been reported following the use of ibrutinib. Reported cases of invasive fungal infections have been associated with fatal outcomes.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) including fatal ones have been reported following the use of ibrutinib within the context of a prior or concomitant immunosuppressive therapy. Physicians should consider PML in the differential diagnosis in patients with new or worsening neurological, cognitive or behavioral signs or symptoms. If PML is suspected then appropriate diagnostic evaluations should be undertaken and treatment suspended until PML is excluded. If any doubt exists, referral to a neurologist and appropriate diagnostic measures for PML including MRI

scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid (CSF) testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments should be considered.

Hepatic events
Cases of hepatotoxicity, hepatitis B reactivation, and cases of hepatitis E, which may be chronic, have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Hepatic failure, including fatal events, has occurred in patients treated with IMBRUVICA. Liver function and viral hepatitis status should be assessed before initiating treatment with IMBRUVICA. Patients should be periodically monitored for changes in liver function parameters during treatment. As clinically indicated, viral load and serological testing for infectious hepatitis should be performed per local medical guidelines. For patients diagnosed with hepatic events, consider consulting a liver disease expert for management.

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

Interstitial Lung Disease (ILD)
Cases of ILD have been reported in patients treated with IMBRUVICA. Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD. If symptoms develop, interrupt IMBRUVICA and manage ILD appropriately. If symptoms persist, consider the risks and benefits of IMBRUVICA treatment and follow the dose modification guidelines.

Cardiac arrhythmias and cardiac failure
Fatal and serious cardiac arrhythmias and cardiac failure have occurred in patients treated with IMBRUVICA. Patients with advanced age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥2, or cardiac co-morbidities may be at greater risk of events including sudden fatal cardiac events. Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachyarrhythmia and cardiac failure have been reported, particularly in patients with acute infections or cardiac risk factors including hypertension, diabetes mellitus, and a previous history of cardiac arrhythmia.

Appropriate clinical evaluation of cardiac history and function should be performed prior to initiating IMBRUVICA. Patients should be carefully monitored during treatment for signs of clinical deterioration of cardiac function and clinically managed. Consider further evaluation (e.g., ECG, echocardiogram), as indicated for patients in whom there are cardiovascular concerns.

For patients with relevant risk factors for cardiac events, carefully assess benefit/risk before initiating treatment with IMBRUVICA; alternative treatment may be considered.

In patients who develop signs and/or symptoms of ventricular tachyarrhythmia, IMBRUVICA should be temporarily discontinued and a thorough clinical benefit/risk assessment should be performed before possibly restarting therapy.

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.

Patients should be monitored for signs and symptoms of cardiac failure during IMBRUVICA treatment. In some of these cases cardiac failure resolved or improved after IMBRUVICA withdrawal or dose reduction.

Cerebrovascular accidents
Cases of cerebrovascular accident, transient ischaemic attack and ischaemic stroke including fatalities have been reported in patients treated with IMBRUVICA, with and without concomitant atrial fibrillation and/or hypertension. Among cases with reported latency, the initiation of treatment with IMBRUVICA to the onset of ischaemic central nervous vascular conditions was in the most cases

after several months (more than 1 month in 78% and more than 6 months in 44% of cases) emphasising the need for regular monitoring of patients (please see section 4.4 Cardiac arrhythmia and Hypertension and section 4.8).

Tumour lysis syndrome
Tumour lysis syndrome (TLS) 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.

Hypertension
Hypertension has occurred in patients treated with IMBRUVICA (see section 4.8). Regularly monitor blood pressure in patients treated with IMBRUVICA and initiate or adjust antihypertensive medication throughout treatment with IMBRUVICA as appropriate.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
Cases of HLH (including fatal cases) have been reported in patients treated with IMBRUVICA. HLH is a life-threatening syndrome of pathologic immune activation characterised by clinical signs and symptoms of extreme systemic inflammation. HLH is characterised by fever, hepatosplenomegaly, hypertriglyceridaemia, high serum ferritin and cytopenias. Patients should be informed about symptoms of HLH. Patients who develop early manifestations of pathologic immune activation should be evaluated immediately, and a diagnosis of HLH should be considered.

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 CYP3A4 inhibitors and strong or moderate CYP3A4 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).

Excipients with known effect
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Each film-coated tablet contains less than 1 mmol sodium (23 mg), and is essentially sodium-free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ibrutinib is primarily metabolised by cytochrome P450 enzyme 3A4 (CYP3A4).

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 strong CYP3A4 inhibitors should be avoided.

Strong CYP3A4 inhibitors
Co-administration of ketoconazole, a very 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. In patients with B-cell malignancies taking IMBRUVICA with food, co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor voriconazole increased C_{max} by 6.7-fold and AUC by 5.7-fold. Strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodone, cobicistat, voriconazole and posaconazole) should be avoided. If the benefit outweighs the risk and a strong CYP3A4 inhibitor must be used, reduce the IMBRUVICA dose to 140 mg for the duration of the inhibitor use or withhold IMBRUVICA 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
In patients with B-cell malignancies taking IMBRUVICA with food, co-administration of the CYP3A4 inhibitor erythromycin increased C_{max} by 3.4-fold and AUC by 3.0-fold. If a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., fluconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone and dronedarone) is indicated, reduce IMBRUVICA dose to 280 mg 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 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).

<u>Agents that may decrease ibrutinib plasma concentrations</u>
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.

Ibrutinib has a pH dependent solubility, with lower solubility at higher pH. A lower C_{max} was observed in fasted healthy subjects administered a single 560 mg dose of ibrutinib after taking omeprazole at 40 mg once daily for 5 days (see section 5.2). There is no evidence that the lower C_{max} would have clinical significance, and medicinal products that increase stomach pH (e.g., proton pump inhibitors) have been used without restrictions in the pivotal clinical studies.

<u>Agents that may have their plasma concentrations altered by ibrutinib</u>
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 medicinal products that undergo BCRP-mediated hepatic efflux, such as rosuvastatin.

In studies of ibrutinib (420 mg) in combination with venetoclax (400 mg) in CLL patients, an increase in venetoclax exposure (approximately 1.8-fold based on AUC) was observed compared with monotherapy data for venetoclax.

In a drug interaction study in patients with B-cell malignancies, a single 560 mg dose of ibrutinib did not have a clinically meaningful effect on the exposure of the CYP3A4 substrate midazolam. In the same study, 2 weeks of treatment with ibrutinib at 560 mg daily had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinylestradiol and levonorgestrel), the CYP3A4 substrate midazolam, nor the CYP2B6 substrate bupropion.

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.

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 breast-fed children 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

IMBRUVICA has minor influence on the 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 most commonly occurring adverse reactions (≥20%) were diarrhoea, neutropenia, musculoskeletal pain, haemorrhage (e.g., bruising), rash, nausea, thrombocytopenia, arthralgia, and upper respiratory tract infection. The most common grade 3/4 adverse reactions (≥5%) were neutropenia, lymphocytosis, thrombocytopenia, hypertension, and pneumonia.

Tabulated list of adverse reactions
The safety profile is based on pooled data from 1 981 patients treated with IMBRUVICA in four phase 2 clinical studies and eight 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, except for studies with IMBRUVICA in combination with venetoclax where patients received fixed duration

treatment (Studies CLL3011 and PCYC-1142-CA). The median duration of IMBRUVICA treatment across the pooled dataset was 14.7 months. The median duration of treatment for CLL/SLL was 14.7 months (up to 52 months); MCL was 11.7 months (up to 28 months); WM was 21.6 months (up to 37 months).

Adverse reactions in patients treated with ibrutinib for B-cell malignancies and post-marketing adverse reactions are listed below by system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined as follows: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1 000 to <1/100), rare (≥1/10 000 to <1/1 000), 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 reactions reported in clinical studies or during post marketing surveillance in patients with B-cell malignancies†

System organ class	Frequency (All grades)	Adverse reactions	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)
Infections and infestations	Very common	Pneumonia[*#]	12	7
		Upper respiratory tract infection	21	1
		Skin infection[*]	15	2
	Common	Sepsis[*#]	3	3
		Urinary tract infection	9	1
		Sinusitis[*]	9	1
	Uncommon	Cryptococcal infections[*]	<1	0
		Pneumocystis infections[*#]	<1	<1
		Aspergillus infections[*]	<1	<1
		Hepatitis B reactivation[@#]	<1	<1
Neoplasms benign and malignant (incl cysts and polyps)	Common	Non-melanoma skin cancer[*]	5	1
		Basal cell carcinoma	3	<1
		Squamous cell carcinoma	1	<1
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia[*]	39	31
		Thrombocytopenia[*]	29	8
		Lymphocytosis[*]	15	11
	Common	Febrile neutropenia	4	4
		Leukocytosis	4	4
	Rare	Leukostasis syndrome	<1	<1
Immune system disorders	Common	Interstitial lung disease[*,#]	2	<1
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperuricaemia	9	1
	Uncommon	Tumour lysis syndrome	1	1
Nervous system disorders	Very common	Dizziness	12	<1
		Headache	19	1
	Common	Peripheral neuropathy[*]	7	<1
	Uncommon	Cerebrovascular accident[#]	<1	<1
		Transient ischaemic attack	<1	<1
		Ischaemic stroke[#]	<1	<1
Eye disorders	Common	Vision blurred	6	0
	Uncommon	Eye haemorrhage[‡]	<1	0
Cardiac disorders	Common	Cardiac failure[*,#]	2	1
		Atrial fibrillation	8	4
	Uncommon	Ventricular tachyarrhythmia[*,#]	1	<1
		Cardiac arrest[#]	<1	<1
Vascular disorders	Very common	Haemorrhage[*#]	35	1
		Bruising[*]	27	<1
		Hypertension[*]	18	8
	Common	Epistaxis	9	<1
		Petechiae	7	0
	Uncommon	Subdural haematoma[#]	1	<1

Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Vomiting Stomatitis* Nausea Constipation Dyspepsia	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 <1 <1
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatic failure*,#	<1	<1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash*	34	3
	Common	Urticaria Erythema Onychoclasis	1 3 4	<1 <1 0
	Uncommon	Angioedema Panniculitis* Neutrophilic dermatoses*	<1 <1 <1	<1 <1 <1
	Rare	Stevens-Johnson syndrome	<1	<1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia Muscle spasms Musculoskeletal pain*	24 15 36	2 <1 3
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia Oedema peripheral	19 16	1 1
Investigations	Very common	Blood creatinine increased	10	<1

† Frequencies are rounded to the nearest integer.

* Includes multiple adverse reaction terms.

‡ In some cases associated with loss of vision.

Includes events with fatal outcome.

@ Lower level term (LLT) used for selection.

Description of selected adverse reactions

Discontinuation and dose reduction due to adverse reactions

Of the 1 981 patients treated with IMBRUVICA for B-cell malignancies, 6% discontinued treatment primarily due to adverse reactions. These included pneumonia, atrial fibrillation, neutropenia, rash, thrombocytopenia, and haemorrhage. Adverse reactions leading to dose reduction occurred in approximately 8% of patients.

Elderly

Of the 1 981 patients treated with IMBRUVICA, 50% were 65 years of age or older. Grade 3 or higher pneumonia (11% of patients age ≥65 versus 4% of patients <65 years) and thrombocytopenia (11% of patients age ≥65 years versus 5% of patients <65 years) occurred more frequently among elderly patients treated with IMBRUVICA.

Long-term safety

The safety data from long-term treatment with IMBRUVICA over 5 years from 1 284 patients (treatment-naïve CLL/SLL n=162, relapsed/refractory CLL/SLL n=646, relapsed/refractory MCL n=370, and WM n=106) were analysed. The median duration of treatment for CLL/SLL was 51 months (range, 0.2 to 98 months) with 70% and 52% of patients receiving treatment for more than 2 years and 4 years, respectively. The median duration of treatment for MCL was 11 months (range, 0 to 87 months) with 31% and 17% of patients receiving treatment for more than 2 years and 4 years, respectively. The median duration of treatment for WM was 47 months (range, 0.3 to 61 months) with 78% and 46% of patients receiving treatment for more than 2 years and 4 years, respectively. The overall known safety profile of IMBRUVICA-exposed patients remained consistent, other than an increasing prevalence of hypertension, with no new safety concerns identified. The prevalence for Grade 3 or greater hypertension was 4% (year 0-1), 7% (year 1-2), 9% (year 2-3), 9% (year 3-4), and 9% (year 4-5); the overall incidence for the 5-year period was 11%.

Paediatric population

The safety assessment is based on data from a Phase 3 study of IMBRUVICA in combination with either a rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, and dexamethasone (RICE) regimen, or a

rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, and dexamethasone (RVICI) regimen, as background therapy or background therapy alone in paediatric and young adult patients (aged 3 to 19 years) with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (see section 5.1). No new adverse reactions were observed in this study.

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: L01EL01.

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*.

In preclinical tumour models, the combination of ibrutinib and venetoclax resulted in increased cellular apoptosis and anti-tumor activity compared to either agent alone. BTK inhibition by ibrutinib increases CLL cell dependence on BCL-2, a cell survival pathway, while venetoclax inhibits BCL-2 leading to apoptosis.

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 month of IMBRUVICA therapy and typically resolves within a median of 8.0 weeks in patients with MCL and 14 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.

In vitro platelet aggregation
In an *in vitro* study, ibrutinib demonstrated inhibition of collagen-induced platelet aggregation. Ibrutinib did not show meaningful inhibition of platelet aggregation using other agonists of platelet aggregation.

Effect on QT/QTc interval and cardiac electrophysiology
The effect of ibrutinib on the QTc interval was evaluated in 20 healthy male and female subjects in a randomised, double-blind thorough QT study with placebo and positive controls. At a supratherapeutic dose of 1 680 mg, ibrutinib did not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent. The largest upper bound of the 2-sided 90% CI for the baseline adjusted mean differences between ibrutinib and placebo was below 10 ms. In this same study, a concentration dependent shortening in the QTc interval was observed (-5.3 ms [90% CI: -9.4, -1.1] at a C_{max} of 719 ng/mL following the supratherapeutic dose of 1 680 mg).

Clinical efficacy and safety
MCL
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 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: ORR and 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; DOR=duration of response; ORR=overall response rate; 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.

The safety and efficacy of IMBRUVICA were demonstrated in a randomised phase 3, open-label, multicenter study including 280 patients with MCL who received at least one prior therapy (Study MCL3001). Patients were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA orally at 560 mg once daily for 21 days or temsirolimus intravenously at 175 mg on Days 1, 8, 15 of the first cycle followed by 75 mg on Days 1, 8, 15 of each subsequent 21-day cycle. Treatment on both arms continued until

disease progression or unacceptable toxicity. The median age was 68 years (range, 34; 88 years), 74% were male and 87% were Caucasian. The median time since diagnosis was 43 months, and median number of prior treatments was 2 (range: 1 to 9 treatments), including 51% with prior high-dose chemotherapy, 18% with prior bortezomib, 5% with prior lenalidomide, and 24% with prior stem cell transplant. At baseline, 53% of patients had bulky disease (≥5 cm), 21% had high-risk score by Simplified MIPI, 60% had extranodal disease and 54% had bone marrow involvement at screening.

Progression-free survival (PFS) was assessed by IRC according to the revised International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) criteria. Efficacy results for Study MCL3001 are shown in Table 3 and the Kaplan-Meier curve for PFS in Figure 1.

Table 3: Efficacy Results in patients with relapsed or refractory MCL (Study MCL3001)

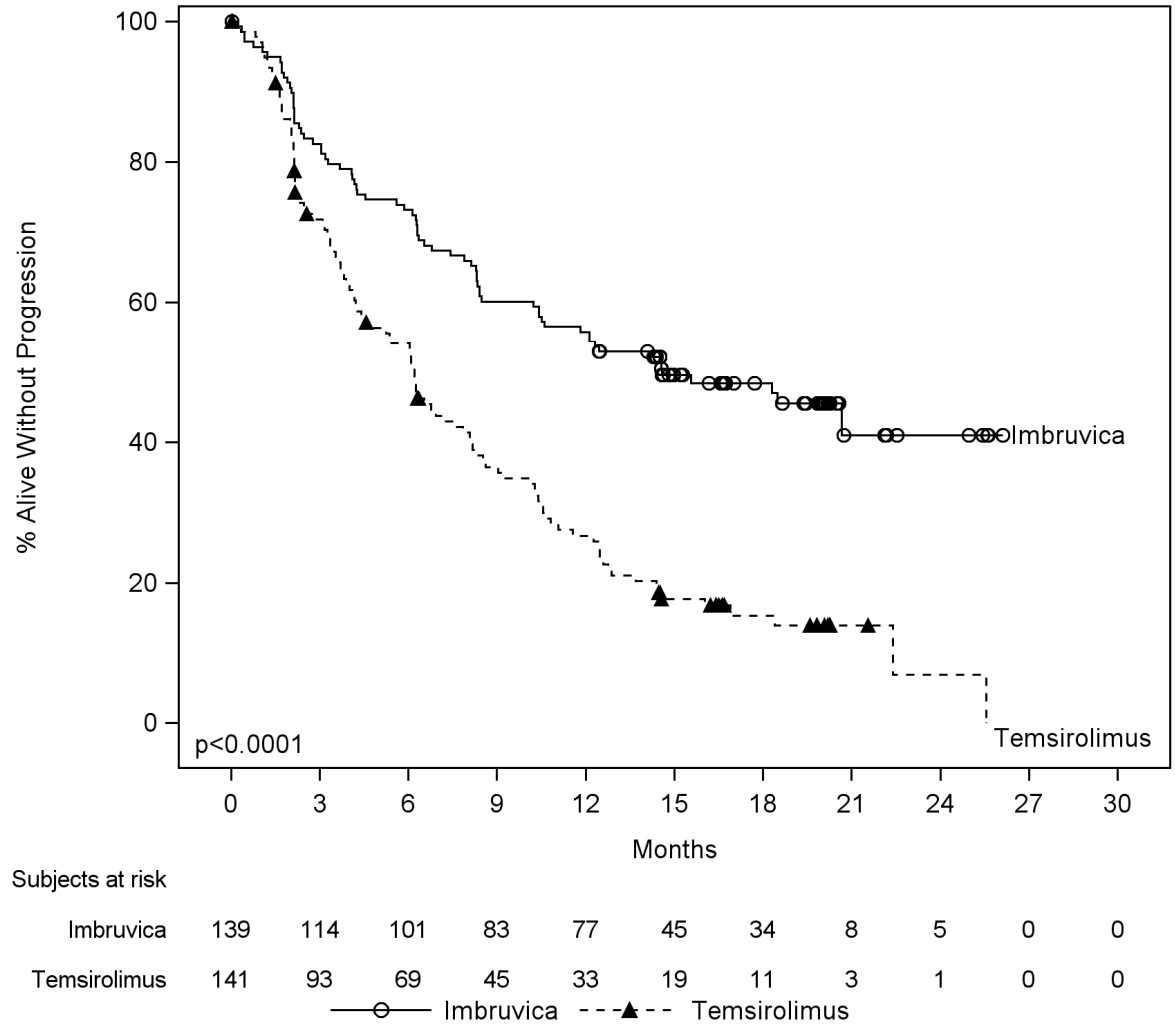
Endpoint	**IMBRUVICA N=139**	**Temsirolimus N=141**
PFS[a]		
Median PFS (95% CI), (months)	14.6 (10.4, NE)	6.2 (4.2, 7.9)
	HR=0.43 [95% CI: 0.32, 0.58]	
ORR (%)	71.9	40.4
p-value	p<0.0001	

NE=not estimable; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival

[a] IRC evaluated.

A smaller proportion of patients treated with ibrutinib experienced a clinically meaningful worsening of lymphoma symptoms versus temsirolimus (27% versus 52%) and time to worsening of symptoms occurred more slowly with ibrutinib versus temsirolimus (HR 0.27, p<0.0001).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study MCL3001



CLL

Patients previously untreated for CLL

Single agent

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 anaemia, 23% with baseline thrombocytopenia, 65% had elevated β2 microglobulin >3 500 mcg/L, 47% had a CrCL<60 mL/min, 20% of patients presented with del11q, 6% of patients presented with del17p/tumor protein 53 (TP53) mutation, and 44% of patients presented with unmutated immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV).

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 4 and the Kaplan-Meier curves for PFS and OS are shown in Figures 2 and 3, respectively.

There was a statistically significant sustained platelet or haemoglobin improvement in the ITT population in favor of ibrutinib versus chlorambucil. In patients with baseline cytopenias, sustained haematologic improvement was: platelets 77.1% versus 42.9%; haemoglobin 84.3% versus 45.5% for ibrutinib and chlorambucil, respectively.

Table 4: Efficacy results in Study PCYC-1115-CA

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

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; CR=complete response; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response

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

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

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

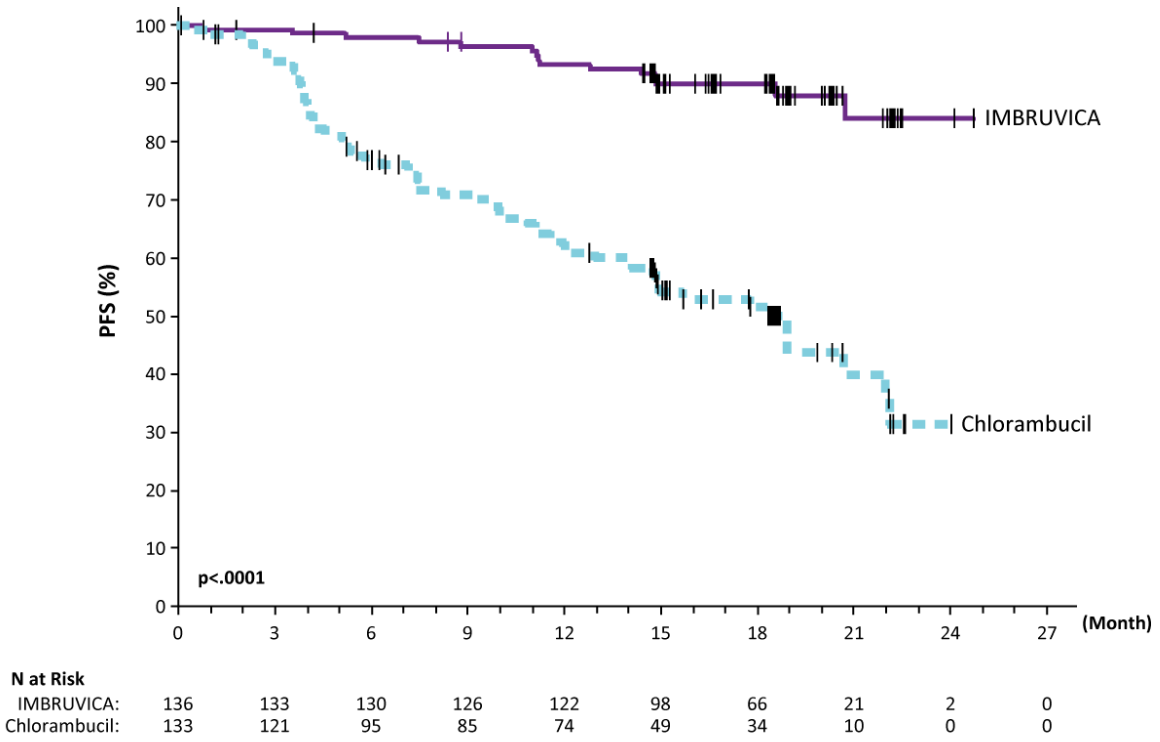
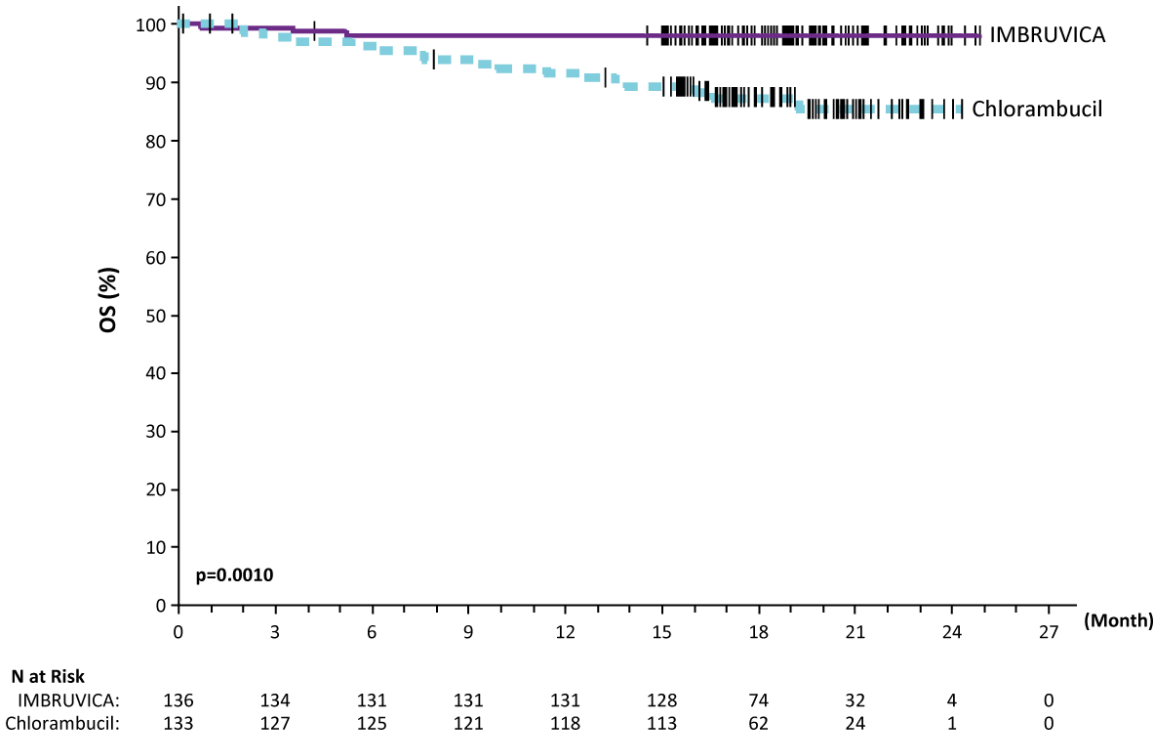


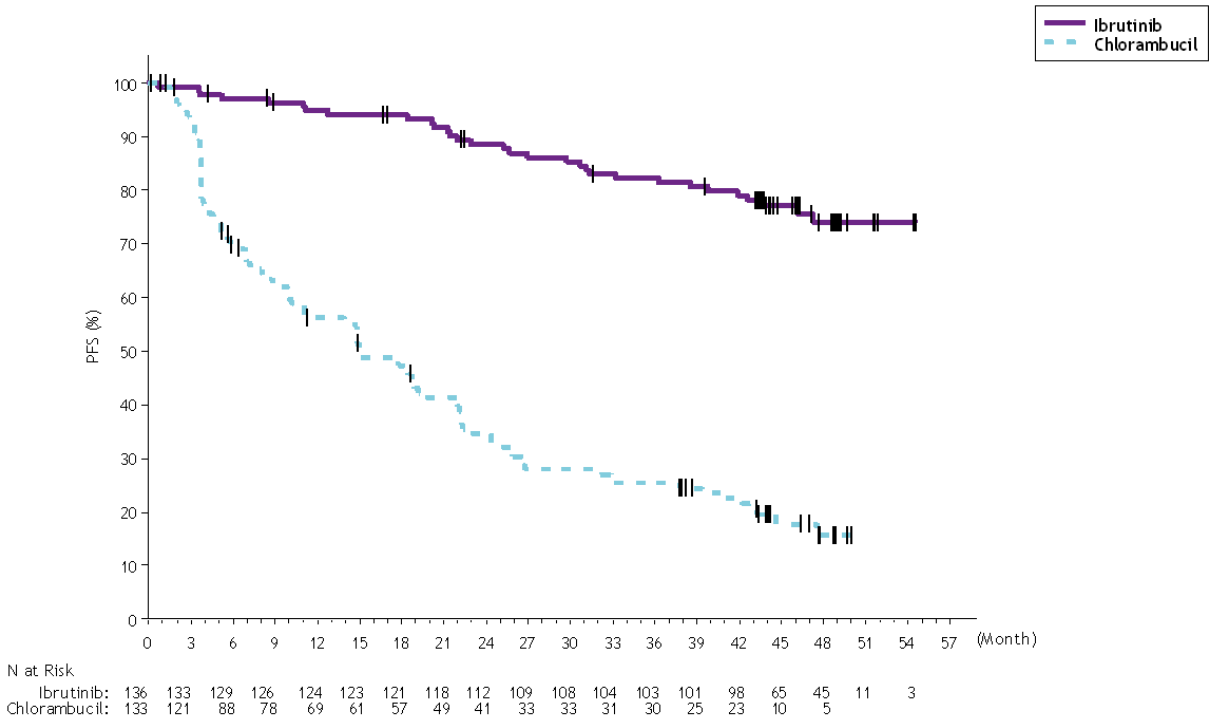
Figure 3: Kaplan-Meier Curve of OS (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA



48-month follow-up
With a median follow-up time on study of 48 months in Study PCYC-1115-CA and its extension study, an 86% reduction in the risk of death or progression by investigator assessment was observed for patients in the IMBRUVICA arm. The median investigator-assessed PFS was not reached in the IMBRUVICA arm and was 15 months [95% CI (10.22, 19.35)] in the chlorambucil arm; (HR=0.14 [95% CI (0.09, 0.21)]). The 4-year PFS estimate was 73.9% in the IMBRUVICA arm and 15.5% in the chlorambucil arm, respectively. The updated Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 4. The investigator-assessed ORR was 91.2% in the IMBRUVICA arm versus 36.8% in the chlorambucil arm. The CR rate according to IWCLL criteria was 16.2% in the IMBRUVICA arm versus 3.0% in the chlorambucil arm. At the time of long-term follow-up, a total of 73 subjects (54.9%) originally randomised to the chlorambucil arm subsequently received ibrutinib as cross-over treatment. The Kaplan-Meier landmark estimate for OS at 48-months was 85.5% in the IMBRUVICA arm.

The treatment effect of ibrutinib in Study PCYC-1115-CA was consistent across high-risk patients with del17p/TP53 mutation, del11q, and/or unmutated IGHV.

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1115-CA with 48 Months Follow-up



Combination therapy

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with previously untreated CLL/SLL were further evaluated in a randomised, multi-center, open-label, phase 3 study (PCYC-1130-CA) of IMBRUVICA in combination with obinutuzumab versus chlorambucil in combination with obinutuzumab. The study enrolled patients who were 65 years of age or older or <65 years of age with coexisting medical conditions, reduced renal function as measured by creatinine clearance <70 mL/min, or presence of del17p/TP53 mutation. Patients (n=229) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity or chlorambucil at a dose of 0.5 mg/kg on Days 1 and 15 of each 28-day cycle for 6 cycles. In both arms, patients received 1 000 mg of obinutuzumab on Days 1, 8 and 15 of the first cycle, followed by treatment on the first day of 5 subsequent cycles (total of 6 cycles, 28 days each). The first dose of obinutuzumab was divided between day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg).

The median age was 71 years (range, 40 to 87 years), 64% were male, and 96% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (48%) or 1-2 (52%). At baseline, 52% had advanced clinical stage (Rai Stage III or IV), 32% of patients had bulky disease (≥5 cm), 44% with baseline anaemia, 22% with baseline thrombocytopenia, 28% had a CrCL <60 mL/min, and the median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics (CIRS-G) was 4 (range, 0 to 12). At baseline, 65% of patients presented with CLL/SLL with high risk factors (del17p/TP53 mutation [18%], del11q [15%], or unmutated IGHV [54%]).

Progression-free survival (PFS) was assessed by IRC according to IWCLL criteria indicated a 77% statistically significant reduction in the risk of death or progression in the IMBRUVICA arm. With a median follow-up time on study of 31 months, the median PFS was not reached in the IMBRUVICA+obinutuzumab arm and was 19 months in the chlorambucil+obinutuzumab arm. Efficacy results for Study PCYC-1130-CA are shown in Table 5 and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 5.

Table 5: Efficacy results in Study PCYC-1130-CA

Endpoint	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Chlorambucil+Obinutuzumab N=116
Progression Free Survival[a]		
Number of events (%)	24 (21.2)	74 (63.8)
Median (95% CI), months	Not reached	19.0 (15.1, 22.1)
HR (95% CI)	0.23 (0.15, 0.37)	
Overall Response Rate[a] **(%)**	88.5	73.3
CR[b]	19.5	7.8
PR[c]	69.0	65.5

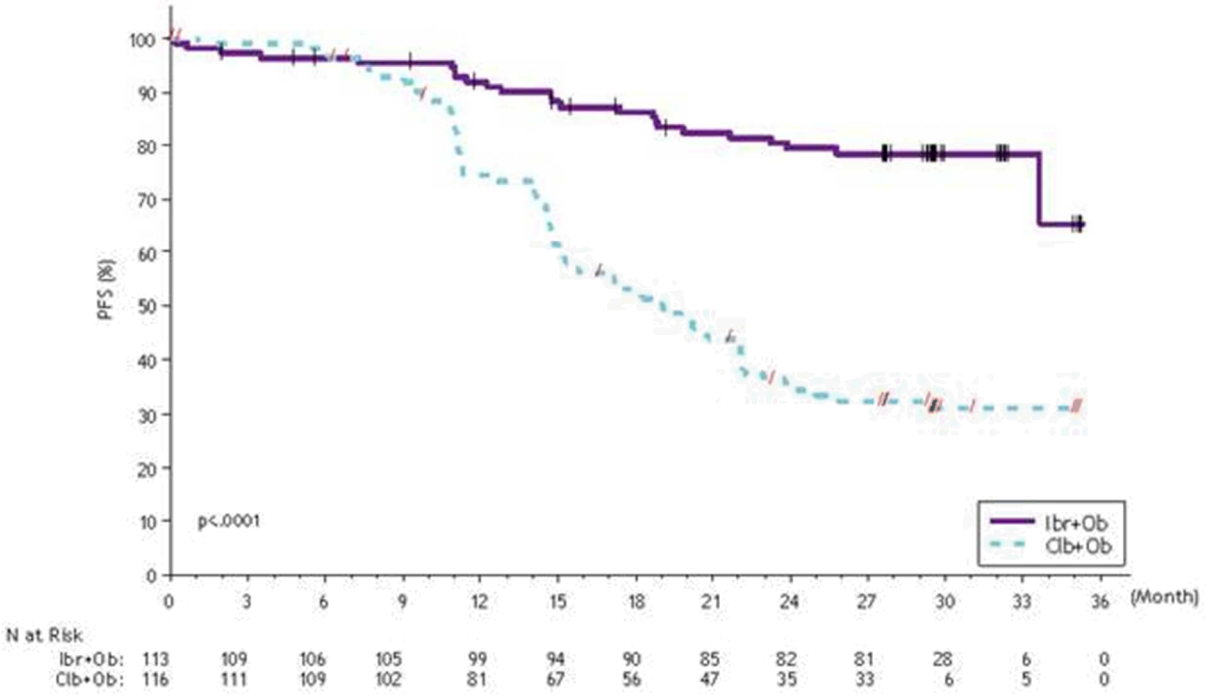
CI=confidence interval; HR=hazard ratio; CR=complete response; PR=partial response.

[a] IRC evaluated.

[b] Includes 1 patient in the IMBRUVICA+obinutuzumab arm with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Figure 5: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1130-CA



The treatment effect of ibrutinib was consistent across the high-risk CLL/SLL population (del17p/TP53 mutation, del11q, or unmutated IGHV), with a PFS HR of 0.15 [95% CI (0.09, 0.27)], as shown in Table 6. The 2-year PFS rate estimates for the high-risk CLL/SLL population were 78.8% [95% CI (67.3, 86.7)] and 15.5% [95% CI (8.1, 25.2)] in the IMBRUVICA+obinutuzumab and chlorambucil+obinutuzumab arms, respectively.

Table 6: Subgroup Analysis of PFS (Study PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95% CI
All subjects	229	0.231	0.145, 0.367
High risk (del17p/TP53/del11q/unmutated IGHV)			
Yes	148	0.154	0.087, 0.270
No	81	0.521	0.221, 1.231
Del17p/TP53			
Yes	41	0.109	0.031, 0.380
No	188	0.275	0.166, 0.455
FISH			
Del17p	32	0.141	0.039, 0.506
Del11q	35	0.131	0.030, 0.573
Others	162	0.302	0.176, 0.520
Unmutated IGHV			
Yes	123	0.150	0.084, 0.269
No	91	0.300	0.120, 0.749
Age			
<65	46	0.293	0.122, 0.705
≥65	183	0.215	0.125, 0.372
Bulky disease			
<5 cm	154	0.289	0.161, 0.521
≥5 cm	74	0.184	0.085, 0.398
Rai stage			
0/I/II	110	0.221	0.115, 0.424
III/IV	119	0.246	0.127, 0.477
ECOG per CRF			
0	110	0.226	0.110, 0.464
1-2	119	0.239	0.130, 0.438

Hazard ratio based on non-stratified analysis

Any grade infusion-related reactions were observed in 25% of patients treated with IMBRUVICA+obinutuzumab and 58% of patients treated with chlorambucil+obinutuzumab. Grade 3 or higher or serious infusion-related reactions were observed in 3% of patients treated with IMBRUVICA+obinutuzumab and 9% of patients treated with chlorambucil+obinutuzumab.

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients with previously untreated CLL or SLL were further evaluated in a randomised, multi-center, open-label, phase 3 study (E1912) of IMBRUVICA in combination with rituximab (IR) versus standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemo-immunotherapy. The study enrolled previously untreated patients with CLL or SLL who were 70 years or younger. Patients with del17p were excluded from the study. Patients (n=529) were randomised 2:1 to receive either IR or FCR. IMBRUVICA was administered at a dose of 420 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity. Fludarabine was administered at a dose of 25 mg/m^2, and cyclophosphamide was administered at a dose of 250 mg/m^2, both on Days 1, 2, and 3 of Cycles 1-6. Rituximab was initiated in Cycle 2 for the IR arm and in Cycle 1 for the FCR arm and was administered at a dose of 50 mg/m^2 on Day 1 of the first cycle, 325 mg/m^2 on Day 2 of the first cycle, and 500 mg/m^2 on Day 1 of 5 subsequent cycles, for a total of 6 cycles. Each cycle was 28 days.

The median age was 58 years (range, 28 to 70 years), 67% were male, and 90% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1 (98%) or 2 (2%). At baseline, 43% of patients presented with Rai Stage III or IV, and 59% of patients presented with CLL/SLL with high risk factors (TP53 mutation [6%], del11q [22%], or unmutated IGHV [53%]).

With a median follow-up time on study of 37 months, efficacy results for E1912 are shown in Table 7. The Kaplan-Meier curves for PFS, assessed according to IWCLL criteria, and OS are shown in Figures 6 and 7, respectively.

Table 7: Efficacy results in Study E1912

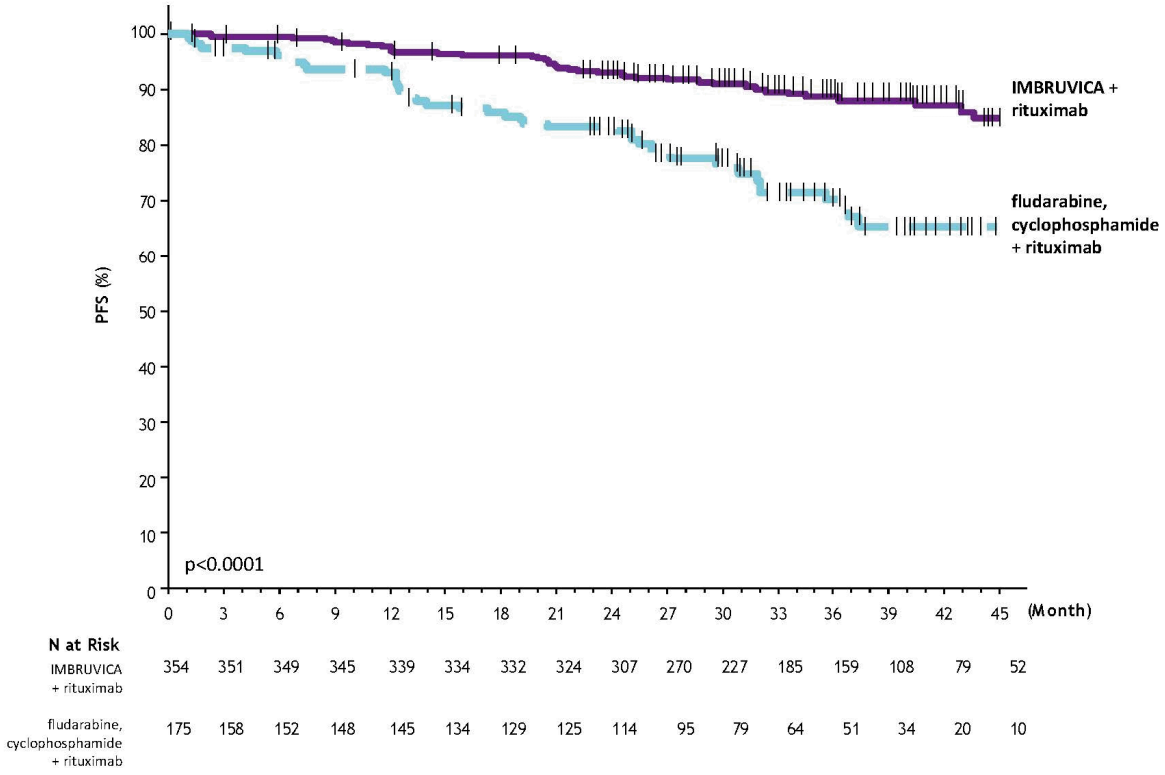
Endpoint	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) N=175
Progression Free Survival		
Number of events (%)	41 (12)	44 (25)
Disease progression	39	38
Death events	2	6
Median (95% CI), months	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
HR (95% CI)	0.34 (0.22, 0.52)	
P-value[a]	<0.0001	
Overall Survival		
Number of deaths (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0.17 (0.05, 0.54)	
P-value[a]	0.0007	
Overall Response Rate[b] (%)	96.9	85.7

[a] P-value is from unstratified log-rank test.

[b] Investigator evaluated.

HR = hazard ratio; NE = not evaluable

Figure 6: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study E1912



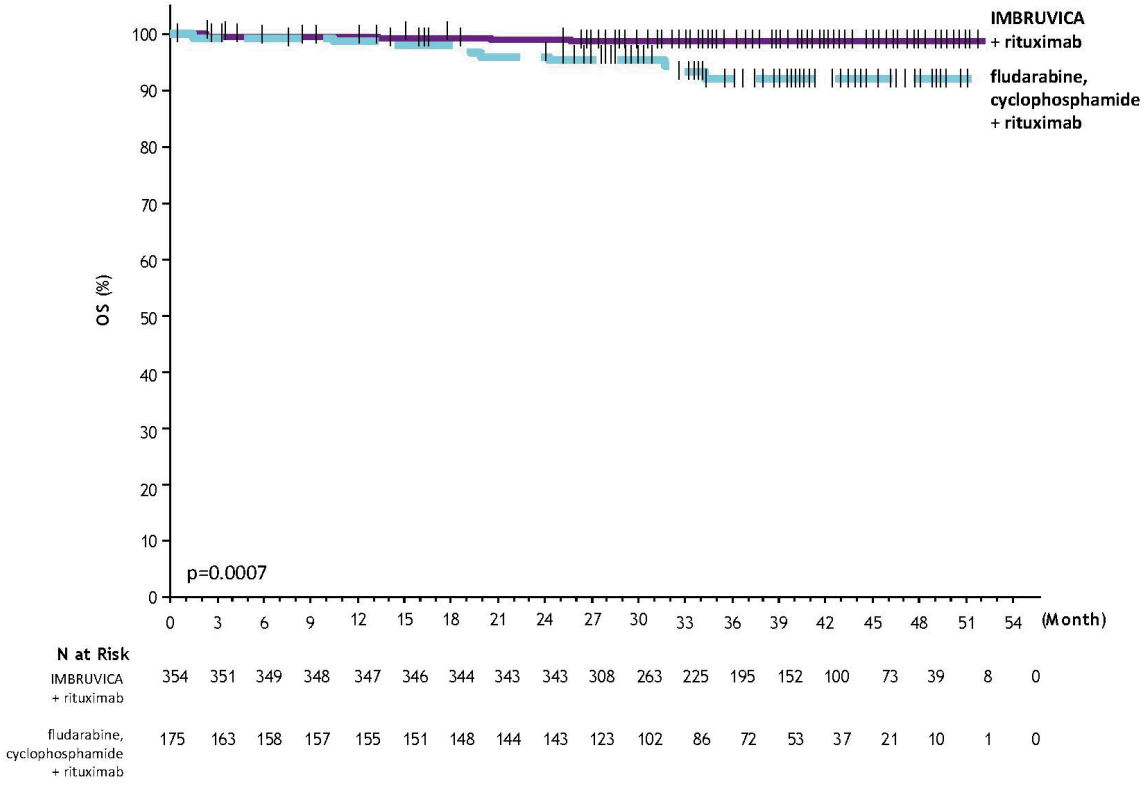
The treatment effect of ibrutinib was consistent across the high-risk CLL/SLL population (TP53 mutation, del11q, or unmutated IGHV), with a PFS HR of 0.23 [95% CI (0.13, 0.40)], p <0.0001, as shown in Table 8. The 3-year PFS rate estimates for the high-risk CLL/SLL population were 90.4% [95% CI (85.4, 93.7)] and 60.3% [95% CI (46.2, 71.8)] in the IR and FCR arms, respectively.

Table 8: Subgroup Analysis of PFS (Study E1912)

	N	Hazard Ratio	95% CI
All subjects	529	0.340	0.222, 0.522
High risk (TP53/del11q/unmutated IGHV)			
Yes	313	0.231	0.132, 0.404
No	216	0.568	0.292, 1.105
del11q			
Yes	117	0.199	0.088, 0.453
No	410	0.433	0.260, 0.722
Unmutated IGHV			
Yes	281	0.233	0.129, 0.421
No	112	0.741	0.276, 1.993
Bulky disease			
<5 cm	316	0.393	0.217, 0.711
≥5 cm	194	0.257	0.134, 0.494
Rai stage			
0/I/II	301	0.398	0.224, 0.708
III/IV	228	0.281	0.148, 0.534
ECOG			
0	335	0.242	0.138, 0.422
1-2	194	0.551	0.271, 1.118

Hazard ratio based on non-stratified analysis

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of OS (ITT Population) in Study E1912



Fixed duration combination therapy

The safety and efficacy of fixed duration therapy with IMBRUVICA in combination with venetoclax versus chlorambucil in combination with obinutuzumab in patients with previously untreated CLL were evaluated in a randomised, open-label, phase 3 (CLL3011) study. The study enrolled patients with previously untreated CLL who were 65 years or older, and adult patients <65 years of age with a CIRS score >6 or CrCL ≥30 to <70 mL/min. Patients with del 17p or known TP53 mutations were excluded. Patients (n=211) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA in combination with venetoclax or chlorambucil in combination with obinutuzumab. Patients in the IMBRUVICA plus

venetoclax arm received single agent IMBRUVICA for 3 cycles followed by IMBRUVICA in combination with venetoclax for 12 cycles (including 5-week dose-titration schedule). Each cycle was 28 days. IMBRUVICA was administered at a dose of 420 mg daily. Venetoclax was administered daily, starting with 20 mg for 1 week, followed by 1 week at each dose level of 50 mg, 100 mg, and 200 mg, then the recommended daily dose of 400 mg. Patients randomised to the chlorambucil plus obinutuzumab arm received treatment for 6 cycles. Obinutuzumab was administered at a dose of 1,000 mg on Days 1, 8 and 15 in Cycle 1. In Cycles 2 to 6, 1,000 mg obinutuzumab was given on Day 1. Chlorambucil was administered at a dose of 0.5 mg/kg body weight on Days 1 and 15 of Cycles 1 to 6. Patients with confirmed progression by IWCLL criteria after completion of either fixed duration regimen could be treated with single-agent IMBRUVICA.

The median age was 71 years (range, 47 to 93 years), 58% were male, and 96% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (35%), 1 (53%), or 2 (12%). At baseline, 18% of patients presented with CLL with del 11q and 52% with unmutated IGHV.

At baseline assessment for risk of tumor lysis syndrome, 25% of patients had high tumor burden. After 3 cycles of single-agent IMBRUVICA lead-in therapy, 2% of patients had high tumor burden. High tumor burden was defined as any lymph node ≥10 cm; or any lymph node ≥5 cm and absolute lymphocyte count $\geq 25 \times 10^9$/L.

With a median follow-up time on study of 28 months, efficacy results for Study CLL3011 assessed by an IRC according to IWCLL criteria are shown in Table 9, the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 8, and rates of minimal residual disease (MRD) negativity are shown in Table 10.

Table 9: Efficacy Results in Study CLL3011

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax N=106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**
Progression Free Survival		
Number of events (%)	22 (20.8)	67 (63.8)
Median (95% CI), months	NE (31.2, NE)	21.0 (16.6, 24.7)
HR (95% CI)	0.22 (0.13, 0.36)	
P-value[b]	<0.0001	
Complete Response Rate (%)[c]	38.7	11.4
95% CI	(29.4, 48.0)	(5.3, 17.5)
P-value[d]	<0.0001	
Overall Response Rate (%)[e]	86.8	84.8
95% CI	(80.3, 93.2)	(77.9, 91.6)

[a] Based on IRC assessment

[b] P-value is from stratified log-rank test

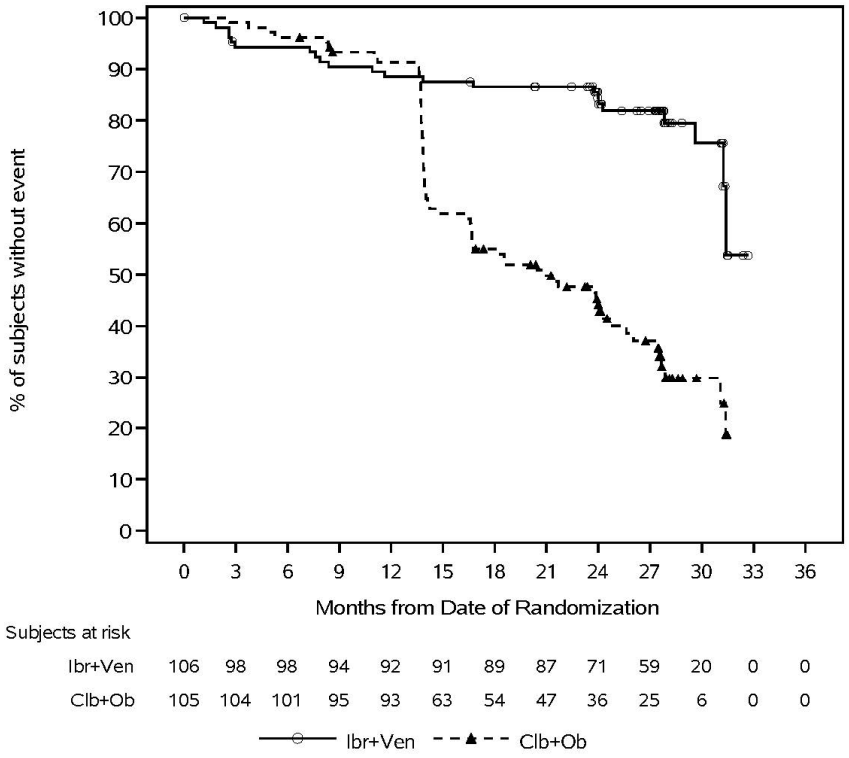
[c] Includes 3 patients in the IMBRUVICA + venetoclax arm with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi)

[d] P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test

[e] Overall response = CR+CRi+nPR+PR

CR = complete response; CRi = complete response with incomplete marrow recovery; HR = hazard ratio; NE = not evaluable; nPR = nodular partial response; PR = partial response

Figure 8: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (ITT Population) in Patients with CLL in Study CLL3011



The treatment effect of IMBRUVICA plus venetoclax was consistent across the high-risk CLL population (TP53 mutation, del 11q, or unmutated IGHV), with a PFS HR of 0.23 [95% CI (0.13, 0.41)].

Overall survival data were not mature. With a median follow-up of 28 months, there was no significant difference between treatment arms with a total of 23 deaths: 11 (10.4%) in the IMBRUVICA plus venetoclax arm and 12 (11.4%) in the chlorambucil plus obinutuzumab arm with a OS HR of 1.048 [95% CI (0.454, 2.419)]. After 6 months additional follow-up, 11 (10.4%) and 16 (15.2%) deaths were reported in the IMBRUVICA plus venetoclax arm and the chlorambucil plus obinutuzumab arm, respectively with OS HR estimated at 0.760 [95% CI (0.352, 1.642]).

Table 10: Minimal Residual Disease Negativity Rates in Study CLL3011

	NGS Assay[a]		**Flow cytometry[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**	**IMBRUVICA + Venetoclax N=106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**
MRD Negativity Rate				
Bone marrow, n (%)	59 (55.7)	22 (21.0)	72 (67.9)	24 (22.9)
95% CI	(46.2, 65.1)	(13.2, 28.7)	(59.0, 76.8)	(14.8, 30.9)
P-value	<0.0001			
Peripheral Blood, n (%)	63 (59.4)	42 (40.0)	85 (80.2)	49 (46.7)
95% CI	(50.1, 68.8)	(30.6, 49.4)	(72.6, 87.8)	(37.1, 56.2)

MRD Negativity Rate at Three Months After Completion of Treatment				
Bone marrow, n (%)	55 (51.9)	18 (17.1)	60 (56.6)	17 (16.2)
95% CI	(42.4, 61.4)	(9.9, 24.4)	(47.2, 66.0)	(9.1, 23.2)
Peripheral Blood, n (%)	58 (54.7)	41 (39.0)	65 (61.3)	43 (41.0)
95% CI	(45.2, 64.2)	(29.7, 48.4)	(52.0, 70.6)	(31.5, 50.4)

P-values are from Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test. P-value for MRD negativity rate in bone marrow by NGS, was the primary MRD analysis.

[a] Based on threshold of 10^{-4} using a next-generation sequencing assay (clonoSEQ)

[b] MRD was evaluated by flow cytometry of peripheral blood or bone marrow per central laboratory. The definition of negative status was <1 CLL cell per 10,000 leukocytes ($<1\times10^4$).

CI = confidence interval; NGS = next-generation sequencing

Twelve months after the completion of treatment, MRD negativity rates in peripheral blood were 49.1% (52/106) by NGS assay and 54.7% (58/106) by flow cytometry in patients treated with IMBRUVICA plus venetoclax and, at the corresponding time point, was 12.4% (13/105) by NGS assay and 16.2% (17/105) by flow cytometry in patients treated with chlorambucil plus obinutuzumab.

TLS was reported in 6 patients treated with chlorambucil plus obinutuzumab and no TLS was reported in IMBRUVICA in combination with venetoclax.

The safety and efficacy of fixed duration therapy with IMBRUVICA in combination with venetoclax in patients with previously untreated CLL were further evaluated in a cohort of the phase 2, multi-center, 2-cohort study (PCYC-1142-CA). The study enrolled previously untreated patients with CLL who were 70 years or younger. The study enrolled 323 patients, of these, 159 patients were enrolled to fixed duration therapy consisting of 3 cycles of single agent IMBRUVICA followed by IMBRUVICA in combination with venetoclax for 12 cycles (including 5-week dose titration schedule). Each cycle was 28 days. IMBRUVICA was administered at a dose of 420 mg daily. Venetoclax was administered daily, starting with 20 mg for 1 week, followed by 1 week at each dose level of 50 mg, 100 mg, and 200 mg, then the recommended daily dose of 400 mg. Patients with confirmed progression by IWCLL criteria after completion of the fixed duration regimen could be retreated with single-agent IMBRUVICA.

The median age was 60 years (range, 33 to 71 years), 67% were male, and 92% were Caucasian. All patients had a baseline ECOG performance status of 0 (69%) or 1 (31%). At baseline, 13% of patients had del 17p, 18% with del 11q, 17% with del 17p/TP53 mutation, 56% with unmutated IGHV and 19% with complex karyotype. At baseline assessment for risk of tumor lysis syndrome, 21% of patients had high tumor burden.

After 3 cycles of single-agent IMBRUVICA lead-in therapy, 1% of patients had high tumor burden. High tumor burden was defined as any lymph node ≥10 cm, or any lymph node ≥5 cm and absolute lymphocyte count $\geq25\times10^9$/L.

With a median follow-up time on study of 28 months, efficacy results for PCYC-1142-CA assessed by an IRC according to IWCLL criteria are shown in Table 11, and rates of minimal residual disease (MRD) negativity are shown in Table 12.

Table 11: Efficacy Results in Study PCYC 1142-CA (Fixed Duration Cohort)

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Without Del 17p (N=136)	**All (N=159)**
Overall Response Rate, n (%)[b]	130 (95.6)	153 (96.2)
95% CI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)

Complete Response Rate, n (%)[c]	83 (61.0)	95 (59.7)
95% CI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
Median duration of CR, months (range)[d]	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)

[a] Based on IRC assessment
[b] Overall response = CR + CRi + nPR + PR
[c] Includes 3 patients with a complete response with incomplete marrow recovery (CRi)
[d] A '+' sign indicates a censored observation

CR = complete response; CRi = complete response with incomplete marrow recovery; nPR = nodular partial response; PR = partial response; NE = not evaluable

Table 12: Minimal Residual Disease Negativity Rates in Study PCYC 1142-CA (Fixed Duration Cohort)

Endpoint	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Without Del 17p (N=136)	**All (N=159)**
MRD Negativity Rate		
Bone marrow, n (%)	84 (61.8)	95 (59.7)
95% CI	(53.6, 69.9)	(52.1, 67.4)
Peripheral Blood, n (%)	104 (76.5)	122 (76.7)
95% CI	(69.3, 83.6)	(70.2, 83.3)
MRD Negativity Rate at Three Months After Completion of Treatment		
Bone marrow, n (%)	74 (54.4)	83 (52.2)
95% CI	(46.0, 62.8)	(44.4, 60.0)
Peripheral Blood, n (%)	78 (57.4)	90 (56.6)
95% CI	(49.0, 65.7)	(48.9, 64.3)

MRD was evaluated by flow cytometry of peripheral blood or bone marrow per central laboratory. The definition of negative status was <1 CLL cell per 10,000 leukocytes ($<1\times10^4$).

CI = confidence interval

In patients with del 17p/TP53 mutation (n=27) in PCYC-1142-CA the overall response rate based on IRC assessment was 96.3%; complete response rate was 55.6% and the median duration of complete response was not reached (range, 4.3 to 22.6 months). The MRD negativity rate in patients with del 17p/TP53 mutation 3 months after completion of treatment in bone marrow and peripheral blood was 40.7% and 59.3%, respectively.

No TLS was reported in patients treated with IMBRUVICA in combination with venetoclax.

Patients with CLL who received at least one prior therapy
Single agent
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 (with 50% of patients having deletion 17p/TP53 mutation), 24% had 11q deletion, and 47% of patients had unmutated IGHV.

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 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 13.

Table 13: Efficacy results in patients with CLL (Study PCYC-1112-CA)

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

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PR=partial response

[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.

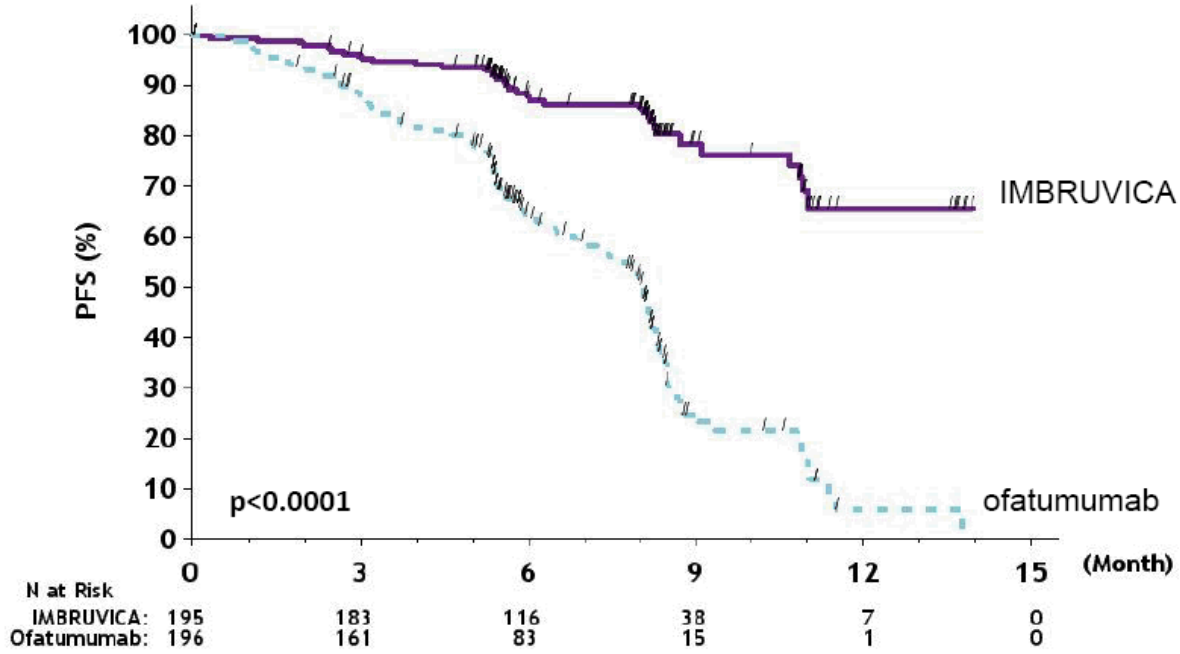
Median follow-up time on study=9 months

The efficacy was similar across all of the subgroups examined, including in patients with and without deletion 17p, a pre-specified stratification factor (Table 14).

Table 14: Subgroup analysis of PFS (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 9.

Figure 9: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1112-CA



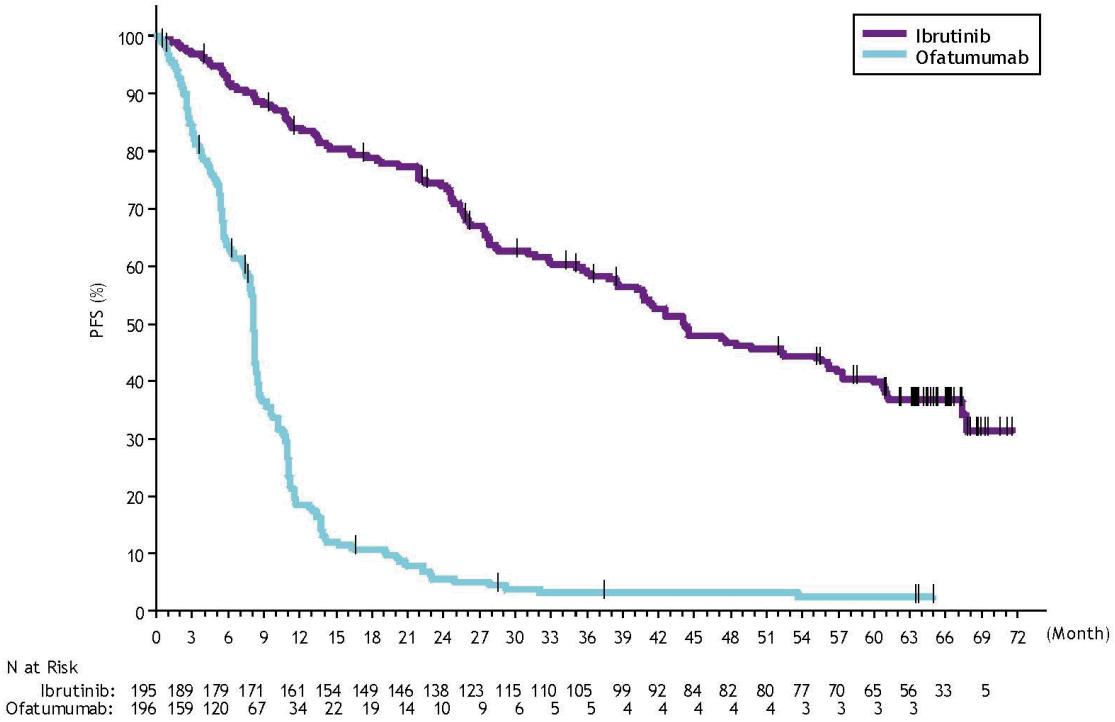
Final Analysis at 65-month follow-up

With a median follow-up time on study of 65 months in Study PCYC-1112-CA, an 85% reduction in the risk of death or progression by investigator assessment was observed for patients in the IMBRUVICA arm. The median investigator-assessed PFS according to IWCLL criteria was 44.1 months [95% CI (38.47, 56.18)] in the IMBRUVICA arm and 8.1 months [95% CI (7.79, 8.25)] in the ofatumumab arm, respectively; HR=0.15 [95% CI (0.11, 0.20)]. The updated Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 10. The investigator-assessed ORR in the IMBRUVICA arm was 87.7% versus 22.4% in the ofatumumab arm. At the time of final analysis, 133 (67.9%) of the 196 subjects originally randomised to the ofatumumab treatment arm had crossed over to ibrutinib treatment. The median investigator-assessed PFS2 (time from randomisation until PFS event after first subsequent anti-neoplastic therapy) according to IWCLL criteria was 65.4 months [95% CI (51.61, not estimable)] in the IMBRUVICA arm and 38.5 months [95% CI (19.98, 47.24)] in the ofatumumab

arm, respectively; HR=0.54 [95% CI (0.41, 0.71)]. The median OS was 67.7 months [95% CI (61.0, not estimable)] in the IMBRUVICA arm.

The treatment effect of ibrutinib in Study PCYC-1112-CA was consistent across high-risk patients with deletion 17p/TP53 mutation, deletion 11q, and/or unmutated IGHV.

Figure 10: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1112-CA at Final Analysis with 65 Months Follow-up



Combination therapy

The safety and efficacy of IMBRUVICA in patients previously treated for CLL were further evaluated in a randomised, multicenter, double-blinded phase 3 study of IMBRUVICA in combination with BR versus placebo+BR (Study CLL3001). Patients (n=578) were randomised 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. Ninety patients randomised to placebo+BR crossed over to receive IMBRUVICA following IRC confirmed progression. 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 6 years and the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 11 treatments). At baseline, 56% of patients had at least one tumour ≥5 cm, 26% had del11q.

Progression free survival (PFS) was assessed by IRC according to IWCLL criteria. Efficacy results for Study CLL3001 are shown in Table 15.

Table 15: Efficacy Results in patients with CLL (Study CLL3001)

Endpoint	IMBRUVICA+BR N=289	Placebo+BR N=289
PFS[a]		
Median (95% CI), months	Not reached	13.3 (11.3, 13.9)
	HR=0.203 [95% CI: 0.150, 0.276]	
ORR[b] %	82.7	67.8
OS[c]	HR=0.628 [95% CI: 0.385, 1.024]	

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival

[a] IRC evaluated.

[b] IRC evaluated, ORR (complete response, complete response with incomplete marrow recovery, nodular partial response, partial response).

[c] Median OS not reached for both arms.

WM

Single agent

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 anaemic (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 WM. Responses to IMBRUVICA are shown in Table 16.

Table 16: ORR and 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; DOR=duration of response; NR=not reached; MR=minor response; PR=partial response; VGPR=very good partial response; ORR=MR+PR+VGPR
Median follow-up time on study=14.8 months

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

Combination therapy

The safety and efficacy of IMBRUVICA in WM were further evaluated in patients with treatment-naïve or previously treated WM in a randomised, multicenter, double-blinded phase 3 study of IMBRUVICA in combination with rituximab versus placebo in combination with rituximab (PCYC-1127-CA). Patients (n=150) were randomised 1:1 to receive either IMBRUVICA 420 mg daily or placebo in combination with rituximab until disease progression or unacceptable toxicity. Rituximab was administered weekly at a dose of 375 mg/m^2 for 4 consecutive weeks (weeks 1-4) followed by a second course of weekly rituximab for 4 consecutive weeks (weeks 17-20).

The median age was 69 years (range, 36 to 89 years), 66% were male, and 79% were Caucasian. Ninety-three percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1, and 7% of patients had a baseline ECOG performance status of 2. Forty-five percent of patients were treatment-naïve, and 55% of patients were previously treated. The median time since diagnosis was 52.6 months (treatment-

naïve patients=6.5 months and previously treated patients=94.3 months). Among previously treated patients, the median number of prior treatments was 2 (range, 1 to 6 treatments). At baseline, the median serum IgM value was 3.2 g/dL (range, 0.6 to 8.3 g/dL), 63% of patients were anaemic (haemoglobin ≤11 g/dL or 6.8 mmol/L) and MYD88 L265P mutations were present in 77% of patients, absent in 13% of patients, and 9% of patients were not evaluable for mutation status.

At the primary analysis, with a median follow-up of 26.5 months, the IRC-assessed PFS hazard ratio was 0.20 [95% CI (0.11, 0.38)]. PFS hazard ratios for treatment-naïve patients, previously treated patients, and patients with or without MYD88 L265P mutations were consistent with the PFS hazard ratio for the ITT population.

Grade 3 or 4 infusion-related reactions were observed in 1% of patients treated with IMBRUVICA+rituximab and 16% of patients treated with placebo+rituximab.

Tumor flare in the form of IgM increase occurred in 8.0% of subjects in the IMBRUVICA+rituximab arm and 46.7% of subjects in the placebo+rituximab arm.

Final Analysis at 63-month follow-up
With an overall follow-up of 63 months, efficacy results as assessed by an IRC at the time of the final analysis for PCYC-1127-CA are shown in Table 17 and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 11. PFS hazard ratios for treatment-naïve patients (0.31 [95% CI (0.14, 0.69)]) and previously treated patients (0.22 [95% CI (0.11, 0.43)]) were consistent with the PFS hazard ratio for the ITT population.

Table 17: Efficacy results in Study PCYC-1127-CA (Final Analysis*)

Endpoint	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
Progression Free Survival[a, b]		
Number of events (%)	22 (29)	50 (67)
Median (95% CI), months	Not reached	20.3 (13.0, 27.6)
HR (95% CI)	0.25 (0.15, 0.42)	
P-value	<0.0001	
Time to next treatment		
Median (95% CI), months	Not reached	18.1 (11.1, 33.1)
HR (95% CI)	0.1 (0.05, 0.21)	
Best Overall Response (%)		
CR	1.3	1.3
VGPR	29.3	4.0
PR	45.3	25.3
MR	16.0	13.3
Overall Response Rate[c] **(CR, VGPR, PR, MR) (%)**	69 (92.0)	33 (44.0)
Median duration of overall response, months (range)	Not reached (2.7, 58.9+)	27.6 (1.9, 55.9+)
Response Rate (CR, VGPR, PR)[c, d] **(%)**	57 (76.0)	23 (30.7)
Median duration of response, months (range)	Not reached (1.9+, 58.9+)	Not reached (4.6, 49.7+)

Rate of Sustained Hemoglobin Improvement[c, e] (%)	77.3	42.7

CI = confidence interval; CR = complete response; HR = hazard ratio; MR = minor response; PR = partial response; R = Rituximab; VGPR = very good partial response

* Median follow-up time on study = 49.7 months.

[a] IRC evaluated.

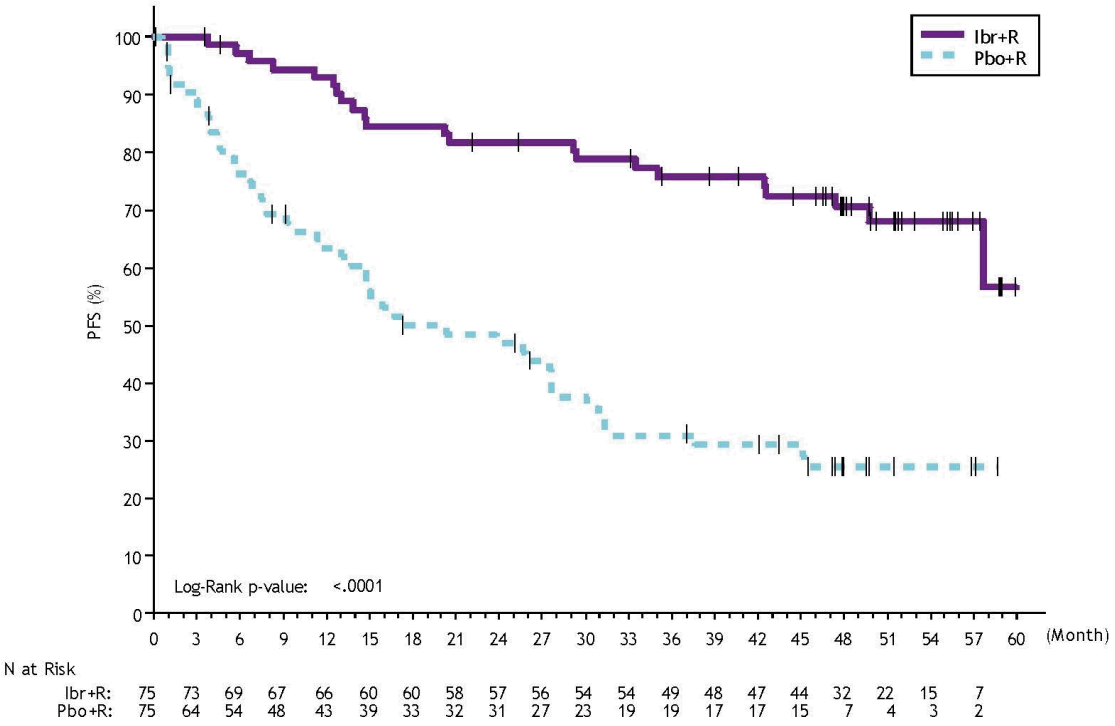
[b] 4-year PFS estimates were 70.6% [95% CI (58.1, 80.0)] in the IMBRUVICA + R arm versus 25.3% [95% CI (15.3, 36.6)] in the placebo + R arm.

[c] p-value associated with response rate was <0.0001.

[d] Response rate was 76% vs 41% in treatment-naïve patients and 76% vs 22% in previously treated patients for the IMBRUVICA + R arm vs the placebo + R arm, respectively.

[e] Defined as increase of ≥2 g/dL over baseline regardless of baseline value, or an increase to >11 g/dL with a ≥0.5 g/dL improvement if baseline was ≤11 g/dL.

Figure 11: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population) in Study PCYC-1127-CA (Final Analysis)



Study PCYC-1127-CA had a separate monotherapy arm of 31 patients with previously treated WM who failed prior rituximab-containing therapy and received single agent IMBRUVICA. The median age was 67 years (range, 47 to 90 years). Eighty-one percent of patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1, and 19% had a baseline ECOG performance status of 2. The median number of prior treatments was 4 (range, 1 to 7 treatments). With an overall follow-up of 61 months, the response rate observed in Study PCYC-1127-CA monotherapy arm per IRC assessment was 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). The median duration of response was 33 months (range, 2.4 to 60.2+ months). The overall response rate per IRC observed in the monotherapy arm was 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). The median duration of overall response was 39 months (range, 2.07 to 60.2+ months).

Paediatric population

The safety, efficacy, and pharmacokinetics of IMBRUVICA in paediatric and young adult patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma were evaluated in a two-part, multi-centre, open-label Phase 3 study (LYM3003) of IMBRUVICA in combination with either a rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide and dexamethasone (RICE) regimen or a rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, and dexamethasone (RVICI) regimen, as background therapy.

Part 1 of the study (21 patients aged 3 to 17 years) evaluated the dose to be used in part 2 (51 patients aged 3 to 19 years) (see section 5.2).

In part 2, patients were randomised 2:1 to receive either IMBRUVICA as 440 mg/m^2 daily (age below 12 years) or 329 mg/m^2 (age 12 years and older) with background therapy, or background therapy alone until completion of 3 cycles of therapy, transplantation, disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint of event-free survival (EFS) superiority was not met suggesting no additional benefit from adding ibrutinib to RICE or RVICI (see section 4.2).

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.

Ibrutinib has a pH dependent solubility, with lower solubility at higher pH. In fasted healthy subjects administered a single 560 mg dose of ibrutinib after taking omeprazole at 40 mg once daily for 5 days, compared to ibrutinib alone, geometric mean ratios (90% CI) were 83% (68-102%), 92% (78-110%), and 38% (26-53%) for AUC_{0-24}, AUC_{last}, and C_{max}, respectively.

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
Pharmacokinetic data show that ibrutinib exposures in children with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma, aged 12 years and older receiving a daily dose of 329 mg/m^2 and those aged 3 years to below 12 years receiving a daily dose of 440 mg/m^2, were generally within the range of exposures observed in adult patients administered a daily dose of 560 mg.

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 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
Ibrutinib was not carcinogenic in a 6-month study in the transgenic (Tg.rasH2) mouse at oral doses up to 2 000 mg/kg/day with an exposure margin of approximately 23 (males) to 37 (females) times the human AUC of ibrutinib at a dose of 560 mg daily.
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 (HED 16 mg/kg/day).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Colloidal anhydrous silica
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Povidone
Sodium lauril sulfate (E487)

Film-coat
IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets and IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
Macrogol
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Black iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
Macrogol
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Black iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
Macrogol
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

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

Two polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/aluminium blisters with 7 film-coated tablets each in one cardboard wallet. Each carton contains (28 film-coated tablets) 2 wallets.

Two polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/aluminium blisters with 5 film-coated tablets each in one cardboard wallet. Each carton contains (30 film-coated tablets) 3 wallets.

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)

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
EU/1/14/945/007 – 28 tablets (2 wallet packs of 14)
EU/1/14/945/008 – 30 tablets (3 wallet packs of 10)

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
EU/1/14/945/009 – 28 tablets (2 wallet packs of 14)
EU/1/14/945/010 – 30 tablets (3 wallet packs of 10)

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
EU/1/14/945/011 – 28 tablets (2 wallet packs of 14)
EU/1/14/945/005 – 30 tablets (3 wallet packs of 10)

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
EU/1/14/945/012 – 28 tablets (2 wallet packs of 14)
EU/1/14/945/006 – 30 tablets (3 wallet packs of 10)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 October 2014
Date of latest renewal: 25 June 2019

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 responsible for batch release

IMBRUVICA Hard Capsules
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

IMBRUVICA Film-Coated Tablets
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,
Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Italy

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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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 marketing authorisation holder (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 agreed 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.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON 140 MG CAPSULE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 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 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL 140 MG CAPSULE

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

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 140 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 140 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/007 (28 tablets)
EU/1/14/945/008 (30 tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 140 MG TABLET (28 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 140 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

Oral use

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 140 MG TABLET (30 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 140 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

When you take a tablet, fill in the day of the week or the date in the space provided.

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/008

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 140 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 140 mg tablets
ibrutinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 280 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 280 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/009 (28 tablets)
EU/1/14/945/010 (30 tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 280 MG TABLET (28 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 280 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

Oral use

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 280 MG TABLET (30 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 280 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

When you take a tablet, fill in the day of the week or the date in the space provided.

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/010

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 280 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 280 mg tablets
ibrutinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 420 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 420 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/011 (28 tablets)
EU/1/14/945/005 (30 tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 420 MG TABLET (28 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 420 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

Oral use

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/011

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 420 MG TABLET (30 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 420 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

When you take a tablet, fill in the day of the week or the date in the space provided.

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 420 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 420 mg tablets
ibrutinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 560 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 560 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral 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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/012 (28 tablets)
EU/1/14/945/006 (30 tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 560 MG TABLET (28 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 560 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

Oral use

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/012

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

WALLET 560 MG TABLET (30 days)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
ibrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 560 mg of ibrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

10 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

When you take a tablet, fill in the day of the week or the date in the space provided.

Flip open the pack. Push tablet through from other side.

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

Dispose of unused medicines as per local requirements.

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/1/14/945/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 560 MG TABLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMBRUVICA 560 mg tablets
ibrutinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

IMBRUVICA 140 mg hard capsules
ibrutinib

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 in patients who have not previously been treated for WM or 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 irregular heart beat or have a history of irregular heart beat or severe heart failure, or if you feel any of the following: shortness of breath, weakness, dizziness, light-headedness, fainting or near fainting, chest pain or swollen legs
- if you have liver problems, including if you ever had or now have a hepatitis B infection (a liver infection)
- if you have high blood pressure
- 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 (3 to 7 days) before and after your surgery
- if you have kidney problems.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before or while taking this medicine (see section **"Possible side effects"**).

When taking IMBRUVICA, tell your doctor immediately if you notice or someone notices in you: memory loss, trouble thinking, difficulty walking or sight loss – these may be due to a very rare but serious brain infection which can be fatal (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or PML).

Tell your doctor immediately if you notice or someone notices in you: sudden numbness or weakness in the limbs (especially on one side of the body), sudden confusion, trouble speaking or understanding speech, sight loss, difficulty walking, loss of balance or lack of coordination, sudden severe headache with no known cause. These may be signs and symptoms of stroke.

Tell your doctor immediately if you develop left upper belly (abdominal) pain, pain below the left rib cage or at the tip of your left shoulder (these may be symptoms of rupture of the spleen) after you stop taking IMBRUVICA.

Effects on the heart
Treatment with IMBRUVICA may affect the heart, especially if you already have heart diseases such as rhythm problems, heart failure, high blood pressure, have diabetes or are of advanced age. The effects may be severe and could cause death, including sometimes sudden death. Your heart function will be checked before and during treatment with IMBRUVICA. Tell your doctor immediately if you feel breathless, have difficulty breathing when lying down, swelling of the feet, ankles or legs and weakness/tiredness during treatment with IMBRUVICA – these may be signs of heart failure.

You may experience viral, bacterial, or fungal infections during treatment with IMBRUVICA. Contact your doctor if you have fever, chills, weakness, confusion, body aches, cold or flu symptoms, feel tired or feel short of breath, yellowing of the skin or eyes (jaundice). These could be signs of an infection.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis
There have been rare reports of excessive activation of white blood cells associated with inflammation (haemophagocytic lymphohistiocytosis), which can be fatal if not diagnosed and treated early. If you experience multiple symptoms such as fever, swollen glands, bruising, or skin rash, contact your doctor immediately.

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.

Events related to the liver: Your doctor will do some blood tests to check whether your liver is working properly or that you do not have a liver infection, known as viral hepatitis, or whether hepatitis B has become active again, which could be fatal.

Children and adolescents
IMBRUVICA should not be used in children and adolescents.

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 – posaconazole, ketoconazole, itraconazole, fluconazole or voriconazole
- medicines for HIV infection – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, or fosamprenavir
- medicines to prevent nausea and vomiting associated with chemotherapy - aprepitant
- medicines for depression - nefazodone
- 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 and breast-feeding
Do not get pregnant while you are 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.

- 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.

IMBRUVICA contains sodium
IMBRUVICA contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

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 skin
- bruising or increased tendency of bruising
- mouth sores
- feeling dizzy
- headache
- constipation
- feeling or being sick (nausea or vomiting)
- indigestion
- 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 – shown in blood tests
- an increase in the number or proportion of white blood cells shown in blood tests
- swollen hands, ankles or feet
- high blood pressure
- increased level of “creatinine” in the blood.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- severe infections throughout the body (sepsis)
- infections of the urinary tract
- nose bleeds, small red or purple spots caused by bleeding under the skin
- blood in your stomach, gut, stools or urine, heavier periods, or bleeding that you cannot stop from an injury
- heart failure
- missed heart beats, weak or uneven pulse, lightheadedness, shortness of breath, chest discomfort (symptoms of heart rhythm problems)
- low white blood cell counts with fever (febrile neutropenia)
- non-melanoma skin cancer, most frequently squamous cell and basal cell skin cancer
- blurred vision
- redness of the skin
- inflammation within the lungs that may lead to permanent damage
- high level of “uric acid” in the blood (shown in blood tests), which may cause gout
- breaking of the nails
- weakness, numbness, tingling or pain in your hands or feet or other parts of the body (peripheral neuropathy).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- liver failure, including events with fatal outcome
- severe fungal infections
- confusion, headache with slurred speech or feeling faint – these could be signs of serious internal bleeding in your brain
- 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)
- inflammation of the fatty tissue underneath the skin
- temporary episode of decreased brain or nerve function caused by loss of blood flow, stroke
- bleeding in the eye (in some cases associated with loss of vision)
- abnormally fast heart beat
- cardiac arrest (heart stops beating)
- painful skin ulceration (pyoderma gangrenosum) or red, raised painful patches on the skin, fever and an increase in white blood cells (these may be signs of acute febrile neutrophilic dermatosis or Sweet's syndrome).

Rare (may affect up to 1 in 1 000 people)
- severely increased white blood cell count that may cause cells to clump together
- severe rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens-Johnson syndrome).

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 (E487)
  - capsule shell: gelatin and titanium dioxide (E171)
  - printing ink: shellac, black iron oxide (E172), and propylene glycol (E1520).

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
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.:+48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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.

Package leaflet: Information for the patient

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
ibrutinib

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 in patients who have not previously been treated for WM or 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 irregular heart beat or have a history of irregular heart beat or severe heart failure, or if you feel any of the following: shortness of breath, weakness, dizziness, light-headedness, fainting or near fainting, chest pain or swollen legs
- if you have liver problems, including if you ever had or now have a hepatitis B infection (a liver infection)
- if you have high blood pressure
- 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 (3 to 7 days) before and after your surgery
- if you have kidney problems.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before or while taking this medicine (see section **"Possible side effects"**).

When taking IMBRUVICA, tell your doctor immediately if you notice or someone notices in you: memory loss, trouble thinking, difficulty walking or sight loss – these may be due to a very rare but serious brain infection which can be fatal (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy or PML).

Tell your doctor immediately if you notice or someone notices in you: sudden numbness or weakness in the limbs (especially on one side of the body), sudden confusion, trouble speaking or understanding speech, sight loss, difficulty walking, loss of balance or lack of coordination, sudden severe headache with no known cause. These may be signs and symptoms of stroke.

Tell your doctor immediately if you develop left upper belly (abdominal) pain, pain below the left rib cage or at the tip of your left shoulder (these may be symptoms of rupture of the spleen) after you stop taking IMBRUVICA.

Effects on the heart
Treatment with IMBRUVICA may affect the heart, especially if you already have heart diseases such as rhythm problems, heart failure, high blood pressure, have diabetes or are of advanced age. The effects may be severe and could cause death, including sometimes sudden death. Your heart function will be checked before and during treatment with IMBRUVICA. Tell your doctor immediately if you feel breathless, have difficulty breathing when lying down, swelling of the feet, ankles or legs and weakness/tiredness during treatment with IMBRUVICA – these may be signs of heart failure.

You may experience viral, bacterial, or fungal infections during treatment with IMBRUVICA. Contact your doctor if you have fever, chills, weakness, confusion, body aches, cold or flu symptoms, feel tired or feel short of breath, yellowing of the skin or eyes (jaundice). These could be signs of an infection.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis
There have been rare reports of excessive activation of white blood cells associated with inflammation (haemophagocytic lymphohistiocytosis), which can be fatal if not diagnosed and treated early. If you experience multiple symptoms such as fever, swollen glands, bruising, or skin rash, contact your doctor immediately.

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.

Events related to the liver: Your doctor will do some blood tests to check whether your liver is working properly or that you do not have a liver infection, known as viral hepatitis, or whether hepatitis B has become active again, which could be fatal.

Children and adolescents
IMBRUVICA should not be used in children and adolescents.

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 – posaconazole, ketoconazole, itraconazole, fluconazole or voriconazole
- medicines for HIV infection – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, or fosamprenavir
- medicines to prevent nausea and vomiting associated with chemotherapy - aprepitant
- medicines for depression - nefazodone
- 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 and breast-feeding
Do not get pregnant while you are 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.

- 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.

IMBRUVICA contains lactose
IMBRUVICA contains lactose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

IMBRUVICA contains sodium
IMBRUVICA contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

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 560 mg once a day.

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/Waldenström's macroglobulinaemia (WM)
The recommended dose of IMBRUVICA is 420 mg once a day.

Your doctor may adjust your dose.

Taking this medicine
- Take the tablets orally (by mouth) with a glass of water.
- Take the tablets about the same time each day.
- Swallow the tablets whole. Do not 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 tablets 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 skin
- bruising or increased tendency of bruising
- mouth sores
- feeling dizzy
- headache
- constipation
- feeling or being sick (nausea or vomiting)
- indigestion
- 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 – shown in blood tests
- an increase in the number or proportion of white blood cells shown in blood tests
- swollen hands, ankles or feet
- high blood pressure
- increased level of “creatinine” in the blood.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- severe infections throughout the body (sepsis)
- infections of the urinary tract
- nose bleeds, small red or purple spots caused by bleeding under the skin
- blood in your stomach, gut, stools or urine, heavier periods, or bleeding that you cannot stop from an injury
- heart failure
- missed heart beats, weak or uneven pulse, lightheadedness, shortness of breath, chest discomfort (symptoms of heart rhythm problems)

- low white blood cell counts with fever (febrile neutropenia)
- non-melanoma skin cancer, most frequently squamous cell and basal cell skin cancer
- blurred vision
- redness of the skin
- inflammation within the lungs that may lead to permanent damage
- high level of "uric acid" in the blood (shown in blood tests), which may cause gout
- breaking of the nails
- weakness, numbness, tingling or pain in your hands or feet or other parts of the body (peripheral neuropathy).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- liver failure, including events with fatal outcome
- severe fungal infections
- confusion, headache with slurred speech or feeling faint – these could be signs of serious internal bleeding in your brain
- 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)
- inflammation of the fatty tissue underneath the skin
- temporary episode of decreased brain or nerve function caused by loss of blood flow, stroke
- bleeding in the eye (in some cases associated with loss of vision)
- abnormally fast heart beat
- cardiac arrest (heart stops beating)
- painful skin ulceration (pyoderma gangrenosum) or red, raised painful patches on the skin, fever and an increase in white blood cells (these may be signs of acute febrile neutrophilic dermatosis or Sweet's syndrome).

Rare (may affect up to 1 in 1 000 people)
- severely increased white blood cell count that may cause cells to clump together
- severe rash with blisters and peeling skin, particularly around the mouth, nose, eyes and genitals (Stevens-Johnson syndrome).

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 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.
  - IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets: Each tablet contains 140 mg of ibrutinib.
  - IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets: Each tablet contains 280 mg of ibrutinib.
  - IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets: Each tablet contains 420 mg of ibrutinib.
  - IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets: Each tablet contains 560 mg of ibrutinib.
- The other ingredients are:
- Tablet core: colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, lactose monohydrate (see section 2 **"IMBRUVICA contains lactose"**), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauril sulfate (E487).
- Tablet film-coat: polyvinyl alcohol, macrogol, talc, titanium dioxide (E171);
  IMBRUVICA 140 mg and IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets also contain black iron oxide (E172) and yellow iron oxide (E172);
  IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets also contain black iron oxide (E172) and red iron oxide (E172);
  IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets also contain red iron oxide (E172) and yellow iron oxide (E172).

What IMBRUVICA looks like and contents of the pack

IMBRUVICA 140 mg film-coated tablets
Yellow-green to green round (9 mm) tablets, written with "ibr" on one side and "140" on the other side. Each 28 day carton contains 28 film-coated tablets in 2 cardboard wallets of 14 film-coated tablets each. Each 30 day carton contains 30 film-coated tablets in 3 cardboard wallets of 10 film-coated tablets each.

IMBRUVICA 280 mg film-coated tablets
Purple oblong (15 mm in length and 7 mm in width), written with "ibr" on one side and "280" on the other side. Each 28 day carton contains 28 film-coated tablets in 2 cardboard wallets of 14 film-coated tablets each. Each 30 day carton contains 30 film-coated tablets in 3 cardboard wallets of 10 film-coated tablets each.

IMBRUVICA 420 mg film-coated tablets
Yellow-green to green oblong tablets (17.5 mm in length and 7.4 mm in width), written with "ibr" on one side and "420" on the other side. Each 28 day carton contains 28 film-coated tablets in 2 cardboard wallets of 14 film-coated tablets each. Each 30 day carton contains 30 film-coated tablets in 3 cardboard wallets of 10 film-coated tablets each.

IMBRUVICA 560 mg film-coated tablets
Yellow to orange oblong tablets (19 mm in length and 8.1 mm in width), written with "ibr" on one side and "560" on the other side. Each 28 day carton contains 28 film-coated tablets in 2 cardboard wallets of 14 film-coated tablets each. Each 30 day carton contains 30 film-coated tablets in 3 cardboard wallets of 10 film-coated tablets each.

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

Manufacturer
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,
Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Italy

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.:+48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	イムブルビカカプセル 140mg	リツキサン点滴静注 100mg, 同点滴静注 500mg	ベレキシブル錠 80mg	ベルケイド注射用 3mg
一般名	イブルチニブ	リツキシマブ	チラブルチニブ塩酸塩	ボルテゾミブ
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	製造販売元：全薬工業株式会社 発売元：中外製薬株式会社	小野薬品工業株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）	○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、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） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の非常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○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（^{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	○再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	○多発性骨髄腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス
添付文書改訂日	―	2022 年 6 月改訂	2022 年 10 月改訂	2022 年 7 月改訂

Confidential

販売名	トレアキシン点滴静注液 100mg/4mL	トレアキシン点滴静注用 25mg, 同点滴静注用 100mg		
一般名	ベンダムスチン塩酸塩水和物	ベンダムスチン塩酸塩		
会社名	シンバイオ製薬株式会社	シンバイオ製薬株式会社		
効能又は効果	○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 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	○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 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置		
添付文書改訂日	2022 年 2 月改訂	2021 年 11 月改訂		

Confidential

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年６月改訂（第７版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2021年12月改訂（第６版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：36箇月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

リツキサン®点滴静注100mg
リツキサン®点滴静注500mg
RITUXAN® Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

＊＊1.1 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、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、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。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、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。［7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照］

・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
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

＊1.3 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、高リン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障害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。［8.2、11.1.2 参照］

1.4 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。［8.3、9.1.3、11.1.3 参照］

1.5 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。［11.1.5 参照］

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 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の既往歴のある患者
〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg	357mg
		無水クエン酸	1.4mg	7mg
		pH調整剤	適量	適量

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

＊＊4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、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）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○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（^{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

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 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持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 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。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 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。
〈難治性のネフローゼ症候群〉
5.4 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。
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン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。
〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン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。
〈全身性強皮症〉
5.7「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン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。
5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
＊5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
＊＊5.10 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)[注)]の患者に使用すること。
注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にすること。
＊＊5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

＊＊6. 用法及び用量
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
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。
〈慢性リンパ性白血病〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。
〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
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。
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉
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〉
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。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
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。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。
〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉
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。
〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉
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。
〈効能共通〉
本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction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。[1.2、7.8、11.1.1 参照]
7.2 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。[1.2、11.1.1 参照]
＊＊7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与)することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）［17.1.5 参照］ ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	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。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、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。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 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、「17. 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。［17.1.2 参照］

7.6 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。

7.7 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、「17. 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。［17.1.2 参照］

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。［1.2、7.1、11.1.1 参照］

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

＊＊7.9 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

＊＊7.10 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.11 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、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。［1.2、11.1.1 参照］

8.2 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。［1.3、11.1.2 参照］

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。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。［1.4、9.1.3、11.1.3 参照］

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［9.1.5、11.1.6 参照］

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。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。［9.1.4、11.1.7 参照］

8.7 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うこと。［11.1.12 参照］

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）が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。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［15.1.2 参照］

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 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。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。［11.1.10 参照］

9.1.2 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血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。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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。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劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、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。［1.4、8.3、11.1.3 参照］

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［8.6、11.1.7 参照］

9.1.5 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。［8.5、11.1.6 参照］

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、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。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。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［1.6 参照］

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。［5.7、17.1.6 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4]。

＊＊9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
降圧剤 ［11.1.13 参照］	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11．副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の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、投与患者の約90%に報告されており、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。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(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)があらわれることがある。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。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、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)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。［1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照］

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

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。［1.3、8.2 参照］

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全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。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。［1.4、8.3、9.1.3 参照］

＊＊11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST上昇(9.5%)、ALT上昇(9.8%)、Al-P上昇(3.8%)、総ビリルビン上昇(3.8%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)
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。[1.5 参照]

※※11.1.6 血球減少
汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(45.6%)、好中球減少(43.9%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(13.6%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。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。[8.5、9.1.5 参照]

※※11.1.7 感染症(43.4%)
細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
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。

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

※※11.1.10 心障害(11.5%)
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。[9.1.1 参照]

※※11.1.11 腎障害(頻度不明)
血清クレアチニン上昇(1.0%)、BUN上昇(2.6%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。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。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)
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。[8.7 参照]

※※11.1.13 血圧下降(6.4%)
一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)
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ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
※※呼吸器	咽喉頭炎(28.9%)、鼻炎(18.6%)、口腔咽頭不快感(11.9%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
※※循環器	血圧上昇(13.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
※※消化器	悪心・嘔吐(17.7%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
※※過敏症	発熱(35.3%)、そう痒(15.8%)、悪寒(15.5%)、発疹(15.5%)、ほてり(11.2%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
※※全身状態	疼痛(29.6%)、倦怠感(18.1%)、虚脱感(17.4%)、頭痛(15.8%)、多汗、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(20.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
※※肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
※※その他	CRP上昇(17.6%)、LDH上昇(10.6%)	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、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、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意
他剤との混注はしないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
〈効能共通〉

※※15.1.1 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。
臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[5-8]。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)
海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[9]。

(3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[10]。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された[11]。

(5) 全身性強皮症患者における成績
国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12]。
(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[13]。
(7) 日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績
国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14]。
(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15]。
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[16]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、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ロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[17]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD(n=8)

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD(n=15)

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD(n=12)

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

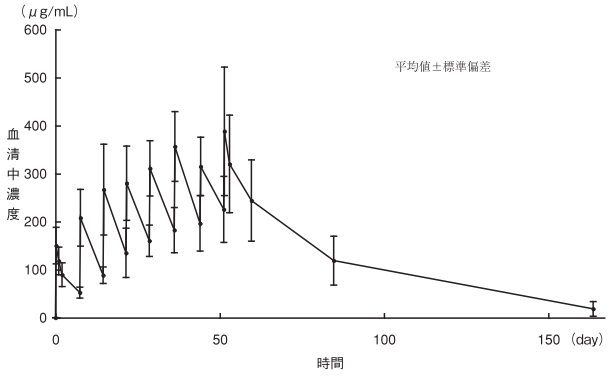


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

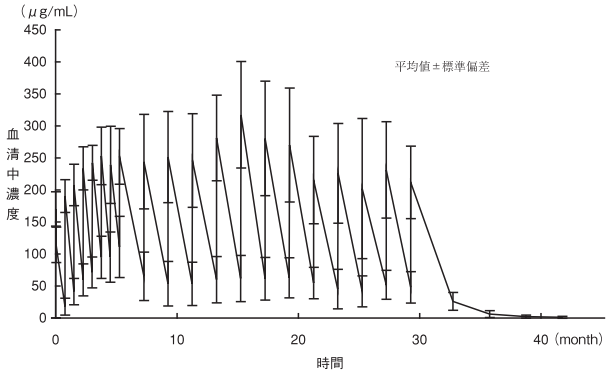


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

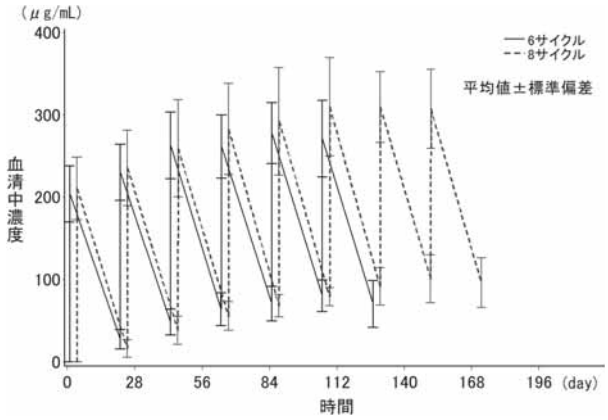


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉
16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(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)との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2×1回 500mg/m^2×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD(n=5)

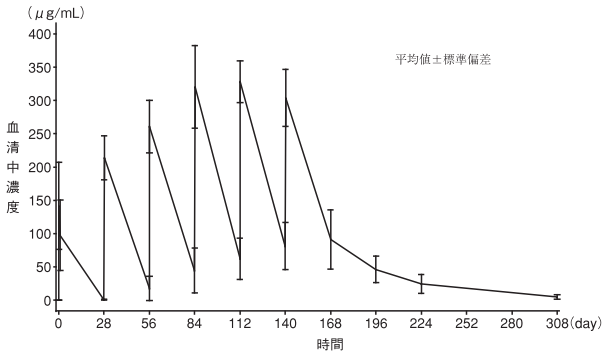


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度(n=5)

〈難治性のネフローゼ症候群〉
16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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)の患者に、本剤375mg/m^2(最大量500mg/回)を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD(n=22)

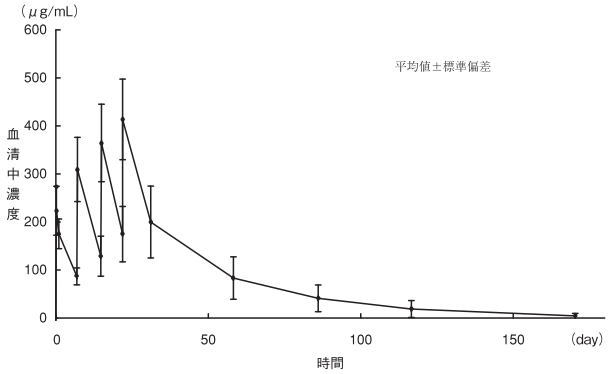


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-7

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注1)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

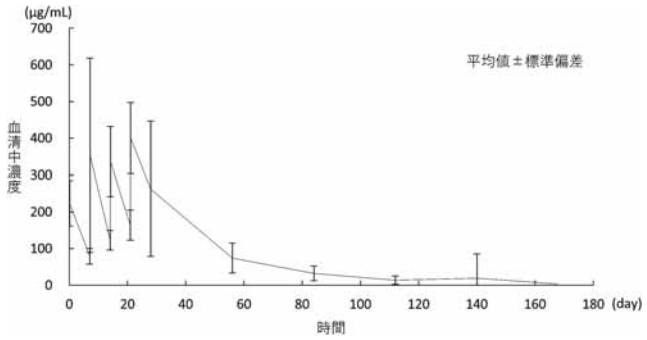


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注2)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

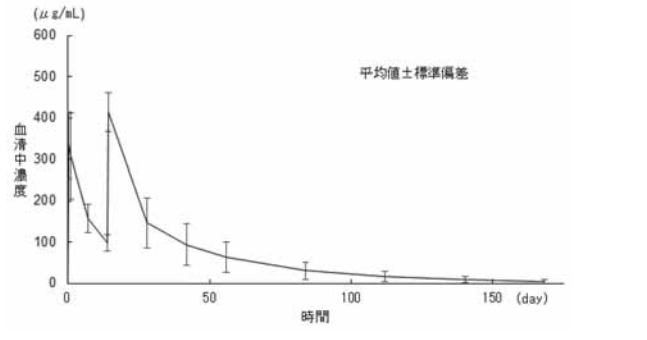


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.6 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-9

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

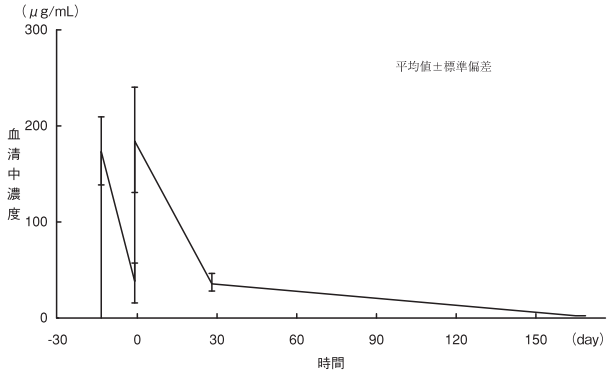


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²注3)を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[23]（外国人データ）。

注3）承認用量は375mg/m²である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

（1）国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5、6]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% （47%、73%）	245日 （189日、337日）
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% （19%、75%）	111日 （50日、146日）

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった[6]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	55.6% （2,000/μL未満：15.6%）	2,510 （900～3,900）	12.5日 （1～266日）	13日 （3～125日）
好中球減少	55.6% （1,000/μL未満：20.0%）	1,370 （250～1,980）	29.5日 （1～266日）	14日 （3～154日）
血小板減少	15.6% （5万/μL未満：3.3%）	6.75万 （2万～9.9万）	2日 （0～201日）	5.5日 （2～42日）
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95注1) （9.0～10.9）	20日 （1～178日）	7日 （2～63日）

注1）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6、7]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例注2)	13	0	5	38% （14%、68%）	152日 （124日、230日）

奏効率：部分寛解以上

注2）低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった[6]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[6]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった[6]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、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後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[6]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった[6]。

R-CHOPレジメン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。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)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%)であった。主な臨床検査値異常は、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%)であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、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を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[6]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、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後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[24)]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[24)]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)

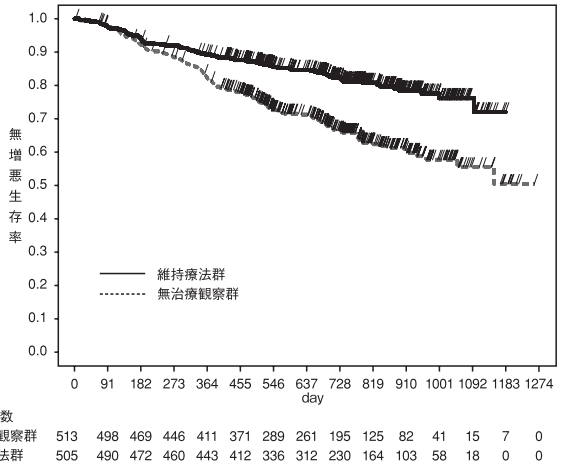


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメン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[24)]。

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以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが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[24)]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、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)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[25)]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)[25)]。

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レジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が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[25)]。

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頻度が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[25)]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、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)又は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)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[6)]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCR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)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった[26)]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった[27)]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(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)又はFCR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)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26、28)]。

表17-7 治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)

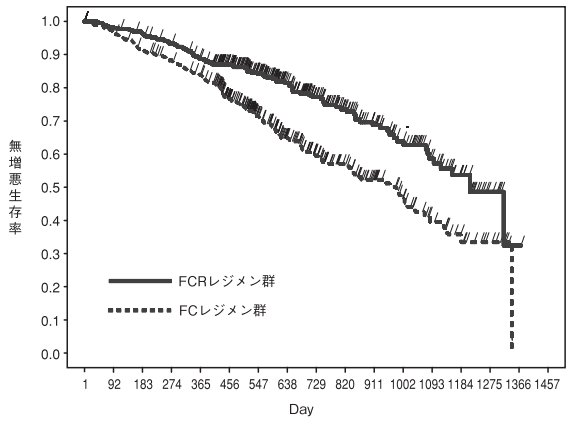


図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった[28)]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(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)又はFCR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)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26、29)]。

表17-8 治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

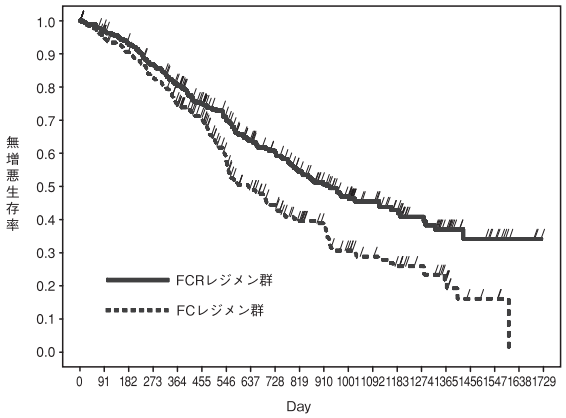


図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった[29)]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[30)]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群)
完全寛解率[注5)] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6)] (-3%、24%)

注5)治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

注6)下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3%＞-20%)、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与[注7)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった[31、32)]。

注7)本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。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た。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 （21例）	プラセボ群 （21例）
無再発期間[注8)] （95%信頼区間）	234日 （170日、358日）	100日 （76日、156日）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.1917 （0.0728、0.5043）	
p値 （log-rank検定）	p=0.00015	

intent to treat解析

注8）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

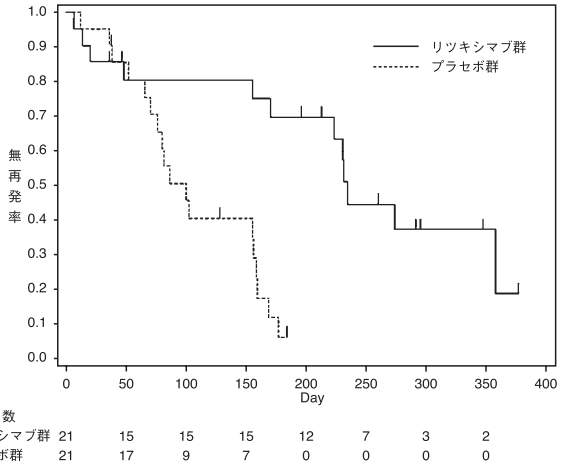


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

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%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた[33)]。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m^2（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10)、注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[34)]。

注9）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0～268ヵ月）。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注12)]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注12)] [95%信頼区間] p値[注12)、注13)]	-8.4[-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析

mRSS（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）

平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

注12）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）及び間質性肺炎合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM（Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析）

注13）有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（39.3%）、CRP上昇（10.7%）、好中球数減少（10.7%）、白血球数減少（10.7%）であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（42.3%）であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（40.0%）であった。またinfusion reactionは1例に認められた[35、36)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[37)]。

注14）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注15）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）スコア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注16）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱＊又は新たな紅斑＊＊を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。

＊水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

＊＊紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

表17-12

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率＊＊＊ （95%信頼区間）	75.0% （50.9%、91.3%）

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

＊＊＊投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[38)]。

＊17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

プレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注18)]を対象として、経口ステロイド併用下[注19)]で、「本剤[注20)]＋ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注20)]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注21)]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[39)]。

注18）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注19）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注20）本剤（1回1,000mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間間隔で2回投与（2クール）した。

注21）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群 （62例）	ミコフェノール酸 モフェチル群 （63例）
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率＊	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注22)] （95%信頼区間） p値[注23)]	30.80%（14.70%, 45.15%） p<0.0001	

modified intent to treat解析[注24)]

＊例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注22）罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注23）有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注24）遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[40]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

**17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注25]で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[41、42]。

注25)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析

NE(not estimable：評価不能)

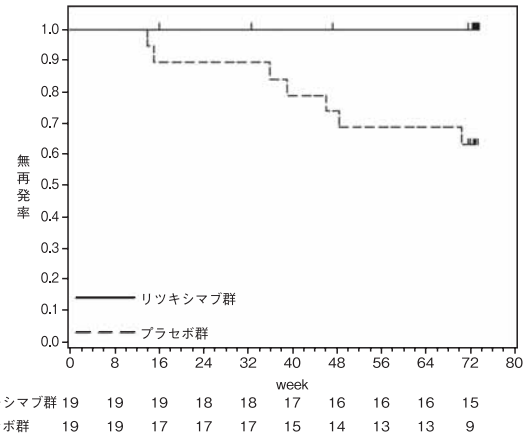


図17-5　無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[42]。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.10 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注26]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[43]。

注26)移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-15

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注27] (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)

per protocol set解析

注27)抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

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%)であった。主な臨床検査値異常は、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%)であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた[44、45]。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.11 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回[注28]、300mg/回[注28]又は100mg/回[注28]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注28]を2回投与し、観察期間[注29]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[46]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性(29.7%)、発熱(16.2%)、細菌感染症(16.2%)、ほてり(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)(8.1%)、血小板減少(8.1%)、ウイルス感染症(8.1%)であった[46]。

注28)承認用量は375mg/m²である。

注29)観察期間の中央値477.5日(範囲：283～617日)

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害する[9]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity、CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった[47]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[47]。

18.4 In vitro CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた[48]。

18.5 In vitro Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[49]。

18.6 In vivo Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[47]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[50]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ(遺伝子組換え)
Rituximab(Genetical Recombination)(JAN)

分子量：144,510 Da(daltons)

本　質：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。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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。

22．包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注500mg〉

50mL×1バイアル

※※23．主要文献

1）日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020
2）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))
3）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(小児))
4）Krysko KM，et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm．2020；7(1)：e637
5）Igarashi T，et al.：Ann．Oncol．2002；13：928-943
6）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
7）Igarashi T，et al.：Int．J．Hematol．2001；73：213-221
8）Tobinai K，et al.：Ann．Oncol．1998；9：527-534
9）米国添付文書 2001
10）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
11）「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
12）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
13）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
14）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.3)
15）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
16）Alasfoor K，et al.：Ann．Hematol．2009；88：239-243
17）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
18）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
19）「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
20）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
21）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
22）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
23）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ．吸収、分布、代謝、排泄)
24）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
25）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ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の海外臨床試験の概要」(社内資料)
26）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
27）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
28）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
29）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
30）Stone J．et al.：N．Engl．J．Med．2010；363：221-232
31）「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
32）「IDEC-C2B8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)国内臨床試験(RCRNS-01試験：中間解析)の概要」(社内資料)
33）「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
34）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
35）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)
36）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
37）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
38）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
39）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
40）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
41）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.3.2)
42）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
43）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
44）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
45）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
46）江川ら．：移植．2015；50：62-77
47）Reff ME，et al.：Blood．1994；83：435-445
48）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」(社内資料)
49）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」(社内資料)
50）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ．毒性)

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

**2022年10月改訂（第5版）
*2022年2月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
チラブルチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	30200AMX00437000
販売開始	2020年5月

ベレキシブル®錠80mg

VELEXBRU® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

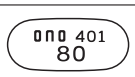
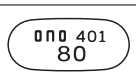
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 チラブルチニブとして80mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
長径（mm）	約12.3		
短径（mm）	約5.3		
厚さ（mm）	約3.9		
質量（mg）	約250		
色調	黄色		
識別コード	ono 401		

4. 効能又は効果

○再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫〉

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.1参照］

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480mg
1段階減量	320mg
2段階減量	160mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade4の好中球減少症		Grade3以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
出血を伴うGrade3の血小板減少症		Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
Grade4の血小板減少症		
Grade3以上の血液毒性（血小板減少症及び好中球減少症を除く）		
Grade3以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）		
間質性肺疾患	Grade2又は3	Grade1以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade4	中止する。
皮膚障害	Grade2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade3以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後1段階減量して投与を再開することができる。

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8. 1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、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。

8. 2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、帯状疱疹等の再活性化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悪化に十分注意すること。［9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照］

8. 3 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。［9.1.2、11.1.4 参照］

8. 4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。［11.1.6 参照］

8. 5 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。［11.1.7 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

9. 1. 2 骨髄機能低下のある患者

血球減少を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

9. 1. 3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

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。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.2、11.1.2 参照］

9. 3 肝機能障害患者

本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5 参照］

＊9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量で分娩障害及びそれに伴う母動物の死亡が認められた。また、臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性（胸骨及び肋軟骨の異常）、5.9倍に相当する用量で出生児の生存率の低値が認められ、16倍に相当する用量で出生児の約半数が死亡した。ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。［9.4 参照］

＊9. 6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットを用いた動物試験で本剤の乳汁への移行が確認されており、雌ラットに着床から離乳までの期間本剤を経口投与した試験において、臨床曝露量の5.9倍に相当する用量で出生児の体重増加抑制が認められた。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.2 参照］

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 ［16.7.1、16.7.3 参照］	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 ［16.7.2、16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 出血（頻度不明）

11. 1. 2 感染症

肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（4.5%）、アスペルギス感染症（2.3%）等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、帯状疱疹等が再活性化することがある。［8.2、9.1.1、9.1.3 参照］

11. 1. 3 重度の皮膚障害

多形紅斑（2.3%）、中毒性皮疹（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 4 骨髄抑制

発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少（22.7%）、白血球減少（15.9%）、リンパ球減少（9.1%）、血小板減少（9.1%）、貧血（2.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.3、9.1.2 参照］

11. 1. 5 過敏症

アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）があらわれることがある。

11. 1. 6 間質性肺疾患

間質性肺炎（頻度不明）、肺臓炎（頻度不明）等の間質性肺疾患があらわれることがある。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。［8.4 参照］

11. 1. 7 肝機能障害

AST（2.3%）、ALT（2.3%）、γ-GTP（頻度不明）、Al-P（2.3%）、ビリルビン（2.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11. 2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		リンパ球増加	免疫性血小板減少性紫斑病、骨髄浮腫、リンパ球浸潤
心臓障害			心電図2相性T波
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼出血、眼刺激、眼充血、眼のそう痒、結膜出血

	5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸障害	悪心、口内炎、便秘	嘔吐、下痢、口腔内出血	腹痛、十二指腸炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、マロリー・ワイス症候群、口腔内潰瘍、心窩部不快感、腹部膨満、舌苔
全身障害		胸痛、発熱	無力症、悪寒、顔面浮腫、浮腫(末梢性等)、疲労、倦怠感、口渇
感染症及び寄生虫症		ヘルペス、帯状疱疹、真菌感染、尿路感染、気道感染、非定型マイコバクテリア感染	気管支炎、結膜炎、膀胱炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、敗血症、カンジダ症、腹部膿瘍
代謝及び栄養障害	高カリウム血症	リパーゼ増加、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、食欲減退、アミラーゼ増加	HDL減少、低カリウム血症、低リン酸血症、脂質異常症
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	骨折、関節痛、関節炎、関節硬直、筋力低下、筋肉痛、腱痛、筋骨格痛
精神・神経系障害		味覚異常、感覚消失、不眠症	健忘、反射消失、異常感覚、伸展性足底反応、知覚過敏、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、痙攣発作、失神、振戦、平衡障害、下肢静止不能症候群、浮動性めまい、頭痛、譫妄
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿	血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	咳嗽、呼吸困難、気道の炎症、気管支反応性亢進、しゃっくり
皮膚及び皮膚組織障害	発疹(36.4%)、斑状丘疹状皮疹	紫斑、薬疹、そう痒症、皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑性皮疹、皮膚色素過剰	蕁麻疹、毛髪変色、斑、点状出血、光線過敏症、乾癬、全身性皮疹、皮膚障害(変色、剥脱等)、顔面腫脹、紅斑
血管障害		高血圧	血腫、起立性低血圧
その他		体重減少	挫傷、CRP増加、INR増加、体重増加、前立腺炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15. 2 非臨床試験に基づく情報

15. 2. 1 ラット及びサルにおいて、臨床曝露量の5.9倍及び1.3倍に相当する用量で中枢神経系への影響(運動機能異常等)が認められた[1)]。

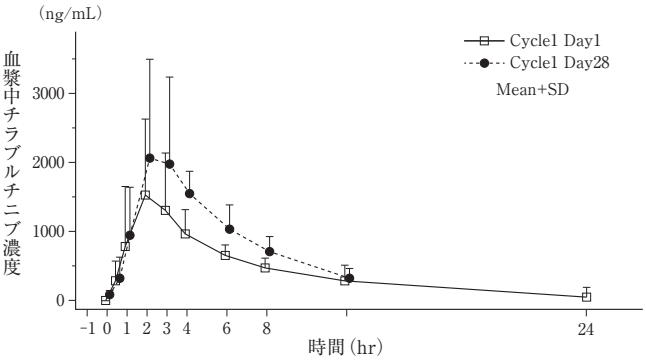
**15. 2. 2 ラットがん原性試験において、雄ラットで、臨床曝露量を下回る用量で精巣のライディッヒ細胞過形成及び腺腫、臨床曝露量の1.6倍に相当する用量で膵臓の腺房細胞腺腫及び腺癌、臨床曝露量の6.2倍に相当する用量で腎細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた[2)]。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者に本剤480mgを1日1回反復空腹時経口投与したときのチラブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示した[3)]。



投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC24hr (ng・hr/mL)	T1/2 (hr)
1 (n=6)	1760 (929)	2.49 (1.93-6.20)	9830 (2650)	5.21 (1.49)
28 (n=5)	2690 (1120)	2.87 (2.05-3.98)	13400※ (3910)	3.55 (0.841)

平均値(標準偏差)、Tmaxは中央値(最小値-最大値)

※:投与28日目のAUC24hrのうちAUC12-24hrは予測値を用いた。

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

日本人の健康成人12例に本剤320mgを食後(標準食)及び空腹時単回経口投与[注)]したときのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(食後/空腹)は、1.74及び1.29であった[4)]。[7.2参照]

16. 3 分布

チラブルチニブのヒト血清中蛋白結合率は92%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.71～0.83であった(*in vitro*)[5)]。

16. 4 代謝

チラブルチニブの主代謝酵素はCYP3A4であった(*in vitro*)[5)]。健康成人8例に^{14}C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[注)]したとき、投与24時間後までの血漿中には主にM33(水酸化体の硫酸抱合体)、M12(水酸化体のグルクロン酸抱合体)及び未変化体が検出された(血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ33.1、28.6及び17.3%)[6)]。

16. 5 排泄

健康成人8例に^{14}C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[注)]したとき、投与360時間後までに投与放射能量の52.2%が糞中に、42.1%が尿中に排泄された。投与96時間後までの尿中に未変化体は確認されなかった(外国人データ)[6)]。

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 イトラコナゾール

日本人の健康成人12例にイトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mgとチラブルチニブ20mgを食後に併用投与[注)]、及びチラブルチニブを食後に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(併用/非併用)は、1.24及び1.49であった[4)]。[10.2参照]

16. 7. 2 リファンピシン

健康成人15例に有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1/1B3の阻害剤として単回投与時のリファンピシン600mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与[注)]、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(単回併用/非併用)は、1.30及び1.11であった。また、CYP3A誘導剤としてリファンピシン600mgを反復投与後にチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与[注)]、及びチラブルチニブを空腹時

に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比（反復併用/非併用）は、0.30及び0.29であった（外国人データ）[7]。［10.2参照］

16. 7. 3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

チラブルチニブ480mgとCYP3A阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与、及びチラブルチニブを単独投与したときのチラブルチニブのAUCの幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ1.51、1.58及び1.48と推定された。また、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、及びチラブルチニブを単独投与したときのチラブルチニブのAUCの幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ0.48及び0.46と推定された[8]。［10.2参照］

16. 7. 4 その他

（1）健康成人12例にオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与[注]、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比（併用/非併用）は、0.92及び1.05であった（外国人データ）[9]。

（2）日本人の健康成人12例にチラブルチニブ320mgを食後に反復投与後[注]、ミダゾラム（CYP3A4基質）2mgと併用投与、及びミダゾラムを単独投与したときのミダゾラムのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ0.74及び0.79であった[4]。

（3）チラブルチニブはP-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gp、OATP1B1及び多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）1を阻害した（*in vitro*）[8]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02試験）

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者（B細胞性腫瘍以外の患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パート480mg空腹時投与群では、17例に本剤480mgを1日1回空腹時に投与した。

奏効率は52.9%［95%信頼区間：27.8～77.0%］（完全奏効1例、不完全奏効5例、部分奏効3例（International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準による中央判定））であった。

また、安全性評価対象となった17例中13例（76.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹6例（35.3%）、好中球減少4例（23.5%）であった[3]。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05試験）

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫患者を対象として、27例（未治療患者18例、再発又は難治性患者9例）に本剤480mgを1日1回空腹時に投与した。

未治療患者18例において、奏効率は88.9%［95%信頼区間：65.3～98.6%］（最良部分奏効3例、部分奏効13例（International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia（IWWM）基準による中央判定））であり、再発又は難治性患者9例において、奏効率は88.9%［95%信頼区間：51.8～99.7%］（部分奏効8例（IWWM基準による中央判定））であった。

また、安全性評価対象となった27例中25例（92.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹10例（37.0%）、好中球減少6例（22.2%）であった[10]。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

チラブルチニブは、B細胞に発現するB細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）と結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[11]。

18. 2 抗腫瘍効果

18. 2. 1 *In vitro*

チラブルチニブは、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来TMD8細胞株等の増殖を抑制した[11]。

18. 2. 2 *In vivo*

チラブルチニブは、TMD8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：チラブルチニブ塩酸塩（Tirabrutinib Hydrochloride）

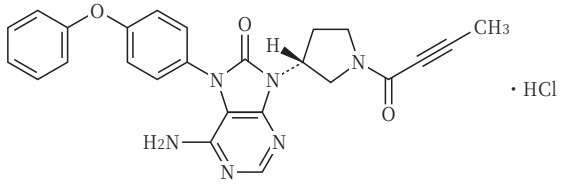
化学名：6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride

分子式：$C_{25}H_{22}N_6O_3$・HCl

分子量：490.94

性　状：白色～微黄色若しくは微褐色の粉末である。*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21. 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。

21. 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。

22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1）小野薬品工業：安全性薬理試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.4、CTD 2.6.2.7）

**2）小野薬品工業：がん原性試験（社内資料）

3）小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相（ONO-4059-02）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.7）

4）小野薬品工業：国内第Ⅰ相（ONO-4059-04）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.6）

5）小野薬品工業：非臨床薬物動態試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.4、CTD 2.6.4.5）

6）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1768）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.1）

7）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1765）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.4）

8）小野薬品工業：薬物間相互作用試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.3、CTD 2.6.4.7、CTD 2.7.2.3）

9）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1767）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.5）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4059-05）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：*In vitro*薬理試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2）
12）小野薬品工業：*In vivo*薬理試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

MN
＊＊2022年7月改訂（第2版）
＊2021年8月改訂（第1版、効能変更、用法変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

毒薬
処方箋医薬品※

注射用ボルテゾミブ

ベルケイド®注射用3mg

VELCADE® Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10868000
販売開始	2006年12月

1．警告

＊ 1.1 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、造血器悪性腫瘍又は全身性ALアミロイドーシス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。

1.2 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。

1.3 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、特に以下の事項に十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3.1 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。

1.3.2 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。

2．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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ベルケイド注射用3mg
有効成分	（1バイアル中） ボルテゾミブ3mg含有
添加剤	D-マンニトール30mg

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 （本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき）

＊4．効能又は効果

○多発性骨髄腫
○マントル細胞リンパ腫
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
○全身性ALアミロイドーシス

＊5．効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス〉

「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.6参照]

＊6．用法及び用量

〈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/m²（体表面積）を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間（1、4、8、11日目）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、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間（1、8日目）投与し、13日間休薬（9～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

B法（再発又は難治性の場合に限る）：

週2回、2週間（1、4、8、11日目）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。

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）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。

〈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/m²（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。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を1、4、8、11日目に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。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬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/m²（体表面積）を1、8、15、22日目に皮下投与する。28日間を1サイクルとし、6サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

＊7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス

・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。[8.6参照]

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

・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、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。[8.4、11.1.3参照]

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及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade※（症状）	用法及び用量変更の目安
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

7.1.2 マントル細胞リンパ腫

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。[8.6参照]

・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及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
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。 ・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	「7.1.1 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。[8.4、11.1.3参照]

※NCI-CTCAE v4.0

〈多発性骨髄腫〉

7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈マントル細胞リンパ腫〉

7.4 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤を含むがん化学療法については、「17. 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。[17.1.5参照]

7.6 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

＊7.7 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

＊7.8 本剤と併用する薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.6参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 肺障害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。[1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 心障害による死亡例、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。[11.1.2参照]

8.3 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。[9.1.2、11.1.7参照]

8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、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。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。[7.1.1、7.1.2、9.1.3、11.1.3参照]

8.5 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。[11.1.5参照]

8.6 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。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。[7.1.1、7.1.2、11.1.5参照]

8.7 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。[11.1.6参照]

8.8 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うこと。[11.1.7参照]

8.9 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。[9.1.4、11.1.8参照]

8.10 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。

8.11 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。[11.1.9参照]

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

8.12 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」等）[3)] を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

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。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。[8.3、11.1.7参照]

9.1.3 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

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。[8.4、11.1.3参照]

9.1.4 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

患者の状態を十分に観察すること。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。[8.9、11.1.8参照]

9.1.5 経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者

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。海外臨床試験において、低血糖及び高血糖が報告されている。

9.3 肝機能障害患者

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。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

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。

10. 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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[4]。	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[5]。	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

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 肺障害

間質性肺炎（0.2%、2.5%注1））、急性肺水腫（0.5%、0.4%注1））、胸水（0.1%、1.6%注1））、急性呼吸窮迫症候群（0.1%、頻度不明注1））があらわれることがある。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。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。[1.3.1、1.3.2、8.1、9.1.1参照]

＊11.1.2 心障害

うっ血性心不全（1.3%）、心嚢液貯留（0.1%）、心原性ショック（0.1%）、心停止（0.1%）、心肺停止（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。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。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。[8.2参照]

＊11.1.3 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（28.2%）、神経障害性疼痛（14.8%）、錯感覚（8.6%）、末梢性ニューロパチー（8.1%）、感覚減退（3.6%）、末梢性運動ニューロパチー（2.3%）、灼熱感（0.4%）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。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。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。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。[7.1.1、7.1.2、8.4、9.1.3参照]

＊＊11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー（頻度不明）

＊11.1.5 骨髄抑制

血小板減少（39.0%）、好中球減少（34.8%）、貧血（21.9%）、白血球減少（17.9%）、リンパ球減少（10.9%）、発熱性好中球減少症（2.8%）、汎血球減少（0.1%）があらわれることがある。骨髄機能が抑制された結果、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。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。[8.5、8.6参照]

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2]	患者数（n=331）[注3]	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2）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3）投与開始前のデータが1例で不明

＊11.1.6 イレウス（0.7%）
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。[8.7参照]

＊11.1.7 肝機能障害
ASTの増加（0.7%）、ALTの増加（0.7%）、γ-GTPの増加（0.6%）、ALPの増加（0.5%）及び血中ビリルビンの増加（0.6%）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。[8.3、8.8、9.1.2参照]

＊11.1.8 低血圧
低血圧（3.0%）、起立性低血圧（2.2%）があらわれることがある。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。[8.9、9.1.4参照]

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（0.3%）
[8.11参照]

11.1.10 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）

＊11.1.11 発熱（12.4%）
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。

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
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。

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）
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。

注1）日本人における発現率（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使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスを対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計）

＊11.2 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	感染	帯状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、鼻咽頭炎、敗血症、口腔カンジダ症、麦粒腫、感染性腸炎、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎
血液			出血、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝・栄養	食欲不振		体重減少、脱水、高血糖、高尿酸血症、低アルブミン血症、低血糖症、高アミラーゼ血症	高コレステロール血症
電解質			低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	高ナトリウム血症
精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、うつ病、失神、味覚異常、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾眠、体位性めまい	嗅覚錯誤
眼			霧視、結膜炎、眼瞼炎、眼部腫脹、ドライアイ、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎
循環器			高血圧、心房細動、動悸、頻脈、期外収縮、不整脈、心房粗動、徐脈	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻漏、肺高血圧症	喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸
消化器	下痢、悪心、便秘、嘔吐	腹痛	消化不良、口内炎、腹部膨満、胃炎、鼓腸、胃腸出血、歯肉炎、嚥下障害、胃食道逆流、腸炎、過敏性腸症候群、歯周炎、レッチング、舌潰瘍、おくび、齲歯	口唇炎、耳下腺腫大
肝臓			肝機能異常	肝障害
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、蕁麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、薬疹、紅色汗疹、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）、丘疹、水疱性皮膚炎
筋骨格		筋骨格痛	筋痙縮、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎	
腎臓・泌尿器			腎機能障害、排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、尿中血陽性	蛋白尿、β_2ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症	浮腫	悪寒、疼痛、倦怠感、口渇、胸痛、顔面浮腫	
その他			注射部位反応、静脈炎、潮紅、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、PO_2低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少	LDH増加、CRP増加、腫瘍熱、PO_2上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩増加

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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

14.1.3 本剤の取り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。本剤が皮膚又は粘液に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

14.2.1 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。

14.2.2 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。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。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。[6)]

15.2.2 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[7)]。

15.2.3 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[8)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単独投与

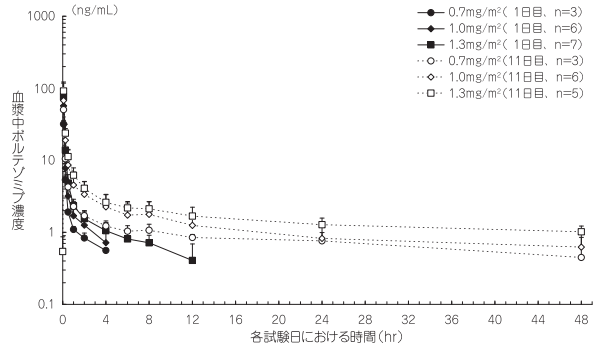
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^2（各n=3、6又は5～7）を単独で、1日1回、週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積（V_z）より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期（$t_{1/2}$）の延長、全身クリアランス（CL）の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度（C_0）並びに血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C_0に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きいが、用量相関性が認められた。[9)、10)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m^2 (n=3)		1.0mg/m^2 (n=6)		1.3mg/m^2 (n=5～7) 注)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C_0（ng/mL）	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC（ng・hr/mL）	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
$t_{1/2}$（hr）	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL（L/hr）	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V_z（L）	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

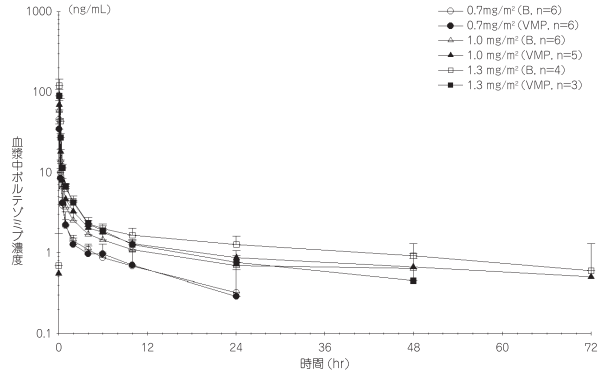
注）1日目：n=7、11日目：n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移（平均値+SD）

16.1.2 単独又は併用投与

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^2（各n=6、5～6又は3～4）を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びプレドニゾロン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}を単独（B）又はメルファラン及びプレドニゾロン併用（VMP）で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移（平均値+SD）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	投与法	0.7mg/m^2 (n=6)		1.0mg/m^2 (n=5～6) 注1)		1.3mg/m^2 (n=3～4) 注2)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
$C_{0.08h}$（ng/mL）	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC_{last}（ng・hr/mL）	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1）本剤単独投与時：n=6、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=5
注2）本剤単独投与時：n=4、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=3

16.1.3 単独投与

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に、本剤1.3mg/m^{2}を単独で、1日1回、週2回、2週間（1、4、8、11日目）皮下投与（n=17）及び静脈内投与（n=14）したとき11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時のC_{max}は静脈内投与時の約1/10であったが、AUC_{last}は両投与間で大きく異ならなかった。[11)]（外国人データ）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤1.3mg/m^{2}を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	皮下投与（n=17）		静脈内投与（n=14）	
	平均値	SD	平均値	SD
C_{max}（ng/mL）	20.4	8.87	223	101
t_{max}（hr） 注)	0.50	(0.08～1.00)	0.03	(0.03～0.08)
AUC_{last}（ng・hr/mL）	155	56.8	151	42.9

注）中央値（最小値～最大値）

16.2 吸収

16.2.1 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は78.9～85.7%であった（*in vitro*、限外ろ過法、10～1000ng/mL）[12)]。

16.4 代謝

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブが主

にチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。チトクロームP450 2D6及び2C9の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2、2C9、2D6及び3A4への阻害能は弱いが（IC_{50}=＞30μmol/L、＞11.5μg/mL）、チトクロームP450 2C19に対する阻害能（IC_{50}=18μmol/L、6.9μg/mL）が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2及び3A4の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無：脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。[13)、14)]

16.5 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

クレアチニンクリアランス値（CrCL）で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤0.7～1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときの8日目のボルテゾミブのクリアランス（CL）は以下の通りであった。[15)]（外国人データ）

腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL（8日目）

腎機能の程度（CrCL）	≧60 mL/min/1.73m²	40～59 mL/min/1.73m²	20～39 mL/min/1.73m²	＜20 mL/min/1.73m²	透析群
n[注]	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注）薬物動態評価対象例数

16.6.2 肝機能障害

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤0.5～1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化したAUCは以下の通りであった[16)]。（外国人データ）［9.3参照］

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化したAUC（8日目）

肝機能の程度（ビリルビン値）	施設基準値以下	施設基準値の＞1.0～1.5倍	施設基準値の＞1.5～3倍	施設基準値の＞3倍
n[注]	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数（%）	25.7	90.7	26.6	57.1

注）薬物動態評価対象例数

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 海外第Ⅲ相比較試験（039試験）

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相比較試験（039試験）における成績概要は以下のとおりであった。

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を静脈内投与した。腫瘍増殖抑制期間（TTP）は、デキサメタゾン群の3.5ヵ月（中央値）に対して、本剤群で6.2ヵ月（中央値）であった。生存期間のハザード比は、0.57（95%信頼区間 0.40，0.81; p＜0.05）であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で16.6ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。[17)]

海外第Ⅲ相比較試験（039試験）における有効性解析の要約

	全患者		前治療回数1回のみ		前治療回数 ＞1回	
	本剤	デキサメタゾン	本剤	デキサメタゾン	本剤	デキサメタゾン
評価項目	n=333	n=336	n=132	n=119	n=200	n=217
TTP						
イベント数（%）	147（44）	196（58）	55（42）	64（54）	92（46）	132（61）
中央値（月）（95%信頼区間）	6.2（4.9，6.9）	3.5（2.9，4.2）	7.0（6.2，8.8）	5.6（3.4，6.3）	4.9（4.2，6.3）	2.9（2.8，3.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.55（0.44，0.69）		0.55（0.38，0.81）		0.54（0.41，0.72）	
p値[注1)]	＜0.0001		0.0019		＜0.0001	
生存期間						
死亡患者数（%）	51（15）	84（25）	12（9）	24（20）	39（20）	60（28）
ハザード比（95%信頼区間）	0.57（0.40，0.81）		0.39（0.19，0.81）		0.65（0.43，0.97）	
p値[注1)]	＜0.05		＜0.05		＜0.05	

注1）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

331例中324例（97.9%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、下痢［173例52.3%］、悪心［172例52.0%］、疲労［131例39.6%］、血小板減少［109例32.9%］、食欲不振［100例30.2%］、便秘［99例29.9%］、嘔吐［96例29.0%］、末梢性ニューロパチー［93例28.1%］、発熱［67例20.2%］、錯感覚［65例19.6%］、無力症［64例19.3%］、貧血［63例19.0%］、頭痛［62例18.7%］、発疹［61例18.4%］、筋骨格痛［61例18.4%］、好中球減少［59例17.8%］、腹痛［54例16.3%］、呼吸困難［42例12.7%］、感染［39例11.8%］、末梢性感覚ニューロパチー［38例11.5%］であった。［5.、7.3参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MMY3002試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相試験（MMY3002試験）における成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン9mg/m²とprednisone※60mg/m²の併用療法（MP療法）とMP療法に本剤[注1)]（静脈内投与）1.3mg/m²を上乗せしたMPB療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間（TTP）は、MP群の15.0ヵ月（中央値）に対して、MPB群で20.7ヵ月（中央値）であった。生存期間は、MP群の43.1ヵ月（中央値）に対して、MPB群では未到達であった。[18)、19)]

海外第Ⅲ相試験（MMY3002試験）における有効性解析の要約

	MPB n=344	MP n=338
TTP		
イベント数（%）	101（29）	152（45）
中央値（月）（95%信頼区間）	20.7（17.6，24.7）	15.0（14.1，17.9）
ハザード比（95%信頼区間）	0.54（0.42，0.70）	
p値[注2)]	0.000002	
生存期間		
死亡患者数（%）	109（32）	148（44）
中央値（月）（95%信頼区間）	NE（46.2，NE）	43.1（34.8，NE）
ハザード比（95%信頼区間）	0.65（0.51，0.84）	
p値[注2)]	0.00084	

注1）1サイクルを21日間として、本剤1.3mg/m²を、第1～8サイクルの第1、4、8及び11日目、第9～18サイクルの第1及び8日目に静脈内投与。

注2）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

340例中331例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［164例48.2%］、好中球減少［163例47.9%］、末梢性感覚ニューロパチー［148例43.5%］、悪心［134例39.4%］、下痢［119例35.0%］、神経障害性疼痛［117例34.4%］、貧血［109例32.1%］、白血球減少［108例31.8%］、嘔吐［87例25.6%］、疲労［85例25.0%］、リンパ球減少［78例22.9%］、便秘［77例22.7%］、食欲不振［70例20.6%］、腹痛［63例18.5%］、感染［59例17.4%］、発熱［55例16.2%］、無力症［54例15.9%］、発疹［48例14.1%］、錯感覚［41例12.1%］、筋骨格痛［41例12.1%］、帯状疱疹［40例11.8%］、不眠症［35例10.3%］であった。［5.、7.3参照］

※：国内未承認

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007試験）における成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、本剤[注1)] 1.3mg/m²（皮下又は静脈内投与）、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾロン又はprednisone※60mg/m²の併用療法（MPB療法）とMPB療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）16mg/kgを上乗せしたDMPB療法を比較した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（中央値）（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p＜0.0001[注2)]］。[20)]

注1）1サイクルを21日間として、本剤1.3mg/m²を、第1～2サイクルの第1、4、8及び11日目、第3～18サイクルの第1及び8日目に皮下又は静脈内投与。

注2）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

※：国内未承認

333例（日本人11例を含む）中250例（75.1%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［115例34.5%］、好中球減少［104例31.2%］、末梢性感覚ニューロパチー［92例27.6%］、貧血［39例11.7%］であった。［5.、7.3参照］

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（MMY3021試験）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に対する海外第Ⅲ相試験（MMY3021試験）における成績概要は以下のとおりであった。

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群では本剤1.3mg/m²を投与した。主要評価項目であるサイクル4までの全奏効率（ORR）は、皮下投与群、静脈内投与群ともに42%であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間（TTP）及び1年生存率は、静脈内投与群で9.4ヵ月（中央値）及び76.7%、皮下投与群で10.4ヵ月（中央値）及び72.6%であった。[11)]

海外第Ⅲ相試験（MMY3021試験）における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
サイクル4までの全奏効率（ORR[注1)]）		
評価例数	73	145
全奏効例数	31	61
ORR（%）	42	42
p値[注2)]	0.00201	
ORR比（95%信頼区間）	0.99（0.71，1.37）	
TTP		
評価例数	74	148
中央値（月）（95%信頼区間）	9.4（7.6，10.6）	10.4（8.5，11.7）
ハザード比（95%信頼区間）	0.839（0.564，1.249）	
p値[注3)]	0.38657	
1年生存率（%）（95%信頼区間）	76.7（64.1，85.4）	72.6（63.1，80.0）

注1）CR+PR
注2）非劣性検定でのp値
注3）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

本剤を皮下投与した症例において、147例中124例（84%）に副作用が認められた。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。［5.、7.3参照］

〈マントル細胞リンパ腫〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫に対する国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002試験）の成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2、ビンクリスチン1.4mg/m^{2}及びprednisone※100mg/m^{2}の併用療法（R-CHOP療法[注1)]）と、R-CHOP療法のビンクリスチンを本剤に置き換えたVcR-CAP療法[注2)]（本剤［静脈内投与］1.3mg/m^2、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びprednisone※100mg/m^2）を比較した。無増悪生存期間（PFS）は、R-CHOP群の14.4ヵ月（中央値）に対して、VcR-CAP群で24.7ヵ月（中央値）であった。生存期間は、R-CHOP群の56.3ヵ月（中央値）に対して、VcR-CAP群では未到達であった。[21)]

国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002試験）における有効性解析の要約

	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
PFS		
イベント数（%）	133（55）	165（68）
中央値（月）（95%信頼区間）	24.7（19.8，31.8）	14.4（12.0，16.9）
ハザード比（95%信頼区間）	0.63（0.50，0.79）	
p値[注3)]	<0.001	
生存期間		
死亡患者数（%）	71（29）	87（36）
中央値（月）（95%信頼区間）	NE（56.0，NE）	56.3（47.2，NE）
ハザード比（95%信頼区間）	0.80（0.59，1.10）	
p値[注3)]	0.173	

注1）21日間を1サイクルとして、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^2（最大2mg）を1日目に静脈内投与並びにprednisone※100mg/m^{2}を1～5日目に経口投与
注2）21日間を1サイクルとして、本剤1.3mg/m^{2}を1、4、8及び11日目に静脈内投与、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びドキソルビシン50mg/m^{2}を1日目に静脈内投与並びにprednisone※100mg/m^{2}を1～5日目に経口投与
注3）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

※：国内未承認

240例（日本人7例を含む）中227例（94.6%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、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。［5.、7.5参照］

〈全身性ALアミロイドーシス〉

＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシスに対する国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）の成績概要は以下のとおりであった。

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、本剤[注1)] 1.3mg/m^2、シクロホスファミド水和物[注2)] 300mg/m^2（無水物換算）及びデキサメタゾン[注3)] 40mgの併用療法（CyBorD療法）とCyBorD療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）1,800mg・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000単位[注4)]を上乗せしたDCyBorD療法を比較した。主要評価項目である血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%、CyBorD群では18.1%であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した。[22)]

国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）における有効性解析の要約

	CyBorD n=193	DCyBorD n=195
血液学的CR率		
CR例数（%）	35（18.1）	104（53.3）
オッズ比（95%信頼区間）	5.13（3.22，8.16）	
p値[注5)]	<0.0001	

注1）28日間を1サイクルとし、本剤1.3mg/m^{2}を1週間間隔で6サイクルまで皮下投与。なお、本剤の投与により注射部位反応が発現した場合、静脈内投与を可とした。
注2）28日間を1サイクルとし、シクロホスファミド水和物300mg/m^2（最大500mg）（無水物換算）を1週間間隔で6サイクルまで経口又は静脈内投与。
注3）28日間を1サイクルとし、デキサメタゾン40mgを1週間間隔で6サイクルまで経口投与。
注4）28日間を1サイクルとし、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で24サイクルまで皮下投与。
注5）層別Cochran-Mantel-Haenszel検定でのp値，有意水準：0.04999

193例（日本人15例を含む）中156例（80.8%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［52例26.9%］、便秘［37例19.2%］、下痢［34例17.6%］、血小板減少［26例13.5%］、リンパ球減少［22例11.4%］、貧血［21例10.9%］、疲労［21例10.9%］、感染［20例10.4%］であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は、心不全6.2%，心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stageIIIb（NT-proBNP＞8,500pg/mL）、NYHA分類クラスIIIB又はIVの患者は除外された。［5.、7.8参照］

17.2 製造販売後調査等

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患者を対象に本剤を静脈内投与した特定使用成績調査及び使用成績調査において、1186例中1060例（89.4%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［691例58.3%］、白血球減少［332例28.0%］、発熱［299例25.2%］、貧血［216例18.2%］、感覚減退［199例16.8%］、好中球減少［184例15.5%］、便秘［183例15.4%］、下痢［181例15.3%］、末梢性ニューロパチー［170例14.3%］、LDH増加［139例11.7%］、帯状疱疹［134例11.3%］、CRP増加［129例10.9%］、発疹［126例10.6%］であった。

17.3 その他

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験、及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象にメルファラン及びプレドニゾロンとの併用で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%］、ALP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。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ボルテゾミブは、腫瘍細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する[23)]。

18.1.2 ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子NF-κBの活性化を阻害する[25)]。

18.1.3 ボルテゾミブは、NF-κBの活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する[26)、27)]。

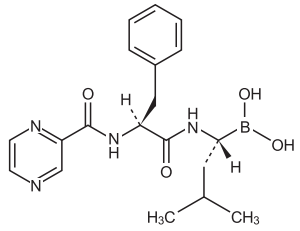
18.2 薬理作用

18.2.1 ボルテゾミブは、*in vitro*試験において、ヒト骨髄腫由来RPMI8226及びU266細胞株、ヒトマントル細胞リンパ腫由来SP53、MINO、Grant 519及びJeko-1細胞株並びに多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫患者から分離した腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキソルビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。[23)、27)]

18.2.2 ボルテゾミブは、RPMI8226細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した[24)、25)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボルテゾミブ（Bortezomib）
化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl} boronic acid
分子式：$C_{19}H_{25}BN_4O_4$
分子量：384.24
性　状：白色～微黄白色の粉末又は塊
化学構造式：



分配係数：k_0=100.87（pH1～8）
k_1＜0.1（pH8.5以上）
（1-オクタノール/水）
溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

3mg［1バイアル］

23．主要文献

1）ヤンセンファーマ株式会社：ベルケイド適正使用ガイド（肺障害発現例の情報含む）；2016
2）向井陽美，他：臨床血液．2011; 52: 1859-1869
3）独立行政法人　医薬品医療機器総合機構：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（ボルテゾミブ：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫）2017; 1-52
4）Venkatakrishnan K，et al.：Clin Ther．2009; 31: 2444-2458
5）Hellmann A，et al.：Clin Pharmacokinet．2011; 50: 781-791
6）社内資料：ボルテゾミブの毒性試験（2006年10月20日承認、CTD2.6.2.4）
7）社内資料：ボルテゾミブの毒性試験（2006年10月20日承認、CTD2.6.6.3、2012年12月21日承認、CTD2.6.6.3）
8）社内資料：ボルテゾミブの染色体異常試験（2006年10月20日承認、CTD2.6.6.4）
9）Ogawa Y，et al.：Cancer Sci．2008; 99: 140-144
10）社内資料：ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JPN-101）（2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2.7）
11）Moreau P，et al.：Lancet Oncol．2011; 12: 431-440
12）社内資料：ボルテゾミブの蛋白結合率の検討（2006年10月20日承認、CTD2.6.4.4）
13）社内資料：ボルテゾミブの代謝の検討（2006年10月20日承認、CTD2.6.4.5）
14）社内資料：ボルテゾミブ代謝物の活性の検討（2006年10月20日承認、CTD2.6.2）
15）社内資料：腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験（2006年10月20日承認、CTD2.5.3）
16）LoRusso PM，et al.：Clin Cancer Res．2012; 18: 2954-2963
17）Richardson PG，et al.：N Engl J Med．2005; 352: 2487-2498
18）San Miguel JF，et al.：N Engl J Med．2008; 359: 906-917
19）Mateos MV，et al.：J Clin Oncol．2010; 28: 2259-2266
20）社内資料：DMPB療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007試験）（2019年8月22日承認、CTD 2.7.6.1）
21）Robak T，et al.：N Engl J Med．2015; 372: 944-953
＊22）社内資料：全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績（AMY3001試験）
23）Hideshima T，et al.：Cancer Res．2001; 61: 3071-3076
24）社内資料：ボルテゾミブの薬理作用（2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2）
25）LeBlanc R，et al.：Cancer Res．2002; 62: 4996-5000
26）社内資料：ボルテゾミブの薬理作用（2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2）
27）Wang M，et al.：Leukemia．2008; 22: 179-185

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 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

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

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク．の登録商標です。

＊＊2022年２月改訂（第４版、用法変更）
＊2021年11月改訂（第３版）

貯　　法：遮光、2～8℃保存
＊**有効期間**：30箇月

日本標準商品分類番号
874219

承認番号	30200AMX00927000
販売開始	2021年１月

抗悪性腫瘍剤

ベンダムスチン塩酸塩水和物注射剤

劇薬、処方箋医薬品注）

トレアキシン®点滴静注液100mg/4mL

TREAKISYM® Injection Solution

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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。

1.2 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。［8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
成分・含量 （1バイアル中4mL）	ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6mg （ベンダムスチン塩酸塩として100mgに相当）
添加物	アルファチオグリセリン 20mg プロピレングリコール 0.4mL マクロゴール400 3.5mL 水酸化ナトリウム（pH調節剤）

＊＊**3.2 製剤の性状**

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
剤形	注射剤
色・形状	無色～黄色の澄明の液

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

pH	3.0-3.6
浸透圧比	約2.7（生理食塩液に対する比）

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

pH	3.4-4.0
浸透圧比	約1.3（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○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
○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
○慢性リンパ性白血病
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5．効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度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並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2-17.1.4、17.1.9、17.1.10 参照］

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6-17.1.8、17.1.10 参照］

＊＊**6．用法及び用量**

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

○抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回10分又は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。

○単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）
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10分又は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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

○未治療の場合
リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回10分又は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。

○再発又は難治性の場合
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10分又は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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合
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10分又は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、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回10分又は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、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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10分又は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。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊**7.1** 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。［11.1.1 参照］

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/mm³以上 及び 血小板数 75,000/mm³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。	
	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/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²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。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²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/mm³未満 又は 血小板数 25,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²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/mm³未満、 好中球数 1,000/mm³未満が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²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 1,000/mm³未満 又は 血小板数 50,000/mm³未満

7.2 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1]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。	
	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及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²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。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²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1]以上の非血液毒性

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。［17.1.2-17.1.5、17.1.10 参照］

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 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。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、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。［9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照］

8.3 本剤による治療後、二次発がん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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 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。［8.2、11.1.2 参照］

9.1.3 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。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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。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。［8.2、11.1.2 参照］

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、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、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2 参照]

9.4.3 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。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

****11.1.1 骨髄抑制**

白血球減少(69.8%)、血小板減少(38.3%)、好中球減少(37.2%)、リンパ球減少(34.2%)、CD4リンパ球減少(26.3%)、ヘモグロビン減少(24.5%)、顆粒球減少(22.7%)、赤血球減少(9.5%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1 参照]

****11.1.2 感染症**

肺炎(1.9%)、敗血症(0.6%)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。[8.2、9.1.2、9.1.4 参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害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。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

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。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
**	血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
**	心・血管障害	静脈炎	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)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
	眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
	消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
**	肝臓	ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
	代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
	筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
	精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
	泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
	呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊＊ 皮膚[注1]	発疹(23.0%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
＊＊ その他	発熱、疲労、倦怠感	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

＊＊14.1.1 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 調製後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6 参照]

16. 薬物動態

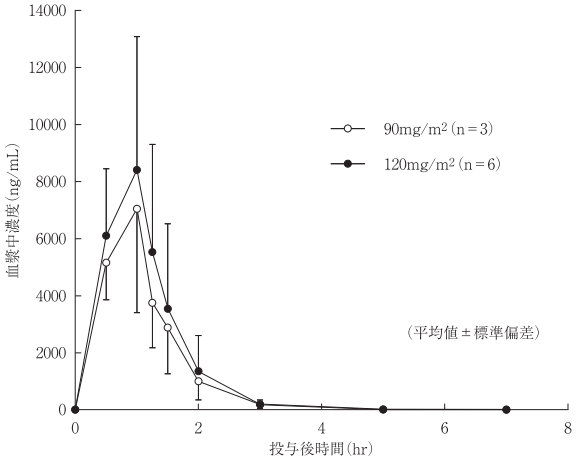
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(1時間投与)

日本人患者に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



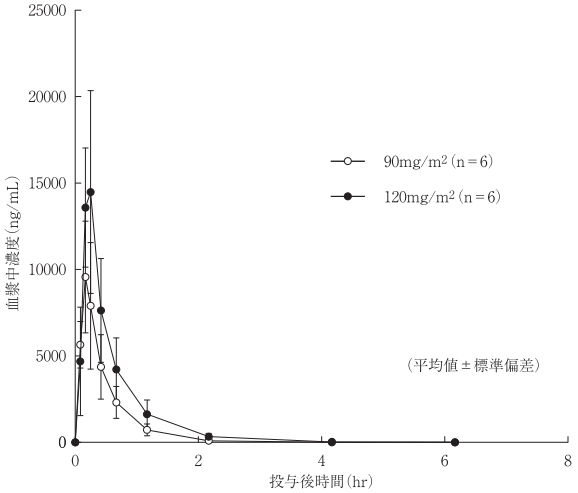
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

＊＊16.1.2 単回投与(リツキシマブ併用時、10分投与)

日本人患者に、リツキシマブ併用時に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL_{tot} (mL/hr)
90	6	0.43 ±0.11	0.18 ±0.03	9809 ±3413	4707 ±1732	21786 ±10246	34530 ±11729
120	6	0.50 ±0.07	0.18 ±0.06	16256 ±4434	8242 ±2794	17055 ±5715	24273 ±9509

(平均値±標準偏差)



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、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

＊＊16.1.3 10分投与と1時間投与の比較

外国人がん患者に、クロスオーバー法で本剤120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときと、120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。本剤の1時間投与時に対する10分投与時の$AUC_{0\text{-}t}$及びAUC_{inf}は、事前に規定された同等性の判断基準(幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80～1.25)の範囲内であった。

投与時間	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	Vz (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
10分	38	0.65 ±0.24	0.20 ±0.06	19158 ±6414	10339 ±5096	340.54 ±177.26	382.97 ±209.67
1時間	38	0.60 ±0.18	0.97 ±0.17	8868 ±4202	10515 ±5873	322.75 ±192.11	406.88 ±304.25

(平均値±標準偏差)

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった[4]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[5]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[6)、7)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[8]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	$AUC_{0\text{-}t}$ (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

臨床成績は以下のとおりであった[9]。

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等であった。

〈未治療の低悪性度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〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマントル細胞リンパ腫70.0%(7/10例)であった[10]。

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等であった。[5.1、7.3 参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[11]。

また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3 参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS(医師判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.607(0.43-0.86) p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	N=182[注5] 30.6(23.6-33.3)	N=171[注5] 23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.735(0.5-1.08) p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)(95%信頼区間)	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
ハザード比(95%信頼区間) P値[注4]	0.846(0.61-1.17) p=0.3101	

NA：該当なし

注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注4：優越性検定でのP値

注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[12]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3 参照]

注6：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈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〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。なお、本剤は1時間かけて投与された。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、

［層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[13]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例（92.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応（55.5%）、悪心（52.4%）、疲労（31.8%）、好中球減少症（25.8%）等であった。［7.3 参照］

注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。

注15：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である奏効率は76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であった[14]。

また、安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（89.5%）、好中球数減少（81.6%）、白血球数減少（81.6%）、CD4リンパ球減少（65.8%）、血小板数減少（60.5%）等であった。［5.2 参照］

注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。

注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m²をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m²をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20]（BR+Pola；40例）と本剤とリツキシマブの併用[注20]（BR；40例）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[15)、16)]。

また、安全性評価対象例（BR+Pola群）39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。［5.2 参照］

注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。

- 本剤（90mg/m²）：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
- リツキシマブ（375mg/m²）：各サイクルDay 1
- ポラツズマブ ベドチン（1.8mg/kg）：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）[17)]。また、安全性評価対象例35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。［5.2 参照］

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m²を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル[注21]（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

奏効率はクロラムブシル群の39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった[18)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例（85.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少（27.3%）、血小板数減少（24.2%）、発熱（23.6%）、悪心（19.3%）、貧血（18.6%）、白血球数減少（17.4%）、嘔吐（14.9%）等であった。［5.1 参照］

海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果	67.6%	39.2%
奏効率[注22] オッズ比 （95%信頼区間） P値[注25]	0.3005 （0.1799-0.5020） p<0.0001	
PFS 中央値（月） （95%信頼区間）	21.7カ月 （18.7-25.9）	9.3カ月 （8.6-11.7）
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認

注22：NCI-WGの基準（CR+PR）

注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与

注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与

注25：優越性検定でのP値

注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

＊＊17.1.10 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）

〈未治療の低悪性度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、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

未治療の低悪性度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患者（グループ1）並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者（グループ2）を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注27、28]投与した。なお、本剤は、10分かけて投与された。有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）及び66.7%（4/6例、95%信頼区間：22.3～95.7%）であった[2)]。

また、グループ1の安全性評価対象例30例中30例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（86.7%）、好中球数減少（83.3%）、白血球数減少（83.3%）、CD4リンパ球減少（73.3%）、悪心（73.3%）、血小板数減少（46.7%）、便秘（46.7%）、倦怠感（43.3%）等であった。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（100%）、白血球数減少（100%）、悪心（83.3%）、好中球数減少（83.3%）、血小板数減少（83.3%）、倦怠感（66.7%）、食欲減退（66.7%）、貧血（50.0%）、CD4リンパ球減少（50.0%）等であった。［5.1、5.2、7.3 参照］

注27：未治療の低悪性度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患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay 0（第2サイクル以降はDay 1）に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

注28：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m²をDay 2及びDay 3に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[19)]、p53依存性[20)、21)]及び非依存性[22)、23)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[20)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[24)-26)]

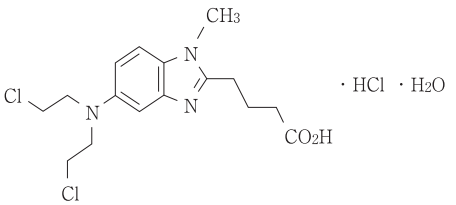
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株（DOHH-2）、マントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）、慢性リンパ性白血病由来細胞株（HG-3）、前リンパ球性白血病由来細胞株（JVM-3）及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株（Toledo）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩水和物
（Bendamustine Hydrochloride Hydrate）（JAN）

化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride monohydrate

構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：412.74

性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水及びアセトンに溶けにくい。

20．取扱い上の注意
包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装
1包装あたり1バイアル

＊＊23．主要文献

1）社内資料：薬物動態［国内第Ⅰ相臨床試験（2006001試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1）
2）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.1）
3）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（EGL-BDM-C-1301試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.2）
4）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（KLG/06試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5）
5）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（DM-2008-006試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5）
6）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
7）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
8）社内資料：薬物動態［海外臨床試験（98B03試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8）
9）Ohmachi K. et al.：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
10）Ogura M. et al.：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
11）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NHL 1-2003試験）
（承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1）
12）Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
13）Sehn LH. et al.：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2）
15）社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
16）Sehn LH. et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 155-65
17）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO40762試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
18）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1）
19）Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
20）Leoni L.M. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
21）Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
22）Roue G. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
23）Alonso R. et al.：Blood 2009; 114: 1563
24）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7）
25）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）
26）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等
26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門3-2-2

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年11月改訂(第2版)
＊2021年3月改訂(第1版、効能変更、用法・用量変更)

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874219

	点滴静注用25mg	点滴静注用100mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
販売開始	2017年1月	2010年12月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤

劇薬、処方箋医薬品[注1]

トレアキシン®点滴静注用25mg
トレアキシン®点滴静注用100mg
TREAKISYM® Injection

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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。

1.2 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。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2．禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
成分･含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg
添加物	D-マンニトール 30mg	D-マンニトール 120mg

3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色･形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5～3.5(本剤1バイアルを注射用水10mLに溶解したとき)	2.5～3.5(本剤1バイアルを注射用水40mLに溶解したとき)
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約0.9 [100mg製剤1バイアルに注射用水40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液(0.4mg/mL)]	

＊4．効能又は効果

○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
○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
○慢性リンパ性白血病
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5．効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度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並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-17.1.4、17.1.9参照]

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6-17.1.8参照]

＊6．用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

○抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/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。
○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)
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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

○未治療の場合
リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/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。
○再発又は難治性の場合
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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合
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、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/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、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊7.1 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。[11.1.1参照]

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。	
	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。	好中球数 500/mm^{3}未満 又は 血小板数 25,000/mm^{3}未満
	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。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・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。	好中球数 500/mm^{3}未満、 好中球数 1,000/mm^{3}未満が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm^{3}未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：70mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量70mg/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 1,000/mm^{3}未満 又は 血小板数 50,000/mm^{3}未満

＊**7.2** 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1]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。	
	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及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B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1]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1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。［17.1.2-17.1.5参照］

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［1.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 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。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、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。［9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2参照］

8.3 本剤による治療後、二次発がん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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 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。［8.2、11.1.2参照］

9.1.3 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。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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。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。［8.2、11.1.2参照］

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、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、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 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。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

＊9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(68.9%)、血小板減少(37.4%)、好中球減少(34.1%)、リンパ球減少(30.6%)、ヘモグロビン減少(25.7%)、顆粒球減少(24.0%)、CD4リンパ球減少(23.7%)、赤血球減少(9.6%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

＊11.1.2 感染症

肺炎(2.0%)、敗血症(0.7%)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。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

＊11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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。

＊11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害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。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

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。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊ 血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	播種性血管内凝固、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
＊ 心・血管障害		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)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈炎、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
＊ 眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
＊ 消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
＊ 肝臓		ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
＊ 代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
＊ 筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
＊ 精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
＊ 泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
＊ 呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
＊ 皮膚[注1]	発疹(22.8%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊ 注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
＊ その他	発熱、疲労、倦怠感、過敏症	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、悪寒、熱感、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：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。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mL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。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

＊15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6参照]

16．薬物動態

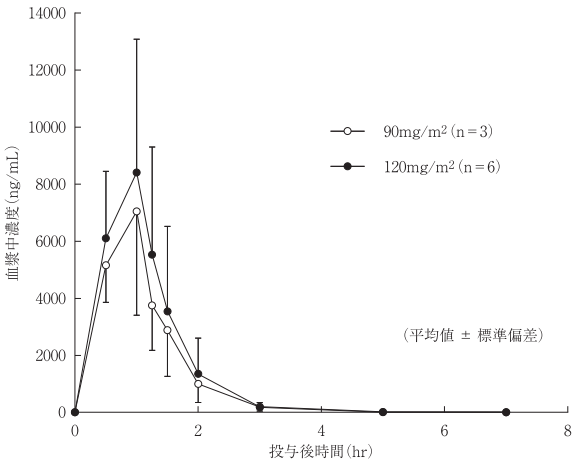
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人患者に、本剤90又は120mg/m^2/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]

Dose (mg/m^2)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩90又は120mg/m^2/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった[2)]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[3)]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m^2/日を点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1)]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[4)、5)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m^2/日を点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1)]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[6)]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	$AUC_{0\text{-}t}$ (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)された臨床成績は以下のとおりであった[7)]。

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等であった。

〈未治療の低悪性度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〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマントル細胞リンパ腫70.0%(7/10例)であった[8)]。
また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等であった。[5.1、7.3参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。
主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されて

いない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[9)]。
また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS(医師判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.607(0.43-0.86) p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	N=182[注5] 30.6(23.6-33.3)	N=171[注5] 23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.735(0.5-1.08) p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)(95%信頼区間)	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
ハザード比(95%信頼区間) P値[注4]	0.846(0.61-1.17) p=0.3101	

NA：該当なし
注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。
注4：優越性検定でのP値
注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)
未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。
濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[10)]。
また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3参照]
注6：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。
注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。
注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。
注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈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〉
17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)
リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、[層別Log-rank検定：P=0.0001(有意水準両側0.015)]、2014年9月1日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達[22.5カ月～推定不能]、対照群では14.9カ月[12.8～16.6カ月]であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34～0.68]であった[11)]。
また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応(55.5%)、悪心(52.4%)、疲労(31.8%)、好中球減少症(25.8%)等であった。[7.3参照]
注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者(直近のリツキシマブ療法(単剤療法か化学療法との併用のいずれか)に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者)が対象とされた。
注15：導入療法期(最大6サイクル)と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。
注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉
＊17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した結果、主要評価項目である奏効率は76.3%(29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%)であった[12)]。
また、安全性評価対象例38例中37例(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(89.5%)、好中球数減少(81.6%)、白血球数減少(81.6%)、CD4リンパ球減少(65.8%)、血小板数減少(60.5%)等であった。[5.2参照]
注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。
注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m^{2}をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

＊17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)
GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。
本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20](BR＋Pola；40例)と本剤とリツキシマブの併用[注20](BR；40例)を比較した。
主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment(PRA、本剤最終投与後6～8週)時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%(16/40例)(95%信頼区間：24.9～56.7%)、BR群では17.5%(7/40例)(95%信頼区間：7.3～32.8%)であった(2018年4月30日データカットオフ)[13)、14)]。
また、安全性評価対象例(BR＋Pola群)39例中36例(92.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。[5.2参照]
注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。
・本剤(90mg/m^2)：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
・リツキシマブ(375mg/m^2)：各サイクルDay 1
・ポラツズマブ ベドチン(1.8mg/kg)：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

＊17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験)
自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した結果、主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%(12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%)であった(2019年12月24日データカットオフ)[15)]。また、安全性評価対象例35例中33例(94.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。[5.2参照]

〈慢性リンパ性白血病〉
17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)
未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤(100mg/m^{2}を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル[注21](0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す)を比較した。
奏効率はクロラムブシル群の39.2%(49/125例)に対して、本剤群では67.6%(94/139例)であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月(中央値)に対して、本剤群では21.7カ月(中央値)であった[16)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例(85.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少(27.3%)、血小板数減少(24.2%)、発熱(23.6%)、悪心(19.3%)、貧血(18.6%)、白血球数減少(17.4%)、嘔吐(14.9%)等であった。[5.1参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果 奏効率[注22]	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間) P値[注25]	0.3005 (0.1799-0.5020) p<0.0001	
PFS 中央値(月) (95%信頼区間)	21.7カ月 (18.7-25.9)	9.3カ月 (8.6-11.7)
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認
注22：NCI-WGの基準(CR＋PR)
注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与
注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与
注25：優越性検定でのP値
注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

18．薬効薬理

18.1 作用機序

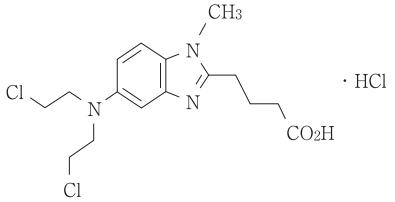
ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[17]、p53依存性[18)、19)]及び非依存性[20)、21)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[18]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[22)、23)、24)]

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)、前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩
(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)
化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl} butanoic acid monohydrochloride
構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$・HCl
分子量：394.72
性　状：ベンダムスチン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈トレアキシン点滴静注用25mg〉
1包装あたり1バイアル
〈トレアキシン点滴静注用100mg〉
1包装あたり1バイアル

＊23．主要文献

1) 社内資料：薬物動態[国内第Ⅰ相臨床試験(2006001試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1)
2) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(KLG/06試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5)
3) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(DM-2008-006試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5)
4) Teichert J. et al. ：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
5) Teichert J. et al. ：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
6) 社内資料：薬物動態[海外臨床試験(98B03試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8)
7) Ohmachi K. et al. ：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
8) Ogura M. et al. ：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
9) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験)
(承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1)
10) Marcus R. et al. ：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
11) Sehn LH. et al. ：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
12) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2)
13) 社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(GO29365試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
14) Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38:155-65
15) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(JO40762試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
16) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1)
17) Strumberg D. et al. ：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
18) Leoni L.M. et al. ：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
19) Gaul L. et al. ：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
20) Roue G. et al. ：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
21) Alonso R. et al. ：Blood 2009; 114: 1563
22) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7)
23) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)
24) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門3-2-2

最新の添付文書を参照すること

2021年9月改訂（第3版）からの変更箇所（下線：追記箇所、~~取消線~~：削除箇所）

貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

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※

イブルチニブカプセル

イムブルビカ®カプセル140mg

IMBRUVICA® Capsules
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00387000
販売開始	2016年5月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.1参照］
2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者［10.1、16.7.1、16.7.7参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	（1カプセル中） イブルチニブ140mg
添加剤	（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

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm　直径：7.6mm　重量：426mg
識別コード	ibr 140mg

4. 効能又は効果

○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
○再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉
5.1 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉
5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉
通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈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560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 Grade 3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 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	ボリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.2参照］
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.7参照］
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）	ボリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。［10.2参照］
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.7参照］

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉
7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉
7.4 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。［17.1.5、17.1.6参照］

7.5 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。[17.1.5、17.1.6参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

7.64 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 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。[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 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。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 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。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 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。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、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。[11.1.10参照]

8.7 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すること。[11.1.11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用（ラット及びウサギ）、及び催奇形性（ラット：心血管系の奇形、ウサギ：胸骨分節の癒合）が報告されている。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3[注)]以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

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

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 リトナビル含有製剤 コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル ボリコナゾール [7.2、16.7.2参照] ポサコナゾール [7.2、16.7.7参照] フルコナゾール エリスロマイシン [16.7.3参照] シプロフロキサシン ジルチアゼム [16.7.7参照] 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。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツ含有食品 [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、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 [16.7.4、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、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。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血（0.2%）、消化管出血（~~0.4%~~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。

11.1.2 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。

11.1.3 感染症

肺炎（~~8.9%~~10.0%）、敗血症（~~2.3%~~2.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化（0.2%）があらわれることがある。［8.2、9.1.1参照］

11.1.4 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.5 骨髄抑制

貧血（~~9.6%~~9.8%）、好中球減少症（~~12.5%~~12.4%）、血小板減少症（~~9.8%~~9.0%）等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。［8.3、9.1.2参照］

11.1.6 不整脈

心房細動（~~2.7%~~4.4%）、心房粗動（0.5%）、心室性不整脈（頻度不明）等の重篤な不整脈があらわれることがある。［8.4、9.1.3参照］

11.1.7 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

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。［8.5参照］

11.1.8 過敏症（0.2%）

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。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.10 肝不全、肝機能障害（頻度不明）

肝不全、ALT、AST、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。［8.6参照］

11.1.11 間質性肺疾患（~~0.5%~~0.9%）

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。［8.7参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染	皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			扁平上皮癌、基底細胞癌、前立腺癌	~~前立腺癌、~~悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌
血液及びリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝及び栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、脱水、~~低ナトリウム血症~~	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害[注]			~~霧視、~~眼乾燥、霧視、視力低下、流涙増加、~~視力低下、~~結膜炎	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	~~鼻出血、~~咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害	下痢（~~28.5~~26.8%）、悪心	口内炎、~~嘔吐~~便秘	~~嘔吐~~~~便秘~~、消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、爪破損、紅斑、蕁麻疹、血管浮腫	脂肪織炎、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫、無力症、硬膜下血腫	
臨床検査			血中クレアチニン増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

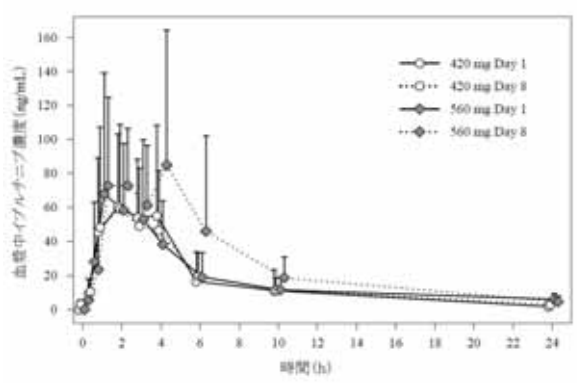
16.1.1 再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg[注1)]～560mg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。[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}[a)]（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[b)] ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、5.33[c)]
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60[b)] ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、4.23[c)]

算術平均値±標準偏差、a）：中央値（範囲）、b）：n=6、c）：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420mg又は560mg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）

16.1.2 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量(mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 1日目	420	7	386 ± 166	2.08 (1.78, 4.50)	1843 ± 1146	4.86 (4.42, 5.15) [b)]
	Week2 1日目	420	7	275 ± 171	4.08 (1.85, 5.28)	2102 ± 938	3.83, 10.2 [c)]
ボリコナゾール併用	Week1 1日目	280	4	399 ± 126	3.83 (1.78, 5.75)	4003 ± 1586	4.88 [c)]
	Week2 1日目	280	4	432 ± 374	3.87 (1.75, 5.43)	2970 ± 2201	N/A
フルコナゾール併用	Week1 1日目	420	8	628 ± 526	3.91 (1.97, 4.25)	5134 ± 4173	N/A
	Week2 1日目	420	8	678 ± 701	3.95 (1.82, 5.17)	6235 ± 5875	4.33, 4.56 [c)]

算術平均値±標準偏差、N/A：報告対象となるデータなし
a)：中央値（範囲）、b)：n=3、c)：個別値

12歳以上の日本人及び外国人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量(mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week2 1日目	420	23	235 ± 261	2.00 (0.880, 6.05)	1313 ± 1017 [b)]	4.10 (1.34, 10.1) [c)]
	Week2 1日目	140 [d)]	1	158	1.00	388	5.51
ボリコナゾール併用	Week2 1日目	280	12	436 ± 292	2.00 (0.930, 5.00)	2934 ± 1805	4.04 (2.47, 9.04) [e)]
	Week2 1日目	140	3	322 ± 258	2.22 (1.00, 4.00)	1610, 1010 [f)]	ND
ポサコナゾール併用	Week2 1日目	420 [g)]	2	98.4, 241	3.92, 1.75	1060 [h)]	ND
	Week2 1日目	280	13	289 ± 296	2.00 (1.88, 6.00)	1979 ± 1205 [i)]	4.70 (4.02, 5.70) [j)]
	Week2 1日目	140	10	140 ± 124	2.83 (1.87, 5.38)	915 ± 617	4.97 (4.95, 5.88) [k)]
フルコナゾール併用	Week2 1日目	420	6	629 ± 480	2.05 (1.12, 4.08)	3662 ± 2392	4.92 (4.46, 5.39) [k)]
	Week2 1日目	280	4	242 ± 93.9	2.99 (1.92, 5.08)	1638 ± 819	5.49 [h)]

算術平均値±標準偏差、ND：算出されず
a)：中央値（範囲）、b)：n=20、c)：n=10、d)：イブルチニブの減量を要する併用薬の併用はなかったが140mgに減量された、e)：n=7、f)：n=2、g)：イブルチニブを減量されなかった、h)：n=1、i)：n=12、j)：n=5、k)：n=4
注1）CYP3A阻害作用を有するボリコナゾール又はボサコナゾール併用時並びに副作用発現時は減量することとされた。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時[注2)]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(100μg)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[3)]。健康成人にイブルチニブ420mg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[注2)]にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した[4)]。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420mg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[注2)]にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した[5)]。（外国人データ）

16.3 分布

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*、50～1000ng/mL）で概ね一定であった[6)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L[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420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積（Vdz/F）は10837Lであった[5)]。（外国人データ）

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される（*in vitro*）[7)、8)]。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す[9)]。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)]。

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg[注1)]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[10)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ（100μg）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76L/hであった[3)]。健康成人にイブルチニブ560mg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875L/hであった[3)]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

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140mg[注1)]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[11)]。（外国人データ）[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.6.2 12歳以上の小児

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

12歳以上の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国内外の臨床成績における血漿中イブルチニブ濃度（162例、1,281測定時点）に基づき母集団薬物動態解析を実施した。イブルチニブ420mgを1日1回経口投与したとき、薬物動態パラメータの推定値は、小児と成人で同程度であった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人（18例）にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）400mg（4～9日目に投与）とイブルチニブ120mg及び40mg[注1)]（それぞれ1日目及び7日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した[12)]。（外国人データ）[2.3、10.1参照]

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者（26例）にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した[13)]。（外国人データ）[7.2、10.2参照]

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者（25例）にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれ

ぞれ約 3.4 及び 3.0 倍増加した[13]。(外国人データ)［10.2 参照］

16.7.4 リファンピシン

健康成人（18 例）に CYP3A の誘導作用を有するリファンピシン 600mg（4～13 日目に投与）とイブルチニブ 560mg（1 日目及び 11 日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1/13 及び 1/10 以下に減少した[14]。(外国人データ)［10.2 参照］

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人 (8 例) に CYP3A の阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ 140mg[注1)] 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[3]。(外国人データ)［10.2 参照］

16.7.6 オメプラゾール

健康成人（20 例）にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール 40mg（3～7 日目に投与）とイブルチニブ 560mg（1 日目及び 7 日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブの C_{max} は約 38%に減少したが、AUC に顕著な変化は認められなかった[15]。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブルチニブ 140mg[注1)] 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、ポサコナゾール及びジルチアゼムを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブの AUC はそれぞれ、約 15、11、8.3 及び 4.4 倍増加することが推定された。イブルチニブ 560mg と CYP3A 阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブの 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 560mg 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。[16]［2.3、7.2、10.1、10.2 参照］

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

注 2）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。

17. 臨床成績

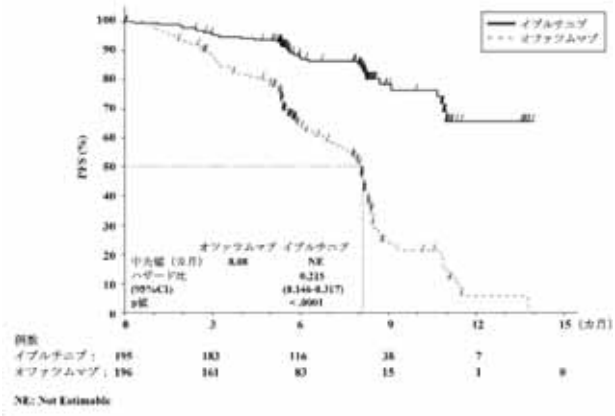
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

17.1.1 海外臨床試験成績（第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA 試験）

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(遺伝子組換え)を対照として本剤 420mg 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。[17]

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。



無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線

17.1.2 国内臨床試験成績（第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101 試験）

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 420mg 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%）。[1]

本剤が投与された 8 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 4 例(50.0%)、貧血 4 例(50.0%)、発疹 3 例（37.5%）、口内炎 3 例（37.5%）等であった。

注）最終登録患者が 175 日間の投与を完了した時点。

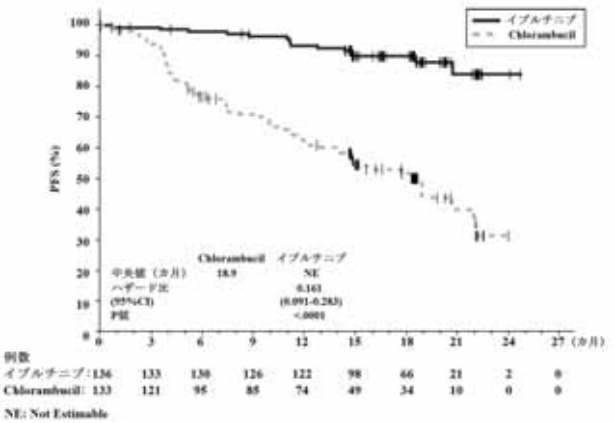
17.1.3 海外臨床試験成績（第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA 試験）

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注 1)] を対象とし、chlorambucil[注 2)] を対照として本剤 420mg を 1 日 1 回投与した。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 123 例、小リンパ球性リンパ腫患者が 13 例であった[18]。

本剤が投与された 135 例中 114 例（84.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 44 例(32.6%)、悪心 18 例(13.3%)、好中球減少症 16 例(11.9%)、発疹 14 例(10.4%)等であった。

注 1） 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リツキシマブ（遺伝子組換え）の併用投与の適応とならず、かつ 17 番染色体短腕欠失を有さない患者。

注 2） 本邦では、承認されていない。



無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線

17.1.4 国内臨床試験成績（第Ⅰ相試験：54179060LEU1001 試験）

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注)] を対象とし、本剤 420mg を 1 日 1 回投与した。奏効率は 75.0%（6/8 例）であった（95%CI：34.9～96.8%）。[19]

本剤が投与された 8 例全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少 6 例（75.0%）、リンパ球数増加 4 例(50.0%)、肺炎 3 例(37.5%)、好中球数減少 2 例(25.0%)、貧血 2 例（25.0%）、下痢 2 例（25.0%）、関節痛 2 例（25.0%）等であった。

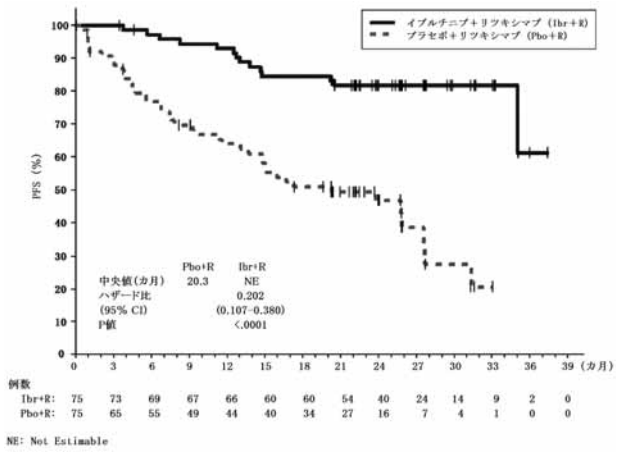
注）フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

17.1.5 海外臨床試験成績（第Ⅲ相試験：PCYC-1127-CA 試験、ランダム化パート）

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象に、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注)] とプラセボ(Pbo＋R 群）を対照としてリツキシマブ（遺伝子組換え）[注)] と本剤 420mg 1 日 1 回を併用投与（Ibr＋R 群）した。主要評価項目とされた第 6 回 International Workshop of Waldenstrom's Macroglobulinemia（IWWM）基準（改訂版）[20] に基づく独立評価委員会判定による中間解析時点の無増悪生存期間（PFS）の中央値は、Ibr＋R 群で未到達（95%CI：35.0～NE）、Pbo＋R 群で 20.3 ヵ月（95%CI：13.7～27.6）であり、Ibr＋R 群で統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比 0.202（95%CI：0.107～0.380）、p<0.0001（層別 log-rank 検定）、2017 年 10 月 17 日データカットオフ）[21]。［7.4、7.5 参照］

注）リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2 を第 1～4 週及び第 17～20 週の第 1 日目に計 8 回静脈内投与した。



無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線

本剤が投与された 75 例中 64 例（85.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷 14 例（18.7%）、下痢 13 例（17.3%）、心房細動 12 例（16.0%）、高血圧 12 例（16.0%）、筋痙縮 11 例（14.7%）、好中球減少症 10 例（13.3%）等であった。

17.1.6 国内臨床試験成績（第Ⅱ相試験：54179060WAL2002 試験）

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とし、リツキシマブ（遺伝子組換え）[注)] と本剤 420mg 1 日 1 回を併用投与した。主要評価項目とされた第 6 回 IWWM 基準（改訂版）に基づく独立評価委員会判定による奏効率（部分奏効以上の奏効が認められた被験者の割合）は 87.5%（14/16 例）であった（95%CI：61.7～98.4%）[22)]。

本剤が投与された 16 例中 12 例（75.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 6 例（37.5%）、好中球数減少 4 例（25.0%）、そう痒症 3 例（18.8%）、紅斑 3 例（18.8%）、血小板数減少 3 例（18.8%）、高血圧 3 例（18.8%）等であった。［7.4、7.5 参照］

注）リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2 を第 1～4 週及び第 17～20 週の第 1 日目に計 8 回静脈内投与した。

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

17.1.~~7~~5 海外臨床試験成績（第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001 試験）

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 560mg 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）[2023)]。

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。

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。

17.1.~~8~~6 国内臨床試験成績（第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002 試験）

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 560mg 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%) [2124)]。

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。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

17.1.~~9~~7 海外臨床試験成績（第Ⅰb/Ⅱ相試験：PCYC-1129-CA 試験）

18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤 420mg を 1 日 1 回投与した。主要評価項目である NIH Consensus Development Project Criteria（2014）[2225)] の改訂事項を 2 点反映した NIH Consensus Development Project Criteria（2005）[2326)] に基づく主要解析時点の全奏効率は 66.7%（28/42 例） であった（95%CI：50.5～80.4%）[2427)]。

本剤が投与された 42 例中 35 例（83.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 19 例（45.2%）、下痢 11 例（26.2%）、挫傷 11 例（26.2%）、口内炎 7 例（16.7%）、筋痙縮 7 例（16.7%）、上気道感染 6 例（14.3%）等であった。

17.1.~~10~~8 国内臨床試験成績（第Ⅲ相試験：54179060GVH3001 試験）

12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤 420mg を 1 日 1 回投与した。主要評価項目である NIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく主要解析時点の全奏効率は 73.7%（14/19 例）であった（95%CI：48.8～90.9%）[2)]。

本剤が投与された 19 例中 15 例（78.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、肺炎 4 例（21.1%）、口内炎 3 例（15.8%）、挫傷 3 例（15.8%）、上気道感染 2 例（10.5%）、高血圧 2 例（10.5%）、間質性肺疾患 2 例（10.5%）、発疹 2 例（10.5%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 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と共有結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害した。

18.2 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[2528)、2629)]。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[2629)、2730)]。

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[2528)]。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[2831)]。

18.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

In vivo 試験において、イブルチニブは T 及び B 細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル（LP/J の骨髄細胞を C57BL/6 に移植、又は C57BL/6 の骨髄細胞を B10.BR に移植）での慢性移植片対宿主病症状（強皮症、又は肺及び肝の線維化）を改善し、無増悪生存期間を延長した[2932)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ（Ibrutinib）

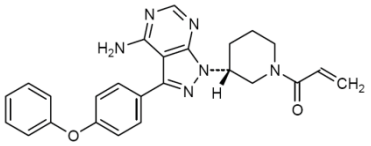
化学名：1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量：440.50

性状：白色の固体

化学構造式：



融点：149～158 ℃

分配係数：3.97（Log P，1-オクタノール/pH7 緩衝液）

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。

20. 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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

21.2 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。

22. 包装

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］

23. 主要文献

1) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験（PCI-32765-JPN-101）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
2) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅲ相試験（54179060GVH3001）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
3) 社内資料：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（PCI-32765CLL1011）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9）
4) 社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討（PCI-32765CLL1001）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7）
5) 社内資料：イブルチニブの海外第Ib/II相試験（PCYC-1102-CA）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3）
6) 社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討（12-083-Hu-X-PB）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3）
7) 社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討(12-013-Hu-X-MT)(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
8) 社内資料：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（12-014-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
9) 社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討（13-047-Hu-X-ENZ）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3）
10) 社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討（PCI-32765CLL1004）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6）
11) 社内資料：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（PCI-32765CLL1006）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10）
12) 社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討(PCI-32765CLL1002)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5)
13) 社内資料：イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765LYM1003）
14) 社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討(PCI-32765CLL1010)(2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8)
15) 社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討(PCI-32765CLL1005)~~(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.3)~~
16) 社内資料：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（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
17) Byrd JC, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 213-223
18) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA）~~（2018年7月2日承認、CTD2.7.6.1）~~
19) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験(54179060LEU1001)~~（2018年7月2日承認、CTD2.7.6.2）~~
20) Owen RG, et al.：Br J Haematol. 2013; 160(2):171-176
21) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1127-CA）（20●●年●●月●●日承認、CTD2.7.6.1）
22) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験(54179060WAL2002)（20●●年●●月●●日承認、CTD2.7.6.2）
~~20~~23) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCI-32765-MCL3001）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3）
~~21~~24) 社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（PCI-32765-MCL2002）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1）
~~22~~25) Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 984-999
~~23~~26) Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 252-266
~~24~~27) 社内資料：イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(PCYC-1129-CA)（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
~~25~~28) Ponader S, et al.: Blood. 2012; 119 :1182-1189
~~26~~29) 社内資料：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(2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
~~27~~30) de Rooij MFM, et al.: Blood. 2012; 119: 2590-2594
~~28~~31) 社内資料：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（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
~~29~~32) Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al.: J Clin Invest. 2014;124(11): 4867-4876

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 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

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
共同開発
Pharmacyclics LLC
JP503074

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 6

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

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

1.8.1.1.2 設定根拠

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症（WM）患者を対象に，イブルチニブ（以下，本剤）とリツキシマブとの併用療法の有効性及び安全性を評価する海外第Ⅲ相試験（PCYC-1127-CA 試験，以下 1127 試験）を実施した。1127 試験のランダム化パートの主要解析時点（観察期間の中央値 26.5 カ月）において，主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は，本剤とリツキシマブの併用（Ibr+R）群がプラセボとリツキシマブの併用（Pbo+R）群より統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した［ハザード比：0.202，95%信頼区間（CI）：0.107～0.380，$p < 0.0001$］。副次評価項目である全奏効率（部分奏効以上の奏効率），次治療開始までの期間及びヘモグロビン値の持続的改善でも，Pbo+R 群より Ibr+R 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。本剤の上乗せ効果は，未治療の被験者及び再発又は難治性の被験者のいずれでも認められた。最終解析時点（観察期間の中央値 49.7 カ月）でも，本剤とリツキシマブの併用療法の高い有効性は維持されていた。1127 試験ランダム化パートにおいて，WM 患者に対する本剤とリツキシマブとの併用療法の安全性プロファイルは，本剤及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。【2.7.6.1】

また，日本人の未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象に，本剤とリツキシマブとの併用療法の有効性及び安全性を評価する国内第Ⅱ相試験（54179060WAL2002 試験，以下 WAL2002 試験）を実施中である。WAL2002 試験において，主要評価項目である独立判定委員会（IRC）判定による全奏効率（部分奏効以上の奏効率）は 87.5%（95%CI：61.7%～98.4%）であり，95%CI の下限が 1127 試験に基づいて設定した閾値の 32%を上回った（$p < 0.0001$）。副次評価項目の PFS では 1127 試験と同様の傾向が確認された。WAL2002 試験において，日本人 WM 患者に対する本剤とリツキシマブとの併用療法の安全性プロファイルは，本剤及びリツキシマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった。【2.7.6.2】

WM とリンパ形質細胞リンパ腫（LPL）は同じ腫瘍細胞による疾患であり，WM と LPL は国内外で同じ診断・治療体系で説明されている（NCCN 2021；日本血液学会 2020）。WHO 分類では，LPL は小型 B 細胞リンパ球，形質細胞への分化傾向にあるリンパ球及び形質細胞が混在したリンパ系腫瘍であり，WM は骨髄浸潤と免疫グロブリン M（IgM）型 M 蛋白血症を伴う LPL のサブセットとして定義されている（Swerdlow 2017）。【2.5.1.2.1】 WM ではない LPL 患者の病変は，腫瘍細胞のリンパ節や脾臓などの臓器への浸潤のみであると考えられるが，1127 試験及び

再発又は難治性の WM 患者を対象に本剤単剤療法の有効性及び安全性を評価した海外第 II 相試験（PCYC-1118E 試験，以下 1118E 試験）において，治験治療後にリンパ節腫大や脾腫の縮小も確認された【2.7.3.3.2.8，2.7.3.3.2.9】。また，非 IgM 型 LPL 患者 31 例と年齢，性別，診断年をマッチさせた WM 患者 93 例の症例対照研究（Castillo 2020）において，非 IgM 型 LPL 患者と WM 患者の間で，リツキシマブ又はブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤を含む初回治療に対する奏効及び全生存期間に差が認められなかったことが報告されている。これらのことから，WM を含む LPL 患者に対する本剤の有効性が期待できる。また WM と LPL は同じ腫瘍細胞の疾患であり，本剤の安全性が大きく異なる可能性は低いと考えられることから，WM を含む LPL 患者に対する本剤の安全性に懸念はないと考えられる。

以上のとおり，未治療及び再発又は難治性の WM 患者に対する本剤の良好なベネフィット・リスクが確認されたこと，また，WM と LPL は同じ腫瘍細胞による疾患であり，WM を含む LPL 患者で本剤の有効性及び安全性が期待できることから，申請効能・効果を「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」とした。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.2.1 用法・用量（案）

通常，成人には本剤として 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。

1.8.1.2.2 設定根拠

本剤の作用機序であるブルトン型チロシンキナーゼへの結合は，本剤 420 mg 1 日 1 回の用量で飽和していた（2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD M2.7.2.3）。慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象に，本剤 420 mg 1 日 1 回を投与した臨床試験で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから，WM 患者を対象とした海外臨床試験（1118E 試験及び 1127 試験）では，本剤 420 mg 1 日 1 回の用法・用量を選択した。1118E 試験では，再発又は難治性の WM 患者に対する本剤 420 mg 1 日 1 回単剤療法の良好な有効性及び安全性が確認された【2.7.6.3】。1127 試験ランダム化パートでは，未治療及び再発又は難治性の WM 患者に対する本剤 420 mg 1 日 1 回とリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性が確認された。また，1127 試験サブスタディでは，リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者に対する本剤 420 mg 1 日 1 回単剤療法の有効性及び安全性が確認された。【2.7.6.1】 これらの結果を踏まえ，海外では WM 患者での本剤の推奨用法・用量を，リツキシマブとの併用の有無によらず 420 mg 1 日 1 回とした。

日本人 WM 患者を対象に本剤とリツキシマブを併用投与した WAL2002 試験では，本剤とリツキシマブの薬物間相互作用が確認されていないこと，及び本剤の薬物動態が日本人及び非日本人患者で類似することを踏まえ，海外と同じ推奨用法・用量を選択した。WAL2002 試験でも，未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者に対する本剤 420 mg 1 日 1 回とリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性が確認された。【2.7.6.2】

さらに，本剤単剤療法については，治療歴のある WM 患者に対する 1118E 試験及び 1127 試験サブスタディに加え，未治療 WM 患者 30 例を対象とした本剤 420 mg/日単剤療法試験（Treon 2018）においても，高い奏効率及び良好な PFS が報告されている【2.5.6.2】。1127 試験ランダム化パートにおいて，治療歴の有無を問わず，リツキシマブに対する本剤の上乗せ効果が認められており，未治療 WM 患者に対しても本剤単剤療法の有効性が期待できる。

1127 試験及び WAL2002 試験において，本剤の曝露量はリツキシマブの併用有無及び日本人と非日本人によらず類似した値を示し，本剤 420 mg 1 日 1 回の用量を投与された CLL／SLL 患者で観察された曝露量とおおむね類似していた【2.7.2.3.1】。さらに以下の点より，WM 患者において本剤が内因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考えられる。【2.7.2.3.3】

- B 細胞腫瘍患者を対象とした臨床試験において，日本人と非日本人で本剤の薬物動態に差異は認められなかった（2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.1.2，2016 年 3 月 31 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.2.6 及び 2017 年 11 月 21 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.1）。また，WM 患者を対象とした臨床試験において，日本人と非日本人で本剤の薬物動態に差異は認められなかった（2.7.2.3.1）。
- 本剤の消失には主にチトクローム P450（CYP）3A が関与する。人種差又は遺伝子多型による薬物動態への影響が明らかにされている代謝酵素又はトランスポーターは本剤の消失特性に関与しない。
- 母集団薬物動態解析において，体重は本剤の薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことが示された（2016 年 3 月 31 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.2.3）。

また，WM の診断及び治療法に国内外で大きな違いはなく【2.5.1.2】，WM 治療において外因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考えられる。国内で承認されている CLL／SLL，再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫，及び慢性移植片対宿主病においても，本剤の有効性及び安全性に日本人と非日本人の差は認められていない。日本人の WM 患者を対象に本剤とリツキシマブの併用療法を評価した WAL2002 試験の有効性は海外の 1127 試験と同様の傾向であったことからも，日本人の WM 患者においても海外と同様に本剤単剤療法の有効性が期待できる。

以上から，日本人 WM 患者に対する本剤の推奨用法・用量は，海外と同じ，リツキシマブとの併用の有無によらず 420 mg 1 日 1 回とし，申請用法・用量を「通常，成人には本剤として 420 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。」とした。

参考文献

Castillo JJ, Itchaki G, Gustine JN, et al. A matched case-control study comparing features, treatment and outcomes between patients with non-IgM lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2020 Jun;61(6):1388-94.

National Comprehensive Cancer Network Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2. 2022 - December 7, 2021.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017, 232-5.

Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2018 Sep 20;36(27):2755-61.

日本血液学会，編．II リンパ腫 3 リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版．金原出版株式会社；2020. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html. Accessed 2022 年 3 月 10 日.

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）
2021年9月改訂（第3版）からの変更箇所（下線：追記箇所、取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 Grade 3 注) 以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

用量調節の目安

<table>
<tr><th rowspan="2">発現回数</th><th colspan="2">回復後の再開時投与量</th></tr>
<tr><th>慢性リンパ性白血病
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
慢性移植片対宿主病</th><th>マントル細胞リンパ腫</th></tr>
<tr><td>1回</td><td>1日1回420mg</td><td>1日1回560mg</td></tr>
<tr><td>2回</td><td>1日1回280mg</td><td>1日1回420mg</td></tr>
<tr><td>3回</td><td>1日1回140mg</td><td>1日1回280mg</td></tr>
<tr><td>4回</td><td colspan="2">投与中止</td></tr>
</table>

7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>併用薬</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫</td><td>ボリコナゾール</td><td>イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.2参照］</td></tr>
<tr><td>ポサコナゾール</td><td>イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.7参照］</td></tr>
<tr><td>造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</td><td>ボリコナゾール</td><td>イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。［10.2参照］</td></tr>
</table>

</td><td>7.1，7.2：効能・効果（案）及び用法・用量（案）に合わせて追記した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案） 2021年9月改訂（第3版）からの変更箇所（下線：追記箇所、取消線：削除箇所）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>ポサコナゾール</td><td>イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.7参照］</td></tr></table> **〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉** 7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 **〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉** 7.4 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。［17.1.5、17.1.6参照］ 7.5 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。［17.1.5、17.1.6参照］ **〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉** 7.64 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。	7.4：本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）併用時の患者選択に関する注意を追加した。 7.5：本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による臨床試験を実施していないことから設定した。
9.7 小児等 **〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉** 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉** 9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	WM/LPLについては，小児等に対する臨床試験を実施していないことから追記した。
11. 副作用 次の副作用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。 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 脳出血（0.2%）、消化管出血（~~0.4%~~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。 11.1.2 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。 11.1.3 感染症	既存適応を対象とした臨床試験結果に，本一変申請におけるPCYC-1127-CA試験（ランダム化パート），54179060WAL2002試験を併合解析した結果に基づき発現頻度を記載した。 また，本一変申請における臨床試験での発現状況を踏まえ，本剤のCCDSに基づき副作用を追加した。

Confidential

使用上の注意（案） 2021年9月改訂（第3版）からの変更箇所（下線：追記箇所、取消線：削除箇所）	設定根拠

肺炎（~~8.9%~~10.0%）、敗血症（~~2.3%~~2.1%）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化（0.2%）があらわれることがある。［8.2、9.1.1参照］

11.1.4 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.5 骨髄抑制

貧血（~~9.6%~~9.8%）、好中球減少症（~~12.5%~~12.4%）、血小板減少症（~~9.8%~~9.0%）等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。［8.3、9.1.2参照］

11.1.6 不整脈

心房細動（~~2.7%~~4.4%）、心房粗動（0.5%）、心室性不整脈（頻度不明）等の重篤な不整脈があらわれることがある。［8.4、9.1.3参照］

11.1.7 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

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。［8.5参照］

11.1.8 過敏症（0.2%）

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。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.10 肝不全、肝機能障害（頻度不明）

肝不全、ALT、AST、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。［8.6参照］

11.1.11 間質性肺疾患（~~0.5%~~0.9%）

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。［8.7参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染	皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ	

Confidential

使用上の注意（案） 2021年9月改訂（第3版）からの変更箇所（下線：追記箇所、取消線：削除箇所）					設定根拠
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			扁平上皮癌、基底細胞癌、前立腺癌	~~前立腺癌、~~悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌	
血液及びリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症		
代謝及び栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、脱水~~、低ナトリウム血症~~		
精神障害			不眠症		
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー		
眼障害[注)]			~~霧視、~~眼乾燥、霧視、視力低下、流涙増加、~~視力低下、~~結膜炎		
血管障害			高血圧		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	~~鼻出血、~~咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害	下痢（~~28.5%~~ 26.8%）、悪心	口内炎、~~嘔吐~~便秘	嘔吐~~便秘~~、消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、爪破損、紅斑、蕁麻疹、血管浮腫	脂肪織炎、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害	

Confidential

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）
2021年9月改訂（第3版）からの変更箇所（下線：追記箇所、取消線：削除箇所）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫、無力症、硬膜下血腫</td><td></td></tr>
<tr><td><u>臨床検査</u></td><td></td><td></td><td><u>血中クレアチニン増加</u></td><td></td></tr>
<tr><td>傷害、中毒及び処置合併症</td><td></td><td></td><td>転倒</td><td></td></tr>
</table>
注） 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。
</td><td></td></tr>
<tr><td>上記以外の項目</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

Confidential

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データ 有無
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				
	該当資料なし			
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				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
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			
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 (Bayesian feedback)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：PCYC-1118E	評価資料	有
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				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1-1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenstrom's Macroglobulinemia (Primary Analysis)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	有
5.3.5.1.1-2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenstrom's Macroglobulinemia (Final Analysis)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1	Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765) in Combination With Rituximab, in Japanese Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54179060WAL2002	評価資料	有
5.3.5.2.2	Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom's Macroglobulinemia	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1118E	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
	該当資料なし			
5.3.5.4 その他の試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
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				
	該当資料なし			
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	副作用一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Primary Analysis_Randomized）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Primary Analysis_Open Label）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Final Analysis_Randomized）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.2.4	副作用一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Final Analysis_Open Label）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.2.5	副作用一覧表（試験番号：54179060WAL2002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54179060WAL2002	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.7.2.6	副作用一覧表（試験番号：PCYC-1118E）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1118E	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Primary Analysis_Randomized）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Primary Analysis_Open Label）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Final Analysis_Randomized）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Final Analysis_Open Label）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.3.5	重篤な有害事象一覧表（試験番号：54179060WAL2002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54179060WAL2002	評価資料	無
5.3.7.3.6	重篤な有害事象一覧表（試験番号：PCYC-1118E）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1118E	評価資料	無
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	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Primary Analysis_Randomized）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Primary Analysis_Open Label）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Final Analysis_Randomized）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：PCYC-1127-CA_Final Analysis_Open Label）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1127-CA	評価資料	無
5.3.7.4.5	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：54179060WAL2002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54179060WAL2002	評価資料	無
5.3.7.4.6	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：PCYC-1118E）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PCYC-1118E	評価資料	無
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				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無