

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「警告」、「効能又は効果」、「用法及び用量」等
改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）

イムブルビカ[®] カプセル 140mg

（一般名：イブルチニブ）

2021年9月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品の「警告」、「効能又は効果」、「用法及び用量」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

承認事項一部変更承認による改訂

部：追記箇所、部：削除箇所

改訂後	改訂前
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。	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。

《今回の「警告」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」等の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.304（2021年12月発行）に掲載される予定です。》

改訂後	改訂前																																		
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） ○再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 ○<u>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）</u>	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） ○再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫																																		
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 〈略〉 〈<u>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）</u>〉 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。	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）〉 〈略〉																																		
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）〉 〈略〉 〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉 〈略〉 〈<u>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）</u>〉 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。	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）〉 〈略〉 〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉 〈略〉																																		
7. 用法及び用量に関連する注意 〈<u>効能共通</u>〉 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。	7. 用法及び用量に関連する注意 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 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>	発現回数	回復後の再開時投与量		慢性リンパ性白血病 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		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</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>	発現回数	回復後の再開時投与量		慢性リンパ性白血病	マントル細胞リンパ腫	1回	1日1回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	
発現回数		回復後の再開時投与量																																	
	慢性リンパ性白血病 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																																		
発現回数	回復後の再開時投与量																																		
	慢性リンパ性白血病	マントル細胞リンパ腫																																	
1回	1日1回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																																		

改訂後	改訂前													
7.23 ポリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。〔10.2、16.7.2参照〕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"><u>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</u></td><td>ポリコナゾール</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>ボサコナゾール</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 rowspan="2"><u>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）</u></td><td>ポリコナゾール</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><tr><td>ボサコナゾール</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> <u>〈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〉</u> 7.32 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。 <u>〈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）〉</u> 7.4 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。	効能又は効果	併用薬	投与方法	<u>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</u>	ポリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 〔10.2、16.7.2参照〕	ボサコナゾール	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〕	<u>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）</u>	ポリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。 〔10.2参照〕	ボサコナゾール	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〕	7.2 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。 7.3 ポリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 〔10.2、16.7.2参照〕
効能又は効果	併用薬	投与方法												
<u>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</u>	ポリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 〔10.2、16.7.2参照〕												
	ボサコナゾール	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〕												
<u>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）</u>	ポリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。 〔10.2参照〕												
	ボサコナゾール	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〕												

改訂後	改訂前																		
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.6 <略> 9.7 小児等 <u>〈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〉</u> 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <u>〈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）〉</u> 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 <略> 10. 相互作用 <略> 10.1 <略> 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル デラブレビル ----- ボリコナゾール 〔7.2、16.7.2 参照〕 ボサコナゾール 〔7.2、16.7.7 参照〕 フルコナゾール ----- <略></td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるの で、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤のCYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td colspan="3"><略></td></tr></table> 11. 副作用 <略> 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 脳出血（0.2%）、消化管出血（0.40.2%）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 <略> 11.1.3 感染症 肺炎（8.98.8%）、敗血症（2.32.2%）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、带状疱疹等の再活性化があらわれることがある。〔8.2、9.1.1参照〕 11.1.4 <略>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル デラブレビル ----- ボリコナゾール 〔7.2、16.7.2 参照〕 ボサコナゾール 〔7.2、16.7.7 参照〕 フルコナゾール ----- <略>	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。	<略>			9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.6 <略> 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 <略> 10. 相互作用 <略> 10.1 <略> 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル デラブレビル ----- ボリコナゾール 〔7.3、16.7.2 参照〕 フルコナゾール ----- <略></td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるの で、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤のCYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td colspan="3"><略></td></tr></table> 11. 副作用 <略> 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 脳出血（0.2%）、消化管出血（0.2%）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 <略> 11.1.3 感染症 肺炎（8.8%）、敗血症（2.2%）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、带状疱疹等の再活性化があらわれることがある。〔8.2、9.1.1参照〕 11.1.4 <略>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル デラブレビル ----- ボリコナゾール 〔7.3、16.7.2 参照〕 フルコナゾール ----- <略>	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。	<略>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル デラブレビル ----- ボリコナゾール 〔7.2、16.7.2 参照〕 ボサコナゾール 〔7.2、16.7.7 参照〕 フルコナゾール ----- <略>	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。																	
<略>																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
CYP3A 阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル デラブレビル ----- ボリコナゾール 〔7.3、16.7.2 参照〕 フルコナゾール ----- <略>	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。																	
<略>																			

改 訂 後					改 訂 前				
11.1.5 骨髄抑制 貧血 (9.6 10.6 %)、好中球減少症 (12.5 14.0 %)、血小板減少症 (9.8 10.6 %) 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]					11.1.5 骨髄抑制 貧血 (10.6%)、好中球減少症 (14.0%)、血小板減少症 (10.6%) 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 2.8 %)、心房粗動 (0.5 0.6 %)、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]					11.1.6 不整脈 心房細動 (2.8%)、心房粗動 (0.6%)、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]				
11.1.7～11.1.10 <略>					11.1.7～11.1.10 <略>				
11.1.11 間質性肺疾患 (0.5頻度不明) 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]					11.1.11 間質性肺疾患 (頻度不明) 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					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		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	上気道感染、皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎		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	
<略>					<略>				
代謝及び栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、低カリウム血症、脱水、低ナトリウム血症		代謝及び栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
<略>					<略>				
胃腸障害	下痢 (28.5%)、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	便秘、消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患		胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
<略>					<略>				
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		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	
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。				

【改訂理由】

自主改訂

<承認事項一部変更承認による改訂>

「警告」の項

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の適応が承認されたため、新たに追加された適応でも緊急時に十分対応できる医療施設での本剤の投与が必要なことから、警告に「造血幹細胞移植」を追加しました。

「効能又は効果」、「用法及び用量」の項

造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の適応が承認されたことから、「効能又は効果」及び「用法及び用量」の項に追加しました。

「効能又は効果に関連する注意」の項

既治療のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病（以下 cGVHD）に対しては、現在承認されている薬剤がないことから、5.2 項を新たに設定しました。

「用法及び用量に関連する注意」の項

効能共通の注意、効能又は効果毎の注意事項を区別するよう記載を変更しました。

7.1 項：「用量調節の目安」について、新たな適応を追記しました。

7.2 項：本剤は主に CYP3A により代謝されます。cGVHD 患者は感染症のリスクが高く、cGVHD 症状と感染症管理を持続的に両立させる必要があります。そのため、強力な CYP3A 阻害薬のうち高頻度での併用が想定されるポリコナゾール及びボサコナゾールについては、cGVHD の臨床試験等のデータに基づき、B 細胞腫瘍患者に対する基準とは別に本剤の用量調節基準を設定しました。

7.4 項：cGVHD の治療に対しては、患者の経過を観察し医師が投与継続の必要性を判断することが必要なため、注意を追加しました。

「特定の背景を有する患者に関する注意」の「小児等」の項

9.7.2 項：12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性のデータがないことから設定しました。

「相互作用」の項

ボサコナゾール追加：

B 細胞腫瘍患者及び cGVHD 患者において得られた臨床試験成績及び生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果より、7.2 項にある「CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準」に沿って本剤の用量調節をすることで併用可能と評価されたため追記しました。

「副作用」の項

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）及び再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫を対象として実施した試験に、cGVHD を対象とする「海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（PCYC-1129-CA 試験）及び国内第Ⅲ相試験（54179060GVH3001 試験）」を加えて併合解析し、発現頻度を算出しました。

「副作用」の「その他の副作用」の項

臨床試験の副作用発現状況を踏まえ、本剤との関連性が否定できない事象が発現していることから、「低カリウム血症、転倒」を追記しました。

<その他の改訂>

「相互作用」の項

インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビルが販売中止となり医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページより添付文書が削除されていることから、これらの薬剤に関する注意喚起を削除しました。

※「薬物動態」、「臨床成績」、「薬効薬理」の項も改訂していますので、添付文書をご参照ください。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に掲載されていますので、あわせてご利用ください。

また、下記バーコードを「添付ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書及び関連文書を閲覧いただけます。

GS1

