

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）
ザヌブルチニブカプセル

ブルキンザ® カプセル80mg
Brukinsa® capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 ザヌブルチニブ80mg
一般名	和名：ザヌブルチニブ（JAN） 洋名：Zanubrutinib（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2024年12月27日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2025年3月19日 販売開始年月日：2025年3月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ビーワン・メディシNZ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ビーワン・メディシNZ合同会社 メディカルインフォメーションコンタクトセンター TEL：0800-919-0351 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://beonemedicines.jp/

本IFは、2025年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		8. トランスポーターに関する情報	78
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	78
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	78
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	79
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
6. RMP の概要	3	1. 警告内容とその理由	80
		2. 禁忌内容とその理由	80
II. 名称に関する項目		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	80
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	80
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	80
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	81
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	82
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	84
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	93
		10. 過量投与	93
III. 有効成分に関する項目		11. 適用上の注意	93
1. 物理化学的性質	5	12. その他の注意	93
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	
		1. 薬理試験	94
IV. 製剤に関する項目		2. 毒性試験	94
1. 剤形	7		
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	97
4. 力価	7	2. 有効期間	97
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	97
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	97
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	97
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6. 同一成分・同効薬	97
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	97
10. 容器・包装	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	97
11. 別途提供される資材類	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	98
12. その他	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	98
		11. 再審査期間	98
V. 治療に関する項目		12. 投薬期間制限に関する情報	98
1. 効能又は効果	10	13. 各種コード	98
2. 効能又は効果に関連する注意	10	14. 保険給付上の注意	98
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	99
		2. その他の参考文献	100
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	60	XII. 参考資料	
2. 薬理作用	60	1. 主な外国での発売状況	101
		2. 海外における臨床支援情報	103
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	67	XIII. 備考	
2. 薬物速度論的パラメータ	74	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	106
3. 母集団（ポピュレーション）解析	74	2. その他の関連資料	106
4. 吸収	75		
5. 分布	75		
6. 代謝	76		
7. 排泄	78		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後0時間からt時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	投与後0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性たん白質
BID	1日2回投与
BQL	定量限界未満
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CCDS	企業中核データシート
CI	信頼区間
CL/F	見かけの経口クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
CR	完全奏効
CRi	不完全な骨髄回復を伴う完全奏効
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
CYP	チトクロムP450
C _{max}	最高血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
D ₁	持続期間
del(17p)	染色体17p13.1上のTP53遺伝子座の欠失
DLBCL	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
ECG	心電図
ECOG PS	ECOG（米国東部癌共同研究グループ）のPerformance Status
EGFR	上皮成長因子受容体
ESRD	末期腎不全
FL	濾胞性リンパ腫
HCL	ヘアリー細胞白血病
HER2	ヒト上皮増殖因子受容体2
HR	ハザード比
IC ₅₀	50%阻害濃度
Ig	免疫グロブリン
IGHV	免疫グロブリン重鎖可変領域
ILD	間質性肺疾患
IRC	独立評価委員会
ITT	Intent-to-treat
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (ワルデンストロームマクログロブリン血症に関する国際研究集会)
K _a	吸収速度定数
LPL	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	マントル細胞リンパ腫
MR	小奏効
MRR	大奏効率
MTD	最大耐用量
MYD88	myeloid differentiation primary response gene 88
MYD88 ^{L265P}	L265P 変異を有するMYD88遺伝子
MZL	辺縁帯リンパ腫
NE	推定不能

NGS	次世代シーケンシング
NHL	非ホジキンリンパ腫
nPR	結節性部分奏効
NR	not reported (報告なし)
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
P-gp	P-糖たん白
PBMC	末梢血単核細胞
PBPK	生理学的薬物動態
PD	疾患進行
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PR-L	リンパ球増加症を伴う部分奏効
Q/F	見かけの中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布クリアランス
QD	1日1回投与
QT	心電図上のQ波とT波の間の時間
QTcF	Fridericia式を用いて心拍数で補正したQT
R/R	再発又は難治性
RMP	医薬品リスク管理計画
RT	リヒター症候群
SD	安定
SLL	小リンパ球性リンパ腫
SmPC	Summary of Product Characteristics
TEC	肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TN	未治療
TQT	Thorough QT
TRA	総放射能
TTR	奏効までの期間
T _{1/2}	半減期
UGT	ウリジン5'-ジホスホグルクロン酸転移酵素
VGPR	最良部分奏効
V _c /F	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V _z /F	終末相に基づく見かけの分布容積
WHIM	疣贅、低ガンマグロブリン血症、免疫不全、及び骨髄中好中球貯留症候群
WHO	世界保健機関
WM	原発性マクログロブリン血症
WT	野生型

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブルキンザ®カプセル80mg（以下本剤）は、ザヌブルチニブを有効成分とするブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬である。

BTKは、主に造血組織に豊富に発現し、造血細胞の増殖及び分化プロセスで重要な役割を果たしているTECファミリーキナーゼの一員であり、B細胞の成長、増殖、遊走及び接着を仲介するB細胞受容体のシグナル伝達において重要な役割を担っている。

多くのB細胞性腫瘍では、B細胞受容体シグナル伝達の恒常的活性化が細胞の生存とクローン増殖に極めて重要で、ザヌブルチニブはBeiGene社（現BeOne Medicines社）によりB細胞受容体の恒常的な活性化を特徴とする種々のB細胞性腫瘍の治療標的として開発され、2014年にオーストラリアで第I/II相臨床試験が開始された。

海外では、2019年に米国で、「少なくとも1種類の前治療を受けている成人マンテル細胞リンパ腫（MCL）」の承認を取得した。その後、「成人慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（CLL/SLL）」「少なくとも1種類の前治療を受けている成人MCL」「原発性マクログロブリン血症（WM）」「抗CD20ベースレジメンによる前治療を少なくとも1種類受けている再発又は難治性（R/R）辺縁帯リンパ腫（MZL）」「2種類以上の全身療法を受けたR/R濾胞性リンパ腫（FL）」のうち1つ又は複数の疾患を適応症として、米国、欧州連合（EU）、中国、カナダ、オーストラリア、スイス、英国など70の国・地域で承認されている（2024年3月現在）。

本邦においては、慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（CLL/SLL）並びに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（WM/LPL）における本剤の有効性及び安全性について検討した。CLL/SLLについては、海外第3相試験2試験（BGB-3111-304試験及びBGB-3111-305試験）、海外第2相試験（BGB-3111-205試験）、海外第1/2相試験（BGB-3111-AU-003試験）、国内第1/2相試験（BGB-3111-111試験）の5試験により有効性評価を実施した。また、WM/LPLについては、海外第3相試験（BGB-3111-302試験）、海外第2相試験（BGB-3111-210試験）、海外第1/2相試験（BGB-3111-AU-003試験）、国内第1/2相試験（BGB-3111-111試験）の4試験により有効性評価を実施した。安全性については、B細胞性腫瘍を対象とした臨床試験11試験により評価した。いずれの試験においても本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2024年12月に「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」並びに「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」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は BTK の活性部位にあるシステイン残基に共有結合して酵素活性を阻害した（*in vitro*）。
（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」、 「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. R/R CLL/SLL を対象とした海外第3相試験（BGB-3111-305試験、ALPINE試験）において、主要評価項目である全奏効率（ORR）は、中間解析（データカットオフ日：2020年12月31日）時点で、本剤群 78.3%、イブルチニブ群 62.5%（奏効比：1.25、95%CI：1.10, 1.41）であり、非劣性マージン（0.8558）を上回ったことから、非劣性が検証された。また、両側 p 値 0.0006（層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定*）であり、優越性も検証された【検証的な解析結果】。最終解析（データカットオフ日：2021年12月1日）時点では、本剤群で 79.5%、イブルチニブ群で 71.1%（奏効比：1.12、95%CI：1.02, 1.22、p=0.0133、層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定*、名目上の p 値）であった。
* 層別因子：年齢（65歳未満 vs. 65歳以上）、地理的地域（中国 vs. 中国以外）、難治性の状態（あり vs. なし）、del(17p)/TP53変異状態（あり vs. なし）
（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 未治療（TN）CLL/SLL を対象とした海外第3相試験（BGB-3111-304 試験、SEQUOIA 試験）において、主要評価項目であるコホート 1（17p 欠失なし）の無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤群で未到達、ベンダムスチン+リツキシマブ（BR）群で 33.7 ヶ月（ハザード比（HR）：0.42、95%CI：0.28, 0.63）であり、片側 p 値<0.0001（層別ログランク検定*）であったことから、本剤群の BR 群に対する優越性が検証された【検証的な解析結果】。

*層別因子：年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）、Binet 分類（C vs. A 又は B）、IGHV 変異状態（あり vs. なし）

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

4. WM を対象とした海外第3相試験（BGB-3111-302 試験、ASPEN 試験）において、主要評価項目であるコホート 1（MYD88 変異あり）の R/R 解析対象集団における最良部分奏効（VGPR）/完全奏効（CR）率は、本剤群 28.9%及びイブルチニブ群 19.8%（リスク差：10.7%、95%CI：-2.5, 23.9%、両側 p=0.1160、層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法*）であり、優越性は検証されなかった【検証的な解析結果】。Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団の VGPR/CR 率は、本剤群 28.4%及びイブルチニブ群 19.2%（リスク差：10.2%、95%CI：-1.5, 22.0%、両側 p=0.0921、層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法*、名目上の p 値）であった。

*層別因子：CXCR4 変異状態（あり vs. なし又は欠測）、過去に受けた療法ライン数（R/R：1~3 vs. >3、ITT：0 vs. 1~3 vs. >3）、年齢（65 歳以下 vs. 65 歳超）

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

5. 重大な副作用として、出血、感染症、骨髄抑制、不整脈、心臓障害、間質性肺疾患が報告されている。主な副作用（5%以上）は、挫傷、上気道感染、高血圧、下痢、発疹、点状出血、疲労であった。

（「VIII. 8. 副作用」、「V. 5. 臨床成績」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄抑制 ・ 感染症 ・ 不整脈 ・ 心臓障害（不整脈を除く） ・ 出血 ・ 間質性肺疾患（ILD） ・ CYP3A阻害剤との薬物間相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 二次性悪性腫瘍 ・ 重度の皮膚障害 ・ 肝機能障害患者への使用 ・ 胚・胎児毒性 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 慢性リンパ性白血病（CLL）（小リンパ球性リンパ腫（SLL）を含む）、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）の患者を対象とした特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブルキンザ®カプセル 80mg

(2) 洋名

Brukinsa® capsules

(3) 名称の由来

Bruton's tyrosine kinase inhibitor (ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤) から名付けられた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ザヌブルチニブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

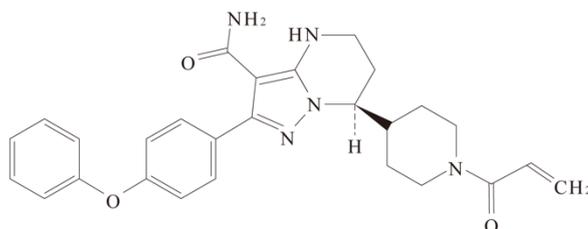
Zanubrutinib (JAN)

zanubrutinib (INN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤: -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₇H₂₉N₅O₃

分子量: 471.55

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(7*S*)-2-(4-Phenoxyphenyl)-7-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: BGB-3111

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール及びエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶媒中の溶解度

媒体/溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	0.057
メタノール	> 438.26
エタノール	143.12
イソプロピルアルコール	32.31
アセトン	128.35
テトラヒドロフラン	> 406.89
アセトニトリル	79.83
ジクロロメタン	> 487.68
ジメチルスルホキシド	> 440.16
メチル tert-ブチルエーテル	0.59
酢酸エチル	27.80

pH 依存溶解性

溶媒系	溶解性 (mg/mL)
pH 1.2 塩酸緩衝液	0.193
pH 2.0 塩酸緩衝液	0.066
pH 3.0 フタル酸塩緩衝液	0.051
pH 4.0 フタル酸塩緩衝液	0.066
pH 4.5 酢酸塩緩衝液	0.051
pH 5.0 フタル酸塩緩衝液	0.054
pH 6.0 リン酸塩緩衝液	0.045
pH 6.8 リン酸塩緩衝液	0.044
pH 8.0 リン酸塩緩衝液	0.042

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性 (25°C/80%RH で 0.4787%の重量増加) を有する。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

141°C (融解開始温度)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.33

(6) 分配係数

LogP : 4.21 (1-オクタノール/pH 8 緩衝液)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -74.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期安定性試験		25°C±2°C/60%±5%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+蓋付のファイバードラム	60 ヶ月	規格内
加速安定性試験		40°C±2°C/75%±5%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	酸ストレス (溶液)	0.1mol/L 塩酸—アセトニトリル/水混液 (1:1)、70°C、遮光	— (溶液)	最大 2日間	含量が 規格値以下
	塩基ストレス (溶液)	0.1mol/L 水酸化ナトリウム—アセトニトリル/水混液 (1:1)、70°C、遮光			
	酸化ストレス (溶液)	0.3%過酸化水素水—アセトニトリル/水混液 (1:1)、室温、遮光			
	模擬太陽光ストレス (溶液)	アセトニトリル/水混液 (1:1)、250w/m ² 、室温	— (固体)		規格内
	模擬太陽光ストレス (固体)	250w/m ² 、室温			
	熱ストレス (固体)	105°C、遮光			
	熱及び湿度ストレス (固体)	60°C/75%RH、遮光			

試験項目

長期安定性試験及び加速安定性試験：外観、類縁物質、含量、キラル純度、水分含量、乾燥減量、結晶多形、粒度分布

苛酷試験：含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

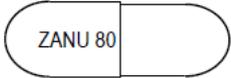
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブルキンザカプセル 80mg
色・剤形	白色～灰白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：22mm、直径：7.6mm、重量：460mg

(3) 識別コード

表示部位：カプセル、PTPシート

表示内容：ZANU 80

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブルキンザカプセル 80mg
有効成分	1カプセル中 ザヌブルチニブ 80mg
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、軽質無水ケイ酸、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) ゼラチン、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において、原薬に関連する新たな類縁物質は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C±2°C/ 60%±5%RH	ブリスター包装	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C±2°C/ 75%±5%RH	ブリスター包装	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	60°C	高密度ポリエチレンボトル	30 日	規格内
	40°C	高密度ポリエチレンボトル	30 日	規格内
	92.5%RH	高密度ポリエチレンボトル	30 日	規格内
	75%RH	高密度ポリエチレンボトル	30 日	規格内
苛酷試験 (光安定性)	総照度：1.2×10 ⁶ Lux/hr 以上 近紫外放射エネルギー： 200w/hr/m ² 以上、 25°C、60%RH	ザヌブルチニブカプセル 80mg を包装から取り出 し、単層で石英皿に置く	—	規格内

試験項目

長期保存試験、加速試験：外観、含量、類縁物質、水分、微生物限度、溶出性

苛酷試験：外観、含量、類縁物質、水分、溶出性、キラル純度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：溶出試験法（回転バスケット法）

試験液：0.3%ラウリル硫酸ナトリウムの 0.1mol/L 塩酸溶液 900mL

回転数：毎分 100 回転

結果：本品の 30 分間の Q 値は 80%である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

56 カプセル [14 カプセル (PTP) ×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ブリスター：ポリ塩化ビニル / PCTFE ホモポリマー

蓋ホイル：塗膜 / アルミニウム / ヒートシール

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

（解説）

○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（CLL/SLL）

CLL/SLLについて、TN患者を対象としたBGB-3111-304試験及び前治療歴のある患者を対象としたBGB-3111-305試験の海外第3相試験2試験において、本剤の有効性及び安全性について検討した。TN CLL/SLL患者ではPFSについて、BRに対する本剤の優越性が示され（BGB-3111-304試験）、R/R CLL/SLL患者ではORRについて、イブルチニブに対する本剤の非劣性及び優越性が示された（BGB-3111-305試験）。また、del(17p)及び/又はTP53変異を有するサブグループにおいて本剤の有効性が示された。また、本剤の安全性についても確認された。さらに、成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第1/2相試験（BGB-3111-111試験）で、日本人CLL/SLL患者における有効性及び安全性が示されたことから、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」を本剤の効能又は効果に設定した。

○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（WM/LPL）

WM患者を対象とし、イブルチニブを対照とした海外第3相試験（BGB-3111-302試験）で、MYD88変異状態にかかわらず本剤の有効性及び安全性が示された。さらに成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第1/2相試験（BGB-3111-111試験）で、日本人WM患者でも本剤の有効性及び安全性が示された。これらの結果、及び他の複数の試験などの結果から、「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」を本剤の効能又は効果に設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

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、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「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、17.1.2 参照]

5.2 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）の場合、「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、17.1.3 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〉

5.3 「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。[17.1.1、17.1.4 参照]

（解説）

本剤の使用にあたって、国内外の臨床成績の対象患者を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な患者選択を十分検討するよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

B細胞性腫瘍患者を対象とした海外第1/2相試験（BGB-3111-AU-003試験）で、40mg、80mg、160mg、及び320mgを1日1回若しくは160mgを1日2回の各投与レジメンにおいて、最大耐用量（MTD）には達しておらず、試験の用量漸増部分において用量制限毒性（DLT）は認められなかった。さらに、すべての用量において、末梢血単核細胞（PBMC）におけるBTK占有率が100%であり、リンパ節組織における定常状態トラフ値でのBTK占有率中央値は160mg1日2回の用量は100%、320mg1日1回投与で94%であった。標的組織における阻害効果が最大であった160mg1日2回投与を選択した臨床試験〔成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第1/2相試験（BGB-3111-111試験）、海外第3相試験（WM患者に対するBGB-3111-302試験、CLL/SLL患者に対するBGB-3111-304試験及びBGB-3111-305試験）〕において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、1回160mg1日2回投与を本剤の用法・用量に設定した。

なお、患者の合併症、併用薬、副作用発現状況等を考慮し、適宜減量すること。

（「V. 5. (2) 臨床薬理試験、(3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

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 血液毒性（Grade 3^注）以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴うGrade 3以上の血小板減少症、10日を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、又は10日を超えて持続するGrade 4の血小板減少症）、又はGrade 3以上の非血液毒性が発現した場合は、ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1回目	1回160mgを1日2回
2回目	1回80mgを1日2回
3回目	1回80mgを1日1回
4回目	投与中止

注）GradeはCTCAEに準じる。

7.3 中程度以上のCYP3A阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように用量調節すること。
〔10.2、16.7.1-16.7.5、16.7.9参照〕

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬	投与量
強いCYP3A阻害剤	1回80mgを1日1回
中程度のCYP3A阻害剤	1回80mgを1日2回

（解説）

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の日本人における有効性及び安全性は現時点では確立していないため、適正使用の観点から設定した。

7.2 副作用発現時に、本剤投与の継続に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから、国内外臨床試験の休薬・減量規定及び企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

- 7.3 本剤の代謝、薬物相互作用試験結果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等において、本剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用する場合に、本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC) がそれぞれ増加又は減少すると予測されたことから、CCDS に基づき設定した。
- (「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号 試験名 実施地域	Phase	試験 デザイン	組み入れた患者数	投与対象		用法・用量	目的
				CLL/ SLL	WM		
BGB-3111-111 (国内)	第 1/2 相	非盲検、単一群、2部構成試験	パート 1 R/R MCL、WM、MZL 又は FL の成人患者 6 例	17	21	パート 1 1 日日本剤 160mg QD、24 時間のウォッシュアウト後、 160mg BID	安全性 有効性 薬物動態 薬力学
			パート 2 R/R MCL、TN 若しくは R/R CLL/SLL 又は TN 若しくは R/R WM の成人患者 47 例			パート 2 本剤 160mg BID	
BGB-3111-AU-003 (海外：6 カ国)	第 1/2 相	非盲検、単一群、2部構成、用量漸増及び用量拡大、海外試験	R/R 若しくは TN MCL、CLL/SLL、WM 又は RT の成人患者、R/R HCL、DLBCL、FL 又は MZL の成人患者 パート 1 17 例 パート 2 368 例	123	74	パート 1 本剤 40mg QD、80mg QD、160mg QD、320mg QD、160mg BID パート 2 本剤 320mg QD 又は 160mg BID	安全性 薬物動態
BGB-3111-205 (海外)	第 2 相	単一群、非盲検試験	R/R CLL/SLL の成人患者 91 例	91	—	本剤 160mg BID	有効性 安全性
BGB-3111-210 (海外)	第 2 相	単一群、非盲検試験	R/R WM の成人患者 44 例	—	44	本剤 160mg BID	有効性 安全性
BGB-3111-304 (海外：14 カ国)	第 3 相	無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同、海外試験	TN CLL/SLL の成人患者 670 例	656	—	本剤 160mg BID ベンダムスチン静脈内投与；6 サイクルにわたり各サイクルで最初の 2 日間 90mg/m ² /日を投与 リツキシマブ静脈内投与；サイクル 1 の投与 0 日目に 375mg/m ² 、サイクル 2～6 の投与 1 日目に 500mg/m ²	有効性 安全性
BGB-3111-305 (海外：15 カ国)	第 3 相	無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同、海外試験	R/R CLL/SLL の成人患者 652 例	648	—	本剤 160mg BID イブルチニブ 420mg QD	有効性 安全性
BGB-3111-302 (海外：12 カ国)	第 3 相	無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同、海外試験	R/R 又は TN WM の成人患者 229 例	—	227	本剤 160mg BID イブルチニブ 420mg QD	有効性 安全性

参考資料

試験番号 試験名 実施地域	Phase	試験 デザイン	組み入れた患者数	投与対象		用法・用量	目的
				CLL/ SLL	WM		
BGB-3111-105 (海外)	第1相	非盲検、無作為化、単一群	健康成人男性 6 例	—	—	本剤 320mg QD	薬物動態 安全性
BGB-3111-104 (海外)	第1相	非盲検、並行群、固定シーケンス試験	パートA 健康成人 20 例	—	—	パートA 投与 1 日目及び 10 日目：本剤 320mg QD 投与 3～11 日目：リファンピシム 600mg QD	薬物相互作用 薬物動態 安全性
			パートB 健康成人 18 例			パートB 投与 1 日目及び 6 日目：本剤 20mg QD 投与 3～7 日目：イトラコナゾール 200mg QD	
BGB-3111-107 (海外)	第1相	非盲検、2 段階、単回投与試験	肝障害のある成人及び健康成人 29 例	—	—	本剤 80mg QD	薬物動態 安全性
BGB-3111-108 (海外)	第1相	非盲検、固定シーケンス、反復投与試験	健康成人男性 18 例	—	—	投与 7～19 日目：本剤 160mg BID 投与 1 日目及び 14 日目：ミダゾラムとワルファリン 投与 3 日目及び 16 日目：ジゴキシムとロスバスタチン 投与 5 日目及び 18 日目：オメプラゾール	薬物相互作用 安全性 薬物動態
BGB-3111-112 (海外)	第1相	非盲検、固定シーケンス試験	健康成人男性 13 例	—	—	投与 1 日目及び 11 日目：本剤 320mg QD 空腹時 投与 3～11 日目：リファブチン 300mg QD を 摂食時 (3～10 日目) 及び空腹時 (11 日目)	薬物相互作用 安全性
BGB-3111-113 (海外)	第1相	非盲検、無作為化試験	R/R WM、CLL/SLL、MCL 又は MZL の成人患者 26 例	3	16	サイクル 1 (30 日間)：CYP3A 阻害剤投与前に本剤 320mg QD、中程度の CYP3A 阻害剤＋本剤 80mg BID、強力な CYP3A 阻害剤＋本剤 80mg QD サイクル 2～6 (1 サイクル 28 日間)：本剤 160mg BID 又は 320mg QD	薬物相互作用 安全性
BGB-3111-103 (海外)	第1相	非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	健康成人 18 例	—	—	本剤 320mg QD (空腹時、低脂肪食摂取時、又は高脂肪食摂取時)	薬物動態 安全性
BGB-3111-106 (海外)	第1相	2 部構成、無作為化、プラセボ対	パートA 健康成人 8 例	—	—	パートA 本剤 480mg QD 又はプラセボ	安全性 薬物動態 TQT

		対照又はモキシフロキサシン対照 TQT 試験	パート B 健康成人 32 例			パート B 本剤 160mg QD 及び 480mg QD、プラセボ又は モキシフロキサシン 400mg	
BGB-3111-1002 (海外)	第 1 相	単一群、非盲検、2 部構成、用量安全性評価及び用量拡大試験	パート I R/R B 細胞性腫瘍の成人患者 21 例 パート II R/R FL 又は MZL の成人患者 23 例	9	2	パート I 本剤 320mg QD 又は 160mg BID パート II 本剤 160mg BID	安全性 薬物動態
BGB-3111-206 (海外)	第 2 相	単一群、非盲検試験	R/R MCL の成人患者 86 例	—	—	本剤 160mg BID	有効性 安全性
BGB-3111-214 (海外：9 カ国)	第 2 相	単一群、非盲検、海外試験	R/R MZL の成人患者 68 例	—	—	本剤 160mg BID	有効性 安全性 薬物動態
BGB-3111-LTE1 (国際共同：16 カ国)	長期投与試験	非盲検、長期投与試験	BeiGene 社（現 BeOne Medicines 社）の本剤に関する親試験に組み入れたことがある B 細胞性腫瘍の成人患者 412 例	140（日本人：17 例）	140（日本人：21 例）	本剤 160mg BID 又は 320mg QD	長期的な 安全性及 び有効性

MCL：マントル細胞リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、RT：リヒター症候群、HCL：ヘアリー細胞白血病、DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、TN：未治療、R/R：再発又は難治性、BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与、TQT：Thorough QT

(2) 臨床薬理試験

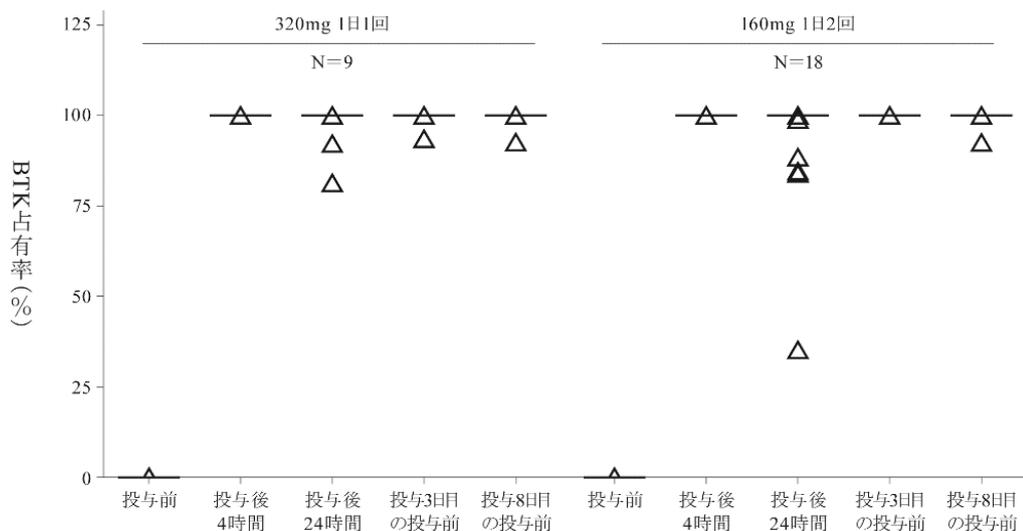
1) 薬力学的試験

① 海外第 1/2 相試験 (BGB-3111-AU-003 試験、海外データ)¹⁾

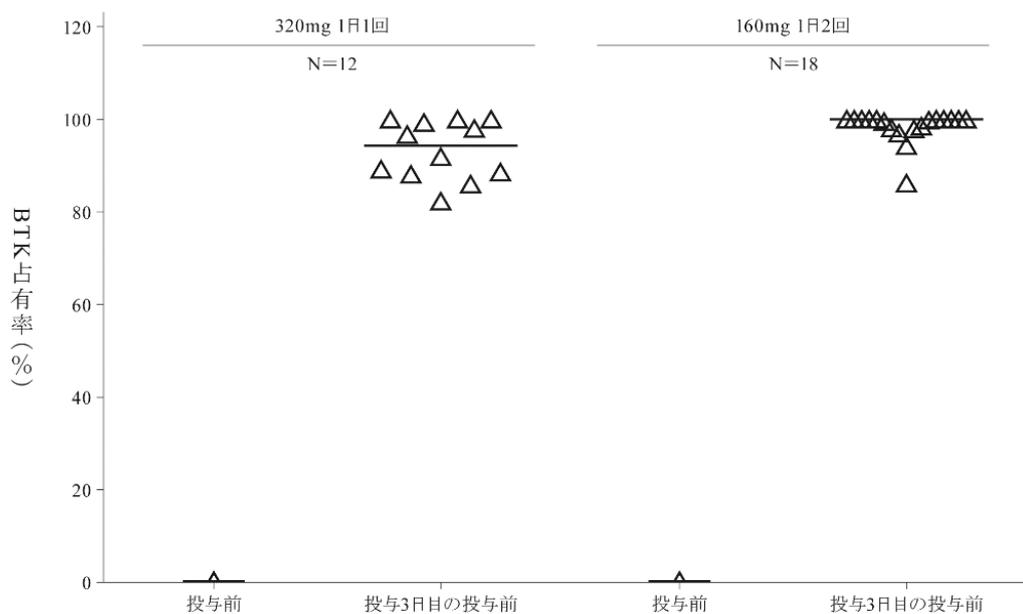
B 細胞性腫瘍患者に本剤 320mg 1 日 1 回又は 160mg 1 日 2 回投与し、投与前、投与後 4 時間及び 24 時間、投与 3 日目の投与前、並びに投与 8 日目の投与前に PBMC 検体を採取し (27 例)、投与 1 日目及び投与 3 日目の投与前にリンパ節のペア生検検体を採取し (30 例)、PBMC 検体中及びリンパ節生検検体中の本剤による BTK 占有率を測定した。

各時点における PBMC 検体中の BTK 占有率の中央値は両用量で 90% 超であり、両用量において最大 BTK 占有率 (100%) が達成された (リンパ節生検検体中の BTK 占有率の中央値は、320mg 1 日 1 回投与群 12 例で 94%、160mg 1 日 2 回投与群 18 例で 100%であった (p=0.0189、Mann Whitney 直接検定)。

末梢血単核細胞における BTK 占有率



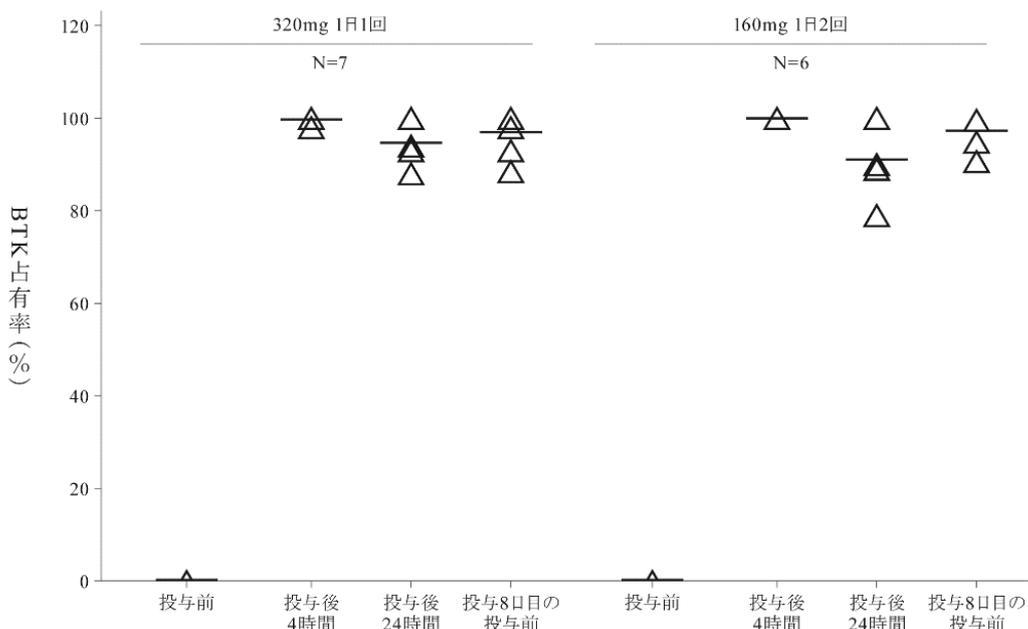
リンパ節における BTK 占有率



②海外第1相試験 (BGB-3111-1002 試験、海外データ) ²⁾

B細胞性腫瘍患者に本剤 160mg を 1日 2回 (6例) 及び 320mg を 1日 1回 (7例) 投与し、投与 1日目、投与 2日目及び投与 8日目から採取した PBMC 検体から本剤の BTK 占有率を評価したところ、定常状態のトラフ濃度における BTK 占有率は 80%超であった。

末梢血単核細胞における BTK 占有率



2) 忍容性試験・QT/QTc 評価試験：海外第 1 相試験 (BGB-3111-106 試験、海外データ) ³⁾

健康成人を対象とした本試験は、パート A 及び B から構成され、パート A では、6 例に本剤 480mg、2 例にプラセボカプセルを投与し、パート B では本剤 160mg (28 例) 及び 480mg (30 例)、プラセボ (28 例) を二重盲検下で投与し、モキシフロキサシン 400mg (27 例) を非盲検下で投与した。各投与期間は 7±2 日間であった。

本剤 160mg 及び 480mg の経口投与により試験期間中に、死亡、重篤な有害事象又は重度の有害事象は発現しなかった。有害事象が原因で本試験を中止した患者は認められなかった。

Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT (QTcF) 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) は、本剤のいずれの用量においても小さく、平均値は投与後のすべての時点で -1.6~-4.5msec の間であり、投与量及び投与後の経過時間との間に関連は認められなかった。また、本剤の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の上限は、投与後のいずれの時点においても 1.2msec を超えなかった。

プラセボで補正したベースラインからの心拍数変化量 ($\Delta\Delta\text{HR}$) の平均値はいずれも $\pm 5\text{bpm}$ より小さく、本剤 160mg 群では -0.4~-3.6bpm、本剤 480mg 群では 0.7~-2.9bpm で、プラセボで補正したベースラインからの PR 間隔変化量 ($\Delta\Delta\text{PR}$) の平均値は、本剤投与後のすべての時点で 5msec より小さく、プラセボで補正したベースラインからの QRS 間隔変化量 ($\Delta\Delta\text{QRS}$) の平均値は、本剤両投与群の投与後すべての時点で $\pm 1.0\text{msec}$ 以内であった。

なお、個々の本剤濃度測定値と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の間の関係を、線形混合効果モデリング法を用いて検討したところ、本剤 160mg 及び 480mg を単回経口投与したときの本剤最高濃度の幾何平均値における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 予測値はそれぞれ -3.16msec 及び -3.38msec とされた。

※本剤の承認された効能又は効果

- 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

本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 用量反応探索試験

承認外の用法及び用量の成績を含むデータがありますが、承認時評価資料のため紹介します。

効能共通

海外第 1/2 相試験 (BGB-3111-AU-003 試験、海外データ) ⁴⁾

承認時評価資料として使用したパート 1 及びパート 2 (WM、CLL/SLL のコホート) の概要と結果を掲載
データカットオフ日：2021 年 3 月 31 日

目的	パート 1：本剤の安全性と忍容性を決定すること、及びザヌブルチニブを単剤投与したときの第 2 相推奨用量を確立する パート 2：特定の B 細胞性腫瘍患者に本剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの安全性と忍容性をさらに評価する
試験デザイン	海外第 1/2 相、非盲検、反復投与、多施設共同、用量漸増 (パート 1) 及び拡大 (パート 2) 試験
対象	B 細胞性腫瘍患者 385 例 (パート 1：17 例、パート 2：368 例) ・ CLL/SLL 患者 125 例 (R/R：103 例、TN：22 例) ・ WM 患者 78 例 (R/R：54 例、TN：24 例)
主な選択基準	・ 18 歳以上の男女 (パート 1 及び 2) ・ 世界保健機関 (WHO) の定義による B 細胞性腫瘍患者 (パート 1 及び 2) ・ 少なくとも 1 ライン以上の前治療を受けたことがある R/R 患者 (パート 1) ・ ECOG パフォーマンスステータス (ECOG PS) が 0~2 の患者 (パート 2) ・ 十分な臓器機能を持つ患者 (パート 2) ・ WHO の定義に従った R/R WM 患者及び TN 患者 (パート 2) ・ 標準化学療法が適さない TN WM 患者 (パート 2、英国)
主な除外基準	・ 中枢神経系病変を持つ患者 ・ 過去に BTK 阻害薬を投与された患者 ・ 臨床的に重大な心疾患、全身療法を必要とする活動性感染症、HIV、活動性 B 型又は C 型肝炎を有する患者 ・ 治験薬の初回投与から 4 週間以内に大手術を受けた患者
試験方法	パート 1 (用量漸増)：本剤の初回用量レジメンは 40mg 1 日 1 回経口投与で、連続的に本剤の用量増量 (80mg 1 日 1 回→160mg 1 日 1 回→160mg 1 日 2 回→320mg 1 日 1 回) パート 2：本剤 160mg を 1 日 2 回又は 320mg を 1 日 1 回経口投与 許容できない毒性、疾患進行、同意撤回、治験責任医師の判断、及び毒性が消失しないため 28 日以上治療遅延が生じる時点まで継続された。
評価項目	パート 1： 主要評価項目：有害事象、重篤な有害事象、身体検査、臨床検査値、薬物動態、PBMC における BTK 阻害、安全性及び忍容性、予備的な有効性 パート 2： <u>効能共通</u> 主要評価項目：有害事象、重篤な有害事象、身体検査、臨床検査値 <u>CLL/SLL</u> 主要評価項目：ORR [治験責任医師判定] [リンパ球増加症を伴う部分奏効 (PR-L) 以上] 副次評価項目：部分奏効 (PR) 以上の奏効率、CR/不完全な骨髄回復を伴う完全奏効 (CRi) 率、PFS [いずれも治験責任医師判定] <u>WM</u> 主要評価項目：最良部分奏効 (VGPR) /CR 率 [治験責任医師判定] 副次評価項目：大奏効率 (MRR) [PR 以上]、ORR [小奏効 (MR) 以上]、PFS [いずれも治験責任医師判定]
解析計画	本剤を少なくとも 1 回投与したすべての患者を含め安全性解析対象集団をすべての安全性解析の主要解析対象集団とした。本剤の投与を 1 回以上受けた CLL/SLL 患者 125 例を CLL/SLL 有効性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうちベースライン時の血清中免疫グロブリン (Ig) M (又は M たん白) が 5g/L 以上で、BTK 阻害薬への曝露歴のないすべての WM 患者を WM 有効性解析対象集団

	<p>とした。</p> <p>CLL/SLL において、全奏効率及び対応する二項分布に基づく正確な両側検定による 95%CI (Clopper-Pearson 法) は、TN 又は R/R 別及び del(17p)の有無別に要約した。最良総合効果のカテゴリの分布も要約した。WM において、VGPR/CR 率、MRR、ORR 及びそれぞれの 95%正確二項 CI を要約した。最良総合効果が CR、VGPR、PR、MR、安定 (SD)、疾患進行 (PD) 又は評価不能であった患者数 (%) を要約した。PFS の分布 (四分位数、中央値など) は、95%CI と共に推定した。また特定の時点について PFS 率をカプラン・マイヤー法で推定し、95%CI は Greenwood の公式を使用して算出した。</p>																																												
評価基準 (P.52-54 参照)	<p>疾患奏効は、CLL では、iwCLL ガイドライン 2008 年改訂版 (治療関連リンパ球増加症に関する改訂)、SLL では NHL Lugano 分類に従って評価した。WM では、IWWM-6 に従って評価した。</p>																																												
結果 パート 1	<p>10 例 (58.8%) が疾患進行により投与を中止し、1 例 (5.9%) が有害事象により投与を中止した。フォローアップ期間中央値は 42.81 カ月 (範囲: 1.1~74.0 カ月) であった。320mg/日 (検討した最高用量) まで DLT は報告されず、そのため、MTD には到達しなかった。</p>																																												
結果 <有効性> パート 2	<p><u>CLL/SLL (探索的試験)</u></p> <p>■ ORR [治験責任医師判定] (主要評価項目)</p> <p>ORR は、R/R 集団では 94.2% (103 例中 97 例、95%CI : 87.8, 97.8%)、TN 集団では 100.0% (22 例、95%CI : 84.6, 100.0%) であった。</p> <p>投与レジメン別の ORR は、320mg 1 日 1 回投与で 100.0% (40 例、95%CI : 91.2, 100.0%) であった。160mg 1 日 2 回投与で 92.8% (83 例中 77 例、95%CI : 84.9, 97.3%) であった。</p> <p style="text-align: center;">最良総合効果 [治験責任医師判定]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>TN 集団 (N = 22)</th> <th>R/R 集団 (N = 103)</th> <th>全体 (N = 125)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>5 (22.7)</td> <td>15 (14.6)</td> <td>20 (16.0)</td> </tr> <tr> <td>CRi</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>1 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>nPR</td> <td>0 (0.0)</td> <td>2 (1.9)</td> <td>2 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>17 (77.3)</td> <td>75 (72.8)</td> <td>92 (73.6)</td> </tr> <tr> <td>PR-L</td> <td>0 (0.0)</td> <td>4 (3.9)</td> <td>4 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0 (0.0)</td> <td>4 (3.9)</td> <td>4 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>測定前に中止</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>1 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>評価せず</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>1 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>ORR (PR-L 以上)</td> <td>100.0 (84.6, 100.0)</td> <td>94.2 (87.8, 97.8)</td> <td>95.2 (89.8, 98.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%) 又は% (95%CI)</p> <p>■ PFS [治験責任医師判定] (副次評価項目)</p> <p>フォローアップ期間の中央値は R/R 集団で 39.4 カ月、TN 集団で 49.4 カ月であった。PFS (中央値) は R/R 集団で 61.4 カ月 (95%CI : 50.4 カ月, NE)、TN 集団で未到達 (95%CI : 41.4 カ月, NE) であった。</p> <p><u>WM</u></p> <p>■ VGPR/CR 率 [治験責任医師判定] (主要評価項目)</p> <p>VGPR/CR 率は、全体で 46.6% (95%CI : 34.8, 58.6%)、R/R 集団で 51.0% (95%CI : 36.3, 65.6%)、TN 集団で 37.5% (95%CI : 18.8, 59.4%) であった。</p> <p>■ MRR、ORR [治験責任医師判定] (副次評価項目)</p> <p>MRR は、全体で 82.2% (95%CI : 71.5, 90.2%)、R/R 集団で 79.6% (95%CI : 65.7, 89.8%)、TN 集団で 87.5% (95%CI : 67.6, 97.3%) であった。</p> <p>ORR は、全体で 95.9% (73 例中 70 例、95%CI : 88.5, 99.1%)、R/R 集団で 93.9% (95%CI : 83.1, 98.7%)、TN 集団で 100.0% (95%CI : 85.8, 100.0%) であった。</p>		TN 集団 (N = 22)	R/R 集団 (N = 103)	全体 (N = 125)	CR	5 (22.7)	15 (14.6)	20 (16.0)	CRi	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)	nPR	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.6)	PR	17 (77.3)	75 (72.8)	92 (73.6)	PR-L	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (3.2)	SD	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (3.2)	PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	測定前に中止	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)	評価せず	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)	ORR (PR-L 以上)	100.0 (84.6, 100.0)	94.2 (87.8, 97.8)	95.2 (89.8, 98.2)
	TN 集団 (N = 22)	R/R 集団 (N = 103)	全体 (N = 125)																																										
CR	5 (22.7)	15 (14.6)	20 (16.0)																																										
CRi	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)																																										
nPR	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.6)																																										
PR	17 (77.3)	75 (72.8)	92 (73.6)																																										
PR-L	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (3.2)																																										
SD	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (3.2)																																										
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																										
測定前に中止	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)																																										
評価せず	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)																																										
ORR (PR-L 以上)	100.0 (84.6, 100.0)	94.2 (87.8, 97.8)	95.2 (89.8, 98.2)																																										

	<p>■ PFS [治験責任医師判定] (副次評価項目)</p> <p>全体で、フォローアップ期間の中央値 48.10 カ月時点で PFS の中央値は未到達であった。R/R 集団では、フォローアップ期間の中央値は 53.52 カ月で、治験責任医師判定による PFS 中央値は 57.95 カ月 (95%CI : 42.81 カ月, NE) であった。36 カ月時点での無増悪生存率は全体で 75.5%、R/R 集団で 72.9%と推定された。</p>
<p>結果 <安全性> (MedDRA Version 23.0)</p>	<p>パート 1 及びパート 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CLL/SLL では、副作用は 125 例中 105 例 (84.0%) に認められ、主な事象 (発現割合 10%以上) は挫傷 48 例 (38.4%)、下痢 16 例 (12.8%)、肺炎 15 例 (12.0%)、好中球減少症 14 例 (11.2%)、発疹及び疲労各 13 例 (10.4%) 等であった。 ・ WM では、副作用は 78 例中 61 例 (78.2%) に認められ、主な事象 (発現割合 10%以上) は挫傷 19 例 (24.4%)、好中球減少症 9 例 (11.5%)、高血圧 8 例 (10.3%) 等であった。 ・ 死亡に至った有害事象は CLL/SLL で 3 例 (再発皮膚有棘細胞癌、COVID-19、インフルエンザ性肺炎、多臓器機能不全症候群各 1 例)、WM で 9 例 (COVID-19、細菌性関節炎、大腸菌性敗血症、気管支拡張症、急性骨髄性白血病、腹部敗血症、腎不全、胃腺癌、スクエドスポリウム感染各 1 例) であった。 ・ 重篤な有害事象は B 細胞性腫瘍全体で 208 例 [CLL/SLL 患者 : 75 例、WM 患者 : 42 例] に認められ、主な事象は、肺炎 33 例、蜂巣炎及び発熱各 13 例、尿路感染 12 例であった。 ・ 投与中止に至った有害事象は、B 細胞性腫瘍全体で 53 例 [CLL/SLL 患者 : 13 例、WM 患者 : 13 例] に認められ、主な事象は肺炎 4 例、COVID-19、急性腎障害、血尿、胸水、多臓器不全各 2 例であった。 ・ 特に注目すべき有害事象のうち多く認められたのは、B 細胞性腫瘍全体で、感染症 299 例 (77.7%)、出血事象 236 例 (61.3%)、二次原発悪性腫瘍 83 例 (21.6%)、好中球減少症 78 例 (20.3%) 等であった。
<p>結果 <薬力学></p>	<p>「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照</p>
<p>結果 <薬物動態></p>	<p>「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p>

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照

※本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

効能共通

国内第 1/2 相臨床試験 (BGB-3111-111 試験) ⁵⁾

承認時評価資料として使用したパート 2 (WM コホート及び CLL/SLL コホート) の概要と結果を掲載
データカットオフ日: 2022 年 5 月 10 日

目的	CLL/SLL、及び WM における本剤の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する
試験デザイン	第 1/2 相、非盲検、単一群、2 部構成試験
対象	成熟 B 細胞性腫瘍患者 53 例 (CLL/SLL 17 例、WM 21 例、R/R MCL 12 例、R/R FL 2 例、R/R MZL 1 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 20 歳以上の日本人男女・ TN 又は R/R (CLL/SLL 又は WM に対して 1 種類以上の前治療を受けたが再発若しくは難治性を示したと定義) の CLL/SLL 又は WM 患者・ WM は、IWWM-7 のコンセンサス基準に従い、治療が必要とされる基準のうち少なくとも 1 基準に該当し、測定可能病変 (IgM 値が 0.5g/dL 超と定義) を有する患者・ ECOG パフォーマンスステータス (ECOG PS) が 0~2 である患者・ 十分な臓器機能を持つ患者・ 自家幹細胞移植の後に再発した場合、移植から 3 ヶ月以上が経過している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 中枢神経系病変を持つ患者・ 過去に BTK 阻害薬を投与された患者・ 過去に同種幹細胞移植を受けた患者・ 臨床的に重大な心疾患、重症又は消耗性の肺疾患、重症の出血性疾患、全身療法を必要とする活動性感染症、HIV、活動性 B 型又は C 型肝炎を有する患者・ 過去 6 ヶ月以内に頭蓋内出血又は脳卒中を起こした患者・ 治験薬の初回投与から 4 週間以内に大手術を受けた、若しくは生物学的製剤及び/又は免疫学的製剤の投与を受けた患者
試験方法	本剤 160mg 1 日 2 回経口投与 疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能、試験終了、治験責任医師による中止の判断、又は治験依頼者による試験終了のうち最も早い時点まで継続した。
評価項目	<u>CLL/SLL</u> 主要評価項目: ORR [独立評価委員会 (IRC) 判定] 副次評価項目: CR/CRi 率 [IRC 判定]、PR 以上の患者割合 [IRC 判定]、PFS [IRC 判定]、ORR [治験責任医師判定] <u>WM</u> 主要評価項目: ORR [IRC 判定]【検証的な解析項目】 副次評価項目: ORR [治験責任医師判定]、PFS [IRC 判定] 効能共有 安全性: 有害事象など
解析計画	有効性及び安全性解析には、本剤を 1 回以上投与したすべての患者を含む曝露解析対象集団を用いた。 有効性は疾患の種類別に解析を行った。 奏効率率は患者の粗達成率として推定し、Clopper-Pearson 法による両側 90%及び 95%CI を示した。CLL/SLL 患者においては、TN 集団と R/R 集団別に有効性評価のサブグループ解析を行った。WM 患者では、帰無仮説を $H_0: ORR=52\%$ 、対立仮説を $H_1: ORR>52\%$ とし、階層的固定順序法を用いて本剤とヒストリカルコントロール (52%) * の ORR を比較した。仮説検定は、まず TN 集団について、その後患者全体について、片側有意水準 0.05 で実施した。仮説検定では正確二項検定を行った。 6、9 及び 12 ヶ月などの特定の時点における PFS、PFS の Q1 及び Q3、無増悪生存率を Kaplan-Meier 法で推定した。PFS の中央値及びその他の四分位数の

	<p>95%CI は、Brookmeyer and Crowley 法で算出し、無増悪生存率の 95%CI は Greenwood の公式を用いて推定した。PFS のフォローアップ期間は、逆 Kaplan・マイヤー法で推定した。</p> <p>* WMを対象としたリツキシマブの多施設共同第2相試験：米国東海岸癌臨床試験グループ研究⁶⁾</p>										
評価基準 (P.52-54 参照)	<p>疾患奏効は、CLL では、iwCLL ガイドライン 2018 年改訂版（治療関連リンパ球増加症に関する改訂）、SLL では NHL Lugano 分類に従って評価した。WM では、IWWM-6 に従って評価した。</p> <p>ORR は、CLL では PR-L 以上 [CR+CRi+PR+PR-L]、SLL では PR 以上 [CR+CRi+PR]、WM では MR 以上 [CR+最良部分奏効 (VGPR) +PR+MR] と定義した。</p>										
患者背景	<p>CLL/SLL 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療歴別は TN 集団が 14 例、R/R 集団が 3 例で、疾患別は CLL 患者 13 例 (TN 集団：11 例、R/R 集団：2 例) と SLL 患者 4 例 (TN 集団：3 例、R/R 集団：1 例) であった。 ・年齢中央値は 71.0 歳 (TN 集団：67.5 歳、R/R 集団：76.0 歳) で、75 歳以上が 4 例 (23.5%) であった。 ・男性は 70.6% (TN 集団：71.4%、R/R 集団：66.7%) であった。 ・臨床病期が進行期であった患者は、CLL で Rai 分類の臨床病期 III が 2 例及び IV が 3 例、Binet 分類の病期 C が 5 例、SLL でステージ III が 1 例又はステージ IV が 3 例であった。 ・6 例 (35.3%) が Bulky 病変 (最長径 5cm 以上) を有し、6 例 (35.3%) が腫瘍細胞に未変異免疫グロブリン重鎖可変領域 (IGHV) を認めた。 ・R/R 集団 3 例中 2 例は 2 つ以上の前治療ライン歴があった。 <p>WM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TN 集団が 13 例、R/R 集団が 8 例であった。 ・年齢中央値は 69.0 歳 (TN 集団：71.0 歳、R/R 集団：67.5 歳) で、75 歳以上が 5 例 (23.8%) であった。 ・男性は 52.4% (TN 集団：46.2%、R/R 集団：62.5%) であった。 ・WM 予後スコアは、中間リスク 7 例 (33.3%) 及び高リスク 10 例 (47.6%) であった。 ・6 例 (28.6%) がベースラインの IgM 値が 40g/L 以上であった。 ・8 例 (38.1%) が髄外病変、17 例 (81.0%) が骨髄病変を有していた。 ・R/R 集団 8 例中 5 例は 2 つ以上の前治療ライン歴があった。 										
結果 <有効性>	<p>CLL/SLL 患者</p> <p>■ ORR [IRC 判定] (主要評価項目)</p> <p>IRC 判定による ORR (PR-L 以上) は、全体で 100.0% (90%CI : 83.8, 100.0%) であった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>ORR [IRC 判定] ORR : 100.0% (90%CI : 83.8, 100.0)</p> <table border="1"> <caption>ORR [IRC 判定] 詳細データ</caption> <thead> <tr> <th>奏効率 (%)</th> <th>割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>17.6</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>82.4</td> <td>82.4</td> </tr> <tr> <td>100.0</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤群 (N=17)</p> <p>Legend: CR/CRi (斜線), PR (点線), PR-L (格子)</p> </div>	奏効率 (%)	割合 (%)	0.0	0.0	17.6	17.6	82.4	82.4	100.0	100.0
奏効率 (%)	割合 (%)										
0.0	0.0										
17.6	17.6										
82.4	82.4										
100.0	100.0										

結果
 <有効性>

■ CR/CRi 率、PR 以上の患者割合 [IRC 判定] (副次評価項目)

CR は認められず、IRC 判定による PR 以上の患者割合は、全体で 82.4% (90%CI : 60.4, 95.0%) であった。

最良総合効果 [IRC 判定] (サブグループ解析)

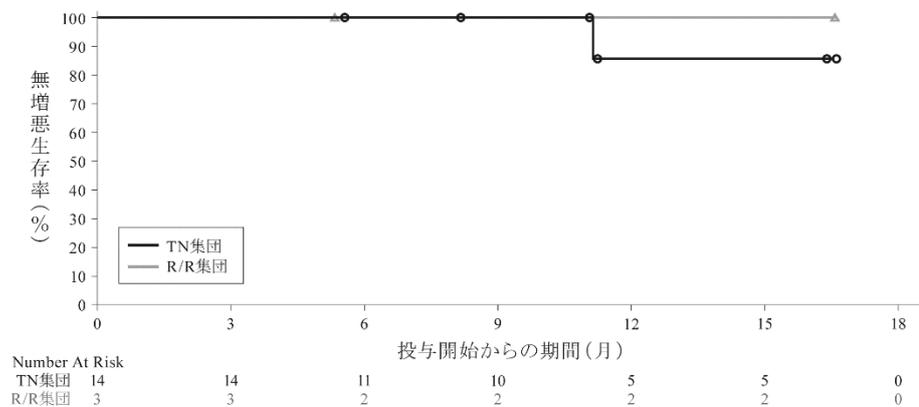
	TN 集団 (N = 14)	R/R 集団 (N = 3)	全体 (N = 17)
CR/CRi	0 (0.0)	0	0 (0.0)
PR	11 (78.6)	3	14 (82.4)
PR-L	3 (21.4)	0	3 (17.6)
SD	0 (0.0)	0	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0	0 (0.0)
CR/CRi 率	0 (0.0) (0.0, 19.3)	0	0 (0.0) (0.0, 16.2)
PR 以上の患者割合	11 (78.6) (53.4, 93.9)	3	14 (82.4) (60.4, 95.0)
ORR (PR-L 以上)	14 (100.0) (80.7, 100.0)	3	17 (100.0) (83.8, 100.0)

n, n (%), 又は% (90%CI)

■ PFS [IRC 判定] (副次評価項目) (サブグループ解析)

PFS のフォローアップ期間中央値 11.2 カ月 (TN 集団 : 11.2 カ月、R/R 集団 : 16.6 カ月) 時点において、TN 集団 1 例に進行が認められた。IRC 判定による PFS の中央値は未到達であった。

PFS [IRC 判定]



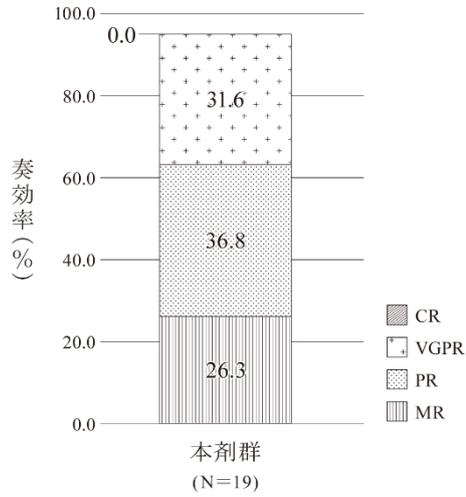
WM 患者

■ ORR [IRC 判定] (主要評価項目) 【検証的な解析結果】

TN 集団の ORR (MR 以上) は 92.3% (90%CI : 68.4, 99.6%)、WM 全体の ORR は 94.7% (90%CI : 77.4, 99.7%) であった。TN 集団及び WM 全体ともに、ORR はヒストリカルコントロール (52%) と比べて有意差があることが検証された (それぞれ片側 $p=0.0026$ 、片側 $p<0.0001$ 、正確二項検定) (片側有意水準 0.05)。以上で検定の手順を終了した。

ORR [IRC 判定]

ORR : 94.7%
(90%CI: 77.4, 99.7)



最良総合効果 [IRC 判定] (サブグループ解析)

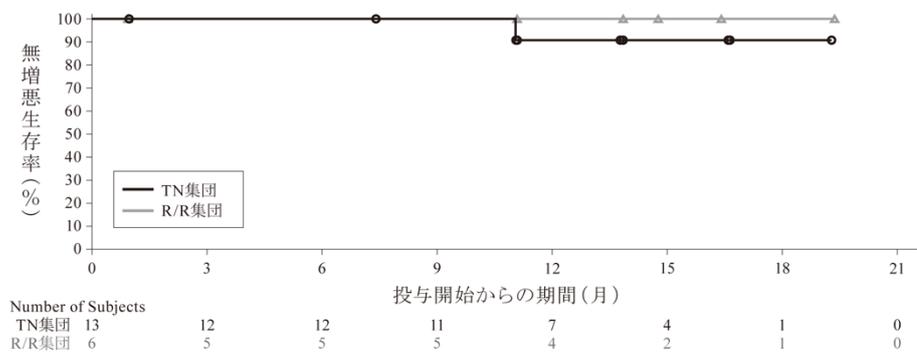
	TN 集団 (N = 13)	R/R 集団 (N = 6)	全体 (N = 19)
CR	0 (0.0)	0	0 (0.0)
VGPR	2 (15.4)	4	6 (31.6)
PR	6 (46.2)	1	7 (36.8)
MR	4 (30.8)	1	5 (26.3)
SD	0 (0.0)	0	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0	0 (0.0)
測定不能	1 (7.7)	0	1 (5.3)
VGPR/CR 率	15.4 (2.8, 41.0)	4	31.6 (14.7, 53.0)
MRR (PR 以上)	61.5 (35.5, 83.4)	5	68.4 (47.0, 85.3)
ORR (MR 以上)	92.3 (68.4, 99.6)	6	94.7 (77.4, 99.7)

n、n (%)、又は% (90%CI)

■ PFS [IRC 判定] (副次評価項目) (サブグループ解析)

フォローアップ期間の中央値 13.8 カ月時点において、IRC 判定による PFS の中央値はいずれの患者も未到達であった。12 カ月時点の無増悪生存率は全体で 93.8%と推定された。

PFS [IRC 判定]



<p>結果 <安全性> (MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v 5.0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用は、CLL/SLL 患者で 17 例中 9 例 (52.9%)、WM 患者で 21 例中 13 例 (61.9%) に認められた。主な事象 (発現割合 10%以上) は、CLL/SLL 患者で好中球数減少 3 例 (17.6%)、血小板数減少、斑状出血、貧血各 2 例 (11.8%)、WM 患者で血小板数減少 3 例 (14.3%) であった。 ・ グレード 3 以上の副作用は、CLL/SLL 患者で 4 例 (23.5%)、WM 患者で 3 例 (14.3%) に認められ、主な事象は、CLL/SLL 患者で好中球数減少 3 例 (17.6%)、血小板数減少 2 例 (11.8%)、好中球減少症 1 例 (5.9%)、WM 患者で好中球数減少 2 例 (9.5%)、血小板数減少、白血球数減少、好中球減少症、発熱性好中球減少症、クリプトコッカス性肺炎各 1 例 (4.8%) であった。 ・ CLL/SLL 及び WM 患者で死亡に至った副作用は認められなかった。 ・ 重篤な副作用は WM 患者で 1 例 (発熱性好中球減少症、クリプトコッカス性肺炎) に認められた。 ・ 投与中止に至った副作用は CLL/SLL 患者 1 例 (間質性肺疾患) であった。 ・ 特に注目すべき有害事象のうち多く認められたのは、出血 21 例 (39.6%)、感染症 17 例 (32.1%)、血小板減少症 11 例 (20.8%) 等であった。
<p>結果 <薬物動態></p>	<p>「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p>

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照

※本剤の承認された効能又は効果

- 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

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（CLL/SLL）

海外第3相試験（BGB-3111-304 試験、SEQUOIA 試験）⁷⁾

データカットオフ日：2021年5月7日、2022年10月31日

目的	未治療の CLL 又は SLL の患者を対象として、本剤とベンダムスチン+リツキシマブ（BR）の有効性及び安全性を比較評価する
試験デザイン	海外、非盲検、無作為化第3相臨床試験
対象	<p>a) コホート1の層別因子：年齢（65歳未満 vs. 65歳以上）、Binet分類（C vs. A 又は B）、<i>IGHV</i> 変異状態（あり vs. なし）、及び地理的地域（北米 vs. 欧州 vs. アジア太平洋）</p> <p>b) BR 群の患者は、IRC 判定で疾患進行が確認された場合には次のラインとして本剤にクロスオーバーすることが可能であった。</p> <p>c) コホート2への組み入れは、予定被験者数（約100例）に達した時点で締め切られた。17p 欠失を有する患者は化学免疫療法に対し反応不良が報告されており、この患者集団の治療として化学免疫療法は適応とならないことから、コホート2は無作為化を行わずに本剤を単独投与した。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・CD20陽性 CLL 又は SLL の確定診断を受けた患者 ・以下のうち少なくとも1つにより定義された治療を要する状態の患者 <ul style="list-style-type: none"> - 進行性骨髄不全 - 広範囲、進行性、又は症候性脾腫 - 広範囲、進行性、又は症候性リンパ節症 - 急速な倍増時間を伴う進行性リンパ球増加症 - コルチコステロイドへの反応不良の自己免疫性貧血及び/又は血小板減少症 - 全身症状 ・同意時点で65歳以上であるか、65歳未満の場合は以下の1つ以上の要因からFCRによる化学免疫療法に適さないとみなされた患者 <ul style="list-style-type: none"> - 累積疾患評価尺度スコア>6 - クレアチニンクリアランス（CrCL）<70mL/分 - 以前の重篤感染症の既往及び/又は過去2年以内の複数の感染症の発症 ・測定可能な疾患を有している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に CLL/SLL の全身療法を受けている患者（投与期間が2週間未満で、無作為化の前4週間以前に実施され中止されている1種類の前レジメンは除く） ・前リンパ性白血病又はリヒター転化の既往がある患者 ・白血病又はリンパ腫による既知の中樞神経系（CNS）病変がある患者 ・活動性の臨床的に重大な心疾患を有している患者 ・全身療法を必要とする活動性感染症（活動性 B 型又は C 型肝炎、又は HIV を含む）に罹患している患者
試験方法	<p>本剤群：本剤 160mg を1日2回経口投与</p> <p>BR 群：6サイクルの各サイクルの最初の2日間にベンダムスチン 90mg/m²/日を静脈内投与、リツキシマブはサイクル1に 375mg/m²、サイクル2～6に 500mg/m²を静脈内投与（最長6サイクル）</p> <p>許容できない毒性が認められるか、又は IRC により疾患進行が確定されるまで、治験治療が継続された。</p>

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：コホート1におけるPFS〔IRC判定〕【検証的な解析項目】 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1におけるPFS〔治験責任医師判定〕 ・コホート2におけるPFS〔IRC判定、治験責任医師判定〕 ・コホート1における全生存期間（OS） ・ORR〔IRC判定、治験責任医師判定〕など <p>安全性：有害事象、特に注目すべき有害事象（貧血、出血、大出血、心房細動及び心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症）など</p>																																																																						
<p>解析計画</p>	<p>ITT解析対象集団には、無作為化割付システムによっていずれかの投与群に割付けられたすべての登録患者が含まれ、コホート1の有効性解析の主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団には、治験薬投与を受けたすべての被験者が含まれ、すべての安全性解析に使用した。</p> <p>主要評価項目であるIRC判定によるPFSをコホート1の2群間で比較し、無作為化時の層別因子（年齢〔65歳未満 vs. 65歳以上〕、Binet分類〔C vs. A又はB〕、IGHV変異状態〔あり vs. なし〕）により層別化したログランク検定を使用して、BR群に対する本剤群の優越性を検証した。優越性検定におけるPFSの有意水準は、片側0.025とした。HR及びHRの両側95%CIは、年齢（65歳未満 vs. 65歳以上）、Binet分類（C vs. A又はB）、IGHV変異状態（あり vs. なし）を層別因子とした層別化Cox回帰モデルで推定した。各群のPFSの分布は、カプラン・マイヤー法で推定した。</p> <p>PFSの有意差が認められた場合、OSの検定を行った。OSはPFSと同じ方法で、投与群間で比較し、有意水準は片側0.0249とした。</p> <p>ORRは、各投与群でPR（PR-Lを含む）以上を達成した患者の粗達成率として推定した。関連する95% Clopper-Pearson CIを投与群別に算出した。オッズ比（及び95%CI）（相対治療効果の尺度）は、年齢（65歳未満 vs. 65歳以上）、Binet分類（C vs. A又はB）、IGHV変異状態（あり vs. なし）を層別因子とした層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法で推定した。</p> <p>PFSについて病型（CLL vs. SLL）別のサブグループ解析を行った。特に注目すべき有害事象（貧血、出血、大出血、心房細動及び心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症）について、カテゴリーと基本語別に要約した。</p>																																																																						
<p>評価基準 (P.52-54参照)</p>	<p>疾患奏効は、CLLではiwCLLガイドライン2008年改訂版（治療関連リンパ球増加症に関する改訂）、SLLではNHL Lugano分類に従って評価した。</p> <p>ORRはPR（PR-Lを含む）以上〔CR+CRi+結節性PR（nPR）+部分奏効（PR）+リンパ球増加症を伴う部分奏効（PR-L）〕と定義した。</p>																																																																						
<p>患者背景</p>	<p><人口統計学的特性及び疾患特性（ITT解析対象集団）></p> <table border="1" data-bbox="446 1489 1436 2083"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">コホート1 (17p 欠失なし)</th> <th>コホート2 (17p 欠失あり)</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (N=241)</th> <th>BR群 (N=238)</th> <th>本剤群^{a)} (N=110)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別、 n (%)</td> <td>男性</td> <td>154 (63.9)</td> <td>144 (60.5)</td> <td>78 (70.9)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>87 (36.1)</td> <td>94 (39.5)</td> <td>32 (29.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">人種、n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アジア人</td> <td>4 (1.7)</td> <td>9 (3.8)</td> <td>1 (0.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">白人</td> <td>221 (91.7)</td> <td>206 (86.6)</td> <td>104 (94.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">黒人又はアフリカ系アメリカ人</td> <td>4 (1.7)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ハワイ先住民又はその他の太平洋島民</td> <td>1 (0.4)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">報告なし</td> <td>9 (3.7)</td> <td>21 (8.8)</td> <td>4 (3.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">不明</td> <td>2 (0.8)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>1 (0.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">年齢（歳）、中央値（範囲）</td> <td>70.0 (40-86)</td> <td>70.0 (35-87)</td> <td>70.0 (42-86)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">年齢区分、 n (%)</td> <td>65歳未満</td> <td>45 (18.7)</td> <td>46 (19.3)</td> <td>16 (14.5)</td> </tr> <tr> <td>65歳以上 75歳未満</td> <td>133 (55.2)</td> <td>139 (58.4)</td> <td>67 (60.9)</td> </tr> <tr> <td>75歳以上</td> <td>63 (26.1)</td> <td>53 (22.3)</td> <td>27 (24.5)</td> </tr> </tbody> </table>			コホート1 (17p 欠失なし)		コホート2 (17p 欠失あり)	本剤群 (N=241)	BR群 (N=238)	本剤群 ^{a)} (N=110)	性別、 n (%)	男性	154 (63.9)	144 (60.5)	78 (70.9)	女性	87 (36.1)	94 (39.5)	32 (29.1)	人種、n (%)					アジア人		4 (1.7)	9 (3.8)	1 (0.9)	白人		221 (91.7)	206 (86.6)	104 (94.5)	黒人又はアフリカ系アメリカ人		4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	ハワイ先住民又はその他の太平洋島民		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	報告なし		9 (3.7)	21 (8.8)	4 (3.6)	不明		2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.9)	年齢（歳）、中央値（範囲）		70.0 (40-86)	70.0 (35-87)	70.0 (42-86)	年齢区分、 n (%)	65歳未満	45 (18.7)	46 (19.3)	16 (14.5)	65歳以上 75歳未満	133 (55.2)	139 (58.4)	67 (60.9)	75歳以上	63 (26.1)	53 (22.3)	27 (24.5)
				コホート1 (17p 欠失なし)		コホート2 (17p 欠失あり)																																																																	
		本剤群 (N=241)	BR群 (N=238)	本剤群 ^{a)} (N=110)																																																																			
性別、 n (%)	男性	154 (63.9)	144 (60.5)	78 (70.9)																																																																			
	女性	87 (36.1)	94 (39.5)	32 (29.1)																																																																			
人種、n (%)																																																																							
アジア人		4 (1.7)	9 (3.8)	1 (0.9)																																																																			
白人		221 (91.7)	206 (86.6)	104 (94.5)																																																																			
黒人又はアフリカ系アメリカ人		4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)																																																																			
ハワイ先住民又はその他の太平洋島民		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																			
報告なし		9 (3.7)	21 (8.8)	4 (3.6)																																																																			
不明		2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.9)																																																																			
年齢（歳）、中央値（範囲）		70.0 (40-86)	70.0 (35-87)	70.0 (42-86)																																																																			
年齢区分、 n (%)	65歳未満	45 (18.7)	46 (19.3)	16 (14.5)																																																																			
	65歳以上 75歳未満	133 (55.2)	139 (58.4)	67 (60.9)																																																																			
	75歳以上	63 (26.1)	53 (22.3)	27 (24.5)																																																																			

地理的地域、n (%)				
アジア		3 (1.2)	6 (2.5)	1 (0.9)
オーストラリア/ニュージーランド		30 (12.4)	32 (13.4)	46 (41.8)
ヨーロッパ		174 (72.2)	172 (72.3)	51 (46.4)
北米		34 (14.1)	28 (11.8)	12 (10.9)
体重 (kg)、中央値 (範囲)		76.00 (42.5-147.0)	74.60 (43.0-155.9)	75.90 (44.7-124.0)
ECOG PS、 n (%)	0	110 (45.6)	101 (42.4)	44 (40.0)
	1	116 (48.1)	117 (49.2)	52 (47.3)
	2	15 (6.2)	20 (8.4)	14 (12.7)
最初の診断から試験参加までの期間 (年)、中央値 (範囲)		2.6 (0-19)	2.4 (0-19)	1.8 (0-27)
病型、n (%)	CLL	221 (91.7)	218 (91.6)	99 (90.0)
	SLL	20 (8.3)	20 (8.4)	11 (10.0)
病期分類 ^{b)} 、 n (%)	低リスク	33 (13.7)	31 (13.0)	18 (16.4)
	中間リスク	138 (57.3)	137 (57.6)	53 (48.2)
	高リスク	70 (29.0)	70 (29.4)	39 (35.5)
Bulky 病変、n (%)				
標的病変の最長径 5cm 以上		69 (28.6)	73 (30.7)	43 (39.1)
標的病変の最長径 10cm 以上		14 (5.8)	10 (4.2)	12 (10.9)
脾腫、n (%)		146 (60.6)	143 (60.1)	75 (68.2)
肝腫大、n (%)		60 (24.9)	50 (21.0)	36 (32.7)
ベースライン時のリンパ球絶対数 ($\times 10^9/L$)、中央値 (範囲)		63.43 (0.9-715.8)	60.98 (0.5-300.0)	63.16 (1.3-345.3)
ベースライン時のヘモグロビン値 (g/L)、中央値 (範囲)		120.00 (58.0-181.0)	120.00 (63.0-159.0)	121.00 (75.0-166.0)
ベースライン時の血小板数 ($\times 10^9/L$)、中央値 (範囲)		150.0 (23-577)	149.0 (49-355)	155.0 (38-358)
ベースライン時の好中球絶対数 ($\times 10^9/L$)、中央値 (範囲)		4.68 (0.5-30.8)	4.95 (0.7-21.1)	4.58 (0.2-20.2)
いずれかの血球 減少症 ^{c)} 、 n (%)	あり	102 (42.3)	109 (45.8)	61 (55.5)
	なし	139 (57.7)	129 (54.2)	49 (44.5)
全身症状、 n (%)	あり	100 (41.5)	97 (40.8)	45 (40.9)
	なし	141 (58.5)	141 (59.2)	65 (59.1)
del(17p)、 n (%)	あり	2 (0.8)	0 (0.0)	110 (100.0)
	なし	239 (99.2)	238 (100.0)	0 (0.0)
del(11q)、 n (%)	あり	43 (17.8)	46 (19.3)	37 (33.6)
	なし	198 (82.2)	192 (80.7)	73 (66.4)
del(13q) ^{d)} 、 n (%)	あり	151 (62.7)	142 (59.7)	80 (72.7)
	なし	90 (37.3)	96 (40.3)	30 (27.3)
TP53 変異、 n (%)	あり	15 (6.2)	13 (5.5)	47 (42.7)
	なし	217 (90.0)	210 (88.2)	62 (56.4)
	欠測	9 (3.7)	15 (6.3)	1 (0.9)
del(17p)又は TP53 変異、 n (%)	あり	17 (7.1)	13 (5.5)	110 (100.0)
	なし	215 (89.2)	210 (88.2)	0 (0.0)
	欠測	9 (3.7)	15 (6.3)	0 (0.0)
IGHV 変異、 n (%)	あり	109 (45.2)	110 (46.2)	36 (32.7)
	なし	125 (51.9)	121 (50.8)	66 (60.0)
	欠測	7 (2.9)	7 (2.9)	8 (7.3)
12 トリソミー、 n (%)	あり	45 (18.7)	49 (20.6)	20 (18.2)
	なし	196 (81.3)	189 (79.4)	90 (81.8)
データカットオフ日：2021年5月7日				
a) 17p 欠失を有さない患者 1 例を除く				
b) Binet 分類又は Rai 分類を用いた (低リスク：Binet 分類 A、Rai 分類 0 及び Ann Arbor 分類 I/II、中間リスク：Binet 分類 B、Rai 分類 I/II、高リスク：Binet 分類 C、Rai 分類 III/IV 及び Ann Arbor 分類 III/IV)				
c) 血球減少症は、ヘモグロビン値 $\leq 110g/L$ 、血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 又は絶対好中球数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ のいずれかとして定義				
d) del(13q)はモノソミー及び零染色体性に基づく				

<曝露状況>

- ・コホート 1 (17p 欠失なし) の安全性解析対象集団では、本剤、ベンダムスチン、リツキシマブを投与した患者で、全投与期間の中央値がそれぞれ 26.07 カ月、5.52 カ月、5.59 カ月で、相対用量強度の中央値がそれぞれ 98.00%、96.46%、98.74%であった。
- ・用量減量した患者数は、本剤群 33 例 (13.8%)、BR 群 85 例 (37.4%) で、投与中断した患者数は、本剤投与中に 135 例 (56.3%)、リツキシマブ投与中に 67 例 (29.5%)、ベンダムスチン投与中に 8 例 (3.5%) であった。用量減量又は投与中断の主な理由は有害事象であった。
- ・コホート 2 (17p 欠失あり) での安全性解析対象集団の本剤群では、全投与期間の中央値が 30.00 カ月、相対用量強度の中央値が 97.85%であった。

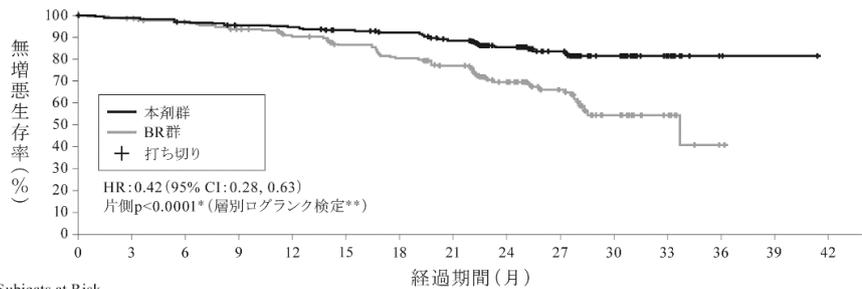
結果
<有効性>

■ **コホート 1 における PFS [IRC 判定] (主要評価項目) 【検証的な解析結果】**

中間解析 (データカットオフ日: 2021 年 5 月 7 日) におけるフォローアップ期間 (中央値) は本剤群で 25.1 カ月、BR 群で 24.6 カ月であった。PFS (中央値) は、本剤群で未到達、BR 群で 33.7 カ月であり、本剤群と BR 群を比較した HR は 0.42 (95%CI: 0.28, 0.63)、片側 $p < 0.0001^*$ (層別ログランク検定**) であり、本剤群の BR 群に対する優越性が検証された。

本剤群と BR 群の無増悪生存率は、12 カ月時点でそれぞれ 94.5%と 90.2%、24 カ月時点で 85.5%と 69.5%、36 カ月時点で 81.5%と 40.8%であった。

コホート 1 における PFS [IRC 判定]



No. of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
本剤群	241	237	230	224	222	214	208	195	123	79	31	17	2	1	0	
BR群	238	218	210	200	187	176	164	150	89	54	20	8	1	0	0	

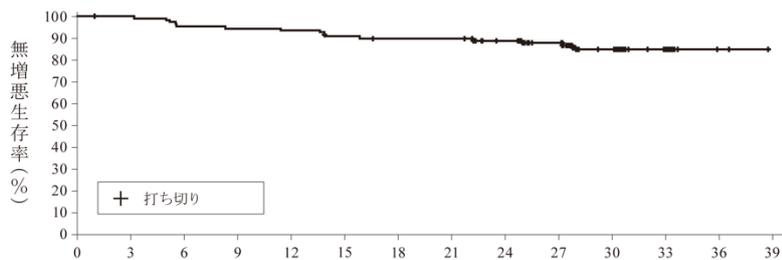
* 片側有意水準: 0.025

** 層別因子: 年齢 (65 歳未満 vs. 65 歳以上)、Binet 分類 (C vs. A 又は B)、IGHV 変異状態 (あり vs. なし)

■ **コホート 2 における PFS [IRC 判定] (副次評価項目)**

中間解析 (データカットオフ日: 2021 年 5 月 7 日) において、コホート 2 (17p 欠失あり) の本剤群はフォローアップ期間 (中央値) が 27.9 カ月であり、PFS (中央値) は未到達であった。12 カ月、24 カ月及び 36 カ月における無増悪生存率は、それぞれ 93.6%、88.9%及び 84.9%であった。

コホート 2 における PFS [IRC 判定] (安全性解析対象集団)

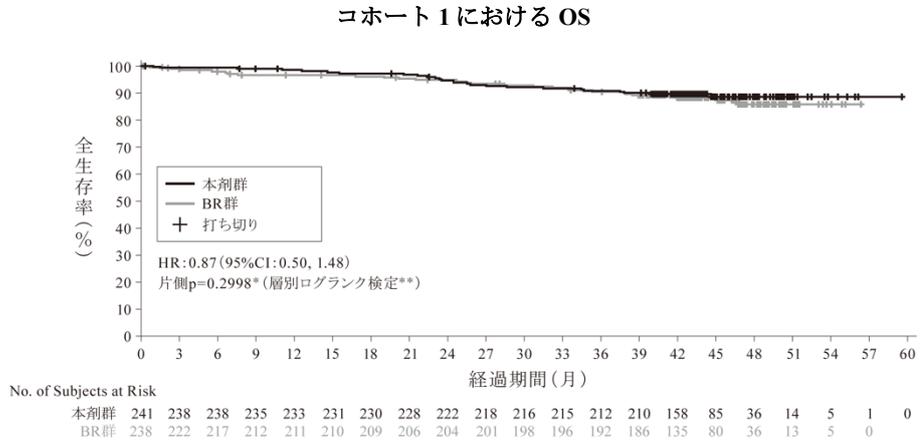


No. of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
本剤群	110	109	104	103	102	98	96	96	86	74	37	19	2	0	

■コホート 1 における OS (副次評価項目)

データカットオフ時点 (2022 年 10 月 31 日) で、本剤群 26 例、BR 群 27 例の死亡が報告された。

OS (中央値) は、両群ともに未到達であり、HR は 0.87 (95%CI : 0.50, 1.48)、片側 p=0.2998* (層別ログランク検定**) であった。以上で検定の手順を終了した。

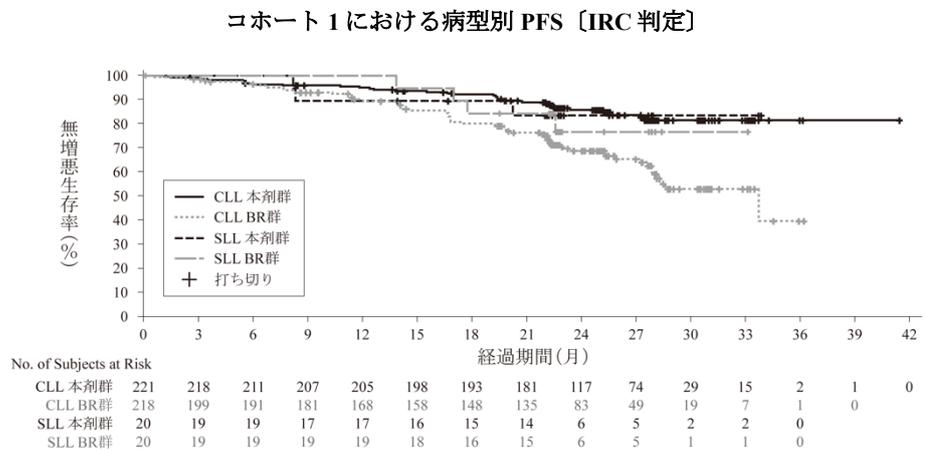


* 片側有意水準 : 0.0249

** 層別因子 : 年齢 (65 歳未満 vs. 65 歳以上)、Binet 分類 (C vs. A 又は B)、IGHV 変異状態 (あり vs. なし)

■コホート 1 における病型別 PFS [IRC 判定] (サブグループ解析)

データカットオフ時点 (2021 年 5 月 7 日) で、PFS (中央値) は、CLL 患者では本剤群で未到達、BR 群で 33.7 カ月で、SLL 患者ではいずれの群でも未到達であった。



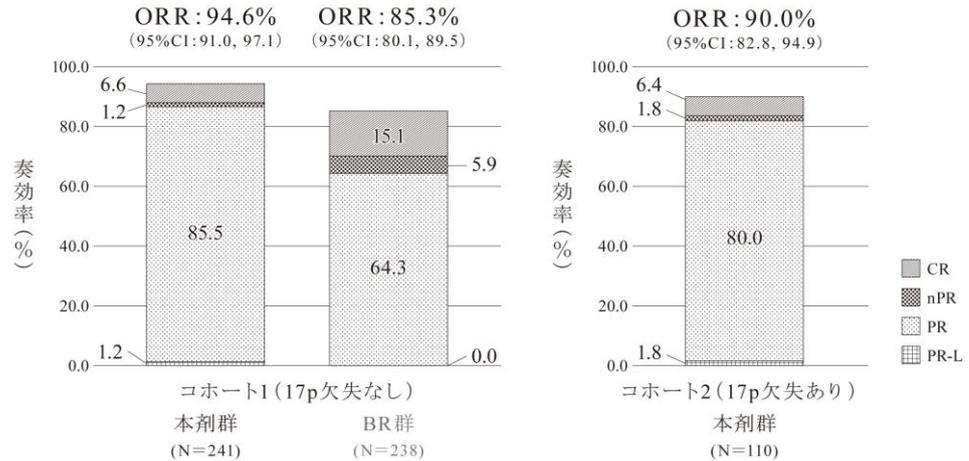
■ORR [IRC 判定] (副次評価項目)

データカットオフ時点 (2021 年 5 月 7 日) で、コホート 1 における ORR は、本剤群で 94.6% (95%CI : 91.0, 97.1%)、BR 群で 85.3% (95%CI : 80.1, 89.5%) であり、オッズ比は 3.162 (95%CI : 1.608, 6.220)、p=0.0006 (層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法*、名目上の p 値) であった。また、コホート 2 における ORR は、本剤群で 90.0% (95%CI : 82.8, 94.9%) であった。

ORR [IRC 判定]

オッズ比 : 3.162 (95%CI: 1.608, 6.220)

p=0.0006 (層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法*, 名目上のp値)



* 層別因子 : 年齢 (65 歳未満 vs. 65 歳以上)、Binet 分類 (C vs. A 又は B)、IGHV 変異状態 (あり vs. なし)

最良総合効果 [IRC 判定] (ITT 解析対象集団)

	コホート 1 (17p 欠失なし)		コホート 2 (17p 欠失あり)
	本剤群 (N = 241)	BR 群 (N = 238)	本剤群 (N = 110)
CR	16 (6.6)	36 (15.1)	7 (6.4)
nPR	3 (1.2)	14 (5.9)	2 (1.8)
PR	206 (85.5)	153 (64.3)	88 (80.0)
PR-L	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.8)
SD	7 (2.9)	14 (5.9)	11 (10.0)
PD	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
測定不能	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
測定前に中止	3 (1.2)	19 (8.0)	0 (0.0)
ORR (PR-L 以上)	94.6 (91.0, 97.1)	85.3 (80.1, 89.5)	90.0 (82.8, 94.9)

n (%) 又は% (95%CI)

※本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量

リツキシマブの本邦で承認された効能又は効果 (抜粋)

○ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

ベンダムスチンの慢性リンパ性白血病に対する本邦で承認された用法及び用量

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100mg/m² (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。

ベンダムスチンの慢性リンパ性白血病に対する本邦で承認された用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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。

結果
<安全性>
(MedDRA
Version 24.0、
NCI-CTCAE
v4.03)

・ コホート 1 本剤群の副作用は 240 例中 178 例 (74.2%) に認められ、主な事象は挫傷 40 例 (16.7%)、好中球減少症 24 例 (10.0%) 等であった。コホート 1 BR 群の副作用は 227 例中 202 例 (89.0%) に認められ、主な事象は好中球減少症 98 例 (43.2%)、悪心 66 例 (29.1%)、注入に伴う反応 43 例 (18.9%)、発熱 40 例 (17.6%)、貧血 30 例 (13.2%)、血小板減少症、好中球数減少各 27 例 (11.9%)、疲労 26 例 (11.5%)、嘔吐 24 例 (10.6%) 等であった。コホート 2 本剤群の副作用は 111 例中 82 例 (73.9%) に認められ、主な事象は挫傷 19 例 (17.1%)、下痢 10 例 (9.0%)、好中球減少症 9 例 (8.1%) 等であった。

・ グレード 3 以上の副作用は、コホート 1 本剤群は 69 例 (28.8%) に認められ、主な事象は好中球減少症 18 例 (7.5%) 等であった。コホート 1 BR 群は 148 例 (65.2%) に認められ、主な事象は好中球減少症 88 例 (38.8%)、好中球数減少

23例 (10.1%)、発熱性好中球減少症 17例 (7.5%)、血小板減少症 15例 (6.6%) 等であった。コホート2本剤群は30例 (27.0%) に認められ、主な事象は好中球減少症 8例 (7.2%) 等であった。

- ・死亡に至った副作用はコホート1本剤群で4例 (肺炎、呼吸不全、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、COVID-19、卒中の出血性変化)、コホート1BR群で4例 (腸炎、敗血症、肺臓炎、肺炎、シェードモナス性敗血症)、コホート2本剤群1例 (肺炎) に認められた。
- ・重篤な副作用は、コホート1本剤群34例 (心房細動5例、肺炎4例、好中球減少症3例、心筋梗塞、血尿各2例等)、コホート1BR群66例 (発熱13例、発熱性好中球減少症11例、注入に伴う反応7例、敗血症4例、感染、好中球減少症、発疹各3例、肺炎、尿路感染、シェードモナス性敗血症、気道感染、貧血、下痢、悪心、腫瘍崩壊症候群、薬物過敏症各2例等)、コホート2本剤群で14例 (肺炎4例、心房細動3例等) に認められた。
- ・投与中止に至った副作用は、コホート1本剤群16例 (好中球減少症2例、肺浸潤、肺臓炎、肺線維症、呼吸不全、貧血、COVID-19、肺炎、肛門扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、卒中の出血性変化、くも膜下出血、血尿、水腎症、心房細動、結節性再生性過形成、虚血性皮膚潰瘍各1例)、コホート1BR群26例 (好中球減少症4例、血小板減少症、発疹、注入に伴う反応各3例、薬物過敏症2例、肺臓炎、貧血、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、肺炎、シェードモナス性敗血症、創傷感染、乳腺線維腺腫、心筋梗塞、腸炎、悪心、無力症、発熱、サイトカイン放出症候群、注射部位反応、トランスアミンアーゼ上昇、不眠症、低血圧各1例)、コホート2本剤群7例 (肺臓炎、肺炎、COVID-19肺炎、シェードモナス性敗血症、失神、心房細動、心室性不整脈、関節痛各1例) に認められた。
- ・特に注目すべき有害事象のうち多く認められたのは感染症 [コホート1本剤群175例 (72.9%)、コホート1BR群142例 (62.6%) 及びコホート2本剤群89例 (80.2%)]、出血 [コホート1本剤群117例 (48.8%)、コホート1BR群28例 (12.3%) 及びコホート2本剤群64例 (57.7%)]、二次原発悪性腫瘍 [コホート1本剤群45例 (18.8%)、コホート1BR群28例 (12.3%) 及びコホート2本剤群27例 (24.3%)] 等であった。

主な副作用 (全グレード、いずれかの群で発現割合5%以上)

	コホート1 (17p 欠失なし)				コホート2 (17p 欠失あり)	
	本剤群 (N = 240)		BR 群 (N = 227)		本剤群 (N = 111)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
副作用	178 (74.2)	69 (28.8)	202 (89.0)	148 (65.2)	82 (73.9)	30 (27.0)
挫傷	40 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	19 (17.1)	0 (0.0)
好中球減少症	24 (10.0)	18 (7.5)	98 (43.2)	88 (38.8)	9 (8.1)	8 (7.2)
疲労	20 (8.3)	1 (0.4)	26 (11.5)	1 (0.4)	6 (5.4)	2 (1.8)
点状出血	18 (7.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	0 (0.0)
下痢	15 (6.3)	0 (0.0)	10 (4.4)	1 (0.4)	10 (9.0)	1 (0.9)
高血圧	15 (6.3)	8 (3.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (4.5)	0 (0.0)
発疹	14 (5.8)	0 (0.0)	21 (9.3)	6 (2.6)	3 (2.7)	0 (0.0)
関節痛	12 (5.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
血腫	11 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.3)	0 (0.0)
悪心	10 (4.2)	0 (0.0)	66 (29.1)	3 (1.3)	5 (4.5)	0 (0.0)
上気道感染	10 (4.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	6 (5.4)	0 (0.0)
心房細動	10 (4.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.4)	4 (3.6)
肺炎	9 (3.8)	4 (1.7)	7 (3.1)	5 (2.2)	7 (6.3)	4 (3.6)

血小板減少症	7 (2.9)	2 (0.8)	27 (11.9)	15 (6.6)	2 (1.8)	0 (0.0)
好中球数減少	7 (2.9)	5 (2.1)	27 (11.9)	23 (10.1)	7 (6.3)	5 (4.5)
貧血	6 (2.5)	1 (0.4)	30 (13.2)	1 (0.4)	4 (3.6)	0 (0.0)
便秘	5 (2.1)	0 (0.0)	13 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)
発熱	3 (1.3)	0 (0.0)	40 (17.6)	8 (3.5)	1 (0.9)	0 (0.0)
無力症	3 (1.3)	0 (0.0)	13 (5.7)	2 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.8)	0 (0.0)	24 (10.6)	1 (0.4)	2 (1.8)	0 (0.0)
食欲減退	2 (0.8)	0 (0.0)	13 (5.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	17 (7.5)	17 (7.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
悪寒	1 (0.4)	0 (0.0)	14 (6.2)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (18.9)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)

データカットオフ日：2022年10月31日

特に注目すべき有害事象

	コホート 1 (17p 欠失なし)				コホート 2 (17p 欠失あり)	
	本剤群 (N = 240)		BR 群 (N = 227)		本剤群 (N = 111)	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
貧血	17 (7.1)	1 (0.4)	47 (20.7)	5 (2.2)	7 (6.3)	0 (0.0)
出血	117 (48.8)	14 (5.8)	28 (12.3)	4 (1.8)	64 (57.7)	6 (5.4)
大出血	19 (7.9)	14 (5.8)	4 (1.8)	4 (1.8)	9 (8.1)	6 (5.4)
心房細動及び 心房粗動	12 (5.0)	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	7 (6.3)	5 (4.5)
高血圧	42 (17.5)	22 (9.2)	31 (13.7)	15 (6.6)	15 (13.5)	7 (6.3)
二次原発悪性 腫瘍	45 (18.8)	22 (9.2)	28 (12.3)	11 (4.8)	27 (24.3)	8 (7.2)
皮膚癌	26 (10.8)	3 (1.3)	17 (7.5)	5 (2.2)	20 (18.0)	2 (1.8)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
感染症	175 (72.9)	57 (23.8)	142 (62.6)	50 (22.0)	89 (80.2)	30 (27.0)
日和見感染症	6 (2.5)	1 (0.4)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
好中球減少症	40 (16.7)	30 (12.5)	129 (56.8)	116 (51.1)	21 (18.9)	18 (16.2)
発熱性好中球 減少症	2 (0.8)	2 (0.8)	17 (7.5)	17 (7.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
血小板減少症	15 (6.3)	5 (2.1)	41 (18.1)	18 (7.9)	9 (8.1)	2 (1.8)

n (%)

データカットオフ日：2022年10月31日

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（CLL/SLL）

海外第3相試験（BGB-3111-305 試験、ALPINE 試験）^{8,9,10)}

データカットオフ日：2020年12月31日、2021年12月1日、2022年8月8日

目的	R/R CLL/SLL 患者を対象として、本剤とイブルチニブの有効性及び安全性を比較する
試験デザイン	海外、非盲検、無作為化第3相臨床試験
対象	<p>再発／難治性CLL又はSLL 652例</p> <p>無作為化 (1:1) a)</p> <p>本剤群 ITT解析対象集団 327例 安全性解析対象集団 324例</p> <p>イブルチニブ群 ITT解析対象集団 325例 安全性解析対象集団 324例</p> <p>a) 層別因子：年齢（65歳未満 vs. 65歳以上）、地理的地域（中国 vs. 中国以外）、難治性の状態（あり vs. なし）、del(17p)/TP53変異状態（あり vs. なし）</p>
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の男女 ・ iwCLL 基準を満たし、なおかつ次のうち少なくとも1つにより定義された治療を要する CLL 又は SLL の確定診断を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> - 進行性骨髄不全 - 広範囲、進行性、又は症候性脾腫 - 広範囲、進行性、又は症候性リンパ節症 - 急速な倍増時間を伴う進行性リンパ球増加症 - 全身症状 ・ 少なくとも1種類の全身療法を受け R/R である患者 ・ 前治療の最終投与から無作為化までの日数が14日を超えている患者 ・ 測定可能な疾患（最長径が1.5cmを超えるリンパ節が1個以上あり、2方向の直交径を測定可能又は最長直交径が10mmを超える節外病変と定義）を有している患者
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前リンパ性白血病又はリヒター転化の既往がある患者 ・ 白血病又はリンパ腫による既知の CNS 病変がある患者 ・ 活動性の臨床的に重大な心疾患を有している患者 ・ HIV 感染、活動性 B 型肝炎、及び活動性 C 型肝炎のいずれかに罹患している患者
試験方法	<p>本剤群：本剤 160mg を1日2回経口投与 イブルチニブ群：イブルチニブ 420mg を1日1回経口投与</p> <p>IRC により疾患進行が確定されるまで、若しくは同意の撤回、妊娠、許容できない有害事象、治験責任医師又は治験依頼者の判断、被験者の治験参加能力を阻害する併発疾患、禁止薬剤の必要性、代替抗癌治療の開始、又は28日を超える治験薬投与の中断まで投与継続された。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：ORR〔治験責任医師判定〕【検証的な解析項目】</p> <p>重要な副次評価項目：PFS〔治験責任医師判定〕【検証的な解析項目】</p> <p>副次評価項目：PFS〔IRC判定〕、ORR〔IRC判定〕、PR-L以上の患者割合〔IRC判定、治験責任医師判定〕など</p> <p>安全性：有害事象、特に注目すべき有害事象（貧血、心房細動及び心房粗動、出血、大出血、高血圧、感染症、好中球減少症、二次原発悪性腫瘍、血小板減少症、腫瘍崩壊症候群）など</p>
解析計画	<p>ITT 解析対象集団には、無作為化されたすべての患者が含まれ、有効性解析の主要な解析対象集団とした。安全性解析対象集団には、治験薬投与を受けたすべての被験者が含まれ、すべての安全性解析に使用された。</p> <p>主要評価項目である治験責任医師判定による ORR について、非劣性マージンを奏効比スケール（本剤／イブルチニブ）0.8558 として、本剤群のイブルチニブ群に対する非劣性を検証する主要仮説検定を行った。ORR の中間解析は、被験者 415 例が無作為化されてから約12ヵ月後に1回実施し、最終解析は、被験者 600 例が無作為化されてから約12ヵ月後に実施した。</p> <p>中間解析又は最終解析のいずれかで非劣性が検証された場合は、年齢（65歳未満 vs. 65</p>

	<p>歳以上)、地理的地域 (中国 vs.中国以外)、難治性の状態 (あり vs.なし)、del(17p)/TP53 変異状態 (あり vs.なし) を層別因子とした層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて、本剤群のイブルチニブ群に対する優越性について検証した。優越性検定における ORR の有意水準は、中間解析時両側 0.0099、最終解析時片側 0.0235 とした。</p> <p>ORR に関する本剤群の非劣性及び優越性が満たされた場合は、PFS について治験責任医師判定による PFS 事象約 205 例が発生した時点で、HR (本剤/イブルチニブ) のマージン 1.3319 で非劣性を検証した。</p> <p>PFS の非劣性が示された場合は年齢 (65 歳未満 vs.65 歳以上)、地理的地域 (中国 vs. 中国以外)、難治性の状態 (あり vs.なし)、del(17p)/TP53 変異状態 (あり vs.なし) を層別因子とした層別ログランク検定を用いて、両側有意水準 0.04996 として優越性を検定した。</p> <p>各群の PFS の分布は、カプラン・マイヤー法で推定した。</p> <p>ORR について年齢 (65 歳未満 vs.65 歳以上)、性別、地理的地域 (アジア vs.オーストラリア/ニュージーランド vs.欧州 vs.北米)、前治療数 (1-3 vs. >3)、ベースライン時の ECOG PS (0 vs. 1 以上)、ベースライン時の del(17p)/TP53 変異状態 (あり vs.なし)、Bulky 病変 (標的病変の最長直径 \geq 5cm vs.なし)、ベースライン時の β2 ミクログロブリン (3.5mg/L 以下 vs. 3.5mg/L 超)、ベースライン時の IGHV 変異状態 (あり vs.なし)、組み入れ時の病期分類 (Binet 分類 A/B 又は Ann Arbor 分類 I/II vs. Binet 分類 C 又は Ann Arbor 分類 III/IV) 別のサブグループ解析を行い、フォレストプロットで 95%CI を表示した。</p> <p>特に注目すべき有害事象を定義し、カテゴリー及び基本語別 (貧血、心房細動及び心房粗動、出血、大出血、高血圧、感染症、好中球減少症、二次原発悪性腫瘍、血小板減少症、腫瘍崩壊症候群) に要約した。</p>																																																																																		
<p>評価基準 (P52-54 参照)</p>	<p>疾患奏効は、CLL では iwCLL ガイドライン 2008 年改訂版 (治療関連リンパ球増加症に関する改訂)、SLL では NHL Lugano 分類に従って評価した。</p> <p>ORR は PR 以上 [CR+CRi+結節性 PR (nPR) +PR] と定義した。</p>																																																																																		
<p>患者背景</p>	<p><人口統計学的特性及び疾患特性></p> <table border="1" data-bbox="416 1137 1426 2056"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤群 (N = 327)</th> <th>イブルチニブ群 (N = 325)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別、n (%)</td> <td>男性</td> <td>213 (65.1)</td> <td>232 (71.4)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>114 (34.9)</td> <td>93 (28.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">人種、n (%)</td> <td>アジア人</td> <td>47 (14.4)</td> <td>44 (13.5)</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>261 (79.8)</td> <td>270 (83.1)</td> </tr> <tr> <td>黒人又はアフリカ系アメリカ人</td> <td>4 (1.2)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>ハワイ先住民又はその他の太平洋島民</td> <td>3 (0.9)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>混血</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>2 (0.6)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>報告なし</td> <td>6 (1.8)</td> <td>6 (1.8)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>不明</td> <td>3 (0.9)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">年齢 (歳)、中央値 (範囲)</td> <td>67.0 (35-90)</td> <td>68.0 (35-89)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">年齢区分、n (%)</td> <td>65 歳未満</td> <td>126 (38.5)</td> <td>125 (38.5)</td> </tr> <tr> <td>65 歳以上 75 歳未満</td> <td>127 (38.8)</td> <td>131 (40.3)</td> </tr> <tr> <td>75 歳以上</td> <td>74 (22.6)</td> <td>69 (21.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">地理的地域、n (%)</td> <td>アジア</td> <td>49 (15.0)</td> <td>45 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>オーストラリア/ニュージーランド</td> <td>28 (8.6)</td> <td>30 (9.2)</td> </tr> <tr> <td>欧州</td> <td>198 (60.6)</td> <td>191 (58.8)</td> </tr> <tr> <td>北米</td> <td>52 (15.9)</td> <td>59 (18.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">体重 (kg)、中央値 (範囲)</td> <td>N = 326 76.25 (41.0-149.0)</td> <td>N = 325 77.80 (46.5-133.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ECOG PS、n (%)</td> <td>0</td> <td>128 (39.1)</td> <td>122 (37.5)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>192 (58.7)</td> <td>190 (58.5)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>7 (2.1)</td> <td>13 (4.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">最初の診断から試験参加までの期間 (年)、中央値 (範囲)</td> <td>7.0 (0-29)</td> <td>6.8 (0-27)</td> </tr> </tbody> </table>			本剤群 (N = 327)	イブルチニブ群 (N = 325)	性別、n (%)	男性	213 (65.1)	232 (71.4)	女性	114 (34.9)	93 (28.6)	人種、n (%)	アジア人	47 (14.4)	44 (13.5)	白人	261 (79.8)	270 (83.1)	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (1.2)	2 (0.6)	ハワイ先住民又はその他の太平洋島民	3 (0.9)	0 (0.0)	混血	1 (0.3)	0 (0.0)	その他	2 (0.6)	2 (0.6)	報告なし	6 (1.8)	6 (1.8)		不明	3 (0.9)	1 (0.3)	年齢 (歳)、中央値 (範囲)		67.0 (35-90)	68.0 (35-89)	年齢区分、n (%)	65 歳未満	126 (38.5)	125 (38.5)	65 歳以上 75 歳未満	127 (38.8)	131 (40.3)	75 歳以上	74 (22.6)	69 (21.2)	地理的地域、n (%)	アジア	49 (15.0)	45 (13.8)	オーストラリア/ニュージーランド	28 (8.6)	30 (9.2)	欧州	198 (60.6)	191 (58.8)	北米	52 (15.9)	59 (18.2)	体重 (kg)、中央値 (範囲)		N = 326 76.25 (41.0-149.0)	N = 325 77.80 (46.5-133.0)	ECOG PS、n (%)	0	128 (39.1)	122 (37.5)	1	192 (58.7)	190 (58.5)	2	7 (2.1)	13 (4.0)	最初の診断から試験参加までの期間 (年)、中央値 (範囲)		7.0 (0-29)	6.8 (0-27)
		本剤群 (N = 327)	イブルチニブ群 (N = 325)																																																																																
性別、n (%)	男性	213 (65.1)	232 (71.4)																																																																																
	女性	114 (34.9)	93 (28.6)																																																																																
人種、n (%)	アジア人	47 (14.4)	44 (13.5)																																																																																
	白人	261 (79.8)	270 (83.1)																																																																																
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (1.2)	2 (0.6)																																																																																
	ハワイ先住民又はその他の太平洋島民	3 (0.9)	0 (0.0)																																																																																
	混血	1 (0.3)	0 (0.0)																																																																																
	その他	2 (0.6)	2 (0.6)																																																																																
	報告なし	6 (1.8)	6 (1.8)																																																																																
	不明	3 (0.9)	1 (0.3)																																																																																
年齢 (歳)、中央値 (範囲)		67.0 (35-90)	68.0 (35-89)																																																																																
年齢区分、n (%)	65 歳未満	126 (38.5)	125 (38.5)																																																																																
	65 歳以上 75 歳未満	127 (38.8)	131 (40.3)																																																																																
	75 歳以上	74 (22.6)	69 (21.2)																																																																																
地理的地域、n (%)	アジア	49 (15.0)	45 (13.8)																																																																																
	オーストラリア/ニュージーランド	28 (8.6)	30 (9.2)																																																																																
	欧州	198 (60.6)	191 (58.8)																																																																																
	北米	52 (15.9)	59 (18.2)																																																																																
体重 (kg)、中央値 (範囲)		N = 326 76.25 (41.0-149.0)	N = 325 77.80 (46.5-133.0)																																																																																
ECOG PS、n (%)	0	128 (39.1)	122 (37.5)																																																																																
	1	192 (58.7)	190 (58.5)																																																																																
	2	7 (2.1)	13 (4.0)																																																																																
最初の診断から試験参加までの期間 (年)、中央値 (範囲)		7.0 (0-29)	6.8 (0-27)																																																																																

病型、n (%)	CLL	314 (96.0)	309 (95.1)
	SLL	13 (4.0)	16 (4.9)
病期分類 ^{a)} 、 n (%)	低リスク	34 (10.4)	35 (10.8)
	中間リスク	148 (45.3)	154 (47.4)
	高リスク	145 (44.3)	135 (41.5)
	欠測	0 (0.0)	1 (0.3)
Bulky 病変、 n (%)	標的病変の最長径 5cm 以上	145 (44.3)	149 (45.8)
	標的病変の最長径 10cm 以上	30 (9.2)	29 (8.9)
脾腫、n (%)	あり	195 (59.6)	214 (65.8)
	なし	130 (39.8)	107 (32.9)
	欠測	2 (0.6)	4 (1.2)
肝腫大、n (%)	あり	109 (33.3)	124 (38.2)
	なし	214 (65.4)	200 (61.5)
	欠測	4 (1.2)	1 (0.3)
ベースライン時のリンパ球絶対数 ($\times 10^9/L$)、 中央値 (範囲)		36.11 (0.5-392.0)	35.01 (0.5-364.1)
ベースライン時のヘモグロビン値 (g/L)、 中央値 (範囲)		122.00 (57.0-183.0)	123.00 (58.0-177.0)
ベースライン時の血小板数 ($\times 10^9/L$)、 中央値 (範囲)		126.0 (21-413)	125.0 (35-339)
ベースライン時の好中球絶対数 ($\times 10^9/L$)、 中央値 (範囲)		3.58 (0.5-13.7)	3.51 (0.0-71.0)
いずれかの血球 減少 ^{b)} 、n (%)	あり	172 (52.6)	170 (52.3)
	なし	155 (47.4)	155 (47.7)
全身症状、 n (%)	あり	188 (57.5)	194 (59.7)
	なし	138 (42.2)	128 (39.4)
	不明	1 (0.3)	3 (0.9)
del(17p)、 n (%)	あり	45 (13.8)	50 (15.4)
	なし	282 (86.2)	275 (84.6)
del(11q)、 n (%)	あり	91 (27.8)	88 (27.1)
	なし	236 (72.2)	236 (72.6)
	欠測	0 (0.0)	1 (0.3)
del(13q) ^{c)} 、 n (%)	あり	197 (60.2)	200 (61.5)
	なし	130 (39.8)	125 (38.5)
TP53 変異、 n (%)	あり	50 (15.3)	45 (13.8)
	なし	276 (84.4)	280 (86.2)
	欠測	1 (0.3)	0 (0.0)
del(17p)変異又は TP53 変異、 n (%)	あり	75 (22.9)	75 (23.1)
	なし	251 (76.8)	250 (76.9)
	欠測	1 (0.3)	0 (0.0)
IGHV 変異、 n (%)	あり	79 (24.2)	70 (21.5)
	なし	239 (73.1)	239 (73.5)
	欠測	9 (2.8)	16 (4.9)
12 トリソミー、 n (%)	あり	60 (18.3)	44 (13.5)
	なし	267 (81.7)	281 (86.5)

データカットオフ日：2021年12月1日

- a) Binet 分類又は Rai 分類を用いた (低リスク：Binet 分類 A、Rai 分類 0 及び Ann Arbor 分類 I/II、中間リスク：Binet 分類 B、Rai 分類 I/II、高リスク：Binet 分類 C、Rai 分類 III/IV 及び Ann Arbor 分類 III/IV)
- b) 血球減少は、ヘモグロビン $\leq 110g/L$ 、血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 、又は絶対好中球数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ のいずれかとして定義
- c) del(13q)はモノソミー及び零染色体性、又はクロモソーム (モノソミー及び零染色体性がない場合) に基づく

<全身抗がん治療歴>			
		本剤群 (N = 327)	イブルチニブ群 (N = 325)
全身抗がん治療歴、n (%)		327 (100.0)	325 (100.0)
プリンアナログ		178 (54.4)	168 (51.7)
アルキル化剤 (ベンダムスチン以外)		274 (83.8)	259 (79.7)
ベンダムスチン		84 (25.7)	95 (29.2)
抗 CD20 抗体		274 (83.8)	269 (82.8)
アレムツズマブ		2 (0.6)	1 (0.3)
PI3K/SYK 阻害薬*		11 (3.4)	19 (5.8)
BCL2 阻害薬		7 (2.1)	8 (2.5)
免疫調整薬		6 (1.8)	1 (0.3)
化学免疫療法		260 (79.5)	247 (76.0)
その他		4 (1.2)	6 (1.8)
全身療法の前治療 ライン数、n (%)	1	192 (58.7)	190 (58.5)
	2	87 (26.6)	68 (20.9)
	3	26 (8.0)	39 (12.0)
	4	13 (4.0)	17 (5.2)
	5	7 (2.1)	7 (2.2)
	6以上	2 (0.6)	4 (1.2)
最後の治療終了から試験参加までの期間 (月)、中央値 (範囲)		25.20 (0.4-245.7)	26.15 (0.6-200.4)
放射線治療歴 ^{b)} 、 n (%)	あり	3 (0.9)	0 (0.0)
	なし	324 (99.1)	325 (100.0)
移植歴 ^{b)} 、n (%)	あり	1 (0.3)	0 (0.0)
	なし	326 (99.7)	325 (100.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)

データカットオフ日：2021年12月1日

a) NA (該当なし) を含む。

b) 放射線治療歴と移植歴は、以前の一連の治療の一部とみなされるかどうかに関係なく要約した。
※本邦未承認

<曝露状況>

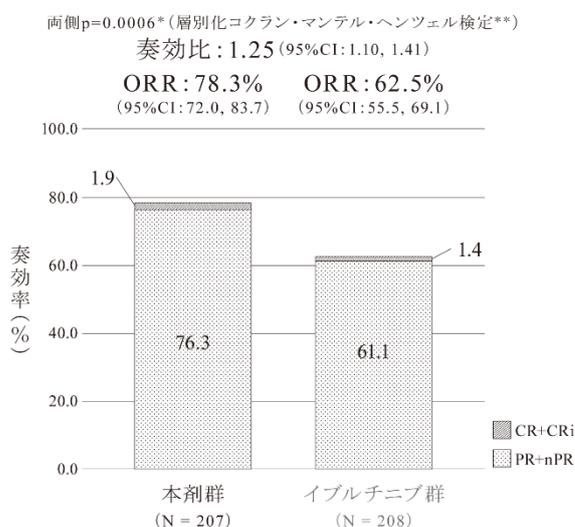
- ・安全性解析対象集団での全投与期間の中央値は、本剤群で 23.82 ヲ月、イブルチニブ群で 17.72 ヲ月であった。
- ・相対用量強度の中央値は、本剤群で 99.23%、イブルチニブ群で 98.98%であった。
- ・用量減量した患者数は、本剤群で 40 例 (12.3%)、イブルチニブ群で 56 例 (17.3%)、投与中断した患者数は、本剤群で 155 例 (47.8%)、イブルチニブ群で 188 例 (58.0%) であり、両群とも用量減量又は投与中断の主な理由は有害事象であった。

結果
＜有効性＞

■ ORR [治験責任医師判定] (主要評価項目) 【検証的な解析結果】*

中間解析 (データカットオフ日: 2020年12月31日) での治験責任医師判定による ORR (PR 以上を達成した患者) は、本剤群 78.3%、イブルチニブ群 62.5%であった。奏効比は 1.25 (95%CI: 1.10, 1.41) であり、95%CI の下限が非劣性マージン (0.8558) を上回ったことから、本剤群のイブルチニブ群に対する非劣性が検証された。また、優越性検定においては両側 $p=0.0006^*$ (層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定**) であり、優越性についても検証された。中間解析において、非劣性が検証されたため、最終解析における p 値は記述的であった。最終解析 (データカットオフ日: 2021年12月1日) での治験責任医師判定による ORR は、本剤群で 79.5% (95%CI: 74.7, 83.8%)、イブルチニブ群で 71.1% (95%CI: 65.8, 75.9%) であり、2群の奏効比は 1.12 (95%CI: 1.02, 1.22、両側 $p=0.0133$ 、層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル検定**、名目上の p 値) であった。

中間解析における ORR [治験責任医師判定]⁹⁾



9) Hillmen P. et al. J Clin Oncol. 2023;41(5):1035-45.より作図

* 両側有意水準: 0.0099

** 層別因子: 年齢 (65歳未満 vs. 65歳以上)、地理的地域 (中国 vs. 中国以外)、難治性の状態 (あり vs. なし)、del(17p)/TP53 変異状態 (あり vs. なし)

中間解析における最良総合効果 [治験責任医師判定]

	本剤群 (N = 207)	イブルチニブ群 (N = 208)
CR	3 (1.4)	3 (1.4)
CRi	1 (0.5)	0 (0.0)
nPR	1 (0.5)	0 (0.0)
PR	157 (75.8)	127 (61.1)
PR-L	21 (10.1)	39 (18.8)
SD	17 (8.2)	28 (13.5)
PD	1 (0.5)	2 (1.0)
測定前に中止	6 (2.9)	8 (3.8)
評価せず	0 (0.0)	1 (0.5)
ORR (PR 以上)	78.3 (72.0, 83.7)	62.5 (55.5, 69.1)

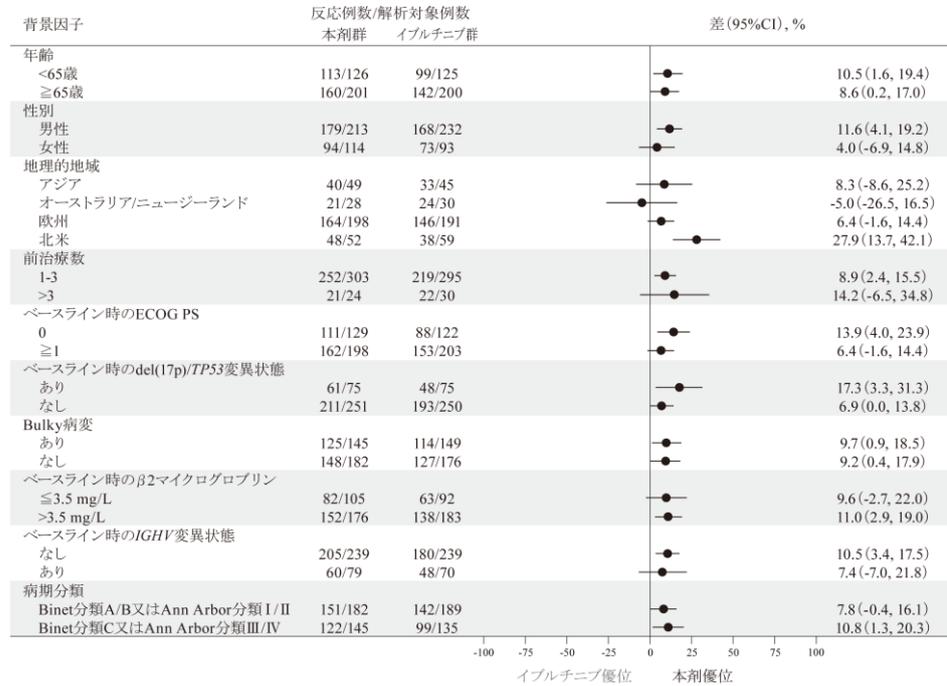
n (%) 又は% (95%CI)

※厚生労働省へ相談の上、医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン 3.販売情報提供活動の原則 (1) ③を遵守し、該当論文を引用として科学的及び客観的な根拠に基づく本試験の情報提供を行っております。

■ ORR [治験責任医師判定] (サブグループ解析)

データカットオフ日 (2022年8月8日) 時点での治験責任医師判定によるサブグループ別の ORR は以下のとおりであり、del(17p)又は TP53 変異を有する患者において、本剤群及びイブルチニブ群のリスク差は 17.3%であった。

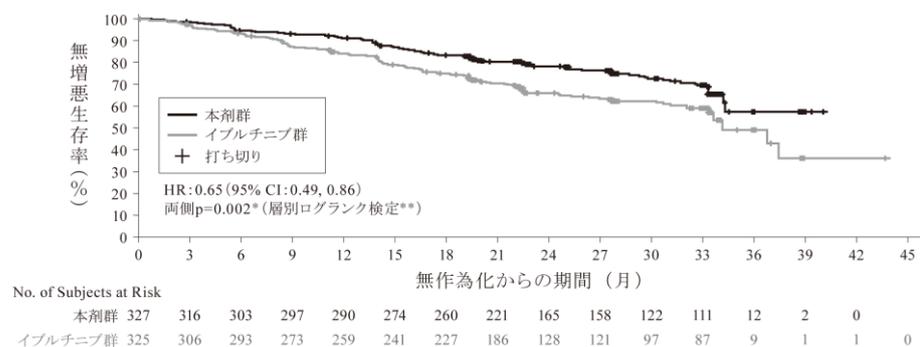
ORR のフォレストプロット [治験責任医師判定]



■ PFS [治験責任医師判定] (重要な副次評価項目) 【検証的な解析結果】*

PFS の最終解析 (データカットオフ日: 2022年8月8日) でのフォローアップ期間 (中央値) は本剤群 31.4 ヶ月及びイブルチニブ群 27.8 ヶ月で、PFS (中央値) は、本剤群では未到達 (95%CI: 34.3 ヶ月, NE)、イブルチニブ群では 34.2 ヶ月 (95%CI: 33.3 ヶ月, NE) であった。HR は 0.65 (95%CI: 0.49, 0.86) であり、95%CI の上限が非劣性マージン (1.3319) を下回ったことから、本剤群のイブルチニブ群に対する非劣性が検証された。また、優越性検定においては両側 p=0.002* (層別ログランク検定**) であり、優越性についても検証された。以上で検定の手順を終了した。24 ヶ月時点の無増悪生存率は本剤群で 78.4%、イブルチニブ群で 65.9%であった。

PFS [治験責任医師判定] ¹⁰⁾



10) Brown JR. et al. N Engl J Med. 2023;388(4):319-32.

Adapted with permission from N Engl J Med. Brown JR. et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, 388(4):319-32. Copyright ©2023 Massachusetts Medical Society.

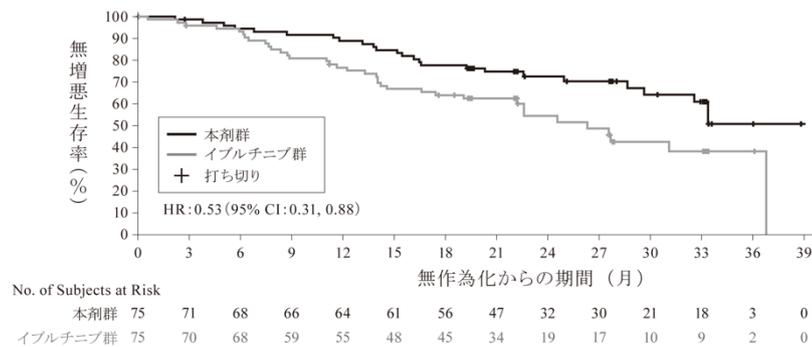
* 両側有意水準: 0.04996

** 層別因子: 年齢 (65 歳未満 vs. 65 歳以上)、地理的地域 (中国 vs. 中国以外)、難治性の状態 (あり vs. なし)、del(17p)/TP53 変異状態 (あり vs. なし)

■ del(17p)又は TP53 変異を有する患者における PFS [治験責任医師判定]
(サブグループ解析)

PFSの最終解析(データカットオフ日:2022年8月8日)でのdel(17p)又はTP53変異を有する患者におけるフォローアップ期間の中央値は、本剤群27.7ヵ月及びイブルチニブ群22.2ヵ月で、治験責任医師判定によるPFSの中央値は、本剤群では未到達、イブルチニブ群では26.3ヵ月であった。24ヵ月時点の無増悪生存率は、本剤群で72.6%、イブルチニブ群で54.6%であった。

del(17p)又は TP53 変異を有する患者における PFS [治験責任医師判定]¹⁰⁾



10) Brown JR, et al. N Engl J Med. 2023;388(4):319-32. Adapted with permission from N Engl J Med. Brown JR, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 388(4):319-32. Copyright ©2023 Massachusetts Medical Society.

※厚生労働省へ相談の上、医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン3.販売情報提供活動の原則(1)③を遵守し、該当論文を引用として科学的及び客観的な根拠に基づく本試験の情報提供を行っております。

結果
<安全性>
(MedDRA
Version
24.0、NCI-
CTCAE
v4.03)

- ・本剤群の副作用は324例中243例(75.0%)に認められ、主な事象は好中球減少症60例(18.5%)、高血圧38例(11.7%)等であった。イブルチニブ群の副作用は324例中267例(82.4%)に認められ、主な事象は好中球減少症50例(15.4%)、下痢46例(14.2%)等であった。
- ・グレード3以上の副作用は、本剤群で117例(36.1%)に認められ、主な事象は好中球減少症45例(13.9%)、高血圧21例(6.5%)等であり、イブルチニブ群では138例(42.6%)に認められ、主な事象は好中球減少症38例(11.7%)、肺炎19例(5.9%)、高血圧17例(5.2%)等であった。
- ・死亡に至った副作用は本剤群で5例(COVID-19肺炎2例、肺炎、細菌性肺炎、敗血症、大腸炎、大動脈瘤破裂各1例)、イブルチニブ群で7例(COVID-19肺炎、肺炎各2例、インフルエンザ、うっ血性心筋症、脳梗塞各1例)に認められた。
- ・重篤な副作用は本剤群で37例(肺炎4例、尿路感染、貧血各3例、COVID-19肺炎、COVID-19、出血性関節症、血小板数減少、敗血症各2例等)、イブルチニブ群で57例(肺炎17例、心房細動6例、COVID-19肺炎3例、尿路感染、虫垂炎、血尿、インフルエンザ、皮膚有棘細胞癌、上気道感染、心室細動各2例等)に認められた。
- ・投与中止に至った副作用は、本剤群で14例(COVID-19肺炎2例等)、イブルチニブ群で30例(心房細動5例、肺炎3例、心不全、下痢各2例等)に認められた。
- ・特に注目すべき有害事象のうち多く認められたのは感染症[本剤群231例(71.3%)及びイブルチニブ群237例(73.1%)]、出血[本剤群137例(42.3%)及びイブルチニブ群134例(41.4%)]、好中球減少症[本剤群95例(29.3%)及びイブルチニブ群79例(24.4%)]等であった。

主な副作用(いずれかの群で発現割合5%以上)

	本剤群 (N=324)		イブルチニブ群 (N=324)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
全副作用	243 (75.0)	117 (36.1)	267 (82.4)	138 (42.6)
好中球減少症	60 (18.5)	45 (13.9)	50 (15.4)	38 (11.7)
高血圧	38 (11.7)	21 (6.5)	29 (9.0)	17 (5.2)

貧血	29 (9.0)	1 (0.3)	29 (9.0)	3 (0.9)
挫傷	29 (9.0)	0 (0.0)	25 (7.7)	0 (0.0)
下痢	26 (8.0)	4 (1.2)	46 (14.2)	2 (0.6)
上気道感染	24 (7.4)	1 (0.3)	13 (4.0)	1 (0.3)
好中球数減少	23 (7.1)	14 (4.3)	19 (5.9)	13 (4.0)
点状出血	22 (6.8)	0 (0.0)	13 (4.0)	0 (0.0)
血小板減少症	17 (5.2)	6 (1.9)	20 (6.2)	8 (2.5)
肺炎	16 (4.9)	6 (1.9)	23 (7.1)	19 (5.9)
発疹	16 (4.9)	3 (0.9)	24 (7.4)	0 (0.0)
悪心	13 (4.0)	0 (0.0)	17 (5.2)	0 (0.0)
心房細動	8 (2.5)	3 (0.9)	32 (9.9)	10 (3.1)
関節痛	8 (2.5)	0 (0.0)	22 (6.8)	1 (0.3)
筋痙縮	4 (1.2)	1 (0.3)	26 (8.0)	0 (0.0)

n (%)

データカットオフ日：2022年8月8日

特に注目すべき有害事象

	本剤群 (N = 324)		イブルチニブ群 (N = 324)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	50 (15.4)	7 (2.2)	53 (16.4)	8 (2.5)
心房細動及び心房粗動	17 (5.2)	8 (2.5)	43 (13.3)	13 (4.0)
出血	137 (42.3)	11 (3.4)	134 (41.4)	12 (3.7)
大出血	12 (3.7)	11 (3.4)	14 (4.3)	12 (3.7)
高血圧	76 (23.5)	49 (15.1)	74 (22.8)	44 (13.6)
感染症	231 (71.3)	86 (26.5)	237 (73.1)	91 (28.1)
日和見感染症	7 (2.2)	5 (1.5)	10 (3.1)	5 (1.5)
好中球減少症	95 (29.3)	68 (21.0)	79 (24.4)	59 (18.2)
発熱性好中球減少症	4 (1.2)	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)
二次原発悪性腫瘍	40 (12.3)	22 (6.8)	43 (13.3)	17 (5.2)
皮膚癌	21 (6.5)	7 (2.2)	28 (8.6)	4 (1.2)
血小板減少症	42 (13.0)	11 (3.4)	50 (15.4)	17 (5.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)

データカットオフ日：2022年8月8日

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

海外第3相試験 (BGB-3111-302 試験、ASPEN 試験) ¹¹⁾

データカットオフ日：2019年8月31日 (主要解析)、2022年6月21日 (主要解析以外)

目的	WM患者を対象として、本剤とイブルチニブの有効性及び安全性を比較する
試験デザイン	海外、無作為化、非盲検、多施設共同第3相臨床試験
対象	<p> a) 層別因子：CXCR4変異状態 (あり vs. なし vs. 欠測)、過去に受けた療法ライン数 (0 vs. 1~3 vs. >3) b) MYD88変異のない患者ではイブルチニブに対し反応不良が報告¹²⁾されていることから、本剤の有効性を評価するための単一群とした。 </p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・R/R WMの臨床的及び組織学的診断があるか、又はTNで医師に「標準の化学免疫療法レジメンが適さない」と判断されている患者 ・IWWM-7のコンセンサス基準に従い、治療が必要とされる基準のうち少なくとも1基準に該当する患者 ・測定可能病変 (血清中IgM値が0.5g/dL超と定義) を有する患者 ・TN患者の場合、併存疾患及びリスク因子に基づき、医師に「標準の化学免疫療法レジメンが適さない」と判断されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去にBTK阻害薬を投与された患者 ・治験薬の初回投与から4週間以内に大手術を受けた患者 ・活動性の臨床的に重大な心疾患を有している患者 ・HIV感染、活動性B型肝炎、及び活動性C型肝炎のいずれかに罹患している患者 ・原発性マクログロブリン血症による既知の中樞神経系 (CNS) 病変がある患者
試験方法	<p>本剤群：本剤160mg (80mgカプセル2個) を8時間以上の間隔で1日2回経口投与 イブルチニブ群：イブルチニブ420mg (140mgカプセル3個又は他の使用できる剤形) を1日1回経口投与</p> <p>本剤又はイブルチニブはサイクル1の投与1日目から、疾患進行、許容できない毒性又は死亡、同意撤回、追跡不能、又は治験依頼者による試験の終了まで処方どおりに継続された。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：コホート1におけるVGPR/CR率 [IRC判定] 【検証的な解析項目】</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1におけるVGPR/CR率 [治験責任医師判定] ・コホート1におけるMRR [IRC判定] (CR、VGPR又はPR) ・コホート1におけるPFS [IRC判定、治験責任医師判定] など <p>探索的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1におけるCXCR4変異状態別のMRR ・コホート1におけるCXCR4変異状態別のTTR ・コホート2における有効性評価 (VGPR/CR率、MRR、PFS) など <p>安全性：有害事象、特に注目すべき有害事象 (出血、大出血、心房細動及び/又は心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症、貧血) など</p>
解析計画	ITT解析対象集団は、コホート1で無作為化され投与群に割り付けたすべての患者で、すべての有効性の解析に使用した。ITT解析対象集団のサブセットで、R/R解析対象集団は、無作為化割付システムに基づいて、1治療ライン以上を受けている患者で、有効

	<p>性解析の主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団は、本剤又はイブルチニブを少なくとも1回投与したすべての患者で、コホート1と2のすべての安全性解析に使用した。コホート2の有効性解析対象集団は、MYD88変異なしであることが中央検査機関で確認され、本剤を少なくとも1回投与したすべての患者が含まれた。</p> <p>奏効率及びPFSについて、コホート1は投与群別及び前治療別（R/R集団、TN集団）、コホート2は前治療別に要約した。</p> <p>主要評価項目であるVGPR/CR率は、階層的検定を使用して多重性を調整し、最初にR/R解析対象集団で優越性を検証し、その後ITT解析対象集団でも優越性を検証した。CXCR4変異状態（あり vs. なし又は欠測）、過去に受けた療法ライン数（0 vs. 1~3 vs. >3）、年齢（65歳以下 vs. 65歳超）を層別因子とした層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法の両側p値は、一次推論として0.05と比較した。両側p値が0.05未満で、治療効果を定量化するために作成されたマンテル・ヘンツェルの共通リスク差が正の場合に主要目的が達成されたとした。</p> <p>12、18、24ヵ月などの特定の時点におけるPFS率の分布を、 Kaplan-Meier法で推定した。特定の時点におけるPFS率の95%CIをGreenwoodの公式で推定した。PFS率のフォローアップ期間は、逆Kaplan-Meier法で推定した。</p> <p>特に注目すべき有害事象（出血、大出血、心房細動及び/又は心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症、貧血）について、カテゴリーと基本語別に要約した。</p>																																																																																																																				
<p>評価基準 (P.54 参照)</p>	<p>疾患奏効は、IWWM-6に従って評価した。 MRRはPR以上（CR+VGPR+PR）、ORRはMR以上（CR+VGPR+PR+MR）と定義した。</p>																																																																																																																				
<p>患者背景</p>	<p><人口統計学的特性及び疾患特性></p> <table border="1" data-bbox="411 1003 1449 2080"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">コホート1 (MYD88変異あり)</th> <th>コホート2 (MYD88変異なし)</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (N=102)</th> <th>イブルチニブ群 (N=99)</th> <th>本剤群 (N=28)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別、n (%)</td> <td>男性</td> <td>69 (67.6)</td> <td>65 (65.7)</td> <td>14 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>33 (32.4)</td> <td>34 (34.3)</td> <td>14 (50.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">人種、n (%)</td> <td>アジア人</td> <td>4 (3.9)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>88 (86.3)</td> <td>94 (94.9)</td> <td>27 (96.4)</td> </tr> <tr> <td>報告なし/不明</td> <td>10 (9.8)</td> <td>5 (5.1)</td> <td>1 (3.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">年齢 (歳)、中央値 (範囲)</td> <td>70.0 (45-87)</td> <td>70.0 (38-90)</td> <td>72.0 (39-87)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢区分、 n (%)</td> <td>65歳以下</td> <td>41 (40.2)</td> <td>29 (29.3)</td> <td>9 (32.1)</td> </tr> <tr> <td>65歳超</td> <td>61 (59.8)</td> <td>70 (70.7)</td> <td>19 (67.9)</td> </tr> <tr> <td>75歳以下</td> <td>68 (66.7)</td> <td>77 (77.8)</td> <td>16 (57.1)</td> </tr> <tr> <td>75歳超</td> <td>34 (33.3)</td> <td>22 (22.2)</td> <td>12 (42.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ECOG PS、 n (%)</td> <td>0</td> <td>46 (45.1)</td> <td>42 (42.4)</td> <td>9 (32.1)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>50 (49.0)</td> <td>50 (50.5)</td> <td>15 (53.6)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>6 (5.9)</td> <td>7 (7.1)</td> <td>4 (14.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">最初の診断から治験薬の初回投与までの期間 (年)^{a)}、中央値 (範囲)</td> <td>4.25 (0.1-23.2)</td> <td>4.94 (0.1-24.9)</td> <td>3.65 (0.1-20.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">前治療数、 n (%)</td> <td>0</td> <td>19 (18.6)</td> <td>18 (18.2)</td> <td>5 (17.9)</td> </tr> <tr> <td>1~3</td> <td>76 (74.5)</td> <td>74 (74.7)</td> <td>20 (71.4)</td> </tr> <tr> <td>>3</td> <td>7 (6.9)</td> <td>7 (7.1)</td> <td>3 (10.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">最後の進行から治験薬の初回投与までの期間 (月)、中央値 (範囲)</td> <td>N = 52 2.92 (0.8-18.1)</td> <td>N = 61 2.23 (0.3-65.3)</td> <td>N = 16 1.92 (0.0-10.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ベースライン時のIgM (g/L, Central Lab)、中央値 (範囲)</td> <td>N = 102 31.75 (5.8-86.9)</td> <td>N = 98 34.15 (2.4-108.0)</td> <td>N = 27 28.50 (5.6-73.4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ベースライン時の IgM 区分 (Central Lab)、n (%)</td> <td>≥40 g/L</td> <td>36 (35.3)</td> <td>38 (38.4)</td> <td>8 (28.6)</td> </tr> <tr> <td><40 g/L</td> <td>66 (64.7)</td> <td>60 (60.6)</td> <td>19 (67.9)</td> </tr> <tr> <td>欠測</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>1 (3.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">遺伝子変異型 (サンガー法) (Central Lab)、n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT}</td> <td>91 (89.2)</td> <td>90 (90.9)</td> <td>23 (82.1)^{b)}</td> </tr> </tbody> </table>			コホート1 (MYD88変異あり)		コホート2 (MYD88変異なし)	本剤群 (N=102)	イブルチニブ群 (N=99)	本剤群 (N=28)	性別、n (%)	男性	69 (67.6)	65 (65.7)	14 (50.0)	女性	33 (32.4)	34 (34.3)	14 (50.0)	人種、n (%)	アジア人	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	白人	88 (86.3)	94 (94.9)	27 (96.4)	報告なし/不明	10 (9.8)	5 (5.1)	1 (3.6)	年齢 (歳)、中央値 (範囲)		70.0 (45-87)	70.0 (38-90)	72.0 (39-87)	年齢区分、 n (%)	65歳以下	41 (40.2)	29 (29.3)	9 (32.1)	65歳超	61 (59.8)	70 (70.7)	19 (67.9)	75歳以下	68 (66.7)	77 (77.8)	16 (57.1)	75歳超	34 (33.3)	22 (22.2)	12 (42.9)	ECOG PS、 n (%)	0	46 (45.1)	42 (42.4)	9 (32.1)	1	50 (49.0)	50 (50.5)	15 (53.6)	2	6 (5.9)	7 (7.1)	4 (14.3)	最初の診断から治験薬の初回投与までの期間 (年) ^{a)} 、中央値 (範囲)		4.25 (0.1-23.2)	4.94 (0.1-24.9)	3.65 (0.1-20.3)	前治療数、 n (%)	0	19 (18.6)	18 (18.2)	5 (17.9)	1~3	76 (74.5)	74 (74.7)	20 (71.4)	>3	7 (6.9)	7 (7.1)	3 (10.7)	最後の進行から治験薬の初回投与までの期間 (月)、中央値 (範囲)		N = 52 2.92 (0.8-18.1)	N = 61 2.23 (0.3-65.3)	N = 16 1.92 (0.0-10.4)	ベースライン時のIgM (g/L, Central Lab)、中央値 (範囲)		N = 102 31.75 (5.8-86.9)	N = 98 34.15 (2.4-108.0)	N = 27 28.50 (5.6-73.4)	ベースライン時の IgM 区分 (Central Lab)、n (%)	≥40 g/L	36 (35.3)	38 (38.4)	8 (28.6)	<40 g/L	66 (64.7)	60 (60.6)	19 (67.9)	欠測	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (3.6)	遺伝子変異型 (サンガー法) (Central Lab)、n (%)					MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WT}		91 (89.2)	90 (90.9)	23 (82.1) ^{b)}
				コホート1 (MYD88変異あり)		コホート2 (MYD88変異なし)																																																																																																															
		本剤群 (N=102)	イブルチニブ群 (N=99)	本剤群 (N=28)																																																																																																																	
性別、n (%)	男性	69 (67.6)	65 (65.7)	14 (50.0)																																																																																																																	
	女性	33 (32.4)	34 (34.3)	14 (50.0)																																																																																																																	
人種、n (%)	アジア人	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																																																																	
	白人	88 (86.3)	94 (94.9)	27 (96.4)																																																																																																																	
	報告なし/不明	10 (9.8)	5 (5.1)	1 (3.6)																																																																																																																	
年齢 (歳)、中央値 (範囲)		70.0 (45-87)	70.0 (38-90)	72.0 (39-87)																																																																																																																	
年齢区分、 n (%)	65歳以下	41 (40.2)	29 (29.3)	9 (32.1)																																																																																																																	
	65歳超	61 (59.8)	70 (70.7)	19 (67.9)																																																																																																																	
	75歳以下	68 (66.7)	77 (77.8)	16 (57.1)																																																																																																																	
	75歳超	34 (33.3)	22 (22.2)	12 (42.9)																																																																																																																	
ECOG PS、 n (%)	0	46 (45.1)	42 (42.4)	9 (32.1)																																																																																																																	
	1	50 (49.0)	50 (50.5)	15 (53.6)																																																																																																																	
	2	6 (5.9)	7 (7.1)	4 (14.3)																																																																																																																	
最初の診断から治験薬の初回投与までの期間 (年) ^{a)} 、中央値 (範囲)		4.25 (0.1-23.2)	4.94 (0.1-24.9)	3.65 (0.1-20.3)																																																																																																																	
前治療数、 n (%)	0	19 (18.6)	18 (18.2)	5 (17.9)																																																																																																																	
	1~3	76 (74.5)	74 (74.7)	20 (71.4)																																																																																																																	
	>3	7 (6.9)	7 (7.1)	3 (10.7)																																																																																																																	
最後の進行から治験薬の初回投与までの期間 (月)、中央値 (範囲)		N = 52 2.92 (0.8-18.1)	N = 61 2.23 (0.3-65.3)	N = 16 1.92 (0.0-10.4)																																																																																																																	
ベースライン時のIgM (g/L, Central Lab)、中央値 (範囲)		N = 102 31.75 (5.8-86.9)	N = 98 34.15 (2.4-108.0)	N = 27 28.50 (5.6-73.4)																																																																																																																	
ベースライン時の IgM 区分 (Central Lab)、n (%)	≥40 g/L	36 (35.3)	38 (38.4)	8 (28.6)																																																																																																																	
	<40 g/L	66 (64.7)	60 (60.6)	19 (67.9)																																																																																																																	
	欠測	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (3.6)																																																																																																																	
遺伝子変異型 (サンガー法) (Central Lab)、n (%)																																																																																																																					
MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WT}		91 (89.2)	90 (90.9)	23 (82.1) ^{b)}																																																																																																																	

<i>MYD88</i> ^{L265P} / <i>CXCR4</i> ^{WHIM}		11 (10.8)	8 (8.1)	1 (3.6) ^{b)}
<i>MYD88</i> ^{L265P} / <i>CXCR4</i> ^{UNK}		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1) ^{b)}
<i>MYD88</i> ^{UNK} / <i>CXCR4</i> ^{UNK}		0 (0.0)	1 (1.0)	2 (7.1)
CXCR4/NGS、 n (%)	<i>CXCR4</i> ^{WHIM}	33 (32.4)	20 (20.2)	1 (3.6)
	FS	19 (18.6)	7 (7.1)	1 (3.6)
	NS	14 (13.7)	13 (13.1)	0 (0.0)
	<i>CXCR4</i> ^{WT}	65 (63.7)	72 (72.7)	19 (67.9)
	不明	4 (3.9)	7 (7.1)	8 (28.6)
髄外疾患 (治験責任医師判定) ^{c)} 、 n (%)	あり	63 (61.8)	66 (66.7)	16 (57.1)
	リンパ節腫脹	61 (59.8)	62 (62.6)	15 (53.6)
	脾腫	16 (15.7)	16 (16.2)	4 (14.3)
	その他	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
	なし	39 (38.2)	33 (33.3)	12 (42.9)
骨髄病変 (%)、 中央値 (範囲)		N = 96 60.00 (0.0-90.0)	N = 89 60.00 (0.0-90.0)	N = 26 22.50 (0.0-90.0)
WM IPSS/SPEP (Derived) ^{d)} 、 n (%)	低リスク	17 (16.7)	13 (13.1)	5 (17.9)
	中間リスク	38 (37.3)	42 (42.4)	11 (39.3)
	高リスク	47 (46.1)	44 (44.4)	12 (42.9)
ベースライン時のヘモグロビン値 (g/L)、中央値 (範囲)		102.50 (53.0-152.0)	109.00 (72.0-159.0)	108.00 (65.0-140.0)
ベースライン時の血小板数 ($\times 10^9/L$)、中央値 (範囲)		236.85 (34.0-564.0)	236.00 (43.0-542.0)	191.50 (64.0-470.0)
ベースライン時の絶対好中球数、 ($\times 10^9/L$)、中央値 (範囲)		N = 101 3.10 (0.6-8.5)	N = 99 3.10 (0.4-7.6)	N = 28 3.11 (1.4-7.4)
血球減少症 ^{e)} 、 n (%)	あり	71 (69.6)	57 (57.6)	16 (57.1)
	なし	31 (30.4)	42 (42.4)	12 (42.9)
クリオグロブリン血症 (Central Lab)、n (%)	陽性	5 (4.9)	7 (7.1)	3 (10.7)
	陰性	91 (89.2)	83 (83.8)	25 (89.3)
	測定不可	6 (5.9)	9 (9.1)	0 (0.0)
放射線治療歴、 n (%)	あり	3 (2.9)	7 (7.1)	0 (0.0)
	なし	99 (97.1)	92 (92.9)	28 (100.0)
移植歴、n (%)	あり	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (3.6)
	なし	99 (97.1)	98 (99.0)	27 (96.4)

データカットオフ日：2022年6月21日
ベースライン値は、治験薬の初回投与前の欠損していない最後の値である
a) 投与されなかった場合は無作為化までの時間を示す
b) *MYD88*^{WT}
c) CT スキャン
d) 予後スコアリングシステム
e) 血球減少症は、ヘモグロビン $\leq 110g/L$ 、血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 、又は絶対好中球数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ として定義
UNK : unknown (不明)、NGS : Next generation sequencing (次世代シーケンシング)、WHIM : Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, and Myelokathexis syndrome (疣贅、低ガンマグロブリン血症、免疫不全、及び骨髄中好中球貯留症候群)、WT : wild-type (野生型)、FS : Frameshift、NS : Nonsense

＜全身抗腫瘍治療歴＞				
	コホート 1 (MYD88 変異あり)		コホート 2 (MYD88 変異なし)	
	本剤群 (N = 102)	イブルチニブ群 (N = 99)	本剤群 (N = 28)	
全身抗腫瘍治療歴、n (%)	83 (81.4)	81 (81.8)	23 (82.1)	
リツキシマブ	75 (73.5)	74 (74.7)	22 (78.6)	
アルキル化剤	74 (72.5)	66 (66.7)	22 (78.6)	
コルチコステロイド	61 (59.8)	50 (50.5)	17 (60.7)	
ビンカアルカロイド	24 (23.5)	18 (18.2)	4 (14.3)	
ヌクレオシドアナログ	21 (20.6)	18 (18.2)	3 (10.7)	
プロテアソーム阻害薬	10 (9.8)	10 (10.1)	5 (17.9)	
アントラサイクリン系	9 (8.8)	9 (9.1)	2 (7.1)	
キナーゼ阻害薬	2 (2.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	
幹細胞移植	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (3.6)	
その他	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
トポイソメラーゼ阻害薬	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (3.6)	
免疫調節薬	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
リツキシマブ併用	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
全身療法の前治療数、n (%)	1	47 (46.1)	46 (46.5)	14 (50.0)
	2	15 (14.7)	15 (15.2)	4 (14.3)
	3	14 (13.7)	13 (13.1)	2 (7.1)
	4	4 (3.9)	2 (2.0)	1 (3.6)
	5	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (7.1)
	6以上	3 (2.9)	2 (2.0)	0 (0.0)
最後の治療に対する奏効、n (%)	CR	8 (7.8)	3 (3.0)	1 (3.6)
	VGPR	4 (3.9)	5 (5.1)	3 (10.7)
	PR	31 (30.4)	39 (39.4)	7 (25.0)
	MR	6 (5.9)	6 (6.1)	1 (3.6)
	SD	16 (15.7)	11 (11.1)	5 (17.9)
	PD	4 (3.9)	6 (6.1)	2 (7.1)
	不明	14 (13.7)	11 (11.1)	4 (14.3)
最後の治療終了から最初の投与までの期間 (月)、中央値 (範囲)		N = 76 14.24 (0.9-130.9)	N = 77 30.55 (1.1-167.9)	N = 21 11.96 (0.9-132.7)

データカットオフ日：2022年6月21日

＜曝露状況＞

コホート 1

- 投与期間の中央値は本剤群 46.75 ヶ月及びイブルチニブ群 44.65 ヶ月であり、相対用量強度の中央値は、本剤群 98.16%及びイブルチニブ群 97.08%であった。

コホート 2

- 投与期間の中央値は 30.03 ヶ月、相対用量強度の中央値は 96.52%であった。

結果
＜有効性＞

■ コホート 1 における VGPR/CR 率 [IRC 判定] (主要評価項目) 【検証的な解析結果】

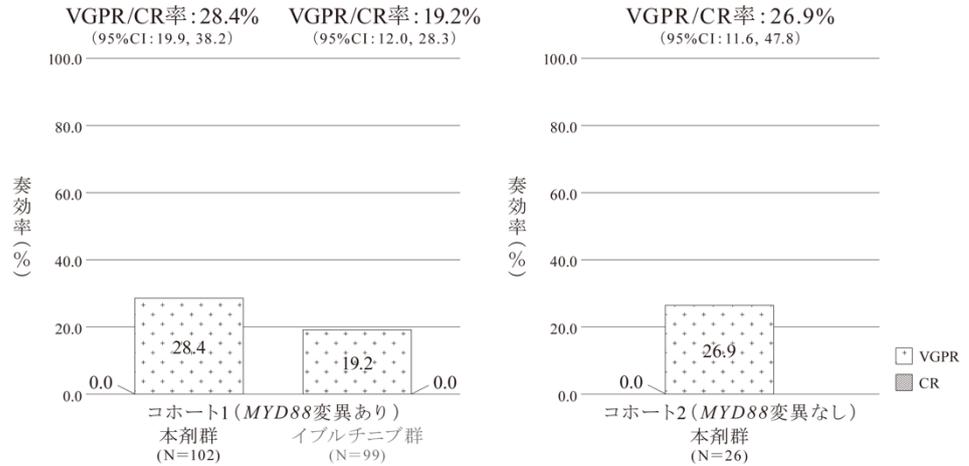
主要解析 (データカットオフ日：2019年8月31日) で、コホート 1 (MYD88 変異あり) の R/R 解析対象集団における VGPR/CR 率は本剤群 28.9% (95%CI : 19.5, 39.9%)、イブルチニブ群 19.8% (95%CI : 11.7, 30.1%) であり、2 群間のリスク差 (本剤群-イブルチニブ群) は 10.7% (95%CI : -2.5, 23.9%、両側 p=0.1160、層別化コ克蘭・マンテル・ヘンツェル法*) であった。以上で検定の手順を終了した。

ITT 解析対象集団の VGPR/CR 率は、本剤群で 28.4% (95%CI : 19.9, 38.2%)、イブルチニブ群で 19.2% (95%CI : 12.0, 28.3%) であり、2 群間のリスク差 (本剤群-イブルチニブ群) は 10.2% (95%CI : -1.5, 22.0%、両側 p=0.0921、層別化コ克蘭・マンテル・ヘンツェル法*、名目上の p 値) であった。

VGPR/CR 率 [IRC 判定]

リスク差: 10.2% (95% CI -1.5, 22.0)

両側p=0.0921 (層別化コクラン・マンテル・ヘンツェル法*, 名目上のp値)



*層別因子: CXCR4 変異状態 (あり vs. なし又は欠測)、過去に受けた療法ライン数 (R/R: 1~3 vs. >3、ITT: 0 vs. 1~3 vs. >3)、年齢 (65歳以下 vs. 65歳超)

■ コホート1におけるMRR [IRC判定] (副次評価項目)

データカットオフ日 (2019年8月31日) 時点で、コホート1 (MYD88変異あり) におけるIRC判定によるMRRは本剤群77.5%、イブルチニブ群77.8%であった。

コホート1における最良総合効果 [IRC判定] (サブグループ解析)

	本剤群			イブルチニブ群		
	全体 (N=102)	R/R 集団 (N=83)	TN 集団 (N=19)	全体 (N=99)	R/R 集団 (N=81)	TN 集団 (N=18)
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	29 (28.4)	24 (28.9)	5 (26.3)	19 (19.2)	16 (19.8)	3 (16.7)
PR	50 (49.0)	41 (49.4)	9 (47.4)	58 (58.6)	49 (60.5)	9 (50.0)
MR	17 (16.7)	13 (15.7)	4 (21.1)	15 (15.2)	11 (13.6)	4 (22.2)
SD	3 (2.9)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.5)	1 (5.6)
PD	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (5.3)	2 (2.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
測定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (5.6)
測定前に中止	1 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR/CR 率	28.4 (19.9, 38.2)	28.9 (19.5, 39.9)	26.3 (9.1, 51.2)	19.2 (12.0, 28.3)	19.8 (11.7, 30.1)	16.7 (3.6, 41.4)
MRR	77.5 (68.1, 85.1)	78.3 (67.9, 86.6)	73.7 (48.8, 90.9)	77.8 (68.3, 85.5)	80.2 (69.9, 88.3)	66.7 (41.0, 86.7)
ORR	94.1 (87.6, 97.8)	94.0 (86.5, 98.0)	94.7 (74.0, 99.9)	92.9 (86.0, 97.1)	93.8 (86.2, 98.0)	88.9 (65.3, 98.6)

n (%) 又は% (95%CI)

■ コホート2におけるVGPR/CR率 [IRC判定] (探索的評価項目)

データカットオフ日 (2019年8月31日) 時点で、コホート2 (MYD88変異なし) におけるIRC判定によるVGPR/CR率は26.9% (26例中7例、95%CI: 11.6, 47.8%) であった。

コホート 2 における最良総合効果 [IRC 判定] (サブグループ解析)

	本剤群		
	全体 (N = 26)	R/R 集団 (N = 21)	TN 集団 (N = 5)
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0
VGPR	7 (26.9)	6 (28.6)	1
PR	6 (23.1)	5 (23.8)	1
MR	8 (30.8)	6 (28.6)	2
SD	4 (15.4)	3 (14.3)	1
PD	1 (3.8)	1 (4.8)	0
測定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0
測定前に中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0
VGPR/CR 率	26.9 (11.6, 47.8)	28.6 (11.3, 52.2)	-
MRR	50.0 (29.9, 70.1)	52.4 (29.8, 74.3)	-
ORR	80.8 (60.6, 93.4)	81.0 (58.1, 94.6)	-

n (%) 又は% (95%CI)

■ コホート 1 における *CXCR4* 変異状態別 MRR [治験責任医師判定]
(探索的評価項目)

治験責任医師判定による MRR は、*CXCR4* 変異あり患者において、本剤群 78.8%及びイブルチニブ群 65.0%であり、*CXCR4* 変異なし患者において、本剤群 83.1%及びイブルチニブ群 86.1%であった。

コホート 1 における *CXCR4* 変異状態別奏効率 (サブグループ解析)

	<i>CXCR4</i> 変異あり ^{a)}		<i>CXCR4</i> 変異なし ^{a)}	
	本剤群 (N = 33)	イブルチニブ群 (N = 20)	本剤群 (N = 65)	イブルチニブ群 (N = 72)
VGPR/CR 率 ^{b)}	21.2 (9.0, 38.9)	10.0 (1.2, 31.7)	47.7 (35.1, 60.5)	30.6 (20.2, 42.5)
MRR ^{b)} (探索的評価項目)	78.8 (61.1, 91.0)	65.0 (40.8, 84.6)	83.1 (71.7, 91.2)	86.1 (75.9, 93.1)
ORR ^{b)}	90.9 (75.7, 98.1)	95.0 (75.1, 99.9)	96.9 (89.3, 99.6)	94.4 (86.4, 98.5)

% (95%CI)

データカットオフ日：2022年6月21日

a) NGS

b) パーセンテージは、対応する *CXCR4* 遺伝子型を持つ患者の数に基づく

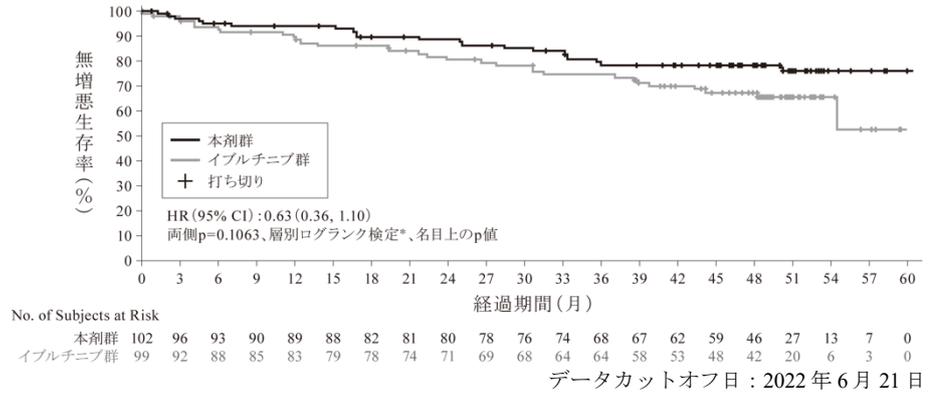
■ コホート 1 における PFS [IRC 判定] (副次評価項目)

データカットオフ日 (2019年8月31日) 時点でのフォローアップ期間の中央値は本剤群で18.0ヵ月、イブルチニブ群で18.5ヵ月であり、IRC判定によるPFSの中央値はいずれの群も未到達であった。本剤群及びイブルチニブ群における24ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ79.4%及び81.5%であった。

■ コホート 1 における PFS [治験責任医師判定] (副次評価項目)

フォローアップ期間 (中央値) は本剤群で 48.9 カ月、イブルチニブ群で 49.3 カ月であり、PFS (中央値) はいずれの群も未到達であった。イブルチニブ群に対する本剤群の PFS に関する層別化 HR は 0.63 (95%CI : 0.36, 1.10、両側 p=0.1063、層別ログランク検定*、名目上の p 値) であった。本剤群及びイブルチニブ群における 48 カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 78.3%及び 67.3%であった。

コホート 1 における PFS [治験責任医師判定]

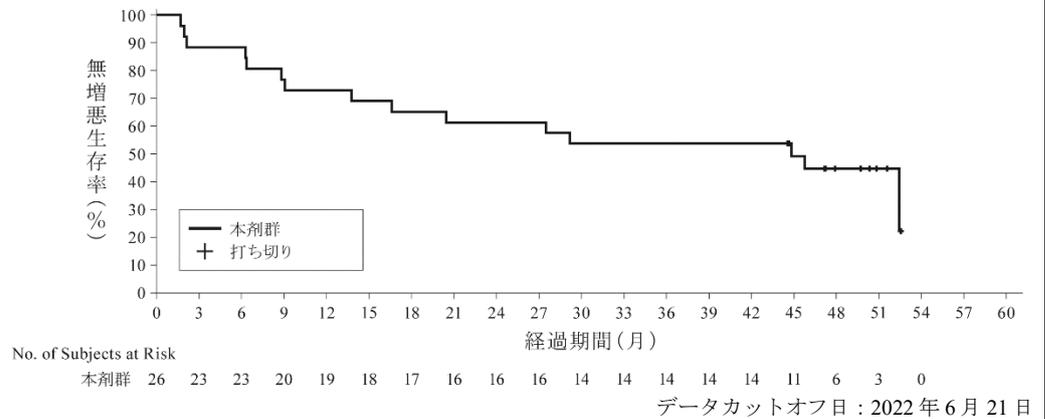


*層別因子：CXCR4 変異状態 (あり vs. なし又は欠測)、過去に受けた療法ライン数 (0 vs. 1~3 vs.>3)、年齢 (65 歳以下 vs. 65 歳超)

■ コホート 2 における PFS [治験責任医師判定] (探索的評価項目)

PFS (中央値) は 44.8 カ月であった。48 カ月時点での無増悪生存率は 44.9%であった。

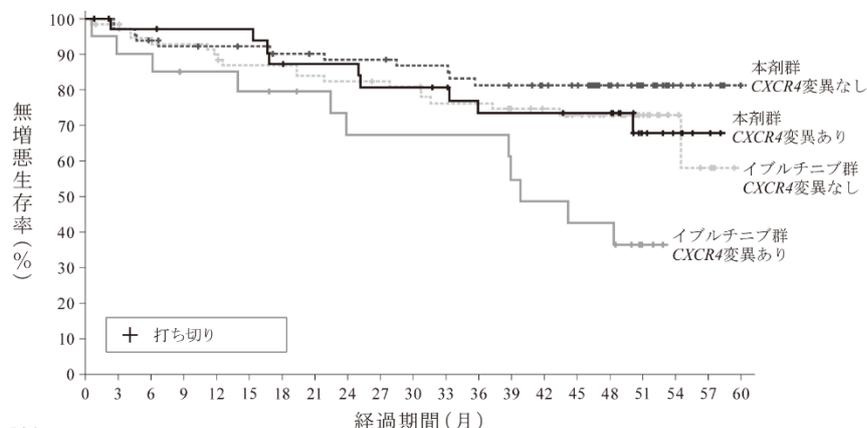
コホート 2 における PFS [治験責任医師判定]



■ コホート 1 における CXCR4 変異状態別 PFS [治験責任医師判定]
(サブグループ解析)

PFS (中央値) は、CXCR4 変異を有するイブルチニブ群で 39.8 カ月、その他は未到達であった。

コホート 1 における CXCR4 変異状態別 PFS [治験責任医師判定] (サブグループ解析)



No. of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
本剤群 CXCR4変異あり		33	31	31	30	30	30	26	26	24	24	23	20	20	19	19	9	6	2	0		
イブルチニブ群 CXCR4変異あり		20	18	18	16	16	15	14	13	11	11	11	11	9	8	7	7	2	0			
本剤群 CXCR4変異なし		65	61	58	56	55	54	52	51	50	48	48	45	44	39	37	27	18	7	5	0	
イブルチニブ群 CXCR4変異なし		72	68	64	63	61	58	58	56	55	54	53	49	49	45	42	38	33	18	6	3	0

データカットオフ日: 2022年6月21日

結果
<安全性>
(MedDRA
Version
24.0, NCI-
CTCAE
v4.03)

- ・コホート 1 (MYD88 変異あり) 本剤群の副作用は、101 例中 83 例 (82.2%) に認められ、主な事象は好中球減少症 23 例 (22.8%)、挫傷 14 例 (13.9%)、疲労 12 例 (11.9%)、下痢、血小板減少症各 11 例 (10.9%) 等であった。コホート 1 イブルチニブ群の副作用は 98 例中 88 例 (89.8%) に認められ、主な事象は下痢 27 例 (27.6%)、挫傷 24 例 (24.5%)、心房細動 19 例 (19.4%)、高血圧 17 例 (17.3%)、上気道感染、鼻出血各 16 例 (16.3%)、筋痙縮 15 例 (15.3%)、好中球減少症 14 例 (14.3%)、血小板減少症、発疹各 12 例 (12.2%)、疲労 11 例 (11.2%)、肺炎、血尿各 10 例 (10.2%) 等であった。コホート 2 (MYD88 変異なし) 本剤群の副作用は 28 例中 23 例 (82.1%) に認められ、主な事象は下痢 5 例 (17.9%)、挫傷 4 例 (14.3%)、消化不良、好中球減少症、帯状疱疹、発熱各 3 例 (10.7%) 等であった。
- ・グレード 3 以上の副作用は、コホート 1 本剤群で 41 例 (40.6%) に認められ、主な事象は好中球減少症 15 例 (14.9%) 等であり、コホート 1 イブルチニブ群で 49 例 (50.0%) に認められ、主な事象は高血圧 14 例 (14.3%) 等であった。コホート 2 本剤群で 14 例 (50.0%) に認められ、主な事象は好中球減少症 3 例 (10.7%) 等であった。
- ・死亡に至った副作用は、コホート 1 本剤群で 3 例 (遠隔転移を伴う悪性黒色腫、心拡大及び硬膜下血腫各 1 例)、コホート 1 イブルチニブ群で 1 例 (肺炎) であり、コホート 2 本剤群 1 例 (リンパ腫形質転換) に認められた。
- ・重篤な副作用は、コホート 1 本剤群 21 例 (発熱性好中球減少症、好中球減少症、心房細動、インフルエンザ各 2 例等)、コホート 1 イブルチニブ群 28 例 (肺炎 6 例、心房細動 4 例、心房粗動、蜂窩織炎、血尿各 2 例等) であり、コホート 2 本剤群 9 例 (肺炎 2 例等) に認められた。
- ・投与中止に至った副作用は、コホート 1 本剤群 5 例 (遠隔転移を伴う悪性黒色腫、骨髄異形成症候群、好中球減少症、心拡大、薬物性肝障害各 1 例)、コホート 1 イブルチニブ群 13 例 (心房細動、肺炎各 2 例、貧血、溶血性貧血、心嚢内出血、薬物性肝障害、肝炎、血尿、間質性肺疾患、肺陰影、肺臓炎各 1 例) であり、コホート 2 本剤群 3 例 (下痢、B 型肝炎、硬膜下出血各 1 例) に認められた。
- ・特に注目すべき有害事象のうち多く認められたのは、コホート 1 において、感染症 [本剤群 81 例 (80.2%) 及びイブルチニブ群 80 例 (81.6%)]、出血 [本剤群 57 例 (56.4%) 及びイブルチニブ群 61 例 (62.2%)] 等であり、コホート 2 において、本剤群で感染症 24 例 (85.7%)、出血 11 例 (39.3%) 等であった。

主な副作用（いずれかの群で発現割合 5%以上）						
	コホート 1 (MYD88 変異あり)				コホート 2 (MYD88 変異なし)	
	本剤群 (N = 101)		イブルチニブ群 (N = 98)		本剤群 (N = 28)	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
全副作用	83 (82.2)	41 (40.6)	88 (89.8)	49 (50.0)	23 (82.1)	14 (50.0)
好中球減少症	23 (22.8)	15 (14.9)	14 (14.3)	7 (7.1)	3 (10.7)	3 (10.7)
挫傷	14 (13.9)	0 (0.0)	24 (24.5)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
疲労	12 (11.9)	1 (1.0)	11 (11.2)	1 (1.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
下痢	11 (10.9)	2 (2.0)	27 (27.6)	2 (2.0)	5 (17.9)	2 (7.1)
血小板減少症	11 (10.9)	6 (5.9)	12 (12.2)	5 (5.1)	2 (7.1)	1 (3.6)
発疹	10 (9.9)	0 (0.0)	12 (12.2)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.6)
鼻出血	10 (9.9)	1 (1.0)	16 (16.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
高血圧	10 (9.9)	6 (5.9)	17 (17.3)	14 (14.3)	2 (7.1)	2 (7.1)
悪心	8 (7.9)	0 (0.0)	7 (7.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	8 (7.9)	0 (0.0)	16 (16.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
下気道感染	7 (6.9)	1 (1.0)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	7 (6.9)	0 (0.0)	9 (9.2)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	7 (6.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	7 (6.9)	5 (5.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
便秘	7 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	6 (5.9)	0 (0.0)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	6 (5.9)	0 (0.0)	15 (15.3)	1 (1.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
血尿	6 (5.9)	1 (1.0)	10 (10.2)	2 (2.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
点状出血	5 (5.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	5 (5.0)	0 (0.0)	4 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (5.0)	1 (1.0)	7 (7.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤離脱症候群	5 (5.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)
発熱	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	3 (3.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
血腫	3 (3.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
心房細動	3 (3.0)	2 (2.0)	19 (19.4)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (2.0)	0 (0.0)	10 (10.2)	4 (4.1)	2 (7.1)	1 (3.6)
動悸	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
歯肉出血	2 (2.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)

n (%)
データカットオフ日：2022年6月21日

特に注目すべき有害事象						
	コホート 1 (MYD88 変異あり)				コホート 2 (MYD88 変異なし)	
	本剤群 (N = 101)		イブルチニブ群 (N = 98)		本剤群 (N = 28)	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
出血	57 (56.4)	9 (8.9)	61 (62.2)	10 (10.2)	11 (39.3)	2 (7.1)
大出血	9 (8.9)	9 (8.9)	12 (12.2)	10 (10.2)	2 (7.1)	2 (7.1)
心房細動及び/又は 心房粗動	8 (7.9)	2 (2.0)	23 (23.5)	8 (8.2)	2 (7.1)	1 (3.6)
高血圧	16 (15.8)	10 (9.9)	25 (25.5)	20 (20.4)	3 (10.7)	3 (10.7)
二次原発悪性腫瘍	17 (16.8)	6 (5.9)	17 (17.3)	3 (3.1)	6 (21.4)	2 (7.1)
皮膚癌	12 (11.9)	2 (2.0)	12 (12.2)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症	81 (80.2)	24 (23.8)	80 (81.6)	29 (29.6)	24 (85.7)	11 (39.3)
日和見感染症	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (4.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	36 (35.6)	25 (24.8)	20 (20.4)	10 (10.2)	6 (21.4)	4 (14.3)
発熱性好中球 減少症	4 (4.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	17 (16.8)	11 (10.9)	17 (17.3)	6 (6.1)	3 (10.7)	2 (7.1)
貧血	18 (17.8)	12 (11.9)	22 (22.4)	6 (6.1)	6 (21.4)	3 (10.7)

n (%)
データカットオフ日：2022年6月21日

<参考>疾患反応基準

CLL

<International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2008>¹³⁾

グループ	パラメータ	CR	PR	PD
A	リンパ節腫脹 [†]	1.5cm を超えるものがない	50%以上縮小	50%以上増大
	肝腫	なし	50%以上縮小	50%以上増大
	脾腫	なし	50%以上縮小	50%以上増大
	末梢血中のリンパ球数	4,000/μL 未満	治療前から 50%以上の減少	治療前から 50%以上増加
	骨髄 [‡]	正形成性、リンパ球 30%未満、B リンパ球結節なし；低形成性骨髄により CRi と定義	骨髄浸潤又は B リンパ球結節の 50%減少	
B	血小板数	100,000/μL 超	100,000/μL 超又は治療前から 50%以上の増加	CLL による治療前から 50%以上の減少
	ヘモグロビン	11.0g/dL 超	11.0g/dL 超又は治療前から 50%以上の増加	CLL による治療前から 2.0g/dL を超える減少
	好中球数 [‡]	1,500/μL 超	1,500/μL 超又は治療前から 50%を超える改善	

グループ A は腫瘍量を規定し、グループ B は造血系（又は骨髄）の機能を規定した。

CR (complete remission : 完全奏効) : 全項目を満たし、疾患に関連した全身症状を有さない。

PR (partial remission : 部分奏効) : グループ A の項目の少なくとも 2 つに加えて、グループ B の項目の 1 つを満たす。

SD (stable disease : 安定) : 疾患進行がなく、かつ PR を達成できない。

PD (progressive disease : 進行) : グループ A またはグループ B の項目の少なくとも 1 つを満たす。

[†] 複数のリンパ節腫脹量の積和（臨床試験では CT スキャン、一般臨床では診察により評価）。

[‡] 一部の反応カテゴリーに関与しない。

<International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2018>¹⁴⁾

グループ	パラメータ	CR ^{**}	PR	PD	SD
A	リンパ節	1.5cm 以上のリンパ節なし	治療前に比べて 50%以上の縮小*	治療前又は奏効時に比べて 50%以上増大	大きさの変化が -49%~49%
	肝脾の大きさ**	脾の大きさが 13cm 未満 肝の大きさが正常	治療前に比べて 50%以上の縮小	治療前又は奏効時に比べて 50%以上増大	大きさの変化が -49%~49%
	全身状態	なし	有無を問わず	有無を問わず	有無を問わず
	末梢血リンパ球数	正常	治療前に比べて 50%以上の縮小	治療前に比べて 50%以上に増加	数値の変化が -49%~49%
B	血小板数	100×10 ⁹ /L 以上	100×10 ⁹ /L 以上又は治療前から 50%以上増加	CLL により治療前に比べて 50%以下に減少	数値の変化が -49%~49%
	ヘモグロビン	11.0g/dL 以上 (輸血なし、EPO 製剤の投与なし)	11.0g/dL 以上または治療前に比べて 50%以上増加	CLL により治療前に比べて 2.0g/dL 以上減少	11.0g/dL 未満または治療前に比べて 50%未満の増加、2.0g/dL 未満の減少
	骨髄	正形成、CLL 細胞の浸潤なし、B リンパ節なし	CLL 細胞浸潤又は B リンパ節あり、又は未検査	骨髄生検で CLL 細胞が 50%以上増加	骨髄浸潤に変化なし

*臨床試験または一般臨床の診察もしくは CT で測定した 6 個以下のリンパ節のサイズの積和。

**脾臓サイズが 13cm 未満の場合は正常と判断する。肝臓サイズに関する国際的に合意された基準はないため、臨床試験では触診もしくは画像により、定められた基準によって評価する。

CR (complete remission : 完全奏効) : 全項目を満たす。

PR (partial remission : 部分奏効) : 治療前に正常でなかったグループ A の 2 項目及びグループ B の 1 項目を満たす。治療前にグループ A およびグループ B ともに 1 項目が正常でなかった場合は、1 項目を満たす。

PD (progressive disease : 進行) : グループ A またはグループ B の 1 項目以上を満たす。

SD (stable disease : 安定) : 全項目を満たす。全身症状のみ認める場合は PD とはしない。

※CR のすべての基準を満たし、CLL とは明らかに関連がない薬剤毒性に関連する持続性貧血、血小板減少症、又は好中球減少症を呈する患者を CRi (CR with incomplete marrow recovery) として考慮する。

< iwCLL 治療関連リンパ球増加症に関する改訂 >¹⁵⁾

PR-L (partial remission with lymphocytosis : リンパ球増加を伴う部分奏効) : チロシンキナーゼ阻害薬での治療時にリンパ節腫脹や肝脾腫、全身症状、血液所見は改善したが、リンパ球増加のみが持続する。

SLL

< NHL Lugano 分類 >¹⁶⁾

治療効果	部位	PET-CT (代謝的治療効果)	CT (放射線学的治療効果)
完全奏効	リンパ節及び節外病変	5段階評価 (5-PS) ^{a)} でスコア 1、2、3 点 ^{b)} (残存腫瘍の有無は問わない) Waldeyer 輪または生理的集積の高い節外部位、脾臓または骨髄内活性化は (例えば、化学療法/G-CSF に伴う)、正常な縦隔や肝臓よりも集積が強くなることもある。この組織が高い生理的集積を認める部位では、治療前に認められた病変の集積が周囲の正常組織より高くなければ CR と推測される。	以下のすべてを満たす： 標的リンパ節またはリンパ節腫瘍の最長径 (LDi) が 1.5cm 以下まで縮小 節外病変を認めない
	測定不能病変	該当なし	なし
	臓器腫大	該当なし	正常まで縮小
	新病変	なし	なし
	骨髄浸潤	骨髄に FDG 集積病変なし	形態学的に正常；判定困難時は、免疫組織染色で陰性
部分奏効	リンパ節及び節外病変	スコア 4、5 点 ^{a)} かつ治療前と比較して集積が減弱。サイズは問わない残存腫瘍。 治療中、これらの所見は症状が改善していることを示唆する。 治療終了時、これらの所見は残存病状を示唆している。	以下のすべてを満たす： 標的病変 (測定可能なリンパ節および節外病変のうち最大 6 個) の SPD 縮小割合が 50% 以上 CT で測定するには病変が小さすぎる場合は、5mm×5mm をデフォルト値とする。 病変消失の場合は、0mm×0mm 5mm×5mm を超えるが正常より小さいリンパ節には、実測値を用いて計算する。
	測定不能病変	該当なし	なし/正常、退縮、ただし増加なし
	臓器腫大	該当なし	脾臓の長径は正常を超えているが、50% を超える縮小を認めた場合
	新病変	なし	なし
	骨髄浸潤	正常骨髄と比較すると高集積が残存しているが、治療前と比較すると減弱している (化学療法後の反応性変化に矛盾しないびまん性集積は許容)。節性病変は奏効しているが骨髄に限局性集積が残存する場合は、MRI 評価、骨髄生検又は一定期間をおいた PET 再評価を考慮する。	該当なし
反応なし又は安定	標的病変	スコア 4、5 点 ^{a)} 、かつ治療中または治療終了時の FDG 集積に治療前からの顕著な変化を認めない。	標的病変 (測定可能なリンパ節および節外病変のうち最大 6 個) の治療前からの SPD 縮小割合が 50% 未満で、進行の規準に該当しない
	測定不能病変	該当なし	進行と一致する増加を認めない
	臓器腫大	該当なし	進行と一致する増加を認めない
	新病変	なし	なし
	骨髄浸潤	治療前から変化なし	該当なし
進行	個々の標的病変/節外病変	スコア 4、5 点 ^{a)} かつ FDG 集積が治療前から増強かつ/又は治療中又は治療終了時に、リンパ腫に一致する新たな FDG 異常集積を認める。	以下のうち少なくとも 1 項目を満たす PPD 増大： 1 つ以上のリンパ節および節外病変で以下の異常を認める： LDi > 1.5cm、かつ PPD が最低値から 50% 以上の増大、かつ LDi 又は SDi が最低値から増大病変 (≤ 2cm) では 0.5cm

			病変 (>2cm) では 1.0cm 脾腫を治療前に認める場合は、治療前の増大幅の 50%を超える増加を示す。15cm の脾臓ならば 16cm 超の増大 新たに脾腫を認める場合は、治療前から 2cm 以上の増大 新たな脾腫、又は脾腫の再発
	測定不能病変	なし	新たな測定不能病変、又は測定不能病変の明らかな増大
	新病変	他の原因 (例えば感染、炎症) によらない、リンパ腫に一致する新たな FDG 異常集積を認める。新病変が病因不明の場合は、生検又は一定期間をおいた PET 再評価を考慮する。	消失した病変の再増大 1.5cm を超える新たなリンパ節 (方向問わず) 1.0cm を超える新たな節外病変 (方向問わず)。 1.0cm 未満の場合は、その存在が明らかかつリンパ腫病変と判断できなければならない。 リンパ腫病変と明確に判断できる評価可能病変 (大きさは問わない)
	骨髄浸潤	新たな FDG 異常集積、又は FDG 異常集積の再発	新たな骨髄浸潤、又は陰性化していた骨髄浸潤の陽性化

CT：コンピュータ断層撮影、FDG：フルオロデオキシグルコース、LDi：病変の最長径、MRI：磁気共鳴画像法、PET：ポジトロン放射断層撮影、PPD：LDiとそれに直交する径の積和、SDi：LDiに垂直な最短軸、SPD：複数の病変に対する直径の積和
a) PET 5-PS スコア：1：集積がない、2：集積が縦隔以下、3：集積が縦隔より高く肝臓以下、4：集積が肝臓よりやや高い、5：集積が肝臓より高い、かつ/または新たな病変がある、X：新たな集積部位のリンパ腫との関係の可能性が低い。
b) スコア 3 点は、多くの患者で標準治療による予後が良好であることを示すが (特に治療途中評価)、PET を用いた治療強度の減弱を検討する臨床試験では、スコア 3 点は効果不十分と判断するのが望ましい (過少治療を回避するため)。

WM

<International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) -6>¹⁷⁾

完全奏効 (CR：Complete Response)	免疫固定法による検査で単クローン性蛋白消失 血清の IgM 値が正常範囲内* ベースライン時に存在した場合、髄外疾患 (リンパ節腫脹、脾腫) の完全消失 穿刺または生検による形態学的検査で正常
最良部分奏効 (VGPR：Very Good Partial Response)	単クローン性 IgM 蛋白を検出可能 血清 IgM 値がベースラインから 90%以上低下* ベースライン時に存在した場合、髄外疾患 (リンパ節腫脹、脾腫) の完全消失 疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない
部分奏効 (PR：Partial Response)	単クローン性 IgM 蛋白を検出可能 血清 IgM 値がベースラインから 50~90%低下* ベースライン時に存在した場合、髄外疾患 (リンパ節腫脹、脾腫) の縮小 疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない
小奏効 (MR：Minor Response)	単クローン性 IgM 蛋白を検出可能 血清 IgM 値がベースラインから 25~50%低下* 疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない
安定 (SD：Stable Disease)	単クローン性 IgM 蛋白を検出可能 血清 IgM 値のベースラインからの増減が 25%未満* 髄外疾患 (リンパ節腫脹、脾腫) の進行なし 疾患の活動性を示す新たな症状や症候を認めない
進行 (PD：Progressive Disease)	血清 IgM 値が最低値から 25%以上増加* (要確定) および/または 疾患に起因する臨床的所見の進行

*IgM 値の経時的変化は、densitometry による M 蛋白定量、または免疫比濁法による総血清 IgM 定量を用いる。

2) 安全性試験

該当資料なし

(長期投与試験 (BGB-3111-LTE1 試験) が現在進行中)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(腎機能障害患者、肝機能障害患者に関する薬物動態については「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

慢性リンパ性白血病 (CLL) (小リンパ球性リンパ腫 (SLL) を含む)、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) の患者を対象とした特定使用成績調査

試験の目的	本剤の安全性プロファイルについて承認された適応症の範囲内での日常診療下での状況を検討する。
調査方法	中央登録方式
目標症例数	160 例 (安全性解析対象として 145 例)
調査期間等	調査期間：60 ヶ月、登録期間：18 ヶ月、観察期間：24 ヶ月
主な評価項目	安全性

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) (CLL/SLL)

海外第 2 相試験 (BGB-3111-205 試験) (探索的試験) ¹⁸⁾

データカットオフ日：2020 年 9 月 11 日

目的	R/R CLL/SLL 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	単一群、非盲検、多施設共同第 2 相臨床試験
対象	組織学的に確認された R/R CLL/SLL 患者 (1 回以上の前治療レジメン実施後)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18 歳以上の男女・ R/R CLL/SLL の確定診断を受けた患者・ 過去に標準化学療法を含むレジメンを少なくとも 1 種類受けた (2 回以上の連続治療サイクルを完了した) ことがある患者・ iwCLL ガイドライン改訂版に準拠した治療を要する患者・ 直近の治療レジメンで PR 以上の転帰が得られなかったこと、又は反応後に疾患進行が認められたことが文書に記録されている患者・ ECOG PS が 0~2 である患者・ 十分な血液機能、腎臓機能、心臓機能、及び肝臓機能を持ち、凝固パラメータが適切なレベルにある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 中枢神経系リンパ腫を持つ患者・ 過去に BTK 阻害薬を投与された患者・ リヒター転化のエビデンスのある患者・ 過去 7 日以内に抗腫瘍目的でプレドニゾン 10mg/日又は同等量を超えるコルチコステロイド療法を受けた患者・ 過去 3 週間以内に化学療法、標的療法、又は放射線療法を受けた患者・ 過去 4 週間以内に漢方薬又は抗体ベース療法を用いた抗腫瘍治療を受けた患者・ 過去 4 週間以内に大手術を受けた患者
試験方法	本剤 160mg 1 日 2 回経口投与

	28日のサイクルで継続的に最長3年間、若しくは疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意の撤回、又は治験依頼者による治験終了まで受けた。投与期間は最長で41.4ヵ月であった。
評価項目	<p>主要評価項目：ORR〔IRC判定〕(PR-L以上)</p> <p>副次評価項目：ORR〔治験責任医師判定〕、PFS〔IRC判定〕など</p> <p>安全性：有害事象、特に注目すべき有害事象(貧血、出血、大出血、心房細動又は心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症)など</p>
解析計画	<p>有効性は、安全性解析対象集団に基づいて解析され、安全性解析対象集団には、治験薬の投与を少なくとも1回受けた全91例の患者が含まれた。この患者集団では、最近の試験に基づいてヒストリカルコントロール*におけるORRは約32%と想定され、正確二項検定により、帰無仮説 H_0：安全性解析対象集団において有意水準0.025(片側)として全奏効率 = 0.32の検定を実施した。関連するORRの両側95%Clopper-Pearson CIを算出し、奏効率推定値の精度を評価した。</p> <p>CRを達成した被験者の割合及びそれに対応するClopper-Pearson 95% CIを提示し、PR以上を達成した患者の割合も算出した。</p> <p>IRC判定によるPFSは、治験薬投与のサイクル1 Day 1から、疾患進行又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。PFSの分布は、カプラン・マイヤー法を用いて記述的に要約した。PFSの中央値及びその他の四分位の95%CIはBrookmeyer法を用いて算出し、特定の時点のPFS率の95%CIはGreenwoodの公式を用いて算出した。</p> <p>*治療歴のあるCLL患者を対象としたイデラリシブとリツキンマブの併用の無作為化二重盲検プラセボ対照試験¹⁹⁾、国立がん研究所(NCI)によるフルダラビンによる難治性CLL試験:5年追跡調査²⁰⁾</p>
評価基準 (P.52-54参照)	疾患奏効は、CLLではiwCLLガイドライン2008年改訂版、SLLではNHL Lugano分類に従って実施した。
患者背景	<p><人口統計学的特性及び疾患特性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・CLLは82例、SLLは9例であった。 ・年齢中央値は61.0歳で、65歳未満が60例(65.9%)、男性が52例(57.1%)であった。 ・CLL/SLLの診断からの経過時間中央値は39.43ヵ月であった。 ・進行した臨床病期であった患者は、CLLではBinet分類病期Cが67.1%、Rai分類病期III又はIVが67.1%、SLLでは病期IVが77.8%であった。 ・細胞遺伝学的予後不良因子として、IGHV変異なし51例(56.0%)、17p欠失あり17例(18.7%)、11q欠失あり20例(22.0%)、TP53変異あり20例(22.0%)などが認められた。 ・45例(49.5%)が2ライン以上の抗がん治療歴があり、79.1%が直近の全身療法に対して抵抗性であった。 <p><曝露状況></p> <ul style="list-style-type: none"> ・全投与期間の中央値は33.35ヵ月で、相対用量強度の中央値は99.75%であった。 ・用量減量した患者数は8例(8.8%)、投与中断した患者数は48例(52.7%)で、有害事象が用量減量又は投与中断の主な理由であった。
結果 <有効性>	<p>■ ORR (IRC判定) (主要評価項目)</p> <p>IRC判定によるORRは87.9% (95%CI : 79.40, 93.81%、32%の帰無仮説に関して $p < 0.0001$ [試験開始時のヒストリカルコントロールの全奏効率に基づく]) であり、本試験の主要評価項目を達成した。</p> <p>■ PFS (IRC判定) (副次評価項目)</p> <p>フォローアップ期間の中央値は34.5ヵ月であり、IRC判定によるPFSの中央値は未到達であった。疾患が進行した又は死亡した患者は合計26例(28.6%)で、24ヵ月及び36ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ80.5%及び68.1%であった。</p>

<p>結果 <安全性> (MedDRA Version 23.0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤群の副作用は 91 例中 90 例 (98.9%) に認められ、主な事象 (発現割合 20% 以上) は好中球数減少 69 例 (75.8%)、血小板数減少 37 例 (40.7%)、血尿 35 例 (38.5%)、紫斑 31 例 (34.1%)、貧血又は肺炎各 25 例 (27.5%)、上気道感染 24 例 (26.4%)、二酸化炭素増加 22 例 (24.2%)、白血球数減少 21 例 (23.1%) 等であった。 ・ 死亡に至った有害事象は 5 例 (肺炎 3 例、心不全、呼吸不全、心肺不全、脳ヘルニア各 1 例) に認められた。 ・ 重篤な有害事象は 47 例 (肺炎 22 例、上気道感染症 4 例、気管支炎、B 型肝炎各 3 例、胃腸炎、皮膚感染症、胃腺癌、頭痛各 2 例) に認められた。 ・ 投与中止に至った有害事象は 14 例 (肺炎 4 例、B 型肝炎 2 例等) に認められた。 ・ 特に注目すべき有害事象としては、二次原発悪性腫瘍 5 例、大出血 2 例等であった。
--	--

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

海外第2相試験 (BGB-3111-210 試験、海外データ) ²¹⁾

データカットオフ日: 2019年5月8日 (主要解析)、2021年1月11日

目的	R/R WM 患者を対象として、本剤の有効性と安全性を検討する
試験デザイン	単一群、非盲検、多施設共同第2相臨床試験
対象	R/R WM の中国人患者 44 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ R/R WM の臨床的及び組織学的診断があり、IWWM-7 のコンセンサス基準の治療基準 1 項目以上に該当する患者 ・ 標準の化学療法を含むレジメン (治療サイクルを連続で 2 サイクル以上完了している) による治療を 1 ライン以上受けている患者 ・ 直近の治療レジメンで MR 以上が達成されていない又は奏効後疾患進行が確認されていることが文書に記載されている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性マクログロブリン血症による既知の中樞神経系 (CNS) 病変がある患者 ・ 過去に BTK 阻害薬を投与された患者 ・ 無作為化から 4 週間以内に大手術を受けた患者 ・ HIV 感染、活動性 B 型肝炎、及び活動性 C 型肝炎のいずれかに罹患している患者
試験方法	本剤 160mg を 1 日 2 回経口投与 疾患進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能、又は最終解析のための治験依頼者による試験の終了まで継続された。1 投与サイクルは 28 日間とした。
評価項目	<p>主要評価項目: MRR [IRC 判定] (CR+VGPR+PR)</p> <p>副次評価項目: PFS、ORR、VGPR/CR 率 [いずれも治験責任医師判定] など</p> <p>安全性: 有害事象、特に注目すべき有害事象 (貧血、出血、大出血、心房細動及び心房粗動、高血圧、二次原発悪性腫瘍、腫瘍崩壊症候群、感染症、好中球減少症、血小板減少症) など</p>
解析計画	<p>主要有効性評価可能解析には、安全性解析対象集団のうち WM であることが病理学的に確認され、ベースライン時の IgM (又は M たん白質) が 5g/L 以上である被験者 (改定安全性解析対象集団) 43 例を用いた。安全性解析の主要解析対象集団として、ザヌブルチニブを少なくとも 1 回投与したすべての被験者 (安全性解析対象集団) 44 例を用いた。この集団は、安全性解析の主要解析対象集団とした。</p> <p>最良総合効果が CR、VGPR、PR、MR、SD、PD、又は NE であった患者の数 (%) を要約した。主要評価項目である MRR について、帰無仮説を $H_0: MRR = 0.30$、有意水準 0.025 (片側) として、正確二項検定を行った。MRR、ORR、VGPR、CR について、点推定値と両側 Clopper-Pearson 95%CI を提示した。得られているデータのフォローアップ期間は、治験責任医師のデータの方が IRC データよりも長い場合、治験責任医師判定による結果のみを使用する。</p> <p>PFS の分布 (四分位数、中央値など) は、 Kaplan-Meier 法で推定した。PFS の中央値及びその他の四分位数の 95%CI は、一般化した Brookmeyer and Crowley 法 (Brookmeyer and Crowley 1982; Klein and Moeschberger 1997) で算出した。特定の時点での無増悪生存率を Kaplan-Meier 法で推定し、Greenwood の公式 (Greenwood 1926) を使用して 95%CI を算出した。奏効期間 (レスポナー) 及び全生存期間は、PFS について記載した方法と同じ方法で解析した。レスポナーについて奏効までの時間を、平均、中央値、範囲などの要約統計量で要約した。</p>
評価基準 (P.54 参照)	疾患奏効は、IWWM-6 に従って評価した。

患者背景	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値は 65.0 歳、男性が 27 例 (61.4%) であった。 ・44 例中 30 例 (68.2%) は、直近の全身療法で MR 以上を達成しなかった。 ・本剤の投与サイクル数の中央値は 33.36 (範囲：0.7~39.4 サイクル) であった。曝露期間の中央値は 934.0 日 (範囲：19~1104 日) であった。 ・相対用量強度は 99.20% であった。 ・最初の診断からの時間 (中央値) は 1.58 年であった。 ・20 例 (45.5%) は、試験登録時に WM 予後スコアリングシステムに従い、高リスクと評価された。 ・ベースライン時に、被験者は貧血傾向があり、ヘモグロビン中央値は 98g/L、72.7% の被験者は髄外病変があり、7 例 (15.9%) は MYD88 変異なしの WM と診断された。
結果 <有効性>	<p>■ MRR [IRC 判定] (主要評価項目)、大奏効率 [治験責任医師判定] データカットオフ日 (2019 年 5 月 8 日) 時点で、主要評価項目である IRC 判定による MRR を達成した。 データカットオフ日 (2021 年 1 月 11 日) 時点で、治験責任医師判定による MRR が 69.8% (95%CI : 53.9, 82.8%) であった。</p> <p>■ PFS [治験責任医師判定] (副次評価項目) データカットオフ日 (2021 年 1 月 11 日) 時点で、フォローアップ期間の中央値は 33.18 カ月で、治験責任医師判定による PFS の中央値は未到達であった。 12 カ月及び 24 カ月時点で無増悪生存率は 68.1% 及び 60.5% と推定された。</p>
結果 <安全性> (データカット オフ日：2021 年 1 月 11 日) (MedDRA Version 23.0、 NCI-CTCAE v4.03)	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用は 44 例中 41 例 (93.2%) に認められ、主な事象 (発現割合 10%以上) は好中球数減少 25 例 (56.8%)、白血球数減少 13 例 (29.5%)、血小板数減少 12 例 (27.3%)、紫斑 8 例 (18.2%)、発疹及び関節痛各 6 例 (13.6%)、体重増加、肺炎、食欲減退、貧血各 5 例 (11.4%) 等であった。 ・グレード 3 以上の副作用は 27 例 (61.4%) に認められ、主な事象は好中球数減少 13 例 (29.5%)、血小板数減少 9 例 (20.5%)、肺炎及び高血圧各 3 例 (6.8%) 等であった。 ・死亡に至った有害事象は 3 例 (ワルデンストローム・マクログロブリン血症、死亡、急性 B 型肝炎、多臓器機能不全症候群各 1 例) に認められた。 ・重篤な有害事象は 25 例 (肺炎 10 例、上気道感染 3 例、皮膚感染及び胸水各 2 例等) に認められた。 ・投与中止に至った有害事象は 5 例 (急性 B 型肝炎、肺炎、喉頭癌、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、多臓器機能不全症候群、頭蓋内腫瘍各 1 例) に認められた。 ・特に注目すべき有害事象は 97.7% で報告され、多く認められたカテゴリーは感染症 (79.5%)、好中球減少症 (59.1%)、出血 (50.0%)、血小板減少症 (29.5%)、高血圧 (20.5%) 等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

一般名：イブルチニブ、チラブルチニブ塩酸塩、アカラブルチニブ

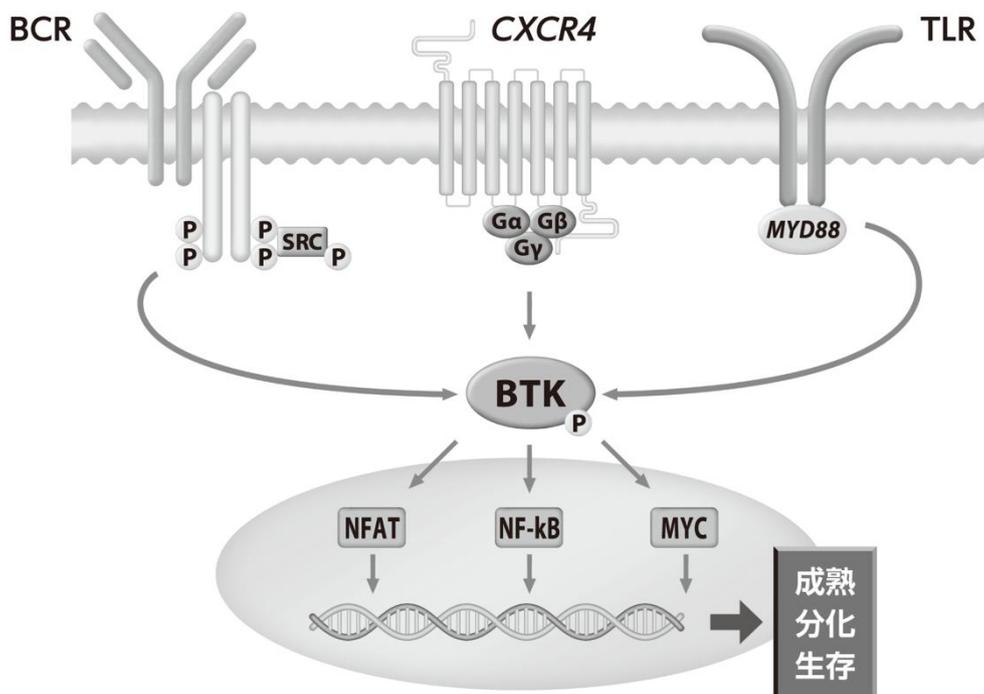
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

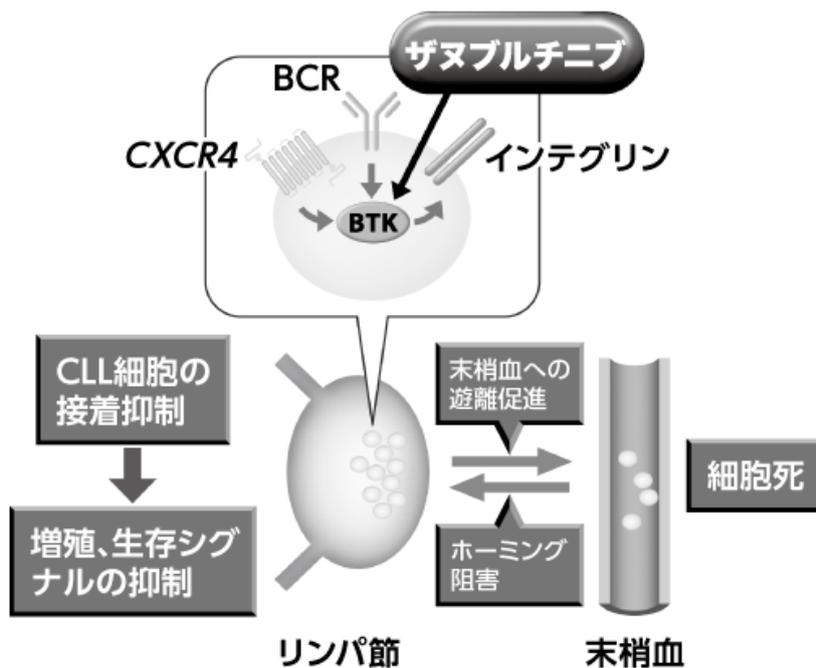
ザヌブルチニブは、B 細胞性腫瘍の増殖等に関与する B 細胞受容体の下流シグナル分子である BTK に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ザヌブルチニブは、BTK の活性部位にあるシステイン残基と共有結合を形成し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている²²⁾。

B 細胞における BTK を介したシグナル伝達経路²³⁾



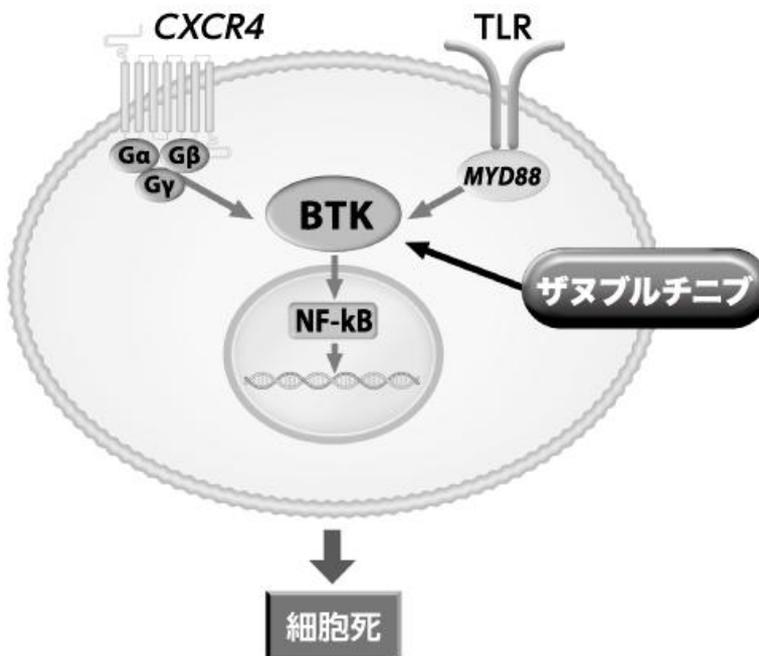
CLLにおけるザヌブルチニブの作用機序²⁴⁻²⁶⁾

ザヌブルチニブは BTK を阻害することにより、CLL 細胞の増殖を抑制する。また、リンパ節及び骨髄の微小環境において、BCR 及びケモカイン刺激によるインテグリンを介した CLL 細胞の接着を抑制し、CLL 細胞をリンパ節から末梢血へ遊離するとともに、末梢血からリンパ節へのホーミングを阻害する。これにより、循環血液に移行した CLL 細胞はリンパ節の微小環境で得ていた生存シグナルの欠乏/枯渇により細胞死が引き起こされる。



WMにおけるザヌブルチニブの作用機序^{24,27-30)}

WM 患者では、MYD88 及び CXCR4 の活性化により、WM 細胞の増殖、生存に繋げると考えられている^{24,27,30)}。ザヌブルチニブは BTK を阻害することにより NF- κ B の活性化を低下させ、WM 細胞の細胞死を誘導すると示唆されている²⁸⁻³⁰⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) BTK 酵素活性の阻害に対する活性 (*in vitro*)³¹⁾

生化学アッセイで、組換え BTK キナーゼ及びペプチド基質を用いて、BTK に対する化合物の 50%阻害濃度 (IC₅₀) を測定したところ、BTK 酵素に対するザヌブルチニブの IC₅₀ は 0.30±0.06nmol/L (n=3)、イブルチニブに対する IC₅₀ は 0.18±0.04nmol/L (n=3) であった。

BTK タンパク質をザヌブルチニブ又は BGB-1903 (可逆性 BTK 阻害剤) とインキュベートし、BTK/化合物複合体を形成した。BTK タンパク質を変性させ遠心分離により沈殿させた後、上清を分析したところ、BGB-1903 は上清中から検出されたのに対し、不可逆的 BTK 阻害剤であるザヌブルチニブは上清から完全に消失した。

2) BTK 選択的阻害 (*in vitro*)³²⁾

342 種類のキナーゼパネルに対するザヌブルチニブの選択性を検討した結果、ザヌブルチニブの 329 種類のキナーゼに対する阻害率は 70%未満である一方で、BTK と 12 種類のキナーゼに対する阻害率は 70%を超えていた。これら 13 種類のキナーゼと BTK へのザヌブルチニブ共有結合部位 (ATP 結合部位付近のシステイン 481) と同様の位置にシステイン残基を有するキナーゼの中から選択した以下のキナーゼに対するザヌブルチニブの IC₅₀ を測定し、BTK と他のキナーゼへの阻害を比較した結果、以下のとおりであった。

キナーゼ選択的阻害 (IC₅₀)

	ザヌブルチニブ IC ₅₀ (nmol/L)	イブルチニブ IC ₅₀ (nmol/L)	ザヌブルチニブの 選択性	イブルチニブの 選択性
BTK キナーゼ (2-end)	0.30±0.06*	0.18±0.04*	/	/
ITK キナーゼ full length ^{a)}	56±12*	3.0±0.7*	187	17
TEC キナーゼ full length ^{a)}	2.0±0.8*	0.57±0.18*	6.7	3.2
JAK3 キナーゼ (795-end) ^{a)}	580±21*	10±2*	1933	56
EGFR 野生型キナーゼ (aa669-1210) ^{a)}	2.6±1.0*	0.75±0.14*	8.7	4.2
HER2 ^{a)}	530±273*	19±7*	1767	106
BLK ^{b)}	1.13	0.23	1.2	0.5
BMX/ETK ^{b)}	0.62	0.50	0.7	1.1
BRK ^{b)}	33	18	36	39
ERBB4/HER4 ^{b)}	1.58	0.25	1.7	0.5
FGR ^{b)}	155	1.82	168	4.0
FRK/PTK5 ^{b)}	379	79	412	172
LCK ^{b)}	187	2.85	203	6.2
TXK ^{b)}	2.95	2.89	3.2	6.3

* N=3 (その他は N=1)、平均値±標準偏差

a) 選択性は BeiGene 社 (現 BeOne Medicines 社) 施設で測定したザヌブルチニブの IC₅₀ (0.30nmol/L) 及びイブルチニブの IC₅₀ (0.18nmol/L) に対する値

b) 選択性は他社施設で測定したザヌブルチニブの IC₅₀ (0.92nmol/L) 及びイブルチニブの IC₅₀ (0.46nmol/L) に対する値

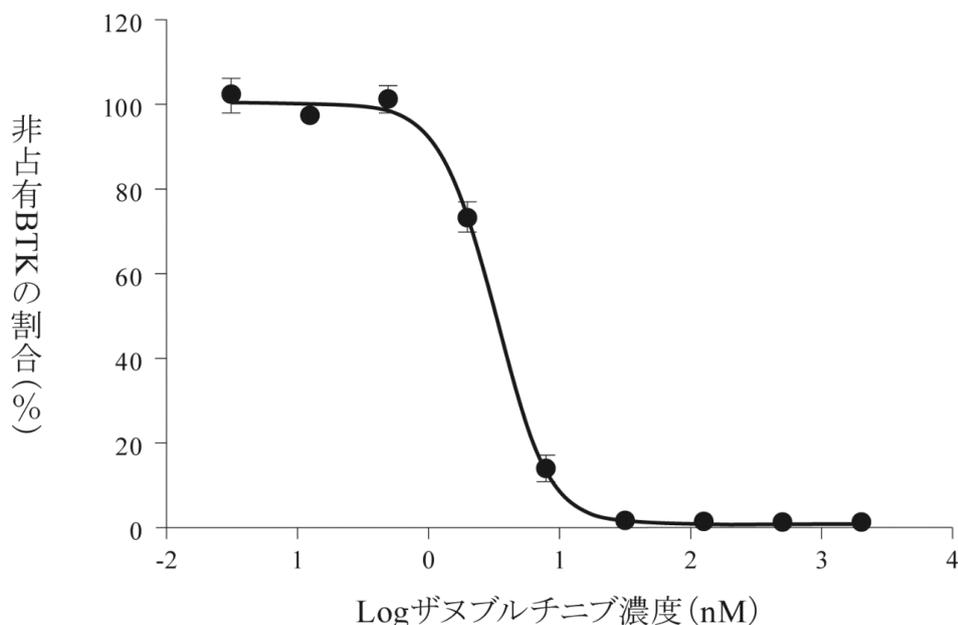
3) BTK の細胞機構の阻害 (*in vitro*)³³⁾

REC-1、Mino 及び JeKo-1 細胞株を所定の濃度のザヌブルチニブで 2 時間処理した後、80µg/mL の抗 IgM 抗体で刺激したところ、ザヌブルチニブは抗 IgM 抗体より誘導された BTK 及び PLCγ₂ のリン酸化を用量依存的に阻害することが示された。また、Ramos 細胞を所定の濃度のザヌブルチニブで 2 時間処理した後、溶解したところ、BTK Tyr223 及び PLCγ₂ Tyr1217 のリン酸化の阻害が認められ、BTK Tyr223 のリン酸化に対する阻害能を HTRF アッセイで測定した結果、ザヌブルチニブの IC₅₀ は 1.8±0.2nmol/L (n=3) であった。

4) BTK 占有の評価 (*in vitro*)³³⁾

Z-138 マントル細胞リンパ腫細胞を、所定の濃度のザヌブルチニブと 37°C で 2 時間培養した後、細胞を PBS で 2 回洗浄し、溶解緩衝液で溶解した。細胞溶解物をプローブコート 96 ウェルアッセイプレート内で 4°C で一晩培養した。特異的 BTK 抗体を用いて非占有 BTK タンパク質を測定したところ、ザヌブルチニブの用量依存的な BTK 占有が示され、占有アッセイにおけるザヌブルチニブの IC₅₀ は 2.2 ± 1.0 nmol/L (n=3) であった。

ザヌブルチニブ濃度別の BTK 非占有率の推移



5) 抗腫瘍活性及び特異性の評価 (*in vitro*)^{22,33)}

23 種類の血液癌細胞株パネルを用いてザヌブルチニブの抗増殖 IC₅₀ を測定した。ザヌブルチニブは、MCL (REC-1、Mino 及び JeKo-1 細胞株) (IC₅₀ : 0.36、3.8 及び 20 nmol/L) 及び ABC 型の DLBCL (TMD8 細胞株) (IC₅₀ : 0.54 nmol/L) 由来の細胞株数種に対して、増殖抑制作用を示し、その他の血液癌細胞株パネルに対する IC₅₀ は以下のとおりであった。

血液腫瘍細胞の増殖阻害

細胞株	癌種	IC ₅₀ (nmol/L)
REC-1	MCL	0.36 ± 0.03*
Mino	MCL	3.8 ± 1.8*
JeKo-1	MCL	20
Z-138	MCL	>10000
JVM2	MCL	>10000
Maver-1	MCL	>10000
TMD8	DLBCL(ABC)	0.54 ± 0.3*
Karpas299	ALCL	>10000
HEL	AML	>10000
MV4,11	AML	1054 ± 499.5*
Daudi	Burkitt's	>10000
Namalwa	Burkitt's	>10000
Ramos	Burkitt's	>10000
K562	CML	>10000
MM1	MM	>3000
RPMI-8226	MM	>10000

U266	MM	>10000
U937	AML	>10000
HuT78	T cell Lymphoma	>10000
HPB-ALL	ALL	>10000
CCRF-CEM	ALL	>10000
Jurkat	ALL	>10000
MOLT4	ALL	>3000

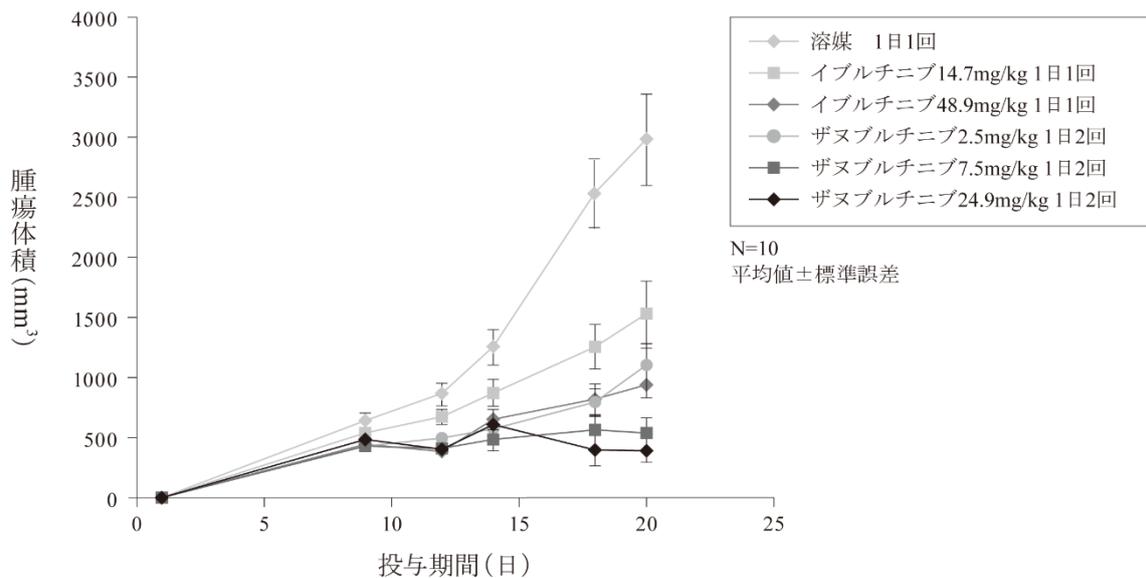
*N = 3 (その他は N = 1)、平均値±標準偏差

6) 腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)³⁴⁾

①ヒト REC-1 MCL 異種移植片モデル

雌の非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全 (NOD/SCID) マウスに REC-1 腫瘍細胞 (1×10^7) を皮下移植した。移植後 3 日目に、マウス 10 匹/群を 6 群に無作為に割り付け、ザヌブルチニブ 2.5、7.5 又は 24.9mg/kg を 1 日 2 回、イブルチニブ 14.7 又は 48.9mg/kg を 1 日 1 回、溶媒を 1 日 1 回 20 日間投与した結果、用量依存的な腫瘍増殖阻害が誘導された。投与 20 日目において腫瘍径から体積を推定し、腫瘍を外科的に切除し、重量を測定した。PK 解析では、投与 19 日の血漿中薬物濃度を測定し、PK パラメータを算出した。

ザヌブルチニブ用量別の腫瘍体積の推移



推定腫瘍体積（投与 20 日目）及び血漿中薬物動態パラメータ（投与 19 日）

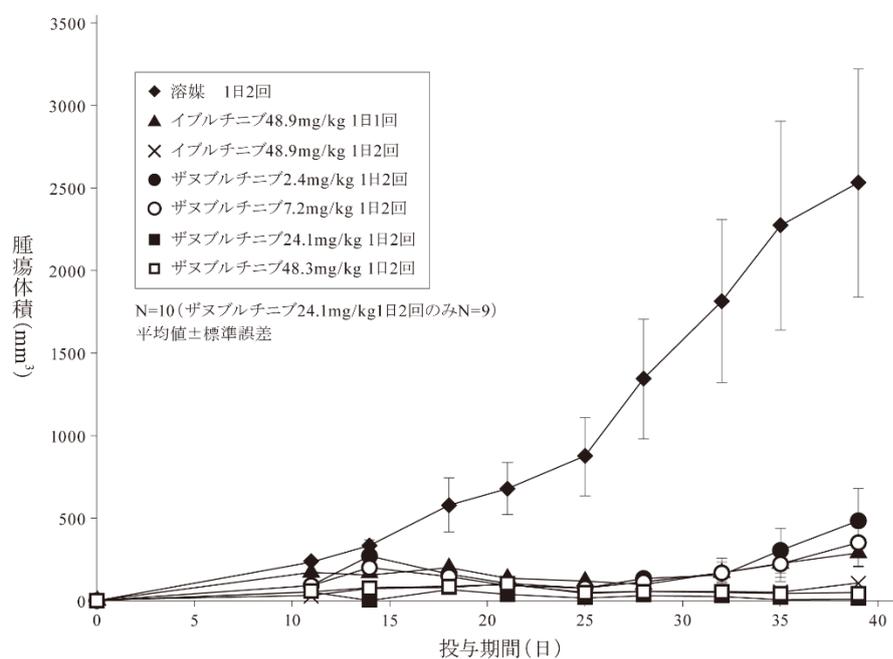
投与群	N	平均腫瘍体積 (投与 20 日目) (mm ³)	平均腫瘍重量 (投与 20 日目) (mg)	薬物動態パラメータ (投与 19 日目)	
				C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-8h} (μmol/L · h)
溶媒	10	2981.4 ± 382.2	1157.8 ± 240.1		
イブルチニブ群	14.7mg/kg 1日1回	1526.0 ± 281.0	428.2 ± 128.5	0.85 ± 0.09	0.7
	48.9mg/kg 1日1回	959.1 ± 126.4	308.4 ± 53	1.28 ± 0.19	2.5
ザヌブルチニブ群	2.5mg/kg 1日2回	1100.4 ± 179.6	302.8 ± 63.6	0.36 ± 0.16	0.2
	7.5mg/kg 1日2回	527.1 ± 137.6	174.0 ± 43.2	1.93 ± 0.26	0.9
	24.9mg/kg 1日2回	392.3 ± 95.5	90.1 ± 17.9	5.93 ± 0.49	5.7

平均値 ± 標準誤差

②ヒト TMD-8 DLBCL 異種移植片モデル

雌 NOD/SCID マウスに TMD-8 腫瘍細胞 (5 × 10⁶) を皮下移植した。移植後 3 日目に、マウス 9 ~ 10 匹/群を体重に応じて 7 群に無作為に割り付け、ザヌブルチニブ 2.4、7.2、24.1 又は 48.3mg/kg を 1 日 2 回、イブルチニブ 48.9mg/kg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、溶媒を 1 日 2 回 39 日間投与した。腫瘍体積を週 2 回測定したところ、ザヌブルチニブ用量別の腫瘍増殖阻害作用は以下のとおりであった。

ザヌブルチニブ用量別の腫瘍体積の推移



推定腫瘍体積（投与 39 日）

投与群	投与量 (mg/kg)	N	腫瘍体積 (mm ³)
溶媒		10	2528±691
イブルチニブ群	48.9mg/kg 1 日 1 回	10	297±89
	48.9mg/kg 1 日 2 回	10	99±27
ザヌブルチニブ群	2.4mg/kg 1 日 2 回	10	482±192
	7.2mg/kg 1 日 2 回	10	347±137
	24.1mg/kg 1 日 2 回	9	11±8
	48.3mg/kg 1 日 2 回	10	45±15

平均値±標準誤差

③ICR マウスにおける異なる用量レベルでのザヌブルチニブの PK 及び PD の関係

ICR マウス 4 匹/群にザヌブルチニブ 0.7、1.4、2.9、5.8mg/kg 及びイブルチニブ 2.2、4.4、8.9、17.7mg/kg を投与し、投与後 4 時間に安楽死させ、PBMC 及び脾臓を採取し BTK 占有を評価した。ザヌブルチニブ及びイブルチニブの血漿中濃度は、投与後 0.5 時間に測定した。

ザヌブルチニブ投与により、PBMC 及び脾臓において用量依存的な BTK 占有が認められ、ザヌブルチニブの用量が PBMC では 1.4mg/kg 超、脾臓では 2.9mg/kg 超で 70%を超える標的阻害が確認された。PBMC 及び脾臓で 70%を超える標的阻害を達成するには、ザヌブルチニブの用量で、それぞれ 0.11µmol/L 及び 0.32µmol/L を超える血漿中 C_{max}が必要であることが示された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

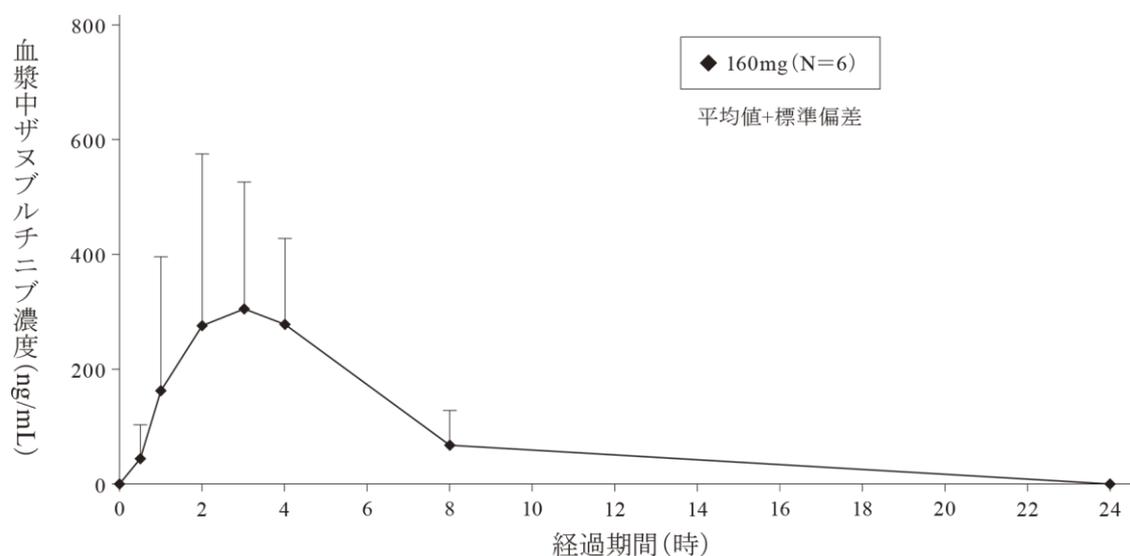
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

＜日本人 B 細胞性腫瘍患者（BGB-3111-111 試験）＞³⁵⁾

日本人の R/R B 細胞性腫瘍患者 6 例に本剤 160mg を単回経口投与したときのザヌブルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人 B 細胞性腫瘍患者に単回経口投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度推移（第 1 日目）



日本人 B 細胞性腫瘍患者に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（第 1 日目）

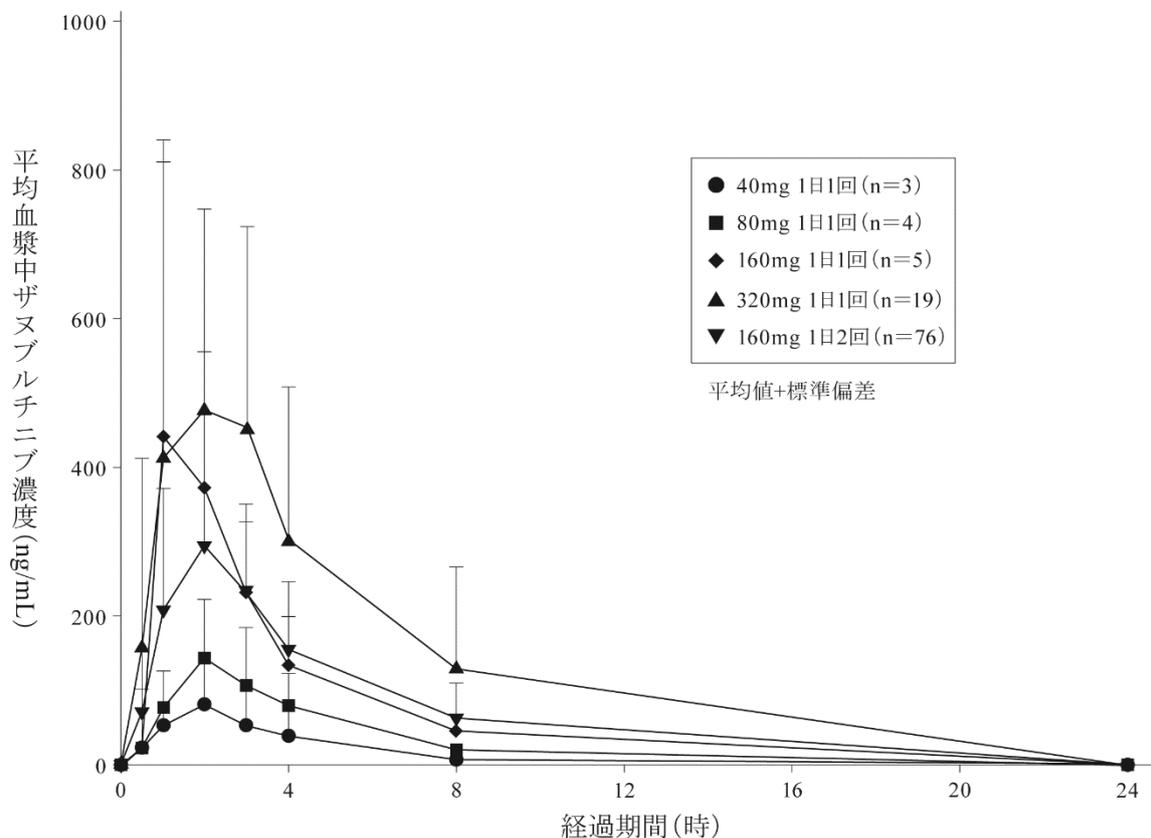
N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-12hr} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
6	459.9 (52.2)	2.5 (1.0, 4.0) ^a	1424.1 (91.4) ^b	1.7 (26.3) ^b

幾何平均値（幾何変動係数%） a: 中央値（最小値, 最大値）、b: n=5

<外国人 B 細胞性腫瘍患者（外国人データ、BGB-3111-AU-003 試験）>¹⁾

B 細胞性腫瘍患者にザヌブルチニブ 40 mg（3 例）、80 mg（4 例）、160 mg（5 例）及び 320 mg（19 例）を 1 日 1 回、ならびに 160mg を 1 日 2 回（76 例）経口投与したときのザヌブルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人 B 細胞性腫瘍患者に単回及び反復経口投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度推移（第 1 週第 1 日目）



外国人 B 細胞性腫瘍患者に単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（第 1 週第 1 日目）

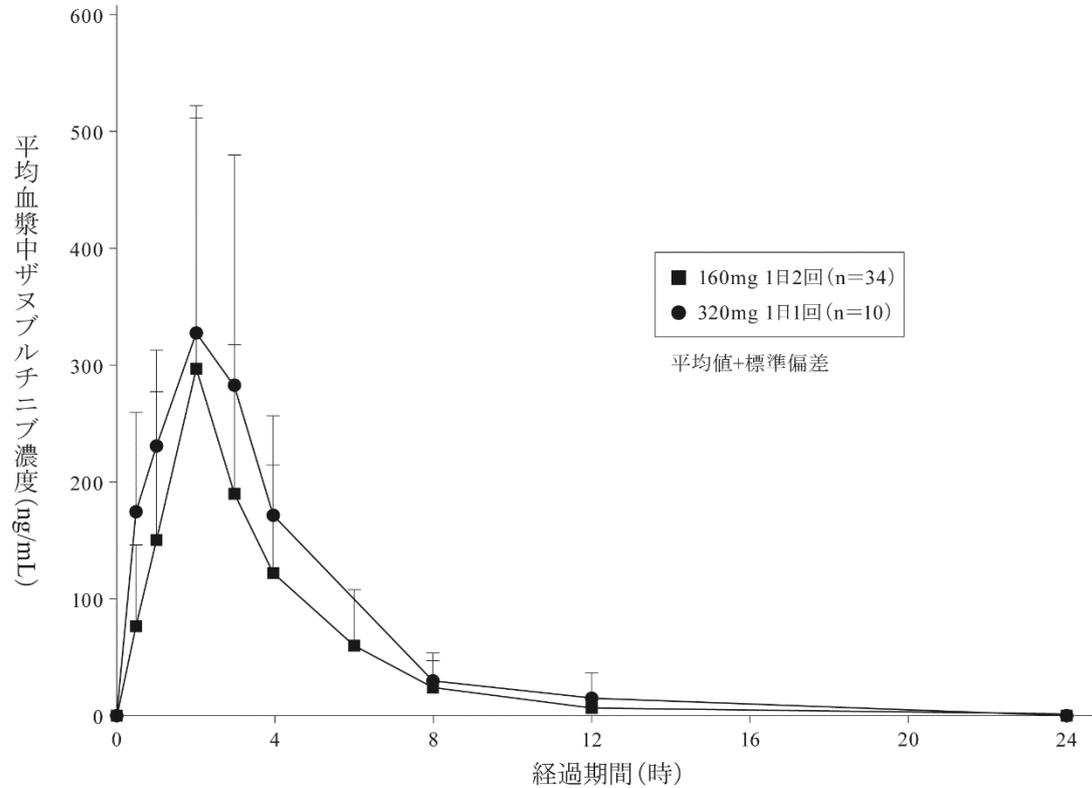
投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^a	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
40mgQD	3	86.0 (46.6)	1.00 (0.50-1.98)	274.9 (47.7)	1.94 (28.5)
80mgQD	4	125 (77.6)	2.00 (1.17-2.00)	420.6 (94.7)	1.97 (29.8)
160mgBID	76	304 (63.8)	2.00 (0.83-8.00)	1001 (58.1)	2.73 (60.2) ^b
160mgQD	5	397 (76.1)	1.92 (0.93-2.08)	1220 (55.5)	3.87 (24.9)
320mgQD	19	566 (65.6)	2.00 (0.72-3.08)	1878 (62.0)	3.30 (61.2) ^c

幾何平均値（幾何平均変動係数%）、T_{max}のみ算術平均（標準偏差） a：中央値（範囲）、b：n=59、c：n=18

<外国人 B 細胞性腫瘍患者（外国人データ、BGB-3111-1002 試験）>³⁶⁾

B 細胞性腫瘍患者 44 例に本剤 320mg 1 日 1 回又は 160mg 1 日 2 回を単回経口投与したときのザヌブルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人 B 細胞性腫瘍患者に単回経口投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度推移（第 1 週第 1 日目）



外国人 B 細胞性腫瘍患者に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（第 1 週第 1 日目）

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^a	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h) ^b
160mgBID	34	256 (77.8)	2.00 (0.42-5.98)	737.6 (79.5)	2.03 (49.7) ^b
320mgQD	10	387 (35.0)	2.50 (1.00-4.00)	1160 (45.3)	2.81 (76.8) ^c

幾何平均値（幾何平均変動係数%） a：中央値（範囲）、b：n=32、c：n=9

※本剤の承認された効能又は効果

- 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

本剤の承認された用法及び用量

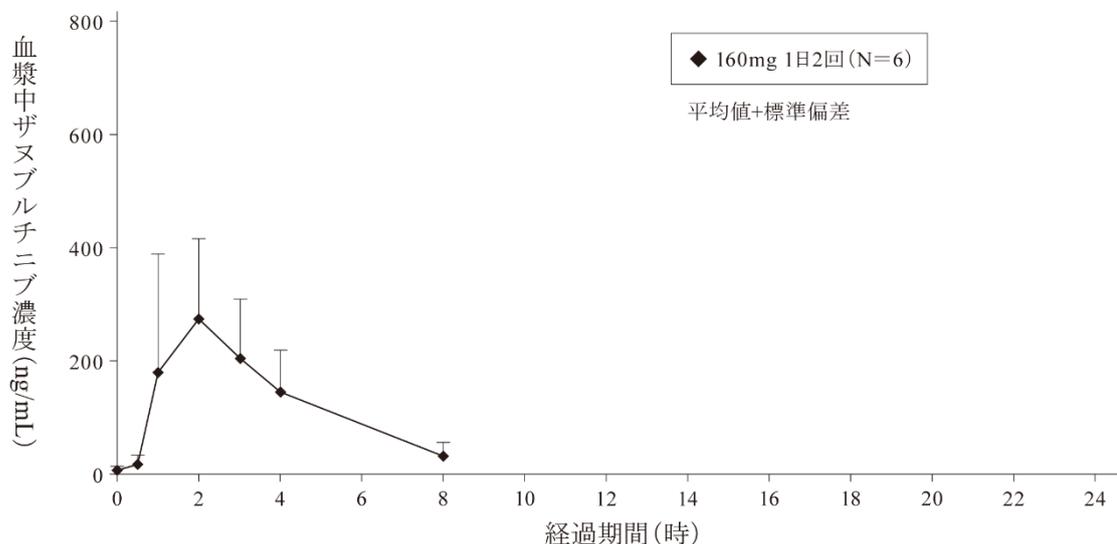
通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 反復経口投与

<日本人 B 細胞性腫瘍患者 (BGB-3111-111 試験) >³⁵⁾

日本人の R/R B 細胞性腫瘍患者 6 例に本剤 160mg を 1 日 2 回 28 日間経口投与したときの 29 日目のザヌブルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人 B 細胞性腫瘍患者に反復経口投与したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度推移 (第 29 日目)



日本人 B 細胞性腫瘍患者に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (第 29 日目)

N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-12hr} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
6	294.2 (53.0)	2.0 (1.0, 4.0) ^a	1027.8 (53.6) ^b	1.5 (29.5) ^b

幾何平均値 (幾何変動係数%) a : 中央値 (最小値, 最大値)、b : N=5

<外国人 B 細胞性腫瘍患者 (外国人データ、BGB-3111-AU-003 試験) >¹⁾

B 細胞性腫瘍患者に 40mg (3 例)、80mg (4 例)、160mg (5 例) 及び 320mg (72 例) を 1 日 1 回、ならびに 160mg を 1 日 2 回 (77 例) 8 日間経口投与したときのザヌブルチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人 B 細胞性腫瘍患者に反復経口投与したときのザヌブルチニブの薬物動態パラメータ (第 2 週第 1 日目)

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^a	AUC _{0-8hr} (ng·h/mL)
40mgQD	3	75.7 (36.2)	2.00 (2.00-2.00)	305.2 (37.6)
80mgQD	4	169 (50.0)	2.50 (1.08-3.00)	394.5 (39.9) ^b
160mgBID	77	299 (56.1)	2.00 (0.53-6.00)	994.4 (43.6) ^c
160mgQD	5	387 (60.7)	2.00 (1.00-3.17)	1337 (35.0) ^d
320mgQD	72	533 (55.0)	2.00 (0.33-6.00)	1706 (54.2) ^e

幾何平均値 (幾何平均変動係数%)、T_{max} のみ算術平均 (標準偏差) a : 中央値 (範囲)、b : n=3、c : n=60、d : n=4、e : n=28

<外国人 B 細胞性腫瘍患者（外国人データ、BGB-3111-1002 試験）>³⁶⁾

B 細胞性腫瘍患者に本剤 160mg1 日 2 回（33 例）及び 320mg1 日 1 回（10 例）7 日間経口投与したときのザヌブルチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人 B 細胞性腫瘍患者に反復経口投与したときのザヌブルチニブの薬物動態パラメータ（第 2 週第 1 日目）

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^a	AUC _{0-8h} (ng·h/mL)
160mg BID	33	222 (59.7)	2.00 (0.43-2.93)	631.3 (63.2)
320mg QD	10	354 (47.0)	2.0 (1.00-3.27)	1148 (55.5) ^b

幾何平均値（幾何平均変動係数%） a：中央値（範囲）、b：n=8

※本剤の承認された効能又は効果

- 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

本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

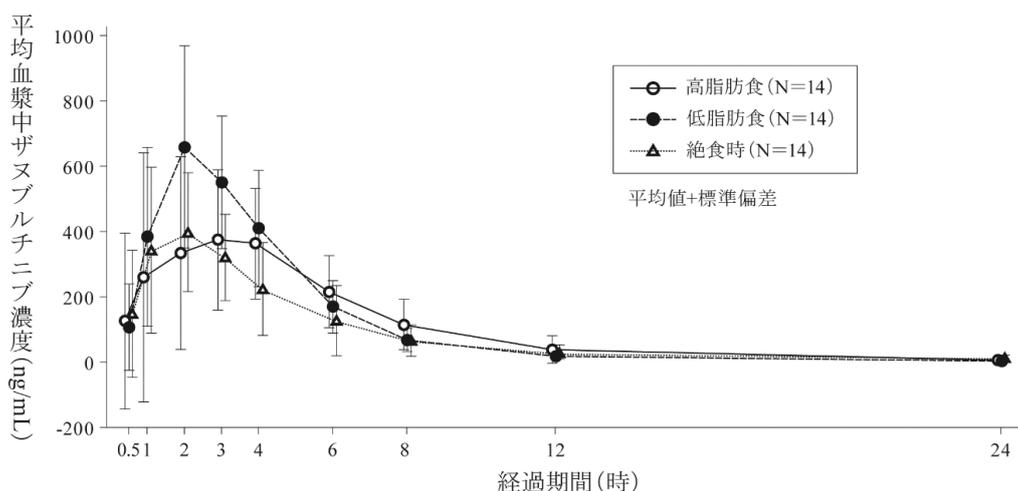
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ、BGB-3111-103 試験）³⁷⁾

健康成人 14 例に、本剤 320mg を低脂肪食と同時投与（約 388kcal、カロリーの 30%は脂肪由来）、高脂肪食と同時投与（約 1000kcal、カロリーの 50%は脂肪由来）、絶食時投与（10 時間以上絶食）したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。低脂肪食との同時投与により、本剤の C_{max} は 51%増加、AUC_{0-∞}は 12%増加、高脂肪食との同時投与により、本剤の C_{max} は 3%増加、AUC_{0-∞}は 7%減少した。

食事の状態別の血漿中ザヌブルチニブ濃度推移



食事の状態別の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	高脂肪食	幾何平均比 (高脂肪食/絶食時) (90%CI)	低脂肪食	幾何平均比 (低脂肪食/絶食時) (90%CI)	絶食時
	N=14		N=14		N=14
C_{max}^a (ng/mL)	455 (59.46)	1.03 (0.845, 1.258)	672 (43.61)	1.51 (1.239, 1.846)	444 (54.99)
AUC_{0-24h}^a (ng·h/mL)	2160 (62.23)	1.14 (0.938, 1.379)	2568 (36.94)	1.37 (1.140, 1.658)	1851 (62.14)
$AUC_{0-last}^{a, b}$ (ng·h/mL)	2167 (60.40)	1.17 (0.967, 1.421)	2550 (37.55)	1.37 (1.129, 1.660)	1851 (62.14)
$AUC_{0-\infty}^a$ (ng·h/mL)	2174 (62.50)	0.93 (0.726, 1.178)	2572 (37.04)	1.12 (0.885, 1.416)	2503 (41.76)
t_{max}^c (h)	3.02 (1.00-6.00)	—	2.00 (2.00-4.00)	—	2.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}^c$ (h)	2.51 (1.17-4.89)	NE	2.14 (1.33-3.22)	NE	5.63 (2.72-7.33)

a: 幾何平均値 (変動係数)、b: 0時間から最後の測定可能な時点までの血漿中濃度時間曲線下面積、c: 中央値 (範囲)

2) 併用薬による影響

① イトラコナゾールとの相互作用 (外国人データ、BGB-3111-104 試験)³⁸⁾

健康成人 (18 例) にイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 200mg 1 日 1 回反復投与 (3~7 日目) と本剤 20mg (1 日目及び 6 日目) を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のザヌブルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 2.57 及び 3.78 であった。

② ボリコナゾールとの相互作用 (外国人データ、BGB-3111-113 試験)³⁹⁾

B 細胞性腫瘍患者 (13 例) に本剤 320mg を 1 日 1 回 3 日間投与後に本剤 80mg 1 日 1 回投与とボリコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 200mg 1 日 2 回投与を併用投与 (4~10 日目) したとき、本剤単独投与時に対するボリコナゾール併用投与時のザヌブルチニブの用量補正した C_{max} 及び用量補正した AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 3.29 及び 3.30 であった。

③ クラリスロマイシンとの相互作用 (外国人データ、BGB-3111-113 試験)³⁹⁾

B 細胞性腫瘍患者 (13 例) に本剤 320mg を 1 日 1 回 9 日間投与後に本剤 80mg 1 日 1 回投与とクラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤) 250mg 1 日 2 回投与を併用投与 (10~16 日目) したとき、本剤単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時のザヌブルチニブの用量補正した C_{max} 及び用量補正した AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 2.01 及び 1.92 であった。

④ フルコナゾールとの相互作用 (外国人データ、BGB-3111-113 試験)³⁹⁾

B 細胞性腫瘍患者 (13 例) に本剤 320mg を 1 日 1 回 3 日間投与後に本剤 80mg 1 日 2 回投与とフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) 400mg 1 日 1 回投与を併用投与 (4~10 日目) したとき、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のザヌブルチニブの用量補正した C_{max} 及び用量補正した AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.81 及び 1.88 であった。

⑤ ジルチアゼムとの相互作用 (外国人データ、BGB-3111-113 試験)³⁹⁾

B 細胞性腫瘍患者 (13 例) に本剤 320mg を 1 日 1 回 9 日間投与後に本剤 80mg 1 日 2 回投与とジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤) 180mg 1 日 1 回投与を併用投与 (10~16 日目) したとき、本剤単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時のザヌブルチニブの用量補正した C_{max} 及び用量補正した AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はいずれも 1.62 であった。

⑥リファンピシンの相互作用（外国人データ、BGB-3111-104 試験）³⁸⁾

健康成人（20例）にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mg 1日1回投与（3～11日目）に本剤320mg（1日目及び10日目に投与）を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のザヌブルチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ0.0791及び0.0740であった。

⑦リファブチンの相互作用（外国人データ、BGB-3111-112 試験）⁴⁰⁾

健康成人（13例）にリファブチン（中程度のCYP3A誘導剤）300mg 1日1回投与（3～11日目）と本剤320mg（1日目及び11日目）を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するリファブチン併用投与時のザヌブルチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ0.518及び0.560であった。

⑧ミダゾラム、オメプラゾール、ジゴキシン、ワルファリン、ロスバスタチンとの相互作用（外国人データ、BGB-3111-108 試験）⁴¹⁾

健康成人（17例）に本剤160mg 1日2回投与（7～19日目）とミダゾラム（CYP3A基質）2mg（1日目及び14日目）、オメプラゾール（CYP2C19基質）20mg（5日目及び18日目）、ジゴキシン（P-gp基質）0.25mg（3日目及び16日目）、ワルファリン（CYP2C9基質）10mg（1日目及び14日目）、及びロスバスタチン（BCRP基質）10mg（3日目及び16日目）をカクテル基質として併用投与したとき、カクテル基質単独投与時に対する本剤併用投与時の①ミダゾラム、②オメプラゾール、③ジゴキシン、④ワルファリン及び⑤ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}（オメプラゾール及びジゴキシンはAUC_t）の幾何平均値の比はそれぞれ①0.702及び0.526、②0.795及び0.635、③1.34及び1.11、④0.953及び1.00、並びに⑤1.08及び0.893であった。

⑨リトナビル、エリスロマイシン、カルバマゼピン、エファビレンツとの相互作用（外国人データ、BGB-3111-CP-001 試験）⁴²⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（160mgを1日2回反復経口投与）単独投与時に対する①リトナビル（強いCYP3A阻害剤）、②エリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）、③カルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）及び④エファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）併用投与時のザヌブルチニブのC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値の比は、それぞれ①6.68及び8.32、②3.84及び4.17、③0.39及び0.42、並びに④0.42及び0.40と推定された。

⑩その他

- 1) 生理学的薬物動態モデルに基づいた本剤（160mgを1日2回反復経口投与）単独投与時に対する①フルボキサミン、②シクロスポリン及び③シメチジン（いずれも弱いCYP3A阻害剤）併用投与時のザヌブルチニブのC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.12及び1.09、②1.19及び1.11、並びに③1.00及び1.00と推定された（外国人データ、BGB-3111-CP-001 試験）⁴²⁾。
- 2) ザヌブルチニブはP-gpの基質であり、CYP2C8を阻害並びにCYP2B6及び2C8を誘導した（*in vitro*）⁴³⁾。
（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

※本剤の承認された効能又は効果

- 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

本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<外国人データ、BGB-3111-106 試験>⁴⁴⁾

健康成人 28 例にザヌブルチニブ 160mg を単回経口投与したときの見かけの経口クリアランス (CL/F) の幾何平均値 (変動係数) は 126L/h (29.0%) であった。

※本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<外国人データ、BGB-3111-AU-003 試験>¹⁾

B 細胞性腫瘍患者 76 例にザヌブルチニブ 160mg を 1 日 2 回投与したときの CL/F の幾何平均値 (変動係数) は 128L/h (61%) であった。

(5) 分布容積

<外国人データ、BGB-3111-106 試験>⁴⁴⁾

健康成人 28 例にザヌブルチニブ 160mg を単回経口投与したときの終末相に基づく見かけの分布容積 (V_z/F) の幾何平均値 (変動係数) は 966L (36.7%) であった。

※本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<外国人データ、BGB-3111-AU-003 試験>¹⁾

B 細胞性腫瘍患者 76 例にザヌブルチニブ 160mg を 1 日 2 回投与したときの V_z/F の幾何平均値 (変動係数) は 522L (71%) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析⁴⁵⁾

(1) 解析方法

連続的な 0 次、その後の一次吸収、並びに中央コンパートメントからの一次消失及び末梢コンパートメントからの再分布から成る、時間依存的な残余誤差モデルを含む 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

共変量 [ベースライン時の年齢、体重、性別、人種 (アジア人、白人、黒人、その他)、CrCL、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ビリルビン、腫瘍の種類 (MCL、CLL/SLL、WM、及びその他の B 細胞性腫瘍)、健康状態 (健康成人及び B 細胞性腫瘍患者)、並びに PPI、H₂ 受容体拮抗薬、及びその他] の使用がザヌブルチニブ (用量範囲: 20~320mg) における薬物動態に及ぼす影響を検討するため、B 細胞性腫瘍患者及び健康成人を対象とした臨床試験 11 試験 (BGB-3111-103 試験、BGB-3111-104 試験、BGB-3111-105 試験、BGB-3111-106 試験、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-205 試験、BGB-3111-206 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験及び BGB-3111-305 試験) に登録された患者 1,291 例のデータを用いて母集団 (ポピュレーション) 解析を実施した。

母集団薬物動態パラメータ (推定値) は、CL/F が 155L/h、中央コンパートメントの見かけの分布容

積 (V_d/F) が 73.6L、見かけの中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布クリアランス (Q/F) が 15.5L/h、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) が 472L、吸収速度定数 (K_a) が $0.477/h^{-1}$ 及び持続期間 (D_i) が 1.26h であった。

健康状態、ベースラインの ALT、及び年齢が、ザヌブルチニブの薬物動態に対する統計的に有意な共変量として特定されたが、共変量の感度分析より、薬物動態に及ぼす影響は、臨床的に意義のある可能性が低いことが示唆された。

4. 吸収

<外国人データ、BGB-3111-103 試験>³⁷⁾

健康成人 14 例に、ザヌブルチニブを高脂肪食と同時に投与したとき、 C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある変化は生じなかった。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

<外国人データ、BGB-3111-105 試験>⁴⁶⁾

健康成人 6 例に ^{14}C 標識したザヌブルチニブ 320mg/200 μ Ci を単回投与したとき、ザヌブルチニブの吸収率は約 60% であることが示された。

※本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ) ^{47,48)}

ラットに 30、75 又は 150mg/kg/日の用量 (臨床曝露量の約 5 倍、約 12.5 倍及び 25 倍に相当) で胎児の二腔心又は三腔心の発生頻度の増加 (0.3~1.5%) がみられ、ウサギに 150mg/kg/日 (臨床曝露量の約 33 倍に相当) で着床後胚損失率の増加が認められた。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 出生前及び出生後の発生に関する試験 (ラット) ⁴⁹⁾

母ラットに 30、75 又は 150mg/kg/日の用量 (臨床曝露量の約 5 倍、約 12.5 倍及び 25 倍に相当) で経口投与したとき、仔ラットにおいて中用量及び高用量で離乳前の体重減少、すべての用量で眼病変 (白内障、突出眼等) が認められた。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<血球移行性 (*in vitro*) >⁵⁰⁾

ヒト及びビーグル犬の血液を用いて検討したザヌブルチニブの平均血液/血漿濃度比は、ヒト及びイヌでそれぞれ 0.804 及び 0.752 であり、ザヌブルチニブは 0.3~30 μ mol/L の濃度でヒト及びイヌの全血中の血漿に分配する傾向があることが示唆された。Sprague-Dawley ラットの血液を用いて検討したザヌブルチニブの平均血液/血漿濃度比は、0.3 μ mol/L、3 μ mol/L、及び 30 μ mol/L において、それぞれ 0.766、1.03、及び 1.39 であり、ラットにおける血球/血漿への分配の傾向は薬物濃度に依存することが示唆された。

<組織分布 (ラット) >⁵¹⁾

- Sprague-Dawley ラットにザヌブルチニブを 30mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後 0.25 時間、2 時間及び 8 時間での組織分布を測定した。最高平均濃度が確認されたのは、血漿、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、胃及び小腸では投与後 0.25 時間、脳、精巣、卵巣、脂肪、筋肉、胸腺、皮膚及び顎下リンパ節では投与後 2 時間であった。臓器別の最高平均濃度は、高いものから順に、胃、小腸、肝臓、腎臓、心臓、卵巣、血漿、脂肪、脾臓、筋肉、肺、顎下リンパ節、皮膚、胸腺、精巣及び脳であった。
- 定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA 法) により、雄 Long-Evans ラット及び Sprague-Dawley ラットに ¹⁴C 標識したザヌブルチニブ 30mg/kg (100 μ Ci/kg) を単回強制経口投与後の放射能の組織内分布を測定したところ、全身に広く分布しており、ほとんどの組織で投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。雄 Long-Evans ラットでは、48 時間時点でほとんどの組織が定量限界未満 (BQL) であり、336 時間までに全組織が BQL となった。

(6) 血漿蛋白結合率

< *in vitro* 試験 >⁵²⁾

ヒト、カニクイザル、ビーグル犬、Sprague-Dawley ラット及び ICR マウスの血漿を用いて、ザヌブルチニブ 0.5~15 μ mol/L の濃度範囲で平衡透析法により血漿蛋白結合率を評価したところ、いずれにおいても濃度依存性を示さないと考えられ、平均血漿蛋白結合率は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの血漿でそれぞれ 94.2%、93.9%、93.3%、96.7%及び 94.9%であった。

6. 代謝

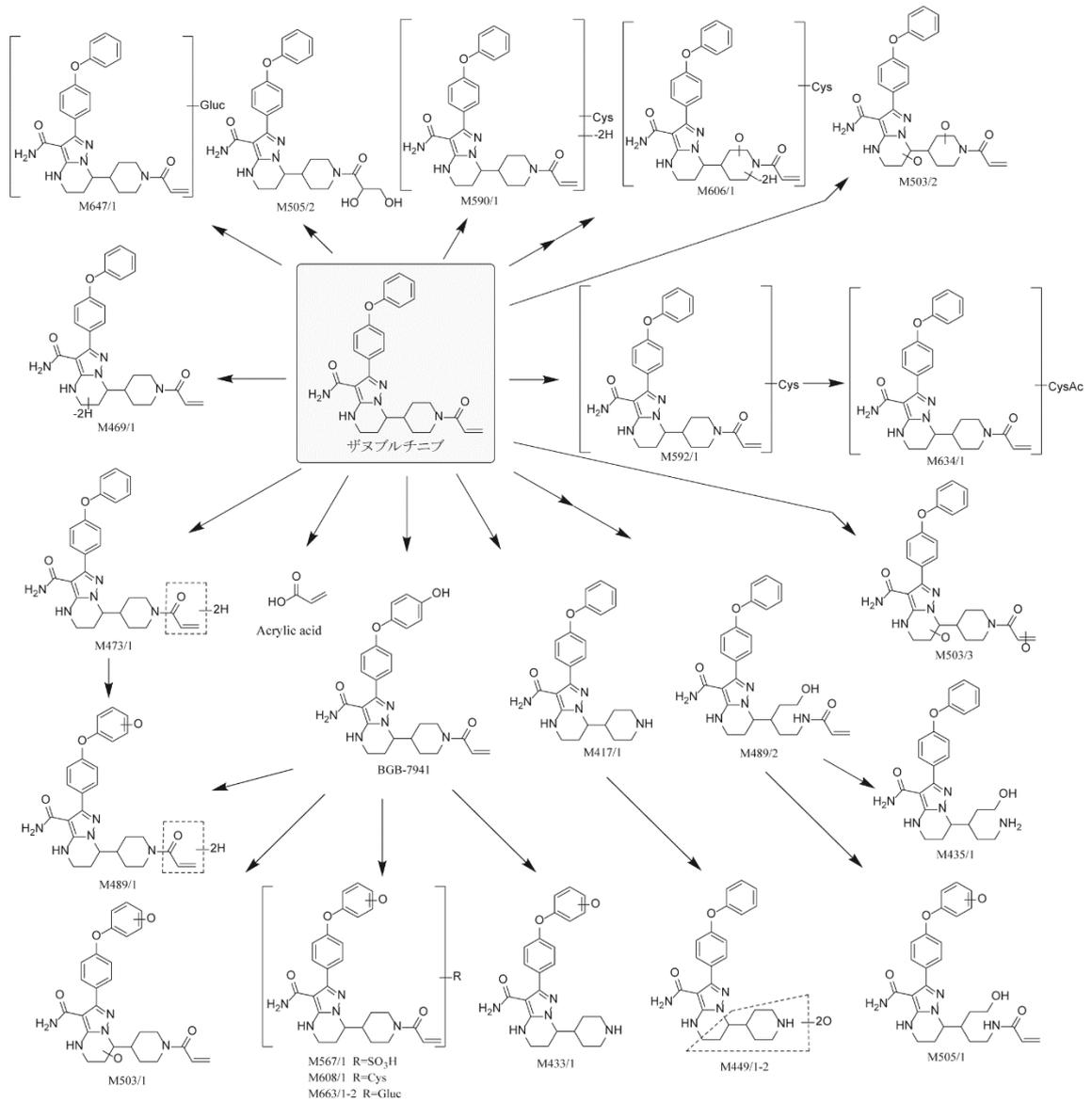
(1) 代謝部位及び代謝経路

< 外国人データ (BGB-3111-105 試験) >⁴⁶⁾

健康成人 6 例に ¹⁴C 標識したザヌブルチニブ 320mg (約 200 μ Ci) を単回投与したところ、ザヌブルチニブはヒトで広範に代謝され、薬物関連物質は主に糞便中に排泄された。

主な代謝経路には酸化、酸化とそれに続く第 II 相抱合及び直接システイン抱合などがあることが示された。一酸化、二酸化、開環、脱水素、水素化及びアクリルアミド加水分解の結果、複数の第 I 相代謝物が同定された。投与量の約 11%がシステイン及び N-アセチルシステイン付加体として排泄物から回収された。

ヒトにおけるザヌブルチニブの主要な代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

< *In vitro* > 53,54)

7種類の組換え P450 酵素 (rP450) を用いて、ザヌブルチニブの代謝に関与するヒト CYP450 アイソフォームを検討した結果から、ザヌブルチニブは主に rCYP3A4 によって代謝された。さらに、ザヌブルチニブを、7つの選択的 CYP 阻害剤 (CYP1A2 阻害剤: α -ナフトフラボン、CYP2B6 阻害剤: クロピドグレール、CYP2C8 阻害剤: モンテルカスト、CYP2C9 阻害剤: スルファフェナゾール、CYP2C19 阻害剤: ヌートカトン、CYP2D6 阻害剤: キニジン、CYP3A 阻害剤: ケトコナゾール) と共にプールしたヒト肝ミクロソーム中でインキュベートしたところ、CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールは、ヒト肝ミクロソームにおけるザヌブルチニブの代謝を阻害したことから、CYP3A がザヌブルチニブを代謝する主要酵素であることが確認された。

プールしたヒト肝ミクロソームを用いた可逆的な CYP 阻害試験で、ザヌブルチニブは CYP1A2 の誘導剤ではなく、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の弱い誘導剤であることが示唆された。

また、ザヌブルチニブを組換え UGT と共にインキュベートしたところ、ザヌブルチニブの代謝は検出されなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (*in vitro*)⁵⁵⁾

ザヌブルチニブの3種の代謝物である BGB-7941 (ザヌブルチニブの一酸化物)、アクリル酸及び M417 (ザヌブルチニブの脱アクリル化物) について生化学キナーゼアッセイを用いて、BTK 活性の阻害を検討したところ、BTK キナーゼに対するザヌブルチニブ、BGB-7941 及び M417 の IC₅₀ は、それぞれ 0.21nmol/L、0.76nmol/L 及び 3879nmol/L で、アクリル酸は 10µmol/L までの濃度で BTK に対する活性を示さなかった。

細胞アッセイを用いて、これらの代謝物の活性を検討したところ、BGB-7941 はザヌブルチニブより弱い活性を示し、M417 及びアクリル酸は活性を示さなかった。

7. 排泄

<外国人データ、BGB-3111-105 試験>⁴⁶⁾

健康成人 6 例に [¹⁴C] -ザヌブルチニブ 320mg を単回投与したとき、単回経口投与後 264 時間までの尿中及び糞便中の総放射能 (TRA) の全体的な平均回収率は 94.6% であり、糞便中排泄率は 87.1% (未変化体として 37.6%)、尿中排泄率は 7.57% (未変化体として 0.1%) であった。放射能の大半は最初の 72 時間以内に回収された。

※本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

8. トランスポーターに関する情報

<*in vitro*>⁴³⁾

P-gp については Caco-2 細胞及び MDCK-MDR1 細胞単層モデル、BCRP については小胞膜アッセイ、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 については各ヒト薬物トランスポーター遺伝子の安定発現細胞株を用いた *in vitro* の評価で、ザヌブルチニブは、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、P-gp の基質である可能性が高いことが示された。また、ザヌブルチニブは、10.0µmol/L までの濃度では P-gp の阻害剤ではなく、5.0µmol/L までの濃度で BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害剤でないことが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者における薬物動態 (母集団 (ポピュレーション) 解析、外国人データ)⁴⁵⁾

腎機能障害がザヌブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を、母集団 (ポピュレーション) 解析を用いて評価した。

正常 (CrCL : 90mL/分以上、204 例)、軽度 (CrCL : 60~89mL/分、200 例)、中等度 (CrCL : 30~59mL/分、78 例)、重度 (CrCL : 15~29mL/分、4 例) の腎機能障害、末期腎不全 (ESRD、CrCL : 15mL/分未満、1 例) において、定常状態の曝露量が正常、軽度、中等度の腎機能障害で、大きな差は認められなかった ($p > 0.40$ 、ANOVA)。腎機能障害がザヌブルチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことは、ザヌブルチニブの腎排出が少ないことと関連しており、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。なお、重度の肝障害を有する患者では曝露量が 60% の増加であったことから、重度の腎機能障害又は ESRD 患者においてザヌブルチニブ濃度が大きく影響を受ける可能性は低いものの、重度の腎機能障害患者又は ESRD 患者における薬物動態データは限ら

れている。「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

2) 肝機能障害者における薬物動態 (外国人データ、BGB-3111-107 試験)⁵⁶⁾

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 6 例、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 6 例、又は重度 (Child-Pugh 分類 C) 6 例の肝機能障害者、及び肝機能正常者 11 例に、本剤 80mg を空腹時に単回投与したとき、総 AUC は正常者と比較して、軽度 (11%)、中等度 (21%)、重度 (60%) 高いことが示された。

また、非結合型ザヌブルチニブへの平均曝露量 (ピーク値及び総量) は、投与量の一致する正常者と比べて、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害者ではそれぞれ、 C_{max} について 1.16 倍、1.81 倍、及び 2.36 倍、 $AUC_{0-\infty}$ について 1.23 倍、1.43 倍、及び 2.94 倍増加した。

したがって、重度の肝機能障害者においては、ザヌブルチニブの減量を考慮することが推奨される。

(「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

※本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはザヌブルチニブとして 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

肝機能正常者及び肝機能障害者 (軽度、中等度、重度) におけるザヌブルチニブの薬物動態パラメータ

	肝障害の程度			
	正常 (N = 11)	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)	重度 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	162.8 (41.1)	171.4 (41.4)	249.1 (25.9)	209.1 (19.2)
T_{max} (h)	1.50 (1.00, 6.00)	2.25 (1.00, 4.00)	1.25 (0.50, 2.00)	1.50 (1.50, 2.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	663.0 (37.2)	749.5 (29.1)	806.4 (45.1)	1071 (19.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	683.1 (36.2)	761.5 (28.2)	825.9 (43.9)	1095 (18.5)
$T_{1/2}$ (h)	3.032 (64.5)	2.353 (34.5)	2.508 (24.3)	3.342 (36.2)
CL/F (L/h)	117.1 (36.2)	105.1 (28.2)	96.86 (43.9)	73.08 (18.5)
V_z/F (L)	512.3 (60.0)	356.6 (21.1)	350.4 (34.0)	352.3 (37.0)

幾何平均 (幾何%CV)、 T_{max} のみ中央値 (最小値, 最大値)

肝機能正常者及び肝機能障害者 (軽度、中等度、重度) における非結合型ザヌブルチニブの薬物動態パラメータ

	肝障害の程度			
	正常 (N = 11)	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)	重度 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	7.676 (45.8)	8.892 (51.0)	13.91 (34.6)	18.10 (25.4)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	31.26 (43.4)	38.89 (32.6)	45.04 (49.1)	92.64 (34.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	32.20 (42.6)	39.51 (31.8)	46.13 (47.6)	94.72 (33.4)
CL _u /F (L/h)	2484 (42.6)	2025 (31.8)	1734 (47.6)	844.6 (33.4)
V_z/F (L)	10870 (62.9)	6872 (28.6)	6274 (35.4)	4072 (47.2)

幾何平均 (幾何%CV)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

本剤の投与に際し、造血器悪性腫瘍に対する十分な知識と経験が必要であるため、類薬の記載に準じて設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

本剤の有効成分及び添加物に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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、手術の前後 3～7 日間程度は本剤の投与中断を考慮すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 感染症（日和見感染症を含む）の発現もしくは悪化、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、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。[11.1.3 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。[9.1.2、11.1.4 参照]
- 8.5 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、胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.6 参照]

(解説)

- 8.1 臨床試験において出血事象が報告されていることから、重篤な出血の発現を予防するため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
 - 8.2 感染症は BTK 阻害により引き起こされると考えられており、臨床試験において重篤な症例も認められていることから、重篤な感染症の発現又は悪化を予防・早期検出するため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
 - 8.3 好中球減少症、血小板減少症、貧血等の骨髄抑制の早期検出・重症化防止のため、CCDS を参考に設定した。
 - 8.4 心房細動、心房粗動等の重篤な不整脈の早期検出・重症化防止のため CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
 - 8.5 臨床試験において間質性肺疾患が報告されており、重篤な症例も認められていることから、類薬の添付文書を参考に設定した。
- (「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

9.1.2 心疾患 (不整脈等) を有する患者又はその既往歴のある患者、高血圧、感染症を合併している患者

心房細動等の不整脈があらわれやすい。[8.4、11.1.4 参照]

(解説)

- 9.1.1 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ため設定した。
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必要がある。
- 9.1.2 重度の心疾患を有する被験者を対象とした臨床試験を実施していないものの、本剤の投与により重篤な不整脈が発現又は悪化する可能性があるため設定した。
これらの患者に本剤を投与する際には十分に患者の状態を観察し、定期的に心機能検査 (十二誘導心電図検査等) を行う必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

本剤の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、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

臨床試験等の結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。(「VII. 10. 2) 肝機能障害者における薬物動態」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

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には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用するよう指導すること。[9.5、10.2 参照]
- 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること⁵⁷⁾。[9.5 参照]

(解説)

非臨床試験の所見に基づき、CCDS を参考に設定した。避妊期間は、医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス（令和 5 年 2 月 16 日付 薬生薬審発 0216 第 1 号）及び Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) ガイダンスを考慮して設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

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が望ましい。動物実験（ラット及びウサギ）で、着床後の胚損失の増加及び心臓奇形（二腔心又は三腔心）の発生が報告されている^{47,48)}。[9.4.1、9.4.2 参照]

(解説)

非臨床試験の所見に基づき、ラットにおいて胚・胎児発生試験の全用量群で胎児の二腔心又は三腔心の発生頻度の増加が見られたこと、ウサギの 150mg/kg/日 で着床後胚損失率の増加が認められたことから設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラット）において出生児動物に離乳前の体重減少及び眼病変（眼球突出及び白内障等）が認められている⁴⁹⁾。

(解説)

非臨床試験の所見に基づき、ラットにおいて出生児における眼病変の発現率の増加及び重症度の増加が認められたことから設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性は確立されていないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。また、本剤は P-gp を阻害し、CYP2C19 及び CYP3A を誘導する。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン等 [7.3、16.7.1-16.7.3、16.7.9 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、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。	これらの薬剤等の CYP3A 阻害作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。
中程度の CYP3A 阻害剤 フルコナゾール、ジルチアゼム、エリスロマイシン等 [7.3、16.7.4、16.7.5、16.7.9 参照]		
グレープフルーツジュース		
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン等 [16.7.6、16.7.9 参照]	本剤の有効性が減弱されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、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。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
中程度の CYP3A 誘導剤 リファブチン、エファビレンツ、ボセンタン等 [16.7.7、16.7.9 参照]		
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	本剤の有効性が減弱されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ランソプラゾール、ジアゼパム等 [16.7.8 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C19 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、経口避妊薬 (デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等)、トリアゾラム等 [9.4.1、16.7.8 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン、リバーロキサバン、フェキソフェナジン等 [16.7.8 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

本剤の代謝、薬物相互作用試験の結果及び PBPK モデルによるシミュレーションの結果等から、本剤と CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤と併用する場合に、本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC) がそれぞれ増加又は減少すると予測されたことから、CCDS に基づき設定した。また、本剤の薬理作用から、本剤と CYP2C19、CYP3A 又は P-gp の基質となる薬剤を併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が低下又は上昇する可能性があることから、設定した。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

胃腸出血（頻度不明）、硬膜下血腫（0.1%）、脳出血（頻度不明）等があらわれることがある。
[8.1 参照]

11.1.2 感染症

肺炎（3.9%）、クリプトコッカス性肺炎（0.1%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（0.3%）等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（0.6%）があらわれることがある。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少症（15.4%）、血小板減少症（5.0%）、貧血（6.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 不整脈

心房細動（3.0%）、心房粗動（0.3%）等の不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.5 心臓障害

心筋梗塞（0.3%）、心筋炎（0.1%）、心不全（0.1%）等の心臓障害があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺疾患（0.1%）

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。[8.5 参照]

(解説)

臨床試験から得られた安全性情報及び CCDS に基づき副作用を設定した。副作用の頻度は以下の臨床試験に登録した被験者（701 例）から得られた結果（因果関係が否定できない有害事象の発現割合）に基づき記載した。

国内第 1/2 相試験：BGB-3111-111（第 2 相パートの CLL/SLL 患者及び第 2 相パートの WM 患者）、海外

第 3 相試験：BGB-3111-302（コホート 1）、BGB-3111-304（コホート 1）、BGB-3111-305

なお、上記の解析対象集団においては認められず、上記以外の臨床試験も含めた 11 試験の併合解析

（1603 例）において認められた副作用については「頻度不明」として提示した。

国内第 1/2 相試験（BGB-3111-111）、海外第 3 相試験（BGB-3111-302、BGB-3111-304、BGB-3111-305）、

海外第 2 相試験（BGB-3111-205、BGB-3111-206、BGB-3111-210、BGB-3111-214）、海外第 1/2 相試験

（BGB-3111-AU-003）、海外第 1 相試験（BGB-3111-1002）、長期継続試験（BGB-3111-LTE1）

（P.86-93 副作用頻度一覧表参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		上気道感染	気管支炎、尿路感染	
神経系障害			浮動性めまい	
血管障害		高血圧	斑状出血	
胃腸障害		下痢	便秘	
皮膚および皮下組織障害	挫傷	発疹、点状出血	そう痒症、紫斑	
筋骨格系および結合組織障害			関節痛	筋骨格痛、背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	末梢性浮腫、無力症	
腎および尿路障害			血尿	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽、鼻出血	
眼障害			結膜出血	

(解説)

臨床試験から得られた安全性情報及び CCDS に基づき副作用を設定した。副作用の頻度は以下の臨床試験に登録した被験者（701 例）から得られた結果（因果関係が否定できない有害事象の発現割合）に基づき記載した。

国内第 1/2 相試験：BGB-3111-111（第 2 相パートの CLL/SLL 患者及び第 2 相パートの WM 患者）、海外第 3 相試験：BGB-3111-302（コホート 1）、BGB-3111-304（コホート 1）、BGB-3111-305

なお、上記の解析対象集団においては認められず、上記以外の臨床試験も含めた 11 試験の併合解析（1603 例）において認められた副作用については「頻度不明」として提示した。

国内第 1/2 相試験（BGB-3111-111）、海外第 3 相試験（BGB-3111-302、BGB-3111-304、BGB-3111-305）、海外第 2 相試験（BGB-3111-205、BGB-3111-206、BGB-3111-210、BGB-3111-214）、海外第 1/2 相試験（BGB-3111-AU-003）、海外第 1 相試験（BGB-3111-1002）、長期継続試験（BGB-3111-LTE1）

（P.86-93 副作用頻度一覧表参照）

副作用頻度一覧表等

主要4試験併合解析は国内第1/2相試験：BGB-3111-111（第2相パートのCLL/SLL患者及び第2相パートのWM患者）、海外第3相試験：BGB-3111-302（コホート1）、BGB-3111-304（コホート1）、BGB-3111-305から集計した。全本剤群は国内第1/2相試験（BGB-3111-111）、海外第3相試験（BGB-3111-302、BGB-3111-304、BGB-3111-305）、海外第2相試験（BGB-3111-205、BGB-3111-206、BGB-3111-210、BGB-3111-214）、海外第1/2相試験（BGB-3111-AU-003）、海外第1相試験（BGB-3111-1002）、長期継続試験（BGB-3111-LTE1）から集計した。

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)	グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
全副作用	524 (74.8)	1266 (79.0)	特発性血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
挫傷	145 (20.7)	394 (24.6)	くも膜下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
挫傷	83 (11.8)	221 (13.8)	舌出血	1 (0.1)	1 (0.1)
点状出血	47 (6.7)	88 (5.5)	胃腸出血	0 (0.0)	3 (0.2)
紫斑	14 (2.0)	74 (4.6)	脳出血	0 (0.0)	2 (0.1)
斑状出血	12 (1.7)	33 (2.1)	頭蓋内出血	0 (0.0)	2 (0.1)
内出血発生の増加傾向	12 (1.7)	28 (1.7)	咽頭出血	0 (0.0)	2 (0.1)
血管穿刺部位内出血	1 (0.1)	2 (0.1)	カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (0.1)
処置後挫傷	0 (0.0)	4 (0.2)	出血	0 (0.0)	1 (0.1)
眼挫傷	0 (0.0)	1 (0.1)	尿路出血	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少症	143 (20.4)	404 (25.2)	注射部位血腫	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少症	108 (15.4)	190 (11.9)	腹腔内血腫	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球数減少	41 (5.8)	231 (14.4)	喉頭出血	0 (0.0)	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	9 (1.3)	18 (1.1)	皮膚粘膜出血	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少性敗血症	1 (0.1)	1 (0.1)	処置後血腫	0 (0.0)	1 (0.1)
出血／血腫	125 (17.8)	305 (19.0)	特発性出血	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻出血	33 (4.7)	76 (4.7)	発疹	75 (10.7)	210 (13.1)
血腫	28 (4.0)	40 (2.5)	発疹	41 (5.8)	140 (8.7)
血尿	23 (3.3)	101 (6.3)	斑状丘疹状皮疹	15 (2.1)	27 (1.7)
皮膚出血	12 (1.7)	20 (1.2)	紅斑	11 (1.6)	19 (1.2)
口腔内出血	7 (1.0)	13 (0.8)	蕁麻疹	4 (0.6)	5 (0.3)
結膜出血	7 (1.0)	12 (0.7)	膿疱性皮疹	3 (0.4)	7 (0.4)
皮下血腫	6 (0.9)	10 (0.6)	紅斑性皮疹	2 (0.3)	6 (0.4)
処置後出血	5 (0.7)	9 (0.6)	眼瞼発疹	2 (0.3)	2 (0.1)
皮下出血	3 (0.4)	18 (1.1)	丘疹性皮疹	1 (0.1)	8 (0.5)
眼窩周囲出血	3 (0.4)	4 (0.2)	そう痒性皮疹	1 (0.1)	5 (0.3)
眼出血	3 (0.4)	3 (0.2)	斑状皮疹	1 (0.1)	4 (0.2)
網膜出血	2 (0.3)	6 (0.4)	多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)
耳出血	2 (0.3)	3 (0.2)	高血圧	67 (9.6)	119 (7.4)
上部消化管出血	1 (0.1)	5 (0.3)	高血圧	64 (9.1)	115 (7.2)
胃出血	1 (0.1)	2 (0.1)	血圧上昇	3 (0.4)	4 (0.2)
出血性胃潰瘍	1 (0.1)	2 (0.1)	高血圧クリーゼ	1 (0.1)	1 (0.1)
痔出血	1 (0.1)	2 (0.1)	収縮期高血圧	1 (0.1)	1 (0.1)
強膜出血	1 (0.1)	2 (0.1)	疲労	53 (7.6)	109 (6.8)
硬膜下血腫	1 (0.1)	2 (0.1)	疲労	43 (6.1)	93 (5.8)
硬膜下出血	1 (0.1)	2 (0.1)	無力症	9 (1.3)	14 (0.9)
腔出血	1 (0.1)	2 (0.1)	嗜眠	3 (0.4)	4 (0.2)
腹壁血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	下痢	52 (7.4)	130 (8.1)
乳房血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	血小板減少症	48 (6.8)	213 (13.3)
眼血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	血小板減少症	35 (5.0)	88 (5.5)
血腫感染	1 (0.1)	1 (0.1)	血小板数減少	15 (2.1)	138 (8.6)
筋肉内血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	肺炎	47 (6.7)	150 (9.4)
骨盤血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	肺炎	27 (3.9)	119 (7.4)
陰茎血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	下気道感染	15 (2.1)	22 (1.4)
直腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)	COVID-19肺炎	3 (0.4)	5 (0.3)
陰囊血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.3)	2 (0.1)
軟部組織出血	1 (0.1)	1 (0.1)			

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.1)	3 (0.2)
細菌性肺炎	1 (0.1)	2 (0.1)
細菌性下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
真菌性肺炎	0 (0.0)	2 (0.1)
異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)
インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)
上気道感染	45 (6.4)	133 (8.3)
上気道感染	42 (6.0)	124 (7.7)
上咽頭炎	3 (0.4)	7 (0.4)
咽頭炎	1 (0.1)	9 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血	45 (6.4)	122 (7.6)
貧血	44 (6.3)	116 (7.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	6 (0.4)
筋骨格痛	38 (5.4)	82 (5.1)
関節痛	28 (4.0)	55 (3.4)
筋肉痛	12 (1.7)	30 (1.9)
骨痛	1 (0.1)	3 (0.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	4 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	3 (0.2)
尿路感染	24 (3.4)	52 (3.2)
尿路感染	24 (3.4)	52 (3.2)
浮動性めまい	22 (3.1)	37 (2.3)
浮動性めまい	18 (2.6)	31 (1.9)
回転性めまい	4 (0.6)	6 (0.4)
そう痒症	20 (2.9)	39 (2.4)
便秘	14 (2.0)	33 (2.1)
咳嗽	13 (1.9)	48 (3.0)
咳嗽	11 (1.6)	41 (2.6)
湿性咳嗽	3 (0.4)	10 (0.6)
末梢性浮腫	9 (1.3)	25 (1.6)
気管支炎	8 (1.1)	21 (1.3)
B型肝炎再活性化 (非グループ化用語)	4 (0.6)	11 (0.7)
悪心	32 (4.6)	64 (4.0)
頭痛	22 (3.1)	46 (2.9)
心房細動	21 (3.0)	43 (2.7)
筋痙縮	15 (2.1)	35 (2.2)
高尿酸血症	12 (1.7)	46 (2.9)
発熱	12 (1.7)	38 (2.4)
口内炎	12 (1.7)	20 (1.2)
COVID-19	12 (1.7)	17 (1.1)
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	11 (1.6)	52 (3.2)
帯状疱疹	10 (1.4)	33 (2.1)
動悸	10 (1.4)	18 (1.1)
食欲減退	9 (1.3)	24 (1.5)
胃食道逆流性疾患	9 (1.3)	24 (1.5)
消化不良	9 (1.3)	22 (1.4)
歯肉出血	9 (1.3)	18 (1.1)
蜂巣炎	9 (1.3)	17 (1.1)
四肢痛	9 (1.3)	16 (1.0)
皮膚感染	8 (1.1)	23 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	8 (1.1)	22 (1.4)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
口腔内潰瘍形成	8 (1.1)	18 (1.1)
皮膚乾燥	8 (1.1)	15 (0.9)
体重減少	8 (1.1)	13 (0.8)
血中クレアチニン増加	7 (1.0)	31 (1.9)
副鼻腔炎	7 (1.0)	21 (1.3)
気道感染	7 (1.0)	13 (0.8)
嘔吐	7 (1.0)	13 (0.8)
腹痛	6 (0.9)	14 (0.9)
口腔ヘルペス	6 (0.9)	14 (0.9)
末梢腫脹	6 (0.9)	13 (0.8)
上室性期外収縮	6 (0.9)	10 (0.6)
限局性感染	6 (0.9)	8 (0.5)
口腔血性水疱	6 (0.9)	7 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフ ェラーゼ増加	5 (0.7)	39 (2.4)
低カリウム血症	5 (0.7)	24 (1.5)
低ナトリウム血症	5 (0.7)	14 (0.9)
低γグロブリン血症	5 (0.7)	12 (0.7)
脱毛症	5 (0.7)	10 (0.6)
基底細胞癌	5 (0.7)	9 (0.6)
口内乾燥	5 (0.7)	9 (0.6)
薬剤離脱症候群	5 (0.7)	6 (0.4)
関節腫脹	5 (0.7)	6 (0.4)
血中ビリルビン増加	4 (0.6)	31 (1.9)
心電図QT延長	4 (0.6)	18 (1.1)
低カルシウム血症	4 (0.6)	15 (0.9)
上腹部痛	4 (0.6)	11 (0.7)
腹部膨満	4 (0.6)	9 (0.6)
結膜炎	4 (0.6)	9 (0.6)
洞性徐脈	4 (0.6)	9 (0.6)
皮膚病変	4 (0.6)	9 (0.6)
鼓腸	4 (0.6)	7 (0.4)
ドライアイ	4 (0.6)	6 (0.4)
顔面浮腫	4 (0.6)	6 (0.4)
高カリウム血症	4 (0.6)	6 (0.4)
インフルエンザ	4 (0.6)	5 (0.3)
爪破損	4 (0.6)	5 (0.3)
高血糖	3 (0.4)	37 (2.3)
蛋白尿	3 (0.4)	18 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ 増加	3 (0.4)	16 (1.0)
呼吸困難	3 (0.4)	10 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.4)	10 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.4)	8 (0.5)
ヘルペス後神経痛	3 (0.4)	8 (0.5)
心室性期外収縮	3 (0.4)	8 (0.5)
不眠症	3 (0.4)	7 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	3 (0.4)	7 (0.4)
出血性素因	3 (0.4)	6 (0.4)
耳感染	3 (0.4)	5 (0.3)
敗血症	3 (0.4)	5 (0.3)
頻脈	3 (0.4)	5 (0.3)
光線角化症	3 (0.4)	4 (0.2)
上室性不整脈	3 (0.4)	4 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.4)	4 (0.2)
皮膚真菌感染	3 (0.4)	4 (0.2)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
歯肉痛	3 (0.4)	4 (0.2)
痛風	3 (0.4)	4 (0.2)
鼻炎	3 (0.4)	4 (0.2)
皮膚潰瘍	3 (0.4)	4 (0.2)
左脚ブロック	3 (0.4)	3 (0.2)
勃起不全	3 (0.4)	3 (0.2)
膿痂疹	3 (0.4)	3 (0.2)
洞性頻脈	3 (0.4)	3 (0.2)
白血球数減少	2 (0.3)	80 (5.0)
高ビリルビン血症	2 (0.3)	13 (0.8)
肺臓炎	2 (0.3)	11 (0.7)
高コレステロール血症	2 (0.3)	10 (0.6)
口腔咽頭痛	2 (0.3)	9 (0.6)
胸水	2 (0.3)	7 (0.4)
皮膚炎	2 (0.3)	6 (0.4)
歯肉炎	2 (0.3)	6 (0.4)
倦怠感	2 (0.3)	6 (0.4)
血中尿素増加	2 (0.3)	5 (0.3)
湿疹	2 (0.3)	5 (0.3)
胃炎	2 (0.3)	5 (0.3)
咯血	2 (0.3)	5 (0.3)
鉄欠乏	2 (0.3)	5 (0.3)
尿中蛋白陽性	2 (0.3)	5 (0.3)
皮膚腫瘍	2 (0.3)	5 (0.3)
第一度房室ブロック	2 (0.3)	4 (0.2)
皮膚変色	2 (0.3)	4 (0.2)
皮膚裂傷	2 (0.3)	4 (0.2)
関節炎	2 (0.3)	3 (0.2)
心房粗動	2 (0.3)	3 (0.2)
労作性呼吸困難	2 (0.3)	3 (0.2)
心電図高電位	2 (0.3)	3 (0.2)
好酸球増加症	2 (0.3)	3 (0.2)
期外収縮	2 (0.3)	3 (0.2)
出血性関節症	2 (0.3)	3 (0.2)
リンパ球増加症	2 (0.3)	3 (0.2)
口腔カンジダ症	2 (0.3)	3 (0.2)
末梢静脈疾患	2 (0.3)	3 (0.2)
急性呼吸不全	2 (0.3)	2 (0.1)
狭心症	2 (0.3)	2 (0.1)
細菌尿	2 (0.3)	2 (0.1)
慢性腎臓病	2 (0.3)	2 (0.1)
脱水	2 (0.3)	2 (0.1)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.3)	2 (0.1)
耳痛	2 (0.3)	2 (0.1)
転倒	2 (0.3)	2 (0.1)
せつ	2 (0.3)	2 (0.1)
血便排泄	2 (0.3)	2 (0.1)
心筋梗塞	2 (0.3)	2 (0.1)
鼻ヘルペス	2 (0.3)	2 (0.1)
口腔粘膜水疱形成	2 (0.3)	2 (0.1)
尿失禁	2 (0.3)	2 (0.1)
霧視	2 (0.3)	2 (0.1)
喘鳴	2 (0.3)	2 (0.1)
リンパ球数減少	1 (0.1)	22 (1.4)
尿潜血陽性	1 (0.1)	21 (1.3)
血中免疫グロブリンG減少	1 (0.1)	15 (0.9)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
肝機能異常	1 (0.1)	10 (0.6)
低アルブミン血症	1 (0.1)	10 (0.6)
白血球減少症	1 (0.1)	10 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.1)	9 (0.6)
グロブリン減少	1 (0.1)	8 (0.5)
B型肝炎	1 (0.1)	7 (0.4)
鼻漏	1 (0.1)	7 (0.4)
右脚ブロック	1 (0.1)	6 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.1)	6 (0.4)
疼痛	1 (0.1)	6 (0.4)
軟部組織感染	1 (0.1)	6 (0.4)
胃腸炎	1 (0.1)	5 (0.3)
多汗症	1 (0.1)	5 (0.3)
喉頭炎	1 (0.1)	5 (0.3)
リンパ球数増加	1 (0.1)	5 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.1)	5 (0.3)
悪寒	1 (0.1)	4 (0.2)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)	4 (0.2)
鼻閉	1 (0.1)	4 (0.2)
錯感覚	1 (0.1)	4 (0.2)
歯周病	1 (0.1)	4 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.1)	4 (0.2)
水疱	1 (0.1)	3 (0.2)
心不全	1 (0.1)	3 (0.2)
大腸炎	1 (0.1)	3 (0.2)
接触皮膚炎	1 (0.1)	3 (0.2)
憩室炎	1 (0.1)	3 (0.2)
十二指腸潰瘍	1 (0.1)	3 (0.2)
発声障害	1 (0.1)	3 (0.2)
耐糖能障害	1 (0.1)	3 (0.2)
高脂血症	1 (0.1)	3 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	3 (0.2)
肝損傷	1 (0.1)	3 (0.2)
リンパ節炎	1 (0.1)	3 (0.2)
筋力低下	1 (0.1)	3 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.1)	3 (0.2)
腎不全	1 (0.1)	3 (0.2)
皮膚癌	1 (0.1)	3 (0.2)
皮膚剥脱	1 (0.1)	3 (0.2)
失神	1 (0.1)	3 (0.2)
歯感染	1 (0.1)	3 (0.2)
急性腎障害	1 (0.1)	2 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.1)
肛門膿瘍	1 (0.1)	2 (0.1)
アフタ性潰瘍	1 (0.1)	2 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.1)	2 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)	2 (0.1)
難聴	1 (0.1)	2 (0.1)
譫妄	1 (0.1)	2 (0.1)
排尿困難	1 (0.1)	2 (0.1)
眼痛	1 (0.1)	2 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)	2 (0.1)
眼瞼出血	1 (0.1)	2 (0.1)
熱感	1 (0.1)	2 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)	2 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)	2 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
陰部ヘルペス	1 (0.1)	2 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.1)	2 (0.1)
血胸	1 (0.1)	2 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.1)	2 (0.1)
高リン血症	1 (0.1)	2 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)	2 (0.1)
免疫グロブリン減少	1 (0.1)	2 (0.1)
リンパ節痛	1 (0.1)	2 (0.1)
リンパ節症	1 (0.1)	2 (0.1)
リンパ浮腫	1 (0.1)	2 (0.1)
リンパ球減少症	1 (0.1)	2 (0.1)
寝汗	1 (0.1)	2 (0.1)
汎血球減少症	1 (0.1)	2 (0.1)
脂肪織炎	1 (0.1)	2 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚創傷	1 (0.1)	2 (0.1)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.1)	2 (0.1)
尿閉	1 (0.1)	2 (0.1)
尿路性敗血症	1 (0.1)	2 (0.1)
視力障害	1 (0.1)	2 (0.1)
急性左室不全	1 (0.1)	1 (0.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	1 (0.1)
激越	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門の炎症	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)
大動脈瘤破裂	1 (0.1)	1 (0.1)
不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
第二度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)
細菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
細菌性鼻炎	1 (0.1)	1 (0.1)
出血時間延長	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性静脈瘤	1 (0.1)	1 (0.1)
血中鉄減少	1 (0.1)	1 (0.1)
失血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)
血中尿素窒素／クレアチニン 比増加	1 (0.1)	1 (0.1)
徐脈性不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
徐脈	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房痛	1 (0.1)	1 (0.1)
急性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)
心タンポナーデ	1 (0.1)	1 (0.1)
心拡大	1 (0.1)	1 (0.1)
脳血管障害	1 (0.1)	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)	1 (0.1)
脈絡膜滲出	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)
涙嚢炎	1 (0.1)	1 (0.1)
後天性涙道狭窄	1 (0.1)	1 (0.1)
心室内伝導障害	1 (0.1)	1 (0.1)
脱髄	1 (0.1)	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)	1 (0.1)
心房拡張	1 (0.1)	1 (0.1)
注意力障害	1 (0.1)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
薬物過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)
薬物性肝障害	1 (0.1)	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)
嚥下障害	1 (0.1)	1 (0.1)
駆出率減少	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図PR延長	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図異常T波	1 (0.1)	1 (0.1)
眼瞼紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸菌性菌血症	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸菌性敗血症	1 (0.1)	1 (0.1)
細菌性眼感染	1 (0.1)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)	1 (0.1)
機能的胃腸障害	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)
赤痢菌性胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
糸球体濾過率減少	1 (0.1)	1 (0.1)
舌痛	1 (0.1)	1 (0.1)
顆粒球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
単径部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
血精液症	1 (0.1)	1 (0.1)
溶血	1 (0.1)	1 (0.1)
卒中の出血性変化	1 (0.1)	1 (0.1)
手皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
脂肪肝	1 (0.1)	1 (0.1)
肝腫大	1 (0.1)	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	1 (0.1)
しゃっくり	1 (0.1)	1 (0.1)
ヒトライノウイルス検査陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
水腎症	1 (0.1)	1 (0.1)
血液量減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
治癒不良	1 (0.1)	1 (0.1)
インターフェロンγ応答測定 陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
乳管内増殖性病変	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性皮膚潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
迷路炎	1 (0.1)	1 (0.1)
ラクナ梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
左房肥大	1 (0.1)	1 (0.1)
苔癬様角化症	1 (0.1)	1 (0.1)
真菌性下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
肺浸潤	1 (0.1)	1 (0.1)
肺陰影	1 (0.1)	1 (0.1)
斑	1 (0.1)	1 (0.1)
メラナ	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝性アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)
尿意切迫	1 (0.1)	1 (0.1)
モルガネラ感染	1 (0.1)	1 (0.1)
不随意性筋収縮	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	1 (0.1)
骨髄異形成症候群	1 (0.1)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
心筋虚血	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)
筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)
爪床出血	1 (0.1)	1 (0.1)
爪感染	1 (0.1)	1 (0.1)
爪線状隆起	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻痂皮	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻部障害	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻前庭炎	1 (0.1)	1 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)	1 (0.1)
神経症	1 (0.1)	1 (0.1)
夜間頻尿	1 (0.1)	1 (0.1)
結節性変形性関節症	1 (0.1)	1 (0.1)
結節性再生性過形成	1 (0.1)	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内過角化	1 (0.1)	1 (0.1)
顎痛	1 (0.1)	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス 気管支炎	1 (0.1)	1 (0.1)
嗅覚錯誤	1 (0.1)	1 (0.1)
耳下腺腫大	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢動脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板凝集異常	1 (0.1)	1 (0.1)
肺線維症	1 (0.1)	1 (0.1)
肺結核	1 (0.1)	1 (0.1)
膿疱	1 (0.1)	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)	1 (0.1)
唾液腺腫瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
陰囊浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
脂漏性角化症	1 (0.1)	1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.1)	1 (0.1)
洞房ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)
洞性不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
真菌性副鼻腔炎	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚細菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚カンジダ	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚毒性	1 (0.1)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	1 (0.1)
スポロトリコーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
肺扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
舌腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)
全身性細菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
味覚障害	1 (0.1)	1 (0.1)
舌障害	1 (0.1)	1 (0.1)
真菌性舌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)	1 (0.1)
トロポニン増加	1 (0.1)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
上気道うっ血	1 (0.1)	1 (0.1)
細菌性上気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道咳症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
食道静脈瘤	1 (0.1)	1 (0.1)
血管破裂	1 (0.1)	1 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)
前庭障害	1 (0.1)	1 (0.1)
硝子体障害	1 (0.1)	1 (0.1)
白衣性高血圧	1 (0.1)	1 (0.1)
創傷	1 (0.1)	1 (0.1)
二酸化炭素増加	0 (0.0)	26 (1.6)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	14 (0.9)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	13 (0.8)
血中免疫グロブリンA減少	0 (0.0)	12 (0.7)
体重増加	0 (0.0)	11 (0.7)
血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	10 (0.6)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	9 (0.6)
好中球百分率減少	0 (0.0)	8 (0.5)
血中フィブリノーゲン減少	0 (0.0)	7 (0.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	7 (0.4)
細菌検査陽性	0 (0.0)	6 (0.4)
血中尿酸増加	0 (0.0)	6 (0.4)
低比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	6 (0.4)
血小板機能異常症	0 (0.0)	6 (0.4)
白血球数増加	0 (0.0)	6 (0.4)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	5 (0.3)
味覚不全	0 (0.0)	5 (0.3)
ヘモグロビン尿	0 (0.0)	5 (0.3)
低リン血症	0 (0.0)	5 (0.3)
歯痛	0 (0.0)	5 (0.3)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	4 (0.2)
低フィブリノーゲン血症	0 (0.0)	4 (0.2)
感染	0 (0.0)	4 (0.2)
リポ蛋白 (a) 増加	0 (0.0)	4 (0.2)
中耳炎	0 (0.0)	4 (0.2)
歯周炎	0 (0.0)	4 (0.2)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	3 (0.2)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	3 (0.2)
膀胱炎	0 (0.0)	3 (0.2)
毛包炎	0 (0.0)	3 (0.2)
高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	3 (0.2)
低蛋白血症	0 (0.0)	3 (0.2)
喉頭痛	0 (0.0)	3 (0.2)
白血球増加症	0 (0.0)	3 (0.2)
白血球尿	0 (0.0)	3 (0.2)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	3 (0.2)
腎機能障害	0 (0.0)	3 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	3 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0 (0.0)	3 (0.2)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素 増加	0 (0.0)	2 (0.1)
健忘	0 (0.0)	2 (0.1)
肛門直腸感染	0 (0.0)	2 (0.1)
喘息	0 (0.0)	2 (0.1)
無症候性細菌尿	0 (0.0)	2 (0.1)
β2ミクログロブリン増加	0 (0.0)	2 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
血中非抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (0.1)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	2 (0.1)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	2 (0.1)
尿中血陽性	0 (0.0)	2 (0.1)
白内障	0 (0.0)	2 (0.1)
胸痛	0 (0.0)	2 (0.1)
慢性胃炎	0 (0.0)	2 (0.1)
認知障害	0 (0.0)	2 (0.1)
結膜充血	0 (0.0)	2 (0.1)
死亡	0 (0.0)	2 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.1)
変色便	0 (0.0)	2 (0.1)
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	2 (0.1)
B型肝炎DNA増加	0 (0.0)	2 (0.1)
ウイルス性肝炎	0 (0.0)	2 (0.1)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	2 (0.1)
低血圧	0 (0.0)	2 (0.1)
流涙増加	0 (0.0)	2 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (0.1)
限局性浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	2 (0.1)
リンパ節感染	0 (0.0)	2 (0.1)
中耳の炎症	0 (0.0)	2 (0.1)
神経痛	0 (0.0)	2 (0.1)
尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0)	2 (0.1)
頻尿	0 (0.0)	2 (0.1)
処置による疼痛	0 (0.0)	2 (0.1)
肺腫瘍	0 (0.0)	2 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	2 (0.1)
毛細血管拡張症	0 (0.0)	2 (0.1)
腱鞘炎	0 (0.0)	2 (0.1)
扁桃炎	0 (0.0)	2 (0.1)
丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	2 (0.1)
創傷感染	0 (0.0)	2 (0.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)
異常便	0 (0.0)	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.1)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.1)
急性B型肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)
味覚消失	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中アルブミン陽性	0 (0.0)	1 (0.1)
アルブミン尿	0 (0.0)	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.1)
不同視	0 (0.0)	1 (0.1)
無嗅覚	0 (0.0)	1 (0.1)
アポリポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.1)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0 (0.0)	1 (0.1)
心房頻脈	0 (0.0)	1 (0.1)
房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.1)
菌血症	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性陰症	0 (0.0)	1 (0.1)
好塩基球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
前屈呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	1 (0.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.1)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	1 (0.1)
血中免疫グロブリンM増加	0 (0.0)	1 (0.1)
拡張期血圧低下	0 (0.0)	1 (0.1)
体部白癬	0 (0.0)	1 (0.1)
細気管支炎	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.1)
気管支肺炎アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.1)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.1)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.1)
二酸化炭素減少	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.1)
男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.1)
脳アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.1)
脳虚血	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.1)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0)	1 (0.1)
伝導障害	0 (0.0)	1 (0.1)
造影剤アレルギー	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	1 (0.1)
血球減少症	0 (0.0)	1 (0.1)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.1)
妄想	0 (0.0)	1 (0.1)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.1)
真菌性耳感染	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図異常P波	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図PR短縮	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図異常Q波	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ST部分下降	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ST-T変化	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図T波振幅減少	0 (0.0)	1 (0.1)
塞栓性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.1)
真菌性脳炎	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭蓋炎	0 (0.0)	1 (0.1)
丹毒	0 (0.0)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
大腸菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.1)
眼感染	0 (0.0)	1 (0.1)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)
単径部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
女性化乳房	0 (0.0)	1 (0.1)
HBV-DNAポリメラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)
吐血	0 (0.0)	1 (0.1)
鼓室内出血	0 (0.0)	1 (0.1)
痔核	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (0.1)
重度月経出血	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫 斑病	0 (0.0)	1 (0.1)
肝細胞癌	0 (0.0)	1 (0.1)
帯状疱疹性髄膜脳炎	0 (0.0)	1 (0.1)
耳帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.1)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.1)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.1)
水頭症	0 (0.0)	1 (0.1)
胸水症	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.1)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)
過敏性血管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
聴力低下	0 (0.0)	1 (0.1)
低クロール血症	0 (0.0)	1 (0.1)
低コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.1)
低グロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.1)
低尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.1)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.1)
低亜鉛血症	0 (0.0)	1 (0.1)
イレウス	0 (0.0)	1 (0.1)
感染による気管支拡張症の増 悪	0 (0.0)	1 (0.1)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.1)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)
腎感染	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)
左室肥大	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔白斑症	0 (0.0)	1 (0.1)
軽鎖分析値減少	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇水疱	0 (0.0)	1 (0.1)
リポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.1)
肺膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
肺腺癌	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ腫の転化	0 (0.0)	1 (0.1)
機械性蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.1)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.1)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
筋肉疲労	0 (0.0)	1 (0.1)
マイコバクテリウム・ウルセ ランス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
鼓膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
爪変色	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻腔腫瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
頸部痛	0 (0.0)	1 (0.1)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.1)
神経突起斑	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球性皮膚症	0 (0.0)	1 (0.1)
正球性貧血	0 (0.0)	1 (0.1)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)
食道炎	0 (0.0)	1 (0.1)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内紫斑	0 (0.0)	1 (0.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.1)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣腺腫	0 (0.0)	1 (0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.1)
陰茎不快感	0 (0.0)	1 (0.1)
心膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.1)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.1)
足底紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板凝集低下	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.1)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.1)
QRS軸異常	0 (0.0)	1 (0.1)
放射線皮膚損傷	0 (0.0)	1 (0.1)
ラ音	0 (0.0)	1 (0.1)
逆流性胃炎	0 (0.0)	1 (0.1)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.1)
RSウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)
網膜症	0 (0.0)	1 (0.1)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.1)
陰囊蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.1)
睡眠時驚愕	0 (0.0)	1 (0.1)
尿比重増加	0 (0.0)	1 (0.1)
紡錘細胞肉腫	0 (0.0)	1 (0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	1 (0.1)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.1)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
中毒性表皮壊死融解症	0 (0.0)	1 (0.1)
気管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
腎盂および尿管移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)
腫瘍フレア	0 (0.0)	1 (0.1)
2型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.1)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)
尿道痛	0 (0.0)	1 (0.1)

グループ名 基本語	主要4試験 併合解析 (N=701)	全本剤群 (N=1603)
尿潜血	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹様血管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
水痘ウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
血管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
椎骨脳底動脈不全	0 (0.0)	1 (0.1)
硝子体混濁	0 (0.0)	1 (0.1)
移動性ペースメーカー	0 (0.0)	1 (0.1)
乾燥症	0 (0.0)	1 (0.1)

n (%)

MedDRA Version 24.0

データカットオフ日：2020年8月30日（1002試験）、2021年3月31日（AU-003試験）、2020年9月11日（205試験）、2020年9月8日（206試験）、2021年1月11日（210試験）、2022年5月4日（214試験）、2022年6月21日（302試験）、2022年7月1日（LTE1試験）、2022年8月8日（305試験）、2022年10月31日（304試験）、2022年5月10日（111試験）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

(解説)

PTP包装の薬剤であるため、PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。

(解説)

臨床試験で認められている情報を記載した。

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁸⁾

試験項目	細胞系又は動物種 動物数	濃度又は投与量 投与方法	結果
hERG チャネルアッセイ	CHO 細胞株 N=4/群	溶媒（陰性対照）、テルフェナジン（陽性対照）、1、3、10、30 μ mol/L	IC ₅₀ : 9.11 μ mol/L
中枢神経系	Sprague-Dawley ラット 雌雄各 10	溶媒、30、100、300mg/kg	運動活動、行動変化、協調運動、感覚/運動反射反応及び体温の変化なし
呼吸器系	Sprague-Dawley ラット 雌雄各 5	溶媒、30、100、300mg/kg	呼吸数、1 回換気量及びそれらに基づく分時換気量の変化なし
心血管系	ビーグル犬 雌雄各 4	溶媒、10、30、100mg/kg 経口	血圧、心拍数、ECG に対する影響なし

(3) その他の薬理試験

ITK 及び EGFR への選択性 (*in vitro*) (参考情報)⁵⁹⁾

ITK 阻害作用を PLC γ ₁ リン酸化アッセイ (Jurkat 細胞) 及び IL-2 産生アッセイ (HuT-78 細胞) で評価したところ、IC₅₀ はイブルチニブで 259.7nmol/L、ザヌブルチニブで 2,536nmol/L であった。EGFR 阻害作用を EGFR リン酸化 HTRF アッセイ及び A431 細胞生存アッセイで評価したところ、IC₅₀ はイブルチニブで 101nmol/L、ザヌブルチニブで 606nmol/L であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁰⁾

動物種 動物数	投与量 (mg/kg) 投与方法	最大耐用量 (mg/kg)	所見
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 5/群	0 (溶媒)、250、500、1,000 経口	\geq 1,000	特記すべき変化はなかった。
ビーグル犬 雌雄各 2	100、300、1,000 漸増/経口	\geq 1,000	特記すべき変化はなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁶¹⁾

動物種 動物数/群	投与量 (mg/kg/日) 投与方法	投与期間	無毒性量/ 最大耐用量 (mg/kg/日)	主な所見
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 29	0 (溶媒)、25、75、250 経口	14 日間	無毒性量 : 250	250mg/kg/日群 : 白血球の軽度の増加 (雌)、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加 (雌雄)
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 90	溶媒 [0.5% (w/v) メチルセルロース]、50、150、500 経口	28 日間 (回復期間 : 28 日間)	最大耐用量 : 500	50mg/kg/日群 : 鼻、口、口唇及び/又は眼瞼周囲の痂皮/腫脹、白血球及び好中球の増加 (雌) 150mg/kg/日群 : 鼻、口、口唇及び/又は眼瞼周囲の痂皮/腫脹、白血球及び好中球の増加 (雌)、潜血及び/又は赤血球を含む被験物質に関連した

				尿の変化（雄） 500mg/kg/日群：摂餌量減少を伴わない体重増加量の減少、ビリルビン（雄）、鼻、口、口唇及び又は眼瞼周囲の痂皮/腫脹、流涎及び軟便、白血球、好中球及び網状赤血球の増加、並びに赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少（雌雄）、潜血及び又は赤血球を含む被験物質に関連した尿の変化（雌）
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 110	溶媒、30、100、300 経口	13 週間 (回復期間： 28 日間)	無毒性量： 300	毒性の進行は認められなかった。
Sprague-Dawley ラット 雌雄各 136	溶媒、30、100、 300、1,000 経口	26 週間 (回復期間： 6 週間)	無毒性量： 300	1,000mg/kg/日群：消化管のびらん/壊死/潰瘍形成、萎縮、好中球浸潤、胸腺のリンパ球枯渇、被験物質に関連した死亡
ビーグル犬 雌雄各 2	溶媒 [0.5% (w/v) メチルセルロース]、10、30、100 経口	14 日間	無毒性量： 100	明らかな変化は見られなかった。
ビーグル犬 雌雄各 6	溶媒 [0.5% (w/v) メチルセルロース]、10、30、100 経口	28 日間 (回復期間： 28 日間)	無毒性量： 100	10mg/kg/日群以上：軽微又は軽度の脾臓のリンパ球枯渇 30mg/kg/日群：軽微又は軽度の脾臓のリンパ球枯渇 100mg/kg/日群：摂餌量の減少、フィブリノーゲン (FIB) 増加 (雄)、一過性及び散発的な嘔吐、軟便、軽微又は軽度の脾臓のリンパ球枯渇
ビーグル犬 雌雄各 6	溶媒、10、30、100 経口	13 週間 (回復期間： 28 日間)	無毒性量： 100	特記すべき変化はなかった。
ビーグル犬 雌雄各 6	溶媒、10、30、100 経口	39 週間 (回復期間： 6 週間)	無毒性量： 100	特記すべき変化はなかった。

(3) 遺伝毒性試験⁶²⁾

試験の種類	細胞系又は動物種/動物数	投与量 投与方法	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvr A)	100、250、500、1,000、2,500 及び 5,000µg (-S9 及び+S9：15 時間)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO-WBL) 細胞	10、20、50、60、70、80、90µg/mL (-S9 及び+S9：3 時間) 2、5、10、20、30、40、50µg/mL (-S9：22 時間)	陰性
骨髄小核試験	成熟 Sprague-Dawley ラット 雌雄 5 匹/群	500、1,000、2,000mg/kg 単回強制経口投与	陰性

-S9：代謝活性化系非存在下、+S9：代謝活性化系存在下

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁶³⁾

試験の種類	動物種 動物数	投与期間	投与量 (mg/kg/日) 投与方法	所見
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	Sprague-Dawley ラット 雌雄各 96 匹	雄：交配前 4 週間及び交配中～投与終了 雌：交配前 2 週間及び交配期間中～妊娠 7 日	30、100、300 経口	受胎能に対する影響は見られなかった。 300mg/kg/日群：精子の形態異常、着床後胚損失の増加 無毒性量：300mg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	Sprague-Dawley ラット 雌 25 匹/群	妊娠 6 日～17 日	溶媒 [0.5% (w/v) メチルセルロース]、 30、75、150 経口	母動物：毒性は見られなかった。 胎児：30mg/kg/日群：三腔心 1 例、75mg/kg/日群：二腔心 1 例、150 mg/kg/日群：三腔心 5 例
	New Zealand White ウサギ 雌 35 匹/群	妊娠 6 日～18 日	溶媒 [0.5% (w/v) メチルセルロース]、 30、70、150 経口 (妊娠 6 日から 18 日まで)	母動物：毒性は見られなかった。 胎児：催奇形性は見られなかった。 150mg/kg/日群：着床後胚損失率の増加 無毒性量：150mg/kg/日
出生前及び出生後の発生に関する試験	Sprague-Dawley ラット 雌 24 匹/群	妊娠 6 日～授乳 21 日	溶媒、30、75、150 経口	母動物：毒性は見られなかった。 仔動物：散瞳薬への反応の欠如又は不完全な反応、白内障、角膜混濁、眼内構造不明、不明瞭な眼底 無毒性量：150mg/kg/日

(「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考 (ラット、イヌ)⁶⁴⁾>

ラットに最大 300mg/kg/日を 6 ヶ月間、イヌに 100mg/kg/日を 9 ヶ月間経口投与した後、明らかな消化管炎症は認められなかった。ラットに 1,000mg/kg/日を 5 日間投与した後、びらん/壊死/潰瘍形成、萎縮及び/又は好中球浸潤を伴う病理組織学的変化が認められたが、この時の全身曝露量 (AUC) はヒトでの臨床用量 (320mg/日、1 日 2 回) における全身曝露量の約 66 倍であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験⁶⁵⁾

ザヌブルチニブの光吸収は 290～320nm (UVB) でのみ認められ、モル吸光係数 (MEC) は 1,000 L mol⁻¹ cm⁻¹ を超え、320nm を超える吸収は認められなかった。また、ザヌブルチニブに 4,500Lux の光を照射したところ、光安定性を示した。

2) 変異原性試験⁶⁶⁾

ザヌブルチニブ原薬及び/又は製剤で特定された不純物 [BGB-5984 (代替コード：BG-4)、BGB-4103、BGB-5985 (代替コード：BG-8)、BGB-3111-BG-10-IM5 (代替コード：BGB-10535)、BGB-3111-BG-4-IM1 (代替コード：BGB-10527) 及び BGB-6372] を評価したところ、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ブルキンザカプセル 80mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ザヌブルチニブ

2. 有効期間

有効期間：48 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：ブルキンザを服用する方へ「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イブルチニブ、ベンダムスチン塩酸塩、リツキシマブ（遺伝子組換え）、チラブルチニブ塩酸塩、アカラブルチニブ

7. 国際誕生年月日

2019年11月14日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
ブルキンザ カプセル 80mg	2024年12月27日	30600AMX00282000	2025年3月19日	2025年3月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2024年12月27日～2032年12月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブルキンザ カプセル 80mg	4291089M1029	4291089M1029	1297997010101	622979901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：成人 B 細胞性腫瘍患者を対象とした外国第 1/2 相安全性、PK、PD、用量選択試験 (BGB-3111-AU-003) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 2) 社内資料：海外第 1 相試験 (BGB-3111-1002) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.13)
- 3) 社内資料：海外第 1 相試験 (BGB-3111-106) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.8)
- 4) 社内資料：海外第 1/2 相試験 (BGB-3111-AU-003) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.11)
- 5) 社内資料：国内第 1/2 相試験 (BGB-3111-111) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.10)
- 6) Gertz MA. et al. Leuk Lymphoma. 2004,45(10).2047-55. (PMID : 15370249)
- 7) 社内資料：海外第 3 相試験 (BGB-3111-304) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.16)
- 8) 社内資料：海外第 3 相試験 (BGB-3111-305) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.17)
- 9) Hillmen P. et al. J Clin Oncol. 2023,41(5).1035-45. (PMID : 36395435)
- 10) Brown JR. et al. N Engl J Med. 2023,388(4).319-32. (PMID : 36511784)
- 11) 社内資料：海外第 3 相試験 (BGB-3111-302) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.9)
- 12) Dimopoulos MA. et al. Lancet Oncol. 2017,18(2).241-50. (PMID : 27956157)
- 13) Hallek M. et al. Blood. 2008,111(12).5446-56. (PMID : 18216293)
- 14) Hallek M. et al. Blood. 2018,131(25).2745-60. (PMID : 29540348)
- 15) Cheson BD. et al. J Clin Oncol. 2012,30(23).2820-2. (PMID : 22778323)
- 16) Cheson BD. et al. J Clin Oncol. 2014,32(27).3059-68. (PMID : 25113753)
- 17) Owen RG. et al. Br J Haematol. 2013,160(2).171-6. (PMID : 23150997)
- 18) 社内資料：海外第 2 相試験 (BGB-3111-205) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.18)
- 19) Furman RR. et al. N Engl J Med. 2014,370(11).997-1007. (PMID : 24450857)
- 20) Sorensen JM. et al. J Clin Oncol. 1997,15(2).458-65. (PMID : 9053466)
- 21) 社内資料：海外第 2 相試験 (BGB-3111-210) [承認時評価資料] (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6.12)
- 22) 社内資料：主要な薬力学 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 23) Rozkiewicz D. et al. Molecules. 2023,28(5).2400. (PMID : 36903645)
- 24) Spaargaren M. et al. Oncogene. 2015,34(19).2426-36. (PMID : 24954503)
- 25) Chen SS. et al. Leukemia. 2016,30(4).833-43. (PMID : 26582643)
- 26) de Rooij MF. et al. Blood. 2012,119(11).2590-4. (PMID : 22279054)
- 27) Baron M. et al. Curr Oncol Rep. 2019,21(3).27. (PMID : 30806816)
- 28) Buske C. et al. Leukemia. 2023,37(1).35-46. (PMID : 36402930)
- 29) Yang G. et al. Blood. 2013,122(7).1222-32. (PMID : 23836557)
- 30) Wen T. et al. Leukemia. 2021, 35(2).312-32 (PMID : 33122850)
- 31) 社内資料：*In vitro* 生化学特性評価 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 32) 社内資料：生化学的選択性 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.3.1)
- 33) 社内資料：*In vitro* 細胞機構及び機能特性評価 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 34) 社内資料：*In vivo* 特性評価 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 35) 社内資料：B 細胞性腫瘍患者を対象とする国内第 1/2 相試験 (BGB-3111-111) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.8)

- 36) 社内資料：外国第1相試験における薬物動態 (BGB-3111-1002) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2)
- 37) 社内資料：食事の影響試験 (BGB-3111-103) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.9)
- 38) 社内資料：強力なCYP3A阻害剤及び誘導剤がザヌブルチニブのPKに及ぼす影響を評価するDDI試験 (BGB-3111-104) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.10)
- 39) 社内資料：B細胞性腫瘍患者において中等度及び強力なCYP3A阻害剤がザヌブルチニブのPKに及ぼす影響を評価するDDI試験 (BGB-3111-113) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.16)
- 40) 社内資料：中等度のCYP3A誘導剤と併用した場合のザヌブルチニブのPKに及ぼす影響を評価するDDI試験 (BGB-3111-112) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.15)
- 41) 社内資料：ザヌブルチニブによる基質のPKに及ぼす影響を評価するDDI試験 (BGB-3111-108) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.14)
- 42) 社内資料：ザヌブルチニブDDIの予測をサポートするPBPK分析 (BGB-3111-CP-001) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.6.6)
- 43) 社内資料：トランスポーターを介した相互作用 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 44) 社内資料：海外第1相試験 (Thorough QT試験) (BGB-3111-106) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.12)
- 45) 社内資料：B細胞性腫瘍患者及び健康被験者におけるポピュレーションPKモデル (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.4.1)
- 46) 社内資料：ヒトにおける吸収、代謝及び排泄試験 (BGB-3111-105) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.11、2.6.4.5.3)
- 47) 社内資料：SDラットにおける胚・胎児発生毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
- 48) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.6.2.2)
- 49) 社内資料：出生前及び出生後の発生に関する試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 50) 社内資料：*In vitro* 血液／血漿濃度比 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 51) 社内資料：ラットにおける組織内分布 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4.3、CTD2.6.4.4.4)
- 52) 社内資料：*In vitro* 血漿タンパク結合 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 53) 社内資料：チトクロムP450及びUGTフェノタイプリング (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.5.4)
- 54) 社内資料：CYP介在性相互作用 (2024年12月27日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 55) 社内資料：代謝物の特性評価 (2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 56) 社内資料：肝障害がザヌブルチニブのPKに及ぼす影響を評価する試験 (BGB-3111-107) (2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.13)
- 57) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 58) 社内資料：安全性薬理試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.2.4)
- 59) 社内資料：細胞選択性 (2024年12月27日承認、CTD2.6.2.3.2)
- 60) 社内資料：単回投与毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2)
- 61) 社内資料：反復投与毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.3)
- 62) 社内資料：遺伝毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.4)
- 63) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.5)
- 64) 社内資料：局所刺激性 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.8)
- 65) 社内資料：光毒性 (2024年12月27日承認、CTD2.6.6.9.1)
- 66) 社内資料：変異原性 (2024年12月27日承認、2.6.6.9.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブルキンザカプセルは米国、EU、中国、カナダ、オーストラリア、スイス、英国など70の国・地域で承認されている（2024年3月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
--

海外の承認内容については、海外の最新の添付文書を確認すること。

米国及び欧州（EU）の添付文書

国／地域	適応症 (一部抜粋)	用法・用量 (主要部分のみ)	承認年月日
米国	BRUKINSAは、1レジメン以上の前治療歴がある成人のマントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療を適応とする。	BRUKINSA 単独療法又はオビヌツズマブとの併用療法における推奨用量は、160mgを1日2回又は320mgを1日1回、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで経口投与である。	2019年11月14日 (迅速承認)
	BRUKINSAは、成人の原発性マクログロブリン血症（WM）患者の治療を適応とする。		2021年8月31日
	BRUKINSAは、1レジメン以上の抗CD20抗体療法による前治療歴がある成人の再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫（MZL）患者の治療を適応とする。		2021年9月14日 (迅速承認)
	BRUKINSAは、成人の慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者の治療を適応とする。		2023年1月19日
	BRUKINSAとオビヌツズマブの併用療法は、2レジメン以上の全身療法の前治療歴がある成人の難治性又は再発の濾胞性リンパ腫（FL）患者の治療を適応とする。		2024年3月7日 (迅速承認)
欧州	BRUKINSA 単剤療法は、1レジメン以上の前治療歴がある成人の原発性マクログロブリン血症（WM）患者における治療又は化学免疫療法に不適のWM患者における一次治療を適応とする。	推奨されるザヌブルチニブの1日総投与量は、320mgである。1日投与量は、1日1回（4×80mgカプセル）で服用するか、2回に分け160mg（2×80mgカプセル）を1日2回で服用する。 BRUKINSAの投与は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで継続すること。	2021年11月22日
	BRUKINSA 単剤療法は、1レジメン以上の抗CD20抗体療法による前治療歴がある成人の辺縁帯リンパ腫（MZL）患者の治療を適応とする。		2022年10月28日
	BRUKINSA 単剤療法は、成人の慢性リンパ性白血病（CLL）患者の治療を適応とする。		2022年11月15日

国／地域	適応症 (一部抜粋)	用法・用量 (主要部分のみ)	承認年月日
	BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法は、2 レジメン以上の全身療法の前治療歴がある成人の難治性又は再発の濾胞性リンパ腫（FL）患者の治療を適応とする。	BRUKINSA はオビヌツズマブの点滴投与前に経口投与しなければならない。オビヌツズマブの推奨用量は1,000mg であり、サイクル1では1、8及び15日目、サイクル2～6では28日サイクルの1日目に静脈内投与する。医師の判断により、サイクル1の1日目に1,000mg ではなく、サイクル1の1日目に100mg、2日目に900mg のオビヌツズマブを投与してもよい。オビヌツズマブの維持療法（2ヵ月ごとに1回の投与を最長2年間）を指示する場合もある。各投与前の前投薬を含め、その他の投与に関する情報については、オビヌツズマブの SmPC を参照のこと。	2023年11月15日

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州（EU）及び米国、オーストラリアの分類とは異なる。

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には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用するよう指導すること。[9.5、10.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[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が望ましい。動物実験（ラット及びウサギ）で、着床後の胚損失の増加及び心臓奇形（二腔心又は三腔心）の発生が報告されている。[9.4.1、9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラット）において出生児動物に離乳前の体重減少及び眼病変（眼球突出及び白内障等）が認められている。

欧州（EU）の添付文書（2024年2月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Based on findings in animals, BRUKINSA may cause foetal harm when administered to pregnant women (see section 5.3). Women should avoid becoming pregnant while taking BRUKINSA and for up to 1 month after ending treatment. Therefore, women of childbearing potential must use highly effective contraceptive measures while taking BRUKINSA and for up to 1 month after stopping treatment. It is currently unknown whether zanubrutinib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method. Pregnancy testing is recommended for women of reproductive potential prior to initiating therapy.

Pregnancy

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

Breast-feeding

It is not known whether zanubrutinib or its metabolites are excreted in human milk and no non-clinical studies were conducted. A risk to breast-fed children cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with BRUKINSA.

Fertility

No effect on male or female fertility was noted in rats but morphological abnormalities in sperm and increased post-implantation loss were noted at 300 mg/kg/day (see section 5.3).

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animals, BRUKINSA can cause fetal harm when administered to pregnant women. There are no available data on BRUKINSA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of zanubrutinib to pregnant rats during the period of organogenesis was associated with fetal heart malformation at approximately 5-fold human exposures (*see Data*). Women should be advised to avoid pregnancy while taking BRUKINSA. If BRUKINSA is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking BRUKINSA, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Embryo-fetal development toxicity studies were conducted in both rats and rabbits. Zanubrutinib was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at doses of 30, 75, and 150 mg/kg/day. Malformations in the heart (2 or 3-chambered hearts) were noted at all dose levels in the absence of maternal toxicity. The dose of 30 mg/kg/day is approximately 5 times the exposure (AUC) in patients receiving the recommended dose of 160 mg twice daily.

Administration of zanubrutinib to pregnant rabbits during the period of organogenesis at 30, 70, and 150 mg/kg/day resulted in postimplantation loss at the highest dose. The dose of 150 mg/kg is approximately 32 times the exposure (AUC) in patients at the recommended dose and was associated with maternal toxicity.

In a pre and postnatal developmental toxicity study, zanubrutinib was administered orally to rats at doses of 30, 75, and 150 mg/kg/day from implantation through weaning. The offspring from the middle and high dose groups had decreased body weights preweaning, and all dose groups had adverse ocular findings (e.g., cataract, protruding eye). The dose of 30 mg/kg/day is approximately 5 times the AUC in patients receiving the recommended dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of zanubrutinib 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 from BRUKINSA in a breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with BRUKINSA and for two weeks following the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating BRUKINSA therapy.

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BRUKINSA and for 1 week following the last dose of BRUKINSA. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to a fetus.

Males

Advise men to avoid fathering a child while receiving BRUKINSA and for 1 week following the last dose of BRUKINSA.

オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy（2021年）

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details. The use of any medicine during pregnancy requires careful consideration of both risks and benefits by the treating health professional. This must not be used as the sole basis of decision making in the use of medicines during pregnancy. The TGA does not provide advice on the use of medicines in pregnancy for specific cases. More information is available from obstetric drug information services in your State or Territory.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、欧州（EU）及び米国とは異なる。

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。

欧州（EU）の添付文書（2024年2月）

4.8 Undesirable effects（抜粋）

Paediatric population

The safety and efficacy of BRUKINSA in children and adolescents below 18 years of age have not been established.

米国の添付文書（2024年6月）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of BRUKINSA in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

<https://beonemedicines.jp/>

- ・その他の患者向け資料：

ブルキンザを服用する方へ 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

ブルキンザを服用する方へ 原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫

<https://beonemedicines.jp/>

