

貯 法：室温保存
有効期間：48カ月

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

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ブルキンザ® カプセル80mg

Brukinsa® capsules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	
874291	
承認番号	30600AMX00282000
販売開始	－

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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

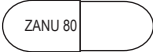
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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
識別コード	ZANU 80

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

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]

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。

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

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

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]

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に指導すること。[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¹⁾。[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^{2)、3)}。[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⁴⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い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ため、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	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	

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、リパロキサパン、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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

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・イロペチ肺炎（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]

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	

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

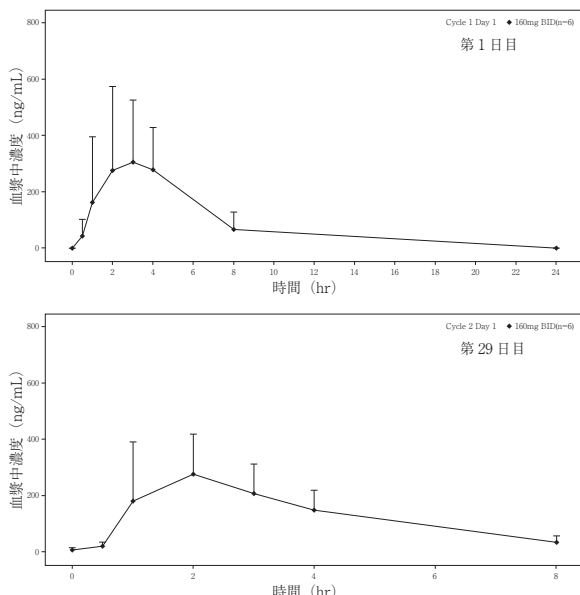
15.1.1 臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人B細胞性腫瘍患者に第1日目に本剤160mgを単回経口投与^{注)}した後、第2日目以降は160mgを1日2回で反復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⁵⁾。



本剤160mgを単回経口投与^{注)}(第1日目)及び1日2回反復経口投与(第29日目)したときの血漿中ザヌブルチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

本剤160mgを単回経口投与^{注)}(第1日目)及び1日2回反復経口投与(第29日目)したときの薬物動態パラメータ(幾何平均値(幾何変動係数%))

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-12hr} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
単回投与 (第1日目)	6	459.9(52.2)	2.5 (1.0,4.0) ^a	1424.1 (91.4) ^b	1.7 (26.3) ^b
1日2回反復投与 (第29日目)	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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (18例) に本剤320mgを単回経口投与^{注)}したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるザヌブルチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び0.93であった。また、空腹時投与に対する低脂肪食後投与におけるザヌブルチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.51及び1.12であった⁶⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

ザヌブルチニブのヒト血漿タンパク結合率は約94%であり、血液/血漿比は0.7~0.8であった⁷⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

ザヌブルチニブは主にCYP3A4により代謝される (*in vitro*)。健康成人 (6例) に [¹⁴C] -ザヌブルチニブ320mgを単回経口投与^{注)}したとき、投与48~120時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は20.8%) ⁸⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人6例に [¹⁴C] -ザヌブルチニブ320mgを単回経口投与^{注)}したとき、投与量の87.1% (未変化体として37.6%) が糞中に、7.57% (未変化体として0.1%) が尿中に回収された⁸⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤80mgを単回経口投与^{注)}したとき、肝機能正常者 (11例) に対する軽度肝機能障害者 (Child-Pugh分類A、6例)、中等度肝機能障害者 (Child-Pugh分類B、6例) 及び重度肝機能障害者 (Child-Pugh分類C、6例) の非結合型ザヌブルチニブのAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.23、1.43及び2.94であった⁹⁾。(外国人データ) [9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

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日目に投与) と本剤20mg^{注)} (1日目及び6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¹⁰⁾ (外国人データ)。[7.3、10.2参照]

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者 (13例) に本剤320mgを1日1回^{注)}3日間投与後に本剤80mg 1日1回投与^{注)}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¹¹⁾ (外国人データ)。[7.3、10.2参照]

16.7.3 クラリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者 (13例) に本剤320mgを1日1回^{注)}9日間投与後に本剤80mg 1日1回投与^{注)}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¹¹⁾ (外国人データ)。[7.3、10.2参照]

16.7.4 フルコナゾール

B細胞性腫瘍患者（13例）に本剤320mgを1日1回^注3日間投与後に本剤80mg 1日2回投与^注とフルコナゾール（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¹¹⁾（外国人データ）。[7.3、10.2参照]

16.7.5 ジルチアゼム

B細胞性腫瘍患者（13例）に本剤320mgを1日1回^注9日間投与後に本剤80mg 1日2回^注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¹¹⁾（外国人データ）。[7.3、10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

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）と本剤320mg^注（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¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.7 リファブチン

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^注（1日目及び11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¹²⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.8 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

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¹³⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.9 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

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¹⁴⁾。[7.3、10.2参照]

16.7.10 その他

(1) 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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。（*in vitro*）

注）本剤の承認された用法・用量は「160mgを1日2回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（効能共通）

17.1.1 国内第1/2相試験（BGB-3111-111試験、パート2）

慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫（17例）患者、並びに原発性マクログロブリン血症（19例）患者を対象に、本剤160mgを1日2回経口投与した。慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者において、主要評価項目とされた中央判定による奏効率（PR-L（リンパ球増加症を伴う部分奏効）以上）は、以下のとおりであった。

奏効率（慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者）

	全体 17例	未治療 14例	再発又は難治性 3例
奏効例	17	14	3
奏効率	100	100	100
[95%CI] (%)	[80.5, 100.0]	[76.8, 100.0]	[29.2, 100.0]

CI：信頼区間

原発性マクログロブリン血症患者において、主要評価項目とされた中央判定による奏効率（MR（小奏効）以上）は、以下のとおりであった。

奏効率（原発性マクログロブリン血症患者）

	全体 19例	未治療 13例	再発又は難治性 6例
奏効例	18	12	6
奏効率	94.7	92.3	100
[95%CI] (%)	[74.0, 99.9]	[64.0, 99.8]	[54.1, 100.0]

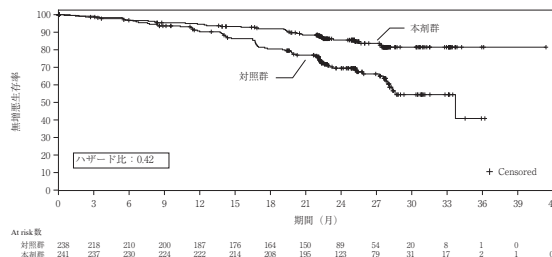
CI：信頼区間

本剤が投与された36例中20例（55.6%）副作用が認められた主な副作用は、好中球数減少4例（11.1%）、血小板数減少4例（11.1%）、紫斑3例（8.3%）、点状出血2例（5.6%）、紅斑2例（5.6%）、斑状出血2例（5.6%）、結膜出血2例（5.6%）、貧血2例（5.6%）であった¹⁶⁾。[5.1、5.2、5.3参照]

（慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む））

17.1.2 海外第3相試験（BGB-3111-304試験、コホート1）

未治療の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者^{注1)} 479例（慢性リンパ性白血病439例、小リンパ球性リンパ腫40例）を対象に、本剤1回160mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性をベンダムスチン塩酸塩＋リツキシマブ（遺伝子組換え）^{注2)}併用投与（対照群）と比較する非盲検無作為化試験を実施した。主要評価項目とされた中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤群で未到達、対照群33.7カ月であり、本剤群で対照群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比：0.42（95%信頼区間：0.28, 0.63）、片側p値<0.0001）。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

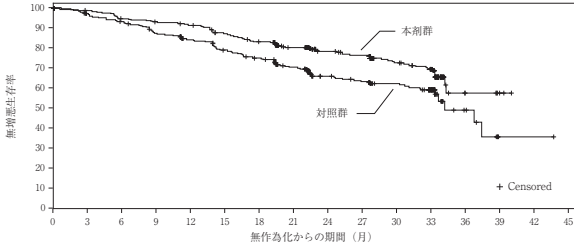
本剤が投与された240例中178例（74.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷40例（16.7%）、好中球減少症24例（10%）、疲労20例（8.3%）、点状出血18例（7.5%）、高血圧15例（6.3%）、発疹14例（5.8%）であった^{17)、18)}。[5.1参照]

17.1.3 海外第3相試験（BGB-3111-305試験）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者652例（慢性リンパ性白血病623例、小リンパ球性リンパ腫29例）を対象に、本剤1回160mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性をイブルチニブ420mgの1日1回投与（対照群）と比較する非盲検無作為化試験を実施した。

主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率（PR（部分奏効）以上）は本剤群78.3%（95%信頼区間：72.0%, 83.7%）、対照群62.5%（95%信頼区間：55.5%, 69.1%）であった。対照群に対する奏効比は1.25（95%信頼区間：1.10, 1.41）であり、95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン（0.8558）を上回ったことから、対照群に対する本剤群の非劣性が検証された（片側p値<0.0001）。

副次評価項目とされた治験担当医師判定による無増悪生存期間（PFS）について、中央値は、本剤群で未到達、対照群34.2カ月であった（ハザード比：0.65（95%信頼区間：0.49, 0.86））。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された324例中243例（75%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症60例（18.5%）、高血圧38例（11.7%）、貧血29例（9.0%）、挫傷29例（9.0%）、下痢26例（8.0%）、上気道感染24例（7.4%）、好中球数減少23例（7.1%）、点状出血22例（6.8%）、血小板減少症17例（5.2%）であった^{19)~21)}。[5.2参照]

〈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〉

17.1.4 海外第3相試験（BGB-3111-302試験、コホート1）

原発性マクログロブリン血症患者^{注3)}201例を対象に、本剤1回160mg 1日2回投与とイブルチニブ1回420mg 1日1回投与（対照群）の有効性と安全性を比較する非盲検無作為化試験を実施した。主要評価項目とされた中央判定による奏効率（VGPR（最良部分奏効）以上）は、以下のとおりであり、主解析の対象である再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者集団において、対照群に対する本剤群の優越性は検証されなかった。

奏効率

	再発又は難治性の患者集団		全体集団	
	本剤群 (83例)	対照群 (81例)	本剤群 (102例)	対照群 (99例)
奏効例	24	16	29	19
奏効率 [95%CI] (%)	28.9 [19.5, 39.9]	19.8 [11.7, 30.1]	28.4 [19.9, 38.2]	19.2 [12.0, 28.3]
群間差	10.7 [-2.5, 23.9]			
両側p値	0.1160			

CI：信頼区間

本剤が投与された101例中83例（82.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症23例（22.8%）、挫傷14例（13.9%）、疲労12例（11.9%）、下痢11例（10.9%）、血小板減少症11例（10.9%）、高血圧10例（9.9%）、発疹10例（9.9%）、鼻出血10例（9.9%）であった^{22), 23)}。[5.3参照]

注1) 17番染色体短腕欠失を有さない年齢が65歳以上の患者が対象とされ、また、65歳未満の場合は、以下①～③の少なくとも1つを満たし、FCR（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用）等の化学免疫療法法の適応とならない患者が対象とされた。

①cumulative illness rating scale (CIRS) スコアが6超

②クレアチニンクリアランスが70mL/min未満

③重篤な感染症又は過去2年以内に複数の感染症の既往

注2) 28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン塩酸塩を第1及び2日目に90mg/m²、リツキシマブ（遺伝子組換え）を第1サイクルの第1日目は375mg/m²、第2～6サイクルの第1日目に500mg/m²を静脈内投与することとされ、最大6サイクル投与することとされた。

注3) 骨髄分化因子88（MYD88）遺伝子変異を有する患者が対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 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ブルトン型チロシンキナーゼ（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²⁴⁾。

18.2 抗腫瘍効果

ザヌブルチニブは、ヒトマンツル細胞リンパ腫由来REC-1細胞株、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来TMD-8細胞株等に対して、増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。ザヌブルチニブは、REC-1細胞株又はTMD-8細胞株を皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ザヌブルチニブ（Zanubrutinib）（JAN）

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

分子式：C₂₇H₂₉N₅O₃

分子量：471.55

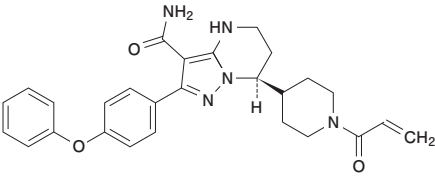
性 状：白～灰白色の粉末

融 点：141℃（融解開始温度）

分配係数：4.21（1-オクタノール／pH8緩衝液）

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。

構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

56カプセル [14カプセル（PTP）×4]

23. 主要文献

- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 社内資料：成人B細胞性腫瘍患者を対象とした海外第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）
- 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）
- 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）
- 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）

- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 社内資料：国内第1/2相試験（BGB-3111-111）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.10）
- 17) 社内資料：海外第3相試験（BGB-3111-304）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.16）
- 18) Tam CS, et al. Lancet Oncol. 2022 ; 23 : 1031-43.
- 19) 社内資料：海外第3相試験（BGB-3111-305）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.17）
- 20) Hillmen P, et al. J Clin Oncol. 2023 ; 41 : 1035-45.
- 21) Brown JR, et al. N Engl J Med. 2023 ; 388 : 319-32.
- 22) 社内資料：海外第3相試験（BGB-3111-302）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.9）
- 23) Tam CS, et al. Blood. 2020 ; 136 : 2038-50.
- 24) 社内資料：主要な薬力学（2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

BeiGene Japan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
〒105-0004 東京都港区新橋4-21-3
TEL 0800-919-0351

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

BeiGene Japan合同会社
〒105-0004 東京都港区新橋4-21-3

