ブルキンザカプセル80mgに係る

医薬品リスク管理計画書

BeiGene Japan合同会社

（別紙様式2）

ブルキンザカプセル80mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ブルキンザカプセル80mg	有効成分	ザヌブルチニブ
製造販売業者	BeiGene Japan合同会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年3月24日	

1.1. 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】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	なし
感染症	重度の皮膚障害	
不整脈	肝機能障害患者への使用	
心臓障害（不整脈を除く）	胚・胎児毒性	
出血		
間質性肺疾患		
CYP3A阻害剤との薬物間相互作用		
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
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（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患者及びリンパ形質細胞リンパ腫の患者を対象とした特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：BeiGene Japan 合同会社

製品の概要			
承認年月日	2024 年 12 月 27 日	薬効分類	874291
再審査期間	8 年	承認番号	30600AMX00282000
国際誕生日	2019年11月14日		
販売名	ブルキンザ®カプセル 80 mg		
有効成分	ザヌブルチニブ		
含量及び剤型	ザヌブルチニブ80 mgを含有する硬カプセル剤		
用法及び用量	通常、成人にはザヌブルチニブとして1回160 mg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。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 2024 年 12 月 17 日
変更内容の概要： 5.1 項及び 5.3 項の市販直後調査の実施状況の変更（軽微な変更）
変更理由： 販売開始に伴い市販直後調査を開始したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">骨髄抑制</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

● 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）患者（以下、CLL/SLL 患者）を対象とした海外第Ⅲ相試験（BGB-3111-304 試験。以下、304 試験）コホート 1、再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（BGB-3111-305 試験。以下、305 試験）、原発性マクログロブリン血症患者（以下、WM 患者）を対象とした海外第Ⅲ相試験（BGB-3111-302 試験。以下、302 試験）コホート 1 及び B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（BGB-3111-111 試験。以下、111 試験）（パート 1 の WM 患者、パート 2 の WM 患者、パート 1 の CLL/SLL 患者、及びパート 2 の CLL/SLL 患者）の併合解析において、重篤な骨髄抑制の有害事象は、25 例（3.6%：貧血 8 例、好中球減少症 7 例、発熱性好中球減少症 6 例、血小板減少症 4 例、血小板減少 2 例、好中球減少性敗血症 1 例）に認められた。このうち、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各 5 例、貧血 4 例、血小板減少 2 例、好中球減少性敗血症及び血小板減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、6 例（0.9%）に認められた。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、60 例（8.5%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は 14 例（2.0%）に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

定義：造血障害による赤血球減少症 SMQ（広域）、造血障害による白血球減少症 SMQ（広域）、造血障害による血小板減少症 SMQ（広域）</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
● 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】
● 本剤による骨髄抑制の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】
● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。</td></tr>
<tr><td colspan="2">感染症</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
感染症は下記の通りブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害により引き起こされると考えられている。臨床試験において重篤な症例も認められているため、重要な特定されたリスクとした。</td></tr>
</table>

	● BTK 阻害はB細胞受容体シグナル伝達経路に影響を及ぼし、すべてのクラスの免疫グロブリンを合成する機能を妨害する可能性があり、これにより重篤な細菌感染症やウイルス感染症や寄生虫感染症に対する感受性の増加を引き起こす可能性がある。 ● ザヌブルチニブで治療された患者で、致死的及び非致死的感染症（細菌、ウイルス、真菌感染症又は敗血症を含む）及び日和見感染症（アスペルギルス、クリプトコッカス、ヘルペスウイルス、ニューモシスチス・イロベチイ感染症など）が発現している。B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化による感染症も発現している。 ● 304 試験コホート1、305 試験、302 試験コホート1及び 111 試験（パート1の WM 患者、パート2の WM 患者、パート1の CLL/SLL 患者、及びパート2の CLL/SLL 患者）の併合解析において、死亡に至った感染症の有害事象は、33 例（4.7%：COVID-19 11 例、COVID-19 肺炎 10 例、肺炎 5 例、敗血症 2 例、心内膜炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、細菌性敗血症、感染、細菌性下気道感染、細菌性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、真菌性肺炎、シュードモナス肺炎及び気道感染各 1 例）に認められた。このうち、肺炎及び COVID-19 肺炎各 2 例、COVID-19、細菌性肺炎及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、167 例（23.8%：COVID-19 肺炎 41 例、COVID-19 34 例、肺炎 30 例、尿路感染及び敗血症各 9 例、蜂巣炎 8 例、下気道感染 5 例、尿路性敗血症 4 例、インフルエンザ 3 例、上気道感染、憩室炎及び敗血症性ショック各 2 例、虫垂炎及びクリプトコッカス性肺炎各 1 例）に認められた。このうち、肺炎 8 例、尿路感染、COVID-19、COVID-19 肺炎及び敗血症各 4 例、蜂巣炎、下気道感染及びインフルエンザ各 2 例、尿路性敗血症及びクリプトコッカス性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、34 例（4.8%）に認められた。治験薬の休薬に至った感染症は、181 例（25.7%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は 13 例（1.8%）に認められた。 定義： 感染症および寄生虫症 SOC、日和見感染 SMQ（狭域）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 本剤による感染症の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
不整脈	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な不整脈が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

	● BTK 阻害の意図しない影響は、心房細動を含む有害事象を引き起こす可能性がある。これは、心筋細胞における BTK により調節されている phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/プロテインキナーゼ B 経路の活性低下、他の関連チロシンキナーゼ経路の活性低下、又はまだ解明されていないメカニズムに関連があると推定されている。 ● 心房細動の報告は、臨床試験、特に心疾患の病歴と既知の心臓危険因子（例、高血圧、心房細動の既往歴、及び活動性感染症の併存）を持つ患者において確認されている。 ● 304 試験コホート 1、305 試験、302 試験コホート 1 及び 111 試験（パート 1 の WM 患者、パート 2 の WM 患者、パート 1 の CLL/SLL 患者、及びパート 2 の CLL/SLL 患者）の併合解析において、死亡に至った不整脈は 1 例（0.1%：心停止）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な不整脈の有害事象は、15 例（2.1%：心房細動 8 例、徐脈、心停止、心室性頻脈、心房粗動、完全房室ブロック、第二度房室ブロック及び洞結節機能不全各 1 例）に認められた。このうち、心房細動 8 例、徐脈、心室性頻脈及び第二度房室ブロック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った不整脈は、3 例（0.4%）に認められた。治験薬の休薬に至った不整脈は、17 例（2.4%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は 7 例（1.0%）に認められた。 定義：不整脈 HLGT
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 本剤による不整脈の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
心臓障害（不整脈を除く）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（不整脈を除く）が認められていることから重要な特定されたリスクとした。 ● 304 試験コホート 1、305 試験、302 試験コホート 1 及び 111 試験（パート 1 の WM 患者、パート 2 の WM 患者、パート 1 の CLL/SLL 患者、及びパート 2 の CLL/SLL 患者）の併合解析において、死亡に至った心臓障害（不整脈を除く）は 3 例（0.4%：急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心原性ショック、高血圧性心疾患及び心拡大各 1 例）に認められた。このうち、心拡大の 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害（不整脈を除く）の有害事象は、29 例（4.1%：心不全及び急性心筋梗塞各 5 例、心筋梗塞 4 例、心筋虚血、急性冠動脈症候群、うっ血性心不全各 3 例、心原性ショック、高血圧性心疾患、心筋炎、動悸、急

	性左室不全、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄、心タンポナーデ、心拡大及び僧帽弁閉鎖不全各1例）に認められた。このうち、心筋梗塞2例、心筋炎、動悸、心不全、急性左室不全、急性心筋梗塞、心タンポナーデ及び心拡大各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った不整脈は、2例（0.3%）に認められた。治験薬の休薬に至った不整脈は、16例（4.1%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は3例（0.4%）に認められた。 定義：心臓障害SOC（不整脈HLGTに該当するPTを除く）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 本剤による心臓障害（不整脈を除く）の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 出血は、BTK阻害剤で治療されている患者において比較的高頻度に起こる副作用であり、臨床試験や製造販売後において認められている。臨床試験では重篤な症例も発現しているため、重要な特定されたリスクとした。 ● BTKは、糖タンパク質1b及び糖タンパク質VIを介した血小板シグナル伝達において役割を果たしており、それぞれフォンヴィレブランド因子及びコラーゲンを介して血小板の凝集及び接着に関与する。BTK阻害に関連する出血の正確なメカニズムは完全には解明されていないが、公表されたデータは、疾患及び治療双方に関連した血小板機能不全が臨床的出血に寄与している可能性を示唆している。 BTK阻害剤治療に関連する出血事象のメカニズムは、血小板コラーゲン受容体によって媒介される血小板機能の欠陥によるものと考えられている（Kamel et al 2015; Levade et al 2014）。 ● 304試験コホート1、305試験、302試験コホート1及び111試験（パート1のWM患者、パート2のWM患者、パート1のCLL/SLL患者、及びパート2のCLL/SLL患者）の併合解析において、死亡に至った出血は4例（0.6%：卒中の出血性変化、大動脈瘤破裂、脳出血及び硬膜下血腫各1例）に認められた。このうち、卒中の出血性変化、大動脈瘤破裂及び硬膜下血腫各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血の有害事象は、34例（4.8%：血尿5例、硬膜下出血、出血性関節症、外傷性頭蓋内出血及び腫瘍出血各2例、腹壁血腫、大動脈壁内血腫、挫傷、卒中の出血性変化、メレナ、直腸出血、後腹膜血腫、陰嚢血腫、くも膜下出血、大動脈瘤破裂、脳出血、血腫感染、血尿、喀血、免疫性血小板減少症、脾血腫、処置後出血、眼出血、胃出血、吐血、血胸、眼窩周囲血腫及び硬膜下血腫各1例）に認められた。このうち、血尿3例、出血性関節症及び大動脈瘤破裂各2例、腹壁血腫、挫傷、卒中の出血性変化、陰嚢血腫、くも膜下出血、硬膜下出血、血腫

	感染、喀血、腹壁血腫、眼出血、胃出血、吐血、血胸及び硬膜下血腫各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は、8例（1.1%）に認められた。治験薬の休薬に至った出血は、55例（7.8%）に認められた。治験薬の減量に至った出血は13例（1.8%）に認められた。 定義： 出血：出血関連用語（臨床検査用語を除く）SMQ（狭域）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 本剤による出血の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験における間質性肺疾患の発現例数は限られているものの、因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が複数例に発現していることから重要な特定されたリスクに設定した。 ● 304試験コホート1、305試験、302試験コホート1及び111試験（パート1のWM患者、パート2のWM患者、パート1のCLL/SLL患者、及びパート2のCLL/SLL患者）の併合解析において、死亡に至った間質性肺疾患は認められなかった。重篤な間質性肺疾患の有害事象は、2例（0.3%：間質性肺疾患2例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った間質性肺疾患は、4例（0.6%）に認められた。治験薬の休薬に至った間質性肺疾患は、6例（0.9%）に認められた。治験薬の減量に至った間質性肺疾患は1例（0.1%）に認められた。 ● 上記試験以外に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が6例（205試験で2例、AU-003試験で2例、302試験コホート2で1例、206試験で1例）認められた。 定義：間質性肺疾患SMQ（狭域）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 通常の安全性監視活動により間質性肺疾患について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

	【内容】 ● 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
CYP3A 阻害剤との薬物間相互作用	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● ザヌブルチニブは主に CYP3A によって代謝され、その薬物動態は強い及び中程度の CYP3A 阻害剤の影響を受ける可能性がある。 ● 強い CYP3A 阻害剤と併用投与されたザヌブルチニブの DDI の可能性は、パート A とパート B の 2 部で実施される健康な男性および女性の被験者を対象とした非盲検並行群固定シーケンス試験である BGB-3111-104 試験で評価された。パート B では、ザヌブルチニブの単回用量 PK に対する定常状態のイトラコナゾールによる CYP3A 阻害の影響を評価した。ザヌブルチニブへの全身曝露は、ザヌブルチニブ 20 mg とイトラコナゾール 200 mg の併用投与後の方が、ザヌブルチニブ 20 mg 単独投与後よりも有意に高かった。200 mg のイトラコナゾールとの同時投与により、ザヌブルチニブの曝露量は AUC0-t で 3.9 倍、AUC0-inf で 3.8 倍、Cmax で 2.6 倍増加した。 定義： 薬物相互作用（PT）、ラベル表示された薬物－薬物相互作用による投与過誤（PT）、増強的薬物相互作用（PT）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に関する情報を収集し、追加の安全対策の必要性を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「相互作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 臨床試験における副作用の発現状況を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。

重要な潜在的リスク	
二次性悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った又は重篤な二次性悪性腫瘍が認められていることから重要な潜在的リスクに設定した。 ● B 細胞悪性腫瘍に関連する解明されている経路以外に BTK 阻害と悪性腫瘍の発生又は抑制との間に強い関連性は確認されていない。X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者では悪性腫瘍の症例が観察されているが、潜伏期間は数十年であり、一般集団よりも早い時期に発生しているものの、悪性腫瘍の全体的な頻度は比較的低い（Lougaris et al 2020）。 ● 304 試験コホート 1、305 試験、302 試験コホート 1 及び 111 試験（パート 1 の WM 患者、パート 2 の WM 患者、パート 1 の CLL/SLL 患者、及びパート 2 の CLL/SLL 患者）の併合解析において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は 8 例（1.1%：神経内分泌癌 2 例、肺の悪性新生物、再発肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、肺扁平上皮癌、結腸腺癌及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫各 1 例）に認められた。このうち、遠隔転移を伴う扁平上皮癌及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍の有害事象は、47 例（6.7%：基底細胞癌 7 例、肺腺癌 5 例、前立腺癌及び皮膚有棘細胞癌各 3 例、腎癌、乳管内増殖性病変、神経内分泌癌及び子宮内膜腺癌各 2 例、遠隔転移を伴う肛門癌、膀胱癌、消化管間質性腫瘍、肺の悪性新生物、再発肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、直腸腺癌、腎細胞癌、肺扁平上皮癌、結腸腺癌、脈絡膜黒色腫、腎明細胞癌、結腸癌、遠隔転移を伴う結腸癌、再発喉頭癌、悪性黒色腫、直腸癌、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、移行上皮癌、ボーエン病、胃癌、乳癌、リンパ腫の転化、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、結節性黒色腫及び皮膚血管肉腫各 1 例）に認められた。このうち、基底細胞癌、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、肺扁平上皮癌、乳管内増殖性病変及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、19 例（2.7%）に認められた。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は、30 例（4.3%）に認められた。治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は 1 例（0.1%）に認められた。 定義：悪性腫瘍 SMQ（狭域）
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ➢ CLL（SLL を含む）、WM/リンパ形質細胞リンパ腫（以下、LPL）の患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 ● 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】

	● 現時点において、臨床試験成績からは本剤投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないものの、悪性腫瘍の重篤性を踏まえ、臨床試験における発現状況を、医療従事者に情報提供する。
重度の皮膚障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 304 試験コホート 1、305 試験、302 試験コホート 1 及び 111 試験（パート 1 の WM）、パート 2 の WM 患者、パート 1 の CLL/SLL 患者、及びパート 2 の CLL/SLL 患者）の併合解析において、死亡に至った重度の皮膚障害は認められなかった。重篤な重度の皮膚障害の有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った重度の皮膚障害は、5 例（0.7%）に認められた。治験薬の休薬に至った不整脈は、27 例（3.8%）に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は 9 例（1.3%）に認められた。 ● ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において皮膚障害が認められている。 定義：皮膚および皮下組織障害 SOC
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 通常の安全性監視活動により重度の皮膚障害について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 電子添文の「副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 重度の皮膚障害の情報を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
肝機能障害患者への使用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 重度の肝障害を有する患者に対してザヌブルチニブを投与した場合の臨床安全性及び有効性に関するデータは限られている。ザヌブルチニブは肝臓で代謝される。肝障害試験（BGB-3111-107）の結果、重度の肝障害患者（Child-Pugh クラス C）では、健常者及び軽度の肝障害患者（Child-Pugh クラス A）と比較してザヌブルチニブ曝露がより高いことが示された（Ou et al 2020）。ザヌブルチニブを服用している重度の肝障害を有する患者は、副作用を監視する必要がある。 ● 肝障害患者の曝露データに基づき、重度の肝障害のある患者では用量の変更が推奨される。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】

	● 通常の安全性監視活動により重度の肝障害患者における安全性について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● リスクに関する情報を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● ザヌブルチニブを妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。これは、妊娠ラットに30 mg/kg/日を投与したときのラット胎児心臓の催奇形性所見（発生率0.3%と低い）、及び最高用量の150 mg/kg/日でのウサギの研究における着床後胚損失の所見に基づいている。 ● 眼病変は仔ラットでのみ認められた。6カ月及び9カ月の反復投与試験ではラット及びイヌで病変が認められなかったため、成人患者では眼病変のリスクは低いと考えられる。 ● 胚・胎児発生毒性試験は、ラット及びウサギで実施した。ザヌブルチニブを、器官形成期の妊娠ラットに30、75、及び150 mg/kg/日の用量で経口投与した。心臓の奇形（発生率0.3%～1.5%の二腔心又は三腔心）は、母体毒性が認められることなくすべての用量群で認められた。30 mg/kg/日の用量は、推奨用量を投与されている患者の全身曝露（AUC）の約5倍に相当する。 ● ザヌブルチニブを器官形成期の妊娠ウサギに30、70、及び150 mg/kg/日で投与したところ、最高用量で着床後胚損失が生じた。150 mg/kg/日の用量は、推奨用量を投与されている患者の全身曝露（AUC）の約25倍に相当する。この試験では催奇形性は認められなかった。 ● 出生前及び出生後の発生毒性試験では、着床から離乳まで、ザヌブルチニブを30、75、及び150 mg/kg/日の用量でラットに経口投与した。仔動物に関する主な所見として、すべての用量群で有害な眼病変（例えば、白内障、突出眼）が認められた。30 mg/kg/日の用量は、推奨用量を投与されている患者の全身曝露（AUC）の約5倍に相当する。 定義： 先天性、家族性および遺伝性障害SMQ、胎児障害SMQ（狭域）、新生児障害SMQ（狭域）、妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）SMQ（狭域）、妊娠中絶および流産のリスクSMQ
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ● 通常の安全性監視活動により胚・胎児毒性について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	● 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 ● 胚・胎児毒性の情報を医療従事者に対し情報提供することで、早期に適切な処置の実施を促す。
重要な不足情報	
なし	

1.2　有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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
実施期間：販売開始後 6 カ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 カ月以内
CLL（SLL を含む）、WM/LPL の患者を対象とした特定使用成績調査

安全性検討事項

二次性悪性腫瘍

目的

ザヌブルチニブ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。

調査の実施計画

調査期間：2025年4月1日～2030年3月31日（5年間）

登録期間：2025年4月1日～2026年9月30日（1.5年間）

方法：中央登録方式

目標症例数：160 例（安全性解析対象症例数として 145 例）

別コホート調査症例 28 例（治験からの継続症例として 28 例）

実施計画の設定根拠

観察期間：24カ月

設定根拠：

臨床試験における二次性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がんを含む）の24カ月までの発現率は11.1%で、全ての期間の発現率(15.2%)の72.9%であり、二次性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がんを含む）を十分に確認できるものと考えられることから、観察期間を24カ月と設定した。

１） 調査症例数：145 例（登録例数として 160 例）

設定根拠：

臨床試験における二次性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がんを含む）の24カ月時点の発現率である11.1%の副作用を80%の確率で10例確認できる例数として、安全性解析症例数として145例と設定した。10%程度の脱落を考慮し、登録症例数は160例とした。また、145例が登録された場合、Grade 3以上の二次性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がんを含む）5.7%は、80%の確率で5例確認可能である。

２）別コホート調査症例 28例（治験からの継続症例として28例）

設定根拠： 111試験に登録され、本剤の治療を継続している症例は、治験から市販薬に切り替える時点で、既に2.4年から4.5年投与継続中となる。本調査の安全性検討事項が二次性悪性腫瘍のため、111試験継続症例を対象とした場合、24カ月超の二次性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がんを含む）の発現が確認可能となることから、当該患者を本調査の対象とする。

予定マイルストーンの時期及びその設定根拠

- 安全性定期報告時：安全性情報について検討を行うため。

- 最終報告書作成時：本調査に登録された全例のデータが固定された時点で最終報告書を作成、提出する。

調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定について検討する。
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容の変更要否について検討する。

3.　有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
	実施期間：販売開始後 6 カ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 カ月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から 6 カ月後	実施中	販売開始から 8 カ月以内
CLL（SLL を含む）、WM/LPL の患者を対象とした特定使用成績調査	新規症例 160 例 治験からの継続症例 28 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	計画中	安全性定期報告時 最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の次期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 カ月後	実施中