ブルキンザカプセル 80mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、BeiGene Japan 合同会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

BeiGene Japan 合同会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 開発の経緯

当該内容については Module 2.5.1 参照。

1.5.2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Figure 1 に示す。

Figure 1 開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態試験	外国	分析法及びバリデーション報告書	
		吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
毒性試験	外国	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
		その他の毒性試験	

試験項目			試験内容	2010 平成 22	2011 平成 23	2012 平成 24	2013 平成 25	2014 平成 26	2015 平成 27	2016 平成 28	2017 平成 29	2018 平成 30	2019 令和 1	2020 令和 2	2021 令和 3	2022 令和 4	2023 令和 5
臨床試験	外国	1	バイオアベイラビリティ（BA）試験							3 4 (BGB-3111-105)※							
			ヒト生体資料を用いた薬物動態関連の試験							8 11 (BGB-3111-104)※		5 10 (BGB-3111-107)※ 5 7 (BGB-3111-108)※		7 11 (BGB-3111-112)※	11 2 (BGB-3111-113)※		
			臨床薬物動態（PK）試験							5 7 (BGB-3111-103)※							
			健康被験者における臨床薬力学（PD）試験									1 4 (BGB-3111-106)※					
			B 細胞性腫瘍患者における非対照試験							7 (BGB-3111-1002)※				10			
	国内・外国	1/2	B 細胞性腫瘍患者における非対照試験					9 (BGB-3111-AU-003)						1 （BGB-3111-111；国内試験）			継続中
													5				
	外国	2	非対照試験（WM）								8 (BGB-3111-210)				2		
			非対照試験（CLL/SLL）								3 (BGB-3111-205)			10			
			非対照試験（申請適応症以外）								3 （BGB-3111-206; MCL 対象）※			11			
													2 （BGB-3111-214; MZL 対象）※			5	

試験項目		試験内容		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
				平成 22	平成 23	平成 24	平成 25	平成 26	平成 27	平成 28	平成 29	平成 30	令和 1	令和 2	令和 3	令和 4	令和 5
臨床試験	外国	3	申請適応症に関する比較対照試験（WM）								1 (BGB-3111-302)					7	
			申請適応症に関する比較対照試験（CLL/SLL）								10	11		(BGB-3111-304) (BGB-3111-305)				継続中 継続中
		―	B 細胞性腫瘍患者における長期継続投与試験	[redacted]									(BGB-3111-LTE1) ※				継続中

( )内：試験番号又は報告書番号
※：参考資料
CLL：慢性リンパ性白血病、MCL：マントル細胞リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、SLL：小リンパ球性リンパ腫、WM：原発性マクログロブリン血症

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ザヌブルチニブ（以下、本剤）は、米国では 2019 年 11 月 14 日に、少なくとも 1 回の前治療を受けた成人のマントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療薬として、迅速承認制度による販売承認を取得した。現在までに、本剤は、単剤投与にて、米国、EU、中国、カナダ、オーストラリア、スイス、英国など 60 カ国以上で、MCL、原発性マクログロブリン血症（WM）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）及び濾胞性リンパ腫（FL）のうち 1 つ以上の適応症で承認されている。

CLL/SLL の適応症については、米国において 2023 年 1 月に承認されたが、欧州においては 2022 年 11 月に CLL のみの適応症で承認された。また、WM の適応症については、米国及び欧州においてそれぞれ 2021 年 8 月及び 2022 年 10 月に承認されている。

米国及び欧州での承認取得状況の概要を、下表に示す。

なお、本剤の米国及び欧州の添付文書（原文及び概要の和訳）並びに企業中核データシート（CCDS）を別紙として添付する。

国／地域	適応症	用法・用量（主要部分のみ）	承認年月日
米国	BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy	The recommended dosage of BRUKINSA for monotherapy or in combination with obinutuzumab is 160 mg taken orally twice daily or 320 mg taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.	2019 年 11 月 14 日 (accelerated approval)
	BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM).		2021 年 8 月 31 日
	BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one anti-CD20-based regimen.		2021 年 9 月 14 日 (accelerated approval)
	BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).		2023 年 1 月 19 日
	BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL), in combination with obinutuzumab, after two or more lines of systemic therapy.		2024 年 3 月 7 日 (accelerated approval)
欧州	BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.	The recommended total daily dose of zanubrutinib is 320 mg. The daily dose may be taken either once daily (four 80 mg capsules) or divided into two doses of 160 mg twice daily (two 80 mg capsules). Treatment with BRUKINSA should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.	2021 年 11 月 22 日
	BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one prior anti-CD20-based therapy		2022 年 10 月 28 日
	BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).		2022 年 11 月 15 日

国／地域	適応症	用法・用量（主要部分のみ）	承認年月日
	BRUKINSA in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.	BRUKINSA in combination with obinutuzumab Zanubrutinib must be administered orally before obinutuzumab infusion. The recommended dose is obinutuzumab 1,000 mg intravenously on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of every 28-day cycle from Cycles 2 to 6. At the discretion of the physician, obinutuzumab may be administered 100 mg on Day 1 and 900 mg on Day 2 of Cycle 1 instead of 1,000 mg on Day 1 of Cycle 1. Obinutuzumab maintenance (one infusion every two months for up to two years) may be prescribed. Refer to the obinutuzumab SmPC for additional dosing information, including premedication before each infusion.	2023 年 11 月 15 日

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BRUKINSA safely and effectively. See full prescribing information for BRUKINSA.

BRUKINSA® (zanubrutinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

——————RECENT MAJOR CHANGES——————

Indications and Usage (1.5)	3/2024
Warnings and Precautions, Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury (5.6)	6/2024

——————INDICATIONS AND USAGE——————

BRUKINSA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with:

- Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy. (1.1)
  This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
- Waldenström's macroglobulinemia (WM). (1.2)
- Relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one anti–CD20-based regimen. (1.3)
  This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). (1.4)
- Relapsed or refractory follicular lymphoma (FL), in combination with obinutuzumab, after two or more lines of systemic therapy. (1.5)
  This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

——————DOSAGE AND ADMINISTRATION——————

- Recommended dosage: 160 mg orally twice daily or 320 mg orally once daily; swallow whole with water and with or without food. (2.1)
- Reduce BRUKINSA dose in patients with severe hepatic impairment. (2.2, 8.7)
- Advise patients not to open, break, or chew capsules. (2.1)
- Manage toxicity using treatment interruption, dose reduction, or discontinuation. (2.4)

——————DOSAGE FORMS AND STRENGTHS——————

Capsules: 80 mg. (3)

——————CONTRAINDICATIONS——————

None. (4)

——————WARNINGS AND PRECAUTIONS——————

- Hemorrhage: Monitor for bleeding and manage appropriately. (5.1)
- Infections: Monitor patients for signs and symptoms of infection, including opportunistic infections, and treat as needed. (5.2)
- Cytopenias: Monitor complete blood counts during treatment. (5.3)
- Second Primary Malignancies: Other malignancies have developed including skin cancers and non-skin carcinomas. Monitor and advise patients to use sun protection. (5.4)
- Cardiac Arrhythmias: Monitor for signs and symptoms of arrhythmias and manage appropriately. (5.5)
- Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury: Monitor hepatic function throughout treatment. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise women of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.7)

——————ADVERSE REACTIONS——————

The most common adverse reactions (≥30%), including laboratory abnormalities, are neutrophil count decreased, platelet count decreased, upper respiratory tract infection, hemorrhage, and musculoskeletal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BeiGene at 1-877-828-5596 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

——————DRUG INTERACTIONS——————

- CYP3A Inhibitors: Modify BRUKINSA dose with moderate or strong CYP3A inhibitors as described. (2.3, 7.1)
- CYP3A Inducers: Avoid coadministration with strong or moderate CYP3A inducers. Dose adjustment may be recommended with moderate CYP3A inducers. (2.3, 7.1)

——————USE IN SPECIFIC POPULATIONS——————

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

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

Revised: 6/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Mantle Cell Lymphoma
- 1.2 Waldenström's Macroglobulinemia
- 1.3 Marginal Zone Lymphoma
- 1.4 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma
- 1.5 Follicular Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modification for Use in Hepatic Impairment
- 2.3 Dosage Modifications for Drug Interactions
- 2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Infections
- 5.3 Cytopenias
- 5.4 Second Primary Malignancies
- 5.5 Cardiac Arrhythmias
- 5.6 Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury
- 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on BRUKINSA

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Mantle Cell Lymphoma
- 14.2 Waldenström's Macroglobulinemia
- 14.3 Marginal Zone Lymphoma
- 14.4 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma
- 14.5 Follicular Lymphoma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Mantle Cell Lymphoma

BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.

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

1.2 Waldenström's Macroglobulinemia

BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Marginal Zone Lymphoma

BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one anti–CD20-based regimen.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate *[see Clinical Studies (14.3)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

1.4 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) *[see Clinical Studies (14.4)]*.

1.5 Follicular Lymphoma

BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL), in combination with obinutuzumab, after two or more lines of systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response *[see Clinical Studies (14.5)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of BRUKINSA for monotherapy or in combination with obinutuzumab is 160 mg taken orally twice daily or 320 mg taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

BRUKINSA can be taken with or without food. Advise patients to swallow capsules whole with water. Advise patients not to open, break, or chew the capsules. If a dose of BRUKINSA is missed, it should be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day.

2.2 Dosage Modification for Use in Hepatic Impairment

The recommended dosage of BRUKINSA for patients with severe hepatic impairment is 80 mg orally twice daily *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Dosage Modifications for Drug Interactions

Recommended dosage modifications of BRUKINSA for drug interactions are provided in Table 1 *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Table 1: Dosage Modifications for Use with CYP3A Inhibitors or Inducers

Coadministered Drug	**Recommended BRUKINSA Dosage** (Starting Dose: 160 mg twice daily or 320 mg once daily)
Clarithromycin 250 mg twice daily[a]	80 mg twice daily[b]
Clarithromycin 500 mg twice daily	80 mg once daily[b]
Posaconazole suspension 100 mg once daily	80 mg twice daily[b]
Posaconazole suspension dosage higher than 100 mg once daily Posaconazole delayed-release tablets 300 mg once daily Posaconazole intravenous 300 mg once daily	80 mg once daily[b]
Other strong CYP3A inhibitor	80 mg once daily[b]
Moderate CYP3A inhibitor	80 mg twice daily[b].
Strong CYP3A inducer	Avoid concomitant use.
Moderate CYP3A inducer	Avoid concomitant use. If these inducers cannot be avoided, increase BRUKINSA dose to 320 mg twice daily.

[a] Since clarithromycin 250 mg twice daily acts as a moderate CYP3A inhibitor, it is recommended that patients be administered clarithromycin 250 mg twice daily with 80 mg BRUKINSA twice daily *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

[b] Modify or interrupt zanubrutinib dose as recommended for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

After discontinuation of a CYP3A inhibitor or moderate CYP3A inducer, resume previous dose of BRUKINSA *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2) and Drug Interactions (7.1)]*.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Recommended dosage modifications of BRUKINSA for Grade 3 or higher adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reaction

Adverse Reaction	**Adverse Reaction Occurrence**	**Dosage Modification** (Starting Dose: 160 mg twice daily or 320 mg once daily)
Hematological toxicities *[see Warnings and Precautions (5.3)]*		
Grade 3 or Grade 4 febrile neutropenia Platelet count decreased to 25,000-50,000/mm^3 with significant bleeding Neutrophil count decreased to <500/mm^3 (lasting more than 10 consecutive days) Platelet count decreased to <25,000/mm^3 (lasting more than 10 consecutive days)	First	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to Grade 1 or lower or baseline: Resume at 160 mg twice daily or 320 mg once daily.
	Second	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to Grade 1 or lower or baseline: Resume at 80 mg twice daily or 160 mg once daily.
	Third	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to Grade 1 or lower or baseline: Resume at 80 mg once daily.
	Fourth	Discontinue BRUKINSA
Non-hematological toxicities *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*		
Severe or life-threatening non-hematological toxicities[a]	First	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to Grade 1 or lower or baseline: Resume at 160 mg twice daily or 320 mg once daily.[a]
	Second	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to Grade 1 or lower or baseline: Resume at 80 mg twice daily or 160 mg once daily.
	Third	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to Grade 1 or lower or baseline: Resume at 80 mg once daily.
	Fourth	Discontinue BRUKINSA.

[a] Evaluate the benefit-risk before resuming treatment at the same dosage for Grade 4 non-hematological toxicity.

Asymptomatic lymphocytosis in CLL and MCL should not be regarded as an adverse reaction, and these patients should continue taking BRUKINSA.

Refer to the obinutuzumab prescribing information for management of obinutuzumab toxicities.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: Each 80 mg capsule is a size 0, white to off-white opaque capsule marked with "ZANU 80" in black ink.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

Fatal and serious hemorrhage has occurred in patients with hematological malignancies treated with BRUKINSA. Grade 3 or higher hemorrhage including intracranial and gastrointestinal hemorrhage, hematuria, and hemothorax was reported in 3.8% of patients treated with BRUKINSA in clinical trials, with fatalities occurring in 0.2% of patients. Bleeding of any grade, excluding purpura and petechiae, occurred in 32% of patients.

Bleeding has occurred in patients with and without concomitant antiplatelet or anticoagulation therapy. Coadministration of BRUKINSA with antiplatelet or anticoagulant medications may further increase the risk of hemorrhage.

Monitor for signs and symptoms of bleeding. Discontinue BRUKINSA if intracranial hemorrhage of any grade occurs. Consider the benefit-risk of withholding BRUKINSA for 3-7 days before and after surgery depending upon the type of surgery and the risk of bleeding.

5.2 Infections

Fatal and serious infections (including bacterial, viral, or fungal infections) and opportunistic infections have occurred in patients with hematological malignancies treated with BRUKINSA. Grade 3 or higher infections occurred in 26% of patients, most commonly pneumonia (7.9%), with fatal infections occurring in 3.2% of patients. Infections due to hepatitis B virus (HBV) reactivation have occurred.

Consider prophylaxis for herpes simplex virus, *pneumocystis jirovecii* pneumonia, and other infections according to standard of care in patients who are at increased risk for infections. Monitor and evaluate patients for fever or other signs and symptoms of infection and treat appropriately.

5.3 Cytopenias

Grade 3 or 4 cytopenias, including neutropenia (21%), thrombocytopenia (8%), and anemia (8%) based on laboratory measurements, developed in patients treated with BRUKINSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Grade 4 neutropenia occurred in 10% of patients, and Grade 4 thrombocytopenia occurred in 2.5% of patients.

Monitor complete blood counts regularly during treatment and interrupt treatment, reduce the dose, or discontinue treatment as warranted *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Treat using growth factor or transfusions, as needed.

5.4 Second Primary Malignancies

Second primary malignancies, including non-skin carcinoma, have occurred in 14% of patients treated with BRUKINSA. The most frequent second primary malignancy was non-melanoma skin cancers (8%), followed by other solid tumors in 7% of the patients (including melanoma in 1% of patients) and hematologic malignancies (0.7%). Advise patients to use sun protection and monitor patients for the development of second primary malignancies.

5.5 Cardiac Arrhythmias

Serious cardiac arrhythmias have occurred in patients treated with BRUKINSA. Atrial fibrillation and atrial flutter were reported in 4.4% of patients treated with BRUKINSA,

including Grade 3 or higher cases in 1.9% of patients. Patients with cardiac risk factors, hypertension, and acute infections may be at increased risk. Grade 3 or higher ventricular arrhythmias were reported in 0.3% of patients.

Monitor for signs and symptoms of cardiac arrhythmias (e.g., palpitations, dizziness, syncope, dyspnea, chest discomfort), manage appropriately *[see Dosage and Administration (2.4)]*, and consider the risks and benefits of continued BRUKINSA treatment.

5.6 Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury

Hepatotoxicity, including severe, life-threatening, and potentially fatal cases of drug-induced liver injury (DILI), has occurred in patients treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors, including BRUKINSA.

Evaluate bilirubin and transaminases at baseline and throughout treatment with BRUKINSA. For patients who develop abnormal liver tests after BRUKINSA, monitor more frequently for liver test abnormalities and clinical signs and symptoms of hepatic toxicity. If DILI is suspected, withhold BRUKINSA. Upon confirmation of DILI, discontinue BRUKINSA.

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, BRUKINSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of zanubrutinib to pregnant rats during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity, including malformations at exposures that were 5 times higher than those reported in patients at the recommended dose of 160 mg twice daily. Advise women to avoid becoming pregnant while taking BRUKINSA and for 1 week after the last dose. Advise men to avoid fathering a child during treatment and for 1 week after the last dose. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Second Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Cardiac Arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hepatotoxicity, including DILI *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to BRUKINSA in nine monotherapy and 2 combination clinical trials, administered at 160 mg twice daily in 1608

patients and at 320 mg once daily in 121 patients. Among these 1729 patients, the median duration of exposure was 27.6 months, 78% of patients were exposed for at least 12 months, and 60% of patients were exposed for at least 24 months.

In this pooled safety population, the most common adverse reactions (≥30%), including laboratory abnormalities, were neutrophil count decreased (51%), platelet count decreased (41%), upper respiratory tract infection (38%), hemorrhage (32%), and musculoskeletal pain (31%).

Mantle Cell Lymphoma (MCL)

The safety of BRUKINSA was evaluated in 118 patients with MCL who received at least one prior therapy in two single-arm clinical trials, BGB-3111-206 [NCT03206970] and BGB-3111-AU-003 [NCT02343120] *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median age of patients who received BRUKINSA in studies BGB-3111-206 and BGB-3111-AU-003 was 62 years (range: 34 to 86), 75% were male, 75% were Asian, 21% were White, and 94% had an ECOG performance status of 0 to 1. Patients had a median of 2 prior lines of therapy (range: 1 to 4). The BGB-3111-206 trial required a platelet count ≥75 × 10^9/L and an absolute neutrophil count ≥1 × 10^9/L independent of growth factor support, hepatic enzymes ≤2.5 × upper limit of normal, total bilirubin ≤1.5 × ULN. The BGB-3111-AU-003 trial required a platelet count ≥50 × 10^9/L and an absolute neutrophil count ≥1 × 10^9/L independent of growth factor support, hepatic enzymes ≤3 × upper limit of normal, total bilirubin ≤1.5 × ULN. Both trials required a creatinine clearance (CLcr) ≥30 mL/min. Both trials excluded patients with prior allogeneic hematopoietic stem cell transplant, exposure to a BTK inhibitor, known infection with HIV, and serologic evidence of active hepatitis B or hepatitis C infection, and patients requiring strong CYP3A inhibitors or strong CYP3A inducers. Patients received BRUKINSA 160 mg twice daily or 320 mg once daily. Among patients receiving BRUKINSA, 79% were exposed for 6 months or longer, and 68% were exposed for greater than one year.

Fatal adverse reactions within 30 days of the last dose of BRUKINSA occurred in 8 (7%) of 118 patients with MCL. Fatal cases included pneumonia in 2 patients and cerebral hemorrhage in one patient.

Serious adverse reactions were reported in 36 patients (31%). The most frequent serious adverse reactions that occurred were pneumonia (11%) and hemorrhage (5%).

Of the 118 patients with MCL treated with BRUKINSA, 8 (7%) patients discontinued treatment due to adverse reactions in the trials. The most frequent adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonia (3.4%). One (0.8%) patient experienced an adverse reaction leading to dose reduction (hepatitis B).

Table 3 summarizes the adverse reactions in BGB-3111-206 and BGB-3111-AU-003.

Table 3: Adverse Reactions (≥10%) in Patients Receiving BRUKINSA in BGB-3111-206 and BGB-3111-AU-003 Trials

Body System	**Adverse Reaction**	**Percent of Patients (N=118)**	
		All Grades %	**Grade 3 or Higher %**
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection[a]	39	0

Body System	Adverse Reaction	Percent of Patients (N=118)	
		All Grades %	Grade 3 or Higher %
	Pneumonia[b]	15	10[c]
	Urinary tract infection	11	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[d]	36	0
	Bruising[e]	14	0
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	23	0.8
	Constipation	13	0
Vascular disorders	Hypertension	12	3.4
	Hemorrhage[f]	11	3.4[c]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain[g]	14	3.4
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	12	0

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, upper respiratory tract infection viral.
[b] Pneumonia includes pneumonia, pneumonia fungal, pneumonia cryptococcal, pneumonia streptococcal, atypical pneumonia, lung infection, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection bacterial, lower respiratory tract infection viral.
[c] Includes fatal adverse reaction.
[d] Rash includes all related terms containing rash.
[e] Bruising includes all related terms containing bruise, bruising, contusion, ecchymosis.
[f] Hemorrhage includes all related terms containing hemorrhage, hematoma.
[g] Musculoskeletal pain includes musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, back pain, arthralgia, arthritis.

Other clinically significant adverse reactions that occurred in <10% of patients with mantle cell lymphoma include major hemorrhage (defined as ≥ Grade 3 hemorrhage or CNS hemorrhage of any grade) (5%) and headache (4.2%).

Table 4: Selected Laboratory Abnormalities[a] (>20%) in Patients with MCL in Studies BGB-3111-206 and BGB-3111-AU-003

Laboratory Parameter	Percent of Patients (N=118)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities		
Neutrophils decreased	45	20
Lymphocytosis[b]	41	16
Platelets decreased	40	7
Hemoglobin decreased	27	6
Chemistry abnormalities		
Blood uric acid increased	29	2.6
ALT increased	28	0.9
Bilirubin increased	24	0.9

[a] Based on laboratory measurements.
[b] Asymptomatic lymphocytosis is a known effect of BTK inhibition.

Waldenström's Macroglobulinemia (WM)

The safety of BRUKINSA was investigated in two cohorts of Study BGB-3111-302 (ASPEN). Cohort 1 included 199 patients with MYD88 mutation (*MYD88^{MUT}*) WM, randomized to and treated with either BRUKINSA (101 patients) or ibrutinib (98 patients). The trial also included a non-randomized arm, Cohort 2, with 26 wild type MYD88 (*MYD88^{WT}*) WM patients and 2 patients with unknown MYD88 status *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Among patients who received BRUKINSA, 93% were exposed for 6 months or longer, and 89% were exposed for greater than 1 year.

In Cohort 1 of the ASPEN study safety population (N=101), the median age of patients who received BRUKINSA was 70 years (45-87 years old); 67% were male, 86% were White, 4% were Asian, and 10% were not reported (unknown race). In Cohort 2 of the ASPEN study safety population (N=28), the median age of patients who received BRUKINSA was 72 (39-87 years old); 50% were male, 96% were White, and 4% were not reported (unknown race).

In Cohort 1, serious adverse reactions occurred in 44% of patients who received BRUKINSA. Serious adverse reactions in >2% of patients included influenza (3%), pneumonia (4%), neutropenia and neutrophil count decreased (3%), hemorrhage (4%), pyrexia (3%), and febrile neutropenia (3%). In Cohort 2, serious adverse reactions occurred in 39% of patients. Serious adverse reactions in >2 patients included pneumonia (14%).

Permanent discontinuation of BRUKINSA due to an adverse reaction occurred in 2% of patients in Cohort 1 and included hemorrhage (1 patient), neutropenia and neutrophil count decreased (1 patient); in Cohort 2, permanent discontinuation of BRUKINSA due to an adverse reaction occurred in 7% of patients and included subdural hemorrhage (1 patient) and diarrhea (1 patient).

Dosage interruptions of BRUKINSA due to an adverse reaction occurred in 32% of patients in Cohort 1 and in 29% in Cohort 2. Adverse reactions which required dosage interruption in >2% of patients included neutropenia, vomiting, hemorrhage, thrombocytopenia, and pneumonia in Cohort 1. Adverse reactions leading to dosage interruption in >2 patients in Cohort 2 included pneumonia and pyrexia.

Dose reductions of BRUKINSA due to an adverse reaction occurred in 11% of patients in Cohort 1 and in 7% in Cohort 2. Adverse reactions which required dose reductions in >2% of patients included neutropenia in Cohort 1. Adverse reaction leading to dose reduction occurred in 2 patients in Cohort 2 (each with one event: diarrhea and pneumonia).

Table 5 summarizes the adverse reactions in Cohort 1 in ASPEN.

Table 5: Adverse Reactions (≥10%) Occurring in Patients with WM Who Received BRUKINSA in Cohort 1

Body System	**Adverse Reaction**	**BRUKINSA (N=101)**		**Ibrutinib (N=98)**	
		All Grades (%)	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection[a]	44	0	40	2
	Pneumonia[b]	12	4	26	10

Body System	Adverse Reaction	BRUKINSA (N=101)		Ibrutinib (N=98)	
		All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
	Urinary tract infection	11	0	13	2
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	22	3	34	2
	Nausea	18	0	13	1
	Constipation	16	0	7	0
	Vomiting	12	0	14	1
General disorders	Fatigue[c]	31	1	25	1
	Pyrexia	16	4	13	2
	Edema peripheral	12	0	20	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising[d]	20	0	34	0
	Rash[e]	29	0	32	0
	Pruritus	11	1	6	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain[f]	45	9	39	1
	Muscle spasms	10	0	28	1
Nervous system disorders	Headache	18	1	14	1
	Dizziness	13	1	12	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	16	0	18	0
	Dyspnea	14	0	7	0
Vascular disorders	Hemorrhage[g]	42	4	43	9
	Hypertension	14	9	19	14

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, laryngitis, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinovirus infection, upper respiratory tract congestion.
[b] Pneumonia includes lower respiratory tract infection, lung infiltration, pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia viral.
[c] Fatigue includes asthenia, fatigue, lethargy.
[d] Bruising includes all related terms containing bruise, contusion, or ecchymosis.
[e] Rash includes all related terms rash, maculo-papular rash, erythema, rash erythematous, drug eruption, dermatitis allergic, dermatitis atopic, rash pruritic, dermatitis, photodermatoses, dermatitis acneiform, stasis dermatitis, vasculitic rash, eyelid rash, urticaria, skin toxicity.
[f] Musculoskeletal pain includes back pain, arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, myalgia, bone pain, spinal pain, musculoskeletal chest pain, neck pain, arthritis, musculoskeletal discomfort.
[g] Hemorrhage includes epistaxis, hematuria, conjunctival hemorrhage, hematoma, rectal hemorrhage, periorbital hemorrhage, mouth hemorrhage, post procedural hemorrhage, hemoptysis, skin hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, ear hemorrhage, eye hemorrhage, hemorrhagic diathesis, periorbital hematoma, subdural hemorrhage, wound hemorrhage, gastric hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, spontaneous hematoma, traumatic hematoma, traumatic intracranial hemorrhage, tumor hemorrhage, retinal hemorrhage, hematochezia, diarrhea hemorrhagic, hemorrhage, melena, post-procedural hematoma, subdural hematoma, anal hemorrhage, hemorrhagic disorder, pericardial hemorrhage, postmenopausal hemorrhage, stoma site hemorrhage, subarachnoid hemorrhage.

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received BRUKINSA included localized infection, atrial fibrillation or atrial flutter, and hematuria.

Table 6 summarizes the laboratory abnormalities in ASPEN.

Table 6: Select Laboratory Abnormalities[a] (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients with WM Who Received BRUKINSA in Cohort 1

Laboratory Abnormality	BRUKINSA[b]		Ibrutinib[b]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Neutrophils decreased	50	24	34	9
Platelets decreased	35	8	39	5
Hemoglobin decreased	20	7	20	7
Chemistry abnormalities				
Glucose increased	45	2.3	33	2.3
Creatinine increased	31	1	21	1
Calcium decreased	27	2	26	0
Potassium increased	24	2	12	0
Phosphate decreased	20	3.1	18	0
Urate increased	16	3.2	34	6
Bilirubin increased	12	1	33	1

[a] Based on laboratory measurements.
[b] The denominator used to calculate the rate varied from 86 to 101 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Marginal Zone Lymphoma

The safety of BRUKINSA was evaluated in 88 patients with previously treated MZL in two single-arm clinical studies, BGB-3111-214 and BGB-3111-AU-003 *[see Clinical Studies (14.3)]*. The trials required an absolute neutrophil count ≥1 × 10^9/L, platelet count ≥50 or ≥75 × 10^9/L and adequate hepatic function and excluded patients requiring a strong CYP3A inhibitor or inducer. Patients received BRUKINSA 160 mg twice daily (97%) or 320 mg once daily (3%). The median age in both studies combined was 70 years (range: 37 to 95), 52% were male, 64% were White, and 19% were Asian. Most patients (92%) had an ECOG performance status of 0 to 1. Eighty percent received BRUKINSA for 6 months or longer, and 67% received treatment for more than one year.

Two fatal adverse reactions (2.3%) occurred within 30 days of the last dose of BRUKINSA, including myocardial infarction and a Covid-19–related death.

Serious adverse reactions occurred in 40% of patients. The most frequent serious adverse reactions were pyrexia (8%) and pneumonia (7%).

Adverse reactions lead to treatment discontinuation in 6% of patients, dose reduction in 2.3%, and dose interruption in 34%. The leading cause of dose modification was respiratory tract infections (13%).

Table 7 summarizes selected adverse reactions in BGB-3111-214 and BGB-3111-AU-003.

Table 7: Adverse Reactions Occurring in ≥10% Patients with MZL Who Received BRUKINSA

Body System	Adverse Reaction	BRUKINSA (N=88)	
		All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection[a]	26	3.4
	Urinary tract infection[b]	11	2.3
	Pneumonia[c,d]	10	6
Gastrointestinal disorders	Diarrhea[e]	25	3.4
	Abdominal pain[f]	14	2.3
	Nausea	13	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising[g]	24	0
	Rash[h]	21	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain[i]	27	1.1
Vascular disorders	Hemorrhage[j]	23	1.1
General disorders	Fatigue[k]	21	2.3
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough[l]	10	0

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, tonsillitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection.
[b] Urinary tract infection includes urinary tract infection, cystitis, Escherichia urinary tract infection, pyelonephritis, cystitis.
[c] Pneumonia includes COVID-19 pneumonia, pneumonia, bronchopulmonary aspergillosis, lower respiratory tract infection, organizing pneumonia.
[d] Includes 2 fatalities from COVID-19 pneumonia.
[e] Diarrhea includes diarrhea and diarrhea hemorrhagic.
[f] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort.
[g] Bruising includes contusion, ecchymosis, increased tendency to bruise, post procedural contusion.
[h] Rash includes rash, rash maculo-papular, rash pruritic, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis contact, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, erythema, photosensitivity reaction, rash erythematous, rash papular, seborrheic dermatitis.
[i] Musculoskeletal pain includes back pain, arthralgia, musculoskeletal pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal chest pain, bone pain, musculoskeletal discomfort, neck pain.
[j] Hemorrhage includes epistaxis, hematuria, hemorrhoidal hemorrhage, hematoma, hemoptysis, conjunctival hemorrhage, diarrhea hemorrhagic, hemorrhage urinary tract, mouth hemorrhage, pulmonary hematoma, subcutaneous hematoma, gingival bleeding, melena, upper gastrointestinal hemorrhage.
[k] Fatigue includes fatigue, lethargy, asthenia.
[l] Cough includes cough and productive cough.

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received BRUKINSA included peripheral neuropathy, second primary malignancies, dizziness, edema, headache, petechiae, purpura, and atrial fibrillation or flutter.

Table 8 summarizes select laboratory abnormalities.

Table 8: Select Laboratory Abnormalities (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients with MZL

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities		
Neutrophils decreased	43	15
Platelets decreased	33	10
Lymphocytes decreased	32	8
Hemoglobin decreased	26	6
Chemistry abnormalities		
Glucose increased	54	4.6
Creatinine increased	34	1.1
Phosphate decreased	27	2.3
Calcium decreased	23	0
ALT increased	22	1.1

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 87 to 88 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

The safety data described below reflect exposure to BRUKINSA (160 mg twice daily) in 675 patients with CLL from two randomized controlled clinical trials *[see Clinical Studies (14.4)]*. The trials required patients to be unsuitable for fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) therapy defined as age ≥65 years, or age 18 to <65 years with either a total Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) >6, CLcr 30 to 69 mL/min, or history of serious or frequent infections. The trial excluded patients with AST or ALT ≥2 times the upper limit of normal (ULN) or bilirubin ≥3 times (ULN) and patients requiring a strong CYP3A inhibitor or inducer.

SEQUOIA

The safety of BRUKINSA monotherapy in patients with previously untreated CLL/SLL was evaluated in a randomized, multicenter, open-label, actively controlled trial *[see Clinical Studies (14.4)]*. Patients without deletion of chromosome 17p13.1 (17p deletion) (Cohort 1) received either BRUKINSA 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity (n=240) or bendamustine plus rituximab (BR) for 6 cycles (n=227). Bendamustine was dosed at 90 mg/m^2/day intravenously on the first 2 days of each cycle, and rituximab was dosed at 375 mg/m^2 on day 1 of Cycle 1 and 500 mg/m^2 on day 1 of Cycles 2 to 6.

Additionally, the same BRUKINSA regimen was evaluated in 111 patients with previously untreated CLL/SLL with 17p deletion in a non-randomized single arm (Cohort 2).

Randomized Cohort: Previously Untreated CLL/SLL without 17p Deletion

In patients with previously untreated CLL/SLL without 17p deletion, the median age was 70, 62% were male, 89% were White, 2% were Asian, and 2% were Black. Most patients (93%) had an ECOG performance status of 0 to 1.

The median duration of exposure to BRUKINSA was 26 months, with 71% exposed for more than 2 years.

Serious adverse reactions occurred in 36% of patients who received BRUKINSA. Serious adverse reactions that occurred in ≥5% of patients were COVID-19, pneumonia, and second primary malignancy (5% each). Fatal adverse reactions occurred in 11 (4.6%) patients with the leading cause of death being COVID-19 (2.1%).

Adverse reactions led to permanent discontinuation of BRUKINSA in 8% of patients, dose reduction in 8%, and dose interruption in 46%. The most common adverse reactions leading to permanent discontinuation were second primary malignancy and COVID-19. The leading causes of dose modification (≥5% of all patients) were respiratory infections (COVID-19, pneumonia) and hemorrhage.

Table 9 summarizes select adverse reactions in this randomized cohort.

Table 9: Adverse Reactions in ≥10% Patients with Previously Untreated CLL/SLL without 17p Deletion in SEQUOIA

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL without 17p deletion			
	BRUKINSA (N=240)		BR (N=227)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[a]	33	1.7	17	0.4
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection[b]	28	1.3	15	0.9
Pneumonia[c]	13*	5	8†	4
Vascular disorders				
Hemorrhage[d]	27*	4	4	0.4
Hypertension[e]	14	7	5	2.6
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[f]	24	1.3	30	5
Bruising[g]	24	0	2.6	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough[e]	15	0	10	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	14	0.8	12†	0.9
Constipation	10	0.4	18	0
Nausea	10	0	33	1.3
General disorders				
Fatigue[h]	14	1.3	21	1.8
Neoplasms				

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL without 17p deletion			
	BRUKINSA (N=240)		BR (N=227)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Second primary malignancy[i]	13*	6	1.3	0.4
Nervous system disorders				
Headache[e]	12	0	8	0
Dizziness[j]	11	0.8	5	0

***** Includes 3 fatal outcomes.
† Includes 2 fatal outcomes.
[a] Musculoskeletal pain: musculoskeletal pain, arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, spinal pain, musculoskeletal discomfort, bone pain.
[b] Upper respiratory tract infection: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, upper respiratory tract congestion, laryngitis, tonsillitis and upper respiratory tract inflammation, and related terms.
[c] Pneumonia: pneumonia, COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, lung infiltration, and related terms including specific types of infection.
[d] Hemorrhage: all terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.
[e] Includes multiple similar adverse reaction terms.
[f] Rash: Rash, dermatitis, drug eruption, and related terms.
[g] Bruising: all terms containing bruise, bruising, contusion, or ecchymosis.
[h] Fatigue: fatigue, asthenia, and lethargy.
[i] Second primary malignancy: includes non-melanoma skin cancer, malignant solid tumors (including lung, renal, genitourinary, breast, ovarian, and rectal), and chronic myeloid leukemia.
[j] Dizziness: dizziness and vertigo.

Other clinically significant adverse reactions occurring in <10% of BRUKINSA recipients in this cohort included COVID-19 (9%), edema (8%), abdominal pain (8%), urinary tract infection (7%), and atrial fibrillation or flutter (3.3%).

Table 10 summarizes select laboratory abnormalities in this cohort.

Table 10: Select Laboratory Abnormalities (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients with Previously Untreated CLL/SLL without 17p Deletion in SEQUOIA

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA		BR	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Neutrophils decreased	37	15	80	53
Hemoglobin decreased	29	2.5	66	8
Platelets decreased	27	1.7	61	11
Leukocytes increased	21[b]	21	0.4	0.4
Chemistry abnormalities				
Glucose increased[c]	55	7	67	10
Creatinine increased	22	0.8	18	0.4
Magnesium increased	22	0	14	0.4

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA		BR	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Alanine aminotransferase increased	21	2.1	23	2.2

[a] The denominator used to calculate the rate was 239 in the BRUKINSA arm and 227 in the BR arm, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.
[b] Lymphocytes increased in 15%.
[c] Nonfasting conditions.

Single-Arm Cohort: Previously Untreated CLL/SLL and 17p Deletion

In 111 patients with previously untreated, 17p del CLL/SLL, the median age was 70, 71% were male, 95% were White, and 1% were Asian. Most patients (87%) had an ECOG performance status of 0 to 1. The median duration of exposure to BRUKINSA was 30 months.

Fatal adverse reactions occurred in 3 (2.7%) patients, including pneumonia, renal insufficiency, and aortic dissection (1 patient each).

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients treated with BRUKINSA. Serious adverse reactions reported in ≥5% of patients were pneumonia (8%) and second primary malignancy (7%).

Adverse reactions led to treatment discontinuation in 5% of patients, dose reduction in 5%, and dose interruption in 51%. The leading causes of dose modification (≥5% of all patients) were pneumonia, neutropenia, second primary malignancy, and diarrhea.

Table 11 summarizes select adverse reactions in this cohort.

Table 11: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Previously Untreated CLL/SLL and 17p Deletion in SEQUOIA

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL with 17p Deletion	
	BRUKINSA (N=111)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection[a]	38	0
Pneumonia[b]	20*	8
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[c]	38	2.7
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[d]	28	0
Bruising[e]	26	0.9
Vascular disorders		
Hemorrhage[f]	28	4.5
Hypertension[g]	11	5.4

System Organ Class Preferred Term	CLL/SLL with 17p Deletion BRUKINSA (N=111)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Neoplasms		
Second primary malignancy[h]	22[†]	6
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	18	0.9
Nausea	16	0
Constipation	15	0
Abdominal pain[g]	12	1.8
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough[g]	18	0
Dyspnea[g]	13	0
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[i]	14	0.9
Nervous system disorders		
Headache	11	1.8

***** Includes 1 fatal outcome.

† Includes non-melanoma skin cancer in 13%.

[a] Upper respiratory tract infection: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, upper respiratory tract congestion, upper respiratory tract inflammation, viral upper respiratory tract infection, and related terms.

[b] Pneumonia: pneumonia, COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, and related terms including specific types of infection.

[c] Musculoskeletal pain: musculoskeletal pain, arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, bone pain.

[d] Rash: Rash, dermatitis, toxic skin eruption, and related terms.

[e] Bruising: all terms containing bruise, bruising, contusion, or ecchymosis.

[f] Hemorrhage: all terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.

[g] Includes multiple similar adverse reaction terms.

[h] Second primary malignancy: includes non-melanoma skin cancer, malignant solid tumors (including bladder, lung, renal, breast, prostate, ovarian, pelvis, and ureter), and malignant melanoma.

[i] Fatigue: fatigue, asthenia, and lethargy.

Clinically significant adverse reactions occurring in <10% of BRUKINSA recipients in this cohort included urinary tract infection (8%), edema (7%), atrial fibrillation or flutter (4.5%), and COVID-19 (3.6%).

Table 12 summarizes select laboratory abnormalities in this cohort.

Table 12: Select Laboratory Abnormalities (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients with Previously Untreated CLL/SLL and 17p Deletion in SEQUOIA

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities		
Neutrophils decreased	42	19[b]
Hemoglobin decreased	26	3.6
Platelets decreased	23	0.9
Chemistry abnormalities		
Glucose increased[c]	52	6
Magnesium increased	31	0
Creatinine increased	27	0.9

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 110 to 111 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.
[b] Grade 4, 9%.
[c] Non-fasting conditions.

ALPINE

The safety of BRUKINSA monotherapy was evaluated in patients with previously treated CLL/SLL in a randomized, multicenter, open-label, actively controlled trial *[see Clinical Studies (14.4)]*. In ALPINE, 324 patients received BRUKINSA monotherapy, 160 mg orally twice daily and 324 patients received ibrutinib monotherapy, 420 mg orally daily until disease progression or unacceptable toxicity.

In ALPINE, the median duration of exposure was 24 months for BRUKINSA. Adverse reactions leading to death in the BRUKINSA arm occurred in 24 (7%) patients. Adverse reactions leading to death that occurred in >1% of patients were pneumonia (2.8%) and COVID-19 infection (1.9%).

One hundred and four patients in the BRUKINSA arm (32%) reported ≥1 serious adverse reaction. Serious adverse reactions occurring in ≥5% of patients were pneumonia (10%), COVID-19 (7%), and second primary malignancies (5%).

Adverse reactions led to treatment discontinuation in 13% of patients, dose reduction in 11%, and dose interruption in 42%. The leading cause of treatment discontinuation was pneumonia. The leading causes of dose modification (≥5% of all patients) were respiratory infections (COVID-19, pneumonia) and neutropenia.

Table 13 summarizes select adverse reactions in ALPINE.

Table 13: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Who Received BRUKINSA in ALPINE

System Organ Class Preferred Term	BRUKINSA (N=324)		Ibrutinib (N=324)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection[a]	27	1.2	22	1.2
Pneumonia[b]	18*	9	19†	11
COVID-19[c]	14*	7	10†	4.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[d]	26	0.6	28	0.6
Vascular disorders				
Hemorrhage[e]	24*	2.5	26†	3.7
Hypertension[f]	19	13	20	13
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[g]	20	1.2	21	0.9
Bruising[h]	16	0	14	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	14	1.5	22	0.9
General disorders				
Fatigue[i]	13	0.9	14	0.9
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough[f]	11	0.3	11	0
Nervous system disorders				
Dizziness[f]	10	0	7	0

* Includes fatal outcomes: pneumonia (9 patients), COVID-19 (8 patients), and hemorrhage (1 patient).

† Includes fatal outcomes: pneumonia (10 patients), COVID-19 (9 patients), and hemorrhage (2 patients).

[a] Upper respiratory tract infection: upper respiratory tract infection, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, nasopharyngitis, laryngitis, tonsillitis, and related terms.

[b] Pneumonia: Pneumonia, COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, lung infiltration, and related terms including specific types of infection.

[c] COVID-19: COVID-19, COVID-19 pneumonia, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2 test positive.

[d] Musculoskeletal pain: musculoskeletal pain, arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, spinal pain, bone pain, and musculoskeletal discomfort.

[e] Hemorrhage: all terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.

[f] Includes multiple similar adverse reaction terms.

[g] Rash: Rash, Dermatitis, and related terms.

[h] Bruising: all terms containing bruise, bruising, contusion, or ecchymosis.

[i] Fatigue: asthenia, fatigue, lethargy.

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received BRUKINSA included urinary tract infection (9%), supraventricular arrhythmias (9%) including atrial fibrillation or flutter (4.6%), abdominal pain (8%), headache (8%), pruritus (6.2%), constipation (5.9%), and edema (4.6%).

Table 14 summarizes select laboratory abnormalities in ALPINE.

Table 14: Select Laboratory Abnormalities (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients Who Received BRUKINSA in ALPINE

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA		Ibrutinib	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Neutrophils decreased	43	15	33	16
Hemoglobin decreased	28	4	32	3.7
Lymphocytes increased	24	19	26	19
Platelets decreased	22	4	24	3.4
Chemistry abnormalities				
Glucose increased	52	5	29	2.8
Creatinine increased	26	0	23	0
Phosphate decreased	21	2.5	13	2.2
Calcium decreased	21	0.6	29	0

[a] The denominator used to calculate the rate was 321 in the BRUKINSA arm, and varied from 320 to 321 in the ibrutinib arm, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.

Follicular Lymphoma

The safety of BRUKINSA in combination with obinutuzumab was evaluated in 143 adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) in study BGB-3111-212 (ROSEWOOD), a randomized, multicenter, open-label trial *[see Clinical Studies (14.5)]*. The trial required an absolute neutrophil count ≥1 × 10^9/L, platelet count ≥50 × 10^9/L, and CLcr ≥30 mL/min and excluded patients requiring a strong CYP3A inhibitor or inducer.

Patients were randomized to receive either BRUKINSA 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity plus obinutuzumab (n=143) or obinutuzumab monotherapy (n=71). Obinutuzumab was dosed at 1,000 mg intravenously on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1; on Day 1 of Cycles 2 to 6; and then every 8 weeks for up to 20 doses. At the discretion of the investigator, obinutuzumab was administered intravenously on Day 1 (100 mg) and on Day 2 (900 mg) of Cycle 1 instead of 1,000 mg on Day 1 of Cycle 1.

In patients who received BRUKINSA in combination with obinutuzumab, the median age was 63, 49% were female, 63% were White, and 21% were Asian. Most patients (97%) had an ECOG performance status of 0 to 1. The median duration of BRUKINSA treatment was 12 months, with 24% of patients treated for at least 2 years.

Serious adverse reactions occurred in 35% of patients who received BRUKINSA in combination with obinutuzumab. Serious adverse reactions in ≥5% of patients included pneumonia (11%) and

COVID-19 (10%). Fatal adverse reactions occurred in 4.2% of patients, with the leading cause of death being COVID-19 (2.1%).

Adverse reactions led to permanent discontinuation of BRUKINSA in 17% of patients, dose reduction in 9%, and dose interruption in 40%. Adverse reactions leading to permanent discontinuation in ≥2% of patients were pneumonia, COVID-19, and second primary malignancy. The leading causes of BRUKINSA dosage modification (42% of all patients) were pneumonia, COVID-19, thrombocytopenia, and neutropenia.

Table 15 summarizes adverse reactions in BGB-3111-212.

Table 15: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Relapsed or Refractory FL Who Received BRUKINSA in Study BGB-3111-212

System Organ Class Preferred Term	BGB-3111-212			
	BRUKINSA + Obinutuzumab (N=143)		Obinutuzumab (N=71)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[a,b]	27	1.4	25	1.4
Pyrexia	13	0	20	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[a,c]	22	3.5	23	1.4
Vascular disorders				
Hemorrhage[a,d]	20	1.4	10	1.4
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	18	2.8	17	1.4
Constipation	13	0	9	0
Abdominal pain[a]	11	2.1	11	0
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection[a,e]	17	2.8	10	0
Pneumonia[a,f,*]	15	13	11	7
COVID-19[a,*]	13	9	11	4.2
Herpes virus infection[g]	11	2.1	1.4	0
Urinary tract infection[h]	10	1.4	7	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough[a]	14	0	14	0
Dyspnea[a,*]	11	2.1	13	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[a,i]	11	0	14	0

***** Includes fatal outcomes: COVID-19 (3 patients), pneumonia (2 patients), dyspnea (1 patient).

[a] Includes multiple related terms.

[b] Fatigue: Fatigue, asthenia, and lethargy.

[c] Musculoskeletal pain: Back pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, noncardiac chest pain, neck pain, pain in extremity, myalgia, spinal pain, bone pain, arthralgia, and related terms.

[d] Hemorrhage: All terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.
[e] Upper respiratory tract infection: Upper respiratory tract infection, sinusitis, pharyngitis, laryngitis, rhinitis, nasopharyngitis, laryngopharyngitis, tonsillitis bacterial, and related terms.
[f] Pneumonia: Pneumonia, COVID-19 pneumonia, lung infiltration, lung consolidation, and related terms including specific types of infection.
[g] Herpes virus infection: Herpes viral infection, herpes zoster, herpes simplex, herpes simplex reactivation, varicella, and Epstein-Barr viremia.
[h] Urinary tract infection: Urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, and related terms.
[i] Rash: Rash, erythema, dermatitis, drug eruption, skin reaction, and related terms.

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received BRUKINSA in combination with obinutuzumab included bruising, edema, pruritus, petechiae, vomiting, headache, arthralgia, hypertension, sepsis, cardiac arrhythmias, renal insufficiency, febrile neutropenia, transaminase elevation, and pneumonitis.

Table 16: Select Laboratory Abnormalities (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients Who Received BRUKINSA in Study BGB-3111-212

Laboratory Abnormality[a]	BGB-3111-212			
	BRUKINSA + Obinutuzumab		Obinutuzumab	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Platelets decreased	65	11	43	11
Neutrophils decreased	47	17	42	14
Hemoglobin decreased	31	0.8	23	0
Lymphocytes decreased	30	11	51	25
Chemistry				
Glucose increased[b]	53	8	41	9
Alanine aminotransferase increased	23	0	28	0
Phosphate decreased	21	0.8	14	0

[a] The denominator used to calculate the rate was 122 in the BRUKINSA + obinutuzumab arm, and varied from 56 to 58 in the obinutuzumab arm, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.
[b] Nonfasting conditions.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of BRUKINSA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hepatobiliary disorder: drug-induced liver injury

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on BRUKINSA

Table 17: Drug Interactions that Affect Zanubrutinib

Moderate and Strong CYP3A Inhibitors	
Clinical Impact	• Coadministration with a moderate or strong CYP3A inhibitor increases zanubrutinib C_{max} and AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* which may increase the risk of BRUKINSA toxicities.
Prevention or management	• Reduce BRUKINSA dosage when coadministered with moderate or strong CYP3A inhibitors *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Moderate and Strong CYP3A Inducers	
Clinical Impact	• Coadministration with a moderate or strong CYP3A inducer decreases zanubrutinib C_{max} and AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* which may reduce BRUKINSA efficacy.
Prevention or management	• Avoid coadministration of BRUKINSA with strong CYP3A inducers *[see Dosage and Administration (2.3)]*. • Avoid coadministration of BRUKINSA with moderate CYP3A inducers *[see Dosage and Administration (2.3)]*. If these inducers cannot be avoided, increase BRUKINSA dosage to 320 mg twice daily *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 1729 patients with MCL, MZL, WM, CLL/SLL, and FL in clinical studies with BRUKINSA, 59% were ≥65 years of age, and 21% were ≥75 years of age. Patients ≥65 years of age had numerically higher rates of Grade 3 or higher adverse reactions and serious adverse reactions (57% and 38%, respectively) than patients <65 years of age (51% and 29%, respectively). No overall differences in effectiveness were observed between younger and older patients.

8.6 Renal Impairment

No dosage modification is recommended in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (CLcr ≥15 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault). Monitor for BRUKINSA adverse reactions in patients on dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

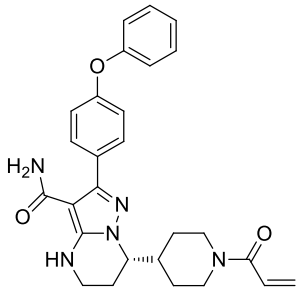
Dosage modification of BRUKINSA is recommended in patients with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.2)]*. The safety of BRUKINSA has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. No dosage modification is recommended in patients with mild to moderate hepatic impairment. Monitor for BRUKINSA adverse reactions in patients with hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

BRUKINSA (zanubrutinib) is a kinase inhibitor. The empirical formula of zanubrutinib is $C_{27}H_{29}N_5O_3$ and the chemical name is (*S*)-7-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-2-(4-phenoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamide. Zanubrutinib is a white to off-white powder, with a pH of 7.8 in saturated solution. The aqueous solubility of zanubrutinib is pH dependent, from very slightly soluble to practically insoluble.

The molecular weight of zanubrutinib is 471.55 Daltons.

Zanubrutinib has the following structure:



Each BRUKINSA capsule for oral administration contains 80 mg zanubrutinib and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. The capsule shell contains edible black ink, gelatin, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Zanubrutinib is a small-molecule inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK). Zanubrutinib forms a covalent bond with a cysteine residue in the BTK active site, leading to inhibition of BTK activity. BTK is a signaling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. In B-cells, BTK signaling results in activation of pathways necessary for B-cell proliferation, trafficking, chemotaxis, and adhesion. In nonclinical studies, zanubrutinib inhibited malignant B-cell proliferation and reduced tumor growth.

12.2 Pharmacodynamics

BTK Occupancy in PBMCs and Lymph Nodes

The median steady-state BTK occupancy in peripheral blood mononuclear cells was maintained at 100% over 24 hours at a total daily dose of 320 mg in patients with B-cell malignancies. The median steady-state BTK occupancy in lymph nodes was 94% to 100% following the approved recommended dosage.

Cardiac Electrophysiology

At the approved recommended doses (160 mg twice daily or 320 mg once daily), there were no clinically relevant effects on the QTc interval. The effect of BRUKINSA on the QTc interval above the therapeutic exposure has not been evaluated.

12.3 Pharmacokinetics

Zanubrutinib maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma drug concentration over time curve (AUC) increase proportionally over a dosage range from 40 mg to 320 mg (0.13 to 1 time the recommended total daily dose). Limited systemic accumulation of zanubrutinib was observed following repeated administration.

The geometric mean (%CV) zanubrutinib steady-state daily AUC is 2,099 (42%) ng·h/mL following 160 mg twice daily and 1,917 (59%) ng·h/mL following 320 mg once daily. The geometric mean (%CV) zanubrutinib steady-state C_{max} is 295 (55%) ng/mL following 160 mg twice daily and 537 (55%) ng/mL following 320 mg once daily.

Absorption

The median t_{max} of zanubrutinib is 2 hours.

Effect of Food

No clinically significant differences in zanubrutinib AUC or C_{max} were observed following administration of a high-fat meal (approximately 1,000 calories with 50% of total caloric content from fat) in healthy subjects.

Distribution

The geometric mean (%CV) apparent volume of distribution (Vz/F) of zanubrutinib is 537 (73%) L. The plasma protein binding of zanubrutinib is approximately 94% and the blood-to-plasma ratio is 0.7 to 0.8.

Elimination

The mean half-life ($t_{½}$) of zanubrutinib is approximately 2 to 4 hours following a single oral zanubrutinib dose of 160 mg or 320 mg. The geometric mean (%CV) apparent oral clearance (CL/F) of zanubrutinib is 128 (58%) L/h.

Metabolism

Zanubrutinib is primarily metabolized by cytochrome P450(CYP)3A.

Excretion

Following a single radiolabeled zanubrutinib dose of 320 mg to healthy subjects, approximately 87% of the dose was recovered in feces (38% unchanged) and 8% in urine (less than 1% unchanged).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of zanubrutinib were observed based on age (19 to 90 years), sex, race (Asian, White, and Other), body weight (36 to 144 kg), or mild, moderate or severe renal impairment (CLcr ≥15 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault). The effect of dialysis on zanubrutinib pharmacokinetics is unknown.

Hepatic Impairment

The total AUC of zanubrutinib increased by 11% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), by 21% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), and by 60% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) relative to subjects with normal liver function. The unbound AUC of zanubrutinib increased by 23% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), by 43% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and by 194% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) relative to subjects with normal liver function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

CYP3A Inhibitors: Coadministration of multiple doses of CYP3A inhibitors increases zanubrutinib C_{max} and AUC (Table 18).

Table 18: Observed or Predicted Increase in Zanubrutinib Exposure After Coadministration of CYP3A Inhibitors

Coadministered CYP3A Inhibitor	**Increase in Zanubrutinib C_{max}**	**Increase in Zanubrutinib AUC**
	Observed	
Itraconazole (200 mg once daily)[a]	157%	278%
Fluconazole (400 mg once daily)[b]	81%	88%
Diltiazem (180 mg once daily)[b]	62%	62%
Voriconazole (200 mg twice daily)[b]	229%	230%
Clarithromycin (250 mg twice daily)[b]	101%	92%
	Predicted	
Posaconazole suspension (100 mg once daily)[c]	169%	180%
Posaconazole suspension (100 mg twice daily)[c]	207%	279%
Posaconazole delayed-release tablets (300 mg once daily)[c]	232%	407%
Posaconazole intravenously (300 mg once daily)[c]	205%	333%
Itraconazole (200 mg once daily)[c]	273%	320%

[a] The assessment was conducted in healthy subjects with a single dose of zanubrutinib 20 mg.
[b] The assessment was conducted in patients with B-cell lymphoma administered multiple doses of zanubrutinib at the respective recommended zanubrutinib dosages in Table 1.
[c] The predicted values were based on simulations with patients administered multiple doses of zanubrutinib at the respective recommended dosages in Table 1.

CYP3A Inducers: Coadministration of multiple doses of rifampin (strong CYP3A inducer) decreased the zanubrutinib C_{max} by 92% and AUC by 93%. Coadministration of multiple doses

of rifabutin (moderate CYP3A inducer) decreased the zanubrutinib C_{max} by 48% and AUC by 44%.

Coadministration of multiple doses of efavirenz (moderate CYP3A inducer) is predicted to decrease zanubrutinib C_{max} by 58% and AUC by 60%.

CYP3A Substrates: Coadministration of multiple doses of zanubrutinib decreased midazolam (CYP3A substrate) C_{max} by 30% and AUC by 47%.

CYP2C19 Substrates: Coadministration of multiple doses of zanubrutinib decreased omeprazole (CYP2C19 substrate) C_{max} by 20% and AUC by 36%.

Other CYP Substrates: No clinically significant differences were observed with warfarin (CYP2C9 substrate) pharmacokinetics when coadministered with zanubrutinib.

Transporter Systems: Coadministration of multiple doses of zanubrutinib increased digoxin (P-gp substrate) C_{max} by 34% and AUC by 11%. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of rosuvastatin (BCRP substrate) were observed when coadministered with zanubrutinib.

Gastric Acid Reducing Agents: No clinically significant differences in zanubrutinib pharmacokinetics were observed when coadministered with gastric acid reducing agents (proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists).

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Zanubrutinib is an inducer of CYP2B6 and CYP2C8.

Transporter Systems: Zanubrutinib is likely to be a substrate of P-gp. Zanubrutinib is not a substrate or inhibitor of OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, or OATP1B3.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with zanubrutinib.

Zanubrutinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity (Ames) assay, was not clastogenic in a chromosome aberration assay in mammalian (CHO) cells, nor was it clastogenic in an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats.

A combined male and female fertility and early embryonic development study was conducted in rats at oral zanubrutinib doses of 30 to 300 mg/kg/day. Male rats were dosed 4 weeks prior to mating and through mating and female rats were dosed 2 weeks prior to mating and to gestation day 7. No effect on male or female fertility was noted at lower doses, but at the highest dose tested, morphological abnormalities in sperm and increased postimplantation loss were noted. The high dose of 300 mg/kg/day is approximately 10 times the human recommended dose, based on body surface area.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Mantle Cell Lymphoma

The efficacy of BRUKINSA was assessed in BGB-3111-206 [NCT03206970], a Phase 2, open-label, multicenter, single-arm trial of 86 previously treated patients with MCL who had received

at least one prior therapy. BRUKINSA was given orally at a dose of 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age of patients was 60.5 years (range: 34 to 75) and the majority were male (78%). The median time since diagnosis to study entry was 30 months (range: 3 to 102) and the median number of prior therapies was 2 (range: 1 to 4). The most common prior regimens were CHOP-based (91%) followed by rituximab-based (74%). The majority of patients had extranodal involvement (71%) and refractory disease (52%). Blastoid variant of MCL was present in 14% of patients. The MIPI score was low in 58%, intermediate in 29%, and high risk in 13%.

The efficacy of BRUKINSA was also assessed in BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], a Phase 1/2, open-label, dose-escalation, global, multicenter, single-arm trial of B cell malignancies including 32 previously treated MCL patients treated with BRUKINSA. BRUKINSA was given orally at doses of 160 mg twice daily or 320 mg daily. The median age of patients with previously treated MCL was 70 years (range: 42 to 86) and 38% of patients were ≥75 years old. Most patients were male (69%) and White (78%). The MIPI score was low in 28%, intermediate in 41%, and high risk in 31%.

Tumor response was according to the 2014 Lugano Classification for both studies, and the primary efficacy endpoint was overall response rate as assessed by an Independent Review Committee (IRC).

Table 19: Efficacy Results per IRC in Patients with MCL

	Study BGB-3111-206 (N=86)	**Study BGB-3111-AU-003 (N=32)**
ORR (95% CI)	84% (74, 91)	84% (67, 95)
CR	59%	22%[a]
PR	24%	62%
Median DOR in months (95% CI)	19.5 (16.6, NE)	18.5 (12.6, NE)

ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, DOR: duration of response, CI: confidence interval, NE: not estimable.

[a] FDG-PET scans were not required for response assessment.

14.2 Waldenström's Macroglobulinemia

The efficacy of BRUKINSA was evaluated in ASPEN [NCT03053440], a randomized, active control, open-label trial, comparing BRUKINSA and ibrutinib in patients with MYD88 L265P mutation (*MYD88*^{MUT}) WM. Patients in Cohort 1 (n=201) were randomized 1:1 to receive BRUKINSA 160 mg twice daily or ibrutinib 420 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by number of prior therapies (0 vs 1-3 vs >3) and CXCR4 status (presence or absence of a WHIM-like mutation as measured by Sanger assay).

The major efficacy outcome was the response rate defined as PR or better as assessed by IRC based on standard consensus response criteria from the International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)-6 criteria. An additional efficacy outcome measure was duration of response (DOR).

The median age was 70 years (range: 38 to 90) and 68% were male. Of those enrolled, 2% were Asian, 91% were White, and 7% were of unknown race. ECOG performance status of 0 or 1 was

present in 93% patients at baseline and 7% had a baseline ECOG performance status of 2. A total of 82% had relapsed/refractory disease with 85% having received prior alkylating agents and 91% prior anti-CD20 therapy. The median number of prior therapies in those with relapsed/refractory disease was 1 (range: 1 to 8). A total of 91 (45%) patients had International Prognostic Scoring System (IPSS) high WM.

The study did not meet statistical significance for the prespecified efficacy outcome of superior CR+VGPR as assessed by IRC, tested first in patients with R/R disease in ASPEN.

Table 20 shows the response rates in ASPEN based on IRC assessment.

Table 20: Response Rate and Duration of Response Based on IRC Assessment in ASPEN

Response Category	Standard IWWM-6[a]		Modified IWWM-6[b]	
	BRUKINSA (N=102)	**Ibrutinib (N=99)**	**BRUKINSA (N=102)**	**Ibrutinib (N=99)**
Response rate (CR+VGPR+PR), n (%)	79 (77.5)	77 (77.8)	79 (77.5)	77 (77.8)
95% CI (%)[c]	(68.1, 85.1)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)	(68.3, 85.5)
Complete Response (CR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Very Good Partial Response (VGPR)	16 (15.7)	7 (7.1)	29 (28.4)	19 (19.2)
Partial Response (PR)	63 (61.8)	70 (70.7)	50 (49)	58 (58.6)
Duration of response (DOR), Event-free at 12 months (95% CI)[d]	94.4% (85.8, 97.9)	87.9% (77, 93.8)	94.4% (85.8, 97.9)	87.9% (77, 93.8)

[a] IWWM-6 criteria (Owen et al, 2013) require complete resolution of extramedullary disease (EMD) if present at baseline for VGPR to be assessed.
[b] Modified IWWM-6 criteria (Treon, 2015) require a reduction in EMD if present at baseline for VGPR to be assessed.
[c] 2-sided Clopper-Pearson 95% confidence interval.
[d] Estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

ASPEN Cohort 2

Cohort 2 enrolled patients with MYD88 wildtype (*MYD88*^{WT}) or MYD88 mutation unknown WM (N=26 and 2, respectively) and received BRUKINSA 160 mg twice daily. The median age was 72 years (range: 39 to 87) with 43% >75 years, 50% were male, 96% were White, and 4% were not reported (unknown race). Eighty-six percent of patients had a baseline ECOG performance status 0 or 1 and 14% had a baseline performance status of 2. Twenty-three of the 28 patients in Cohort 2 had relapsed or refractory disease.

In Cohort 2, response (CR+VGPR+PR) as assessed by IRC using IWWM-6 or modified IWWM-6 was seen in 50% (13 out of 26 response evaluable patients; 95% CI: 29.9, 70.1).

14.3 Marginal Zone Lymphoma

The efficacy of BRUKINSA was assessed in Study BGB-3111-214 [NCT03846427], an open-label, multicenter, single-arm trial that evaluated 66 patients with MZL who received at least one prior anti–CD20-based therapy. BRUKINSA was given orally at a dosage of 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The median age was 70 years (range: 37 to 85); 55% were male; 38% had extranodal MZL, 38% nodal, 18% splenic, and 6% had unknown subtype. The median number of prior systemic therapies was 2 (range: 1 to 6), with 27% having

3 or more lines of systemic therapy; 88% had prior rituximab-based chemotherapy; 32% had refractory disease at study entry.

The efficacy of BRUKINSA was also assessed in BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], an open-label, multicenter, single-arm trial that included 20 patients with previously treated MZL (45% having extranodal MZL, 25% nodal, 30% splenic). BRUKINSA was given orally at dosages of 160 mg twice daily or 320 mg once daily. The median age was 70 years (range: 52 to 85); 50% were male. The median number of prior systemic therapies was 2 (range: 1 to 5), with 20% having 3 or more lines of systemic therapy; 95% had prior rituximab-based chemotherapy.

Efficacy was based on overall response rate (ORR) and duration of response as assessed by an Independent Review Committee (IRC) using 2014 Lugano criteria (Table 21).

Table 21: Efficacy Results per IRC in Patients with MZL

Parameter	Study BGB-3111-214 (N=66)	Study BGB-3111-AU-003 (N=20)
Overall Response Rate (CT-based)[a]		
ORR, n	37 (56%)	16 (80%)
(95% CI, %)	(43, 68)	(56, 94)
CR, n	13 (20%)	4 (20%)
PR, n	24 (36%)	12 (60%)
Time to Response		
Median (range), months	2.9 (1.8, 11.1)	2.9 (2.6, 23.1)
Duration of Response[b]		
Median DOR (95% CI), months	NE (NE, NE)	NE (8.4, NE)
Rate at 12 months (95% CI)	85% (67, 93)	72% (40, 88)

ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, DOR: duration of response, CI: confidence interval, NE: not estimable.

[a] Per 2014 CT-based Lugano criteria. FDG-PET scans were not considered for this response assessment.

[b] Based on Kaplan-Meier estimation. Estimated median follow-up for DOR was 8.3 months for Study BGB-3111-214 and 31.4 months for Study BGB-3111-AU-003.

In study BGB-3111-214, ORR prioritizing PET-CT when available (55 patients, with the remainder assessed by CT scan) was 67% (95% CI: 54, 78) with a CR rate of 26%.

14.4 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

The efficacy of BRUKINSA in patients with CLL/SLL was evaluated in two randomized controlled trials.

SEQUOIA

The efficacy of BRUKINSA in patients with previously untreated CLL/SLL was evaluated in a multicenter, open-label trial (SEQUOIA; NCT03336333). The trial required patients to be unsuitable for FCR therapy defined as either age ≥65 years or age 18 to <65 with a total Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) >6, creatinine clearance 30 to 69 mL/min, or history of serious or recurrent infection. Patients without 17p deletion (17p del) were randomized to receive either BRUKINSA 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity (n=241) or bendamustine plus rituximab (BR) for 6 cycles (n=238). Bendamustine was dosed at

90 mg/m^2/day intravenously on the first 2 days of each cycle, and rituximab was dosed at 375 mg/m^2 on day 1 of Cycle 1 and 500 mg/m^2 on day 1 of Cycles 2 to 6 with a 28-day cycle length. Randomization was stratified by age, Binet stage, immunoglobulin variable region heavy chain (IGHV) mutational status, and geographic region.

Additionally, the same BRUKINSA regimen was evaluated in 110 patients with previously untreated 17p del CLL/SLL in a non-randomized cohort.

Efficacy is summarized according to cohort.

Randomized Cohort: Previously Untreated CLL/SLL without 17p Deletion

In the randomized cohort of patients with previously untreated CLL/SLL without 17p deletion, the median age was 70 years; 62% were male, 89% were White, 3% were Asian, and 1% were Black. Fifty-three percent of patients had an unmutated IGHV gene and 29% had Binet Stage C disease. Baseline characteristics were generally similar between treatment arms.

Efficacy in this cohort was based on progression-free survival as assessed by an IRC. Efficacy results are presented in Table 22 and Figure 1.

Table 22: Efficacy Results per IRC in Patients with Previously Untreated CLL/SLL without 17p Deletion in SEQUOIA (Randomized Cohort)

Parameter[a]	**CLL/SLL without del(17p)**	
	BRUKINSA (N=241)	**Bendamustine + Rituximab (N=238)**
Progression-free survival		
Number of Events, n	36 (15%)	71 (30%)
Disease Progression	27 (11%)	59 (25%)
Death	9 (3.7%)	12 (5%)
Median PFS (95% CI), months[b]	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)
HR (95% CI)[c]	0.42 (0.28, 0.63)	
P-value[d]	<0.0001	
Overall response rate[e]		
ORR, n (%)	225 (93)	203 (85)
95% CI, %	(89, 96)	(80, 90)
CR, n (%)	16 (7)	36 (15)
nPR, n (%)	3 (1.2)	14 (6)
PR, n (%)	206 (85)	153 (64)

CI=Confidence interval, CR=complete response, CRi=complete response with incomplete hematopoietic recovery, HR=hazard ratio, NE=not estimable, nPR=nodular partial response, ORR=overall response rate, PFS=progression-free survival, PR=partial response.

[a] Efficacy was assessed using the 2008 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) guidelines and 2014 Lugano criteria for SLL.

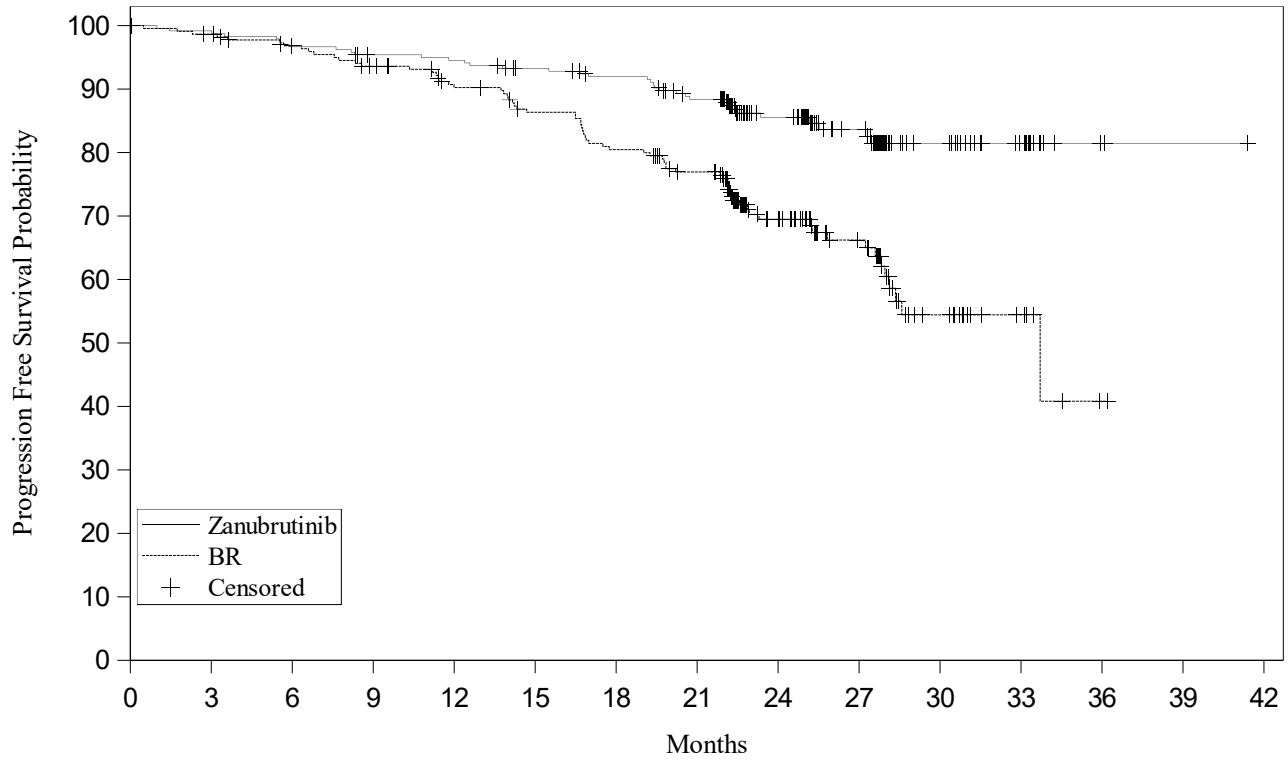
[b] Based on Kaplan-Meier estimation. Estimated median follow-up for PFS was 25 months.

[c] Based on a stratified Cox-regression model with bendamustine + rituximab as the reference group.

[d] Based on a stratified log-rank test, with a 2-sided significance level of 0.0372.

[e] Defined as CR, CRi, PR, and nPR. No patients had CRi as best response.

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of IRC-Assessed Progression-Free Survival in Patients with Previously Untreated CLL/SLL without 17p Deletion in SEQUOIA



Number of Subjects at Risk

Zanubrutinib	**241**	**237**	**230**	**224**	**222**	**214**	**208**	**195**	**123**	**79**	**31**	**17**	**2**	**1**	**0**
BR	**238**	**218**	**210**	**200**	**187**	**176**	**164**	**150**	**89**	**54**	**20**	**8**	**1**	**0**	

At the time of analysis, overall survival data were immature. With an estimated median follow-up of 25.7 months, median overall survival was not reached in either arm, with fewer than 7% of patients experiencing an event.

Single-Arm Cohort: Previously Untreated CLL/SLL with 17p Deletion

In this cohort, 110 patients with previously untreated CLL/SLL and centrally confirmed 17p deletion received BRUKINSA 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age was 70, 71% were male, 95% were White, and 1% were Asian. Sixty percent of patients had an unmutated IGHV gene and 35% had Binet Stage C disease.

Efficacy was based on overall response rate and duration of response as assessed by an IRC. Efficacy results are presented in Table 23.

Table 23: Efficacy Results per IRC in Patients with Previously Untreated CLL/SLL and 17p Deletion in SEQUOIA

Parameter[a]	**del(17p) CLL/SLL N=110**
Overall response rate[b]	
ORR, n (%)	97 (88)
(95% CI, %)	(81, 94)
CR, n (%)	7 (6)
nPR, n (%)	2 (1.8)
PR, n (%)	88 (80)
Time to response	
Median (range), months	2.9 (1.9 to 13.9)
Duration of response	
Median DOR (95% CI),[c] months	NE (NE, NE)
Range, months	(5.6 to 35.9+)
Rate at 12 months, % (95% CI)[c]	96 (89, 98)
Rate at 18 months, % (95% CI)[c]	95 (88, 98)

DOR=duration of response. A + sign indicates a censored observation.

[a] Efficacy was assessed using the 2008 iwCLL guidelines and Lugano criteria for SLL.

[b] Defined as CR, CRi, PR, and nPR. No patients had CRi as best response.

[c] Kaplan-Meier estimate. Estimated median follow-up for DOR was 25.1 months.

ALPINE

The efficacy of BRUKINSA in patients with relapsed or refractory CLL/SLL was evaluated in ALPINE, a randomized, multicenter, open-label, actively controlled trial (NCT03734016). The trial enrolled 652 patients with relapsed or refractory CLL/SLL after at least 1 systemic therapy. The patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either BRUKINSA 160 mg orally twice daily (n=327) or ibrutinib 420 mg orally once daily (n=325), each administered until disease progression or unacceptable toxicity.

Randomization was stratified by age, geographic region, refractoriness to last therapy, and 17p deletion/*TP53* mutation status.

Baseline characteristics were similar between treatment arms. Overall, the median age was 67 years, 68% were male, 81% were White, 14% were Asian, and 1% were Black. Forty-three percent had advanced stage disease, 73% had an unmutated IGHV gene, and 23% had 17p deletion or *TP53* mutation. Patients had a median of one prior line of therapy (range: 1-8), 18% of patients had ≥3 prior lines of therapy, 78% had prior chemoimmunotherapy, and 2.3% had prior BCL2 inhibitor.

Efficacy was based on overall response rate and duration of response as determined by an IRC. For progression-free survival per IRC, the final analysis occurred with a median follow-up of 31 months. Efficacy results are shown in Table 24 and Figure 2.

Table 24: Efficacy Results per IRC in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL in ALPINE

Parameter[a]	BRUKINSA (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Overall response rate[b]		
ORR, n (%)	263 (80)	237 (73)
(95% CI, %)	(76, 85)	(68, 78)
CR, n (%)	13 (4)	8 (2.5)
nPR, n (%)	1 (0.3)	0 (0)
PR, n (%)	249 (76)	229 (70)
Response Rate Ratio (95% CI)[c]	1.10 (1.01, 1.20)	
2-sided p-value[d]	0.0264	
Duration of response		
Median DOR (95% CI)[e]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range, months	(1.4 to 30.4+)	(1.9+ to 30.8+)
Rate at 12 months, % (95% CI)[e]	92 (87, 95)	86 (80, 91)
Progression-free survival		
Events, n (%)	88 (27)	120 (37)
Median PFS (95% CI), months[f]	NE (34.3, NE)	35 (33.2, 44.3)
HR (95% CI)[g]	0.65 (0.49, 0.86)	
2-sided p-value[h]	0.0024	

CI=Confidence interval, CR=complete response, CRi=complete response with incomplete hematopoietic recovery, DOR=duration of response, HR=hazard ratio, NE=not estimable, nPR=nodular partial response, ORR=overall response rate, PR=partial response. A + sign indicates a censored observation.

[a] Efficacy was based on 2008 iwCLL guidelines for CLL and the Lugano criteria for SLL.

[b] Defined as CR + CRi + nPR + PR. No patients had CRi as best response.

[c] Estimate stratified by randomization stratification factors.

[d] 2-sided significance level of 0.0469 was allocated for ORR superiority testing.

[e] Based on Kaplan-Meier estimate. Estimated median follow-up for DOR was 14.1 months.

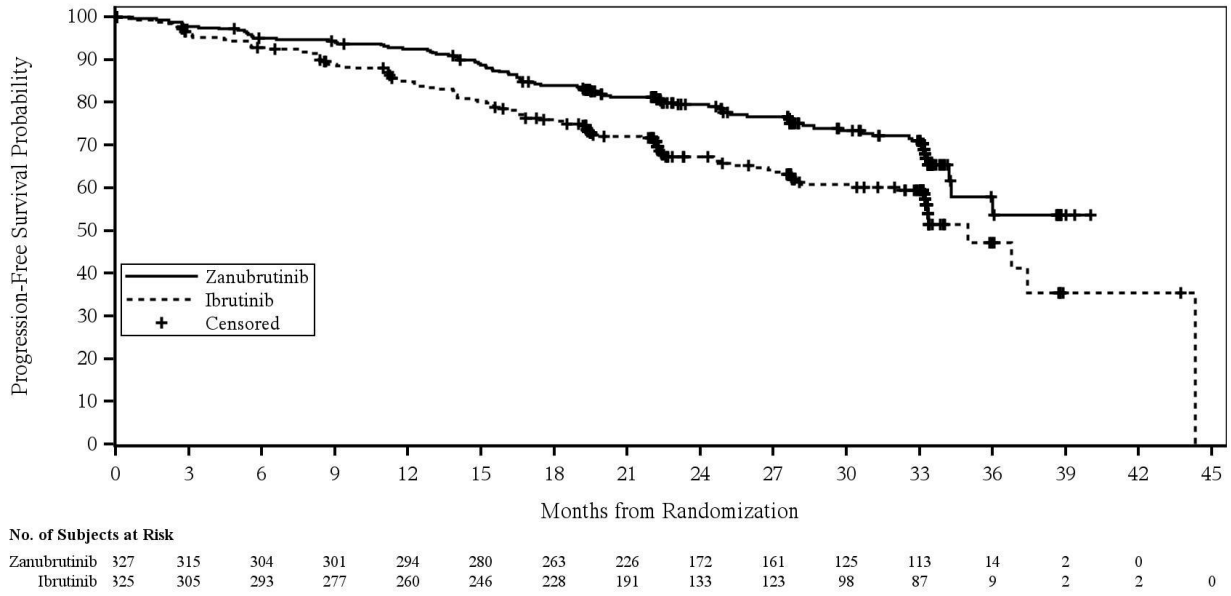
[f] Based on Kaplan-Meier estimation. Estimated median follow-up for PFS was 30.7 months.

[g] Based on a stratified Cox-regression model with ibrutinib as the reference group.

[h] Based on a stratified log-rank test.

The median time to response was 5.5 months for BRUKINSA and 5.6 months for ibrutinib.

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival by IRC in ALPINE



At the time of final analysis, the median overall survival was not reached in either arm. There were a total of 108 deaths: 48 (14.7%) in the zanubrutinib arm and 60 (18.5%) in the ibrutinib arm.

14.5 Follicular Lymphoma

The efficacy of BRUKINSA, in combination with obinutuzumab, was evaluated in Study BGB-3111-212 (ROSEWOOD; NCT03332017), an open-label, multicenter, randomized trial that enrolled 217 adult patients with relapsed or refractory FL after at least 2 prior systemic treatments. The study required prior receipt of an anti-CD20 antibody and an alkylator-based combination therapy, and excluded patients with FL Grade 3b, transformed lymphoma, and prior exposure to a BTK inhibitor.

Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive either BRUKINSA 160 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity plus obinutuzumab, or obinutuzumab alone. Obinutuzumab was administered 1,000 mg intravenously on days 1, 8, and 15 of Cycle 1, 1,000 mg on Day 1 of Cycles 2 to 6; and then 1,000 mg every 8 weeks for up to 20 doses. At the discretion of the investigator, obinutuzumab could be administered as 100 mg on Day 1 and 900 mg on Day 2 of Cycle 1.

Randomization was stratified by the number of prior lines of therapy (2 to 3 vs >3), rituximab-refractory status (yes vs no), and geographic region.

Of the 217 patients randomized (145 to BRUKINSA plus obinutuzumab, 72 to obinutuzumab monotherapy), the median age was 64 years (range: 31 to 88), 50% were male, 64% were White, and 22% were Asian. In total, 83% had stage 3 or 4 disease and 57% met Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) criteria at enrollment. Patients had a median of 3 prior lines of therapy (range: 2-11), with 27% of patients having more than 3 prior lines of therapy.

In the BRUKINSA in combination with obinutuzumab arm, 5% had received lenalidomide plus rituximab, 21% had received stem cell transplantation, 53% had refractory disease to rituximab, and 37% had progression of disease within 24 months of the first systemic therapy.

Efficacy was based on overall response rate and duration of response, as determined by an IRC. Efficacy results are shown in Table 25. The median time to response in the BRUKINSA combination arm was 2.8 months (range 2 to 23 months).

Table 25: Efficacy Results per IRC in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

Parameter	**BRUKINSA + Obinutuzumab (N=145)**	**Obinutuzumab (N=72)**
Overall response rate		
ORR, n (%)	100 (69)	33 (46)
(95% CI)[a]	(61, 76)	(34, 58)
CR	57 (39)	14 (19)
PR	43 (30)	19 (26)
Risk difference, % (95% CI)[b]	22.7 (9, 36.5)	
2-sided p-value[b,c]	0.0012	
Duration of response		
Median DOR (95% CI),[d] months	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)

CI=Confidence interval, CR=complete response, DOR=duration of response, NE=not estimable, ORR=overall response rate, PR=partial response.

[a] Estimated using the Clopper-Pearson method.

[b] Estimated by stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.

[c] Significance level, 0.05.

[d] Estimated by Kaplan-Meier method. Estimated median follow-up for DOR was 19 months overall.

The estimated DOR rate at 18 months was 69% (95% CI: 58, 78) in the BRUKINSA combination arm and 42% (95% CI: 23, 60) in the obinutuzumab monotherapy arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Package Size	**Content**	**NDC Number**
120-count	Bottle with a child-resistant cap containing 120 capsules 80 mg, white to off-white opaque capsule, marked with “ZANU 80” in black ink	72579-011-02

Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hemorrhage

Inform patients to report signs or symptoms of severe bleeding. Inform patients that BRUKINSA may need to be interrupted for major surgeries or procedures *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections

Inform patients to report signs or symptoms suggestive of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cytopenias

Inform patients that they will need periodic blood tests to check blood counts during treatment with BRUKINSA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Second Primary Malignancies

Inform patients that other malignancies have been reported in patients who have been treated with BRUKINSA, including skin cancer and other solid tumors. Advise patients to use sun protection and have monitoring for development of other cancers *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Cardiac Arrhythmias

Counsel patients to report any signs of palpitations, lightheadedness, dizziness, fainting, shortness of breath, and chest discomfort *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury

Inform patients that liver problems, including drug-induced liver injury and abnormalities in liver tests, may develop during BRUKINSA treatment. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they experience abdominal discomfort, dark urine, or jaundice *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential hazard to a fetus and to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose of BRUKINSA *[see Warnings and Precautions (5.7)]*. Advise males with female sexual partners of reproductive potential to use effective contraception during BRUKINSA treatment and for 1 week after the last dose of BRUKINSA *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with BRUKINSA and for 2 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration Instructions

BRUKINSA may be taken with or without food. Advise patients that BRUKINSA capsules should be swallowed whole with a glass of water, without being opened, broken, or chewed *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Missed Dose

Advise patients that if they miss a dose of BRUKINSA, they may still take it as soon as possible

on the same day with a return to the normal schedule the following day *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including over-the-counter medications, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Manufactured for:
BeiGene USA, Inc.
1840 Gateway Dr., FL 3
San Mateo, CA 94404

BRUKINSA® is a registered trademark owned by BeiGene, Ltd.
© BeiGene, Ltd. 2024

処方情報全文

1　効能・効果

1.1　マントル細胞リンパ腫

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。

本適応は、全奏効率に基づき迅速承認下で承認された*［「臨床試験」（14.1）参照］*。本適応の継続承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明を条件とする場合がある。

1.2　原発性マクログロブリン血症

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*［「臨床試験」（14.2）参照］*。

1.3　辺縁帯リンパ腫

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。

本適応は、全奏効率に基づき迅速承認下で承認された*［「臨床試験」（14.3）参照］*。本適応の継続承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明を条件とする場合がある。

1.4　慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫

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*［「臨床試験」（14.4）参照］*。

1.5　濾胞性リンパ腫

BRUKINSA は、オビヌツズマブとの併用で、2 レジメン以上の全身療法の前治療歴がある成人の再発又は難治性濾胞性リンパ腫（FL）患者の治療を適応とする。

本適応は、奏効率及び奏効の持続に基づき迅速承認下で承認された*［「臨床試験」（14.5）参照］*。本適応の継続承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明を条件とする場合がある。

2　用法・用量

2.1　推奨用量

BRUKINSA の推奨用量は、単剤療法又はオビヌツズマブとの併用療法で、160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg 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。

BRUKINSA は、食事の有無に関係なく服用することができる。患者には水と一緒にカプセルをそのまま服用するよう指導すること。カプセルを開けたり、壊したり、噛んだりしないよう指導すること。BRUKINSA を服用し忘れた場合は、当日の可能な限り早い時点で服用し、翌日は通常のスケジュールに戻すこと。

2.2　肝機能障害患者における用量調節

重度の肝機能障害患者における BRUKINSA の推奨用量は、80 mg を 1 日 2 回経口投与である*［「特定の背景を有する集団における使用」（8.7）及び「臨床薬理」（12.3）参照］*。

2.3　薬物相互作用による用量調節

薬物相互作用による BRUKINSA の推奨される用量調節を表 1 に示す*［「薬物相互作用」（7.1）参照］*。

表 1：CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤との併用する場合の用量調節

併用薬	**BRUKINSA の推奨用量** （開始用量：160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回）
クラリスロマイシン 250 mg を 1 日 2 回 [a]	80 mg を 1 日 2 回 [b]。
クラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回	80 mg を 1 日 1 回 [b]。
ポサコナゾール懸濁液 100 mg を 1 日 1 回	80 mg を 1 日 2 回 [b]。
ポサコナゾール懸濁液 100 mg 超を 1 日 1 回 ポサコナゾール遅延放出錠 300 mg を 1 日 1 回 ポサコナゾール静注液 300 mg を 1 日 1 回	80 mg を 1 日 1 回 [b]。
その他の強力な CYP3A 阻害剤	80 mg を 1 日 1 回 [b]。
中程度の CYP3A 阻害剤	80 mg を 1 日 2 回 [b]。
強力な CYP3A 誘導剤	併用を避けること。
中程度の CYP3A 誘導剤	併用を避けること。 これらの誘導剤の併用が避けられない場合は、BRUKINSA の用量を 320 mg を 1 日 2 回に増量すること。

[a] クラリスロマイシン 250 mg 1 日 2 回投与は中程度の CYP3A 阻害剤として作用するため、患者にはクラリスロマイシン 250 mg 1 日 2 回と BRUKINSA 80 mg 1 日 2 回を併用して投与することが推奨される*［「臨床薬理」（12.3）参照］*。

[b] 副作用発現時は推奨されているように zanubrutinib の用量を調節するか投与を中断すること*［「用法・用量」（2.4）参照］*。

CYP3A 阻害剤又は中程度の CYP3A 誘導剤を中止した後は、BRUKINSA を元の用量で再開すること*［「用量・用法」（2.1、2.2）及び「薬物相互作用」（7.1）参照］*。

2.4 副作用による用量調節

グレード 3 以上の副作用が認められた場合の BRUKINSA の推奨される用量調節を表 2 に示す。

表 2：副作用が認められた場合の推奨される用量調節

副作用	副作用発現回数	用量調節 （開始用量：160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回）
血液毒性*［「警告及び使用上の注意」（5.3）参照］*		
グレード 3 又はグレード 4 の発熱性好中球減少症 重大な出血を伴う血小板数の 25,000-50,000/mm^3 への減少 好中球数の 500/mm^3 未満への減少（連続 10 日以上継続）	1 回目	BRUKINSA を中断。 毒性がグレード 1 以下又はベースラインに回復した場合： 160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回で再開する。
	2 回目	BRUKINSA を中断。 毒性がグレード 1 以下又はベースラインに回復した場合：80 mg を 1 日 2 回又は 160 mg を 1 日 1 回で再開する。

副作用	副作用発現回数	用量調節 （開始用量：160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回）
血小板数の 25,000/mm^3 未満への減少（連続 10 日以上継続）	3 回目	BRUKINSA を中断。 毒性がグレード 1 以下又はベースラインに回復した場合：80 mg を 1 日 1 回で再開する。
	4 回目	BRUKINSA を中止する。
非血液毒性 *［「警告及び使用上の注意」（5.3）及び「副作用」（6.1）参照］*		
重度又は生命を脅かす非血液毒性 [a]	1 回目	BRUKINSA を中断。 毒性がグレード 1 以下又はベースラインに回復した場合：160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回で再開する。[a]
	2 回目	BRUKINSA を中断。 毒性がグレード 1 以下又はベースラインに回復した場合：80 mg を 1 日 2 回又は 160 mg を 1 日 1 回で再開する。
	3 回目	BRUKINSA を中断。 毒性がグレード 1 以下又はベースラインに回復した場合：80 mg を 1 日 1 回で再開する。
	4 回目	BRUKINSA を中止する。

[a] グレード 4 の非血液毒性については、同じ用量での治療を再開する前に、ベネフィットとリスクを評価すること。

CLL 及び MCL における無症候性のリンパ球増加症は副作用とみなさず、BRUKINSA の投与を継続すること。

オビヌツズマブの毒性の管理については、オビヌツズマブの添付文書を参照のこと。

3　剤形及び含量

カプセル剤： 80 mg カプセルは、サイズが 0 号、白色～灰白色不透明のカプセルであり、黒色インクで「ZANU 80」と印字されている。

4　禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　出血

BRUKINSA の投与を受けた造血器腫瘍を有する患者に、致死的及び重篤な出血が認められた。臨床試験で BRUKINSA の投与を受けた患者の 3.8%に、頭蓋内及び胃腸出血、血尿及び血胸を含むグレード 3 以上の出血が認められ、致死率は 0.2%であった。グレードを問わない出血（紫斑及び点状出血を除く）は、32%の患者に認められた。

出血は、抗血小板療法又は抗凝固療法の併用の有無に関わらず認められている。BRUKINSA と抗血小板剤又は抗凝固剤を併用した場合、出血のリスクがさらに上昇する可能性がある。

出血の徴候及び症状を観察すること。頭蓋内出血が認められた場合は、グレードを問わず、

BRUKINSA の投与を中止すること。外科手術の種類及び出血のリスクに応じて、手術前後 3～7 日間 BRUKINSA を休薬することのベネフィット・リスクを検討すること。

5.2　感染症

BRUKINSA の投与を受けた造血器腫瘍を有する患者に、致死的及び重篤な感染症（細菌感染、ウイルス感染又は真菌感染を含む）及び日和見感染が認められている。グレード 3 以上の感染症は 26%の患者に認められ、肺炎（7.9%）が最も発現率が高く、致死的な感染の発現率は 3.2%に認められた。B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化による感染が認められている。

感染のリスクが高い患者では、標準治療に沿って、単純ヘルペスウイルス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びその他の感染に対する予防を検討すること。発熱やその他の感染の徴候及び症状を観察及び評価し、適切に治療すること。

5.3　血球減少症

BRUKINSA の投与を受けた患者において、臨床検査値に基づき、好中球減少症（21%）、血小板減少症（8%）及び貧血（8%）を含むグレード 3 又は 4 の血球減少症が認められた*［「副作用」 (6.1）参照］*。グレード 4 の好中球減少症が 10%、グレード 4 の血小板減少症が 2.5%の患者に認められた。

投与期間中は定期的に全血球数を観察し、必要に応じて、投与中断、減量又は投与中止すること*［「用法・用量」 (2.4）参照］*。適宜、成長因子又は輸血を用いて治療すること。

5.4　二次性原発性悪性腫瘍

BRUKINSA の投与を受けた患者の 14%に、非皮膚癌を含む二次性原発性悪性腫瘍が認められている。最も発現率の高い二次性原発性悪性腫瘍は、非黒色腫皮膚癌（8%）、次いで患者の 7%に認められたその他の固形がん［黒色腫（1%）及び造血器腫瘍（0.7%）を含む］であった。患者には日焼け止めを使用するよう指導し、患者の二次性原発性悪性腫瘍の発現について観察すること。

5.5　不整脈

BRUKINSA の投与を受けた患者に重篤な不整脈が認められている。BRUKINSA の投与を受けた患者の 4.4%に心房細動及び心房粗動が認められ、うち 1.9%はグレード 3 以上であった。心臓のリスク因子、高血圧及び急性感染を有する患者では、リスクが上昇する可能性がある。グレード 3 以上の心室性不整脈が 0.3%の患者に認められた。

不整脈の徴候及び症状（例：動悸、浮動性めまい、失神、呼吸困難、胸部不快感）を観察し、適切に管理し*［「用法・用量」 (2.4）参照］*、BRUKINSA の継続投与におけるベネフィット・リスクを検討すること。

5.6　薬物性肝障害を含む肝毒性

BRUKINSA を含むブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の投与を受けた患者において、重度の、生命を脅かす、死に至る可能性のある薬物性肝障害（DILI）を含む肝毒性が発現している。

BRUKINSA の投与前及び投与期間中、ビリルビン及びトランスアミナーゼを評価すること。
BRUKINSA の投与後肝機能検査値異常を発現した患者に対しては、肝機能検査値異常や肝毒性の臨床徴候及び症状をより頻回にモニタリングすること。DILI が疑われる場合は、BRUKINSA を休薬すること。DILI が確認された場合は、BRUKINSA の投与を中止すること。

5.7　胚・胎児毒性

動物を用いた試験の所見に基づき、妊婦への BRUKINSA の投与は、胎児に有害な影響を及ぼす可能

性がある。器官形成期の妊娠ラットに zanubrutinib を投与した結果、臨床推奨用量である 160 mg を 1 日 2 回患者に投与したときの 5 倍の曝露量で、奇形を含む胚・胎児毒性が認められた。女性患者には BRUKINSA 投与中及び投与終了後 1 週間は妊娠を避けるよう指導すること。男性患者には BRUKINSA 投与中及び投与終了後 1 週間はパートナーの妊娠を避けるよう指導すること。妊娠中に本剤を使用した患者又は本剤投与中に妊娠した患者には、胎児に有害な影響が及ぶ可能性について説明すること*［「特定の背景を有する集団における使用」 (8.1）参照］*。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用については、添付文書のその他の項に詳述する。

- 出血*［「警告及び使用上の注意」 (5.1）参照］*
- 感染*［「警告及び使用上の注意」 (5.2）参照］*
- 血球減少症*［「警告及び使用上の注意」 (5.3）参照］*
- 二次性原発性悪性腫瘍*［「警告及び使用上の注意」 (5.4）参照］*
- 心不整脈*［「警告及び使用上の注意」 (5.5）参照］*
- DILI を含む肝毒性*［「警告及び使用上の注意」 (5.6）参照］*

6.1 臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実臨床で認められる発現率を反映しない可能性もある。

「警告及び使用上の注意」のデータは、9 つの単剤療法及び 2 つの併用療法での臨床試験成績から成り、1608 例に BRUKINSA 160 mg を 1 日 2 回、121 例に 320 mg を 1 日 1 回投与した際の曝露に基づくものである。1729 例における曝露期間の中央値は 27.6 カ月であり、曝露期間は 78%の患者が 12 カ月以上、60%の患者が 24 カ月以上であった。

この併合安全性解析対象集団で認められた最も発現率の高い副作用（臨床検査値異常を含む、発現率 30%以上）は、好中球数減少（51%）、血小板数減少（41%）、上気道感染（38%）、出血（32%）及び筋骨格痛（31%）であった。

<u>マントル細胞リンパ腫（MCL）</u>

BGB-3111-206 試験［NCT03206970］及び BGB-3111-AU-003 試験［NCT02343120］の 2 つの単群試験において、1 レジメン以上の前治療歴がある MCL 患者 118 例を対象に BRUKINSA の安全性を評価した*［「臨床試験」 (14.1）を参照］*。BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-AU-003 試験で BRUKINSA の投与を受けた患者の年齢の中央値は 62 歳（範囲：34～86 歳）であり、75%が男性、75%がアジア人、21%が白人、94%が ECOG パフォーマンスステータス 0～1 であった。前治療数の中央値は 2（範囲：1～4）であった。BGB-3111-206 試験では、成長因子を併用せず血小板数が 75×10^9/L 以上かつ絶対好中球数が 1×10^9/L 以上、肝酵素が基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下である場合、本試験に適格とした。BGB-3111-AU-003 試験では、成長因子を併用せず血小板数が 50×10^9/L 以上かつ絶対好中球数が 1×10^9/L 以上、肝酵素が ULN の 3 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下である場合、本試験に適格とした。いずれの試験でも、クレアチニンクリアランス（CLcr）は 30 mL/分以上の場合を適格とした。両試験において、過去に同種造血幹細胞移植を受けたことがある、BTK 阻害剤による前治療歴がある、HIV 感染が判明している、B 型肝炎又は C 型肝炎による活動性感染を示す血清学的徴候がある、強い CYP3A 阻害剤又は強い CYP3A 誘導剤を必要とする場合は除外した。BRUKINSA 160 mg を 1 日 2 回又は 320 mg を 1 日 1 回投与した。BRUKINSA を投与した患者において、曝露期間は 79%が 6 カ月以上、68%が 1 年を超えた。

MCL 患者 118 例中 8 例（7%）において、BRUKINSA の最終投与後 30 日以内に致死的な副作用が認められた。致死的な事象には、肺炎 2 例、脳出血 1 例が含まれていた。

重篤な副作用が 36 例（31%）に認められた。最も発現率の高い重篤な副作用は、肺炎（11%）及び出血（5%）であった。

両試験で BRUKINSA の投与を受けた MCL 患者 118 例中 8 例（7%）が、副作用により投与を中止した。最も発現率の高い投与中止に至った副作用は肺炎（3.4%）であった。減量に至った副作用が 1 例（0.8%）で認められた（B 型肝炎）。

BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-AU-003 試験で認められた副作用を表 3 に要約する。

表 3：BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-AU-003 試験で BRUKINSA の投与を受けた患者に認められた副作用（発現率 10%以上）

Body System	**Adverse Reaction**	**Percent of Patients (N=118)**	
		All Grades %	**Grade 3 or Higher %**
感染症および寄生虫症	上気道感染 [a]	39	0
	肺炎 [b]	15	10[c]
	尿路感染	11	0.8
皮膚および皮下組織障害	発疹 [d]	36	0
	内出血 [e]	14	0
胃腸障害	下痢	23	0.8
	便秘	13	0
血管障害	高血圧	12	3.4
	出血 [f]	11	3.4[c]
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛 [g]	14	3.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	12	0

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, upper respiratory tract infection viral.
[b] Pneumonia includes pneumonia, pneumonia fungal, pneumonia cryptococcal, pneumonia streptococcal, atypical pneumonia, lung infection, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection bacterial, lower respiratory tract infection viral.
[c] Includes fatal adverse reaction.
[d] Rash includes all related terms containing rash.
[e] Bruising includes all related terms containing bruise, bruising, contusion, ecchymosis.
[f] Hemorrhage includes all related terms containing hemorrhage, hematoma.
[g] Musculoskeletal pain includes musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, back pain, arthralgia, arthritis.

マントル細胞リンパ腫患者の 10%未満に認められたその他の臨床的に重要な副作用は、大量出血（グレード 3 以上の出血又はグレードを問わない CNS 出血と定義）（5%）及び頭痛（4.2%）であった。

表 4： BGB-3111-206 試験及び BGB-3111-AU-003 試験で MCL 患者に認められた特定の臨床検査値異常[a]（発現率 20%超）

Laboratory Parameter	Percent of Patients (N=118)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities		
Neutrophils decreased	45	20
Lymphocytosis[b]	41	16
Platelets decreased	40	7
Hemoglobin decreased	27	6
Chemistry abnormalities		
Blood uric acid increased	29	2.6
ALT increased	28	0.9
Bilirubin increased	24	0.9

[a] Based on laboratory measurements.
[b] Asymptomatic lymphocytosis is a known effect of BTK inhibition.

原発性マクログロブリン血症（WM）

BGB-3111-302（ASPEN）試験の 2 コホートにおいて、BRUKINSA の安全性を検討した。コホート 1 には MYD88 変異（*MYD88*^{MUT}）を有する WM 患者 199 例を組み入れ、BRUKINSA 群（101 例）又はイブルチニブ群（98 例）のいずれかに無作為化し、治験薬を投与した。また、当該試験には非無作為化群であるコホート 2 を設定し、野生型 MYD88（*MYD88*^{WT}）の WM 患者 26 例及び MYD88 変異の有無が不明の患者 2 例を組み入れた*［「臨床試験」（14.2）を参照］*。

BRUKINSA の投与を受けた患者における曝露期間は、93%が 6 カ月以上、89%が 1 年を超えた。

ASPEN 試験コホート 1 の安全性解析対象集団（101 例）において、BRUKINSA の投与を受けた患者の年齢の中央値は 70 歳（45～87 歳）であり、67%が男性、86%が白人、4%がアジア人、10%が報告なし（人種不明）であった。ASPEN 試験コホート 2 の安全性解析対象集団（28 例）において、BRUKINSA の投与を受けた患者の年齢の中央値は 72 歳（39～87 歳）であり、50%が男性、96%が白人、4%が報告なし（人種不明）であった。

コホート 1 では、BRUKINSA の投与を受けた患者の 44%に重篤な副作用が認められた。2%を超える患者に認められた重篤な副作用は、インフルエンザ（3%）、肺炎（4%）、好中球減少症及び好中球数減少（3%）、出血（4%）、発熱（3%）及び発熱性好中球減少症（3%）であった。コホート 2 では患者の 39%に重篤な副作用が認められた。2 例を超える患者に認められた重篤な副作用は肺炎（14%）であった。

コホート 1 では、副作用による BRUKINSA の永続的な投与中止が患者の 2%に認められ、内訳は出血（1 例）、好中球減少症及び好中球数減少（1 例）であった。コホート 2 では、副作用による BRUKINSA の永続的な投与中止が患者の 7%に認められ、硬膜下出血（1 例）及び下痢（1 例）が含まれた。

副作用による BRUKINSA の投与中断が、コホート 1 の 32%、コホート 2 の 29%に認められた。コホート 1 の 2%を超える患者に認められた投与中断を要する副作用は、好中球減少症、嘔吐、出血、血小板減少症及び肺炎であった。コホート 2 の 2 例を超える患者に認められた投与中断を要する副作用は、肺炎及び発熱であった。

副作用による BRUKINSA の減量が、コホート 1 の 11%、コホート 2 の 7%に認められた。コホート 1 の 2%を超える患者に認められた減量を要する副作用は好中球減少症であった。コホート 2 では、BRUKINSA の減量を要する副作用が 2 例に認められた（各 1 件：下痢及び肺炎）。

ASPEN 試験のコホート 1 における副作用を表 5 に要約する。

表 5： コホート 1 で BRUKINSA の投与を受けた WM 患者に認められた副作用（発現率 10%以上）

Body System	Adverse Reaction	BRUKINSA (N=101)		Ibrutinib (N=98)	
		All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
感染症および寄生虫症	上気道感染 [a]	44	0	40	2
	肺炎 [b]	12	4	26	10
	尿路感染	11	0	13	2
胃腸障害	下痢	22	3	34	2
	悪心	18	0	13	1
	便秘	16	0	7	0
	嘔吐	12	0	14	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 [c]	31	1	25	1
	発熱	16	4	13	2
	末梢性浮腫	12	0	20	0
皮膚および皮下組織障害	内出血 [d]	20	0	34	0
	発疹 [e]	29	0	32	0
	そう痒症	11	1	6	0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛 [f]	45	9	39	1
	筋痙縮	10	0	28	1
神経系障害	頭痛	18	1	14	1
	浮動性めまい	13	1	12	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	16	0	18	0
	呼吸困難	14	0	7	0
血管障害	出血 [g]	42	4	43	9
	高血圧	14	9	19	14

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, laryngitis, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinovirus infection, upper respiratory tract congestion.
[b] Pneumonia includes lower respiratory tract infection, lung infiltration, pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia viral.
[c] Fatigue includes asthenia, fatigue, lethargy.
[d] Bruising includes all related terms containing bruise, contusion, or ecchymosis.
[e] Rash includes all related terms rash, maculo-papular rash, erythema, rash erythematous, drug eruption, dermatitis allergic, dermatitis atopic, rash pruritic, dermatitis, photodermatoses, dermatitis acneiform, stasis dermatitis, vasculitic rash, eyelid rash, urticaria, skin toxicity.
[f] Musculoskeletal pain includes back pain, arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, myalgia, bone pain, spinal pain, musculoskeletal chest pain, neck pain, arthritis, musculoskeletal discomfort.
[g] Hemorrhage includes epistaxis, hematuria, conjunctival hemorrhage, hematoma, rectal hemorrhage, periorbital hemorrhage, mouth hemorrhage, post procedural hemorrhage, hemoptysis, skin hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, ear hemorrhage, eye hemorrhage, hemorrhagic diathesis, periorbital hematoma, subdural hemorrhage, wound hemorrhage, gastric hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, spontaneous hematoma, traumatic hematoma, traumatic intracranial hemorrhage, tumor hemorrhage, retinal hemorrhage, hematochezia, diarrhea hemorrhagic, hemorrhage, melena, post-procedural hematoma, subdural hematoma, anal hemorrhage, hemorrhagic disorder, pericardial hemorrhage, postmenopausal hemorrhage, stoma site hemorrhage, subarachnoid hemorrhage.

BRUKINSA の投与を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に関連のある副作用は、限局性感染、心房細動又は心房粗動、血尿であった。

ASPEN 試験における臨床検査値異常を表 6 に要約する。

表 6：コホート 1 で BRUKINSA の投与を受けた WM 患者に認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常[a]（発現率 20%以上）

Laboratory Abnormality	BRUKINSA[b]		Ibrutinib[b]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Neutrophils decreased	50	24	34	9
Platelets decreased	35	8	39	5
Hemoglobin decreased	20	7	20	7
Chemistry abnormalities				
Glucose increased	45	2.3	33	2.3
Creatinine increased	31	1	21	1
Calcium decreased	27	2	26	0
Potassium increased	24	2	12	0
Phosphate decreased	20	3.1	18	0
Urate increased	16	3.2	34	6
Bilirubin increased	12	1	33	1

[a] Based on laboratory measurements.
[b] The denominator used to calculate the rate varied from 86 to 101 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

辺縁帯リンパ腫

BGB-3111-214 試験及び BGB-3111-AU-003 試験の 2 つの単群試験において、治療歴のある MZL 患者 88 例を対象に BRUKINSA の安全性を評価した*［「臨床試験」（14.3）を参照］*。両試験では、絶対好中球数が 1×10^9/L 以上、血小板数が 50 又は 75×10^9/L 以上、十分な肝機能を有する場合を適格とし、強い CYP3A 阻害剤又は強い CYP3A 誘導剤を必要とする場合は除外した。BRUKINSA 160 mg を 1 日 2 回（97%）又は 320 mg を 1 日 1 回（3%）投与した。併合した 2 試験における年齢の中央値は 70 歳（範囲：37～95 歳）であり、52%が男性、64%が白人、19%がアジア人であった。ほとんどの患者（92%）は ECOG パフォーマンスステータス 0～1 であった。曝露期間は 80%の患者が 6 カ月以上、67%が 1 年を超えた。

BRUKINSA の最終投与後 30 日以内に、心筋梗塞及び COVID-19 関連の死亡を含む致死的な副作用 2 件（2.3%）が認められた。

重篤な副作用は 40%の患者に認められた。最も発現率の高い重篤な副作用は、発熱（8%）及び肺炎（7%）であった。

投与中止に至った副作用が 6%、減量に至った副作用が 2.3%、投与中断に至った副作用が 34%に認められた。用量調節の主な理由は気道感染（13%）であった。

BGB-3111-214 試験及び BGB-3111-AU-003 試験で認められた特定の副作用を表 7 に要約する。

表 7： BRUKINSA の投与を受けた MZL 患者の 10%以上に認められた副作用

Body System	Adverse Reaction	BRUKINSA (N=88)	
		All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
感染症および寄生虫症	上気道感染 [a]	26	3.4
	尿路感染 [b]	11	2.3
	肺炎 [c,d]	10	6
胃腸障害	下痢 [e]	25	3.4
	腹痛 [f]	14	2.3
	悪心	13	0
皮膚および皮下組織障害	内出血 [g]	24	0
	発疹 [h]	21	0
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛 [i]	27	1.1
血管障害	出血 [j]	23	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 [k]	21	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 [l]	10	0

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, tonsillitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection.
[b] Urinary tract infection includes urinary tract infection, cystitis, Escherichia urinary tract infection, pyelonephritis, cystitis.
[c] Pneumonia includes COVID-19 pneumonia, pneumonia, bronchopulmonary aspergillosis, lower respiratory tract infection, organizing pneumonia.
[d] Includes 2 fatalities from COVID-19 pneumonia.
[e] Diarrhea includes diarrhea and diarrhea hemorrhagic.
[f] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort.
[g] Bruising includes contusion, ecchymosis, increased tendency to bruise, post procedural contusion.
[h] Rash includes rash, rash maculo-papular, rash pruritic, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis contact, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, erythema, photosensitivity reaction, rash erythematous, rash papular, seborrheic dermatitis.
[i] Musculoskeletal pain includes back pain, arthralgia, musculoskeletal pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal chest pain, bone pain, musculoskeletal discomfort, neck pain.
[j] Hemorrhage includes epistaxis, hematuria, hemorrhoidal hemorrhage, hematoma, hemoptysis, conjunctival hemorrhage, diarrhea hemorrhagic, hemorrhage urinary tract, mouth hemorrhage, pulmonary hematoma, subcutaneous hematoma, gingival bleeding, melena, upper gastrointestinal hemorrhage.
[k] Fatigue includes fatigue, lethargy, asthenia.
[l] Cough includes cough and productive cough.

BRUKINSA の投与を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に関連のある副作用は、末梢性ニューロパチー、二次性原発性悪性腫瘍、浮動性めまい、浮腫、頭痛、点状出血、紫斑、心房細動又は心房細動であった。

特定の臨床検査値異常を表 8 に要約する。

表 8： MZL 患者に認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現率 20%以上）

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities		

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Neutrophils decreased	43	15
Platelets decreased	33	10
Lymphocytes decreased	32	8
Hemoglobin decreased	26	6
Chemistry abnormalities		
Glucose increased	54	4.6
Creatinine increased	34	1.1
Phosphate decreased	27	2.3
Calcium decreased	23	0
ALT increased	22	1.1

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 87 to 88 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫

下記の安全性データは、2 つの無作為化比較試験における CLL 患者 675 例への BRUKINSA（160 mg を 1 日 2 回）投与に基づくものである *［「臨床試験」（14.4）を参照］*。試験では、65 歳以上、又は、累積疾患評価尺度（CIRS）の総スコア 6 点超、CLcr 30～69 mL/分、重篤又は高頻度の感染の既往のいずれかに該当する 18 歳以上 65 歳未満であり、フルダラビン・シクロホスファミド・リツキシマブ（FCR）療法に不適である場合を適格とした。AST 又は ALT が ULN の 2 倍以上、ビリルビンが ULN の 3 倍以上、強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤を必要とする場合は除外した。

SEQUOIA 試験

多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験において、未治療の CLL／SLL 患者を対象に BRUKINSA の単剤療法の安全性を評価した *［「臨床試験」（14.4）を参照］*。染色体 17p13.1 の欠失（17p 欠失）のない患者（コホート 1）には、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで BRUKINSA 160 mg を 1 日 2 回投与するか（240 例）、ベンダムスチン＋リツキシマブ（BR）を 6 サイクル投与した（227 例）。ベンダムスチンは各サイクルの最初の 2 日間に 90 mg/m^2/日を静注し、リツキシマブはサイクル 1 の 1 日目に 375 mg/m^2、サイクル 2～6 の 1 日目に 500 mg/m^2 を投与した。

また、非無作為化単群（コホート 2）では、17p 欠失のある未治療の CLL／SLL 患者 111 例を対象として BRUKINSA の同レジメンを評価した。

無作為化コホート：17p 欠失のない未治療の CLL／SLL 患者

17p 欠失のない未治療の CLL／SLL 患者における年齢の中央値は 70 歳であり、62%が男性、89%が白人、2%がアジア人、2%が黒人であった。ほとんどの患者（93%）は、ECOG パフォーマンスステータス 0～1 であった。

BRUKINSA の曝露期間の中央値は 26 カ月であり、71%が 2 年を超える曝露期間であった。

BRUKINSA の投与を受けた患者の 36%に重篤な副作用が認められた。5%以上の患者に認められた重篤な副作用は、COVID-19、肺炎、二次性原発性悪性腫瘍（各 5%）であった。致死的な副作用が 11 例（4.6%）に認められ、主な死因は COVID-19（2.1%）であった。

BRUKINSA の永続的な投与中止に至った副作用が 8%、減量に至った副作用が 8%、投与中断に至った副作用が 46%の患者に認められた。最も発現率の高かった永続的な投与中止に至った副作用は、二次性原発性悪性腫瘍及び COVID-19 であった。用量調節の主な原因（全患者の 5%以上）は、呼吸器感染（COVID-19、肺炎）及び出血であった。

当該無作為化コホートで認められた特定の副作用を表 9 に要約する。

表 9： SEQUOIA 試験で 17p 欠失のない未治療の CLL／SLL 患者の 10%以上に認められた副作用

	CLL/SLL without 17p deletion			
	BRUKINSA (N=240)		BR (N=227)	
System Organ Class Preferred Term	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [a]	33	1.7	17	0.4
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [b]	28	1.3	15	0.9
肺炎 [c]	13*	5	8†	4
血管障害				
出血 [d]	27*	4	4	0.4
高血圧 [e]	14	7	5	2.6
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [f]	24	1.3	30	5
内出血 [g]	24	0	2.6	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽 [e]	15	0	10	0
胃腸障害				
下痢	14	0.8	12†	0.9
便秘	10	0.4	18	0
悪心	10	0	33	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [h]	14	1.3	21	1.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
二次性原発性悪性疾患 [i]	13*	6	1.3	0.4
神経系障害				
頭痛 [e]	12	0	8	0
浮動性めまい [j]	11	0.8	5	0

* Includes 3 fatal outcomes.

† Includes 2 fatal outcomes.

[a] Musculoskeletal pain: musculoskeletal pain, arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, spinal pain, musculoskeletal discomfort, bone pain.

[b] Upper respiratory tract infection: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, upper respiratory tract congestion, laryngitis, tonsillitis and upper respiratory tract inflammation, and related terms.

[c] Pneumonia: pneumonia, COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, lung infiltration, and related terms including specific types of infection.

[d] Hemorrhage: all terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.

[e] Includes multiple similar adverse reaction terms.

[f] Rash: Rash, dermatitis, drug eruption, and related terms.

[g] Bruising: all terms containing bruise, bruising, contusion, or ecchymosis.

[h] Fatigue: fatigue, asthenia, and lethargy.

[i] Second primary malignancy: includes non-melanoma skin cancer, malignant solid tumors (including lung, renal, genitourinary, breast, ovarian, and rectal), and chronic myeloid leukemia.

[j] Dizziness: dizziness and vertigo.

当該コホートで BRUKINSA の投与を受けた患者の 10%未満に認められたその他の臨床的に重要な副作用は、COVID-19（9%）、浮腫（8%）、腹痛（8%）、尿路感染（7%）、心房細動又は心房粗動（3.3%）であった。

当該コホートで認められた特定の臨床検査値異常を表 10 に要約する。

表 10： SEQUOIA 試験で 17p 欠失のない未治療の CLL／SLL 患者に認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現率 20%以上）

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA		BR	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Neutrophils decreased	37	15	80	53
Hemoglobin decreased	29	2.5	66	8
Platelets decreased	27	1.7	61	11
Leukocytes increased	21[b]	21	0.4	0.4
Chemistry abnormalities				
Glucose increased[c]	55	7	67	10
Creatinine increased	22	0.8	18	0.4
Magnesium increased	22	0	14	0.4
Alanine aminotransferase increased	21	2.1	23	2.2

[a] The denominator used to calculate the rate was 239 in the BRUKINSA arm and 227 in the BR arm, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.

[b] Lymphocytes increased in 15%.

[c] Non-fasting conditions.

単群コホート：17p 欠失のある未治療の CLL／SLL 患者

17p 欠失のある未治療の CLL／SLL 患者 111 例における年齢の中央値は 70 歳であり、71%が男性、95%が白人、1%がアジア人であった。ほとんどの患者（87%）は、ECOG パフォーマンスステータス 0～1 であった。BRUKINSA の曝露期間の中央値は 30 カ月であった。

肺炎、腎機能不全及び大動脈解離（各 1 例）の致死的な副作用が 3 例（2.7%）に認められた。

BRUKINSA の投与を受けた患者の 41%に重篤な副作用が認められた。5%以上の患者に認められた重篤な副作用は、肺炎（8%）及び二次性原発性悪性疾患（7%）であった。

投与中止に至った副作用が 5%、減量に至った副作用が 5%、投与中断に至った副作用が 51%の患者に認められた。用量調節の主な原因（全患者の 5%以上）は、肺炎、好中球減少症、二次性原発性悪性腫瘍及び下痢であった。

当該コホートで認められた特定の副作用を表 11 に要約する。

表 11： SEQUOIA 試験で 17p 欠失のある未治療の CLL／SLL 患者の 10%以上に認められた副作用

	CLL/SLL with 17p Deletion	
	BRUKINSA (N=111)	
System Organ Class Preferred Term	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
感染症および寄生虫症		

	CLL/SLL with 17p Deletion	
	BRUKINSA (N=111)	
System Organ Class Preferred Term	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
上気道感染 [a]	38	0
肺炎 [b]	20*	8
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 [c]	38	2.7
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [d]	28	0
内出血 [e]	26	0.9
血管障害		
出血 [f]	28	4.5
高血圧 [g]	11	5.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
二次性原発性悪性疾患 [h]	22†	6
胃腸障害		
下痢	18	0.9
悪心	16	0
便秘	15	0
腹痛 [g]	12	1.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽 [g]	18	0
呼吸困難 [g]	13	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労 [i]	14	0.9
神経系障害		
頭痛	11	1.8

***** Includes 1 fatal outcome.

† Includes non-melanoma skin cancer in 13%.

[a] Upper respiratory tract infection: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, upper respiratory tract congestion, upper respiratory tract inflammation, viral upper respiratory tract infection, and related terms.

[b] Pneumonia: pneumonia, COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, and related terms including specific types of infection.

[c] Musculoskeletal pain: musculoskeletal pain, arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, bone pain.

[d] Rash: Rash, dermatitis, toxic skin eruption, and related terms.

[e] Bruising: all terms containing bruise, bruising, contusion, or ecchymosis.

[f] Hemorrhage: all terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.

[g] Includes multiple similar adverse reaction terms.

[h] Second primary malignancy: includes non-melanoma skin cancer, malignant solid tumors (including bladder, lung, renal, breast, prostate, ovarian, pelvis, and ureter), and malignant melanoma.

[i] Fatigue: fatigue, asthenia, and lethargy.

当該コホートで BRUKINSA の投与を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に重要な副作用は、尿

路感染（8%）、浮腫（7%）、心房細動又は心房粗動（4.5%）、COVID-19（3.6%）であった。

当該コホートで認められた特定の臨床検査値異常を表 12 に要約する。

表 12： SEQUOIA 試験で 17p 欠失のある未治療の CLL／SLL 患者に認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現率 20%以上）

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities		
Neutrophils decreased	42	19[b]
Hemoglobin decreased	26	3.6
Platelets decreased	23	0.9
Chemistry abnormalities		
Glucose increased[c]	52	6
Magnesium increased	31	0
Creatinine increased	27	0.9

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 110 to 111 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.
[b] Grade 4, 9%.
[c] Non-fasting conditions.

ALPINE 試験

多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験において、前治療歴のある CLL／SLL 患者を対象に BRUKINSA の単剤療法の安全性を評価した*［「臨床試験」（14.4）を参照］*。ALPINE 試験では、単剤療法として 324 例に BRUKINSA 160 mg を 1 日 2 回、324 例にイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回、を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した。

ALPINE 試験における BRUKINSA の曝露期間の中央値は 24 カ月であった。死亡に至った副作用が、BRUKINSA 群の 24 例（7%）に認められた。1%を超える患者に認められた死亡に至った副作用は、肺炎（2.8%）及び COVID-19 感染（1.9%）であった。

BRUKINSA 群の 104 例（32%）に 1 件以上の重篤な副作用が認められた。5%以上の患者に認められた重篤な副作用は、肺炎（10%）、COVID-19（7%）及び二次性原発性悪性腫瘍（5%）であった。

投与中止に至った副作用が 13%、減量に至った副作用が 11%、投与中断に至った副作用が 42%の患者に認められた。投与中止の主な原因は肺炎であった。用量調節の主な原因（全患者の 5%以上）は、呼吸器感染（COVID-19、肺炎）及び好中球減少症であった。

ALPINE 試験で認められた特定の副作用を表 13 に要約する。

表 13： ALPINE 試験で BRUKINSA の投与を受けた再発又は難治性 CLL／SLL 患者の 10%以上に認められた副作用

System Organ Class Preferred Term	BRUKINSA (N=324)		Ibrutinib (N=324)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
感染症および寄生虫症				
上気道感染[a]	27	1.2	22	1.2
肺炎[b]	18*	9	19†	11
COVID-19[c]	14*	7	10†	4.6

System Organ Class Preferred Term	BRUKINSA (N=324)		Ibrutinib (N=324)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [d]	26	0.6	28	0.6
血管障害				
出血 [e]	24*	2.5	26†	3.7
高血圧 [f]	19	13	20	13
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [g]	20	1.2	21	0.9
内出血 [h]	16	0	14	0
胃腸障害				
下痢	14	1.5	22	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [i]	13	0.9	14	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽 [f]	11	0.3	11	0
神経系障害				
浮動性めまい [f]	10	0	7	0

* Includes fatal outcomes: pneumonia (9 patients), COVID-19 (8 patients), and hemorrhage (1 patient).

† Includes fatal outcomes: pneumonia (10 patients), COVID-19 (9 patients), and hemorrhage (2 patients).

[a] Upper respiratory tract infection: upper respiratory tract infection, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, nasopharyngitis, laryngitis, tonsillitis, and related terms.

[b] Pneumonia: Pneumonia, COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, lung infiltration, and related terms including specific types of infection.

[c] COVID-19: COVID-19, COVID-19 pneumonia, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2 test positive.

[d] Musculoskeletal pain: musculoskeletal pain, arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, spinal pain, bone pain, and musculoskeletal discomfort.

[e] Hemorrhage: all terms containing hematoma, hemorrhage, hemorrhagic, and related terms indicative of bleeding.

[f] Includes multiple similar adverse reaction terms.

[g] Rash: Rash, Dermatitis, and related terms.

[h] Bruising: all terms containing bruise, bruising, contusion, or ecchymosis.

[i] Fatigue: asthenia, fatigue, lethargy.

BRUKINSA の投与を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に関連のある副作用は、尿路感染（9%）、心房細動又は心房粗動（4.6%）を含む上室性不整脈（9%）、腹痛（8%）、頭痛（8%）、そう痒症（6.2%）、便秘（5.9%）、浮腫（4.6%）であった。

ALPINE 試験で認められた特定の臨床検査値異常を表 14 に要約する。

表 14： ALPINE 試験で BRUKINSA の投与を受けた患者に認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現率 20%以上）

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA		Ibrutinib	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematologic abnormalities				
Neutrophils decreased	43	15	33	16

Laboratory Abnormality[a]	BRUKINSA		Ibrutinib	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hemoglobin decreased	28	4	32	3.7
Lymphocytes increased	24	19	26	19
Platelets decreased	22	4	24	3.4
Chemistry abnormalities				
Glucose increased	52	5	29	2.8
Creatinine increased	26	0	23	0
Phosphate decreased	21	2.5	13	2.2
Calcium decreased	21	0.6	29	0

[a] The denominator used to calculate the rate was 321 in the BRUKINSA arm, and varied from 320 to 321 in the ibrutinib arm, based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading is based on NCI CTCAE criteria.

濾胞性リンパ腫

再発又は難治性濾胞性リンパ腫（FL）患者 143 例を対象とした無作為化、多施設共同、非盲検試験である BGB-3111-212（ROSEWOOD）試験において、BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法の安全性を評価した*［「臨床試験」 (14.5）を参照］*。本試験では、絶対好中球数が 1×10^9/L 以上、血小板数が 50×10^9/L 以上、CLcr が 30 mL/分以上の場合を適格とし、強い CYP3A 阻害剤又は強い CYP3A 誘導剤を必要とする患者は除外した。

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、BRUKINSA 160 mg 1 日 2 回＋オビヌツズマブ（143 例）又はオビヌツズマブ単剤療法（71 例）のいずれかに患者を無作為化した。オビヌツズマブはサイクル 1 の 1、8 及び 15 日目、サイクル 2～6 の 1 日目及びその後は 8 週ごとに計 20 回、1,000 mg を静脈内投与した。治験責任医師の判断により、オビヌツズマブはサイクル 1 の 1 日目に 1,000 mg ではなく、サイクル 1 の 1 日目（100 mg）及び 2 日目（900 mg）に静脈内投与した。

BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法を受けた患者は、年齢の中央値は 63 歳、49%が女性、63%が白人、21%がアジア人であった。ほとんどの患者（97%）は ECOG パフォーマンスステータス 0～1 であった。BRUKINSA 投与の曝露期間の中央値は 12 カ月であり、患者の 24%が 2 年以上の投与を受けていた。

BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法を受けた患者の 35%に重篤な副作用が認められた。5%以上の患者に認められた重篤な副作用は、肺炎（11%）及び COVID-19（10%）であった。患者の 4.2%に致死的な副作用が認められ、主な死因は COVID-19（2.1%）であった。

BRUKINSA の永続的な投与中止に至った副作用が 17%、減量に至った副作用が 9%、休薬に至った副作用が 40%の患者に認められた。患者の 2%以上で投与中止に至った副作用は肺炎、COVID-19 及び二次性原発性悪性腫瘍であった。BRUKINSA の用量調節の主な原因（全患者の 42%）は、肺炎、COVID-19、血小板減少症及び好中球減少症であった。

BGB-3111-212 試験で認められた副作用を表 15 に要約する。

表 15： BGB-3111-212 試験で BRUKINSA の投与を受けた再発又は難治性 FL 患者の 10%以上に認められた副作用

器官別大分類 基本語	BGB-3111-212			
	BRUKINSA + オビヌツズマブ (N=143)		オビヌツズマブ (N=71)	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [a,b]	27	1.4	25	1.4
発熱	13	0	20	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [a,c]	22	3.5	23	1.4
血管障害				
出血 [a,d]	20	1.4	10	1.4
胃腸障害				
下痢	18	2.8	17	1.4
便秘	13	0	9	0
腹痛 [a]	11	2.1	11	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [a,e]	17	2.8	10	0
肺炎 [a,f,*]	15	13	11	7
COVID-19[a,*]	13	9	11	4.2
ヘルペスウイルス感染 [g]	11	2.1	1.4	0
尿路感染 [h]	10	1.4	7	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽 [a]	14	0	14	0
呼吸困難 [a,*]	11	2.1	13	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [a,i]	11	0	14	0

* 致死的転帰を含む：COVID-19（3 例）、肺炎（2 例）、呼吸困難（1 例）。

[a] 複数の関連用語を含む。

[b] 疲労：疲労、無力症及び嗜眠。

[c] 筋骨格痛：背部痛、筋骨格痛、筋骨格不快感、非心臓性胸痛、頚部痛、四肢痛、筋肉痛、脊椎痛、骨痛、関節痛及び関連用語。

[d] 出血：血腫、出血、出血性を含むすべての用語、及び出血を示す関連用語。

[e] 上気道感染：上気道感染、副鼻腔炎、咽頭炎、喉頭炎、鼻炎、上咽頭炎、咽喉頭炎、細菌性扁桃炎、及び関連用語。

[f] 肺炎：肺炎、COVID-19 肺炎、肺浸潤、肺硬化、及び特定の種類の感染を含む関連用語。

[g] ヘルペスウイルス感染：ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、単純ヘルペス、単純ヘルペス再燃、水痘、及びエプスタイン・バーウイルス血症。

[h] 尿路感染：尿路感染、膀胱炎、腎盂腎炎及び関連用語。

[i] 発疹：発疹、紅斑、皮膚炎、薬疹、皮膚反応、及び関連用語。

BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に関連のある副作用は、内出血、浮腫、そう痒症、点状出血、嘔吐、頭痛、関節痛、高血圧、敗血症、不整脈、

腎機能不全、発熱性好中球減少症、トランスアミナーゼ上昇及び肺臓炎であった。

表 16： BGB-3111-212 試験で BRUKINSA の投与を受けた患者に認められたベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現率 20%以上）

臨床検査値異常 [a]	BGB-3111-212			
	BRUKINSA + オビヌツズマブ		オビヌツズマブ	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
血液学的検査異常				
血小板減少	65	11	43	11
好中球減少	47	17	42	14
ヘモグロビン減少	31	0.8	23	0
リンパ球減少	30	11	51	25
生化学検査				
ブドウ糖増加 [b]	53	8	41	9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23	0	28	0
リン酸塩減少	21	0.8	14	0

[a] ベースライン値と投与後 1 回以上の測定値を有する患者数に基づき、割合の算出に用いた分母は BRUKINSA＋オビヌツズマブ群で 122 例、オビヌツズマブ群では 56～58 例とばらつきがあった。グレードは NCI CTCAE 基準に基づいて判定した。

[b] 食後条件。

6.2 市販後の経験

BRUKINSA の承認後の投与において以下の副作用が特定されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されているため、必ずしも信頼性のある発現頻度の推定や、薬剤曝露との因果関係の確立は可能ではない。

- 肝胆道系障害：薬物性肝障害

7. 薬物相互作用

7.1 他の薬剤による BRUKINSA への影響

表 17： Zanubrutinib に影響を及ぼす薬物相互作用

中程度及び強力な CYP3A 阻害剤	
臨床的影響	• 中程度又は強力な CYP3A 阻害剤との併用投与によりザヌブルチニブの C_{max} 及び AUC が増加し*［「臨床薬理」（12.3）参照］*、BRUKINSA の毒性のリスクが増加する可能性がある。
予防又は管理	• 中程度又は強力な CYP3A 阻害剤と併用投与する場合は、BRUKINSA を減量する*［「用法・用量」（2.3）参照］*。
中程度及び強力な CYP3A 誘導剤	

臨床的影響	• 中程度又は強力な CYP3A 誘導剤との併用投与によりザヌブルチニブの C_{max} 及び AUC が減少し*［「臨床薬理」（12.3）参照］*、BRUKINSA の効果の減弱する可能性がある。
予防又は管理	• 強力な CYP3A 誘導剤との併用投与を避けること*［「用法・用量」（2.3）参照］*。 • BRUKINSA と中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与を避けること*［「用法・用量」（2.3）参照］*。これらの誘導剤との併用が避けられない場合は、BRUKINSA の用量を 320 mg を 1 日 2 回投与に増量すること*［「用法・用量」（2.3）参照］*。

8 特定の背景を有する集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要

動物を用いた試験の所見に基づき、BRUKINSA の妊婦への投与は、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。BRUKINSA の妊婦への投与によって重大な先天異常、流産、母体及び胎児に対する有害な影響が生じるリスクを評価したデータは得られていない。動物を用いた生殖試験では、器官形成期の妊娠ラットに zanubrutinib を経口投与した結果、ヒト曝露量の約 5 倍の曝露量で胎児に心臓奇形が認められた*（「データ」参照）*。女性患者には BRUKINSA の投与中は妊娠を避けるよう指導すること。妊娠中に BRUKINSA を使用する患者又は BRUKINSA の投与中に妊娠した患者には、胎児に有害な影響が及ぶ可能性について説明すること。

適応となる集団において重大な先天異常及び流産が生じる推定背景リスクは不明である。すべての妊娠に先天異常、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物試験データ

ラットとウサギの両動物を用いて胚・胎児発生毒性試験を実施した。器官形成期の妊娠ラットに zanubrutinib を 30、75 及び 150 mg/kg/日の用量で経口投与した。母体毒性は認められなかったが、すべての用量で心臓奇形（二腔心又は三腔心）が認められた。30 mg/kg/日の用量は、160 mg を 1 日 2 回の推奨用量で投与を受けた患者における曝露量（AUC）の約 5 倍に相当する。

妊娠ウサギに zanubrutinib を 30、70 及び 150 mg/kg/日の用量で器官形成期に投与した結果、最高用量において着床後胚損失が認められた。150 mg/kg の用量は、推奨用量で投与を受けた患者における曝露量（AUC）の約 32 倍に相当し、母体毒性が認められた。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験では、ラットに zanubrutinib を 30、75 及び 150 mg/kg/日の用量で着床時から離乳時まで経口投与した。中用量群及び高用量群の出生児に離乳前の体重減少が認められ、すべての用量群で有害な眼所見（例：白内障、眼突出）が認められた。30 mg/kg/日の用量は、推奨用量で投与を受けた患者における AUC の約 5 倍に相当する。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒトにおける zanubrutinib 及びその代謝物の乳汁中への移行、授乳された乳児及び乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。授乳された乳児で BRUKINSA による重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には BRUKINSA の投与中及び最終投与後 2 週間は授乳しないよう指導

すること。

8.3　生殖能を有する男女

BRUKINSA の妊婦への投与は、胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある［*「特定の背景を有する集団における使用」（8.1）参照*］。

妊娠検査

生殖能を有する女性患者については、BRUKINSA 療法を開始する前に妊娠検査を実施することが推奨される。

避妊

女性

生殖能を有する女性患者には、BRUKINSA の投与中及び投与終了後 1 週間は、有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用した患者又は本剤の投与中に妊娠した患者には、胎児に有害な影響が及ぶ可能性について説明すること。

男性

男性患者には、BRUKINSA 投与中及び投与終了後 1 週間は、パートナーの妊娠を避けるよう指導すること。

8.4　小児における使用

小児患者における BRUKINSA の安全性及び有効性は確立していない。

8.5　高齢者における使用

BRUKINSA の臨床試験における MCL、MZL、WM、CLL／SLL 及び FL 患者 1729 例のうち、59%は 65 歳以上、21%は 75 歳以上であった。グレード 3 以上の副作用の発現率及び重篤な副作用の発現率は、65 歳未満の患者（それぞれ 51%、29%）と比較して、65 歳以上の患者（それぞれ 57%、38%）で数値的に高かった。若齢患者と高齢患者で有効性における全体的な差は認められなかった。

8.6　腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式による推算 CLcr 値 15 mL/分以上）を有する患者における用量調節は推奨されない。透析患者では、BRUKINSA の副作用を観察すること［*「臨床薬理」（12.3）を参照*］。

8.7　肝機能障害

重度の肝機能障害患者では、BRUKINSA の用量調節が推奨される［*「用法・用量」（2.2）を参照*］。重度の肝機能障害患者における BRUKINSA の安全性は評価されていない。軽度から中等度の肝機能障害患者における用量調節は推奨されない。肝機能障害患者においては、BRUKINSA の副作用を観察すること［*「臨床薬理」（12.3）を参照*］。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BRUKINSA 80 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 80 mg of zanubrutinib.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

White to off-white opaque hard capsule of 22 mm in length, marked with “ZANU 80” in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.

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

BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).

BRUKINSA in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with this medicinal product should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

The recommended total daily dose of zanubrutinib is 320 mg. The daily dose may be taken either once daily (four 80 mg capsules) or divided into two doses of 160 mg twice daily (two 80 mg capsules). Treatment with BRUKINSA should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

BRUKINSA in combination with obinutuzumab

Zanubrutinib must be administered orally before obinutuzumab infusion. The recommended dose is obinutuzumab 1,000 mg intravenously on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of every 28-day cycle from Cycles 2 to 6. At the discretion of the physician, obinutuzumab may be administered 100 mg on Day 1 and 900 mg on Day 2 of Cycle 1 instead of 1,000 mg on Day 1 of Cycle 1. Obinutuzumab maintenance (one infusion every two months for up to two years) may be prescribed. Refer to the obinutuzumab SmPC for additional dosing information, including premedication before each infusion.

Dose modifications for adverse reactions

Recommended dose modifications of zanubrutinib for Grade 3 or greater adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended dose modifications for adverse reactions

Adverse reaction	**Adverse reaction occurrence**	**Dose modification (starting dose: 320 mg once daily or 160 mg twice daily)**
≥Grade 3 non-haematological toxicities Grade 3 febrile neutropenia Grade 3 thrombocytopenia with significant bleeding Grade 4 neutropenia (lasting > 10 consecutive days) Grad 4 thrombocytopenia (lasting >10 consecutive days)	First	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to ≤Grade 1 or baseline: Resume at 320 mg once daily or 160 mg twice daily
	Second	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to ≤Grade 1 or baseline: Resume at 160 mg once daily or 80 mg twice daily
	Third	Interrupt BRUKINSA Once toxicity has resolved to ≤Grade 1 or baseline: Resume at 80 mg once daily
	Fourth	Discontinue BRUKINSA

Asymptomatic lymphocytosis should not be regarded as an adverse reaction, and these patients should continue taking BRUKINSA.

For dose modification of obinutuzumab for adverse reactions, refer to the SmPC of obinutuzumab.

Dose modifications for concomitant therapy

Dose modifications for use with CYP3A inhibitors or inducers are shown in Table 2 (see also sections 4.4, 4.5 and 5.2):

Table 2: Recommended dose modifications when co-administered with other medicinal products

CYP3A	**co-administered medicinal product**	recommended dose
Inhibition	Strong CYP3A inhibitor (e.g., posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg once daily
	Moderate CYP3A inhibitor (e.g., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruit juice, Seville oranges)	80 mg twice daily
Induction	Strong CYP3A inducer (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort) Moderate CYP3A inducer (e.g., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin)	Avoid concomitant use; Consider alternative agents with less CYP3A induction

Missed dose

A double dose should not be taken to make up for a forgotten dose. If a dose is not taken at the scheduled time, the next dose should be taken according to the normal schedule.

Special populations

Elderly

No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥65 years).

Renal impairment

No dose modification is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance (CrCl) ≥30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault). There is limited data on patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (n=12). Patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) or on dialysis should be monitored for adverse reactions (see section 5.2).

Hepatic impairment

Dose modifications are not needed in patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B). Patients with mild or moderate hepatic impairment were treated in BRUKINSA clinical studies. The recommended dose of BRUKINSA for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) is 80 mg orally twice daily. The safety of BRUKINSA has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. Monitor these patients closely for adverse events of BRUKINSA (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of BRUKINSA in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

BRUKINSA is for oral use. The hard capsules can be taken with or without food. Patients should be instructed to swallow the capsules whole with water, and not to open, break or chew the capsules.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemorrhage

Serious and fatal haemorrhagic events have occurred in patients treated with BRUKINSA. Grade 3 or higher bleeding events including intracranial and gastrointestinal haemorrhage, haematuria and haemothorax have been reported in patients (see section 4.8). Bleeding events of any grade including purpura and petechiae occurred in patients with haematological malignancies. The mechanism for the bleeding events is not well understood.

BRUKINSA may increase the risk of haemorrhage in patients receiving antiplatelet or anticoagulant therapies and patients should be monitored for signs of bleeding. Dose modification may be necessary for Grade 3 or greater adverse reactions as recommended (see section 4.2). Warfarin or other vitamin K antagonists should not be administered concomitantly with BRUKINSA. Patients should be monitored for signs and symptoms of bleeding and monitor complete blood counts. Consider the risks and benefits of anticoagulant or antiplatelet therapy when co-administered with BRUKINSA. Consider the benefit-risk of withholding zanubrutinib for 3 to 7 days pre- and post-surgery depending upon the type of surgery and the risk of bleeding.

Infections

Fatal and non-fatal infections (including bacterial, viral, fungal infections, or sepsis) and opportunistic infections (e.g., herpes viral, cryptococcal, aspergillus and pneumocystis jiroveci infections) have occurred in patients treated with BRUKINSA. Grade 3 or higher infections occurred in patients (see section 4.8). The most common Grade 3 or higher infection was pneumonia. Infections due to hepatitis B virus (HBV) reactivation have also occurred. Before initiating treatment with BRUKINSA, patients' HBV status should be established. Consultation with a liver disease expert physician is recommended for patients who test positive for HBV or have positive hepatitis B serology, before initiating treatment. Patients should be monitored and managed according to the medical standards to prevent hepatitis B reactivation. Consider prophylaxis according to standard of care in patients who are at increased risk for infections. Patients should be monitored for signs and symptoms of infection and treat appropriately.

Cytopenia

Grade 3 or 4 cytopenias including neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia based on laboratory measurements were reported in patients treated with BRUKINSA (see section 4.8). Monitor complete blood counts monthly during treatment (see section 4.2).

Second primary malignancies

Second primary malignancies, including non-skin carcinoma have occurred in patients treated with BRUKINSA. The most frequent second primary malignancy was skin cancer (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of skin). Advise patients to use sun protection.

Atrial fibrillation and flutter

Atrial fibrillation and atrial flutter have occurred in patients treated with BRUKINSA, particularly in patients with cardiac risk factors, hypertension, acute infections and elderly (≥ 65 years). Monitor signs and symptoms for atrial fibrillation and atrial flutter and manage as appropriate.

Tumour Lysis Syndrome

Tumour lysis syndrome has been infrequently reported with zanubrutinib monotherapy therapy, particularly in patients who were treated for chronic lymphocytic leukaemia (CLL) Assess relevant risks (e.g., high tumour burden or blood uric acid level) and take appropriate precautions. Monitor patients closely and treat as appropriate.

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use a highly effective method of contraception while taking BRUKINSA (see section 4.6).

BRUKINSA contains sodium

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Zanubrutinib is primarily metabolized by cytochrome P450 enzyme 3A (CYP3A).

Agents that may increase zanubrutinib plasma concentrations

Concomitant use of BRUKINSA and medicinal products that strongly or moderately inhibit CYP3A can increase zanubrutinib exposure.

Strong CYP3A inhibitors

The coadministration of multiple doses of itraconazole (strong CYP3A inhibitor) in healthy volunteers increased the C_{max} of zanubrutinib by 2.6-fold and AUC by 3.8-fold. The coadministration of multiple doses of strong CYP3A inhibitors voriconazole and clarithromycin in patients with B-cell malignancies resulted in increased zanubrutinib exposures by 3.30-fold and 1.92-fold for dose-normalized $AUC_{0\text{-}24h}$ and 3.29-fold and 2.01-fold for dose-normalized C_{max}, respectively.

If a strong CYP3A inhibitor must be used (e.g., voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), reduce the BRUKINSA dose to 80 mg (one capsule) for the duration of the inhibitor use. Monitor patient closely for toxicity and follow dose modification guidance as needed (see section 4.2).

Moderate CYP3A inhibitors

The coadministration of multiple doses of moderate CYP3A inhibitors fluconazole and diltiazem in patients with B-cell malignancies resulted in increased zanubrutinib exposures by 1.88-fold and 1.62-fold for dose-normalized $AUC_{0\text{-}24h}$ and 1.81-fold and 1.62-fold for dose-normalized C_{max}, respectively.

If a moderate CYP3A inhibitor must be used (e.g., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruit juice, Seville oranges), reduce the BRUKINSA dose to 160 mg (two capsules) for the duration of the inhibitor use. Monitor patients closely for toxicity and follow dose modification guidance as needed (see section 4.2).

Mild CYP3A inhibitors

Simulations using fasted conditions suggested that the mild CYP3A inhibitors (e.g., cyclosporine and fluvoxamine) may increase the AUC of zanubrutinib by <1.5-fold. No dose adjustment is required in combination with mild inhibitors. Monitor patients closely for toxicity and follow dose modification guidance as needed.

Grapefruit and Seville oranges should be used with caution during BRUKINSA treatment, as these contain moderate inhibitors of CYP3A (see section 4.2).

Agents that may decrease zanubrutinib plasma concentrations

Concomitant use of zanubrutinib and strong or moderate inducers of CYP3A can decrease zanubrutinib plasma concentrations.

CYP3A inducers

Co-administration of multiple doses of rifampin (strong CYP3A inducer) decreased zanubrutinib C_{max} by 92% and AUC by 93% in healthy subjects. Co-administration of multiple doses of rifabutin (moderate CYP3A inducer) decreased zanubrutinib C_{max} by 48% and AUC by 44% in healthy subjects. Mild CYP3A inducers may be used with caution during BRUKINSA treatment.

Gastric acid reducing agents

No clinically significant differences in zanubrutinib pharmacokinetics were observed when co-administered with gastric acid reducing agents (proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists).

Agents that may have their plasma concentrations altered by zanubrutinib

Zanubrutinib is a mild inducer of CYP3A and CYP2C19. Concomitant use of zanubrutinib can decrease the plasma concentrations of these substrate medicinal products.

CYP3A substrates

Co-administration of multiple doses of zanubrutinib decreased midazolam (CYP3A substrate) C_{max} by 30% and AUC by 47%. Narrow therapeutic index medicinal products that are metabolised by CYP3A (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus) should be used with caution, as zanubrutinib may decrease the plasma exposures of these medicinal products.

CYP2C19 substrates

Co-administration of multiple doses of zanubrutinib decreased omeprazolam (CYP2C19 substrate) C_{max} by 20% and AUC by 36%. Narrow therapeutic index medicinal products that are metabolized by CYP2C19 (e.g., S-mephenytoin) should be used with caution, as zanubrutinib may decrease the plasma exposures of these medicinal products.

Other CYP substrates

No clinically significant differences were observed with S-warfarin (CYP2C9 substrate) pharmacokinetics when co-administered with zanubrutinib.

Co-administration with transport substrates/inhibitors

Co-administration of multiple doses of zanubrutinib increased digoxin (P-gp substrate) C_{max} by 34% and AUC by 11%. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of rosuvastatin (BCRP substrate) were observed when co-administered with zanubrutinib.

The coadministration of oral P-gp substrates with a narrow therapeutic index (e.g., digoxin) should be done with caution as zanubrutinib may increase their concentrations.

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).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

BRUKINSA has no or negligible influence in the ability to drive and use machines. Fatigue, dizziness, and asthenia have been reported in some patients taking BRUKINSA and should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Zanubrutinib monotherapy

The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of zanubrutinib monotherapy were upper respiratory tract infection§ (36%), bruising§ (32%), haemorrhage/haematoma§ (30%), neutropenia§ (30%), musculoskeletal pain§ (27%), rash§ (25%), pneumonia§ (24%), diarrhoea (21%) and cough§ (21%) (Table 3).

The most common Grade 3 or higher adverse reactions (>3%) of zanubrutinib monotherapy were neutropenia§ (21%), pneumonia§ (14%), hypertension§ (8%), thrombocytopenia§ (6%), anaemia (6%) and haemorrhage /haematoma§ (4%).

Of the 1550 patients treated with zanubrutinib, 4.8% of patients discontinued treatment due to adverse reactions. The most frequent adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonia[§] (2.6%). Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 5.0% of patients.

Zanubrutinib in combination with obinutuzumab
The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of zanubrutinib in combination with obinutuzumab were thrombocytopenia[§] (37%), neutropenia[§] (31%) and fatigue[§] (27%) (Table 4).

The most common Grade 3 or higher adverse reactions (>3%) of zanubrutinib in combination with obinutuzumab were neutropenia[§] (25%), thrombocytopenia[§] (16%), pneumonia[§] (15%) and anaemia (5%).

Of the 143 patients treated with zanubrutinib in combination with obinutuzumab, 4.9% of patients discontinued treatment due to adverse reactions. The most frequent adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonia[§] (4.2%). Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 7.0% of patients.

Platelet count decreased[†] (based on laboratory values) was observed in 65% (all grade) and 12% (grade 3 or 4) patients receiving zanubrutinib in combination with obinutuzumab compared to 43% (all grade) and 11% (grade 3 or 4) in patients receiving obinutuzumab. All grade and grade 3 or 4 platelet counts decreased were reported for 39% and 7.8% patients who received zanubrutinib monotherapy.

Tabulated list of adverse reactions

The safety profile of zanubrutinib monotherapy is based on pooled data from 1550 patients with B-cell malignancies, including patients with chronic lymphocytic leukaemia (N = 938), Waldenström macroglobulinemia (N = 249), mantle cell lymphoma (N = 140), marginal zone lymphoma (N = 93), follicular lymphoma (N = 59) and other types of B-cell malignancies (N = 71), treated with BRUKINSA in clinical studies with a median duration of exposure of 34.41 months.

The safety profile of zanubrutinib in combination with obinutuzumab is based on ROSEWOOD study data from 143 patients with FL treated with BRUKINSA in combination with obinutuzumab in two clinical studies with a median duration of exposure of 12.35 months.

Adverse reactions in patients treated with BRUKINSA as monotherapy or in combination with obinutuzumab for B-cell malignancies are listed in Table 3 and Table 4, respectively, by system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined as follows: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse reactions of zanubrutinib monotherapy reported in clinical studies in patients with B-cell malignancies (n=1550)

MedDRA SOC	MedDRA Terms	All Grades* (%)	Grade 3 or higher (%)
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection§	Very Common (36)	2
	Pneumonia§#	Very Common (24)	14
	Pneumonia	Very Common (15)	8
	Lower respiratory tractinfection	Common (5)	<1
	Urinary tract infection§	Very Common (14)	2
	Bronchitis	Common (4)	<1
	Hepatitis B reactivation	Uncommon (<1)	<1
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia§	Very Common (30)	21
	Febrile neutropenia	Common (2)	2
	Thrombocytopenia§	Very Common (18)	6
	Anaemia§	Very Common (16)	6
Nervous system disorder	Dizziness§	Very Common (12)	<1
Cardiac disorders	Atrial fibrillation and flutter	Common (5)	2
Vascular disorders	Bruising§	Very Common (32)	<1
	Contusion	Very Common (20)	0
	Petechiae	Common (7)	<1
	Purpura	Common (5)	<1
	Ecchymosis	Common (3)	<1
	Haemorrhage/Haematoma§ #	Very Common (30)	4
	Haematuria	Very common (11)	<1
	Epistaxis	Common (8)	<1
	Gastrointestinal haemorrhage	Uncommon (<1)	<1
	Hypertension§	Very Common (17)	8
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very Common (21)	2
	Constipation	Very Common (14)	<1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash§	Very Common (25)	<1
	Pruritus	Common (8)	<1
	Dermatitis exfoliative generalized	Unknown	Unknown
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain§	Very Common (27)	2
	Arthralgia	Very Common (15)	<1
	Back pain	Very common (12)	<1
General disorders and administration site	Fatigue§	Very common (18)	1
	Fatigue	Very common (14)	1
	Asthenia	Common (4)	<1

conditions	Oedema peripheral	Common (9)	<1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough[§]	Very Common (21)	<1
Metabolism and nutrition disorders	Tumour lysis syndrome[§#]	Uncommon (<1)	<1
Investigations[†]	Neutrophil count decreased[†±]	Very common (52)	22
	Platelets decreased[†±]	Very common (39)	8
	Haemoglobin decreased[†±]	Very common (26)	4

***** Grades were evaluated based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03.
[†] Based on laboratory measurements.
[±] Percentages are based on number of patients with both baseline and at least one postbaseline assessment available.
[§] Includes multiple adverse reaction terms
Includes events with fatal outcome.

Table 4: Adverse reactions of zanubrutinib in combination with obinutuzumab reported in clinical study BGB-3111-212 in patients with follicular lymphoma (n=143)

MedDRA SOC	**MedDRA Terms**		
		All grades* (%)	**Grade ≥3 (%)**
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection[§]	Very common (14)	<1
	Pneumonia[§#]	Very common (20)	15
	Pneumonia	Very common (13)	11
	Lower respiratory tract infection	Common (4)	<1
	Urinary tract infection§	Common (10)	2
	Bronchitis	Common (2)	0
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia[§]	Very common (37)	16
	Neutropenia§	Very common (31)	25
	Anaemia§	Very common (12)	5
Nervous system disorder	Dizziness[§]	Common (4)	0
Cardiac disorders	Atrial fibrillation and flutter[§]	Common (3)	1
Vascular disorders	Hemorrhage/hematoma[§]	Very common (16)	<1
	Epistaxis	Common (5)	0
	Hematuria	Common (<1)	0
	Bruising[§]	Very common (15)	0
	Contusion	Very common (8)	0
	Petechiae	Common (6)	0
	Purpura	Common (2)	0
	Ecchymosis	Common (1)	0
	Hypertension[§]	Common (4)	<1
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	Very common (19)	3
	Constipation	Very common (13)	0
Skin and subcutaneous	Rash[§]	Very common (10)	0
	Pruritus	Common (7)	0

tissue disorders	Dermatitis exfoliative generalized	Unknown	Unknown
	Musculoskeletal Pain[§]	Very common (18)	2

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	Very common (11)	<1
	Arthralgia	Common (4)	0
General disorders and administration site conditions	Fatigue[§]	Very common (27)	1
	Fatigue	Very common (15)	0
	Asthenia	Common (12)	<1
	Oedema peripheral	Common (2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough[§]	Very common (13)	0
Investigations[†±]	Platelets decreased[†±]	Very common (65)	12
	Neutrophil count decreased[†±]	Very common (48)	18
	Haemoglobin decreased[†±]	Very common (31)	<1

***** Adverse events were graded by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version 5.0.)
[†] Based on laboratory measurements.
[§] Includes multiple adverse reaction terms.
Includes events with fatal outcome.
[±] Percentages are based on number of patients with both baseline and at least one postbaseline assessment available.

Other special population

Elderly

Of the 1550 patients treated with BRUKINSA monotherapy, 61.3% were 65 years of age or older. The incidence of Grade 3 or higher adverse events was slightly higher among elderly patients treated with zanubrutinib (69.6% of patients age ≥65 versus 62.7% of patients <65 years of age). No clinically relevant differences in safety were observed between patients ≥65 years and younger.

Of the 143 patients treated with BRUKINSA in combination with obinutuzumab, 42.0% were 65 years of age or older. The incidence of Grade 3 or higher adverse events was slightly higher among elderly patients treated with zanubrutinib in combination with obinutuzumab (70.0% of patients age ≥65 versus 62.7% of patients <65 years of age). No clinically relevant differences in safety were observed between patients ≥65 years and younger.

Paediatric population

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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote for BRUKINSA. For patients who experience overdose, closely monitor and provide appropriate supportive treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, ATC code: L01EL03.

Mechanism of action

Zanubrutinib is an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK). Zanubrutinib forms a covalent bond with a cysteine residue in the BTK active site, leading to inhibition of BTK activity. BTK is a signalling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. In B-cells, BTK signalling results in activation of pathways necessary for B-cell proliferation, trafficking, chemotaxis, and adhesion.

Pharmacodynamic effects

BTK occupancy in PBMCs and lymph node biopsies

The median steady-state BTK occupancy in peripheral blood mononuclear cells was maintained at 100% over 24 hours at a total daily dose of 320 mg in patients with B-cell malignancies. The median steady-state BTK occupancy in lymph nodes was 94% to 100% following the recommended dose.

Effect on QT/QTc interval and cardiac electrophysiology

At the recommended doses (320 mg once daily or 160 mg twice daily), there were no clinically relevant effects on the QTc interval. At a single dose 1.5 times the maximum recommended dose (480 mg), zanubrutinib did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent (i.e., ≥10 msec).

Clinical efficacy and safety

Patients with Waldenström Macroglobulinemia (WM)

The safety and efficacy of BRUKINSA in WM were evaluated in a randomized, open-label, multicentre study comparing zanubrutinib and ibrutinib (ASPEN study, BGB-3111-302) in patients who were BTK inhibitor naive. Eligible patients were at least 18 years of age with a clinical and definite histological diagnosis of relapsed/refractory WM or treatment-naïve when considered unsuitable for standard chemo-immunotherapy regimens by their treating physician. Patients had to meet at least one criterion for treatment according to consensus panel criteria from the Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) and have measurable disease, as defined by a serum IgM level >0.5 g/dl. Patients with MYD88 mutation ($MYD88^{MUT}$) were assigned to Cohort 1 (N=201) and were randomized 1:1 to receive either zanubrutinib 160 mg twice daily (Arm A) or ibrutinib 420 mg once daily (Arm B) until disease progression or unacceptable toxicity. Subjects found to have MYD88 wildtype ($MYD88^{WT}$) by gene sequencing (estimated to be present in approximately 10% of enrolled subjects), were enrolled to Cohort 2 (N = 28) and received zanubrutinib 160 mg twice daily on a third, non-randomized, study arm (Arm C).

In Cohort 1 ($MYD88^{MUT}$), the median age was 70 years (range, 38 to 90 years), with 71% and 60% of patients treated with ibrutinib and zanubrutinib respectively being >65 years old. 33% of patients in the zanubrutinib arm and 22% in the ibrutinib were >75 years. 67% were male, and 91% were Caucasian. At study entry, 44% of patients in the ibrutinib arm and 46% of patients in the zanubrutinib arm had an International Prognostic Scoring System (IPSS) high. One hundred and sixty-four patients had relapsed or refractory disease; the median number of prior therapies was 1 (range, 1 to 8).

The primary outcome measure was rate of Complete Response (CR) or Very Good Partial Response (VGPR), as assessed by an independent review committee (IRC) with adaptation of the response criteria updated at the Sixth IWWM. The secondary endpoints for Cohort 1 include major response rate (MRR), duration of response, rate of CR or VGPR determined by investigator, and progression-free survival (PFS).

The testing for the superiority of the primary endpoint of VGPR or CR rate required testing in the Relapsed/Refractory Analysis Set prior to testing in the ITT Analysis Set. Median follow-up was 19.4 months. In the relapsed/refractory patients, 19.8% and 28.9% achieved VGPR or CR on the ibrutinib and zanubrutinib arms, respectively. The primary efficacy endpoint was not significant in the Relapsed/Refractory Analysis Set (2-sided p=0.1160). Table 5 summarizes the responses as assessed by IRC for the Relapsed/Refractory and intent-to-treat (ITT) Analysis Set. Responses were observed with zanubrutinib across subgroups, including $MYD88^{WT}$ patients (Cohort 2) who had a VGPR or CR rate of 26.9% and an MRR of 50%.

Table 5: Primary analysis of disease response by independent review committee (ASPEN Study)

	Relapsed/Refractory		**ITT**	
Response Category	**Ibrutinib N = 81**	**Zanubrutinib N = 83**	**Ibrutinib N = 99**	**Zanubrutinib N = 102**
Median follow-up time, months (range)	18.79 (0.5, 30.0)	18.73 (0.4, 28.7)	19.38 (0.5, 31.1)	19.47 (0.4, 31.2)
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR	16 (19.8)	24 (28.9)	19 (19.2)	29 (28.4)
PR	49 (60.5)	41 (49.4)	58 (58.6)	50 (49.0)
VGPR or CR rate, n (%)	**16 (19.8)**	**24 (28.9)**	19 (19.2)	29 (28.4)
95% CI [a]	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Risk difference (%) [b]	10.7		10.2	
95% CI [a]	(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)	
p-value [c]	**0.1160**			
MRR (PR or better), n (%)	65 (80.2)	65 (78.3)	77 (77.8)	79 (77.5)
95% CI [a]	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Risk difference (%) [b]	-3.5		-0.5	
95% CI	(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)	
Duration of major response				
Event-free rate at, % (95% CI)[d] 18 months	85.6 (73.1, 92.6)	87.0 (72.5, 94.1)	87.9 (77.0, 93.8)	85.2 (71.7, 92.6)

Percentages are based on N.
[a] 2-sided Clopper-Pearson 95% confidence interval.
[b] Mantel-Haenszel common risk difference with the 95% confidence interval calculated using a normal approximation and Sato's standard error stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤65 and >65). Ibrutinib is the reference group.
[c] Based on CMH test stratified by the stratification factors per IRT (strata CXCR4 WT and UNK are combined) and age group (≤65 and >65)
[d] Event-free rates are estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Based on an updated data cut-off the progression free-survival event-free rate by investigator assessment was 77.6% vs 84.9% at 30 months (ibrutinib vs zanubrutinib), with an estimated overall hazard ratio of 0.734 (95% CI: 0.380, 1.415).

Patients with Marginal Zone Lymphoma (MZL)

The efficacy of zanubrutinib was assessed in a Phase 2 open-label, multicentre, single-arm trial of 68 patients with MZL who had received at least one prior anti-CD20-based therapy (MAGNOLIA study, BGB-3111-214). Twenty-six (38.2%) patients had extranodal MZL, 26 (38.2%) had nodal MZL, 12 (17.6%) had splenic MZL, and in 4 (6%) patients, the subtype was unknown. Zanubrutinib was given orally at a dose of 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The median age of patients was 70 years (range: 37 to 95), and 53% were male. The median time since initial diagnosis was 61.5 months (range: 2.0 to 353.6). The median number of prior treatments was 2 (range: 1 to 6), with 27.9 % patients having 3 or more lines of systemic therapy; 98.5% (n=67) patients had received prior rituximab-based chemotherapy and 85.3% (n=58) patients had received prior treatment with alkylating agents; 5.9% patients (n=4) had prior stem cell transplantation. Sixty-three (92.6%) patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. Twenty-two (32.4%) patients had refractory disease at study entry.

Tumor response was according to the 2014 Lugano Classification, and the primary efficacy endpoint was overall response rate as assessed by an Independent Review Committee (IRC) (Table 6).

Table 56: Efficacy Results in Patients with MZL by Independent Review Committee (MAGNOLIA study)

	Study BGB-3111-214 (N=66) [a]
ORR (95% CI)	68% (55.6,79.1)
CR	26%
PR	42%
Median DoR in months (95% CI)	NE (25.0, NE)
DOR Event Free Rate [b] at 24 months, % (95% CI)	72.9 (54.4, 84.9)
Median study follow-up in months (Min, Max)	28.04 (1.64, 32.89)

a Two patients in BGB-3111-214 were not evaluable for efficacy due to central confirmation of MZL transformation to diffuse large B-cell lymphoma.
b Event free rates were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, DoR: duration of response, CI: confidence interval, NE: not estimable

In BGB-3111-214, the median time to response was 2.79 months (range: 1.7 to 11.1 months). After a median study follow-up time of 28.04 months (range: 1.64 to 32.89 months), the median duration of response (DOR) as assessed by the IRC has not been reached (95% CI 25.0 months to NE), and a total of 72.9 % (95% CI 54.4 to 84.9) of responders were estimated to be event-free at 24 months after initial response.

The overall response rates observed were similar across three different MZL subtypes (extranodal, nodal and splenic).

Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)

The efficacy of BRUKINSA in patients with CLL was evaluated in two randomized controlled trials.

SEQUOIA study (BGB-3111-304): An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of Zanubrutinib Compared with Bendamustine plus Rituximab (BR) in Patients with Previously Untreated CLL.

The SEQUOIA study (BGB-3111-304) is a randomized multicenter, open-label, active controlled Phase 3 trial of zanubrutinib monotherapy and bendamustine in combination with rituximab in 479 patients with previously untreated CLL without 17p deletion (del(17p)) (arms A and B; Cohort 1). Arm C (Cohort 2) is a multicenter single-arm trial of zanubrutinib monotherapy in 110 patients with previously untreated CLL with centrally confirmed del(17p).

Both Cohorts enrolled patients 65 years of age or older as well as patients between 18 and 65 years of age that were unsuitable for chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR).

Demographic and baseline characteristics were generally balanced between arm A (zanubrutinib) and arm B (BR) of Cohort 1. In both arms, the median age was 70.0 years, with a slightly higher proportion of patients of ≥ 75 years (26.1%) in arm A compared with arm B (22.3%) and a slightly lower proportion of patients 65-75 years old (55.2%) in arm A compared with arm B (58.4%). In Cohort 1, 92.7% patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1 (93.7% in arm A and 91.6% in arm B). In Cohort 2 (arm C zanubrutinib), 87.3% patients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1.

Demographic and baseline characteristics were also generally similar between arm A (zanubrutinib) in Cohort 1 and arm C (zanubrutinib) in Cohort 2.

In Cohort 1, randomisation was stratified by age (< 65 years vs ≥ 65 years), Binet stage (C versus A or B), immunoglobulin variable region heavy chain (IGHV) mutational status (mutated vs unmutated), and geographic region (North America versus Europe versus Asia Pacific). A total of 479 patients were randomized (intent-to-treat [ITT] analysis set), 241 to zanubrutinib continuous monotherapy and 238 to 6 cycles of therapy with bendamustine and rituximab (BR).

In Cohort 1, patients in the zanubrutinib arm A received 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. In arm B, patients received bendamustine at a dose of 90 mg/m2/day on the first 2 days of each cycle for 6 cycles and rituximab at a dose of 375 mg/m2 for Cycle 1, and at a dose of 500 mg/m2 for Cycles 2 to 6. Each treatment cycle consisted of approximately 28 days. In Cohort 2 (arm C), patients received zanubrutinib 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

For Cohort 1, the primary endpoint was progression-free survival (PFS), assessed by an independent central review committee (IRC). Secondary endpoints included the overall response rate based on IRC assessment.

In Cohort 1, the median duration of follow-up for PFS was 25.0 months (range: 0.0 to 41.4). The PFS rate at 24 months was 85.5% (95% CI: 80.1, 89.6) for zanubrutinib and 69.5% (95% CI: 62.4, 75.5) for BR. In Cohort 2, the median duration of follow up for PFS was 27.9 months (range: 1.0 to 38.8) and the PFS rate at 24 months 88.9% (95% CI: 81.3, 93.6). The ORR assessed by IRC in Cohort 2 was 90.0% (95% CI: 82.8, 94.9). The median time to partial response or higher as assessed by IRC was 2.89 months (range: 1.8, 14.2) and 2.86 months (range: 1.9, 13.9) in the zanubrutinib arm of Cohort 1 and Cohort 2, respectively.

Efficacy results for cohort 1 is presented in Table 7: . The Kaplan-Meier curves for PFS for both arms in Cohort 1 are shown in Figure 1.

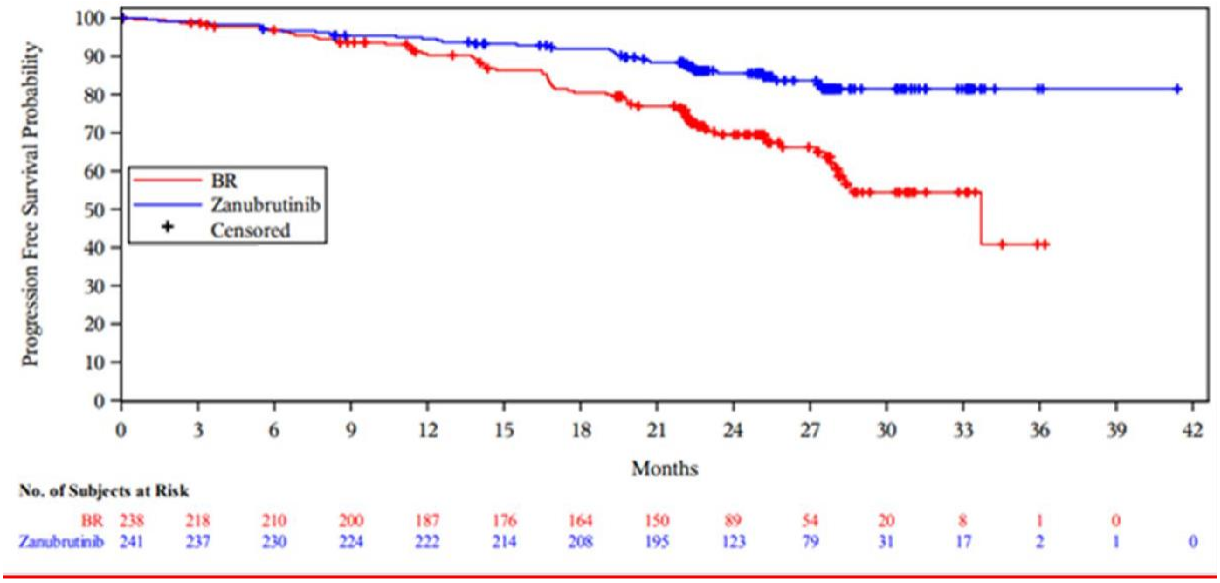
Table 7: Efficacy Results in the SEQUOIA study

	Cohort 1* Patients without Del(17p)		~~**Cohort 2** Patients with Del(17p)~~
Endpoint	**Zanubrutinib (N=241)**	**Bendamustine + Rituximab (N=238)**	~~**Zanubrutinib (N=110)**~~
Progression-Free Survival†			
Number of Events, n (%)	36 (14.9)	71 (29.8)	~~15 (13.6)~~
Disease Progression, n (%)	27 (11.2)	59 (24.8)	~~14 (12.7)~~
Death, n (%)	9 (3.7)	12 (5.0)	~~1 (0.9)~~
Median (95% CI), months [a]	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)	~~NE (NE, NE)~~
Hazard Ratio (95% CI) [b]	0.42 (0.28, 0.63)		~~N/A~~
P value [c]	<0.0001		~~N/A~~
Overall Response Rate† %(95% CI)	94.6%(91.0, 97.1)	85.3%(80.1, 89.5)	~~90.0% (82.8, 94.9)~~

Overall Response Rate: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: complete response, CRi: complete response with incomplete haematopoietic recovery, nPR: nodular partial response, PR: partial response, PR-L: partial response with lymphocytoma, CI: confidence interval, NE: not estimable, median follow-up time for PFS was 25.0 months (95% CI: 24.6, 25.2).
* ITT analysis set
† Assessed by independent central review committee.
a Based on Kaplan-Meier estimation.
b Based on a stratified Cox-regression model with bendamustine + rituximab as the reference group.
c Based on a stratified log-rank test.

At an updated ad hoc analysis with a median follow-up of 33.5 months for PFS, the investigator-assessed PFS remained consistent with the primary analysis with a HR of 0.33 (95% CI: 0.22 to 0.48, descriptive P<0.0001) in the zanubrutinib arm over the BR arm. Median PFS was not reached with zanubrutinib arm and was 39.2 months for BR arm. At 36 months after randomization, 83.6% of patients treated with zanubrutinib and 55.1% with BR were estimated to be progression-free and alive. With a median follow-up of 35.8 months, the median OS was not reached for both arms; the 36-month OS rate estimate was 90.9% (95% CI: 86.3 to 94.0) in the zanubrutinib arm and 89.5% (95% CI: 84.2 to 93,1) in the BR arm, respectively.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of IRC-assessed PFS in the SEQUOIA study Cohort 1 (ITT population)



ALPINE study (BGB-3111-305): A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) CLL

The ALPINE study (BGB-3111-305) is a randomized, multicenter, open-label, Phase 3, active controlled trial. It enrolled 652 patients with relapsed or refractory CLL after at least one prior systemic therapy. The patients were randomized to either zanubrutinib 160 mg orally twice daily or ibrutinib 420 mg orally once daily, continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Randomization was stratified by age (< 65 years versus ≥ 65 years), geographic region (China versus non-China), refractory status (yes or no), and del(17p)/*TP53* mutation status (present or absent).

Baseline demographics and disease characteristics were generally balanced between treatment arms in ITT analysis set and in the first 415 randomized patients.

In the ITT analysis set, the median age was 67.0 years in the zanubrutinib arm and 68.0 years in the ibrutinib arm. The majority of patients in both arms had an ECOG PS of 0 or 1 (97.9% in the zanubrutinib arm; 96.0% in the ibrutinib arm). Similar demographics and baseline characteristics were observed in the first 415 randomized patients. The median number of prior lines of systemic therapy is 1.0 the zanubrutinib arm (range, 1 to 6) and 1.0 in the ibrutinib arm (range, 1 to 8) in both the ITT analysis set and the first 415 randomized patients.

Patients previously treated with a BTK inhibitor were excluded from study 305 and limited data for zanubrutinib after prior BCL 2 inhibitor treatment is available.

Of 652 patients total, 327 were assigned to zanubrutinib monotherapy, 325 to ibrutinib monotherapy. The efficacy evaluation is based on the pre-specified interim analysis of the first 415 randomized patients of the ITT population. Of these, 207 were randomized to zanubrutinib monotherapy, 208 to ibrutinib monotherapy. Efficacy results are presented in Table 8.

The primary endpoint was overall response rate (ORR, defined as partial response or better).

At the pre-specified ORR interim analysis in the first 415 randomised patients, zanubrutinib demonstrated non-inferiority (1-sided p <0.0001) and superiority (2-sided p = 0.0006) to ibrutinib in the protocol-specified primary endpoint ORR assessed by investigator. Response as determined by IRC also demonstrated non-inferiority of zanubrutinib to ibrutinib (1-sided p < 0.0001). At the ORR final analysis, ORR assessed by the investigator continues to be higher (79.5% versus 71.1%) in the zanubrutinib arm compared with the ibrutinib arm (descriptive p = 0.0133); ORR determined by IRC was also significantly higher in the zanubrutinib arm compared with the ibrutinib arm, demonstrating superiority (80.4% versus 72.9%, respectively; 2-sided p = 0.0264).

Table 8: Efficacy Results in the ALPINE study (Pre-specified Interim Analysis of the First 415 randomized Patients) by Investigator (protocol defined primary endpoint) and IRC Assessment

	Investigator Assessed (protocol-define primary endpoint)		**IRC Assessed**	
Endpoint	**Zanubrutinib (N=207)**	**Ibrutinib (N=208)**	**Zanubrutinib (N=207)**	**Ibrutinib (N=208)**
Overall Response Rate[§] n (%) (95% CI)	 162 (78.3) (72.0, 83.7)	 130 (62.5) (55.5, 69.1)	 158 (76.3) (69.9, 81.9)	 134 (64.4) (57.5, 70.9)
Response ratio [a] (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Non-inferiority [b]	1-sided p-value <0.0001		1-sided p-value <0.0001	
Superiority [c]	2-sided p-value 0.0006		2-sided p-value 0.0121	
Duration of Response [d]: 12-months event-free rate % (95% CI)	89.8 (78.1, 95.4)	77.9 (64.7, 86.7)	90.3 (82.3, 94.8)	78.0 (66.1, 86.2)

Overall Response Rate : CR + CRi + nPR + PR, CR: complete response, CRi: complete response with incomplete haematopoietic recovery, nPR: nodular partial response, PR: partial response, CI: confidence interval
Median duration of response as assessed by investigator was not reached in the zanubrutinib arm at interim analysis, median study follow-up time was 15.31 months (range: 0.1, 23.1) in zanubrutinib arm and 15.43 months (range: 0.1, 26.0) in ibrutinib arm.

[§] Hypothesis testing for the noninferiority of ORR at the interim analysis is based on the first 415 randomized patients only with a 1-sided significance level of 0.005.

[a] Response ratio: estimated ratio of the overall response rate in the zanubrutinib arm divided by that in the ibrutinib arm.

[b] Stratified test against a null response ratio of 0.8558.

[c] Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

[d] Kaplan-Meier estimate.

The median time to response as assessed by the investigator at the ORR interim analysis in first 415 randomised patients was 5.59 months (range: 2.7, 14.1) in zanubrutinib arm and 5.65 months (range: 2.8, 16.7) in ibrutinib arm. The results assessed by IRC were consistent (5.55 months vs. 5.63 months in zanubrutinib and ibrutinib arms respectively). At the ORR final analysis in all 652 randomised patients, the median time to response remained unchanged (5.59 months vs. 5.65 months as assessed by investigator and 5.52 months vs. 5.62 months as assessed by IRC in zanubrutinib and ibrutinib arms respectively).

In patients with del(17p) mutation in the first 415 randomized patients, the ORR assessed by investigator were 83.3% (95% CI 62.5, 95.3; 20 of 24 patients) in the zanubrutinib arm and 53.8% (95% CI 33.4, 73.4; 14 of 26 patients) in the ibrutinib arm. Based on IRC assessment, the ORR were 79.2% (95% CI 57.8, 92.9; 19 of 24 patients) in the zanubrutinib arm and 61.5% (95% CI 40.6, 79.8;

16 of 26 patients) in the ibrutinib arm. At the ORR final analysis in all 652 randomized patients, the ORR assessed by investigator were 86.7% (95% CI 73.2, 94.9; 39 of 45 patients with del(17p) mutation) in the zanubrutinib arm and 56.0% (95% CI 41.3, 70.0; 28 of 50 patients with del(17p) mutation) in the ibrutinib arm. Based on IRC assessment, the ORR were 86.7% (95% CI 73.2, 94.9; 39 of 45 patients with del(17p) mutation) in the zanubrutinib arm and 64.0% (95% CI 49.2, 77.1; 32of 50 patients with del(17p) mutation) in the ibrutinib arm.

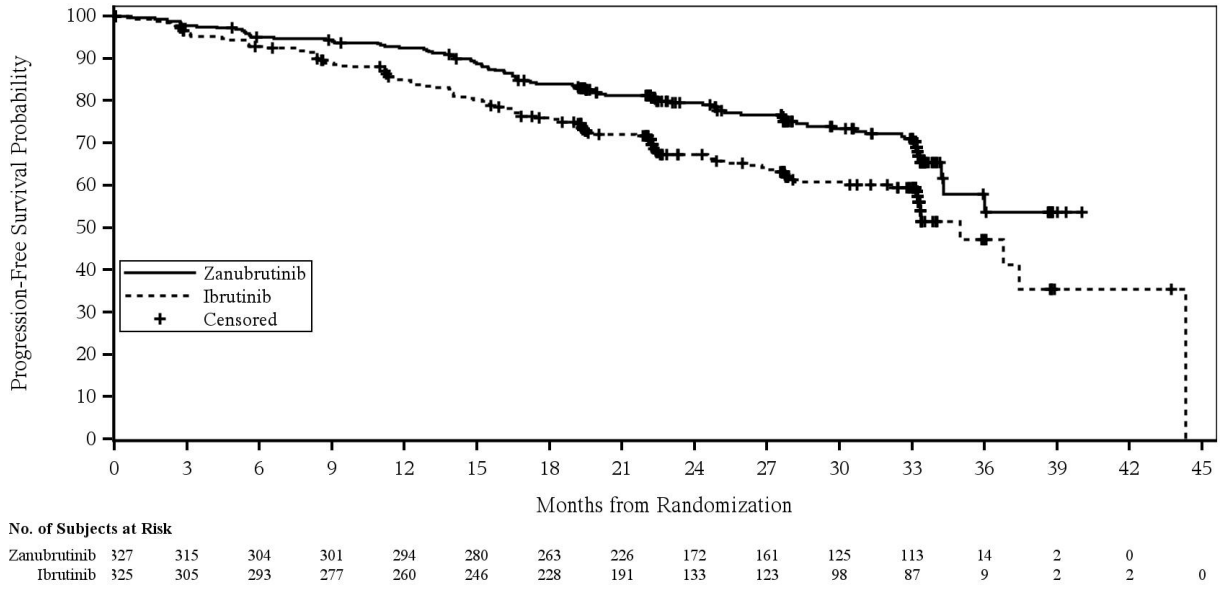
A total of 652 patients were enrolled at the prespecified time of final PFS analysis (cut-off date 8 August 2022). The median PFS follow-up time was 28.1 months as assessed by investigator and 30.7 months as assessed by IRC Zanubrutinib showed superiority in PFS over ibrutinib as assessed by both investigator and IRC. The efficacy results for PFS are presented in Table 9, and a Kaplan Meier Plot as assessed by IRC is provided in Figure 2.

Table 9: Efficacy Results in the ALPINE study (prespecified final PFS analysis of all 652 randomized patients) by Investigator and IRC assessment (cut-off date 8 August 2022)

Endpoint	Investigator Assessed		Independently Assessed	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Progression-Free Survival				
Events, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)	88 (26.9)	120 (36.9)
Hazard Ratio[a] (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)		0.65 (0.49, 0.86)	
2-sided p-value[b]	0.0024		0.0024	

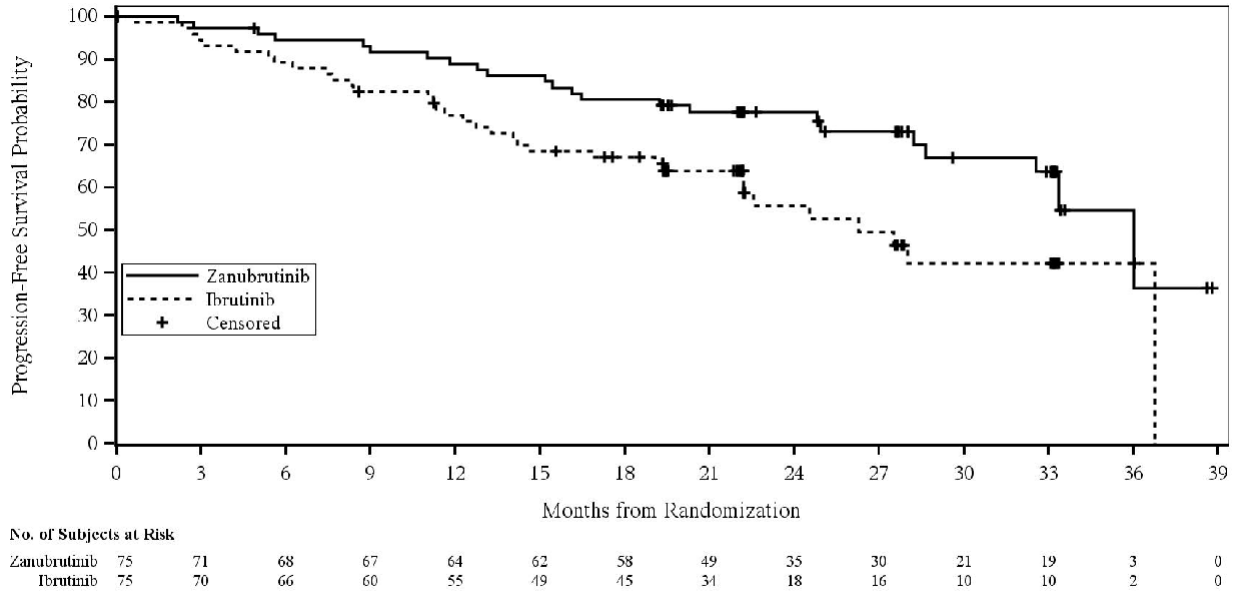
[a] Based on a stratified Cox-regression model with ibrutinib as the reference group.
[b] Based on a stratified log-rank test.

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival by Independent Central Review (ITT) (cut-off date 8 August 2022)



In patients with del(17p)/TP53 mutation, the hazard ratio for progression-free survival by investigator assessment was 0.53 (95% CI 0.31, 0.88). Based on independent review, the hazard ratio was 0.52 (95% CI 0.30, 0.88) (Figure 3).

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival by Independent Central Review for Patients with Del 17P or TP53 (ITT) (cut-off date 8 August 2022)



With an estimated median follow-up of 32.8 months, the median overall survival was not reached in either arm with 17% of patients experiencing an event.

Patients with Follicular Lymphoma (FL)

The efficacy of zanubrutinib in combination with obinutuzumab versus obinutuzumab was assessed in the ROSEWOOD study (BGB-3111-212), a phase 2 randomized, open-label, multicentre study. Overall, 217 patients with relapsed (defined by disease progression after completion of the most recent therapy) or refractory (defined as failure to achieve CR or PR to most recent therapy), grade 1-3a follicular lymphoma (FL) who had previously received at least two prior systemic therapies including an anti-CD20 antibody and an appropriate alkylator-based combination therapy, were enrolled. Patients were randomized 2:1 to either zanubrutinib 160 mg orally twice daily until progressive disease or unacceptable toxicity, in combination with obinutuzumab 1000 mg intravenously (arm A) or obinutuzumab alone (arm B). Obinutuzumab was given on Day 1, 8, and 15 of the first cycle, then at Day 1 of cycles 2-6. Each cycle was 28 days long. Patients received optional obinutuzumab maintenance, one infusion every other cycle, for a maximum of 20 doses.

Patients randomized in obinutuzumab arm were allowed to crossover and to receive the combination of zanubrutinib plus obinutuzumab in case of progressive disease or absence of response (defined by stable disease as best response) after 12 cycles. Randomization was stratified by the number of prior lines of therapy (2 to 3 versus >3), rituximab-refractory status (yes versus no), and geographic region (China versus other countries).

Baseline demographics and disease characteristics were generally balanced between the zanubrutinib combination arm and the obinutuzumab monotherapy arm in the 217 randomized patients. The median age was 64 years (range: 31 to 88), 49.8% were male, and 64.1% White. Most (97.2%) of thepatients had a baseline ECOG performance status of 0 or 1.

At screening, most patients were Ann Arbor Stage III or IV (179 patients [82.5%]). Eighty-eight patients (40.6%) had bulky disease (defined as ≥1 baseline target lesion measuring ≥5 cm diameter). One hundred and twenty-three patients (56.7%) met the GELF criteria.

The median number of prior anticancer therapy was 3 lines (range: 2 to 11 lines). All 217 patients received ≥2 prior lines of therapy that included rituximab therapy (as a monotherapy or in combination with chemotherapy), and 59 of the 217 patients (27.2%) received >3 prior lines of therapy. Of the 217 patients, 114 (52.5%) were refractory to rituximab (defined as failure to respond to, or progression during, any previous rituximab-containing regimen [monotherapy or combined with chemotherapy], or progression within 6 months of the last rituximab dose, in the induction or maintenance treatment settings). Twelve (5.5%) patients received prior obinutuzumab.

Of 217 patients total, 145 were randomized to the zanubrutinib combination arm and 72 were randomized to the obinutuzumab monotherapy arm. The median follow-up time on was 20.21 months in the zanubrutinib obinutuzumab combination arm and 20.40 months in the obinutuzumab monotherapy arm. Median duration of zanubrutinib exposure was 12.16 months.

Of 72 patients randomized in the obinutuzumab monotherapy arm, 35 did crossover to combination therapy.

The primary efficacy endpoint was overall response rate (defined partial response or complete response) as determined by independent central review using the Lugano Classification for NHL. Main secondary endpoints included duration of response (DOR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Efficacy results are summarized in Table 10 and Figure 4.

Table 10: Efficacy Results Per Independent Central Review (ITT) (ROSEWOOD study)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N=145) n (%)	**Obinutuzumab (N=72) n (%)**
Overall Response Rate, n (%) (95% CI[a])	100 (69.0) (60.8, 76.4)	33 (45.8) (34.0, 58.0)
P value[b]	0.0012	
CR	57 (39.3)	14 (19.4)
PR	43 (29.7)	19 (26.4)
Duration of Response (Months)		
Median (95% CI)[c]	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)
DOR Rate at 12-months (95% CI)d	72.8 (62.1, 80.9)	55.1 (34.4, 71.6)
DOR Rate at 18-months (95% CI)d	69.3 (57.8, 78.2)	41.9 (22.6, 60.1)
Progression-free Survival (Months)		
Median (95% CI)[c]	28.0 (16.1, NE)	10.4 (6.5, 13.8)

Overall Response Rate: CR + PR, CR: complete response, PR: partial response

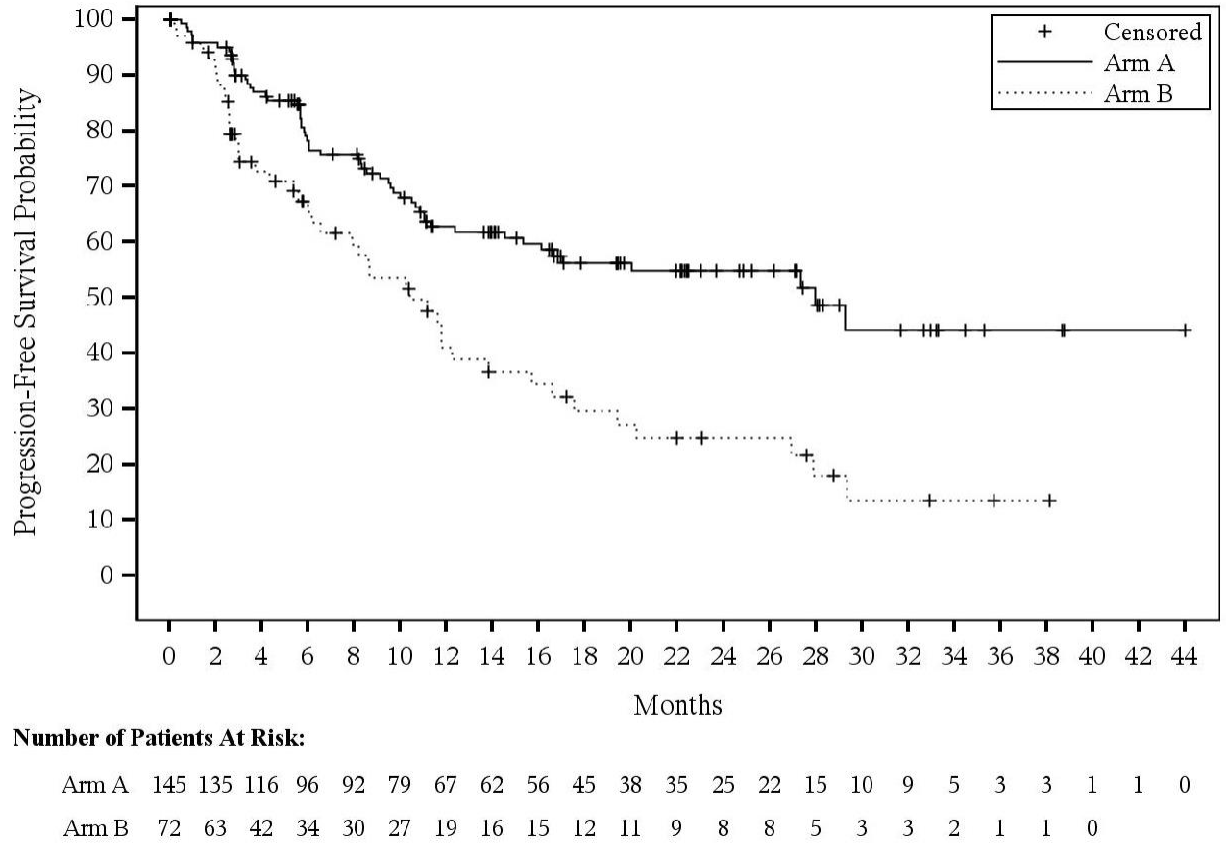
[a] Estimated using the Clopper-Pearson method.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by rituximab-refractory status, number of prior lines of therapy, and geographic region per IRT.

[c] Medians estimated by Kaplan-Meier method; 95% CIs estimated by Brookmeyer and Crowley method.

[d] DOR rates estimated by Kaplan-Meier method; 95% CIs estimated using the Greenwood's formula. DOR was not type I error controlled and the CIs are nominal in nature.

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival by Independent Central Review (ITT)



Number of Patients At Risk:

Arm A	145	135	116	96	92	79	67	62	56	45	38	35	25	22	15	10	9	5	3	3	1	1	0
Arm B	72	63	42	34	30	27	19	16	15	12	11	9	8	8	5	3	3	2	1	1	0		

Arm A, Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B, Obinutuzumab

Overall Survival

Twenty-nine patients (20.0%) in the combination arm and 22 patients (30.6%) in the obinutuzumab monotherapy arm died. At 18 months, overall survival rates were 84.6% (95% CI: 77.1, 89.8) in the combination arm and 73.5% (95% CI: 60.7, 82.7) in the obinutuzumab monotherapy arm. OS analysis may be confounded by 35 patients (48.6%) who crossed over from obinutuzumab monotherapy arm to combination arm.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with BRUKINSA in all subsets of the paediatric population for the treatment of lymphoplasmacytic lymphoma and for the treatment of mature B-cell neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Zanubrutinib maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma drug concentration over time curve (AUC) increase proportionally over a dose range from 40 mg to 320 mg (0.13 to 1 time the recommended total daily dose). Limited systemic accumulation of zanubrutinib was observed following repeated administration for one week.

The geometric mean (%CV) zanubrutinib steady-state daily AUC is 2,099 (42%) ng h/mL following 160 mg twice daily and 1,917 (59%) ng h/mL following 320 mg once daily. The geometric mean (%CV) zanubrutinib steady-state C_{max} is 299 (56%) ng/mL following 160 mg twice daily and 533 (55%) ng/mL following 320 mg once daily.

Absorption

The median t_{max} of zanubrutinib is 2 hours. No clinically significant differences in zanubrutinib AUC or C_{max} were observed following administration of a high-fat meal (approximately 1,000 calories with 50% of total caloric content from fat) in healthy subjects.

Distribution

The geometric mean (%CV) apparent steady-state volume of distribution of zanubrutinib during the terminal phase (Vz/F) was 522 L (71%). The plasma protein binding of zanubrutinib is approximately 94% and the blood-to-plasma ratio was 0.7-0.8.

Metabolism

Zanubrutinib is primarily metabolized by cytochrome P450(CYP)3A.

Elimination

The mean half-life ($t_{½}$) of zanubrutinib is approximately 2 to 4 hours following a single oral zanubrutinib dose of 160 mg or 320 mg. The geometric mean (%CV) apparent oral clearance (CL/F) of zanubrutinib during the terminal phase was 128 (61%) L/h. Following a single radiolabelled zanubrutinib dose of 320 mg to healthy subjects, approximately 87% of the dose was recovered in faeces (38% unchanged) and 8% in urine (less than 1% unchanged).

Special populations

Elderly

Age (19 to 90 years; mean age 65±12.5) had no clinically meaningful effect on zanubrutinib pharmacokinetics based on population PK analysis (N=1291).

Paediatric population

No pharmacokinetic studies were performed with zanubrutinib in patients under 18 years of age.

Gender

Gender (872 males and 419 females) had no clinically meaningful effect on zanubrutinib pharmacokinetics based on population PK analysis.

Race

Race (964 White, 237 Asian, 30 Black, and 25 categorized as Other) had no clinically meaningful effect on zanubrutinib pharmacokinetics based on population PK analysis.

Body weight

Body weight (36 to 149 kg, mean weight 76.5±16.9 kg) had no clinically meaningful effect on zanubrutinib pharmacokinetics based on population PK analysis (N=1291).

Renal impairment

Zanubrutinib undergoes minimal renal elimination. Based on population PK analysis, mild and moderate renal impairment (CrCl ≥30 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault equation) had no influence on the exposure of zanubrutinib. The analysis was based on 362 patients with normal renal function, 523 with mild renal impairment, 303 with moderate renal impairment, 11 with severe renal impairment, and one with ESRD. The effects of severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) and dialysis on zanubrutinib pharmacokinetics is unknown.

Hepatic impairment

The total AUC of zanubrutinib increased by 11% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), by 21% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), and by 60% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) relative to subjects with normal liver function. The unbound AUC of zanubrutinib increased by 23% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), by 43% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), and by 194% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) relative to subjects with normal liver function. A significant correlation was observed between the Child-Pugh score, baseline serum albumin, baseline serum bilirubin and baseline prothrombin time with unbound zanubrutinib AUC.

In vitro studies

CYP enzymes

Zanubrutinib is a weak inducer of CYP2B6 and CYP2C8. Zanubrutinib is not an inducer of CYP1A2.

Co-administration with transport substrates/inhibitors

Zanubrutinib is likely to be a substrate of P-gp. Zanubrutinib is not a substrate or inhibitor of OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, or OATP1B3.

Pharmacodynamic interactions

An i*n vitro* study showed that the potential pharmacodynamic interaction between zanubrutinib and rituximab is low and zanubrutinib is unlikely to interfere with the anti-CD20 antibody-induced antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) effect.
In vitro, *ex vivo*, and animal studies showed that zanubrutinib had no or minimal effects on platelet activation, glycoprotein expression, and thrombus formation.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity

The general toxicologic profiles of zanubrutinib were characterized orally in Sprague-Dawley rats for up to 6-month treatment and in beagle dogs for up to 9-month treatment.

In rat repeat dose studies up to 6-month treatment, test article related mortality was noted at the dose of 1,000 mg/kg/day (81x clinical AUC) with histopathologic findings in the gastrointestinal tract. Other findings were mainly noted in the pancreas (atrophy, fibroplasia, haemorrhage, and/or inflammatory cell infiltration) at the doses ≥ 30 mg/kg/day (3x clinical AUC), in the skin around the nose/mouth/eyes (inflammatory cell infiltration, erosion/ulcer) from the dose of 300 mg/kg/day (16x clinical AUC), and in the lung (presence of macrophages in the alveolar) at the dose of 300 mg/kg/day. All these findings were fully or partially reversed after a 6-week recovery except for the pancreatic findings which were not considered clinically relevant.

In dog repeat dose studies up to 9-month treatment, test article related findings were mainly noted in the gastrointestinal tract (soft/watery/mucoid stool), skin (rash, red discoloration, and thickened/ scaling), and in the mesenteric, mandibular, and gut associated lymph nodes and spleen (lymphoid depletion or erythrophagocytosis) at the doses from 10 mg/kg/day (3x clinical AUC) to 100 mg/kg/day (18x clinical AUC). All these findings were fully or partially reversed after a 6-week recovery.

Carcinogenicity/genotoxicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with zanubrutinib.
Zanubrutinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity (Ames) assay, was not clastogenic in a chromosome aberration assay in mammalian (Chinese hamster ovary) cells, nor was it clastogenic in an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats.

Developmental and reproductive toxicity

A combined male and female fertility and early embryonic development study was conducted in rats at oral zanubrutinib doses of 30, 100 and 300 mg/kg/day. No effect on male or female fertility was noted but at the highest dose tested, morphological abnormalities in sperm and increased post-implantation loss were noted. The dose of 100 mg/kg/day is approximately 13-fold higher than the human therapeutic exposure.

Embryo-foetal 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 with the incidence of 0.3%-1.5%) were noted at all dose levels in the absence of maternal toxicity. The dose of 30 mg/kg/day is approximately 5-fold higher than the human therapeutic exposure.

Administration of zanubrutinib to pregnant rabbits during the period of organogenesis at 30, 70, and 150 mg/kg/day resulted in post-implantation loss at the highest dose. The dose of 70 mg/kg is approximately 25-fold higher than the human therapeutic exposure and was associated with maternal toxicity.

In a pre- and post-natal 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-fold higher than the human therapeutic exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Sodium lauryl sulfate (E487)
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac glaze (E904)
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol (E1520)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottles with a child-resistant polypropylene closure. Each bottle contains 120 hard capsules.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1576/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 November 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

BeiGene Switzerland GmbH – Dutch Branch.
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, The Netherlands

BeiGene Germany GmbH
Georges-Köhlerstr. 2, 79539 Lörrach, Germany

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, The Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c (7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European Medicines Agency web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- Obligation to conduct post-authorisation measures

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further confirm the efficacy and safety of zanubrutinib in patients with R/R MZL, the MAH will submit the final study report of the post-authorisation efficacy study (PAES): Study BGB-3111-308: a global, multicenter, phase 3, open-label, randomized study of zanubrutinib plus rituximab versus lenalidomide plus rituximab in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (NCT05100862).	by Q4 2028
The MAH will submit updated efficacy (ORR, DoR, PFS) and safety data from the ROSEWOOD study (BGB-3111-212) as a post-authorisation commitment.	by Q4 2024

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BRUKINSA 80 mg hard capsules
zanubrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 80 mg of zanubrutinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1576/001

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

BRUKINSA

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BRUKINSA 80 mg hard capsules
zanubrutinib

Each hard capsule contains 80 mg of zanubrutinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1576/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

BRUKINSA 80 mg hard capsules
zanubrutinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What BRUKINSA is and what it is used for
2. What you need to know before you take BRUKINSA
3. How to take BRUKINSA
4. Possible side effects
5. How to store BRUKINSA
6. Contents of the pack and other information

1. What BRUKINSA is and what it is used for

BRUKINSA is an anticancer medicine that contains the active substance zanubrutinib. It belongs to a class of medicines called protein kinase inhibitors. This medicine works by blocking Bruton's tyrosine kinase, a protein in the body that helps cancer cells grow and survive. By blocking this protein, BRUKINSA reduces the number of cancer cells and slows down the worsening of the cancer.

BRUKINSA is used to treat Waldenström’s macroglobulinaemia (also known as lymphoplasmacytic lymphoma), a cancer affecting a type of white blood cells called B lymphocytes or B cells that make too much of a protein called IgM. This medicine is used when the disease has come back, or treatment has not worked or in patients who cannot have chemotherapy together with an antibody.

BRUKINSA is also used to treat marginal zone lymphoma. This is a type of cancer that also affects B lymphocytes or B cells. In marginal zone lymphoma, the abnormal B cells multiply too quickly and live for too long. This may cause enlargement of organs that are part of body’s natural defences such as lymph node and spleen. The abnormal B cells may also affect various organs, such as stomach, salivary gland, thyroid, eyes, lungs, bone marrow and blood. Patients may have fever, weight loss, tiredness and night sweats, but also symptoms that depend on where the lymphoma develop. This medicine is used when the disease has come back, or treatment has not worked.

BRUKINSA is also used to treat chronic lymphocytic leukaemia (CLL), another type of cancer affecting B cells that involves the lymph nodes. This medicine is used in patients who have not previously been treated for CLL or when the disease has come back or has not responded to previous treatment.

BRUKINSA is also used to treat follicular lymphoma (FL). FL is a slow growing cancer that affects the B lymphocytes. When you have FL, you have too many of these B lymphocytes in your lymph nodes, spleen, and bone marrow. BRUKINSA is taken together with another medicine called 'obinutuzumab' when the disease has come back or when previously used medicines have not been effective.

2. What you need to know before you take BRUKINSA

Do not take BRUKINSA

- if you are allergic to zanubrutinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking BRUKINSA:

- if you have ever had unusual bruising or bleeding or are on any medicines or supplements that increase your risk of bleeding (see section **"Other medicines and BRUKINSA"**). If you have had recent surgery or plan to have surgery, your doctor may ask you to stop taking BRUKINSA for a short time (3 to 7 days) before and after your surgery or dental procedure
- if you have an irregular heartbeat or have a history of irregular heartbeat or severe heart failure, or if you have any of the following: shortness of breath, weakness, dizziness, light-headedness, fainting or near fainting, chest pain or swollen legs
- if you have ever been advised that you are at higher risk of infections. You may experience viral, bacterial, or fungal infections during treatment with BRUKINSA with the following possible symptoms: fever, chills, weakness, confusion, body aches, cold or flu symptoms, feel tired or feel short of breath, yellowing of the skin or eyes (jaundice).
- if you have ever had or might have hepatitis B. This is because BRUKINSA could cause hepatitis B to become active again. Patients will be carefully checked by their doctor for signs of this infection before treatment is started
- if you have liver or kidney problems
- if you have recently had any surgery, especially if it might affect how you absorb food or medicines from your stomach or gut
- if you recently had low counts of red blood cells, infection-fighting cells or platelets in your blood
- if you had other carcinomas in the past including skin cancer (e.g., basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma). Please use sun protection

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking this medicine.

Tests and check-ups before and during treatment

Laboratory tests may show lymphocytosis, an increase in white blood cells (lymphocytes) in your blood in the first few weeks of treatment. This is expected and may last for a few months. This does not necessarily mean that your blood cancer is getting worse. Your doctor will check your blood counts before and during the treatment and in rare cases the doctor may give you another medicine. Talk to your doctor about what your test results mean.

Tumour lysis syndrome (TLS): Unusual levels of chemicals in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells have occurred during treatment of cancer and sometimes even without treatment. This may lead to changes in kidney function, abnormal heartbeat, or seizures. Your doctor or another healthcare provider may do blood tests to check for TLS.

Children and adolescents

BRUKINSA should not be used in children and adolescents, because it is unlikely to work.

Other medicines and BRUKINSA

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, herbal medicines and supplements. This is because BRUKINSA may affect the way some medicines work. Also, some medicines can affect the way BRUKINSA works.

BRUKINSA may make you bleed more easily. This means you should tell your doctor if you take other medicines that increase your risk of bleeding. This includes medicines such as:

- acetylsalicylic acid (aspirin) and non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) such as ibuprofen and naproxen,
- anticoagulants such as warfarin, heparin and other medicines for treating or preventing blood clots,
- supplements that may increase your risk of bleeding such as fish oil, vitamin E orflaxseed.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking BRUKINSA.

Also tell your doctor if you take any of the following medicines – The effects of BRUKINSA or other medicines may be influenced if you take BRUKINSA together with any of the following medicines:

- antibiotics to treat bacterial infections – ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin or rifampicin
- medicines for fungal infections – fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
- medicines for HIV infection – efavirenz, etravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicine to prevent nausea and vomiting associated with chemotherapy - aprepitant
- medicines for depression – fluvoxamine, St. John's wort
- medicine called kinase inhibitors for treatment of other cancers – imatinib
- medicines for high blood pressure or chest pain – bosentan, diltiazem, verapamil
- heart medicines/anti-arrhythmics – digoxin, dronedarone, quinidine
- medicines to prevent seizures, to treat epilepsy, or to treat a painful condition of the face called trigeminal neuralgia – carbamazepine, mephenytoin, phenytoin
- medicines for migraines and cluster headaches - dihydroergotamine, ergotamine
- medicine for extreme sleepiness and other sleep problems - modafinil
- medicine for psychosis and Tourette disorder - pimozide
- medicines for anaesthesia – alfentanil, fentanyl
- medicines called immunosuppressive agents – ciclosporin, sirolimus, tacrolimus

BRUKINSA with food

Grapefruit or Seville oranges (bitter oranges) should be consumed with caution around the time you take BRUKINSA. This is because they can increase the amount of BRUKINSA in your blood.

Pregnancy and breast-feeding

Do not get pregnant while you are taking this medicine. BRUKINSA should not be used during pregnancy. It is not known if BRUKINSA will harm your unborn baby.

Women of childbearing age must use a highly effective method of birth control during treatment with BRUKINSA and for least one month after treatment. A barrier method of contraception (e.g., condoms) must be used with hormonal contraceptives such as birth control pills or devices.

- Tell your doctor immediately if you become pregnant.
- Do not breast-feed while you are taking this medicine. BRUKINSA may pass into breast milk.

Driving and using machines

You may feel tired or dizzy after taking BRUKINSA, which may affect your ability to drive or use machines.

BRUKINSA contains sodium

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

3. How to take BRUKINSA

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is 320 mg (4 capsules) each day, *either* as 4 capsules once daily *or* 2 capsules in the morning and 2 in the evening.
Your doctor may adjust the dose.
Take the capsules by mouth with a glass of water with food or between meals.
Take the capsules about the same time each day.
BRUKINSA works best when it is swallowed whole. Therefore, swallow the capsules whole. Do not open, break or chew them.

If you take more BRUKINSA than you should

If you take more BRUKINSA than you should, talk to a doctor straight away. Take the capsule packet and this leaflet with you.

If you forget to take BRUKINSA

If you miss a dose, take it at the next scheduled time with a return to the normal schedule. If you take BRUKINSA once per day, take your next dose the following day. If you take the medicine twice a day, in the morning and in the evening and you forgot to take it in the morning, take your next dose in the evening. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse about when to take your next dose.

If you stop taking BRUKINSA

Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking BRUKINSA and tell a doctor straight away if you notice any of the following side effects:

- itchy bumpy rash, difficulty breathing, swelling of your face, lips, tongue or throat – you may be having an allergic reaction to the medicine.

Tell a doctor straight away if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- fever, chills, body aches, feeling tired, cold or flu symptoms, being short of breath, frequent and painful urination – these could be signs of an infection (viral, bacterial or fungal). These could include infections of the nose, sinus or throat (upper respiratory tract infection), pneumonia, or urinary tract.
- bruising or increased tendency of bruising; contusions
- bleeding
- muscle and bone aches
- skin rash
- infection of the lung (lower respiratory tract infection)
- dizziness
- diarrhoea; your doctor may need to give you a fluid and salt replacement or another medicine
- cough
- fatigue
- high blood pressure
- constipation
- Dizziness
- blood in urine
- blood tests showing a reduced number of blood cells. Your doctor should do blood tests during treatment with BRUKINSA to check the number of your blood cells.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- swollen hands, ankles or feet
- nosebleed
- itching of the skin
- small bleeding spots under the skin
- fast heart rate, missed heart beats, weak or uneven pulse, lightheadedness, shortness of breath, chest discomfort (symptoms of heart rhythm problems)
- weakness
- low white blood cell count with fever (febrile neutropenia)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- reactivation of hepatitis B (if you had experienced hepatitis B, it may come back)
- intestinal bleeding (blood in stool)
- unusual levels of chemicals in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells have

occurred during treatment of cancer and sometimes even without treatment (tumour lysis syndrome)

Unknown:
- redness and shedding of skin over a large area of the body, which may be itchy or painful (exfoliative dermatitis generalized)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store BRUKINSA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What BRUKINSA contains

- The active substance is zanubrutinib. Each hard capsule contains 80 mg of zanubrutinib.
- The other ingredients are:
  - capsule content: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate (E487), silica colloidal anhydrous and magnesium stearate. See section 2 “BRUKINSA contains sodium”.
  - capsule shell: gelatin and titanium dioxide (E171)
  - printing ink: shellac glaze (E904), iron oxide black (E172) and propylene glycol (E1520).

What BRUKINSA looks like and contents of the pack

BRUKINSA is a white to off-white hard capsule of 22 mm in length, marked with “ZANU 80” in black ink on one side.

The capsules are provided in a plastic bottle with a child resistant closure. Each bottle contains 120 hard capsules.

Marketing Authorisation Holder

BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ireland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

Manufacturer

BeiGene Switzerland GmbH – Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
The Netherlands

BeiGene Germany GmbH
Georges-Köhler-Str. 2
79539 Lörrach,
Germany

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
BeiGene Belgium SRL
Tél/Tel: 0800 774 047

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
BeiGene France sarl
Tél/Tel: 0800 85520

Česká republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország
Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark
BeiGene Sweden AB
Tlf: 808 10 660

Malta
Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tel: +30 214 444 9670

Deutschland
Beigene Germany GmbHTel: 0800 200 8144

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα
Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

España
BeiGene Spain, SLU
Tel: 9000 31 090

France
BeiGene France sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
BeiGene UK Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland
BeiGene Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia
BeiGene Italy Srl
Tel: 800 588 525

Κύπρος
Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland
BeiGene Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge
BeiGene Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich
BeiGene Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska
BeiGene Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal
BeiGene Portugal, Unipessoal Lda
Tel: 800 210 376

România
Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland
BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige
BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Northern Ireland
BeiGene UK Ltd
Tel: 0800 917 6799

This leaflet was

last revised in

Other sources

of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

添付 I

製品特性概要

▼本医薬品は、追加観察の対象である。追加観察により、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能となる。医療従事者は、副作用の疑いがある事象を報告すること。副作用の報告方法は、4.8 項を参照。

1. 医薬品名

BRUKINSA 80 mg 硬カプセル

2. 組成・成分

各硬カプセルにザヌブルチニブ 80 mg を含有する。

添加物の一覧は、6.1 項を参照。

3. 剤型

硬カプセル。

長さ 22 mm、白色～灰白色、不透明の硬カプセルであり、黒色インクで「ZANU 80」と印字されている。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

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。

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。

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。

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。

4.2 用法・用量

本医薬品による治療は、抗癌剤の投与に経験を有する医師の監視下で開始すること。

用量

推奨されるザヌブルチニブの 1 日総投与量は、320 mg である。1 日投与量は、1 日 1 回（4×80 mg カプセル）で服用するか、2 回に分け 160 mg（2×80 mg 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。

BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法

ザヌブルチニブ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 1,000 mg 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 1,000 mg ではなく、サイクル 1 の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg 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 カ月ごとに 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。

副作用による用量調節

グレード 3 以上の副作用において推奨されるザヌブルチニブの用量調節を表 1 に示す。

表 1：副作用において推奨される用量調節

副作用	副作用発現回数	用量調節 （開始用量：320 mg1 日 1 回又は 160 mg1 日 2 回）
Grade 3 以上の非血液毒性 Grade 3 Grade3 の発熱性好中球減少症 重大な出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 Grade 4 の好中球減少症（連続 10 日を超えて持続） Grad 4 の血小板減少症（連続 10 日を超えて持続）	1 回目	BRUKINSA を中断 Grade 1 Grade 1 以下又はベースラインに回復後：320 mg 1 日 1 回又は 160 mg 1 日 2 回で再開
	2 回目	BRUKINSA を中断 Grade 1 以下又はベースラインに回復後： Resume at 160 mg 1 日 1 回又は 80 mg 1 日 2 回で再開
	3 回目	BRUKINSA を中断 Grade 以下又はベースラインに回復後： 80 mg 1 日 1 回で再開
	4 回目	BRUKINSA を中止

無症候性のリンパ球増加症は副作用とみなさず、BRUKINSA の投与を継続すること。

オビヌツズマブの副作用による用量調節については、オビヌツズマブの SmPC を参照のこと。

併用療法における用量調節

CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤との併用における用量調節を表 2 に示す（4.4 項、4.5 項及び 5.2 項も参照）。

表 2：他の医薬品との併用において推奨される用量調節

CYP3A	併用医薬品	推奨用量
阻害剤	強力な CYP3A 阻害剤（ポサコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、テラプレビル等）	80 mg 1 日 1 回
	中程度の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン、シプロフロキサシン、ジルチアゼム、 dronedarone、フルコナゾール、ベラパミル、アプレピタント、イマチニブ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ等）	80 mg 1 日 2 回
誘導剤	強力な CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等） 中程度の CYP3A 誘導剤（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、nafcillin 等）	併用しないこと；CYP3A; CYP3A 誘導が少ない代替薬剤の使用を検討すること。

服用を忘れた場合

服用し忘れた分を補うために 2 回分の用量を服用しないこと。規定時刻に服用しなかった場合は、次の服用分を通常のスケジュール通りで投与すること。

特定の背景を有する集団

高齢者

高齢患者（65 歳以上）に特別な用量調節は不要である。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニンクリアランス［CrCl］値 30 mL/分以上）を有する患者における用量調節は推奨されない。重度の腎機能障害及び末期の腎疾患を有する患者におけるデータは限られている（12 例）。重度の腎機能障害（CrCl 値 30 mL/分未満）又は透析中の患者においては、副作用を観察すること（5.2 項を参照）。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である。臨床試験で、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し BRUKINSA が投与されている。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における BRUKINSA の推奨用量は、80 mg の 1 日 2 回経口投与である。重度の肝機能障害患者における BRUKINSA の安全性は評価されていない。当該患者においては、BRUKINSA の有害事象を注意深く観察すること（5.2 項を参照）。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青年患者における BRUKINSA の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

用法

BRUKINSA は、経口投与用である。硬カプセルは、食事の有無に関係なく服用することができる。患者には、水と一緒にカプセルを服用し、カプセルを開けたり、壊したり、噛んだりしないよう指導すること。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載された添加物のいずれかに対する過敏症反応がある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

出血

BRUKINSA の投与を受けた患者に、重篤及び致死的な出血事象が認められている。患者において、頭蓋内及び胃腸出血、血尿及び血胸のグレード 3 以上の出血事象が報告されている（4.8 項を参照）。造血器腫瘍を有する患者では、グレードを問わない出血事象（紫斑及び点状出血を含む）が認められた。出血事象の機序は不明である。

BRUKINSA と抗血小板療法又は抗凝固療法を併用した場合、出血のリスクが上昇する可能性があるため、出血の徴候を観察すること。グレード 3 以上の副作用が認められた場合は、推奨に従った用量調節が必要な場合がある（4.2 項を参照）。ワルファリン又はその他のビタミン K 拮抗剤は、BRUKINSA と併用しないこと。患者において出血の徴候及び症状を観察し、全血球数を観察するこ

と。BRUKINSA との併用においては、抗凝固療法又は抗血小板療法のベネフィット・リスクを検討すること。外科手術の種類や出血のリスクに応じて、手術前後 3～7 日間ザヌブルチニブを休薬することのベネフィット・リスクを検討すること。

感染

BRUKINSA の投与を受けた患者に、致死的及び非致死的な感染（細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、敗血症を含む）及び日和見感染（例：ヘルペスウイルス感染、クリプトコッカス感染、アスペルギルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ感染）が認められている。患者において、グレード 3 以上の感染が認められた（4.8 項を参照）。最も発現率の高いグレード 3 以上の感染は、肺炎であった。B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化による感染も認められている。BRUKINSA の投与を開始する前に、患者の HBV 感染の有無を確認すること。HBV 陽性患者又は B 型肝炎血清陽性患者については、投与開始前に肝疾患の専門医と協議することが推奨される。B 型肝炎再活性化に対する標準的な予防策に沿って患者を観察及び管理すること。感染のリスクが高い患者では、標準治療に沿った予防について検討すること。患者において感染の徴候及び症状を観察し、適切に治療すること。

血球減少症

BRUKINSA の投与を受けた患者において、臨床検査値に基づき、好中球減少症、血小板減少症及び貧血を含むグレード 3 又は 4 の血球減少症が報告されている（4.8 項を参照）。投与期間中は全血球数を毎月観察すること（4.2 項を参照）。

二次性原発性悪性疾患

BRUKINSA の投与を受けた患者に、皮膚癌以外の癌を含む二次性原発性悪性疾患が認められている。最も発現率の高い二次性原発性悪性疾患は、皮膚癌（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌）であった。患者には日焼け止めを使用するよう指導すること。

心房細動及び心房粗動

BRUKINSA の投与を受けた患者、特に心臓のリスク因子、高血圧及び急性感染を有する患者、及び高齢者（65 歳以上）において、心房細動及び心房粗動が認められている。心房細動及び心房粗動の徴候及び症状を観察し、適切に管理すること。

腫瘍崩壊症候群

ザヌブルチニブ単剤療法を受けた患者、特に慢性リンパ性白血病（CLL）患者において、頻度は低いが腫瘍崩壊症候群が認められている。関連するリスク（例：腫瘍量や血中尿酸値が高いなど）を評価し、適切な予防策を講じること。患者を注意深く観察し、適切に治療すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、BRUKINSA の投与期間中、極めて有効な避妊法を使用しなければならない（4.6 項を参照）。

BRUKINSA はナトリウムを含有する。

本医薬品は、ナトリウムの含有量が 1 回の用量につき 1 mmoL（23 mg）未満であるため、実質上「ナトリウムフリー」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ザヌブルチニブの主な代謝酵素は、チトクローム P450 酵素 3A（CYP3A）である。

血漿中ザヌブルチニブ濃度を上昇させる可能性がある薬剤

CYP3A を強力又は中程度に阻害する医薬品と BRUKINSA を併用した場合、ザヌブルチニブの曝露量が増加することがある。

強力な CYP3A 阻害剤

健康被験者においてイトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）の反復併用投与により、ザヌブルチニブの C_{max} は 2.6 倍上昇し、AUC は 3.8 倍増加した。B 細胞悪性腫瘍を有する患者において強い CYP3A 阻害剤であるボリコナゾールやクラリスロマイシンの反復併用投与により、ザヌブルチニブの曝露量は用量補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ ではそれぞれ 3.30 倍及び 1.92 倍、用量補正した C_{max} ではそれぞれ 3.29 倍及び 2.01 倍増加した。

強い CYP3A 阻害剤（例：ボリコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、テラプレビル）を使用しなければならない場合は、阻害剤の投与期間中、BRUKINSA の用量を 80 mg（1 カプセル）に減量すること。患者について毒性を注意深く観察し、必要に応じて用量調節ガイダンスに従うこと（4.2 項を参照）。

中程度の CYP3A 阻害剤

B 細胞悪性腫瘍を有する患者において、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールやジルチアゼムの反復併用投与により、ザヌブルチニブの曝露量は用量補正した $AUC_{0\text{-}24h}$ ではそれぞれ 1.88 倍及び 1.62 倍、用量補正した C_{max} ではそれぞれ 1.81 倍及び 1.62 倍増加した。

中程度の CYP3A 阻害剤（例：エリスロマイシン、シプロフロキサシン、ジルチアゼム、dronedarone、フルコナゾール、ベラパミル、アプレピタント、イマチニブ、グレープフルーツジュース、セビルオレンジ）を使用する必要がある場合は、阻害剤の投与期間中、BRUKINSA の用量を 160 mg（2 カプセル）に減量すること。患者について毒性を注意深く観察し、必要に応じて用量調節ガイダンスに従うこと（4.2 項を参照）。

軽度の CYP3A 阻害剤

絶食条件下のシミュレーションでは、軽度の CYP3A 阻害剤（例：シクロスポリン、フルボキサミン）によって、ザヌブルチニブの AUC が 1.5 倍未満程度増加する可能性が示唆された。軽度の阻害剤との併用時の用量調節は不要である。患者について毒性を注意深く観察し、必要に応じて用量調節ガイダンスに従うこと。

グレープフルーツ及びセビルオレンジには中程度の CYP3A 阻害作用があるため、BRUKINSA の投与期間中は、慎重に摂取すること（4.2 項を参照）。

血漿中ザヌブルチニブ濃度を低下させる可能性がある薬剤

強い CYP3A 誘導剤又は中程度の CYP3A 誘導剤とザヌブルチニブを併用した場合、血漿中ザヌブルチニブ濃度が低下することがある。

CYP3A 誘導剤

健康被験者においてリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）の反復併用投与により、ザヌブルチニブの C_{max} に 92%の低下、AUC に 93%の減少が認められた。健康被験者におけるリファブチン（中程

度の CYP3A 誘導剤）の反復併用投与により、ザヌブルチニブの C_{max} は 48%低下、AUC は 44%減少した。軽度の CYP3A 誘導剤は、BRUKINSA の投与期間中、慎重に使用すること。

胃酸分泌抑制剤

胃酸分泌抑制剤（プロトンポンプ阻害剤、H2 受容体拮抗剤）との併用において、ザヌブルチニブの薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。

ザヌブルチニブによって血漿中濃度が変化する可能性がある薬剤

ザヌブルチニブは、CYP3A 及び CYP2C19 の軽度の誘導剤である。ザヌブルチニブと併用した場合、CYP3A 及び CYP2C19 の基質医薬品の血漿中濃度は低下することがある。

CYP3A 基質

ザヌブルチニブとの反復併用投与により、ミダゾラム（CYP3A 基質）の C_{max} は 30%低下、AUC は 47%減少した。CYP3A を代謝酵素とする治療域の狭い医薬品（例：alfentanil、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス）については、ザヌブルチニブによって血漿中曝露が低下する可能性があるため、慎重に使用すること。

CYP2C19 基質

ザヌブルチニブとの反復併用投与により、オメプラゾール（CYP2C19 基質）の C_{max} は 20%低下、AUC は 36%減少した。CYP2C19 を代謝酵素とする治療域の狭い医薬品（例：S-mephenytoin）については、ザヌブルチニブによって血漿中曝露が低下する可能性があるため、慎重に使用すること。

その他の CYP 基質

ザヌブルチニブとの併用において、S-ワルファリン（CYP2C9 基質）の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。

トランスポーター基質／阻害剤との併用

ザヌブルチニブとの反復併用投与により、ジゴキシン（P-gp 基質）の C_{max} は 34%上昇、AUC は 11%増加した。ザヌブルチニブとの併用において、ロスバスタチン（BCRP 基質）の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。

治療域の狭い経口 P-gp 基質医薬品（例：ジゴキシン）については、ザヌブルチニブによって濃度が上昇する可能性があるため、慎重に使用すること。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／女性における避妊

動物を用いた試験の所見に基づき、BRUKINSA の妊婦への投与は、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある（5.3 項を参照）。女性患者は、BRUKINSA の投与期間中及び投与終了後 1 カ月までは妊娠を避けること。よって、妊娠可能な女性患者は、BRUKINSA の投与期間中及び投与中止後 1 カ月まで、極めて有効な避妊法を使用しなければならない。ザヌブルチニブによってホルモン避妊薬の有効性が低下するかどうかは現時点では不明であるため、ホルモン避妊薬を使用する女性患者はバリア法を追加すること。生殖能を有する女性患者については、治療開始前に妊娠検査を実施することが推奨される。

妊娠

妊娠中に BRUKINSA を使用しないこと。妊婦への BRUKINSA 投与に関するデータは得られていない。動物を用いた試験では、生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。

授乳

ザヌブルチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明であり、非臨床試験は実施されていない。授乳された乳児に対するリスクは除外できない。BRUKINSA の投与期間中、授乳は中止すること。

受胎能

雄雌ラットにおいて、受胎能に対する影響は認められなかったが、300 mg/kg/日の用量で精子の形態異常及び着床後胚損失率の上昇が認められた（5.3 項を参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

BRUKINSA による運転及び機械操作能力に対する影響はない又は無視できる程度である。
BRUKINSA の投与を受けた一部の患者において疲労、浮動性めまい及び無力症が報告されているため、患者の運転及び機械操作能力を評価する際は考慮すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

ザヌブルチニブの単剤療法

ザヌブルチニブの単剤療法における最も発現率の高い副作用（発現率 20%以上）は、上気道感染§（36%）、内出血§（32%）、出血／血腫§（30%）、好中球減少症§（30%）、筋骨格痛§（27%）、発疹§（25%）、肺炎§（24%）、下痢（21%）及び咳嗽§（21%）であった（表 3）。

ザヌブルチニブの単剤療法における最も発現率の高いグレード 3 以上の副作用（発現率 3%超）は、好中球減少症§（21%）、肺炎§（14%）、高血圧§（8%）、血小板減少症§（6%）、貧血（6%）及び出血／血腫§（4%）であった。

ザヌブルチニブの投与を受けた 1550 例のうち、4.8%の患者は副作用により投与を中止した。最も発現率の高い投与中止に至った副作用は、肺炎§（2.6%）であった。減量に至った副作用は、患者の 5.0%で認められた。

ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法

ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法における最も発現率の高い副作用（発現率 20%以上）は、血小板減少症§（37%）、好中球減少症§（31%）及び疲労§（27%）であった（表 4）。

ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法における最も発現率の高いグレード 3 以上の副作用（発現率 3%超）は、好中球減少症§（25%）、血小板減少症§（16%）、肺炎§（15%）及び貧血（5%）であった。

ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法を受けた 143 例のうち、4.9%の患者は副作用により投与を中止した。最も発現率の高い投与中止に至った副作用は、肺炎§（4.2%）であった。減量に至った副作用は、患者の 7.0%で認められた。

血小板数減少†（臨床検査値に基づく）が認められた患者の割合は、ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法を受けた患者では 65%（全グレード）及び 12%（グレード 3 又は 4）であったのに対

し、オビヌツズマブの投与を受けた患者では 43%（全グレード）及び 11%（グレード 3 又は 4）であった。全グレード及びグレード 3 又は 4 の血小板数減少は、ザヌブルチニブ単剤療法を受けた患者の 39%及び 7.8%で報告された。

副作用一覧表

ザヌブルチニブの単剤療法における安全性プロファイルは、臨床試験で BRUKINSA の投与を受けた慢性リンパ性白血病（938 例）、原発性マクログロブリン血症（249 例）、マントル細胞リンパ腫（140 例）、辺縁帯リンパ腫（93 例）、濾胞性リンパ腫（59 例）及びその他の B 細胞悪性腫瘍（71 例）を含む B 細胞悪性腫瘍患者 1550 例から得た併合データに基づくものであり、曝露期間の中央値は 34.41 カ月であった。

ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法における安全性プロファイルは、2 つの臨床試験で BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法を受けた FL 患者 143 例から得た ROSEWOOD 試験データに基づくものであり、曝露期間の中央値は 12.35 カ月であった。BRUKINSA の単剤療法又はオビヌツズマブとの併用療法を受けた B 細胞悪性腫瘍患者における副作用を器官別大分類及び発現率に基づいてそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。発現率は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、頻度不明（得られたデータから推定不能）と定義した。発現率の各分類において、重篤度の高い副作用から順に示した。

表 3：臨床試験で B 細胞悪性腫瘍患者に認められたザヌブルチニブの単剤療法の副作用（1550 例）

MedDRA SOC	MedDRA Terms	All Grades* (%)	Grade 3 or higher (%)
感染症および寄生虫症	上気道感染§	Very Common (36)	2
	肺炎§#	Very Common (24)	14
	肺炎	Very Common (15)	8
	下気道感染	Common (5)	<1
	尿路感染	Very Common (14)	2
	気管支炎	Common (4)	<1
	B 型肝炎再活性化	Uncommon (<1)	<1
血液およびリンパ系障害	好中球減少症§	Very Common (30)	21
	発熱性好中球減少症	Common (2)	2
	血小板減少症§	Very Common (18)	6
	貧血§	Very Common (16)	6
神経系障害	浮動性めまい§	Very Common (12)	<1
心臓障害	心房細動及び心房粗動	Common (5)	2
血管障害	内出血§	Very Common (32)	<1
	挫傷	Very Common (20)	0
	点状出血	Common (7)	<1
	紫斑	Common (5)	<1
	斑状出血	Common (3)	<1
	出血／血腫§#	Very Common (30)	4
	血尿	Very common (11)	<1

	鼻出血	Common (8)	<1
	胃腸出血	Uncommon (<1)	<1
	高血圧§	Very Common (17)	8
胃腸障害	下痢	Very Common (21)	2
	便秘	Very Common (14)	<1
皮膚および皮下組織障害	発疹§	Very Common (25)	<1
	そう痒症	Common (8)	<1
	全身性剥脱性皮膚炎	Unknown	Unknown
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛§	Very Common (27)	2
	関節痛	Very Common (15)	<1
	背部痛	Very common (12)	<1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労§	Very common (18)	1
	疲労	Very common (14)	1
	無力症	Common (4)	<1
	末梢性浮腫	Common (9)	<1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽§	Very common (21)	<1
代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群§#	Uncommon (<1)	<1
臨床検査†	好中球数減少†±	Very common (52)	22
	血小板減少†±	Very common (39)	8
	ヘモグロビン減少†±	Very common (26)	4

* Grades were evaluated based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03.

† Based on laboratory measurements.

± Percentages are based on number of patients with both baseline and at least one postbaseline assessment available.

§ Includes multiple adverse reaction terms

Includes events with fatal outcome.

表 4：臨床試験 BGB-3111-212 で濾胞性リンパ腫患者に認められたザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法の副作用（143 例）

MedDRA SOC	**MedDRA用語**	**全グレード* (%)**	**グレード≥3 (%)**
感染症および寄生虫症	上気道障害§	極めて高頻度 (14)	<1
	肺炎§#	極めて高頻度 (20)	15
	肺炎	極めて高頻度 (13)	11
	下気道障害	高頻度 (4)	<1
	尿路感染§	高頻度 (10)	2
	気管支炎	高頻度 (2)	0
血液およびリンパ系障害	血小板減少症§	極めて高頻度 (37)	16
	好中球減少症§	極めて高頻度 (31)	25
	貧血§	極めて高頻度 (12)	5
神経系障害	浮動性めまい§	高頻度 (4)	0
心臓障害	心房細動および心房粗動§	高頻度 (3)	1
血管障害	出血／血腫§	極めて高頻度 (16)	<1
	鼻出血	高頻度 (5)	0
	血尿	高頻度 (<1)	0

	内出血§	極めて高頻度 (15)	0
	挫傷	極めて高頻度 (8)	0
	点状出血	高頻度 (6)	0
	紫斑	高頻度 (2)	0
	斑状出血	高頻度 (1)	0
	高血圧§	高頻度 (4)	<1
胃腸障害	下痢	極めて高頻度 (19)	3
	便秘	極めて高頻度 (13)	0
皮膚および皮下組織障害	発疹§	極めて高頻度 (10)	0
	そう痒症	高頻度 (7)	0
	全身性剥脱性皮膚炎	頻度不明	頻度不明
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛§	極めて高頻度 (18)	2
	背部痛	極めて高頻度 (11)	<1
	関節痛	高頻度(4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労§	極めて高頻度 (27)	1
	疲労	極めて高頻度 (15)	0
	無力症	高頻度(12)	<1
	末梢性浮腫	高頻度 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽§	極めて高頻度 (13)	0
臨床検査†±	血小板減少†±	極めて高頻度 (65)	12
	好中球数減少†±	極めて高頻度 (48)	18
	ヘモグロビン減少†±	極めて高頻度 (31)	<1

* 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAEバージョン5.0）により有害事象を判定した。
† 臨床検査値に基づく。
§ 複数の副作用用語を含む。
# 転帰死亡の事象を含む。
± 割合は、ベースライン及びベースライン後1回以上評価を実施した患者数に基づく。

その他の特定の背景を有する集団

高齢者

BRUKINSA の単剤療法を受けた 1550 例のうち、61.3%の患者が 65 歳以上であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は、ザヌブルチニブの投与を受けた高齢患者でわずかに高かった（65 歳以上 69.6%、65 歳未満 62.7%）。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者において、安全性に臨床的に関連のある差は認められなかった。

BRUKINSA とオビヌツズマブの併用療法を受けた 143 例のうち、42.0%の患者が 65 歳以上であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は、ザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用療法を受けた高齢患者でわずかに高かった（65 歳以上 70.0%、65 歳未満 62.7%）。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者において、臨床的に関連のある安全性の差は認められなかった。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青年患者における BRUKINSA の安全性及び有効性は確立されていない。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後、副作用が疑われる事象を報告することは重要である。副作用の報告により、医薬品のベネフィット・リスクのバランスを継続的に観察することが可能となる。医療従事者は、付録Vに記載されている国内報告システムを通して、副作用の疑いがある事象を報告すること。

4.9　過量投与

BRUKINSAに対する特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合は、注意深く観察し、適切な支持療法を実施すること。

BeiGene

COMPANY CORE DATA SHEET

zanubrutinib

[redacted]

非公表のため 2 ページから 50 ページは削除

1.7　同種同効品一覧表

一般的名称	ザヌブルチニブ	イブルチニブ	ベンダムスチン塩酸塩水和物	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
販売名	ブルキンザカプセル 80mg	イムブルビカカプセル 140mg	トレアキシン点滴静注液 100mg/4mL	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	ベレキシブル錠 80mg	カルケンスカプセル 100mg
会社名	BeiGene Japan 合同会社	ヤンセンファーマ株式会社	シンバイオ製薬株式会社	全薬工業株式会社	小野薬品工業株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	○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 ○マントル細胞リンパ腫 ○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）	○低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病	○再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

				○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与		
添付文書改訂日	未定	2023 年 8 月改訂（第 6 版）	2023 年 12 月改訂（第 6 版）	2024 年 9 月改訂（第 11 版）	2024 年 7 月改訂（第 7 版）	2022 年 12 月改訂（第 3 版）

NN
＊＊2023年8月改訂（第6版）
＊2023年2月改訂（第5版、効能変更、用法変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）

劇薬
処方箋医薬品※

イブルチニブカプセル

イムブルビカ®カプセル140mg

IMBRUVICA® Capsules

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00387000
販売開始	2016年5月

1．警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.1参照］

＊＊2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者［10.1、16.7.1、16.7.7参照］

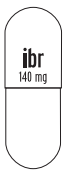
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	（1カプセル中） イブルチニブ140mg
添加剤	（内容物）結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）酸化チタン、ゼラチン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm　直径：7.6mm　重量：426mg
識別コード	ibr 140mg

＊4．効能又は効果

○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
○マントル細胞リンパ腫
○造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

5.1 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］

〈マントル細胞リンパ腫〉

＊5.2 強力な化学療法の適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊5.3 Ann Arbor分類Ⅰ期の未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10、17.1.11参照］

＊6．用法及び用量

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

・未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・再発又は難治性の場合

通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 Grade 3[注]以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

＊7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫	ボリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 ［10.2、16.7.2参照］
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。 ［10.2、16.7.7参照］

効能又は効果	併用薬	投与方法
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)	ボリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。[10.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。[10.2、16.7.7参照]

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

7.4 リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用投与すること。

7.5 リツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

＊**7.6** 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.9参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

7.7 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット:心血管系の奇形、ウサギ:胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

＊**〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉**

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3[注)]以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド ＊＊エンシトレルビルフマル酸 ゾコーバ [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 リトナビル含有製剤 コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル ボリコナゾール[7.2、16.7.2参照] ポサコナゾール[7.2、16.7.7参照] フルコナゾール エリスロマイシン[16.7.3参照] シプロフロキサシン ジルチアゼム[16.7.7参照] ベラパミル アミオダロン アプレピタント	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品 [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン [16.7.4、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 出血

脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

＊11.1.3 感染症

肺炎(14.5%)、敗血症(2.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化(0.1%)があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

＊11.1.5 骨髄抑制

貧血(12.3%)、好中球減少症(22.1%)、血小板減少症(17.1%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

＊11.1.6 不整脈

心房細動(5.4%)、心房粗動(0.7%)、心室性不整脈(0.3%)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.3参照]

＊11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。[8.5参照]

＊11.1.8 過敏症(0.9%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)（頻度不明）

11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

＊11.1.11 間質性肺疾患(1.6%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7参照]

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		皮膚感染、上気道感染	尿路感染、気管支炎、副鼻腔炎、インフルエンザ	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌	悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症、発熱性好中球減少症、白血球増加症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、脱水	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害[注)]			眼乾燥、霧視、視力低下、結膜炎、流涙増加	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血	呼吸困難	
胃腸障害	下痢(27.3%)、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷		そう痒症、点状出血、紅斑、爪破損、蕁麻疹、血管浮腫、脂肪織炎	急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、関節痛、筋痙縮		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、末梢性浮腫	無力症、硬膜下血腫	
臨床検査			血中クレアチニン増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

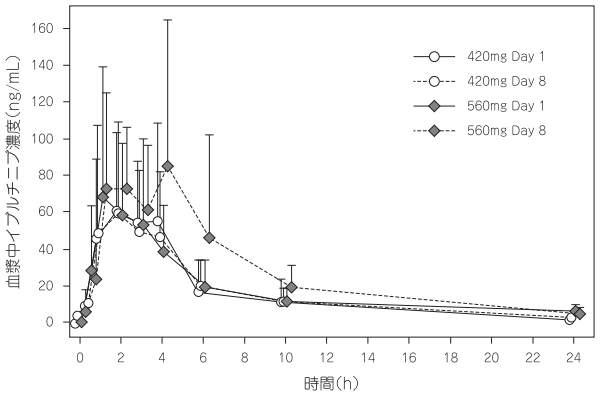
16.1.1 再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg[注1)]～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのC_{max}及びAUCは個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。[1)]

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

測定日	用量(mg)	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max} [a)](h)	AUC_{last}(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99 [b)] ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、5.33 [c)]
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60 [b)] ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、4.23 [c)]

算術平均値±標準偏差、a):中央値(範囲)、b):n=6、c):個別値(n=2)



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回(Day 1)又は反復(Day 8)経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

16.1.2 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量(mg)	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max} [a)](h)	AUC_{last}(ng・h/mL)	$t_{1/2}$ [a)](h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 1日目	420	7	386 ± 166	2.08 (1.78, 4.50)	1843 ± 1146	4.86 (4.42, 5.15) [b)]
	Week2 1日目	420	7	275 ± 171	4.08 (1.85, 5.28)	2102 ± 938	3.83, 10.2 [c)]
ボリコナゾール併用	Week1 1日目	280	4	399 ± 126	3.83 (1.78, 5.75)	4003 ± 1586	4.88 [c)]
	Week2 1日目	280	4	432 ± 374	3.87 (1.75, 5.43)	2970 ± 2201	N/A
フルコナゾール併用	Week1 1日目	420	8	628 ± 526	3.91 (1.97, 4.25)	5134 ± 4173	N/A
	Week2 1日目	420	8	678 ± 701	3.95 (1.82, 5.17)	6235 ± 5875	4.33, 4.56 [c)]

算術平均値±標準偏差、N/A:報告対象となるデータなし
a):中央値(範囲)、b):n=3、c):個別値

12歳以上の日本人及び外国人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量(mg)	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max} [a)](h)	AUC_{last}(ng・h/mL)	$t_{1/2}$ [a)](h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week2 1日目	420	23	235 ± 261	2.00 (0.880, 6.05)	1313 ± 1017 [b)]	4.10 (1.34, 10.1) [c)]
	Week2 1日目	140 [d)]	1	158	1.00	388	5.51
ボリコナゾール併用	Week2 1日目	280	12	436 ± 292	2.00 (0.930, 5.00)	2934 ± 1805	4.04 (2.47, 9.04) [e)]
	Week2 1日目	140	3	322 ± 258	2.22 (1.00, 4.00)	1610, 1010 [f)]	ND
ポサコナゾール併用	Week2 1日目	420 [g)]	2	98.4, 241	3.92, 1.75	1060 [h)]	ND
	Week2 1日目	280	13	289 ± 296	2.00 (1.88, 6.00)	1979 ± 1205 [i)]	4.70 (4.02, 5.70) [j)]
	Week2 1日目	140	10	140 ± 124	2.83 (1.87, 5.38)	915 ± 617	4.97 (4.95, 5.88) [k)]
フルコナゾール併用	Week2 1日目	420	6	629 ± 480	2.05 (1.12, 4.08)	3662 ± 2392	4.92 (4.46, 5.39) [k)]
	Week2 1日目	280	4	242 ± 93.9	2.99 (1.92, 5.08)	1638 ± 819	5.49 [h)]

算術平均値±標準偏差、ND:算出されず
a):中央値(範囲)、b):n=20、c):n=10、d):イブルチニブの減量を要する併用薬の併用はなかったが140mgに減量された、e):n=7、f):n=2、g):イブルチニブを減量されなかった、h):n=1、i):n=12、j):n=5、k):n=4
注1)CYP3A阻害作用を有するボリコナゾール又はポサコナゾール併用時並びに副作用発現時は減量することとされた。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時[注2)]及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%(90%CI:2.1～3.9%)及び7.6%(90%CI:6.4～9.0%)であった[3)]。健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した[4)]。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した[5)]。(外国人データ)

16.3 分布

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域(*in vitro*、50～1000ng/mL)で概ね一定であった[6)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L[3)]、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積(Vdz/F)は10837Lであった[5)]。(外国人データ)

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)[7)、8)]。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す[9)]。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった[1)]。

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった[10)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった[3)]。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス(CL/F)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった[3)]。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例にイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したときのAUC_{last}の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される[11)]。(外国人データ)[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.6.2 12歳以上の小児

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

12歳以上の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国内外の臨床成績における血漿中イブルチニブ濃度(162例、1,281測定時点)に基づき母集団薬物動態解析を実施した。イブルチニブ420mgを1日1

回経口投与したとき、薬物動態パラメータの推定値は、小児と成人で同程度であった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)400mg(4～9日目に投与)とイブルチニブ120mg及び40mg[注1)](それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した[12)]。(外国人データ)［2.3、10.1参照］

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した[13)]。(外国人データ)［7.2、10.2参照］

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した[13)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.4 リファンピシン

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4～13日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した[14)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mg[注1)]を併用投与(非絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した[3)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.6 オメプラゾール

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3～7日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった[15)]。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブルチニブ140mg[注1)]とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポサコナゾール及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11、8.3及び4.4倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。[16)]［2.3、7.2、10.1、10.2参照］

注1)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

注2)一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食。

17. 臨床成績

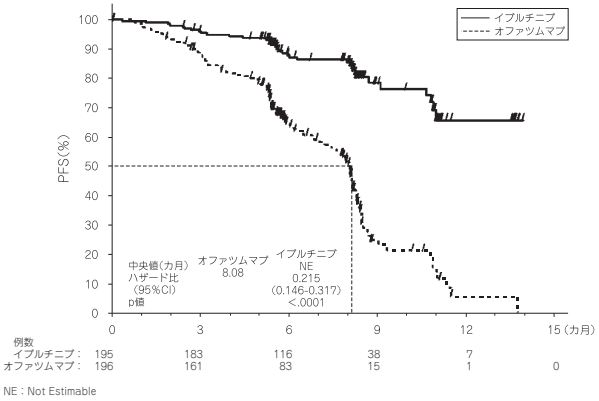
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

17.1.1 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブ(遺伝子組換え)を対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与(modified fasting投与)した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。[17)]

本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。



NE：Not Estimable

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101試験)

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者(8例)では、7例がカットオフ時点[注)]で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%(5/8例)であった(95%CI：24.5～91.5%)。[1)]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例(50.0%)、貧血4例(50.0%)、発疹3例(37.5%)、口内炎3例(37.5%)等であった。

注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点。

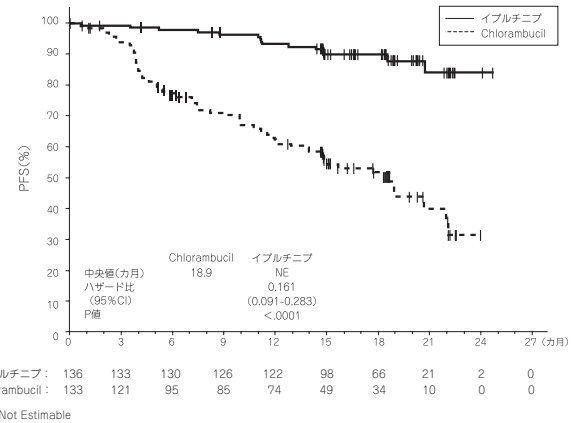
17.1.3 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注1)]を対象とし、chlorambucil[注2)]を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった[18)]。

本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。［5.1参照］

注1)フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。

注2)本邦では、承認されていない。



NE：Not Estimable

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.4 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：54179060LEU1001試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注)]を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95% CI：34.9～96.8%)。[19)]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球数減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。［5.1参照］

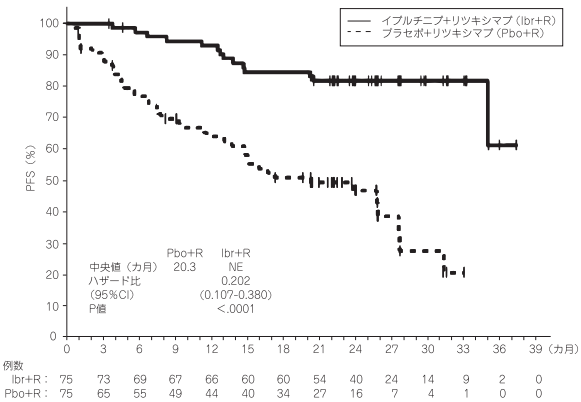
注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

17.1.5 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1127-CA試験、ランダム化パート)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象に、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]とプラセボ(Pbo＋R群)を対照としてリツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]と本剤420mg 1日1回を併用投与(Ibr＋R群)した。主要評価項目とされた第6回International Workshop of Waldenstrom's Macroglobulinemia(IWWM)基準(改訂版)[20)]に基づく独立評価委員会判定による中間解析時点の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、Ibr＋R群で未到達(95%CI：35.0～NE)、Pbo＋R群で20.3ヵ月(95%CI：13.7～27.6)であり、Ibr＋R群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.202(95%CI：0.107～0.380)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2017年10月17日データカットオフ)[21)]。

注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。



NE：Not Estimable

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された75例中64例(85.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷14例(18.7%)、下痢13例(17.3%)、心房細動12例(16.0%)、高血圧12例(16.0%)、筋痙縮11例(14.7%)、好中球減少症10例(13.3%)等であった。

17.1.6 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：54179060WAL2002試験)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とし、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]と本剤420mg 1日1回を併用投与した。主要評価項目とされた第6回IWWM基準(改訂版)に基づく独立評価委員会判定による奏効率(部分奏効以上の奏効が認められた被験者の割合)は87.5%(14/16例)であった(95%CI：61.7～98.4%)[22)]。

本剤が投与された16例中12例(75.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹6例(37.5%)、好中球数減少4例(25.0%)、そう痒症3例(18.8%)、紅斑3例(18.8%)、血小板数減少3例(18.8%)、高血圧3例(18.8%)等であった。

注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。

〈マントル細胞リンパ腫〉

17.1.7 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス[注)]を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI：10.4～NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI：4.2～7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI：0.32～0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)[23)]。

本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙縮14例(10.1%)等であった。

注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

17.1.8 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002試験)

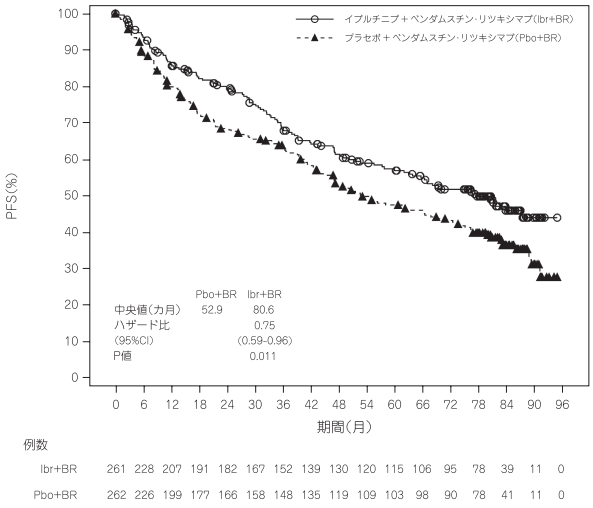
1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI：65.6～97.7%)[24)]。

本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。

＊17.1.9 国際共同臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765MCL3002試験)

Ann Arbor分類Ⅱ、Ⅲ又はⅣ期で、65歳以上の未治療のマントル細胞リンパ腫患者523例(日本人11例を含む)を対象とし、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法(BR[注)])で、本剤560mg(Ibr＋BR群)又はプラセボ(Pbo＋BR群)を1日1回で経口投与した。主要評価項目であるRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)に基づく治験担当医師判定による最終解析時点の無増悪生存期間の中央値は、Ibr＋BR群で80.6ヵ月(95%CI：61.9～NE)、Pbo＋BR群で52.9ヵ月(95%CI：43.7～71.0)であり、Ibr＋BR群で統計学的に有意な延長が認められた[ハザード比0.75(95%CI：0.59～0.96)、p=0.011(層別log-rank検定)][25)]。

注)ベンダムスチン塩酸塩90mg/m^{2}を第1～6サイクルの第1及び2日目、リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～6サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。また、第6サイクル終了後に完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した被験者には、維持療法としてリツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第8～30サイクルの第1日目(2サイクルごと)に最大12回静脈内投与することとされた。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された259例(日本人6例を含む)中237例(91.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹96例(37.1%)、下痢74例(28.6%)、肺炎66例(25.5%)、血小板減少症64例(24.7%)、悪心58例(22.4%)等であった。[7.6参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

17.1.10 海外臨床試験成績(第Ⅰb/Ⅱ相試験：PCYC-1129-CA試験)

18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)[26)]の改訂事項を2点反映したNIH Consensus Development Project Criteria(2005)[27)]に基づく主要解析時点の全奏効率は66.7%(28/42例)であった(95%CI：50.5～80.4%)[28)]。

本剤が投与された42例中35例(83.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労19例(45.2%)、下痢11例(26.2%)、挫傷11例(26.2%)、口内炎7例(16.7%)、筋痙縮7例(16.7%)、上気道感染6例(14.3%)等であった。[5.4参照]

17.1.11 国内臨床試験成績(第Ⅲ相試験：54179060GVH3001試験)

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく主要解析時点の全奏効率は73.7%(14/19例)であった(95%CI：48.8～90.9%)[2)]。

本剤が投与された19例中15例(78.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、肺炎4例(21.1%)、口内炎3例(15.8%)、挫傷3例(15.8%)、上気道感染2例(10.5%)、高血圧2例(10.5%)、間質性肺疾患2例(10.5%)、発疹2例(10.5%)等であった。[5.4参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株(Mino、Jeko-1等)の増殖を抑制した[29)、30)]。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株(Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した[30)、31)]。

*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した[29)]。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた[32)]。

18.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

*In vivo*試験において、イブルチニブはT及びB細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル(LP/Jの骨髄細胞をC57BL/6に移植、又はC57BL/6の骨髄細胞をB10.BRに移植)での慢性移植片対宿主病症状(強皮症、又は肺及び肝の線維化)を改善し、無増悪生存期間を延長した[33)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ(Ibrutinib)

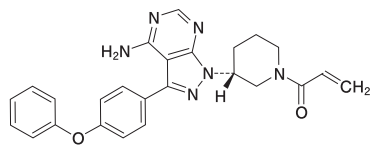
化学名：1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量：440.50

性　状：白色の固体

化学構造式：



融　点：149～158℃

分配係数：3.97(Log P，1-オクタノール/pH7緩衝液)

溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

21. 承認条件

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

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23．主要文献

1）社内資料：イブルチニブの国内第I相試験（PCI-32765-JPN-101）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
2）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅲ相試験（54179060GVH3001）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討（PCI-32765CLL1011）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9）
4）社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討（PCI-32765CLL1001）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7）
5）社内資料：イブルチニブの海外第Ib/II相試験（PCYC-1102-CA）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3）
6）社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討（12-083-Hu-X-PB）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3）
7）社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討（12-013-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
8）社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討（12-014-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
9）社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討（13-047-Hu-X-ENZ）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3）
10）社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討（PCI-32765CLL1004）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6）
11）社内資料：肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討（PCI-32765CLL1006）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10）
12）社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1002）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5）
13）社内資料：イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765LYM1003）
14）社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1010）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8）
15）社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1005）
16）社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
17）Byrd JC, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 213-223
18）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA）
19）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験（54179060LEU1001）
20）Owen RG, et al.：Br J Haematol. 2013; 160(2):171-176
21）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1127-CA）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）
22）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（54179060WAL2002）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2）
23）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCI-32765-MCL3001）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3）
24）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（PCI-32765-MCL2002）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1）
＊25）社内資料：イブルチニブの国際共同第Ⅲ相試験（PCI-32765MCL3002）
26）Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 984-999
27）Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 252-266
28）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（PCYC-1129-CA）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
29）Ponader S, et al.: Blood. 2012; 119: 1182-1189
30）社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
31）de Rooij MFM, et al.: Blood. 2012; 119: 2590-2594
32）社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
33）Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al.: J Clin Invest. 2014; 124(11): 4867-4876

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発
Pharmacyclics LLC

**2023年12月改訂(第６版)
*2023年８月改訂(第５版)

貯　　法：遮光、2～8℃保存
有効期間：30箇月

日本標準商品分類番号
８７４２１９

承認番号	30200AMX00927000
販売開始	2021年１月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩水和物注射剤

劇薬、処方箋医薬品注)

トレアキシン®点滴静注液100mg/4mL
TREAKISYM® Injection Solution

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
成分・含量 (1バイアル中4mL)	ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6mg (ベンダムスチン塩酸塩として100mgに相当)
添加物	アルファチオグリセリン 20mg プロピレングリコール 0.4mL マクロゴール400 3.5mL 水酸化ナトリウム(pH調節剤)

3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
剤形	注射剤
色・形状	無色～黄色の澄明の液

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

pH	3.0-3.6
浸透圧比	約2.7(生理食塩液に対する比)

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

pH	3.4-4.0
浸透圧比	約1.3(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

○低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
○慢性リンパ性白血病
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5. 効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-17.1.4、17.1.9、17.1.10 参照]

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

5.2「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6-17.1.8、17.1.10 参照]

6. 用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

○抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

○未治療の場合
リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈慢性リンパ性白血病〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m^2(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[11.1.1 参照]

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm³以上 及び 血小板数 75,000/mm³以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満 又は 血小板数 25,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満、 好中球数 1,000/mm³未満 が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm³未満 又は 血小板数 50,000/mm³未満

7.2 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。[17.1.2-17.1.5、17.1.10 参照]

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。
また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(69.8%)、血小板減少(38.3%)、好中球減少(37.2%)、リンパ球減少(34.2%)、CD4リンパ球減少(26.3%)、ヘモグロビン減少(24.5%)、顆粒球減少(22.7%)、赤血球減少(9.5%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(1.9%)、敗血症(0.6%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
心・血管障害	静脈炎	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓	ＡＬＴ上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常

	10%以上	10%未満	頻度不明
皮膚[注1]	発疹(23.0%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
その他	発熱、疲労、倦怠感	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14.2.2 調製後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6 参照]

16. 薬物動態

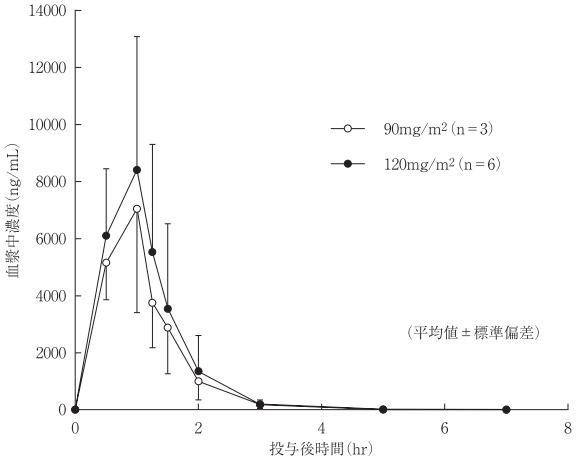
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(1時間投与)

日本人患者に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



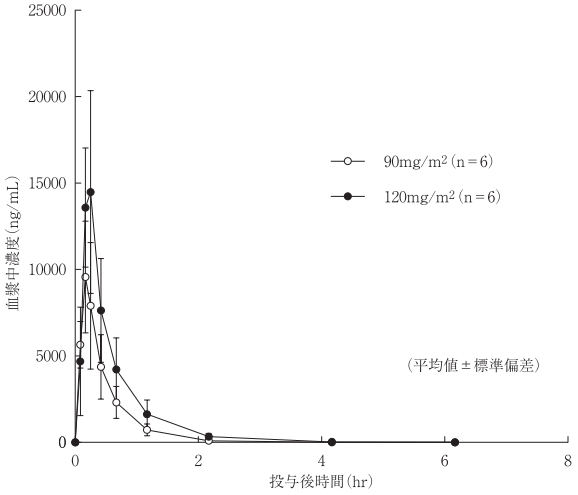
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.1.2 単回投与(リツキシマブ併用時、10分投与)

日本人患者に、リツキシマブ併用時に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL_{tot} (mL/hr)
90	6	0.43 ±0.11	0.18 ±0.03	9809 ±3413	4707 ±1732	21786 ±10246	34530 ±11729
120	6	0.50 ±0.07	0.18 ±0.06	16256 ±4434	8242 ±2794	17055 ±5715	24273 ±9509

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.1.3 10分投与と1時間投与の比較

外国人がん患者に、クロスオーバー法で本剤120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときと、120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。本剤の1時間投与時に対する10分投与時のAUC_{0-t}及びAUC_{inf}は、事前に規定された同等性の判断基準(幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80～1.25)の範囲内であった。

投与時間	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
10分	38	0.65 ±0.24	0.20 ±0.06	19158 ±6414	10339 ±5096	340.54 ±177.26	382.97 ±209.67
1時間	38	0.60 ±0.18	0.97 ±0.17	8868 ±4202	10515 ±5873	322.75 ±192.11	406.88 ±304.25

(平均値±標準偏差)

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった[4]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[5]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[6)、7)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[8]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

臨床成績は以下のとおりであった[9]。

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等であった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマントル細胞リンパ腫70.0%(7/10例)であった[10]。

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等であった。[5.1、7.3 参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[11]。

また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3 参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS(医師判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.607(0.43-0.86) p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	N=182[注5] 30.6(23.6-33.3)	N=171[注5] 23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.735(0.5-1.08) p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)(95%信頼区間)	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
ハザード比(95%信頼区間) P値[注4]	0.846(0.61-1.17) p=0.3101	

NA：該当なし

注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注4：優越性検定でのP値

注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[12]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3 参照]

注6：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。なお、本剤は1時間かけて投与された。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、

［層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[13]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例（92.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応（55.5%）、悪心（52.4%）、疲労（31.8%）、好中球減少症（25.8%）等であった。［7.3 参照］

注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。

注15：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である奏効率は76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であった[14]。

また、安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（89.5%）、好中球数減少（81.6%）、白血球数減少（81.6%）、CD4リンパ球減少（65.8%）、血小板数減少（60.5%）等であった。［5.2 参照］

注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。

注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m²をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m²をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20]（BR+Pola；40例）と本剤とリツキシマブの併用[注20]（BR；40例）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[15)、16)]。

また、安全性評価対象例（BR+Pola群）39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。［5.2 参照］

注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。

- 本剤（90mg/m²）：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
- リツキシマブ（375mg/m²）：各サイクルDay 1
- ポラツズマブ ベドチン（1.8mg/kg）：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）[17)]。また、安全性評価対象例35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。［5.2 参照］

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m²を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル[注21]（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

奏効率はクロラムブシル群の39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった[18)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例（85.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少（27.3%）、血小板数減少（24.2%）、発熱（23.6%）、悪心（19.3%）、貧血（18.6%）、白血球数減少（17.4%）、嘔吐（14.9%）等であった。［5.1 参照］

海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果	67.6%	39.2%
奏効率[注22] オッズ比 （95%信頼区間） P値[注25]	0.3005 （0.1799-0.5020） p<0.0001	
PFS 中央値（月） （95%信頼区間）	21.7カ月 （18.7-25.9）	9.3カ月 （8.6-11.7）
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認

注22：NCI-WGの基準（CR+PR）

注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与

注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与

注25：優越性検定でのP値

注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

17.1.10 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者（グループ1）並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者（グループ2）を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注27、28]投与した。なお、本剤は、10分かけて投与された。有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）及び66.7%（4/6例、95%信頼区間：22.3～95.7%）であった[2)]。

また、グループ1の安全性評価対象例30例中30例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（86.7%）、好中球数減少（83.3%）、白血球数減少（83.3%）、CD4リンパ球減少（73.3%）、悪心（73.3%）、血小板数減少（46.7%）、便秘（46.7%）、倦怠感（43.3%）等であった。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（100%）、白血球数減少（100%）、悪心（83.3%）、好中球数減少（83.3%）、血小板数減少（83.3%）、倦怠感（66.7%）、食欲減退（66.7%）、貧血（50.0%）、CD4リンパ球減少（50.0%）等であった。［5.1、5.2、7.3 参照］

注27：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay 0（第2サイクル以降はDay 1）に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

注28：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m²をDay 2及びDay 3に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[19)]、p53依存性[20)、21)]及び非依存性[22)、23)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[20)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[24)-26)]

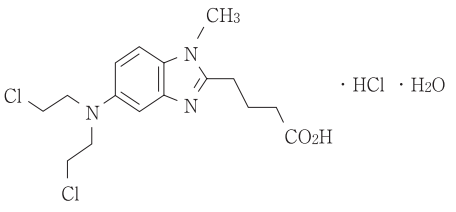
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株（DOHH-2）、マントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）、慢性リンパ性白血病由来細胞株（HG-3）、前リンパ球性白血病由来細胞株（JVM-3）及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株（Toledo）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

※※19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩水和物
（Bendamustine Hydrochloride Hydrate）（JAN）

化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride monohydrate

構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：412.74

性　状：白色の結晶性の粉末である。

溶解性：エタノール及び水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1包装あたり1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：薬物動態［国内第Ⅰ相臨床試験（2006001試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1）
2）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.1）
3）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（EGL-BDM-C-1301試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.2）
4）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（KLG/06試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5）
5）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（DM-2008-006試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5）
6）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
7）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
8）社内資料：薬物動態［海外臨床試験（98B03試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8）
9）Ohmachi K. et al.：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
10）Ogura M. et al.：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
11）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NHL 1-2003試験）
（承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1）
12）Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
13）Sehn LH. et al.：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2）
15）社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
16）Sehn LH. et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 155-65
17）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO40762試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
18）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1）
19）Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
20）Leoni L.M. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
21）Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
22）Roue G. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
23）Alonso R. et al.：Blood 2009; 114: 1563
24）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7）
25）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）
26）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門4-1-28

**2024年９月改訂（第11版、効能変更、用法及び用量変更）
*2023年12月改訂（第10版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

リツキサン®点滴静注100mg
リツキサン®点滴静注500mg
RITUXAN® Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照］
・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。［8.3、9.1.3、11.1.3 参照］

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。［11.1.5 参照］

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

5.4 既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

**5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した以下の患者に限ること。[17.1.5、17.1.6 参照]

・頻回再発型あるいはステロイド依存性を示し、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者

・ステロイド抵抗性を示し、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が得られない患者

**5.6 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.7 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.8 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.10 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.11 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.12 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)[注]の患者に使用すること。

注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023」(日本神経学会)を参考にすること。

5.13 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

*5.14「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

*6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m^{2}を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

**7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・難治性のネフローゼ症候群 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

**7.10 ステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.6 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.11 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.12 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

*7.13 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

*7.14 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等[1, 2])を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.9、17.1.7 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[3)]。

**9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**(頻度不明)

AST上昇(8.6%)、ALT上昇(8.8%)、Al-P上昇(3.6%)、総ビリルビン上昇(3.4%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

****11.1.6 血球減少**

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(41.1%)、好中球減少(39.2%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.2%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

****11.1.7 感染症**(43.0%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

****11.1.10 心障害**(10.1%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

***11.1.11 腎障害**(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(0.8%)、BUN上昇(2.3%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

****11.1.13 血圧下降**(6.1%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

		5%以上	5%未満	頻度不明
****	呼吸器	咽喉頭炎(26.4%)、鼻炎(16.6%)、口腔咽頭不快感(12.4%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
****	循環器	血圧上昇(12.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
****	消化器	悪心・嘔吐(16.4%)、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
****	過敏症	発熱(31.7%)、そう痒(14.5%)、発疹(14.0%)、悪寒(13.6%)、ほてり	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
****	全身状態	疼痛(26.6%)、倦怠感(16.4%)、虚脱感(15.7%)、頭痛(14.3%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
*	精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
****	血液・凝固	貧血(18.4%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
	腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
	肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
****	その他	CRP上昇(15.0%)、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑

制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[4-7]。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[8](外国人データ)。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[9]。

(4) 難治性のネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された60例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は11例に検出された[10、11]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[13]。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15]。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[17]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD(n=8)

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD(n=15)

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD(n=12)

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

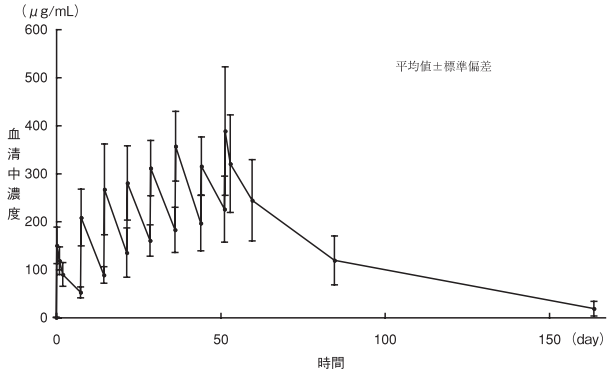


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

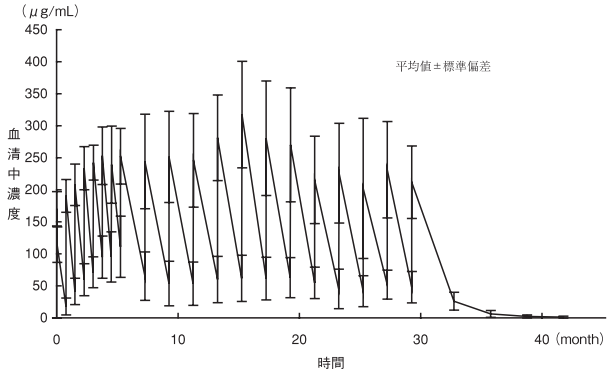


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

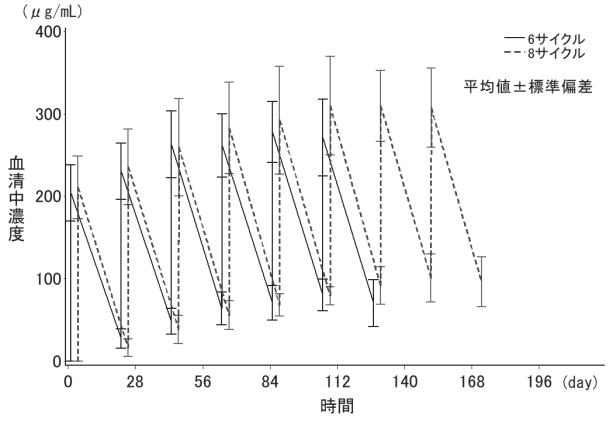


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-5

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²×1回 500mg/m²×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD（n=5）

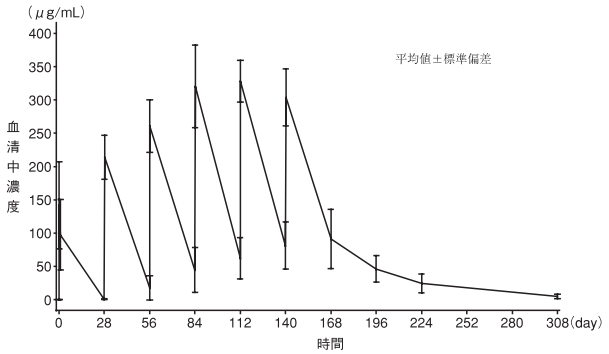


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-6

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²（500mg/回）×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

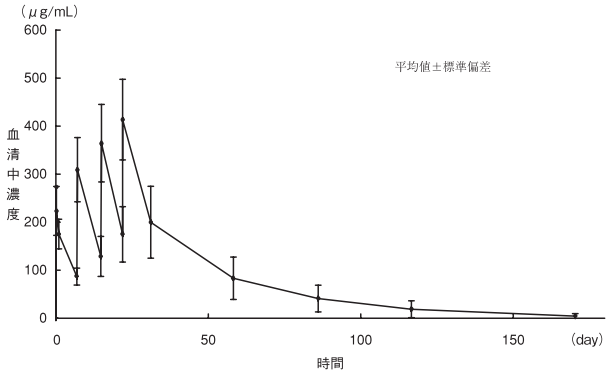


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

**16.1.4 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-7

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²（500mg/回）×4週	300 ±58.3	78.8 ±58.5	114 ±84.3	171000 ±85100

Mean±SD（n=6）

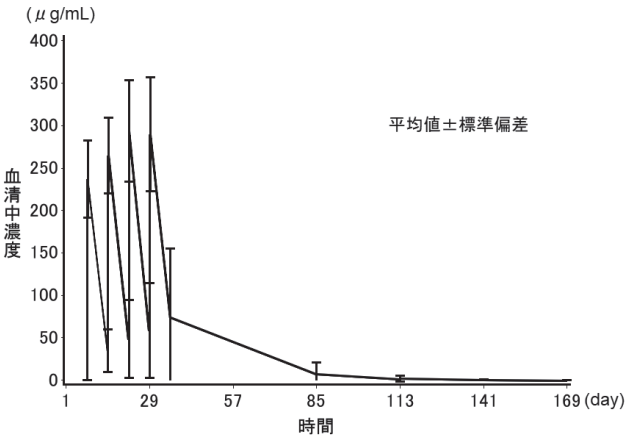


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=6）

〈全身性強皮症〉

16.1.5 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-8

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注1）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

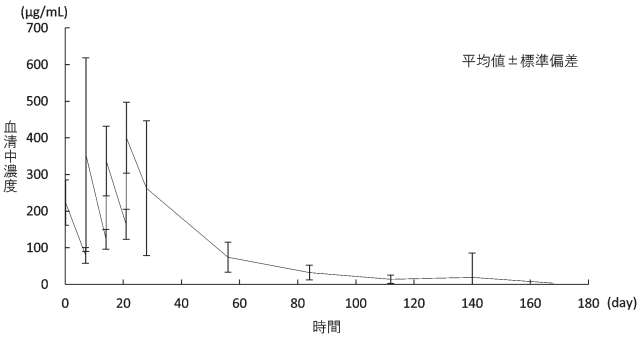


図16-7　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.6 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-9

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注2）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

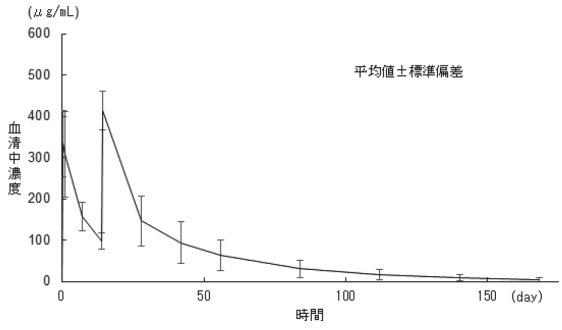


図16-8　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.7 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表16-10

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

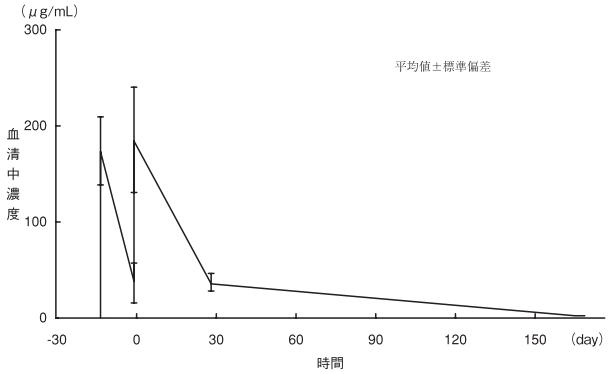


図16-9　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=16)

＊16.1.8 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[25]。

表16-11

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9[注3)]	115 ±61.8[注3)]	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3)n=12　　Mean±SD(2回：n=14、1回：n=6)

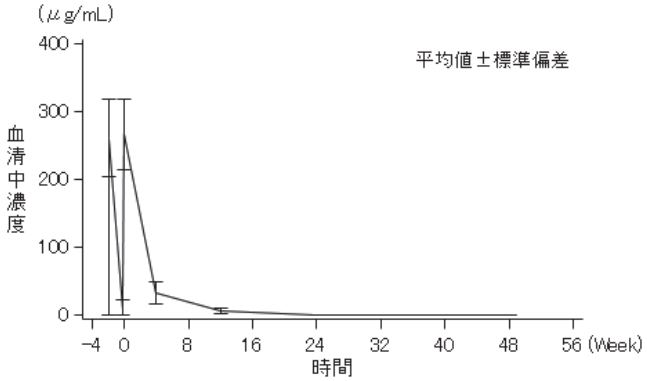


図16-10　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=14)

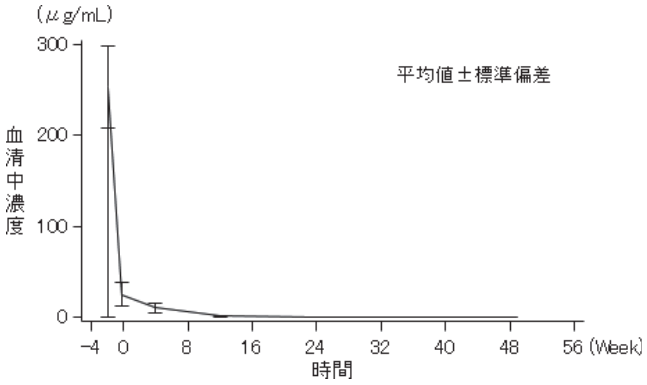


図16-11　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²[注4)]を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例($T_{1/2}$：21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[26](外国人データ)。

注4)承認用量は375mg/m²である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[4、5]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS(progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、そう痒(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、血液障害は以下のとおりであった[5]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値(/μL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)] (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5、6]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった[5]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現 頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL 未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL 未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[5]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった[5]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[5]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった[5]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[5]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[27]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[27]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

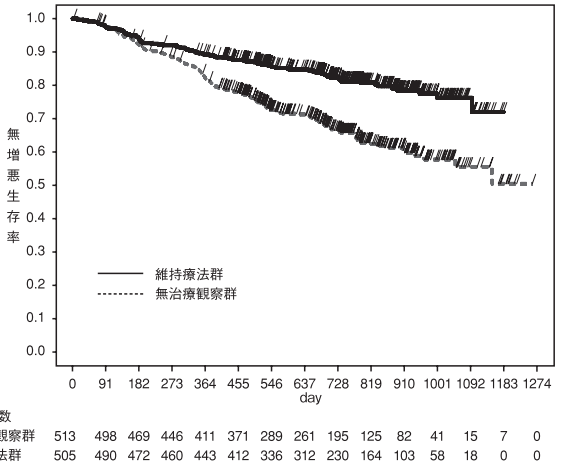


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった[27]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった[27]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[28]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)[28]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった[28]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった[28]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[5]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった[29]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった[30]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[29、31]。

表17-7 治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable:評価不能)

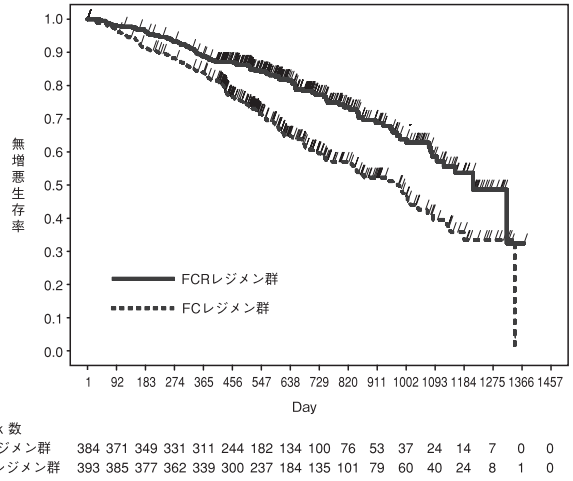


図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった[31]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[29、32]。

表17-8 治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

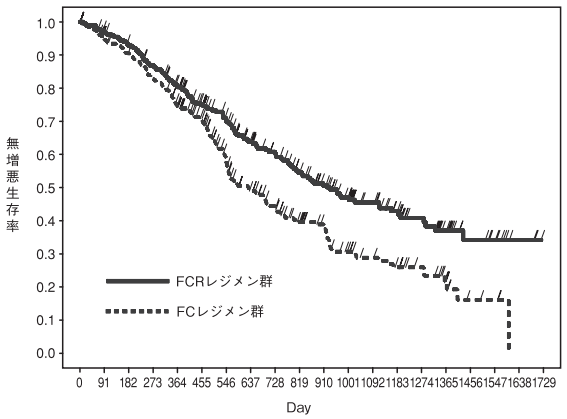


図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった[32]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4]とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[33]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群)
完全寛解率[注5] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6] (-3%、24%)

注5)治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

注6)下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3%>-20%)、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与[注7]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった[34、35]。

注7)本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注8] (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

full analysis set解析

注8)登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

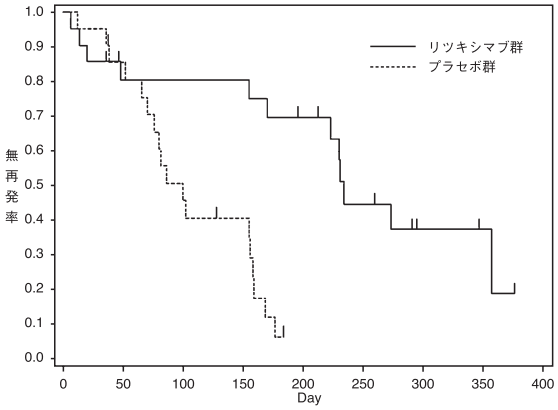


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[36]。

**17.1.6 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、ステロイドパルス療法併用下[注9]で、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験[注10]での有効性は以下のとおりであった[37]。

表17-11

例数	Day 169時[注11]に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合（95%信頼区間）
6	83.3%（43.6%、97.0%）

full analysis set解析
Wilsonのスコア法に基づく信頼区間

注9）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8～Day 29までを本剤の投与期間と設定した。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。

注10）試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、本剤が投与された6例全例でシクロスポリンが併用された。

注11）ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした。

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難（33.3%）、口腔咽頭不快感（33.3%）であった。また、infusion reactionは83.3%に認められた[38]。

〈全身性強皮症〉

17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注12]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注13)、注14)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[39]。

注12）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注13）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注14）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0～268ヵ月）。

表17-12　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注15)]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注15)][95%信頼区間] p値[注15)、注16)]	-8.4[-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析
mRSS（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）
平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

注15）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）及び間質性肺炎合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM（Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析）

注16）有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（39.3%）、CRP上昇（10.7%）、好中球数減少（10.7%）、白血球数減少（10.7%）であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（42.3%）であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（40.0%）であった。また、infusion reactionは1例に認められた[40、41]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.8 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注17)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注18)]に、プレドニゾロン併用下[注19)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注20)]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[42]。

注17）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注18）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）スコア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注19）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注20）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注21)]又は新たな紅斑[注22)]を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

注21）水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

注22）紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-13

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率[注23)]（95%信頼区間）	75.0%（50.9%、91.3%）

full analysis set解析
Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

注23）投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[43]。

17.1.9 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

プレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注24)]を対象として、経口ステロイド併用下[注25)]で、「本剤[注26)]＋ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注26)]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注27)]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[44]。

注24）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注25）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注26）本剤（1回1,000mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間間隔で2回投与（2クール）した。

注27）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-14

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率[注28)]	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注29)] (95%信頼区間) p値[注30)]	30.80%(14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析[注31)]

注28)例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注29)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

注30)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

注31)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[45)]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.10 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注32)]で、本剤1回量375mg/m^2(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[46、47)]。

注32)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-15

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析

NE(not estimable：評価不能)

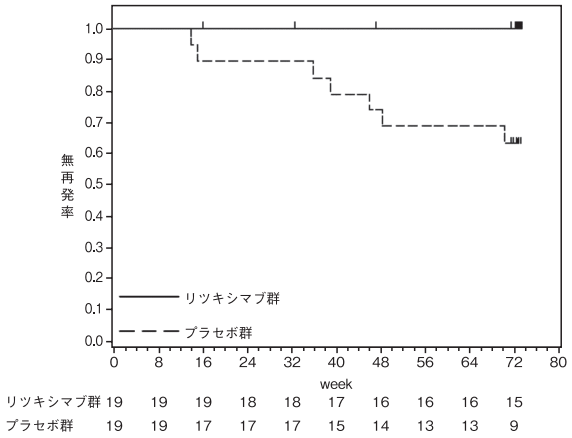


図17-5　無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[47)]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.11 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注33)]で、本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[48)]。

注33)移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-16

例数	移植4週後の抗A抗B 抗体関連型拒絶反応 無発現率[注34)] (95%信頼区間)	移植48週後の 腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の 生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)

per protocol set解析

注34)抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%)であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[49、50)]。

＊17.1.12 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法[注35)]で、本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[51)]。

注35)移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-17

例数	移植24週後時点の 腎生着率[注36)] (95%信用区間)	移植48週後の 抗体関連型拒絶 反応無発現率[注37)] (95%信頼区間)	移植48週後の 腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の 生存率 (95%信頼区間)
24	90.8%[注38)] (81.3%、95.6%)	81.8%[注39)] (59.7%、94.8%)	91.7%[注40)] (73.0%、99.0%)	100% (85.8%、100%)

full analysis set解析

注36)既報[52)]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta(38,5)を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績(24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成)で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注37)Banff分類2017により診断した[53)]。

注38)既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注39)腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注40)腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染(25.0%)、下痢(16.7%)、嘔吐(12.5%)、貧血(12.5%)であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少(16.7%)、サイトメガロウイルス検査陽性(12.5%)、好中球数減少(8.3%)であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[54)]。

＊17.1.13 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m^2[注41)]、500mg/回を1回[注41)]、又は本剤500mg/回と150mg/回[注41)]を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例(77.8%)で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[55)]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症(44.4%)、白血球数減少(22.2%)、尿路感染症(22.2%)であった[55)]。

注41)承認用量は375mg/m^{2}である。

17.1.14 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m^2[注42)]、500mg/回[注42)]、300mg/回[注42)]又は100mg/回[注42)]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m^{2}を1回又は100mg/m^2[注42)]を2回投与し、観察期間[注43)]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[56)]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性(29.7%)、発熱(16.2%)、細菌感染症(16.2%)、ほてり(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)(8.1%)、血小板減少(8.1%)、ウイルス感染症(8.1%)であった[56)]。

注42)承認用量は375mg/m^{2}である。

注43)観察期間の中央値477.5日(範囲：283～617日)

＊17.1.15 国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg(375mg/m^2[注44]、100mg/m^2[注44]、50mg/m^2[注44]、500mg/回[注44]、300mg/回[注44])を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった[57]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少(好中球数減少)であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[57]。

注44)承認用量は375mg/m^{2}である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

＊17.1.16 国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m^{2}を1回又は2回投与を含む治療[注45]を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[58]。

注45)ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-18

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率[注46] (95%信頼区間)
25	76.0% (54.9%、90.6%)

full analysis set解析

注46)本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値(最悪値)以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感(25.0%)、上咽頭炎(10.7%)であり、臨床検査値異常は、血圧低下(3.6%)、血中アルカリホスファターゼ増加(3.6%)、白血球数減少(3.6%)、好中球数減少(3.6%)であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[59]。

＊17.1.17 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m^2[注47]、600mg/回[注47]、660mg/回[注47]を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例(20%)、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例(60%)、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例(20%)であった[55]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症(40.0%)であった[55]。

注47)承認用量は375mg/m^{2}である。

＊17.1.18 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m^{2}から323mg/m^2[注48]を1回又は132mg/m^2[注48]を2回、小児5例に本剤50mg/m^{2}又は200mg/m^2[注48]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存(期間12日から7343日)を認めた[60]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m^2[注48]を1回、368mg/m^{2}又は383mg/m^2[注48]を2回投与し、小児1例に375mg/m^2[注48]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着(期間121日から4599日)、3例で生存(期間121日から4599日)を認めた[61]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m^{2}から377mg/m^2[注48]を1回又は2回、小児1例に375mg/m^2[注48]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着(期間27日から1727日)、4例で生存(期間27日から1727日)を認めた[62]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m^{2}又は200mg/回[注48]を1回投与し、1例で生着(期間45日から1284日)、4例で生存(期間1114日から2966日)を認めた[63]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[60-63]。

注48)承認用量は375mg/m^{2}である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害する[8]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity、CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった[64]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[64]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた[65]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[66]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[64]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[67]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ(遺伝子組換え)
Rituximab(Genetical Recombination)(JAN)

分子量：144,510 Da(daltons)

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL×1バイアル

＊＊23. 主要文献

1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
3) Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7(1)：e637
4) Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
6) Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
7) Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
8) 米国添付文書 2001
9)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
10)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
11)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性を示す場合)国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.2.3.3)
12)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)

13）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
14）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
15）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）
16）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.5.3.3.2）
17）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
18）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
19）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
20）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
21）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.2.3.1）
22）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
23）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
24）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
25）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.2.2.1）
26）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ. 吸収、分布、代謝、排泄）
27）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
28）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
29）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
30）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
31）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
32）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
33）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
34）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
35）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
36）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
37）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.3.3.2）
38）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.4）
39）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
40）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
41）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
42）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
43）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
44）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
45）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
46）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2）
47）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
48）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
49）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
50）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
51）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
52）Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
53）Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
54）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
55）江川ら.：移植. 2023；58：43-57
56）江川ら.：移植. 2015；50：62-77
57）Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
58）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
59）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
60）Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
61）縄田ら.：移植. 2021；56：43-52
62）芳川ら.：移植. 2021；56：53-68
63）伊藤ら.：移植. 2021；56：35-42
64）Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
65）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
66）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
67）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

**2024年7月改訂（第7版）
*2024年1月改訂

貯　　法：室温保存
*有効期間：5年

抗悪性腫瘍剤
ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
チラブルチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

ベレキシブル®錠80mg

VELEXBRU® Tablets

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	30200AMX00437000
販売開始	2020年5月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

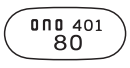
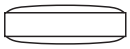
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 チラブルチニブとして80mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
長径（mm）	約12.3		
短径（mm）	約5.3		
厚さ（mm）	約3.9		
質量（mg）	約250		
色調	黄色		
識別コード	ono 401		

4. 効能又は効果

○再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫〉
「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.1参照］
7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480mg
1段階減量	320mg
2段階減量	160mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*		処置
Grade4の好中球減少症		Grade3以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
出血を伴うGrade3の血小板減少症 Grade4の血小板減少症 Grade3以上の血液毒性（血小板減少症及び好中球減少症を除く） Grade3以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）		Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
間質性肺疾患	Grade2又は3	Grade1以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	Grade4	中止する。
** 皮膚障害	Grade2	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。
	Grade3以上	抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後1段階減量して投与を再開することができる。
	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）	中止する。

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8. 1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8. 2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照］

8. 3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。［9.1.2、11.1.4 参照］

8. 4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。［11.1.6 参照］

8. 5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。［11.1.7 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

9. 1. 2 骨髄機能低下のある患者

血球減少を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

9. 1. 3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.2、11.1.2 参照］

9. 3 肝機能障害患者

本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

＊**9. 4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日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。［9.5 参照］

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量で分娩障害及びそれに伴う母動物の死亡が認められた。また、臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性（胸骨及び肋軟骨の異常）、5.9倍に相当する用量で出生児の生存率の低値が認められ、16倍に相当する用量で出生児の約半数が死亡した。ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。［9.4 参照］

9. 6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットを用いた動物試験で本剤の乳汁への移行が確認されており、雌ラットに着床から離乳までの期間本剤を経口投与した試験において、臨床曝露量の5.9倍に相当する用量で出生児の体重増加抑制が認められた。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.2 参照］

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 ［16.7.1、16.7.3 参照］	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 ［16.7.2、16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 出血（頻度不明）

11. 1. 2 感染症

肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（4.5%）、アスペルギス感染症（2.3%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹等が再活性化することがある。［8.2、9.1.1、9.1.3 参照］

＊＊**11. 1. 3 重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（2.3%）、中毒性皮疹（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 4 骨髄抑制

発熱性好中球減少症（頻度不明）、好中球減少（22.7%）、白血球減少（15.9%）、リンパ球減少（9.1%）、血小板減少（9.1%）、貧血（2.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.3、9.1.2 参照］

11. 1. 5 過敏症

アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）があらわれることがある。

11. 1. 6 間質性肺疾患

間質性肺炎（頻度不明）、肺臓炎（頻度不明）等の間質性肺疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

11. 1. 7 肝機能障害

AST（2.3%）、ALT（2.3%）、γ-GTP（頻度不明）、Al-P（2.3%）、ビリルビン（2.3%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.5 参照］

11. 2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		リンパ球増加	免疫性血小板減少性紫斑病、骨髄浮腫、リンパ球浸潤
心臓障害			心電図2相性T波
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂、眼出血、眼刺激、眼充血、眼のそう痒、結膜出血

	5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸障害	悪心、口内炎、便秘	嘔吐、下痢、口腔内出血	腹痛、十二指腸炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、マロリー・ワイス症候群、口腔内潰瘍、心窩部不快感、腹部膨満、舌苔
全身障害		胸痛、発熱	無力症、悪寒、顔面浮腫、浮腫(末梢性等)、疲労、倦怠感、口渇
感染症及び寄生虫症		ヘルペス、帯状疱疹、真菌感染、尿路感染、気道感染、非定型マイコバクテリア感染	気管支炎、結膜炎、膀胱炎、毛包炎、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、敗血症、カンジダ症、腹部膿瘍
代謝及び栄養障害	高カリウム血症	リパーゼ増加、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、食欲減退、アミラーゼ増加	HDL減少、低カリウム血症、低リン酸血症、脂質異常症
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	骨折、関節痛、関節炎、関節硬直、筋力低下、筋肉痛、腱痛、筋骨格痛
精神・神経系障害		味覚異常、感覚消失、不眠症	健忘、反射消失、異常感覚、伸展性足底反応、知覚過敏、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、痙攣発作、失神、振戦、平衡障害、下肢静止不能症候群、浮動性めまい、頭痛、譫妄
腎及び尿路障害		血尿、蛋白尿	血中クレアチニン増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	咳嗽、呼吸困難、気道の炎症、気管支反応性亢進、しゃっくり
皮膚及び皮膚組織障害	発疹(36.4%)、斑状丘疹状皮疹	紫斑、薬疹、そう痒症、皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑性皮疹、皮膚色素過剰	蕁麻疹、毛髪変色、斑、点状出血、光線過敏症、乾癬、全身性皮疹、皮膚障害(変色、剥脱等)、顔面腫脹、紅斑
血管障害		高血圧	血腫、起立性低血圧
その他		体重減少	挫傷、CRP増加、INR増加、体重増加、前立腺炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15. 2 非臨床試験に基づく情報

15. 2. 1 ラット及びサルにおいて、臨床曝露量の5.9倍及び1.3倍に相当する用量で中枢神経系への影響(運動機能異常等)が認められた[1)]。

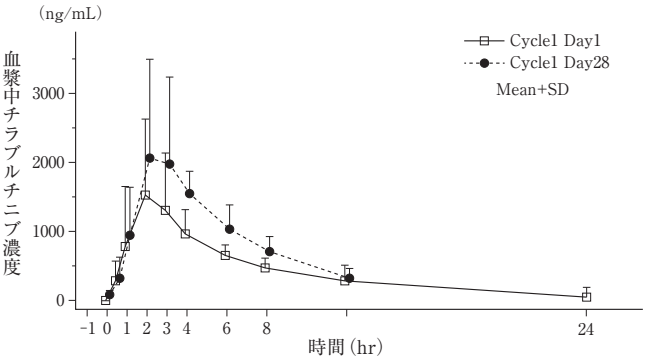
15. 2. 2 ラットがん原性試験において、雄ラットで、臨床曝露量を下回る用量で精巣のライディッヒ細胞過形成及び腺腫、臨床曝露量の1.6倍に相当する用量で膵臓の腺房細胞腺腫及び腺癌、臨床曝露量の6.2倍に相当する用量で腎細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた[2)]。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者に本剤480mgを1日1回反復空腹時経口投与したときのチラブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示した[3)]。



投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC24hr (ng・hr/mL)	T1/2 (hr)
1 (n=6)	1760 (929)	2.49 (1.93-6.20)	9830 (2650)	5.21 (1.49)
28 (n=5)	2690 (1120)	2.87 (2.05-3.98)	13400※ (3910)	3.55 (0.841)

平均値(標準偏差)、Tmaxは中央値(最小値-最大値)
※:投与28日目のAUC24hrのうちAUC12-24hrは予測値を用いた。

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

日本人の健康成人12例に本剤320mgを食後(標準食)及び空腹時単回経口投与[注)]したときのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(食後/空腹)は、1.74及び1.29であった[4)]。[7.2参照]

16. 3 分布

チラブルチニブのヒト血清中蛋白結合率は92%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.71～0.83であった(*in vitro*)[5)]。

16. 4 代謝

チラブルチニブの主代謝酵素はCYP3A4であった(*in vitro*)[5)]。健康成人8例に^{14}C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[注)]したとき、投与24時間後までの血漿中には主にM33(水酸化体の硫酸抱合体)、M12(水酸化体のグルクロン酸抱合体)及び未変化体が検出された(血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ33.1、28.6及び17.3%)[6)]。

16. 5 排泄

健康成人8例に^{14}C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[注)]したとき、投与360時間後までに投与放射能量の52.2%が糞中に、42.1%が尿中に排泄された。投与96時間後までの尿中に未変化体は確認されなかった(外国人データ)[6)]。

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 イトラコナゾール

日本人の健康成人12例にイトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mgとチラブルチニブ20mgを食後に併用投与[注)]、及びチラブルチニブを食後に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(併用/非併用)は、1.24及び1.49であった[4)]。[10.2参照]

16. 7. 2 リファンピシン

健康成人15例に有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1/1B3の阻害剤として単回投与時のリファンピシン600mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与[注)]、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(単回併用/非併用)は、1.30及び1.11であった。また、CYP3A誘導剤としてリファンピシン600mgを反復投与後にチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与[注)]、及びチラブルチニブを空腹時

に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比（反復併用/非併用）は、0.30及び0.29であった（外国人データ）[7]。［10.2参照］

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

チラブルチニブ480mgとCYP3A阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与、及びチラブルチニブを単独投与したときのチラブルチニブのAUCの幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ1.51、1.58及び1.48と推定された。また、CYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与、及びチラブルチニブを単独投与したときのチラブルチニブのAUCの幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ0.48及び0.46と推定された[8]。［10.2参照］

16.7.4 その他

（1）健康成人12例にオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与[注]、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比（併用/非併用）は、0.92及び1.05であった（外国人データ）[9]。

（2）日本人の健康成人12例にチラブルチニブ320mgを食後に反復投与後[注]、ミダゾラム（CYP3A4基質）2mgと併用投与、及びミダゾラムを単独投与したときのミダゾラムのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ0.74及び0.79であった[4]。

＊（3）チラブルチニブはP-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gp、OATP1B1及び多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）1を阻害し、そのヒト主代謝物M33（水酸化体の硫酸抱合体）はOATP1B1及びMATE1を阻害した（*in vitro*）[8]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02試験）

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者（B細胞性腫瘍以外の患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パート480mg空腹時投与群では、17例に本剤480mgを1日1回空腹時に投与した。

奏効率は52.9%［95%信頼区間：27.8～77.0%］（完全奏効1例、不完全奏効5例、部分奏効3例（International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準による中央判定））であった。

また、安全性評価対象となった17例中13例（76.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹6例（35.3%）、好中球減少4例（23.5%）であった[3]。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05試験）

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫患者を対象として、27例（未治療患者18例、再発又は難治性患者9例）に本剤480mgを1日1回空腹時に投与した。

未治療患者18例において、奏効率は88.9%［95%信頼区間：65.3～98.6%］（最良部分奏効3例、部分奏効13例（International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia（IWWM）基準による中央判定））であり、再発又は難治性患者9例において、奏効率は88.9%［95%信頼区間：51.8～99.7%］（部分奏効8例（IWWM基準による中央判定））であった。

また、安全性評価対象となった27例中25例（92.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹10例（37.0%）、好中球減少6例（22.2%）であった[10]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チラブルチニブは、B細胞に発現するB細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）と結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[11]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

チラブルチニブは、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来TMD8細胞株等の増殖を抑制した[11]。

18.2.2 *In vivo*

チラブルチニブは、TMD8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：チラブルチニブ塩酸塩（Tirabrutinib Hydrochloride）

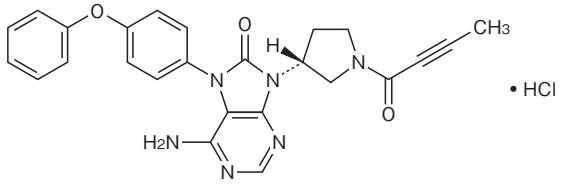
化学名：6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride

分子式：$C_{25}H_{22}N_6O_3$・HCl

分子量：490.94

性　状：白色～微黄色若しくは微褐色の粉末である。*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

＊＊21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1）小野薬品工業：安全性薬理試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.4、CTD 2.6.2.7）

2）小野薬品工業：がん原性試験（社内資料）

3）小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相（ONO-4059-02）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.7）

4）小野薬品工業：国内第Ⅰ相（ONO-4059-04）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.6）

5）小野薬品工業：非臨床薬物動態試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.4、CTD 2.6.4.5）

6）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1768）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.1）

7）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1765）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.4）

8）小野薬品工業：薬物間相互作用試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.3、CTD 2.6.4.7、CTD 2.7.2.3）

9）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（GS-US-401-1767）試験成績（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.5）

10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4059-05）試験成績（社内資料）

11）小野薬品工業：*In vitro*薬理試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2）

12）小野薬品工業：*In vivo* 薬理試験（社内資料；2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

*2022年12月改訂（第3版、効能変更）
2021年4月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤
（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）
アカラブルチニブ

カルケンス®カプセル100mg
CALQUENCE® capsules 100mg

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	30300AMX00032
販売開始	2021年4月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療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）

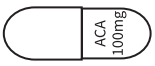
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カルケンスカプセル100mg
有効成分	1カプセル中　アカラブルチニブ　100mg
添加剤	内容物： ケイ酸処理結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル： ゼラチン、黄色三二酸化鉄、青色2号、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		カルケンスカプセル100mg
剤形		硬カプセル剤
色調		カプセル：キャップ部が青色、ボディ部が黄色
外形		 1号カプセル
大きさ	長径	約19.4mm
	短径	約6.9mm
質量		約316mg
識別コード		ACA　100mg

*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）

*5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはアカラブルチニブとして1回100mg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

〈効能共通〉

7.1 血液毒性（重大な出血を伴うGrade3注）の血小板減少症、Grade4注）の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade4注）の好中球減少症）、又はGrade3注）以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade1注）又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。[8.3、11.1.3参照]

注）GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1又は2回	1回100mgを1日2回
3回	1回100mgを1日1回
4回	投与中止

〈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）〉

7.2 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。

〈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）〉

*7.3 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本剤を28日間投与した後にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。

*7.4 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。[11.1.1参照]

8.2 感染症（アスペルギルス症等の日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス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。[9.1.2、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。[7.1、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。[9.1.1、11.1.4参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与に際しては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.7 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍を発現する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の心疾患（コントロール不能又は症候性の不整脈、うっ血性心不全、心筋梗塞など）を有する患者

本剤の投与により不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.4参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上）

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者

の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。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

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児発生試験(ウサギ)において、臨床曝露量の約1.8倍の曝露に相当する用量で胎児体重の減少がみられた。また、生殖発生毒性試験(ラット)において、臨床曝露量の1.8倍の曝露に相当する用量で分娩時間の延長や難産が報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [16.7.4、16.7.6参照]	本剤の副作用が増強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、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、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。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.6参照]	本剤の効果が減弱す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、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
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	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱す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ること。	これらの薬剤による持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 [16.7.2参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン シメチジン等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤を2時間前に投与すること。	
オレンジジュース [16.7.5参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤をオレンジジュースと共に投与することは避けること。	オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

*11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内血腫(頻度不明)、胃腸出血(0.2%)、網膜出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(3.2%)、アスペルギルス症(0.2%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.1.3 骨髄抑制

貧血(5.5%)、好中球減少症(17.5%)、白血球減少症(17.5%)、血小板減少症(7.7%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.1、8.3参照]

11.1.4 不整脈

心房細動(1.5%)、心房粗動(頻度不明)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.1参照]

11.1.5 虚血性心疾患

急性冠動脈症候群(0.2%)等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがある。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.7 間質性肺疾患(0.4%)

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。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛		浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血	
胃腸障害	下痢	悪心	便秘、腹痛、嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害	挫傷	発疹		皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、関節痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	無力症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

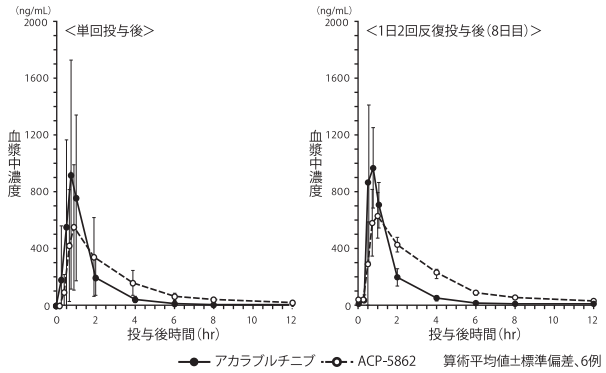
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行期B細胞性腫瘍患者6例に本剤100mgを経口投与し、2～7日間の休薬後、本剤1回100mgを1日2回反復経口投与したときのアカラブルチニブ及び活性代謝物であるACP-5862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。また、反復投

与第8日目における、アカラブルチニブに対するACP-5862のC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}12hr)}$の幾何平均値の比は、それぞれ0.56及び1.64であった[1]。



進行期B細胞性腫瘍患者に本剤100mgを単回経口投与及び1日2回8日間反復経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ及びACP-5862濃度推移(算術平均値±標準偏差、6例)

進行期B細胞性腫瘍患者に本剤100mgを単回経口投与及び1日2回8日間反復経口投与したときのアカラブルチニブ及びACP-5862の薬物動態パラメータ(幾何平均値[%幾何変動係数]、6例)

測定日	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (hr)	$AUC_{(0\text{-}12hr)}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$[b] (h)
単回投与後	アカラブルチニブ	601.9 (173.8)	0.74 (0.52～1.02)	890.7 (95.4)	1109 (55.1)	9.4±12.5
	ACP-5862	316.5 (260.1)	0.97 (0.90～4.00)	1092 (123.8)	1557 (60.4)	10.2±8.0
1日2回反復投与後(第8日目)	アカラブルチニブ	1,120 (29.7)	0.62 (0.47～1.00)	1208 (25.3)	1211 (25.3)	1.8±0.7
	ACP-5862	629.7 (26.9)	0.94 (0.75～1.08)	1987 (7.7)	2099 (6.6)	3.2±0.4

a：中央値(範囲)

b：算術平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康被験者(8例)に本剤100mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは25.3%であった[2](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康被験者(12例)に本剤75mg[注)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食投与におけるアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.31及び0.93であった[3](外国人データ)。

16.3 分布

アカラブルチニブ及びACP-5862の血漿蛋白結合率はそれぞれ97.5%及び98.6%であった。アカラブルチニブ及びACP-5862の血液／血漿中濃度比はそれぞれ0.79及び0.66であった[2](*in vitro* 試験)。

16.4 代謝

アカラブルチニブの主代謝酵素はCYP3Aである(*in vitro* 試験)[4]。健康被験者(6例)に[^{14}C]-アカラブルチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与120時間後までの血漿中に主にACP-5862が検出された(血漿中総放射能に対する割合は34.7%)[2](外国人データ)。[10.参照]

16.5 排泄

健康被験者(6例)に[^{14}C]-アカラブルチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ12.0%及び83.5%であった。投与168時間後までの未変化体の尿中排泄率は1%未満であり、糞中排泄率は1.2%であった[2](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

本剤50mg[注)]を単回経口投与したとき、肝機能正常者(6～8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、8例)のアカラブルチニブの$AUC_{(0\text{-}t)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.90、1.48及び5.28であった[5](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 オメプラゾール

健康被験者(24例)にオメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)40mgを1日1回、5日間投与し、投与5日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.21及び0.43であった[6](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 炭酸カルシウム

健康被験者(24例)に本剤100mgを炭酸カルシウム(制酸剤)1gと併用投与したとき、本剤単独投与時に対する炭酸カルシウム併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.25及び0.47であった[7](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン

健康被験者(24例)にリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)600mgを1日1回、9日間投与し、投与9日目に本剤100mg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反復併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.32及び0.21であった[8](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 イトラコナゾール

健康被験者(17例)にイトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)200mgを1日1回、6日間投与し、投与6日目に本剤50mg[注)]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アカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ3.90及び4.97であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 オレンジジュース

健康被験者(12例)に本剤100mgをオレンジジュースと共に経口投与したとき、本剤を水と共に投与時に対するオレンジジュースと共に投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.44及び0.62であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

本剤100mg単独投与時に対するクラリスロマイシン(強いCYP3A阻害剤)、フルコナゾール、ジルチアゼム及びエリスロマイシン(中程度のCYP3A阻害剤)併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブの$AUC_{(0\text{-}24h)}$の幾何平均値の比は、それぞれ3.34、2.44、2.28及び2.76と推定された。本剤100mg単独投与時に対するカルバマゼピン(強いCYP3A誘導剤)及びエファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブの$AUC_{(0\text{-}24h)}$の幾何平均値の比はともに0.39と推定された[11]。[10.2参照]

16.7.7 その他

(1) 健康被験者(24例)にリファンピシン(P-gp及びBCRP阻害剤)600mgを1日1回、9日間投与し、投与1日目に本剤100mg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初回併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.23及び1.29であった[8](外国人データ)。

(2) 健康被験者(12例)に本剤100mgをグレープフルーツジュースと共に経口投与したとき、本剤を水と共に投与時に対するグレープフルーツジュースと共に投与時のアカラブルチニブのC_{max}及

びAUC$_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.65及び0.84であった[12](外国人データ)。

(3) 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100mg単独投与時に対するフルボキサミン(弱いCYP3A阻害剤)併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブのAUC$_{(0\text{-}24h)}$の幾何平均値の比は1.37と推定された[11]。

(4) アカラブルチニブはCYP3A及びBCRPを阻害した。また、ACP-5862はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した[13](*in vitro* 試験)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「1回100mg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

17.1.1 海外第III相試験(ASCEND試験)[14]

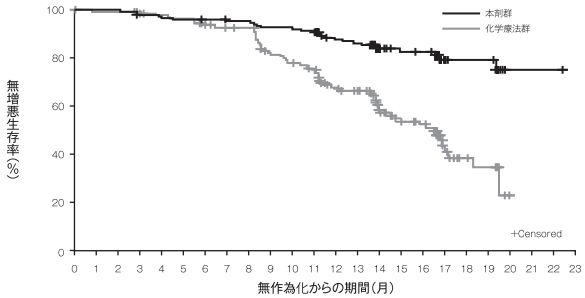
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者310例を対象に、本剤1回100mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法(idelalisib[注1)]＋リツキシマブ[注2)] [IR]又はベンダムスチン＋リツキシマブ[注3)] [BR])と比較する非盲検無作為化第III相試験を実施した。

主要評価項目である独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中間解析の結果、本剤群は治験担当医師の選択した化学療法群と比較して、統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.31、95%信頼区間0.20～0.49、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で未到達、対照群で16.5カ月であった(2019年1月15日データカットオフ)。

注1)idelalisibは本邦で未承認である。

注2)28日間を1サイクルとし、idelalisib 1回150mgを1日2回病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与、リツキシマブは、375mg/m^{2}をサイクル1のDay1に投与した後、500mg/m^{2}を2週毎に4回、その後4週毎に3回、合計8回投与。

注3)28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン70mg/m^{2}を各サイクルのDay1及びDay2に最大6サイクル投与、リツキシマブ375mg/m^{2}をDay1に投与した後、500mg/m^{2}をサイクル2からサイクル6のDay1に投与。



At risk数

月	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
本剤群	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
化学療法群	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

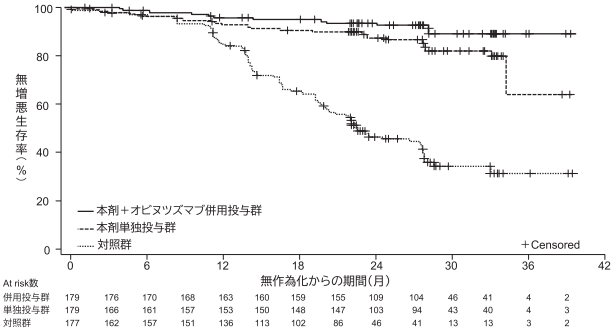
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ASCEND試験)

本剤群で154例中101例(65.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症14.9%(23/154例)、頭痛14.3%(22/154例)、下痢9.1%(14/154例)、挫傷7.1%(11/154例)、貧血5.8%(9/154例)、疲労5.8%(9/154例)、血小板減少症5.8%(9/154例)であった。

*17.1.2 海外第III相試験(ELEVATE-TN試験)[15]

未治療の慢性リンパ性白血病患者[注4)]535例を対象に、本剤＋オビヌツズマブ併用投与[注5)]、及び本剤1回100mgを1日2回投与する本剤単独投与の有効性及び安全性をオビヌツズマブ＋chlorambucil[注6)]併用投与(対照群)[注7)]と比較する非盲検無作為化第III相試験を実施した。

独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中間解析の結果、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群は対照群と比較して、統計学的に有意な延長を示した(主要評価項目：ハザード比0.10、95%信頼区間0.06～0.17、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で未到達、対照群で22.6カ月であった。また、本剤単独投与群は対照群と比較して、統計学的に有意な延長を示した(副次的評価項目：ハザード比0.20、95%信頼区間0.13～0.30、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は、本剤単独投与群で未到達であった(2019年2月8日データカットオフ)。



At risk数

併用投与群	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
単独投与群	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
対照群	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ELEVATE-TN試験)

本剤＋オビヌツズマブ併用投与群の178例中133例(74.7%)、本剤単独投与群の179例中118例(65.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で好中球減少症22.5%(40/178例)、頭痛22.5%(40/178例)、下痢21.9%(39/178例)、挫傷15.2%(27/178例)、疲労12.4%(22/178例)、悪心10.1%(18/178例)、血小板減少症9.6%(17/178例)、発疹6.7%(12/178例)、関節痛6.2%(11/178例)、点状出血5.6%(10/178例)、浮動性めまい5.6%(10/178例)及び貧血5.1%(9/178例)、本剤単独投与群で頭痛24.0%(43/179例)、下痢19.6%(35/179例)、挫傷10.1%(18/179例)、悪心10.1%(18/179例)、疲労9.5%(17/179例)、好中球減少症9.5%(17/179例)、関節痛6.7%(12/179例)及び発疹5.6%(10/179例)であった。[5.1参照]

*17.1.3 国内第I相試験(D8220C00001試験)[16),17)]

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9例を対象に、本剤1回100mgを1日2回単独投与した。また、未治療の慢性リンパ性白血病患者[注4)]10例を対象に、本剤及びオビヌツズマブを併用投与[注5)]した。治験責任医師判定による奏効率は本剤単独投与で88.9% [80%信頼区間：63.2～98.8%] (8/9例)、併用投与で100% [95%信頼区間：66.4～100%] (9/9例)であった。

単独投与の9例中8例(88.9%)、併用投与の10例中9例(90.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、単独投与で紫斑4例(44.4%)、貧血、好中球減少症、頭痛、発熱、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各2例(22.2%)、併用投与で頭痛3例(30.0%)、貧血、好中球数減少、血小板数減少、紫斑及び斑状丘疹状皮疹各2例(20.0%)であった。[5.1参照]

注4)65歳以上、又は65歳未満で併存疾患を有する(①クレアチニンクリアランスが30～69mL/min、②Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric(CIRS-G)スコアが6超の少なくとも1つを満たす)患者が対象とされた。

注5)28日間を1サイクルとし、本剤1回100mgを1日2回、サイクル1のDay1から投与。オビヌツズマブ100mgをサイクル2のDay1、900mgをサイクル2のDay2、1,000mgをサイクル2のDay8及びDay15に投与した後、1,000mgをサイクル3からサイクル7のDay1に投与。

注6)chlorambucilは本邦で未承認である。

注7)28日間を1サイクルとし、オビヌツズマブ100mgをサイクル1のDay1、900mgをサイクル1のDay2、1,000mgをサイクル1のDay8及びDay15に投与した後、1,000mgをサイクル2からサイクル6のDay1に投与。chlorambucil 0.5mg/kgをサイクル1からサイクル6のDay1及びDay15に投与。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞に発現するB細胞

受容体の下流シグナル伝達分子である[18]。アカラブルチニブは、BTKと結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[19]。

18.2 抗腫瘍効果

アカラブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来CLL細胞を尾静脈から移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病／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[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アカラブルチニブ(Acalabrutinib)(JAN)

化学名

4-{8-Amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide

分子式

$C_{26}H_{23}N_7O_2$

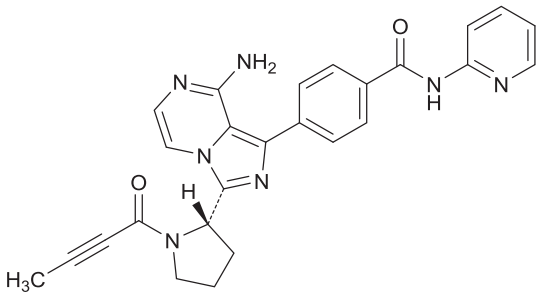
分子量

465.51

性状

白色～黄色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



*21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

14カプセル[7カプセル(PTP)×2]

*23. 主要文献

1)社内資料：単回及び反復投与時の体内動態(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.2.2.3)
2)Podoll T, et al.：Drug Metab Dispos. 2019;47(2):145-154.
3)社内資料：食事の影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.1.3.2)
4)社内資料：主代謝酵素(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.1.3.2)
5)社内資料：肝機能障害の影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.2.5)
6)社内資料：オメプラゾールの影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1)
7)社内資料：炭酸カルシウムの影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1)
8)社内資料：リファンピシンの影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1)
9)社内資料：イトラコナゾールの影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.3.2.1)
10)社内資料：オレンジジュースの影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.7.2.1)
11)社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.3.7.4)
12)社内資料：グレープフルーツジュースの影響(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.7.2.1)
13)社内資料：*In vitro* 相互作用試験(2021年1月22日承認、CTD2.6.4.7)
14)Ghia P, et al. J Clin Oncol. 2020;38(25):2849-2861.
15)Sharman JP, et al. Lancet. 2020; 395(10232): 1278-1291
16)Izutsu K, et al. Cancer Sci. 2021; 112(6):2405-2415
17)社内資料：D8220C00001試験(2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2.2)
18)Hendriks RW, et al. Nat Rev Cancer. 2014;14(4):219-232.
19)Herman SE, et al. Clin Cancer Res. 2017;23(11):2831-2841.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2020

AstraZeneca

2024 年 10 月作成（Draft 0.4 版）
Yyyy 年 Mm 月改訂

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

ブルキンザ® カプセル80mg

Brukinsa® capsules

日本標準商品分類番号
874291

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

承認番号	3xxxxAMXxxxxxxxx
販売開始	Yyyy 年 mm 月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療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）

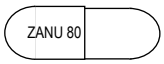
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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 80 mg
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：22 mm、直径：7.6 mm、重量：460 mg
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 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。

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 160 mg を 1 日 2 回
2 回目	1 回 80 mg を 1 日 2 回
3 回目	1 回 80 mg 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 80 mg を 1 日 1 回
中程度の CYP3A 阻害剤	1 回 80 mg 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少なくとも 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	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。	
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 を誘導することにより、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］

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

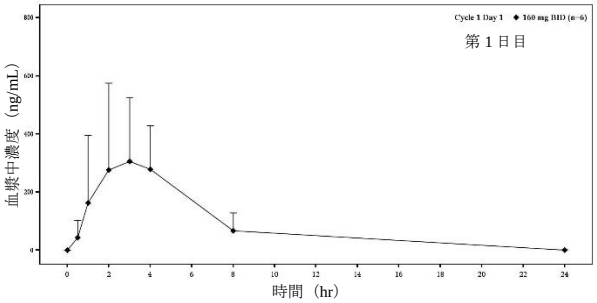
15.1.1　臨床試験において、皮膚癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。

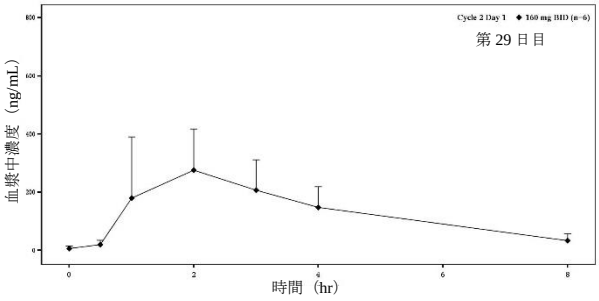
16. 薬物動態

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 160 mg を単回経口投与[注)] した後、第 2 日目以降は 160 mg 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 160 mg 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 160 mg 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)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (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 320 mg 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［^{14}C］-ザヌブルチニブ 320 mg 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[^{14}C]-ザヌブルチニブ 320 mg 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 80 mg 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）200 mg 1 日 1 回反復投与（3～7 日目に投与）と本剤 20 mg[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 320 mg を 1 日 1 回[注] 3 日間投与後に本剤 80 mg 1 日 1 回投与[注] とボリコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）200 mg 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 320 mg を 1 日 1 回[注] 9 日間投与後に本剤 80 mg 1 日 1 回投与[注] とクラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）250 mg 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 320 mg を 1 日 1 回[注] 3 日間投与後に本剤 80 mg 1 日 2 回投与[注] とフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）400 mg 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 320 mg を 1 日 1 回[注] 9 日間投与後に本剤 80 mg 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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）600 mg 1 日 1 回投与（3～11 日目）と本剤 320 mg[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）300 mg 1 日 1 回投与（3～11 日目）と本剤 320 mg[注]（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 [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 160 mg 1 日 2 回投与（7～19 日目）とミダゾラム（CYP3A 基質）2 mg（1 日目及び 14 日目）、オメプラゾール（CYP2C19 基質）20 mg（5 日目及び 18 日目）、ジゴキシン（P-gp 基質）0.25 mg（3 日目及び 16 日目）、ワルファリン（CYP2C9 基質）10 mg（1 日目及び 14 日目）、及びロスバスタチン（BCRP 基質）10 mg（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（160 mg 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（160 mg 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「160 mg 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 160 mg 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 [95%CI] (%)	100 [80.5, 100.0]	100 [76.8, 100.0]	100 [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 [95%CI] (%)	94.7 [74.0, 99.9]	92.3 [64.0, 99.8]	100 [54.1, 100.0]

CI：信頼区間

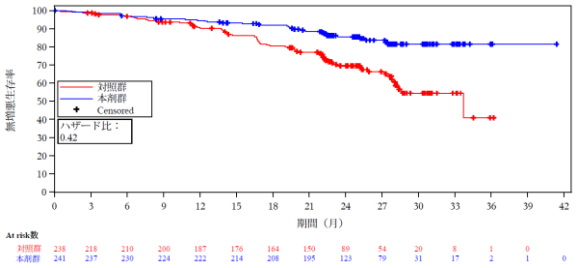
本剤が投与された 36 例中 20 例（55.6%）副作用が認められた主な副作用は、好中球数減少 4 例（11.1%）、血小板数減少 4 例（11.1%）、紫斑 3 例（8.3%）、点状出血 2 例（5.6%）、紅斑 2 例（5.6%）、斑状出血 2 例（5.6%）、結膜出血 2 例（5.6%）、貧血 2 例（5.6%）であった [16]。［5.1、5.2、5.3 参照］

〈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 160 mg 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

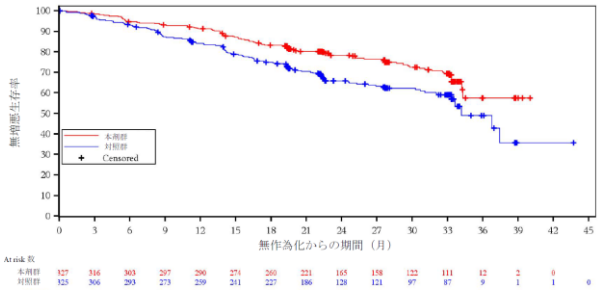
本剤が投与された 240 例中 178 例（74.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷 40 例（16.7%）、好中球減少症 24 例（10%）、疲労 20 例（8.3%）、点状出血 18 例（7.5%）、高血圧 15 例（6.3%）、発疹 14 例（5.8%）であった [17]。［5.1 参照］

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 160 mg 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 420 mg 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 [18]。［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 160 mg 1 日 2 回投与とイブルチニブ 1 回 420 mg 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[19]。［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 70 mL/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 90 mg/m^2、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 375 mg/m^2、第 2～6 サイクルの第 1 日目に 500 mg/m^2 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

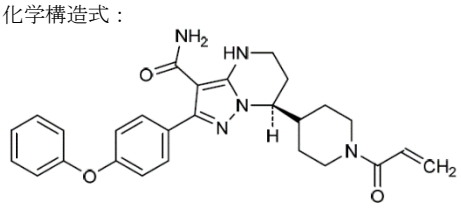
ザヌブルチニブは、B 細胞性腫瘍の増殖等に関与する B 細胞受容体の下流シグナル分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ザヌブルチニブは、BTK の活性部位にあるシステイン残基と共有結合を形成し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[20]。

18.2 抗腫瘍効果

ザヌブルチニブは、ヒトマント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*）[20]。

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：(7*S*)-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：$C_{27}H_{29}N_5O_3$
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。
化学構造式：



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

1) 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（20○年○月○日承認、CTD2.6.6.6.1）
2) 社内資料：SD ラットにおける胚・胎児発生毒性試験（20○年○月○日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
3) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験（20○年○月○日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
4) 社内資料：出生前及び出生後の発生に関する試験（20○年○月○日承認、CTD2.6.6.6.3）
5) 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）（20○年○月○日承認、CTD2.7.2.2.8）
6 社内資料：食事の影響試験（BGB-3111-103）（20○年○月○日承認、CTD2.7.2.2.9）
7) 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）（20○年○月○日承認、CTD2.7.2.2.1）
8) 社内資料：ヒトにおける吸収、代謝及び排泄試験（BGB-3111-105）（20○年○月○日承認、CTD2.7.2.2.11）
9) 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）（20○年○月○日承認、CTD2.7.2.2.13）
10) 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）（20○年○月○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）（20○年○月○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）（20○年○月○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）（20○年○月○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）（20○年○月○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（20○年○月○日承認、CTD2.6.4.7.2）
16) 社内資料：国内第 1/2 相試験（BGB-3111-111）（20○年○月○日承認、CTD2.7.6.10）
17) 社内資料：海外第 3 相試験（BGB-3111-304）（20○年○月○日承認、CTD2.7.6.16）

18) 社内資料：海外第 3 相試験（BGB-3111-305）（20〇年〇月〇日承認、CTD2.7.6.17）
19) 社内資料：海外第 3 相試験（BGB-3111-302）（20〇年〇月〇日承認、CTD2.7.6.9）
20) 社内資料：主要な薬力学（20〇年〇月〇日承認、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

25. 保険 給付上の注意

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、2025 年 xx 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

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

1.8 添付文書（案）

1.8.2. 「効能又は効果」（案）、「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.1. 「効能又は効果」（案）

本剤の効能又は効果（案）は以下のとおりである。

○ 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

1.8.2.2. 「効能又は効果」（案）の設定根拠

ザヌブルチニブは、第一世代のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬イブルチニブより選択性が高くなるよう設計された、第二世代の強力な不可逆的 BTK 阻害薬である。

ザヌブルチニブの慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）（CLL/SLL）の治療薬としてのベネフィット・リスクは、未治療（TN）患者を対象とした BGB-3111-304 試験及び前治療のある患者を対象とした BGB-3111-305 試験の海外第 3 相臨床試験 2 試験、CLL/SLL を対象としたその他の臨床試験 3 試験、並びに種々の B 細胞性腫瘍を対象とした臨床試験 5 試験を含む臨床開発プログラムに基づいて評価した。TN CLL/SLL 被験者ではベンダムスチン＋リツキシマブ（B+R）に比べて全奏効率（ORR）と無増悪生存期間（PFS）について優越性が示され（BGB-3111-304 試験）、再発又は難治性（R/R）CLL/SLL 被験者ではイブルチニブに比べて ORR が優れており PFS が延長された（BGB-3111-305 試験）。染色体 17p13.1 上の TP53 遺伝子座の欠失（del[17p]）及び／又は Tumor Protein 53（TP53）変異を有するサブグループなど難治性の集団においても、一貫して有効性が示されている。ザヌブルチニブは B+R、イブルチニブのいずれと比べても安全性プロファイルが改善されている。更に、国内第 1/2 相試験（BGB-3111-111 試験）で、日本人 CLL/SLL 患者における高い奏効率と持続的な奏効が確認された。これらの結果に基づき、日本人 CLL/SLL 患者でも非日本人 CLL/SLL 患者と同様のベネフィット・リスクプロファイルが予想される。

原発性マクログロブリン血症（WM）及びリンパ形質細胞リンパ腫（LPL）は、悪性のリンパ形質細胞様細胞からの免疫グロブリン（Ig）の過剰産生を特徴とするまれな免疫グロブリン分泌成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫である。日本、諸外国いずれにおいても、WM と LPL の治療と管理は同じ枠組みの中で説明されている。国内第 1/2 相臨床試験（BGB-3111-111 試験）、海外第 3 相臨床試験（BGB-3111-302 試験）、BGB-3111-AU-003 試験及び BGB-3111-201 試験から得たデータは、治療ラインにも myeloid differentiation primary response gene 88（MYD88）やケモカイン受容体 4（CXCR4）の変異状態にもかかわらず、ザヌブルチニブが WM の治療薬として明らかな有効性があることを示している。ザヌブルチニブの投与によって IgM がより深く、かつ持続的に低減し、ORR、大奏効率及び最良部分奏効（VGPR）率が高く、健康関連の生活の質が改善して症状が消失

し、効果の質と PFS はイブルチニブに比べて改善する傾向がみられた。イブルチニブを対照とした大規模第 3 相臨床試験（BGB-3111-302 試験）では、ザヌブルチニブは MYD88 変異状態にかかわらず高く持続的な奏効率を示し、作用の発現は速く、いくつかの有効性尺度全体で一貫していた。また、ザヌブルチニブは *MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WHIM} WM 被験者において、イブルチニブに比べ効果が早くまた深いという明確なベネフィットを示した。WM の治療薬としての有効性と併せて、安全性プロファイルもイブルチニブに比べ著明に改善した。特にザヌブルチニブ投与により、イブルチニブ投与に関連することが知られている事象（心房細動、出血、下痢、高血圧）のリスクが低下し、投与中止、投与中断又は減量、及び死亡に至った有害事象は減少した。さらに BGB-3111-111 試験では、ザヌブルチニブの臨床プロファイルが日本人集団でも一致していることも確認された。BGB-3111-302 試験と BGB-3111-111 試験の結果、及び他の複数の試験、データプール、患者サブグループから一貫して得られている補助的な結果から、日本人 WM/LPL 患者の治療薬としてザヌブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることを示す十分なエビデンスが得られている。

1.8.2.3. 「用法及び用量」（案）

本剤の用法及び用量（案）は以下のとおりである。

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。

1.8.2.4. 「用法及び用量」（案）の設定根拠

CLL/SLL 患者及び WM/LPL 患者に対する用法・用量（案）は、いずれも 160 mg 1 日 2 回投与である。用法・用量（案）である 160 mg 1 日 2 回投与は、BGB-3111-AU-003 試験、BGB-3111-1002 試験、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-304 試験、BGB-3111-305 試験及び BGB-3111-302 試験等の結果から得られた PBMC 及び標的組織における一貫した持続的な BTK 占有率、WM 及び CLL/SLL 患者における高い客観的奏効率、並びに良好な安全性及び忍容性プロファイルを根拠とした。

BGB-3111-AU-003 試験の 40 mg、80 mg、160 mg、及び 320 mg を 1 日 1 回若しくは 160 mg を 1 日 2 回の各投与レジメンにおいて、最大耐用量には達しておらず、試験の用量漸増部分において用量制限毒性は認められなかった。さらに、すべての用量において、被験者の末梢血単核細胞（PBMC）における BTK のほぼ完全な占有が達成された。160 mg 1 日 2 回の用量において、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 100%であったのに対し、320 mg 1 日 1 回投与群では 94%であった。標的組織における阻害効果を最大化するため、BGB-3111-111 試験、BGB-3111-302 試験、BGB-3111-304 試験、及び BGB-3111-305 試験、並びに進行中の第 2/3 相試験では、160 mg を 1 日 2 回投与した。有効性及び安全性の臨床試験結果（WM 患者に対する BGB-3111-302 試験、並びに CLL/SLL 患者に対する BGB-3111-304 及び BGB-3111-305 試験）では、患者におけ

る有効性の主要なエビデンスが示され、ザヌブルチニブの申請用法・用量である 160 mg 1 日 2 回が支持された。

日本のみで実施された BGB-3111-111 試験でも、ザヌブルチニブは総 1 日用量 320 mg（160 mg 1 日 2 回）で投与され、日本人集団と日本人以外の集団の間で、既知の又は新たに特定された薬物動態（PK）の差は認められなかった。PK に差が認められなかったことから、日本人 CLL/SLL 患者における総 1 日用量 320 mg の有効性及び安全性データは、海外試験で認められたデータを用いて外挿することができる。日本人 WM 患者における 1 日合計量 320 mg の有効性及び安全性の結果は、海外試験と一致していた。しかしながら、日本人患者における 320 mg 1 日 1 回投与レジメンの安全性データは限られていることを考慮し、日本人 CLL/SLL 患者及び WM/LPL 患者における用法及び用量（案）は 160 mg 1 日 2 回投与とした。

また、併用薬剤や副作用の発現状況、患者の状態等により減量を推奨していることから、「なお、患者の状態により適宜減量する。」を追記することとした。

1.8.3. 「使用上の注意」（案）とその設定根拠

1.8.3.1. 「使用上の注意」（案）とその設定根拠

使用上の注意(案)	設定根拠
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。**	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(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	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。
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]	本剤の使用にあたって、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切な患者選択を行うことは重要であることから、審査結果を踏まえ適応症ごとに設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2 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	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 CCDS に基づき設定した。

発現回数	回復後の再開時投与量
1 回目	1 回 160 mg を 1 日 2 回
2 回目	1 回 80 mg を 1 日 2 回
3 回目	1 回 80 mg 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 80 mg を 1 日 1 回
中程度の CYP3A 阻害剤	1 回 80 mg を 1 日 2 回

7.3 本剤の代謝、薬物相互作用試験結果及び 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）がそれぞれ増加すると予測されたことから、CCDS に基づき設定した。

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に注意すること。［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、観察をで十分に大なうこと。

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。

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少なくとも 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。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.1、9.3 臨床試験等の結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。 9.4～9.6 非臨床試験の所見に基づき、CCDS を参考に設定した。 9.7 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。
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）	本剤の代謝、薬物相互作用試験結果及び 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

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。	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。
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。		
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 を誘導することにより、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	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；Table t-2-7-4-2-17-adr-grppt-rel-zan）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

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	

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）

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。

PTP 包装であるため、新記載要領 日薬連 Q&A No.44 に従い設定した。

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。

臨床試験の所見に基づき設定した。

1.8.3.2. 副作用

Table 2.7.4.2.17:
Treatmend-Related, Treatment-Emergent Adverse Events by Grouped Term/Preferred Term - Pooled Zanubrutinib
Safety Analysis Set

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Patients With Any Treatmend-Related Treatment-Emergent Adverse Event		524 (74.8)	1266 (79.0)
Bruising	挫傷	145 (20.7)	394 (24.6)
Contusion	挫傷	83 (11.8)	221 (13.8)
Petechiae	点状出血	47 (6.7)	88 (5.5)
Purpura	紫斑	14 (2.0)	74 (4.6)
Ecchymosis	斑状出血	12 (1.7)	33 (2.1)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	12 (1.7)	28 (1.7)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Post procedural contusion	処置後挫傷	0 (0.0)	4 (0.2)
Eye contusion	眼挫傷	0 (0.0)	1 (0.1)
Neutropenia	好中球減少症	143 (20.4)	404 (25.2)
Neutropenia	好中球減少症	108 (15.4)	190 (11.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	41 (5.8)	231 (14.4)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	9 (1.3)	18 (1.1)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	1 (0.1)	1 (0.1)
Haemorrhage /Haematoma	出血／血腫	125 (17.8)	305 (19.0)
Epistaxis	鼻出血	33 (4.7)	76 (4.7)
Haematoma	血腫	28 (4.0)	40 (2.5)
Haematuria	血尿	23 (3.3)	101 (6.3)
Skin haemorrhage	皮膚出血	12 (1.7)	20 (1.2)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	7 (1.0)	13 (0.8)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	7 (1.0)	12 (0.7)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	6 (0.9)	10 (0.6)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	5 (0.7)	9 (0.6)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	3 (0.4)	18 (1.1)
Periorbital haemorrhage	眼窩周囲出血	3 (0.4)	4 (0.2)
Eye haemorrhage	眼出血	3 (0.4)	3 (0.2)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (0.3)	6 (0.4)
Ear haemorrhage	耳出血	2 (0.3)	3 (0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.1)	5 (0.3)
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.1)	2 (0.1)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Scleral haemorrhage	強膜出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.1)	2 (0.1)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Breast haematoma	乳房血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Eye haematoma	眼血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Haematoma infection	血腫感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Haematoma muscle	筋肉内血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Pelvic haematoma	骨盤血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Penile haematoma	陰茎血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Soft tissue haemorrhage	軟部組織出血	1 (0.1)	1 (0.1)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
Tongue haemorrhage	舌出血	1 (0.1)	1 (0.1)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0 (0.0)	3 (0.2)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0 (0.0)	2 (0.1)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0 (0.0)	2 (0.1)
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	0 (0.0)	2 (0.1)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Haemorrhage	出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0)	1 (0.1)
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Laryngeal haemorrhage	喉頭出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Mucocutaneous haemorrhage	皮膚粘膜出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Post procedural haematoma	処置後血腫	0 (0.0)	1 (0.1)
Spontaneous haemorrhage	特発性出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Rash	発疹	75 (10.7)	210 (13.1)
Rash	発疹	41 (5.8)	140 (8.7)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	15 (2.1)	27 (1.7)
Erythema	紅斑	11 (1.6)	19 (1.2)
Urticaria	蕁麻疹	4 (0.6)	5 (0.3)
Rash pustular	膿疱性皮疹	3 (0.4)	7 (0.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (0.3)	6 (0.4)
Eyelid rash	眼瞼発疹	2 (0.3)	2 (0.1)
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.1)	8 (0.5)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.1)	5 (0.3)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.1)	4 (0.2)
Erythema multiforme	多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypertension	高血圧	67 (9.6)	119 (7.4)
Hypertension	高血圧	64 (9.1)	115 (7.2)
Blood pressure increased	血圧上昇	3 (0.4)	4 (0.2)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (0.1)	1 (0.1)
Systolic hypertension	収縮期高血圧	1 (0.1)	1 (0.1)
Fatigue	疲労	53 (7.6)	109 (6.8)
Fatigue	疲労	43 (6.1)	93 (5.8)
Asthenia	無力症	9 (1.3)	14 (0.9)
Lethargy	嗜眠	3 (0.4)	4 (0.2)
Diarrhoea	下痢	52 (7.4)	130 (8.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	48 (6.8)	213 (13.3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	35 (5.0)	88 (5.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	15 (2.1)	138 (8.6)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Pneumonia	肺炎	47 (6.7)	150 (9.4)
Pneumonia	肺炎	27 (3.9)	119 (7.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	15 (2.1)	22 (1.4)
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	3 (0.4)	5 (0.3)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.3)	2 (0.1)
Pneumonia cryptococcal	クリプトコッカス性肺炎	1 (0.1)	3 (0.2)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.1)	2 (0.1)
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0 (0.0)	2 (0.1)
Atypical pneumonia	異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumonia influenzal	インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	45 (6.4)	133 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	42 (6.0)	124 (7.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (0.4)	7 (0.4)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.1)	9 (0.6)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Anaemia	貧血	45 (6.4)	122 (7.6)
Anaemia	貧血	44 (6.3)	116 (7.2)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.1)	6 (0.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	38 (5.4)	82 (5.1)
Arthralgia	関節痛	28 (4.0)	55 (3.4)
Myalgia	筋肉痛	12 (1.7)	30 (1.9)
Bone pain	骨痛	1 (0.1)	3 (0.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0)	4 (0.2)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	3 (0.2)
Urinary tract infection	尿路感染	24 (3.4)	52 (3.2)
Urinary tract infection	尿路感染	24 (3.4)	52 (3.2)
Dizziness	浮動性めまい	22 (3.1)	37 (2.3)
Dizziness	浮動性めまい	18 (2.6)	31 (1.9)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Vertigo	回転性めまい	4 (0.6)	6 (0.4)
Pruritus	そう痒症	20 (2.9)	39 (2.4)
Constipation	便秘	14 (2.0)	33 (2.1)
Cough	咳嗽	13 (1.9)	48 (3.0)
Cough	咳嗽	11 (1.6)	41 (2.6)
Productive cough	湿性咳嗽	3 (0.4)	10 (0.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (1.3)	25 (1.6)
Bronchitis	気管支炎	8 (1.1)	21 (1.3)
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	4 (0.6)	11 (0.7)
Ungrouped Term	（非グループ化用語）	351 (50.1)	875 (54.6)
Nausea	悪心	32 (4.6)	64 (4.0)
Headache	頭痛	22 (3.1)	46 (2.9)
Atrial fibrillation	心房細動	21 (3.0)	43 (2.7)
Muscle spasms	筋痙縮	15 (2.1)	35 (2.2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	12 (1.7)	46 (2.9)
Pyrexia	発熱	12 (1.7)	38 (2.4)
Stomatitis	口内炎	12 (1.7)	20 (1.2)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	12 (1.7)	17 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.6)	52 (3.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	10 (1.4)	33 (2.1)
Palpitations	動悸	10 (1.4)	18 (1.1)
Decreased appetite	食欲減退	9 (1.3)	24 (1.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	9 (1.3)	24 (1.5)
Dyspepsia	消化不良	9 (1.3)	22 (1.4)
Gingival bleeding	歯肉出血	9 (1.3)	18 (1.1)
Cellulitis	蜂巣炎	9 (1.3)	17 (1.1)
Pain in extremity	四肢痛	9 (1.3)	16 (1.0)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Skin infection	皮膚感染	8 (1.1)	23 (1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1.1)	22 (1.4)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	8 (1.1)	18 (1.1)
Dry skin	皮膚乾燥	8 (1.1)	15 (0.9)
Weight decreased	体重減少	8 (1.1)	13 (0.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7 (1.0)	31 (1.9)
Sinusitis	副鼻腔炎	7 (1.0)	21 (1.3)
Respiratory tract infection	気道感染	7 (1.0)	13 (0.8)
Vomiting	嘔吐	7 (1.0)	13 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	6 (0.9)	14 (0.9)
Oral herpes	口腔ヘルペス	6 (0.9)	14 (0.9)
Peripheral swelling	末梢腫脹	6 (0.9)	13 (0.8)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	6 (0.9)	10 (0.6)
Localised infection	限局性感染	6 (0.9)	8 (0.5)
Oral blood blister	口腔血性水疱	6 (0.9)	7 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	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)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (0.7)	24 (1.5)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5 (0.7)	14 (0.9)
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	5 (0.7)	12 (0.7)
Alopecia	脱毛症	5 (0.7)	10 (0.6)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	5 (0.7)	9 (0.6)
Dry mouth	口内乾燥	5 (0.7)	9 (0.6)
Drug withdrawal syndrome	薬剤離脱症候群	5 (0.7)	6 (0.4)
Joint swelling	関節腫脹	5 (0.7)	6 (0.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	4 (0.6)	31 (1.9)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	4 (0.6)	18 (1.1)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	4 (0.6)	15 (0.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (0.6)	11 (0.7)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (0.6)	9 (0.6)
Conjunctivitis	結膜炎	4 (0.6)	9 (0.6)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	4 (0.6)	9 (0.6)
Skin lesion	皮膚病変	4 (0.6)	9 (0.6)
Flatulence	鼓腸	4 (0.6)	7 (0.4)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Dry eye	ドライアイ	4 (0.6)	6 (0.4)
Face oedema	顔面浮腫	4 (0.6)	6 (0.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4 (0.6)	6 (0.4)
Influenza	インフルエンザ	4 (0.6)	5 (0.3)
Onychoclasis	爪破損	4 (0.6)	5 (0.3)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (0.4)	37 (2.3)
Proteinuria	蛋白尿	3 (0.4)	18 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.4)	16 (1.0)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (0.4)	10 (0.6)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.4)	10 (0.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.4)	8 (0.5)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	3 (0.4)	8 (0.5)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	3 (0.4)	8 (0.5)
Insomnia	不眠症	3 (0.4)	7 (0.4)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	3 (0.4)	7 (0.4)
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	3 (0.4)	6 (0.4)
Ear infection	耳感染	3 (0.4)	5 (0.3)
Sepsis	敗血症	3 (0.4)	5 (0.3)
Tachycardia	頻脈	3 (0.4)	5 (0.3)
Actinic keratosis	光線角化症	3 (0.4)	4 (0.2)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	3 (0.4)	4 (0.2)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	3 (0.4)	4 (0.2)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	3 (0.4)	4 (0.2)
Gingival pain	歯肉痛	3 (0.4)	4 (0.2)
Gout	痛風	3 (0.4)	4 (0.2)
Rhinitis	鼻炎	3 (0.4)	4 (0.2)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	3 (0.4)	4 (0.2)
Bundle branch block left	左脚ブロック	3 (0.4)	3 (0.2)
Erectile dysfunction	勃起不全	3 (0.4)	3 (0.2)
Impetigo	膿痂疹	3 (0.4)	3 (0.2)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3 (0.4)	3 (0.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (0.3)	80 (5.0)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	2 (0.3)	13 (0.8)
Pneumonitis	肺臓炎	2 (0.3)	11 (0.7)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2 (0.3)	10 (0.6)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (0.3)	9 (0.6)
Pleural effusion	胸水	2 (0.3)	7 (0.4)
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.3)	6 (0.4)
Gingivitis	歯肉炎	2 (0.3)	6 (0.4)
Malaise	倦怠感	2 (0.3)	6 (0.4)
Blood urea increased	血中尿素増加	2 (0.3)	5 (0.3)
Eczema	湿疹	2 (0.3)	5 (0.3)
Gastritis	胃炎	2 (0.3)	5 (0.3)
Haemoptysis	喀血	2 (0.3)	5 (0.3)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (0.3)	5 (0.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	2 (0.3)	5 (0.3)
Skin mass	皮膚腫瘤	2 (0.3)	5 (0.3)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	2 (0.3)	4 (0.2)
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.3)	4 (0.2)
Skin laceration	皮膚裂傷	2 (0.3)	4 (0.2)
Arthritis	関節炎	2 (0.3)	3 (0.2)
Atrial flutter	心房粗動	2 (0.3)	3 (0.2)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (0.3)	3 (0.2)
Electrocardiogram high voltage	心電図高電位	2 (0.3)	3 (0.2)
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (0.3)	3 (0.2)
Extrasystoles	期外収縮	2 (0.3)	3 (0.2)
Haemarthrosis	出血性関節症	2 (0.3)	3 (0.2)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	2 (0.3)	3 (0.2)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (0.3)	3 (0.2)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	2 (0.3)	3 (0.2)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2 (0.3)	2 (0.1)
Angina pectoris	狭心症	2 (0.3)	2 (0.1)
Bacteriuria	細菌尿	2 (0.3)	2 (0.1)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.3)	2 (0.1)
Dehydration	脱水	2 (0.3)	2 (0.1)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	2 (0.3)	2 (0.1)
Ear pain	耳痛	2 (0.3)	2 (0.1)
Fall	転倒	2 (0.3)	2 (0.1)
Furuncle	せつ	2 (0.3)	2 (0.1)
Haematochezia	血便排泄	2 (0.3)	2 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (0.3)	2 (0.1)
Nasal herpes	鼻ヘルペス	2 (0.3)	2 (0.1)
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	2 (0.3)	2 (0.1)
Urinary incontinence	尿失禁	2 (0.3)	2 (0.1)
Vision blurred	霧視	2 (0.3)	2 (0.1)
Wheezing	喘鳴	2 (0.3)	2 (0.1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.1)	22 (1.4)
Urinary occult blood positive	尿潜血陽性	1 (0.1)	21 (1.3)
Blood immunoglobulin G decreased	血中免疫グロブリンG減少	1 (0.1)	15 (0.9)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.1)	10 (0.6)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.1)	10 (0.6)
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.1)	10 (0.6)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.1)	9 (0.6)
Globulins decreased	グロブリン減少	1 (0.1)	8 (0.5)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1 (0.1)	7 (0.4)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.1)	7 (0.4)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.1)	6 (0.4)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.1)	6 (0.4)
Pain	疼痛	1 (0.1)	6 (0.4)
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (0.1)	6 (0.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.1)	5 (0.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.1)	5 (0.3)
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.1)	5 (0.3)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (0.1)	5 (0.3)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.1)	5 (0.3)
Chills	悪寒	1 (0.1)	4 (0.2)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (0.1)	4 (0.2)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.1)	4 (0.2)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.1)	4 (0.2)
Periodontal disease	歯周病	1 (0.1)	4 (0.2)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.1)	4 (0.2)
Blister	水疱	1 (0.1)	3 (0.2)
Cardiac failure	心不全	1 (0.1)	3 (0.2)
Colitis	大腸炎	1 (0.1)	3 (0.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.1)	3 (0.2)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.1)	3 (0.2)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.1)	3 (0.2)
Dysphonia	発声障害	1 (0.1)	3 (0.2)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.1)	3 (0.2)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.1)	3 (0.2)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	3 (0.2)
Liver injury	肝損傷	1 (0.1)	3 (0.2)
Lymphadenitis	リンパ節炎	1 (0.1)	3 (0.2)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.1)	3 (0.2)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.1)	3 (0.2)
Renal failure	腎不全	1 (0.1)	3 (0.2)
Skin cancer	皮膚癌	1 (0.1)	3 (0.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.1)	3 (0.2)
Syncope	失神	1 (0.1)	3 (0.2)
Tooth infection	歯感染	1 (0.1)	3 (0.2)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.1)	2 (0.1)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.1)	2 (0.1)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.1)	2 (0.1)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.1)	2 (0.1)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.1)	2 (0.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)	2 (0.1)
Deafness	難聴	1 (0.1)	2 (0.1)
Delirium	譫妄	1 (0.1)	2 (0.1)
Dysuria	排尿困難	1 (0.1)	2 (0.1)
Eye pain	眼痛	1 (0.1)	2 (0.1)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.1)	2 (0.1)
Eyelid bleeding	眼瞼出血	1 (0.1)	2 (0.1)
Feeling hot	熱感	1 (0.1)	2 (0.1)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.1)	2 (0.1)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (0.1)	2 (0.1)
Genital herpes	陰部ヘルペス	1 (0.1)	2 (0.1)
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (0.1)	2 (0.1)
Haemothorax	血胸	1 (0.1)	2 (0.1)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.1)	2 (0.1)
Hyperphosphataemia	高リン血症	1 (0.1)	2 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.1)	2 (0.1)
Immunoglobulins decreased	免疫グロブリン減少	1 (0.1)	2 (0.1)
Lymph node pain	リンパ節痛	1 (0.1)	2 (0.1)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.1)	2 (0.1)
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (0.1)	2 (0.1)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (0.1)	2 (0.1)
Night sweats	寝汗	1 (0.1)	2 (0.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.1)	2 (0.1)
Panniculitis	脂肪織炎	1 (0.1)	2 (0.1)
Paronychia	爪囲炎	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin wound	皮膚創傷	1 (0.1)	2 (0.1)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.1)	2 (0.1)
Urinary retention	尿閉	1 (0.1)	2 (0.1)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.1)	2 (0.1)
Visual impairment	視力障害	1 (0.1)	2 (0.1)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	1 (0.1)	1 (0.1)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Agitation	激越	1 (0.1)	1 (0.1)
Anal inflammation	肛門の炎症	1 (0.1)	1 (0.1)
Anal squamous cell carcinoma	肛門扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	1 (0.1)	1 (0.1)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Bacterial rhinitis	細菌性鼻炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Bleeding time prolonged	出血時間延長	1 (0.1)	1 (0.1)
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	1 (0.1)	1 (0.1)
Blood iron decreased	血中鉄減少	1 (0.1)	1 (0.1)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	血中尿素窒素／クレアチニン比増加	1 (0.1)	1 (0.1)
Bradyarrhythmia	徐脈性不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
Bradycardia	徐脈	1 (0.1)	1 (0.1)
Breast pain	乳房痛	1 (0.1)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1 (0.1)	1 (0.1)
Cardiomegaly	心拡大	1 (0.1)	1 (0.1)
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Cheilitis	口唇炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Choroidal effusion	脈絡膜滲出	1 (0.1)	1 (0.1)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Dacryocystitis	涙嚢炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.1)	1 (0.1)
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Demyelination	脱髄	1 (0.1)	1 (0.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.1)	1 (0.1)
Dilatation atrial	心房拡張	1 (0.1)	1 (0.1)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.1)	1 (0.1)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	1 (0.1)	1 (0.1)
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常Ｔ波	1 (0.1)	1 (0.1)
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)
Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症	1 (0.1)	1 (0.1)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	1 (0.1)	1 (0.1)
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Faeces soft	軟便	1 (0.1)	1 (0.1)
Febrile infection	熱性感染症	1 (0.1)	1 (0.1)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Gastritis viral	ウイルス性胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Gastroenteritis shigella	赤痢菌性胃腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Gingival abscess	歯肉膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
Gingival oedema	歯肉浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.1)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Glossodynia	舌痛	1 (0.1)	1 (0.1)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
Haematospermia	血精液症	1 (0.1)	1 (0.1)
Haemolysis	溶血	1 (0.1)	1 (0.1)
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	1 (0.1)	1 (0.1)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.1)	1 (0.1)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Hiccups	しゃっくり	1 (0.1)	1 (0.1)
Human rhinovirus test positive	ヒトライノウイルス検査陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
Impaired healing	治癒不良	1 (0.1)	1 (0.1)
Interferon gamma release assay positive	インターフェロンγ応答測定陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
Intraductal proliferative breast lesion	乳管内増殖性病変	1 (0.1)	1 (0.1)
Ischaemic skin ulcer	虚血性皮膚潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
Left atrial hypertrophy	左房肥大	1 (0.1)	1 (0.1)
Lichenoid keratosis	苔癬様角化症	1 (0.1)	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection fungal	真菌性下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Lung infiltration	肺浸潤	1 (0.1)	1 (0.1)
Lung opacity	肺陰影	1 (0.1)	1 (0.1)
Macule	斑	1 (0.1)	1 (0.1)
Melaena	メレナ	1 (0.1)	1 (0.1)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
Metastatic malignant melanoma	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)
Micturition urgency	尿意切迫	1 (0.1)	1 (0.1)
Morganella infection	モルガネラ感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1 (0.1)	1 (0.1)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.1)	1 (0.1)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	1 (0.1)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.1)	1 (0.1)
Myocarditis	心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Myositis	筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Nail bed bleeding	爪床出血	1 (0.1)	1 (0.1)
Nail infection	爪感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Nail ridging	爪線状隆起	1 (0.1)	1 (0.1)
Nasal crusting	鼻痂皮	1 (0.1)	1 (0.1)
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)
Nasal disorder	鼻部障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Nasal vestibulitis	鼻前庭炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Nervousness	神経過敏	1 (0.1)	1 (0.1)
Neurosis	神経症	1 (0.1)	1 (0.1)
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.1)	1 (0.1)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	1 (0.1)	1 (0.1)
Nodular regenerative hyperplasia	結節性再生性過形成	1 (0.1)	1 (0.1)
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.1)	1 (0.1)
Oral hyperkeratosis	口腔内過角化	1 (0.1)	1 (0.1)
Pain in jaw	顎痛	1 (0.1)	1 (0.1)
Parainfluenzae viral bronchitis	パラインフルエンザウイルス気管支炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (0.1)	1 (0.1)
Parotid gland enlargement	耳下腺腫大	1 (0.1)	1 (0.1)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (0.1)	1 (0.1)
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.1)	1 (0.1)
Platelet aggregation abnormal	血小板凝集異常	1 (0.1)	1 (0.1)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.1)	1 (0.1)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	1 (0.1)	1 (0.1)
Pustule	膿疱	1 (0.1)	1 (0.1)
Renal pain	腎臓痛	1 (0.1)	1 (0.1)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.1)	1 (0.1)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
Rosacea	酒さ	1 (0.1)	1 (0.1)
Salivary gland mass	唾液腺腫瘤	1 (0.1)	1 (0.1)
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.1)	1 (0.1)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.1)	1 (0.1)
Sinoatrial block	洞房ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
Sinusitis fungal	真菌性副鼻腔炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin candida	皮膚カンジダ	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin toxicity	皮膚毒性	1 (0.1)	1 (0.1)
Somnolence	傾眠	1 (0.1)	1 (0.1)
Sporotrichosis	スポロトリコーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.1)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
Swollen tongue	舌腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)
Systemic bacterial infection	全身性細菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Taste disorder	味覚障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Tongue disorder	舌障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Tongue fungal infection	真菌性舌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Tremor	振戦	1 (0.1)	1 (0.1)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (0.1)	1 (0.1)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	1 (0.1)	1 (0.1)
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
Varices oesophageal	食道静脈瘤	1 (0.1)	1 (0.1)
Vascular rupture	血管破裂	1 (0.1)	1 (0.1)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)
Vestibular disorder	前庭障害	1 (0.1)	1 (0.1)
Vitreous disorder	硝子体障害	1 (0.1)	1 (0.1)
White coat hypertension	白衣性高血圧	1 (0.1)	1 (0.1)
Wound	創傷	1 (0.1)	1 (0.1)
Carbon dioxide increased	二酸化炭素増加	0 (0.0)	26 (1.6)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	14 (0.9)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	13 (0.8)
Blood immunoglobulin A decreased	血中免疫グロブリンA減少	0 (0.0)	12 (0.7)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Weight increased	体重増加	0 (0.0)	11 (0.7)
Blood immunoglobulin M decreased	血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	10 (0.6)
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	0 (0.0)	9 (0.6)
Neutrophil percentage decreased	好中球百分率減少	0 (0.0)	8 (0.5)
Blood fibrinogen decreased	血中フィブリノゲン減少	0 (0.0)	7 (0.4)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0 (0.0)	7 (0.4)
Bacterial test positive	細菌検査陽性	0 (0.0)	6 (0.4)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	6 (0.4)
Low density lipoprotein decreased	低比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	6 (0.4)
Platelet dysfunction	血小板機能異常症	0 (0.0)	6 (0.4)
White blood cell count increased	白血球数増加	0 (0.0)	6 (0.4)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	5 (0.3)
Dysgeusia	味覚不全	0 (0.0)	5 (0.3)
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	0 (0.0)	5 (0.3)
Hypophosphataemia	低リン血症	0 (0.0)	5 (0.3)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	5 (0.3)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	4 (0.2)
Hypofibrinogenaemia	低フィブリノゲン血症	0 (0.0)	4 (0.2)
Infection	感染	0 (0.0)	4 (0.2)
Lipoprotein (a) increased	リポ蛋白（a）増加	0 (0.0)	4 (0.2)
Otitis media	中耳炎	0 (0.0)	4 (0.2)
Periodontitis	歯周炎	0 (0.0)	4 (0.2)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0 (0.0)	3 (0.2)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0 (0.0)	3 (0.2)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	3 (0.2)
Folliculitis	毛包炎	0 (0.0)	3 (0.2)
High density lipoprotein decreased	高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	3 (0.2)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	0 (0.0)	3 (0.2)
Laryngeal pain	喉頭痛	0 (0.0)	3 (0.2)
Leukocytosis	白血球増加症	0 (0.0)	3 (0.2)
Leukocyturia	白血球尿	0 (0.0)	3 (0.2)
Meningitis cryptococcal	クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	3 (0.2)
Renal impairment	腎機能障害	0 (0.0)	3 (0.2)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	3 (0.2)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0 (0.0)	3 (0.2)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased	αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Amnesia	健忘	0 (0.0)	2 (0.1)
Anorectal infection	肛門直腸感染	0 (0.0)	2 (0.1)
Asthma	喘息	0 (0.0)	2 (0.1)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0 (0.0)	2 (0.1)
Beta 2 microglobulin increased	β２ミクログロブリン増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0 (0.0)	2 (0.1)
Blood urine present	尿中血陽性	0 (0.0)	2 (0.1)
Cataract	白内障	0 (0.0)	2 (0.1)
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	2 (0.1)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0 (0.0)	2 (0.1)
Cognitive disorder	認知障害	0 (0.0)	2 (0.1)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0 (0.0)	2 (0.1)
Death	死亡	0 (0.0)	2 (0.1)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.1)
Faeces discoloured	変色便	0 (0.0)	2 (0.1)
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0 (0.0)	2 (0.1)
Hepatitis B DNA increased	Ｂ型肝炎ＤＮＡ増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Hepatitis viral	ウイルス性肝炎	0 (0.0)	2 (0.1)
High density lipoprotein increased	高比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	2 (0.1)
Lacrimation increased	流涙増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (0.1)
Localised oedema	限局性浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	2 (0.1)
Lymph gland infection	リンパ節感染	0 (0.0)	2 (0.1)
Middle ear inflammation	中耳の炎症	0 (0.0)	2 (0.1)
Neuralgia	神経痛	0 (0.0)	2 (0.1)
Nitrite urine present	尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0)	2 (0.1)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0)	2 (0.1)
Procedural pain	処置による疼痛	0 (0.0)	2 (0.1)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0 (0.0)	2 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	2 (0.1)
Telangiectasia	毛細血管拡張症	0 (0.0)	2 (0.1)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0 (0.0)	2 (0.1)
Tonsillitis	扁桃炎	0 (0.0)	2 (0.1)
Urticaria papular	丘疹状蕁麻疹	0 (0.0)	2 (0.1)
Wound infection	創傷感染	0 (0.0)	2 (0.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0)	1 (0.1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.1)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.1)
Acute hepatitis B	急性Ｂ型肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Ageusia	味覚消失	0 (0.0)	1 (0.1)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	0 (0.0)	1 (0.1)
Albuminuria	アルブミン尿	0 (0.0)	1 (0.1)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.1)
Anisometropia	不同視	0 (0.0)	1 (0.1)
Anosmia	無嗅覚	0 (0.0)	1 (0.1)
Apolipoprotein increased	アポリポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Appendicitis	虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Aspartate aminotransferase decreased	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)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0 (0.0)	1 (0.1)
Atrioventricular block	房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.1)
Bacteraemia	菌血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	1 (0.1)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0 (0.0)	1 (0.1)
Basophil count increased	好塩基球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Bendopnoea	前屈呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.1)
Benign neoplasm of skin	皮膚良性新生物	0 (0.0)	1 (0.1)
Blepharal pigmentation	眼瞼色素沈着	0 (0.0)	1 (0.1)
Blepharitis	眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Blood chloride decreased	血中クロール減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Blood immunoglobulin M increased	血中免疫グロブリンM増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0 (0.0)	1 (0.1)
Body tinea	体部白癬	0 (0.0)	1 (0.1)
Bronchiolitis	細気管支炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.1)
Burning sensation	灼熱感	0 (0.0)	1 (0.1)
Bursitis	滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.1)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Carbon dioxide decreased	二酸化炭素減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.1)
Cellulitis of male external genital organ	男性外性器蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Cerebral aspergillosis	脳アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.1)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0 (0.0)	1 (0.1)
Cholecystitis infective	感染性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Cholestasis	胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (0.1)
Chronic tonsillitis	慢性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Computerised tomogram thorax abnormal	胸部コンピュータ断層撮影異常	0 (0.0)	1 (0.1)
Conduction disorder	伝導障害	0 (0.0)	1 (0.1)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0 (0.0)	1 (0.1)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.1)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Cytopenia	血球減少症	0 (0.0)	1 (0.1)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.1)
Delusion	妄想	0 (0.0)	1 (0.1)
Depression	うつ病	0 (0.0)	1 (0.1)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Disseminated varicella zoster virus infection	播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Drug eruption	薬疹	0 (0.0)	1 (0.1)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.0)	1 (0.1)
Ear infection fungal	真菌性耳感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	0 (0.0)	1 (0.1)
Electrocardiogram PR shortened	心電図ＰＲ短縮	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Electrocardiogram Q wave abnormal	心電図異常Q波	0 (0.0)	1 (0.1)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0 (0.0)	1 (0.1)
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	0 (0.0)	1 (0.1)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased	心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.1)
Encephalitis fungal	真菌性脳炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Epiglottitis	喉頭蓋炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Erysipelas	丹毒	0 (0.0)	1 (0.1)
Escherichia infection	大腸菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Eye infection	眼感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Eye swelling	眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.1)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
Gynaecomastia	女性化乳房	0 (0.0)	1 (0.1)
HBV-DNA polymerase increased	ＨＢＶ－ＤＮＡポリメラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Haematemesis	吐血	0 (0.0)	1 (0.1)
Haematotympanum	鼓室内出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Haemorrhoids	痔核	0 (0.0)	1 (0.1)
Heart rate increased	心拍数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Heart rate irregular	心拍数不整	0 (0.0)	1 (0.1)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	0 (0.0)	1 (0.1)
Henoch-Schonlein purpura	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	1 (0.1)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0 (0.0)	1 (0.1)
Herpes zoster meningoencephalitis	帯状疱疹性髄膜脳炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Herpes zoster oticus	耳帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.1)
Hordeolum	麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.1)
Hot flush	ほてり	0 (0.0)	1 (0.1)
Hydrocephalus	水頭症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hydrothorax	胸水症	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypersensitivity vasculitis	過敏性血管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypoacusis	聴力低下	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypochloraemia	低クロール血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypocholesterolaemia	低コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypoglobulinaemia	低グロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypouricaemia	低尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypoxia	低酸素症	0 (0.0)	1 (0.1)
Hypozincaemia	低亜鉛血症	0 (0.0)	1 (0.1)
Ileus	イレウス	0 (0.0)	1 (0.1)
Infective exacerbation of bronchiectasis	感染による気管支拡張症の増悪	0 (0.0)	1 (0.1)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.1)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)
Kidney infection	腎感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.1)
Laryngeal inflammation	喉頭の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0 (0.0)	1 (0.1)
Leukoplakia oral	口腔白斑症	0 (0.0)	1 (0.1)
Light chain analysis decreased	軽鎖分析値減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Lip blister	口唇水疱	0 (0.0)	1 (0.1)
Lipoprotein increased	リポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Lung abscess	肺膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	0 (0.0)	1 (0.1)
Lymphangitis	リンパ管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Lymphocyte percentage decreased	リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.1)
Lymphoma transformation	リンパ腫の転化	0 (0.0)	1 (0.1)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.1)
Memory impairment	記憶障害	0 (0.0)	1 (0.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (0.1)
Muscle fatigue	筋肉疲労	0 (0.0)	1 (0.1)
Mycobacterium ulcerans infection	マイコバクテリウム・ウルセランス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Myringitis	鼓膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Nail discolouration	爪変色	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Nasal cavity mass	鼻腔腫瘤	0 (0.0)	1 (0.1)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	1 (0.1)
Nephrolithiasis	腎結石症	0 (0.0)	1 (0.1)
Neuritic plaques	神経突起斑	0 (0.0)	1 (0.1)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.1)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Neutrophilic dermatosis	好中球性皮膚症	0 (0.0)	1 (0.1)
Normocytic anaemia	正球性貧血	0 (0.0)	1 (0.1)
Ocular discomfort	眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)
Oesophagitis	食道炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Onychomycosis	爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.1)
Oral purpura	口腔内紫斑	0 (0.0)	1 (0.1)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.1)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	0 (0.0)	1 (0.1)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.1)
Penile discomfort	陰茎不快感	0 (0.0)	1 (0.1)
Pericarditis	心膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Periorbital swelling	眼窩周囲腫脹	0 (0.0)	1 (0.1)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.1)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.1)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.1)
Plantar erythema	足底紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)
Platelet aggregation decreased	血小板凝集低下	0 (0.0)	1 (0.1)
Platelet function test abnormal	血小板機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.1)
Pleurisy	胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.1)
Prostatitis	前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.1)
QRS axis abnormal	ＱＲＳ軸異常	0 (0.0)	1 (0.1)
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0 (0.0)	1 (0.1)
Rales	ラ音	0 (0.0)	1 (0.1)
Reflux gastritis	逆流性胃炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Renal colic	腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Retinopathy	網膜症	0 (0.0)	1 (0.1)
Sciatica	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.1)
Scrotal cellulitis	陰嚢蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Sensory disturbance	感覚障害	0 (0.0)	1 (0.1)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.1)
Sleep terror	睡眠時驚愕	0 (0.0)	1 (0.1)
Specific gravity urine increased	尿比重増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Spindle cell sarcoma	紡錘細胞肉腫	0 (0.0)	1 (0.1)
Staphylococcal abscess	ブドウ球菌性膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
Synovitis	滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Thermal burn	熱傷	0 (0.0)	1 (0.1)
Throat tightness	咽喉絞扼感	0 (0.0)	1 (0.1)
Tinea pedis	足部白癬	0 (0.0)	1 (0.1)
Tonsillitis bacterial	細菌性扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Tooth abscess	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.1)
Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症	0 (0.0)	1 (0.1)
Tracheitis	気管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter	腎盂および尿管移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)
Tumour flare	腫瘍フレア	0 (0.0)	1 (0.1)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.1)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)
Urethral pain	尿道痛	0 (0.0)	1 (0.1)
Urinary occult blood	尿潜血	0 (0.0)	1 (0.1)
Urine bilirubin increased	尿中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.1)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (0.1)
Urticarial vasculitis	蕁麻疹様血管炎	0 (0.0)	1 (0.1)
Varicella virus test positive	水痘ウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (0.1)
Varicella zoster virus infection	水痘帯状疱疹ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)
Vasculitis	血管炎	0 (0.0)	1 (0.1)

Group Term Preferred Term		Pooled Zanubrutinib from Pivotal Studies * (N = 701) n (%)	All Zanubrutinib (N = 1603) n (%)
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	0 (0.0)	1 (0.1)
Vitreous opacities	硝子体混濁	0 (0.0)	1 (0.1)
Wandering pacemaker	移動性ペースメーカー	0 (0.0)	1 (0.1)
Xerosis	乾燥症	0 (0.0)	1 (0.1)

Source: ADSL, ADAE. Data cutoff: 30AUG2020(1002), 31MAR2021(AU-003), 11SEP2020(205), 08SEP2020(206), 11JAN2021(210), 04MAY2022(214), 21JUN2022(302), [redacted]20[redacted](LTE1), 08AUG2022(305), 31OCT2022(304), 10MAY2022(111).

* Includes Study 304 Cohort 1, Study 305, Study 302 Cohort 1 and Study 111 CLL/SLL & WM from Part 2.

TEAE is defined as an adverse event that had an onset date or was worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of zanubrutinib and up to 30 days after the last dose of zanubrutinib or initiation of new anticancer therapy, whichever occurs first. Worsening of an event to Grade 5 beyond 30 days after last dose of zanubrutinib and prior to initiation of new anticancer therapy is also considered as treatment-emergent.

Treatment-related TEAEs include those events considered by the investigator to be related, probably or possibly related, or with missing assessment of the causal relationship.

MedDRA Version: 24.0.

[redacted].rtf

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

令和 4 年 4 月 18 日付薬生薬審発 0418 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：ザヌブルチニブ

JAN（英名）：Zanubrutinib

1.9.2. INN

Recommended INN List 79, WHO Drug Information, Vol. 32, No.1, 2018 に以下の名称で収載された。

INN：zanubrutinib

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

薬生薬審発 0418 第１号
令 和 ４ 年 ４ 月 １８ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

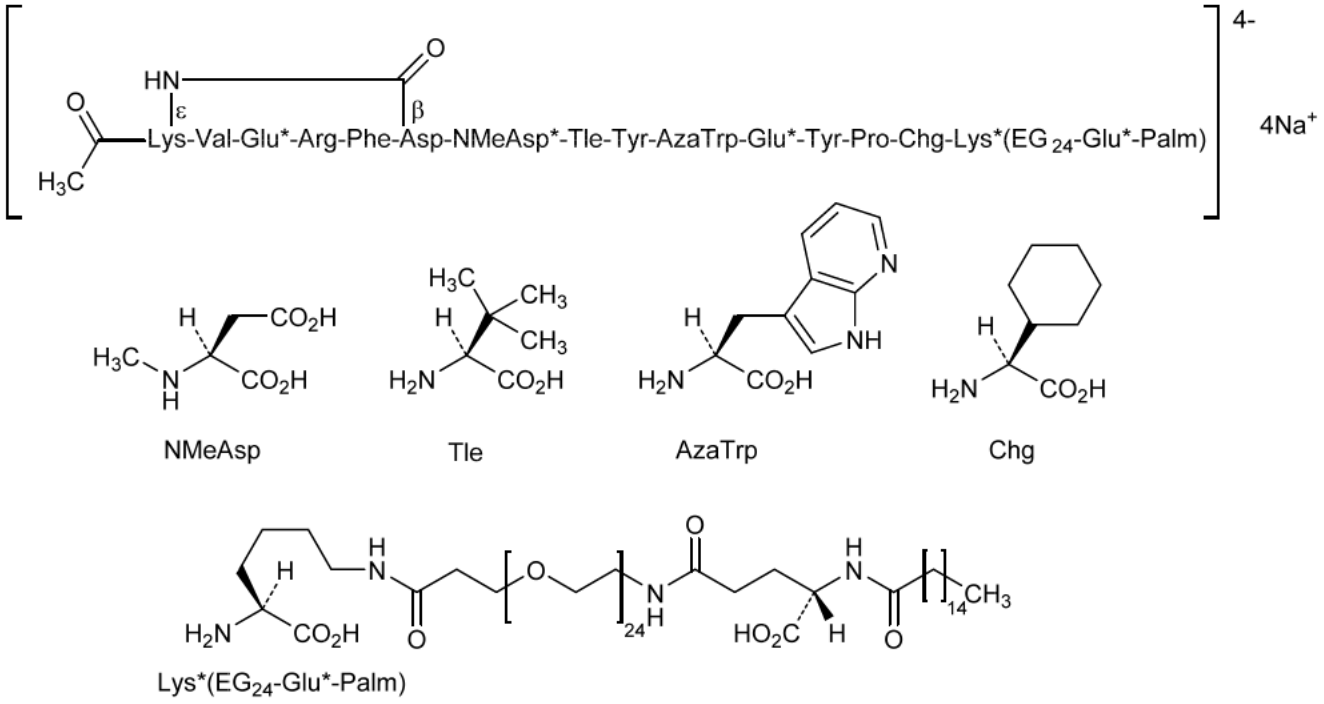
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-1-B6

JAN（日本名）：ジルコプランナトリウム

JAN（英　名）：Zilucoplan Sodium



* 酸性基を持つアミノ酸残基．1つの酸性基にはプロトン化されたアルギニン側鎖が結合し，
4つの酸性基にはナトリウムイオンがそれぞれ1つずつ結合している．

$C_{172}H_{274}N_{24}Na_4O_{55}$

ジルコプランナトリウムは，ジルコプランの四ナトリウム塩である．ジルコプランは化学修飾された合成環状ペプチドで，ヒト補体 C5 に結合する．ペプチド部分は 15 個のアミノ酸残基からなり，15 番目の Lys 残基は修飾されている．化学名は以下の通りである．

N^2-アセチル-L-リシル-L-バリル-L-α-グルタミル-L-アルギニル-L-フェニルアラニル-L-α-アスパルチル-*N*-メチル-L-α-アスパルチル-3-メチル-L-バリル-L-チロシル-3-(1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-L-アラニル-L-α-グルタミル-L-チロシル-L-プロリル-(2*S*)-2-シクロヘキシルグリシル-*N*^{6}-(3-{ω-[(*N*-ヘキサデカノイル-L-γ-グルタミル)アミノ]テトラコサキス(オキシエチレン)-α-イル}プロパノイル)-L-リシン　(6→1^6)-ラクタム四ナトリウム塩

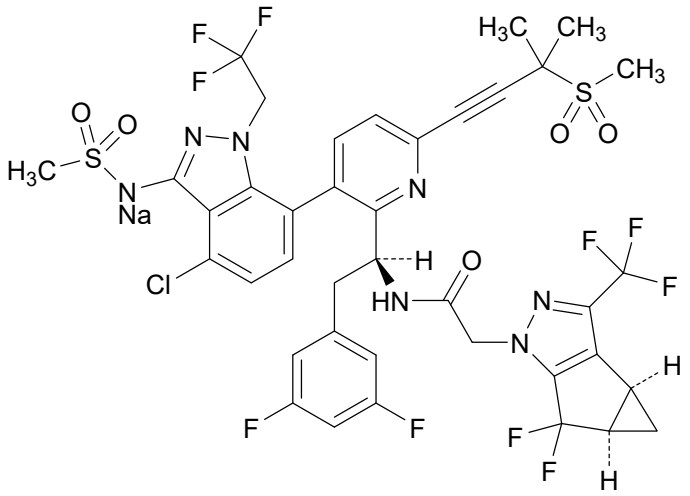
Zilucoplan Sodium is tetrasodium salt of Zilucoplan. Zilucoplan is a chemically modified synthetic cyclic peptide that binds to human complement C5. The peptide moiety consists of 15 amino acid residues, and Lys residue at position 15 is modified. Chemical name is as follows:

Tetrasodium salt of N^2-acetyl-L-lysyl-L-valyl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-phenylalanyl-L-α-aspartyl-*N*-methyl-L-α-aspartyl-3-methyl-L-valyl-L-tyrosyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-L-alanyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-prolyl-(2*S*)-2-cyclohexylglycyl-N^6-(3-{ω-[(*N*-hexadecanoyl-L-γ-glutamyl)amino]tetracosakis(oxyethylene)-α-yl}propanoyl)-L-lysine (6→1^6)-lactam

登録番号　303-3-B3

JAN（日本名）：レナカパビルナトリウム

JAN（英　名）：Lenacapavir Sodium



$C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$

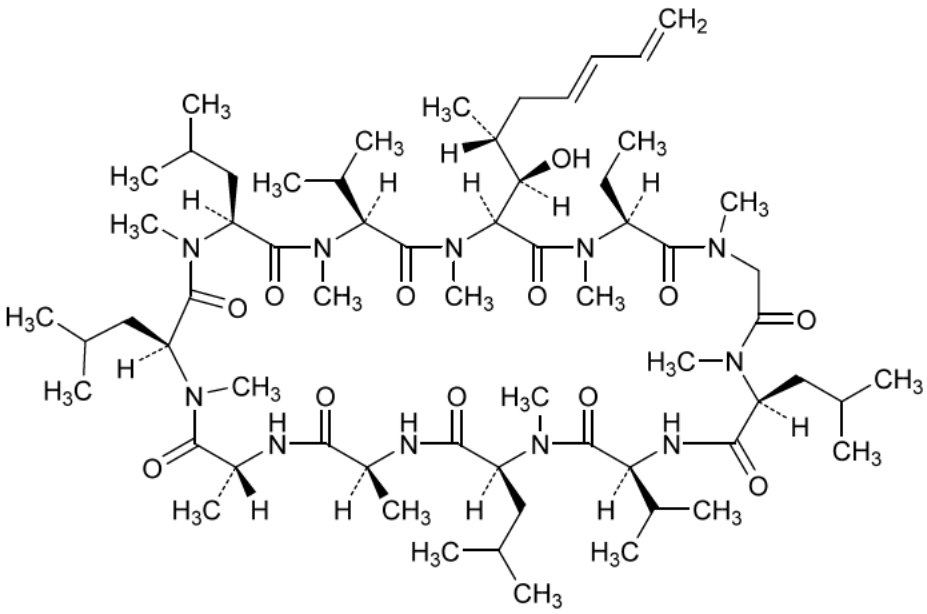
[4-クロロ-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1*H*-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-*c*]ピラゾール-1-イル]アセトアミド}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-6-[3-(メタンスルホニル)-3-メチルブタ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インダゾール-3-イル](メタンスルホニル)アザニド一ナトリウム

Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide

登録番号　303-3-B4

JAN（日本名）：ボクロスポリン

JAN（英　名）：Voclosporin



$C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$

シクロ{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ノナ-6,8-ジエノイル]-L-2-アミノブタノイル-*N*-メチルグリシル-*N*-メチル-L-ロイシル-L-バリル-*N*-メチル-L-ロイシル-L-アラニル-D-アラニル-*N*-メチル-L-ロイシル-*N*-メチル-L-ロイシル-*N*-メチル-L-バリル}

Cyclo{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)nona-6,8-dienoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl}

登録番号　303-3-B5

JAN（日本名）：ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Datopotamab Deruxtecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

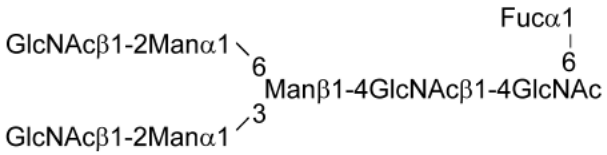
```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT TAGMQWVRQA PGQGLEWMGW    50
INTHSGVPKY AEDFKGRVTI SADTSTSTAY LQLSSLKSED TAVYYCARSG   100
FGSSYWYFDV WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV   150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ   200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK   250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY   300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP   350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP   400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG   450
K                                                        451
```

L 鎖

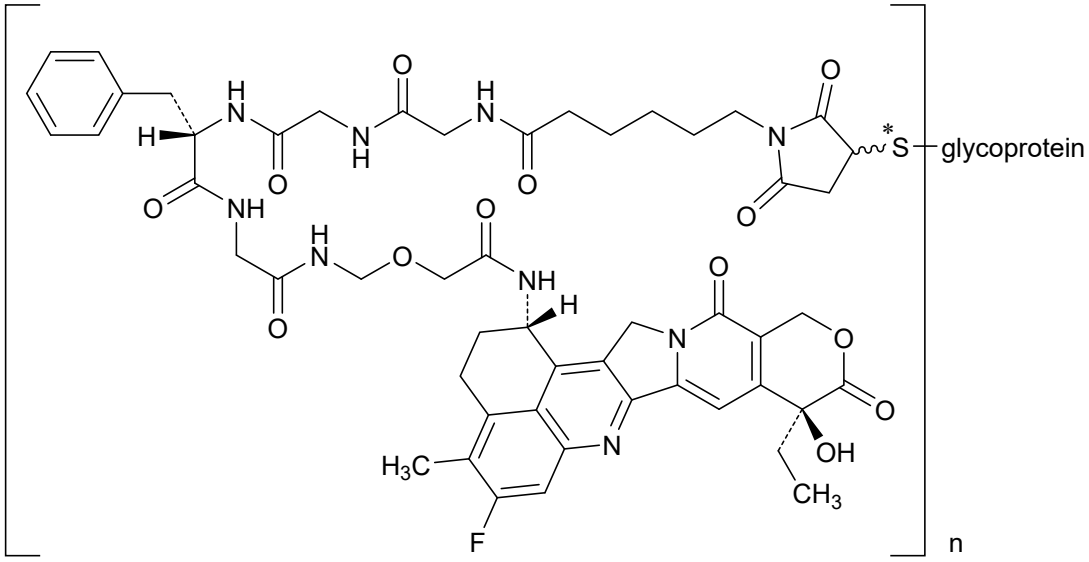
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS    50
ASYRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGQ   100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV   150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG   200
LSSPVTKSFN RGEC                                          214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 C224，H 鎖 C230，H 鎖 C233，L 鎖 C214：薬物結合可能部位；
H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
H 鎖 C224－L 鎖 C214，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n は平均 4 である

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

$C_{6464}H_{9984}N_{1708}O_{2016}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2199}H_{3392}N_{580}O_{674}S_{16}$

L 鎖 $C_{1033}H_{1604}N_{274}O_{334}S_{6}$

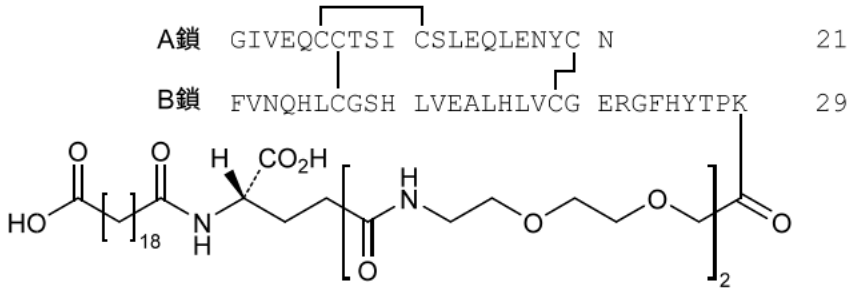
ダトポタマブ　デルクステカンは，抗体薬物複合体（分子量：約 152,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個のシステイン残基に，カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している．抗体部分は抗細胞表面糖タンパク質 Trop-2 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，CHO 細胞により産生される．タンパク質部分は，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Datopotamab Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 152,000) consisting of deruxtecan ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of four cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is an anti-cell surface glycoprotein Trop-2 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　303-3-B6

JAN（日本名）：インスリン　イコデク（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Insulin Icodec (Genetical Recombination)



$C_{280}H_{435}N_{71}O_{87}S_6$（修飾を含む，2本鎖）

A鎖　$C_{95}H_{151}N_{25}O_{36}S_4$

B鎖　$C_{185}H_{288}N_{46}O_{51}S_2$（修飾を含む）

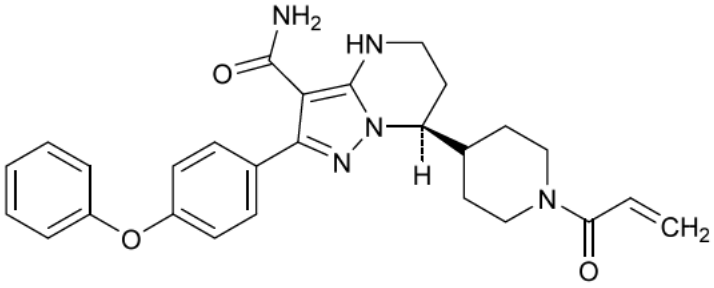
インスリン　イコデクは，遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり，3個のアミノ酸残基（A鎖：Y14E，B鎖：Y16H，F25H）が置換され，B鎖C末端のT30は除去され，B鎖K29のε-アミノ基が(22*S*)-22,42-ジカルボキシ-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-9,18,23-トリアザドテトラコンタン-1-オイル基でアシル化されている．インスリン　イコデクは，21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び29個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成される修飾ペプチドである．

Insulin Icodec is a recombinant human insulin analogue, in which amino acid residues are substituted at 3 positions (A-chain: Y14E, B-chain: Y16H, F25H), C-terminal T30 of B-chain is deleted, and the ε-amino group of K29 of B-chain is acylated with (22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl group. Insulin Icodec is a modified peptide composed of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 29 amino acid residues.

登録番号　303-3-B7

JAN（日本名）：ザヌブルチニブ

JAN（英　名）：Zanubrutinib



$C_{27}H_{29}N_5O_3$

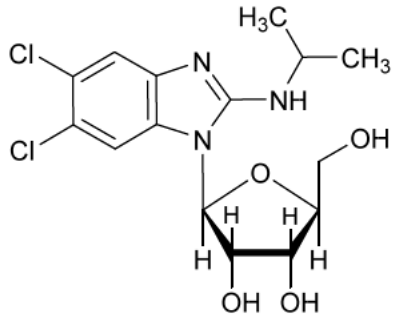
(7*S*)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-3-カルボキシアミド

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

登録番号　303-3-B8

JAN（日本名）：マリバビル

JAN（英　名）：Maribavir



$C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$

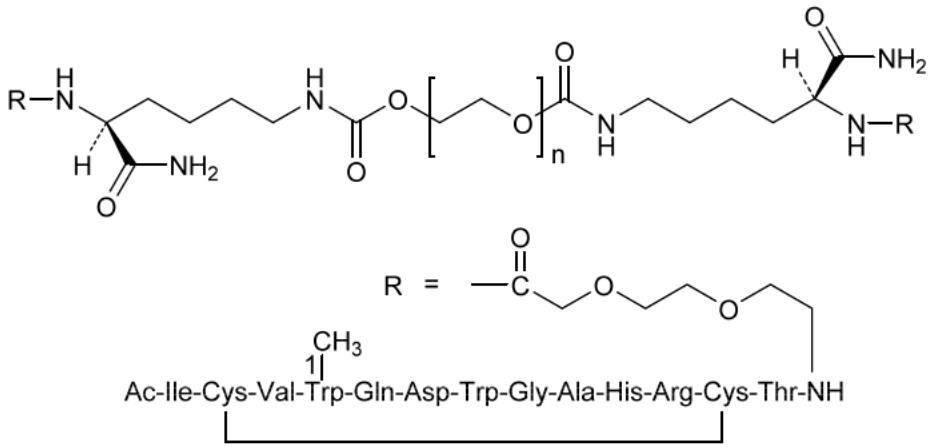
5,6-ジクロロ-2-(プロパン-2-イルアミノ)-1-β-L-リボフラノシル-1*H*-ベンゾイミダゾール

5,6-Dichloro-2-(propan-2-ylamino)-1-β-L-ribofuranosyl-1*H*-benzimidazole

登録番号　303-3-B9

JAN（日本名）：ペグセタコプラン

JAN（英　名）：Pegcetacoplan



nは約800~1100である.

$C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4$（ペプチド部分）

ペグセタコプランはPEG化ペプチド（分子量：約43,500）であり，補体C3に結合する2本の同一の合成ペプチドが，C末端リシンアミドのε-アミノ基を介してポリエチレングリコール（分子量：約39,600）の両端にそれぞれ結合している．ペプチド部分は15個のアミノ酸残基からなる．化学名は以下の通りである．

O,*O*'-ビス[(S^2,S^{12}-シクロ{*N*-アセチル-L-イソロイシル-L-システイニル-L-バリル-1-メチル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-L-α-アスパルチル-L-トリプトフィルグリシル-L-アラニル-L-ヒスチジル-L-アルギニル-L-システイニル-L-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-L-リシンアミド})-$N^{6\,15}$-カルボニル]ポリエチレングリコール

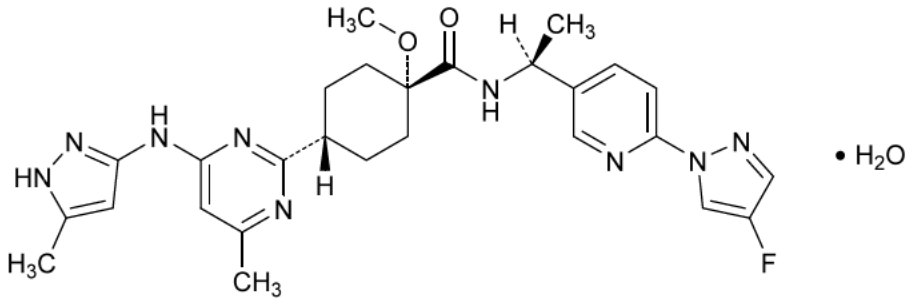
Pegcetacoplan is a PEGylated peptide (molecular weight: ca. 43,500) in which two identical synthetic peptides that bind to complement C3 are bound to each terminal of polyethylene glycol (molecular weight: ca. 39,600) via ε-amino group of C-terminal lysine amide. The peptide moiety consists of 15 amino acid residues. Chemical name is as follows:

O,*O*'-Bis[(S^2,S^{12}-cyclo{*N*-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl-L-valyl-1-methyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-threonyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-L-lysinamide})-$N^{6\,15}$-carbonyl]polyethylene glycol

登録番号　303-3-B10

JAN（日本名）：プラルセチニブ水和物

JAN（英　名）：Pralsetinib Hydrate



$C_{27}H_{32}FN_9O_2 \cdot H_2O$

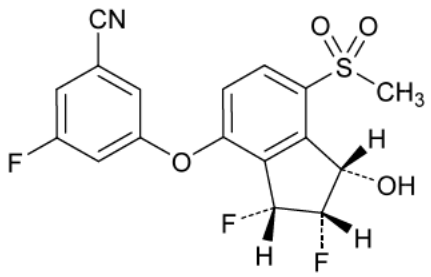
cis-*N*-{(1*S*)-1-[6-(4-フルオロ-1*H*-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]エチル}-1-メトキシ-4-{4-メチル-6-[(5-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-2-イル}シクロヘキサン-1-カルボキシアミド　一水和物

cis-*N*-{(1*S*)-1-[6-(4-Fluoro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]ethyl}-1-methoxy-4-{4-methyl-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}cyclohexane-1-carboxamide monohydrate

登録番号　303-3-B11

JAN（日本名）：ベルズチファン

JAN（英　名）：Belzutifan



$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$

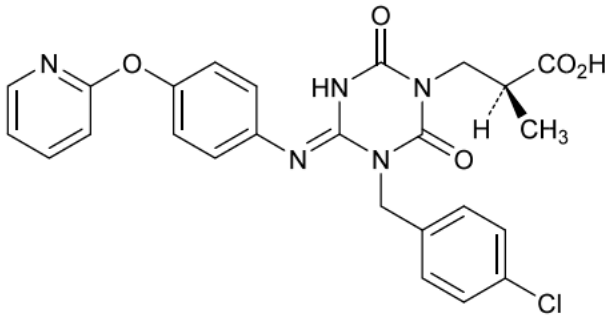
3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メタンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル]オキシ}-5-フルオロベンゾニトリル

3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile

登録番号　303-4-B1

JAN（日本名）：シボピキサント

JAN（英　名）：Sivopixant



$C_{25}H_{22}ClN_5O_5$

(2*S*)-3-[(4*E*)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,6-ジオキソ-4-({4-[(ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}イミノ)-1,3,5-トリアジナン-1-イル]-2-メチルプロパン酸

(2*S*)-3-[(4*E*)-3-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2,6-dioxo-4-({4-[(pyridin-2-yl)oxy]phenyl}imino)-1,3,5-triazinan-1-yl]-2-methylpropanoic acid

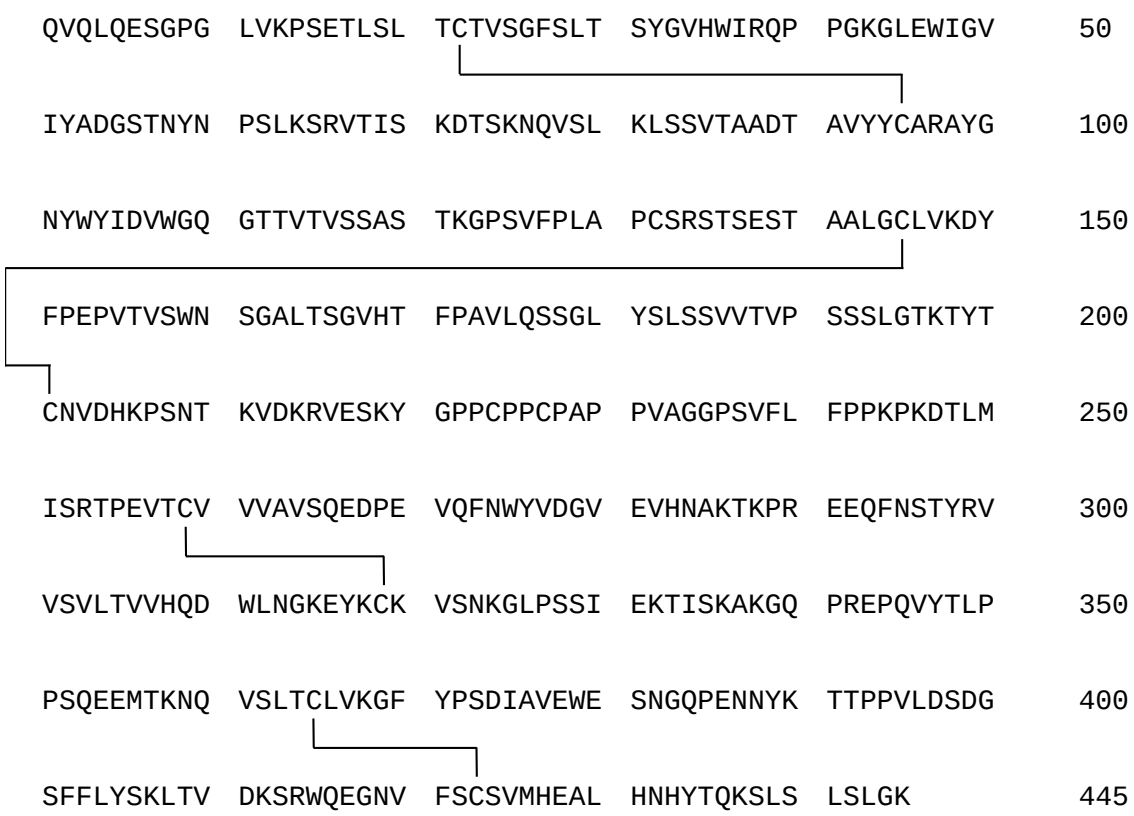
登録番号　303-4-B2

JAN（日本名）：チスレリズマブ（遺伝子組換え）

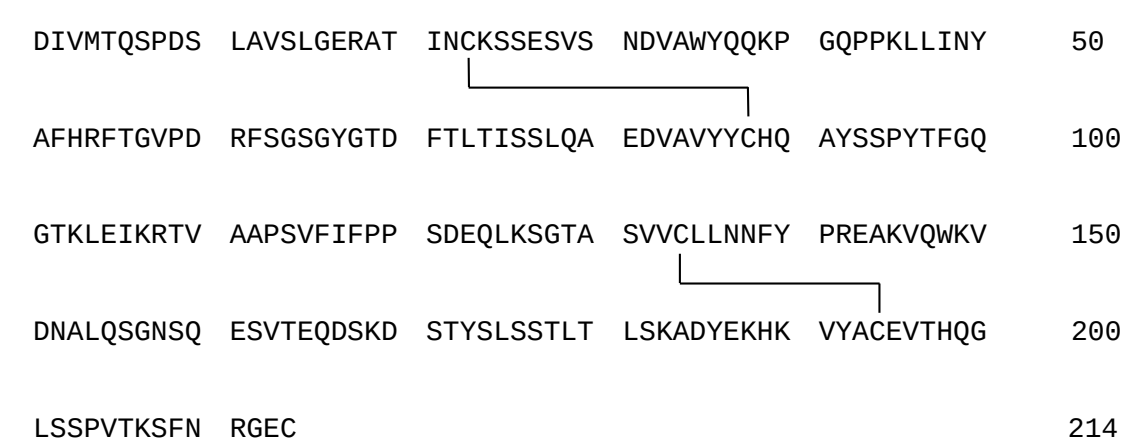
JAN（英　名）：Tislelizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖



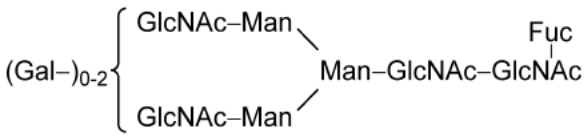
L 鎖



H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：部分的プロセシング

H 鎖 C132－L 鎖 C214，H 鎖 C224－H 鎖 C224，H 鎖 C227－H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6410}H_{9890}N_{1686}O_{2012}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2166}H_{3353}N_{567}O_{670}S_{14}$

L 鎖　$C_{1039}H_{1596}N_{276}O_{336}S_{6}$

チスレリズマブは，遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 6 個のアミノ酸残基が置換（S226P，E231P，F232V，L233A，D263A，R407K）されている．チスレリズマブは，CHO 細胞により産生される．チスレリズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

Tislelizumab is a recombinant anti-PD-1 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 6 positions (S226P, E231P, F232V, L233A, D263A, R407K). Tislelizumab is produced in CHO cells. Tislelizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 79

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 79

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 79

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

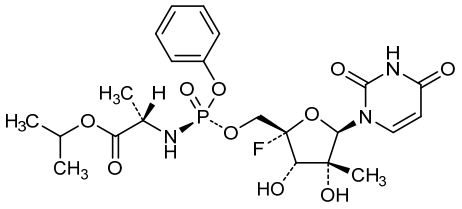
adafosbuvirum

adafosbuvir — propan-2-yl *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-methyl-*P*-*O*-phenyl-5'-uridylyl]-L-alaninate

adafosbuvir — *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-méthyl-*P*-*O*-phényl-5'-uridylyl]-L-alaninate de propan-2-yle

adafosbuvir — *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-metil-*P*-*O*-fenil-5'-uridilil]-L-alaninato de propan-2-ilo

$C_{22}H_{29}FN_3O_{10}P$



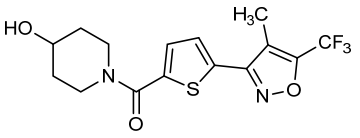
adarigilinum

adarigiline — (4-hydroxypiperidin-1-yl){5-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophen-2-yl}methanone

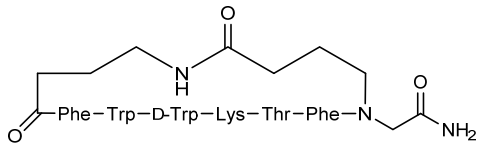
adarigiline — (4-hydroxypipéridin-1-yl){5-[4-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophén-2-yl}methanone

adarigilina — (4-hidroxipiperidin-1-il){5-[4-metil-5-(trifluoromethil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-il}metanona

$C_{15}H_{15}F_3N_2O_3S$



$C_{60}H_{74}N_{12}O_{10}$



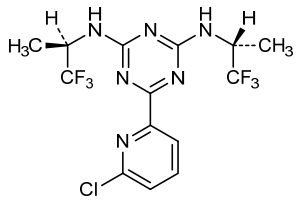
vorasidenibum

vorasidenib — 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine

vorasidénib — 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine

vorasidenib — 6-(6-cloropiridin-2-il)-N^2,N^4-bis[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina

$C_{14}H_{13}ClF_6N_6$



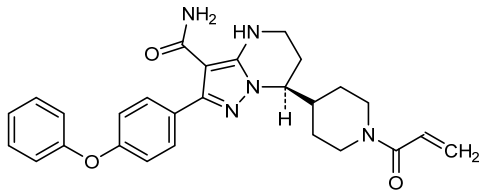
zanubrutinibum

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

zanubrutinib — (7*S*)-2-(4-phénoxyphényl)-7-[1-(prop-2-enoyl)pipéridin-4-yl]-4,5,6,7-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamide

zanubrutinib — (7*S*)-2-(4-fenoxifenil)-7-[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida

$C_{27}H_{29}N_5O_3$

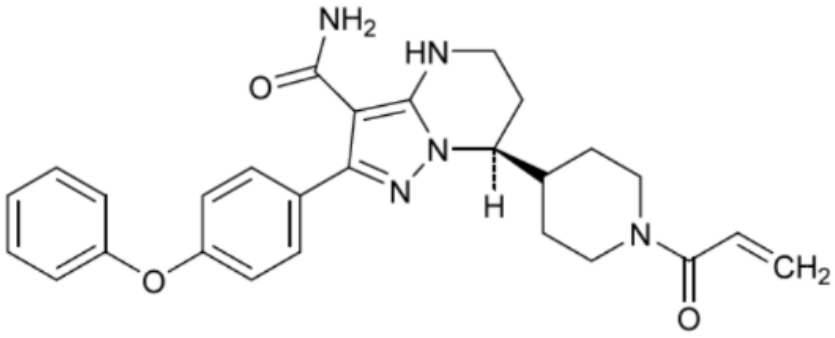


zenocutuzumabum #

zenocutuzumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3) and *Homo sapiens* ERBB2 (epidermal growth factor receptor 2, receptor tyrosine-protein kinase erbB-2, EGFR2, HER2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, CD340)], humanized monoclonal antibody, bispecific;

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(7S)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシアミド</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>〇慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
〇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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ザヌブルチニブ
製剤：ブルキンザカプセル 80 mg（1 カプセル中にザヌブルチニブを 80 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与
<table>
<tr><td>動物種</td><td>性別</td><td>投与方法</td><td>概略の致死量等</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雌雄</td><td>経口</td><td>MTD > 1,000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>経口</td><td>MTD > 1,000 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与方法</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14 日間</td><td>経口</td><td>25、75 又は 250 mg/kg/日</td><td>250 mg/kg/日</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28 日間</td><td>経口</td><td>50、150 又は 500 mg/kg/日</td><td>500 mg/kg/日</td><td>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</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>30、100 又は 300 mg/kg/日</td><td>300 mg/kg/日</td><td>鼻、口、口唇及び／又は眼瞼周囲の痂皮／腫脹、流涎</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ラット	26 週間	経口	30、100、300 又は 1000 mg/kg/日	300 mg/kg/日	胃、十二指腸及び胸腺に認められ、びらん／壊死／潰瘍形成、萎縮、消化管の好中球浸潤及び胸腺の著明なリンパ球枯渇
	イヌ	14 日間	経口	10、30 又は 100 mg/kg/日	100 mg/kg/日	特になし
	イヌ	28 日間	経口	10、30 又は 100 mg/kg/日	100 mg/kg/日	特になし
	イヌ	13 週間	経口	10、30 又は 100 mg/kg/日	100 mg/kg/日	特になし
	イヌ	39 週間	経口	10、30 又は 100 mg/kg/日	100 mg/kg/日	唾液分泌、被毛粗剛、軟便／水様便／粘液様便、脱毛症、痂皮、皮膚の肥厚／変色（発赤）、腫脹及び発疹の発現率の増加が認められ、また一過性の振戦及び極度の疲労

副　作　用

副作用発現率

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）患者を対象とした国内第 1/2 相試験（BGB-3111-111 試験、パート 2）36 例中 20 例（55.6%）

副作用の種類	例数 （%）
好中球数減少	4 （11.1%）
血小板数減少	4 （11.1%）
紫斑	3 （8.3%）
点状出血	2 （5.6%）
紅斑	2 （5.6%）
斑状出血	2 （5.6%）
結膜出血	2 （5.6%）
貧血	2 （5.6%）

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を対象とした海外第 3 相試験（BGB-3111-304 試験、コホート 1）240 例中 178 例（74.2%）

副作用の種類	例数 （%）
挫傷	40 （16.7%）
好中球減少症	24 （10.0%）
疲労	20 （8.3%）
点状出血	18 （7.5%）
高血圧	15 （6.3%）
発疹	14 （5.8%）

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を対象とした海外第 3 相試験（BGB-3111-305 試験、コホート 1）324 例中 243 例（75%）

副作用の種類	例数 （%）
好中球減少症	60 （18.5%）
高血圧	38 （11.7%）

	貧血　29　（9.0%） 挫傷　29　（9.0%） 下痢　26　（8.0%） 上気道感染　24　（7.4%） 好中球数減少　23　（7.1%） 点状出血　22　（6.8%） 血小板減少症　17　（5.2%） 原発性マクログロブリン血症患者を対象とした海外第 3 相試験（BGB-3111-302 試験、コホート 1）101 例中 83 例（82.2%） 副作用の種類　例数　（%） 好中球減少症　23　（22.8%） 挫傷　14　（13.9%） 疲労　12　（11.9%） 下痢　11　（10.9%） 血小板減少症　11　（10.9%） 高血圧　10　（9.9%） 発疹　10　（9.9%） 鼻出血　10　（9.9%）
会　　社	BeiGene Japan 合同会社　　製剤：輸入

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
第3部（モジュール3）：品質に関する文書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 General Information							
3.2.S.1.1	－	Nomenclature	－	－	海外	評価	－
3.2.S.1.2	－	Structure	－	－	海外	評価	－
3.2.S.1.3	－	General Properties	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2 Manufacturer							
3.2.S.2.1	－	Manufacturer (s)	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2.2	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2.3	－	Control of Materials - 3.2.S.2.3 Control of Materials-Starting Materials	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2.3	－	Control of Materials - 3.2.S.2.3 Control of Materials-Reagents, Solvents, and Auxiliary Materials	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2.4	－	Control of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価	－
3.2.S.2.6	－	Manufacturing Process Development	－	－	海外	評価	－
3.2.S.3 Characterisation							
3.2.S.3.1	－	Elucidation of Structure and Other Characteristics	－	－	海外	評価	－
3.2.S.3.2	－	Impurities - 3.2.S.3.2 Impurities-Related Substances	－	－	海外	評価	－
3.2.S.3.2	－	Impurities - 3.2.S.3.2 Impurities-Mutagenic Impurities	－	－	海外	評価	－
3.2.S.3.2	－	Impurities - 3.2.S.3.2 Impurities-OVI	－	－	海外	評価	－
3.2.S.3.2	－	Impurities - 3.2.S.3.2 Impurities-Elemental Impurities	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4 Control of Drug Substance							
3.2.S.4.1 Specification							
3.2.S.4.1	－	Specification	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2 Analytical Procedures							
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Introduction	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-Appearance	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-ICP-MS	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-LOD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-Chiral HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-IR	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-ROI	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-GC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-PSD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-XRPD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures-KF	－	－	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures							
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Introduction	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures-ICPMS	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures-GC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures-HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures-chiral HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures-PSD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Method Validation Report_Chiral HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Method Validation Report_ICPMS	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Method Validation Report_HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Method Validation Report_PSD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.S.4.3 Method Validation Report_GC	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.4 Batch Analyses							
3.2.S.4.4	－	Batch Analyses	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5 Justification of Specification							
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification- Introduction	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Appearance	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Chiral Purity	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Elemental Impurity	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-ID	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-LOD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Polymorph	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-PSD	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Related Substances	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Residual Solvents	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-ROI	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Water Content	－	－	海外	評価	－
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications - 3.2.S.4.5 Justification of Specification-Assay	－	－	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
3.2.S.5 Reference Standards or Materials							
3.2.S.5	－	Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価	－
3.2.S.6 Container Closure System							
3.2.S.6	－	Container Closure System	－	－	海外	評価	－
3.2.S.6	－	Container Closure Systems - Certificate of Analysis - LDPE Bag	－	－	海外	評価	－
3.2.S.7 Stability							
3.2.S.7.1	－	Stability Summary and Conclusions	－	－	海外	評価	－
3.2.S.7.2		Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	－	海外	評価	－
3.2.S.7.3	－	Stability Data - Zanu Japan 3.2.S.7.3 Stability Data-Stress Studies	－	－	海外	評価	－
3.2.S.7.3	－	Stability Data - Zanu Japan 3.2.S.7.3 Stability Data Long Term and Accelerated	－	－	海外	評価	－
3.2.P　製剤							
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product							
3.2.P.1	－	Description and Composition of the Drug Product	－	－	海外	評価	－
3.2.P.2 Pharmaceutical Development							
3.2.P.2.1	－	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	－	－	海外	評価	－
3.2.P.2.2	－	3.2.P.2.2 Drug Product	－	－	海外	評価	－
3.2.P.2.3	－	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	－	－	海外	評価	－
3.2.P.2.4	－	3.2.P.2.4 Container Closure System	－	－	海外	評価	－
3.2.P.2.5	－	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	－	－	海外	評価	－
3.2.P.2.6	－	3.2.P.2.6 Compatibility	－	－	海外	評価	－
3.2.P.3 Manufacture							
3.2.P.3.1	－	Manufacturer(s)	－	－	海外	評価	－
3.2.P.3.2	－	Batch Formula	－	－	海外	評価	－
3.2.P.3.3	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	－	海外	評価	－
3.2.P.3.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価	－
3.2.P.3.5	－	Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4 Control of Excipients							
3.2.P.4 [Excipient: Compendial]							
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 Specifications-Compendial	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 COA_Colloidal Silicon Dioxide	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 COA_Croscarmellose Sodium	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 COA_Magnesium Stearate	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 COA_Microcrystalline Cellulose	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 COA_Sodium Lauryl Sulfate	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.2	－	Analytical Procedures	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.3	－	Validation of Analytical Procedures	－	－	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
3.2.P.4.4	－	Justification of Specifications - 3.2.P.4.4 Justification of Specifications - Compendial Excipients	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.5	－	Excipients of Human or Animal Origin	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.6	－	Novel Excipients	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4 [Excipient: Non-compendial]							
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 Specifications-Noncompendial	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.1	－	Specifications - 3.2.P.4.1 COA_Empty Hard Gelatin Capsules	－	－	海外	評価	－
3.2.P.4.4	－	Justification of Specifications - Noncompendial Excipients	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5 Control of Drug Product							
3.2.P.5.1	－	Specification(s)	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2 Analytical Procedures							
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-Introduction	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-Appearance	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-Micro	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-KF	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-Chiral HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-Dissolution	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures-CU	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures-Introduction	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures-CU	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures-HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures-Dissolution	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures-Chiral HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Method Validation Report_Chiral HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Method Validation Report_CU_BU	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Method Validation Report_dissolution	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures - 3.2.P.5.3 Method Validation Report_HPLC	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.4 Batch Analyses							
3.2.P.5.4	－	Batch Analyses	－	－	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities							
3.2.P.5.5	－	Characterisation of Impurities	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6 Justification of Specification							
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Introduction	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Water Content	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Related Substances	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Microbial Limit	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Content Uniformity	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Appearance	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Chiral Purity	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Dissolution	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Identification	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-HPLC Assay	－	－	海外	評価	－
3.2.P.5.6	－	Justification of Specification(s) - 3.2.P.5.6 Justification of Specifications-Excluded Test	－	－	海外	評価	－
3.2.P.6 Reference Standards or Materials							
3.2.P.6	－	Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価	－
3.2.P.7 Container Closure System							
3.2.P.7	－	Container Closure System	－	－	海外	評価	－
3.2.P.8 Stability							
3.2.P.8.1	－	Stability Summary and Conclusions	－	－	海外	評価	－
3.2.P.8.2	－	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	－	海外	評価	－
3.2.P.8.3	－	Stability Data - 3.2.P.8.3 Stability Data-Catalent	－	－	海外	評価	－
3.2.P.8.3	－	Stability Data - 3.2.P.8.3 Stability Data - Stress Studies	－	－	海外	評価	－
3.2.A　その他							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
3.2.R　　各極の要求資料							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
3.3　参考文献							
Bergum 2014, Assessment of Blend and Content Uniformity							
Bergum 2015, Assessment of Blend and Content Uniformity. Technical Discussion of Sampling Plans and Application of ASTM E2709/E2810							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
Garcia 2015, Recommendations for the Assessment of Blend and Content Uniformity: Modifications to Withdrawn FDA Draft Stratified Sampling Guidance							
第4部（モジュール 4）：非臨床試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	R01-BIOL-145	Inhibition of Enzymatic Activity of BTK by BGB-3111	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-2	R01-BIOL-141	Inhibition of Cellular BTK Activation and BTK Occupancy by BGB-3111	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-3	R01-BIOL-142	Effects of BGB-3111 on Tumor Cell Proliferation in a Panel of Haematological Cancer Lines	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-4	R01-BIOL-155	*In vitro* Biochemical and Cellular Characterization of BGB-3111 and its Metabolites	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-5	R01-VIVO-118	Efficacy Study of BGB-3111 in Rec-1 Subcutaneous Xenograft Model	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-6	R01-VIVO-119	Efficacy Study of BGB-3111 in Systemic Rec-1 Xenograft Model	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-7	R01-VIVO-124	Efficacy Study of BGB-3111 in TMD-8 Subcutaneous Xenograft Model	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.1-8	R01-VIVO-121	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BGB-3111 in Mouse	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	R01-BIOL-148	Biochemical Selectivity of BGB-3111	[redacted]	1．BeiGene（中国） 2. [redacted] Corp.（米国）	海外	評価	－
4.2.1.2-2	R01-BIOL-143	Cellular Selectivity of BGB-3111 against ITK and EGFR	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.2-3	R01-BIOL-147	Effect of BGB-3111 on Rituximab Induced ADCC	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	評価	－
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	[redacted]-BGB-hERG-004	hERG Test for BGB-000003111-000-035	Report date: [redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	－
4.2.1.3-2	180-0190-EP	BGB-3111: Effects on Electric Current Passing Through Cloned hERG Potassium Channels Stably Expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells Using Manual Patch-Clamp Technique	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.1.3-3	180-0084-SP	BGB-3111: Effects of Oral Administration (Oral Gavage) on Central Nervous System Function in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.1.3-4	180-0085-SP	BGB-3111: Effects of Oral (Gavage) Administration on Respiratory Functions in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.1.3-5	180-0067-SP	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of BGB-3111 Administered by Oral Gavage to Telemetry-Instrumented Conscious Beagle dogs	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
4.2.2.1-1	180-0055-AC	HPLC Method Validation for Determination of BGB-3111 in 0.5% (W/V) Methylcellulose in Purified Water and Formulation Stability Evaluation	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.1-2	180-0134-AC	HPLC Method Validation for Determination of BGB-3111 in Dimethyl Sulphoxide and Formulations Stability Assessment	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.1-3	180-0056-BA	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Determination of BGB-3111 in Dog [redacted] Plasma	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.1-4	180-0060-BA	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Determination of BGB-3111 in Rat [redacted] Plasma	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.1-5	180-0164-BA	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Determination of BGB-3111 in Rabbit [redacted] Plasma	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.1-6	180-0194-BA	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Determination of BGB-3111 and its Metabolite BGB-7941 in Rat [redacted] Plasma	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	[redacted]_RN016119	Pharmacokinetic Studies of BGB-3111 in Sprague-Dawley Rats after Single- and Multiple-Dose Administrations of BGB-3111 Using a Fully-Validated LC-MS/MS Method	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.2-2	[redacted]_RN016120	Pharmacokinetic Studies of BGB-3111 in Beagle Dogs after Single- and Multiple-Dose Administrations of BGB-3111 Using a Fully Validated LC-MS/MS Method	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.2-3	[redacted]_RN016116	Permeability Assessment of BGB-3111 Using Caco-2 Cell Monolayer Model	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.2-4	RTC00782	Pharmacokinetics of [Carbony-^{14}C]BGB 3111 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Administration of [Carbony ^{14}C]BGB 3111 at 30 mg/100 µCi/kg	[redacted]	[redacted], Inc.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	[redacted]_RN016121	Determination of BGB-3111 in Sprague-Dawley Rat Organ Tissues after a Single Oral Administration of BGB-3111 Using Validated LC-MS/MS Methods	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.3-2	[redacted]_RN016123	Red Blood Cell Distribution of BGB-3111 in Whole Blood of Humans, Dogs and Rats	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.3-3	[redacted]_RN016124	Equilibrium Dialysis Determination of Bound Fraction of BGB-3111 in Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse Plasma	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.3-4	RPT04060	Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Oral Dose of 30 mg/100 µCi/kg [^{14}C]BGB-3111 in Male Long-Evans and Sprague Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA)	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	[redacted]_RN016107	Metabolic Stability Assessment of BGB-3111 in Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse Liver Microsomes	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-2	[redacted]_RN016126	Metabolite Identification of BGB-3111 in Liver Microsomes of Different Species and in Sprague-Dawley Rats after Oral Administration	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-3	[redacted]_RN016193	BGB-3111 Reaction Phenotyping Using Human Liver Microsomes and Recombinant Cytochrome P450 (CYP) Isoforms	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-4	[redacted]_RN016125	IC50 Determination and Time-dependent Inhibition Evaluation of BGB-3111 on Seven Major CYP Isozymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-5	[redacted]_RN016127	Induction Effects of BGB-3111 on Human CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 Isozymes in Cryopreserved Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-6	RTC01116	Metabolism of [^{14}C]BGB-3111 in Male and Female Sprague Dawley Rats after a Single Oral Administration of [^{14}C]BGB-3111 at 30 mg/100 μCi/kg	[redacted]	[redacted], Inc.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-7	[redacted]_RN016192	BGB-3111 Reaction Phenotyping Using Recombinant UGT Isoforms	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-8	RTC01128	Identification of Relative Metabolites in Rat (or Dog) Plasma	[redacted]	[redacted], Inc.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.4-9	C19047	BGB-3111: Evaluation of Cytochrome P450 2C Induction Potential in Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]（米国）	海外	評価	－
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	[redacted]_RN016122	Determination of Biliary, Urinary and Fecal Excretion of BGB-3111 in Sprague-Dawley Rats after Single and Multiple Oral Administrations of BGB-3111 Using Validated LC-MS/MS Methods	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.5-2	RTC00568	Excretion and Mass Balance of [Carbonyl-^{14}C] BGB-3111 in Male and Female Sprague-Dawley Rats after a Single Oral Administration of 30 mg/100 μCi/kg [Carbonyl-^{14}C] BGB-3111	[redacted]	[redacted], Inc.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.5-3	RTC00954	Excretion of [Carbonyl-^{14}C]BGB-3111 Following a Single Oral Administration of 30 mg/100 μCi/kg to Male and Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted], Inc.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.5-4	RD-S1503-02-01	*In Vitro* Evaluation of the Inhibitory Potential of BGB-3111 on BCRP	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.5-5	RD-S1503-02-02	*In Vitro* Study for Evaluating Transportation of BGB-3111 by BCRP	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.5-6	RD-S1503-02-03	*In Vitro* Study for Evaluating the Inhibitive Potential of BGB-3111 on OATPB1, OATPB3, OCT2, OAT1 and OAT3	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
4.2.2.5-7	RD-S1503-02-04	*In Vitro* Study for Evaluating Transportation of BGB-3111 by OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 and OAT3	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.5-8	BGB-3111-DMPK-PK-DDI-0001	Absorption and transport characteristics of BGB-3111 using MDCK-MDR1 and Wild-type MDCK cell lines	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	評価	－
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	180-0062-TX	BGB-3111: Acute Oral Gavage Toxicity Study in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.1-2	180-0063-TX	BGB-3111: A Maximum Tolerated Oral Gavage Dose Toxicity Study in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	NCL-134	A 14-Day Toxicity and Toxicokinetic Study with BGB-3111 in SD Rats	[redacted]	BeiGene（中国）	海外	参考	－
4.2.3.2-2	180-0064-TX	BGB-3111: 28-Day Repeated Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with 28-Day Recovery	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.2-3	180-0074-TX	BGB-3111: 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with 4-week Recovery	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.2-4	180-0193-TX	BGB-3111: 26-Week Repeated Oral Dose Toxicity and Toxicokinetices Study in Rats with 6-Week Recovery	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.2-5	RT-180-0058-TX	BGB-3111: 14-Day Repeated Oral Dose Range Finding Toxicity and Toxicology Study in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.2-6	180-0059-TX	BGB-3111: 28-Day Repeated Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Beagle Dogs with 28-day Recovery Period	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.2-7	180-0075-TX	BGB-3111: 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Beagle Dogs with 4-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
4.2.3.2-8	180-0192-TX	BGB-3111: 39-Week Repeated Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study in Beagle Dogs with 6-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3-1	180-0049-GT	BGB-000003111-000-008: Mini-Ames Assay	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.3-2	180-0135-GT	BGB-3111: Bacterial reverse mutation Assay	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.3-3	180-0136-GT	BGB-3111: In Vitro Chromosomal Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary Cells	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.3-4	180-0137-GT	BGB-3111: Bone Marrow Micronucleus Assay by Oral Gavage in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.4 がん原性試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	180-0196-DR	BGB-3111: Oral Study on Fertility and Early Embryonic Development Toxicity Study in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	180-0161-TX	BGB-3111: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.5.2-2	180-0167-TX	BGB-3111: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	180-0228-DR	BGB-3111: Pre-and Post Natal Development Toxicity Study in Rats	[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	評価	－
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.6 局所刺激性試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7 その他の毒性試験							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
4.2.3.7.1 抗原性試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
－		該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.4 依存性試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	00-IMPURITY-3111	In-Silico Assessment of Mutagenicity of Impurities in BGB-3111	Report date: [redacted]/20[redacted]	－	海外	参考	－
4.2.3.7.6-2	01-IMPURITY-3111	In-Silico Assessment of Mutagenicity of Impurities in BGB-3111	Report date: [redacted]/20[redacted]	－	海外	参考	－
4.2.3.7.6-3	180-0053-GT	BGB-000004103-000-002: Mini-Ames Assay	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.7.6-4	180-0168-GT	BGB-5984 (BG-4): Mini-Ames Assay	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.7.6-5	180-0229-GT	BGB-5985 (BG-8): Mini-Ames Assay	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.7.6-6	180-0230-GT	BGB-3111-BG-10-IM5: Mini-Ames Assay	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.7.6-7	180-0233-GT	BGB-3111-BG-4-IM1: Mini-Ames Assay	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.7.6-8	180-0323-GT	BGB-6372: Mini-Ames Assay	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] CO., LTD.（中国）	海外	参考	－
4.2.3.7.7 その他の試験							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.3 参考文献 (著者アルファベット順)							
Anastassiadis, T., Deacon, S.W., Devarajan, K., Ma, H., and Peterson, J.R. (2011). Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 29, 1039-1045.							
Bhaskaran, M., Cornwell, P.D., Sorden, S.D., Elwell, M.R., Russell, N.R., Pritt, M.L., and Vahle, J.L. (2018). Pancreatic Effects of a Bruton's Tyrosine Kinase Small-molecule Inhibitor in Rats Are Strain-dependent. Toxicol Pathol 46, 460-472.							
Black, K.A., Finch, L., and Frederick, C.B. (1993). Metabolism of acrylic acid to carbon dioxide in mouse tissues. Fundam Appl Toxicol *21* , 97-104.							
Copeland, R.A. (2000). Enzymes: a practical introduction to structure, mechanism, and data analysis., 2 edn (Wiley-VCH).							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
Da Roit, F., Engelberts, P.J., Taylor, R.P., Breij, E.C., Gritti, G., Rambaldi, A., Introna, M., Parren, P.W., Beurskens, F.J., and Golay, J. (2015). Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. Haematologica 100, 77-86.							
deBethizy, J.D., Udinsky, J.R., Scribner, H.E., and Frederick, C.B. (1987). The disposition and metabolism of acrylic acid and ethyl acrylate in male Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol *8*, 549-561.							
FDA (2012). US Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Drug interaction studies - Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations.							
FDA (2017). US Food and Drug Administration: Guidance for Industry. In Vitro Metabolism and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. Draft issued October, 2017.							
Finch, L., and Frederick, C.B. (1992). Rate and route of oxidation of acrylic acid to carbon dioxide in rat liver. Fundam Appl Toxicol *19*, 498-504.							
Frantz, S.W. and Beskitt, J.L. (1993). 14C-Acrylic acid: Comparative bioavailability study in male mice and rats. Bushy Run Research Center Report No. 92N1005, Union Carbide Co., Export, PA.							
Frederick, C.B., and Reynolds, C.H. (1989). Modeling the reactivity of acrylic acid and acrylate anion with biological nucleophiles. Toxicol Lett *47*, 241-247.							
Ghose, R. (2013). A measured approach: determining the PLCgamma1 docking site on Itk using a biochemical ruler. J Mol Biol 425, 679-682.							
Hellwig, J., Gembardt, C., and Murphy, S.R. (1997). Acrylic acid: two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats with continuous administration in the drinking water. Food Chem Toxicol *35*, 859-868.							
Honigberg, L.A., Smith, A.M., Sirisawad, M., Verner, E., Loury, D., Chang, B., Li, S., Pan, Z., Thamm, D.H., Miller, R.A., et al. (2010). The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A 107, 13075-13080.							
Kohrt, H.E., Sagiv-Barfi, I., Rafiq, S., Herman, S.E., Butchar, J.P., Cheney, C., Zhang, X., Buggy, J.J., Muthusamy, N., Levy, R., et al. (2014). Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. Blood 123, 1957-1960.							
Kozer, N., Barua, D., Henderson, C., Nice, E.C., Burgess, A.W., Hlavacek, W.S., and Clayton, A.H. (2014). Recruitment of the adaptor protein Grb2 to EGFR tetramers. Biochemistry 53, 2594-2604.							
Kuno, H., Usui, T., Eydelloth, R.S., and Wolf, E.D. (1991). Spontaneous ophthalmic lesions in young Sprague-Dawley rats. J Vet Med Sci 53, 607-614.							
Kutzman, R.S., Meyer, G.J., and Wolf, A.P. (1982). The biodistribution and metabolic fate of [11C]acrylic acid in the rat after acute inhalation exposure or stomach intubation. J Toxicol Environ Health *10*, 969-979.							
Maddocks, K., and Blum, K.A. (2014). Ibrutinib in B-cell Lymphomas. Curr Treat Options Oncol 15, 226-237.							
Miller, R.R., Ayres, J.A., Rampy, L.W., and McKenna, M.J. (1981). Metabolism of acrylate esters in rat tissue homogenates. Fundam Appl Toxicol *1*, 410-414.							
Min, L., Joseph, R.E., Fulton, D.B., and Andreotti, A.H. (2009). Itk tyrosine kinase substrate docking is mediated by a nonclassical SH2 domain surface of PLCgamma1. Proc Natl Acad Sci U S A 106, 21143-21148.							
Pharmacyclics, I. (2008). Inhibitors of Bruton's tyrosine kinase. WO 2008121742.							
Ragin, M.J., Hu, J., Henderson, A.J., and August, A. (2005). A role for the Tec family kinase ITK in regulating SEB-induced interleukin-2 production in vivo via c-jun phosphorylation. BMC Immunol 6, 19.							
Rickert, J.B. (2013). Medical evidence and knee surgery. Health Aff (Millwood) 32, 193-194.							
Rojas, M., Yao, S., and Lin, Y.Z. (1996). Controlling epidermal growth factor (EGF)-stimulated Ras activation in intact cells by a cell-permeable peptide mimicking phosphorylated EGF receptor. J Biol Chem 271, 27456-27461.							
Seiler, T., and Dreyling, M. (2017). Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell lymphoma: current experience and future perspectives. Expert Opin Investig Drugs 26, 909-915.							
Singh, J., Petter, R.C., and Kluge, A.F. (2010). Targeted covalent drugs of the kinase family. Curr Opin Chem Biol 14, 475-480.							
US EPA (1994). INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS 4 (AEGLs). 72.							
Wilcox, H.M., and Berg, L.J. (2003). Itk phosphorylation sites are required for functional activity in primary T cells. J Biol Chem 278, 37112-37121.							
Winter, S.M., and Sipes, I.G. (1993). The disposition of acrylic acid in the male Sprague-Dawley rat following oral or topical administration. Food Chem Toxicol *31*, 615-621.							
Wu, H., Wang, W., Liu, F., Weisberg, E.L., Tian, B., Chen, Y., Li, B., Wang, A., Wang, B., Zhao, Z., et al. (2014). Discovery of a potent, covalent BTK inhibitor for B-cell lymphoma. ACS Chem Biol 9, 1086-1091.							
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2　全臨床試験一覧表							
5.2	—	Tabular Listing of all Clinical Studies	—	—	—	—	—
5.3　臨床試験報告書							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.1-1	BGB-3111-105	A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C] BGB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects	3[redacted]/2017-4/18/2017	[redacted] Inc.（米国）	海外	参考	有
5.3.1.1-2	RPT04744	Metabolite Identification in Plasma Following Single Oral Dose Administration of [^{14}C] BGB-3111 in Male Human Subjects	[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.1-3	RPT04758 (BGB-3111-105)	Non-GLP Exploratory Bioanalytical Sample Analysis of M417 in [redacted] Human Plasma from BGB-3111-105, “A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-BGB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects”	[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	VAL072	Validation of an Analytical Method for determination of BGB-3111 in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]（豪州）	海外	参考	無
5.3.1.4-2	STAB040	STABILITY OF BGB-3111IN HUMAN PLASMA	[redacted]	[redacted]（豪州）	海外	参考	無
5.3.1.4-3	RPT04284	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-4	RPT04284 Report Amendment	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma　Amendment No.1	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-5	RPT04293	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of BGB-3111 in [redacted] Treated Human Urine	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-6	16BAS0181	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BGB-3111 in [redacted] human plasma	[redacted]	[redacted] Co., Ltd（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-7	RPT03204	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Moxifloxacin in [redacted] or [redacted] Human Plasma	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-8	RPT02797	Method Validation of LC-MS/MS Assay for the Determination of Midazolam and its Metabolite 1-OH Midazolam in [redacted] Human Plasma	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-9	RPT04743	Method Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of S-Warfarin and R-Warfarin in [redacted] Human Plasma	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-10	RPT04718	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Rosuvastatin in Treated [redacted] Human Plasma	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-11	RPT04776	Method Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Omeprazole in [redacted] Human Plasma	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-12	RPT03370	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Digoxin in [redacted] Human Plasma	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-13	EAU (BGB-3111-103 Food Effect)	A Single Centre, Phase I, Open Label, Randomised, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food On The Pharmacokinetics of A Single Dose of BGB-3111 Given Orally at 320 mg QD in Healthy Subjects	[redacted]/2016-[redacted]/2016	[redacted]（豪州）	海外	参考	無
5.3.1.4-14	RPT04560 (BGB-3111-104)	Bioanalytical Sample Analysis Report of BGB-3111 in [redacted] Human Plasma in Support of Clinical Study BGB-3111-104, “A Phase 1, Open-label, Parallel-group, Fixed sequence Study to Investigate the Effect of the CYP3A Inducer Rifampin and the CYP3A Inhibitor Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects”	9[redacted]/2017-11[redacted]/2017	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-15	RPT04327 (BGB-3111-105)	Bioanalytical Sample Analysis Report for BGB-3111 in Human Plasma in Support of Study Entitled, “A Phase I Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excertion of [^{14}C]-BEB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects”	[redacted]/2017-[redacted]/2017	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-16	RPT04329 (BGB-3111-105)	Bioanalytical Sample Analysis Report for BGB-3111 in Human Urine in Support of the Study Entitled, “A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-BGB-3111 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects”	[redacted]/2017-[redacted]/2017	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-17	RPT04721 (BGB-3111-106)	Bioanalytical Sample Analysis Report of BGB-3111 and Moxifloxacin in Human Plasma in Support of Clinical Study BGB-3111-106 Entitled, “A Two-Part Study Consisting of a Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Safety and Tolerability Study (Part A) Evaluating a Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib Followed by a Randomized, Placebo and Positive-Controlled, Crossover Study (Part B) to Evaluate the Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Volunteers”	[redacted]/2018-[redacted]/2018	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-18	RPT04945 (BGB-3111-107)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment”	[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-19	RPT04950 (BGB-3111-108)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “An Open-label, Fixed-Sequence Study in Healthy Male Subjects to Assess the Drug Interaction Potential of Multiple Doses of Zanubrutinib With a Drug "Cocktail" Representative for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gP and BCRP Substrates”	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-20	16BAS0316 (BGB-3111-1002)	Determination of the concentrations of BGB-3111 in human plasma by LC-MS/MS in support of the clinical study “A phase I clinical study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of BTK inhibitor BGB-3111 in Chinese patients with B-cell lymphoma”	[redacted]	[redacted] Co., Ltd（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-21	17BAS0523 (BGB-3111-205)	Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma by LC-MS/MS in support of clinical study referenced BGB-3111-205	[redacted]	[redacted] Co., Ltd（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-22	17BAS0323 (BGB-3111-206)	Determination of the concentrations of BGB-3111 in human plasma by LC-MS/MS in support of clinical study referenced BGB-3111-206	[redacted]	[redacted] Co., Ltd（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-23	RPT05081 (BGB-3111-302)	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton’s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström’s Macroglobulinemia (WM)”	[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-24	CAZ (BGB-3111-AU-003)	A Phase I, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Subjects with 8-Cell Lyphoid Maugnancies	[redacted]	[redacted]（豪州）	海外	参考	無
5.3.1.4-25	MYD88CDx HUD assay	MYD88CDx HUD Assay Analytical Validation Studies (Vol. 009 of 014)	[redacted]	[redacted], Inc.（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-26	CXCR4 MUTATION ANALYSIS ASSAY	CXCR4 Mutation Analysis Assay Validation Summary	—	—	海外	参考	無
5.3.1.4-27	CR.511 VPR	VPR Analytical Validation Report for Detecting Genomic Alterations in cfDNA Using Predicine Cancer Panel (PredicineCare) Assay	Report Date: [redacted]	[redacted], Inc（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-28	402599-202526-PMV	Partial Validation and Cross Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BGB-3111 (Zanubrutinib) in human plasma ([redacted])	[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1.4-29	402599-192056-PSA (BGB-3111-214)	Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma ([redacted]) by LC-MS/MS, in Support of Clinical Study referenced BGB-3111-214	[redacted]/2019-[redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-30	RPT05333	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Male Subjects”	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-31	RPT05324_Interim	Bioanalytical Sample Analysis Interim Report in Support of the Study Entitled, “An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma”	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.1.4-32	402599-192336-PSA	Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-304	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-33	402599-191992-PSA	Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma ([redacted]) by LC-MS/MS, in Support of Clinical Study referenced BGB-3111-305	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-34	402599-202499-PSA (BGB-3111-111)	Determination of the concentration of Zanubrutinib (BGB-3111) in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-111	[redacted]/2020-[redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無
5.3.1.4-35	423762-202942-PSA (BGB-3111-113)	Determination of the concentration of BGB-3111 in human plasma using [redacted] as anticoagulant by LC-MS/MS, in support of clinical study referenced BGB-3111-113	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/2022	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無
5.3.2 ヒト生体資料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	RPT04681	Ex Vivo: Plasma Protein Binding for BGB-3111 in Human Plasma from Clinical Study BGB3111-107	[redacted]/2018-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（米国）	海外	参考	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験書							
5.3.2.2-1	BGB-3111-104	A Phase 1, Open-label, Parallel-group, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the CYP3A Inducer Rifampin and the CYP3A Inhibitor Itraconazole on the Pharmacokinetics of BGB-3111 in Healthy Subjects	8[redacted]/2017-11[redacted]/2017	[redacted]（米国）	海外	参考	有
5.3.2.2-2	BGB-3111-107	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Zanubrutinib (BGB-3111) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment	5[redacted]/2018-10/19/2018	2施設（米国）	海外	参考	有
5.3.2.2-3	BGB-3111-108	An Open-label, Fixed-Sequence Study in Healthy Male Subjects to Assess the Drug Interaction Potential of Multiple Doses of Zanubrutinib With a Drug “Cocktail” Representative for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gp, and BCRP Substrates	5[redacted]/2018-7[redacted]/2018	[redacted] Inc.（米国）	海外	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.2.2-4	BGB-3111-CP-001	Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for Zanubrutinib Drug-Drug Interaction Prediction	Report Date: [redacted]	[redacted] Co., Ltd. （中国）	海外	参考	有
5.3.2.2-5	BGB-3111-112	A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of the Moderate CYP3A Inducer Rifabutin on the Pharmacokinetics of Zanubrutinib in Healthy Male Subjects	7/29/2020-11/10/2020	[redacted] Inc. （米国）	海外	参考	有
5.3.2.2-6	BGB-3111-113	A Drug-Drug Interaction Study of Zanubrutinib with Moderate and Strong CYP3A Inhibitors in Patients With B Cell Malignancies	11/15/2020-2/21/2022	7施設（豪州）	海外	参考	有
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	BGB-3111-CP-006	Noncompartmental Pharmacokinetic Analysis of Zanubrutinib in Patients with B Cell Malignancies	Report Date: [redacted]	BeiGene, LLC （米国）	海外	参考	無
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	BGB-3111-103	A Single Center, Phase I, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Dose of BGB-3111 Given Orally at 320 mg QD in Healthy Adult Subjects	5/25/2016-7/21/2016	[redacted] （豪州）	海外	参考	有
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	BGB-3111-CP-010	Population Pharmacokinetic Analysis of the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Healthy Volunteers and Patients with B-Cell Malignancies	Report Date: [redacted]	[redacted] Co., Ltd. （中国）	海外	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	BGB-3111-1002-PD	Evaluation of BGB-3111 inhibition on BTK activity by measuring the amount of total BTK and the proportion of occupied BTK in patient's PBMCs	[redacted]	[redacted] Co., Ltd（中国）	海外	参考	無
5.3.4.1-2	BGB-3111-106	A Two-Part Study Consisting of a Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Safety and Tolerability Study (Part A) Evaluating a Supratherapeutic Dose of Zanubrutinib Followed by a Randomized, Placebo- and Positive-Controlled, Crossover Study (Part B) to Evaluate the Effect of Zanubrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Volunteers	[redacted]	[redacted] Inc. （米国）	海外	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	BGB-3111-1002-PD	Cross Reference to 5.3.4.1-1: BGB-3111-1002-PD	－	－	－	－	－
5.3.4.2-2	BGB-3111-AU-003-PD-01	Evaluation of BTK inhibition by BGB-3111 in peripheral blood mononuclear cell and lymph nodes biopsies in Subjects with B-Cell Lymphoid Malignancies	[redacted]/2014-[redacted]/20[redacted]	[redacted]（豪州）	海外	参考	無
5.3.4.2-3	BGB-3111-CP-007	Population Exposure-Response (E-R) Analysis of Zanubrutinib in Patients with B-cell Lymphoma	Report Date: [redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	有
5.3.4.2-4	BGB-3111-CP-004	The effect of BTK inhibitors on hemostasis and thrombosis	Report Date: [redacted]/20[redacted]	[redacted]（豪州）	海外	参考	無
5.3.4.2-5	BGB-3111-CP-003	Population Exposure-Response (E-R) Analysis of Zanubrutinib in Patients with B-cell Malignancies	Report Date: [redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	無
5.3.4.2-6	BGB-3111-CP-011	Population Exposure-Response Analysis of Zanubrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)	Report Date: [redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	有
5.3.4.2-7	BGB-3111-CP-013	Population Pharmacokinetic Analysis of Zanubrutinib in Japanese Patients with Mature B-Cell Malignancies	Report Date: [redacted]/20[redacted]	[redacted] Co., Ltd.（中国）	海外	参考	有
5.3.5　適応症WM－有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　適応症WM－申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1 (WM)-1	BGB-3111-302 (DCO: 31 Aug 2019 (EU version))	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM)	1/25/2017-8/31/2019	豪州、欧州、英国、米国	海外	評価	有
5.3.5.1 (WM)-2	BGB-3111-302 (final DBL: [redacted] 20[redacted])	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicentre Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Patients with Waldenström Macroglobulinemia	1/25/2017-[redacted]/2022	豪州、欧州、英国、米国	海外	評価	有
5.3.5.1 (WM)-3	BGB-3111-304 (DCO date: 31 Oct 2022)	Cross Reference to 5.3.5.1 (CLL)-3: BGB-3111-304 (DCO date: 31 Oct 2022)	－	－	－	－	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.1 (WM)-4	BGB-3111-305 (DCO date: 08 Aug 2022)	Cross Reference to 5.3.5.1 (CLL)-6: BGB-3111-305 (DCO date: 08 Aug 2022)	－	－	－	－	－
5.3.5.2　適応症WM－非対照試験報告書							
5.3.5.2 (WM)-1	BGB-3111-111 (DCO: 10 May 2022)	A Phase 1/2 Study of Zanubrutinib in Japanese Patients With Mature B-Cell Malignancies	1/30/2020 - 5/10/2022	日本	国内	評価	有
5.3.5.2 (WM)-2	BGB-3111-AU-003 (Final DBL: 03 May 2021)	A Phase 1/2, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of the BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies	9[redacted]/2014-5/3/2021	豪州、ニュージーランド、イタリア、韓国、英国、米国	海外	評価	有
5.3.5.2 (WM)-3	BGB-3111-210 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects with Relapsed/Refractory Waldenström's Macroglobulinemia (WM)	8/31/2017-[redacted]/2021	中国	海外	評価	有
5.3.5.2 (WM)-4	BGB-3111-1002 (Final DBL: 15 Oct 2020)	A Phase 1 Clinical Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of BTK Inhibitor BGB 3111 in Chinese Patients With B cell Lymphoma	7/5/2016-10/15/2020	中国	海外	参考	有
5.3.5.2 (WM)-5	BGB-3111-206 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of BGB-3111, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL)	3/2/2017-[redacted]/2020	中国	海外	参考	無
5.3.5.2 (WM)-6	BGB-3111-214 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma	2/19/2019-5/[redacted]/2022	米国、欧州、英国、豪州、ニュージーランド、韓国、中国	海外	参考	無
5.3.5.2 (WM)-7	BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	Narratives for Study BGB 3111-LTE1	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	－	海外	参考	無
5.3.5.2 (WM)-8	BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	Narratives for Study BGB 3111-LTE1	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	－	海外	参考	無
5.3.5.2 (WM)-9	BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	Narratives for Study BGB 3111-LTE1	[redacted]/20[redacted]-[redacted]/20[redacted]	－	海外	参考	無
5.3.5.2 (WM)-10	BGB-3111-205 (Final DBL: 16 Oct 2020)	Cross Reference to 5.3.5.2 (CLL)-10: BGB-3111-205 (Final DBL: 16 Oct 2020)	－	－	－	－	－
5.3.5.3　適応症WM－複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3 (WM)-1	ISS	Integrated Summary of Safety (WM and CLL/SLL)	－	－	－	参考	無
5.3.5.3 (WM)-2	ISE - WM	Integrated Summary of Efficacy (WM)	－	－	－	参考	無
5.3.5.3 (WM)-3	ISS - ADR	Integrated Summary of Safety for J-PI	－	－	－	参考	無
5.3.5.3 (WM)-4	ISS - RMP	Risk Management Plan - Tables	－	－	－	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.4　適応症WM－その他の臨床試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.5　適応症CLL-SLL－有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　適応症CLL-SLL－申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1 (CLL)-1	BGB-3111-302 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.1 (WM)-2: BGB-3111-302 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	－	－	－	－	－
5.3.5.1 (CLL)-2	BGB-3111-304 (DCO date: 07 May 2021 (EU version))	An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB 3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	10/31/2017-5/7/2021	豪州、欧州、英国、米国、中国、他	海外	評価	有
5.3.5.1 (CLL)-3	BGB-3111-304 (DCO date: 31 Oct 2022)	An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	10/31/2017-10/31/2022	豪州、欧州、英国、米国、中国、他	海外	評価	有
5.3.5.1 (CLL)-4	BGB-3111-305 (DCO date: 31 Dec 2020 (EU version))	A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	11/1/2018-12/31/2020	豪州、欧州、英国、米国	海外	評価	有
5.3.5.1 (CLL)-5	BGB-3111-305 (DCO date: 01 Dec 2021 (EU version))	A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	11/1/2018-12/1/2021	豪州、欧州、英国、米国	海外	評価	有
5.3.5.1 (CLL)-6	BGB-3111-305 (DCO date: 08 Aug 2022)	A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	11/1/2018-8/8/2022	豪州、欧州、英国、米国	海外	評価	有
5.3.5.2　適応症CLL-SLL－非対照試験報告書							
5.3.5.2 (CLL)-1	BGB-3111-111 (DCO: 10 May 2022)	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-1: BGB-3111-111 (DCO: 10 May 2022)	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-2	BGB-3111-AU-003 (final DBL: 03 May 2021)	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-2: BGB-3111-AU-003 (Final DBL: 03 May 2021)	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-3	BGB-3111-210 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-3: BGB-3111-210 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-4	BGB-3111-1002 (Final DBL: 15 Oct 2020)	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-4: BGB-3111-1002 (Final DBL: 15 Oct 2020)	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-5	BGB-3111-206 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-5: BGB-3111-206 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	－	－	－	－	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.2 (CLL)-6	BGB-3111-214 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-6: BGB-3111-214 (Final DBL: [redacted] 20[redacted])	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-7	BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-7: BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-8	BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-8: BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-9	BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted] 20[redacted])	Cross Reference to 5.3.5.2 (WM)-9: BGB-3111-LTE1 (DCO date: [redacted]20[redacted])	－	－	－	－	－
5.3.5.2 (CLL)-10	BGB-3111-205 (final DBL: 16 Oct 2020)	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of BGB-3111, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)	3/9/2017-10/16/2020	中国	海外	評価	有
5.3.5.3　適応症CLL-SLL－複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3 (CLL)-1	ISS	Cross Reference to 5.3.5.3 (WM)-1: ISS	－	－	－	－	－
5.3.5.3 (CLL)-2	ISE - CLL-SLL	Integrated Summary of Efficacy (CLL/SLL)	－	－	－	参考	無
5.3.5.3 (CLL)-3	ISS - ADR	Cross Reference to 5.3.5.3 (WM)-3: ISS - ADR	－	－	－	－	－
5.3.5.3 (CLL)-4	ISS - RMP	Cross Reference to 5.3.5.3 (WM)-4: ISS - RMP	－	－	－	－	－
5.3.5.4　適応症CLL-SLL－その他の臨床試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	－	Development Safety Update Report (data lock point 24 July 2022)	－	－	－	－	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	－	有害事象一覧表	－	－	－	－	－
5.3.7-2	－	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－
5.3.7-3	－	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－
5.4　参考文献 (著者アルファベット順)							

Abeykoon JP, Paludo J, King RL, et al. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2018;93(2):187‐94.

Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/ refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;31(1):88-94.

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms Leukemia. 2022;36:1720-48.

Albitar A, Ma W, Dedios I, et al. Positive selection and high sensitivity test for MYD88 mutations. Int J Lab Hematol. 2016;38(2):133-40.

Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, Version 2. 2013. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(10):1211-9.

Bai B, Huang HQ. Individualized management of follicular lymphoma. Chin Clin Oncol. 2015;4(1):7.

Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 15):7523.

Bartlett NL, LaPlant BR, Qi J, et al. Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory follicular lymphoma: preliminary results of a Phase 2 Consortium (P2C) Trial. Blood. 2014;124(21):800.

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
Bauer K, Rancea M, Roloff V, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2012:CD008079.							
Binet J, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206.							
Brannath W, Bauer P, Maurer W, et al. Sequential tests for noninferiority and superiority. Biometrics. 2003;59(1):106-14.							
Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics. 1982; 38(1): 29-41.							
BRUKINSA (zanubrutinib) [Canadian product monograph]. BeiGene; 2021.							
BRUKINSA (zanubrutinib) [EU summary of product characteristics]. BeiGene; 2021.							
BRUKINSA (zanubrutinib) [US prescribing information]. BeiGene; 2023.							
Bryan J, Borthakur G. Role of rituximab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Ther Clin Risk Manag. 2010;22;7:1-11.							
Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia. 2020;34:787-98.							
Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-37.							
Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinemia: Follow-up efficacy and safety from the iNNOVATE study. Blood. 2018;132(suppl; abstr 149).							
Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2019;37(16):1403‐11.							
Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3): 213-23.							
Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125(16):2497‐506.							
Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374 (4):323-32.							
CALQUENCE (acalabrutinib) [Canadian product monograph]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.							
CALQUENCE (acalabrutinib) [EU summary of product characteristics]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2021.							
CALQUENCE (acalabrutinib) [US prescribing information]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.							
Cao Y, Medeiros L, Xia Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression. Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1104-13.							
Castillo J, Abeykoon J, Gustine J, et al. Partial Response or Better at 6 months is Prognostic of Progression-free Survival in Patients with Waldenström macroglobulinemia treated with Ibrutinib. [EHA abstract PF485] Br J Haematol 2021;192(3):542-550.							
Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, et al. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review. Expert Rev Hematol. 2019;12(10):873-81.							
Chainuvati S, Nafziger A, et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome p450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the "Cooperstown 5+1 cocktail." Clinical Pharmacol Therapeut. 2003;74(5):437–47.							
Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical endpoints in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2012;30(23):2820-2.							
Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.							
Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244.							
de Vries R, Smit JW, Hellemans P, et al. Stable isotope‐labelled intravenous microdose for absolute bioavailability and effect of grapefruit juice on ibrutinib in healthy adults. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:235-45.							
Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014;124(9):1404-11.							
Dobie G, Kuriri FA, Omar MMA, et al. Ibrutinib, but not zanubrutinib, induces platelet receptor shedding of GPIb-IX-V complex and integrin aIIbb3 in mice and humans. Blood Advances. 2019;3:4298-311.							
Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.							
Dreyling M, Williams ME. Rare Lymphomas. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014.							
Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. International group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17:928-42.							
Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33.							
Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncol. 2015;26(5):78-84.							
Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. ESMO eUpdate published: 21 September 2016.							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
European Medicines Agency EU Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf							
European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. 2018; Accessed 25 April 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation_en.pdf							
European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 July 2011; EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf. Accessed 20 March 2020.							
European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines. Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate. Annals of Oncol: 2017;28(4):148-152.							
Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results for the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-15.							
Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. (2016).							
Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2018. https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf. Accessed 20 March 2020.							
Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.							
Garcia-Sanz R. WM, MYD88, and CXCR4: following the thread. Blood. 2016;128(6):746-8.							
Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 1993;11(5):914-20.							
Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group study (E3A98). Leuk Lymphoma. 2004;45(10):2047-55.							
Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(2):209-17.							
Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. Lancet Oncol. 2003;4(11):679-85.							
Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524.							
Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2015;126:1733.							
Goede V, Fischer K, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. 2018. EHA Library.							
Greenwood M. The natural duration of cancer. Reports of public health and medical patients. H.M.S.O. 1926;33:iv-26.							
Guo Y, Liu Y, Hu N, et al. Discovery of zanubrutinib (BGB-3111), a novel, potent, and selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. J Med Chem. 2019;62(17):7923-40.							
Hallek M, Cheson BD, Catosvsky D, et al. Clarification of IWCLL criteria for a partial response to therapy. 2013;e letter, published November 13, 2013.							
Hallek M, Cheson BD, Catosvsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.							
Hallek M, Cheson BD, Catosvsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. 2012; e letter, published June 4, 2012.							
Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.							
Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-74.							
Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019;94:1266-87.							
Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood. 2014;123(11):1637-46.							
IMBRUVICA (ibrutinib) [Canadian product monograph]. Pharmacyclics; 2021.							
IMBRUVICA (ibrutinib) [EU summary of product characteristics]. Pharmacyclics; 2020.							
IMBRUVICA (ibrutinib) [US prescribing information]. Pharmacyclics LLC; Janssen Biotech, Inc.; 2020.							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised guideline. Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH efficacy – M4E(R2). 2016. Accessed June 22, 2020. https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2__Guideline.pdf.							
Japan Society of Hematology (JSH). Practice guidelines (2018 revised edition) for hematological malignances in Japan. [日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版.]							
Kamel S, Horton L, Ysebaert L et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. Leukemia. 2015;29(4):783-7.							
Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv270.							
Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. JAMA Oncol. 2017;3(9):1257-65.							
Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. Curr Opin Hematol. 2009;16:20-6.							
King R, Gonsalves W, Ansell S, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with a non-IgM paraprotein shows clinical and pathologic heterogeneity and may harbor MYD88 L265P mutations. Am J Clin Pathol. 2016;145(6):843-51.							
Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag, 1997.							
Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood. 2014;124(26):3991-5.							
Li N, Sun Z, Liu Y, et al. BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. Cancer Res. 2015;75(15 Suppl):Abstract 2597.							
Małyszko J, Małyszko M, Kozlowski L, et al. Hypertension in malignancy-an underappreciated problem. Oncotarget. 2018;9:20855-71.							
Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of analysis of data from retrospective studies of disease. J Nat Canc Inst. 1959;22:719-48.							
Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-9.							
McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. Blood. 2014;124(25):3829-30.							
Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Patient survey in 2020. [厚生労働省. 令和2年患者調査.]							
Moreau P, Attal M, Pégourié B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. Blood. 2011;117(11): 3041‐4.							
Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-70.							
Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;01:43-56.							
Morley, SK. Alternatives to accuracy and bias metrics based on percentage errors for radiation belt modeling applications. United States: N. p., 2016. A. Web. https://www.osti.gov/biblio/1260362							
National Comprehensive Cancer Network (NCCN guideline for patients). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphatic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.0. 2017.							
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Version 1.0. 2023.							
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Waldenström macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.0. 2022.							
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lymphoplasmacytic Lymphoma/ Waldenström's Macroglobulinemia. Version 2. 2015. Accessed June 22, 2020.							
NPO-OSCR Data Centered. Japanese Society of Hematology Committee of Statistics and Surveys Blood Disorders Case Registry 2021 Analysis Results. Tokyo, Japan: Japanese Society of Hematology; 2022.							
Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma: initial results of the MAGNOLIA (BGB‐3111‐214) trial. Blood. 2020;136(Suppl 1):28-30.							
Ou YC, Tang ZY, Novotny W, et al. Rationale for once-daily or twice-daily dosing of zanubrutinib in patients with mantle cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma. 2021;62(11):2612-2624.							
Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: Update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.							
Paludo J, Abeykoon J, Gertz M, et al. Depth of Response in Waldenstrom Macroblobulinemia. Poster presented at: International Workshop on Waldenstrom's Macroblogulinemia; October 12, 2018; New York, NY.							
Parrott NJ, Yu LJ, Takano R, et al. Physiologically based absorption modeling to explore the impact of food and gastric pH changes on the pharmacokinetics of alectinib. AAPS J. 2016;18(6):1464–74.							
Poulain S, Roumier C, Decambron A, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2013;121(22):4504 ‐ 11.							
Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. Am J Pathol. 2009;175(3):998-1009.							
Prichard PJ, Yeomans ND, Mihaly GW, et al. Omeprazole: A study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. Gastroenterology. 1985;88:64–9.							
Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750-57.							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-234.							
Rasmussen L, Oster‐Jørgensen E, Qvist N, Pedersen SA. The effects of omeprazole on intragastric pH, intestinal motility, and gastric emptying rate. Scand J Gastroenterol. 1999;34(7):671–5.							
Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood. 1994;83(2):435-45.							
Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin. Trials. 1996;17(4):343-6.							
SEER Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Accessed 28 June 2023. https://seer.cancer.gov/explorer/							
Seiffert M, Dietrich S, Jethwa A, et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2012;53(6):1023-31.							
Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, et al. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Sci. 2020;111(9):3327-37.							
Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, et al. Two-year outcomes of tirabrutinib monotherapy in Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Science. 2022;113:2085-96.							
Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112-20.							
Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. J Thromb Haemost. 2017;15(5):835-47.							
Siegel R, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer Statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48.							
Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. J Clin Oncol. 1997;15(2):458-65.							
Stopfer P, Glessman T, Hohl K, et al. Pharmacokinetic evaluation of a drug transporter cocktail consisting of digoxin, furosemide, metformin, and rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(3):259–67.							
Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon. 2008.							
Swerdlow S, Campo E, Pileri S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of the lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375-90.							
Tam CS, Grigg AP, Opat S, et al. The BTK inhibitor, BGB-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first in human trial. Blood. 2015;126(23):832.							
Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020a;136(18):2038‐50.							
Tam CS, Ou YC, Trotman J, et al. Clinical pharmacology and PK/PD translation of the second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib. Exp Rev Clin Pharm. 2021;14(11):1329-1344.							
Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica 2020b; epub ahead of print.							
Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M.D. Anderson and Mayo Clinic experience. Blood. 2009 Jul 30; 114(5): 957–964							
Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood. 2019;134:851-859.							
Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Leuk Lymphoma. 2018;59(7):1554-64.							
Tariq B, Ou Y, Stern J, et al. A phase 1, open-label, randomized drug-drug interaction study of zanubrutinib with moderate or strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies. Leuk Lymphoma. 2022 Dec 8;1-10.							
Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment‐naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2018;36(27):2755-61.							
Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2020b;39(6):565-575.							
Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015a;372:1430-40.							
Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015b;73:584-6.							
Treon SP, Xu L, Guerrera ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol. 2020a;38(11):1198-208.							
Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367:826-33.							
Treon SP, Yang G, Hanzis C, et al. Attainment of complete/very good partial response following rituximab-based therapy is an important determinant to progression-free survival, and is impacted by polymorphisms in FCGR3A in Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol. 2011;154:223-28.							
Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2015;126(6):721‐32.							
Trotman J, Opat S, Gottlieb D, et al. Zanabrutinib for the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia: 3 years of follow-up. Blood. 2020;136(18):2027-37.							
United Kingdom (UK) CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. Haematologica. 2016;101(12):1563-1572.							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	評価/参考の別	申請電子データの提出
United States Food and Drug Administration Guidance for Industry for an Integrated Summary of Effectiveness (October 2015). Accessed 10 May 2023.							
US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 2010. Accessed March 22, 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and							
US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA guidance for industry: Physiologically based pharmacokinetic analyses — format and content. 2018. Accessed March 22, 2020. https://www.fda.gov/files/drugs/published/Physiologically-Based-Pharmacokinetic-Analyses-—Format-and-Content-Guidance-for-Industry.pdf							
US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA guidance for industry: Clinical drug interaction studies — study design, data analysis, and clinical implications. 2017. Accessed April 24, 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-study-design-data-analysis-and-clinical-implications-guidance							
Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica. 2017;102(12):2077-85.							
Waldenström Macroglobulinemia Facts No. 20 in a series providing the latest information for patients, caregivers and healthcare professionals (2012). Accessed 05 July 2023. http://www.bingcenterforwm.org/images/publications/LLF-WM-Factsheet.pdf							
Wang K, Yao X, Zhang M, et al. Comprehensive PBPK model to predict drug interaction potential of zanubrutinib as a victim or perpetrator. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(5):441-54.							
Wang Y, Zhang LL, Champlin RE, et al. Targeting Bruton’s tyrosine kinase with ibrutinib in B‑cell malignancies. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(5):455-68.							
Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom’s macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenstrom’s macroglobulinemia. 2003;30(2):127-31.							
Woyach JA, Furman R, Ta-Ming Liu M, et al. Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib. N Engl J Med. 2014;370:2286-2294.							
Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Eng J Med. 2018;379(26):2517-28.							
Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood. 2014;123(12):1810-7.							
Wu G, Baraldo M, Furlanut M. Calculating percentage prediction error: A user's note. Pharmacol Res. 1995 Oct;32(4):241-8.							
Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of C-terminal Src kinase. Circulation. 2020;142:2443-55.							
Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al: Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2016;172:735-44.							
Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control. 2008;19(4):379.							
Yun S, Johnson AC, Okolo ON, et al. Waldenström Macroglobulinemia: Review of Pathogenesis and Management. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(5):252-62.							
Zamprogna G, Frustaci AM, Deodato M, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib in IgA-secerning lymphoplasmacytic lymphoma. J Cancer Sci Clin Ther. 2022;6(2):146-51.							