

市販直後調査

2025年3月～9月

適正使用ガイド

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 注)

薬価基準収載

新発売

ブルキンザ®

カプセル80mg

Brukinsa® capsules ザヌブルチニブカプセル

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

目次

1 適正使用のお願い	3
2 本剤投与に関するフローチャート	4
3 本剤投与にあたって	5
4 投与患者の選択	5
5 患者・家族への説明と同意	8
6 本剤の投与方法	9
7 特に注意を要する副作用とその対策	11
重要な特定されたリスク	11
1. 骨髄抑制	
2. 感染症	
3. 不整脈	
4. 心臓障害(不整脈を除く)	
5. 出血	
6. 間質性肺疾患	
7. CYP3A阻害剤・CYP3A誘導剤との薬物間相互作用	
重要な潜在的リスク	35
8. 二次性悪性腫瘍	
9. 重度の皮膚障害	
10. 肝機能障害患者への使用	
11. 胚・胎児毒性	
8 臨床試験一覧	43
9 Q&A	44

1 適正使用のお願い

ブルキンザ[®]カプセル80mg(以降、本剤)は、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を効能又は効果としたブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害薬です。

本適正使用ガイドでは、本剤の特に注意を要する副作用の発現状況と投与に際しての注意等を解説しています。

本剤の使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子化された添付文書を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

2 本剤投与に関するフローチャート

確認 本剤投与前の	●本剤投与にあたって P.5 ●効能又は効果 P.5
選択 投与患者の	●禁忌 P.5 ●注意を要する患者 P.6
説明と同意 患者・家族への	
本剤の投与方法	●用法及び用量 P.9 ●休薬・減量 P.9 ●服用を忘れた場合 P.10
特に注意を要する副作用とその対策	●骨髄抑制 P.11 ●感染症 P.17 ●不整脈 P.24 ●心臓障害(不整脈を除く) P.27 ●出血 P.28 ●間質性肺疾患 P.32 ●CYP3A阻害剤・CYP3A誘導剤との薬物間相互作用 P.33 ●二次性悪性腫瘍 P.35 ●重度の皮膚障害 P.39 ●肝機能障害患者への使用 P.40 ●胚・胎児毒性 P.42

3 本剤投与にあたって

- 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してください。
- 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してください。
- 本剤投与に際しては定期的に血液検査を行ってください。
- 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)を行ってください。
- 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、観察を十分に行ってください。

4 投与患者の選択

■ 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)〉

- 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。
- 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。

〈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〉

- 「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。

■ 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

■ 注意を要する患者

- **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してください。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ります。

- **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くなります。

- **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してください。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ります。

- **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してください。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用するよう指導してください。
- ・男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。

- **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れます。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ます。

- **授乳婦**

授乳しないことが望まれます。ヒト乳汁中への移行は不明ですが、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)が認められています。

- **小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

■(参考)臨床試験における選択/除外基準

海外第3相試験(BGB-3111-305試験、ALPINE試験)

対象：再発又は難治性のCLL/SLL患者

主な選択基準	・18歳以上の男女 ・iwCLL基準を満たし、なおかつ次のうち少なくとも1つにより定義された治療を要するCLL/SLLの確定診断を受けた患者 － 進行性骨髄不全 － 広範囲、進行性、又は症候性脾腫 － 広範囲、進行性、又は症候性リンパ節症 － 急速な倍増時間を伴う進行性リンパ球増加症 － 全身症状 ・少なくとも1種類の全身療法を受け再発又は難治性である患者 ・前治療の最終投与から無作為化までの日数が14日を超えている患者 ・測定可能な疾患(最長径が1.5cmを超えるリンパ節が1個以上あり、2方向の直交径を測定可能又は最長直交径が10mmを超える節外病変と定義)を有している患者
主な除外基準	・前リンパ球性白血病又はリヒター転化の既往がある患者 ・白血病又はリンパ腫による既知の中枢神経系(CNS)病変がある患者 ・活動性の臨床的に重大な心疾患を有している患者 ・HIV感染、活動性B型肝炎、及び活動性C型肝炎のいずれかに罹患している患者

海外第3相試験(BGB-3111-304試験、SEQUOIA試験)

対象：未治療のCLL/SLL患者

主な選択基準	・18歳以上の男女 ・CD20陽性CLL/SLLの確定診断を受けた患者 ・以下のうち少なくとも1つにより定義された治療を要する状態である患者 － 進行性骨髄不全 － 広範囲、進行性、又は症候性脾腫 － 広範囲、進行性、又は症候性リンパ節症 － 急速な倍増時間を伴う進行性リンパ球増加症 － コルチコステロイドへの反応不良の自己免疫性貧血及び/又は血小板減少症 － 全身症状 ・同意時点で65歳以上であるか、65歳未満の場合は以下の1つ以上の要因からフルダラビン、シクロホスファミド及びリツキシマブ(FCR)による化学免疫療法に適さないと見なされた患者 － 累積疾患評価尺度スコア>6 － クレアチニンクリアランス(CrCL) <70mL/分 － 以前の重篤感染症の既往及び/又は過去2年以内の複数の感染症の発症 ・測定可能な疾患を有している患者
主な除外基準	・過去にCLL/SLLの全身療法を受けている患者(投与期間が2週間未満で、無作為化の前4週間以前に実施され中止されている1種類の前レジメンは除く) ・前リンパ球性白血病又はリヒター転化の既往がある患者 ・白血病又はリンパ腫による既知のCNS病変がある患者 ・活動性の臨床的に重大な心疾患を有している患者 ・全身療法を必要とする活動性感染症(活動性B型又はC型肝炎、又はHIVを含む)に罹患している患者

海外第3相試験(BGB-3111-302試験、ASPEN試験)

対象：WM患者

主な選択基準	・18歳以上の男女 ・再発又は難治性(R/R) WMの臨床的及び組織学的診断があるか、又は未治療(TN) で、併存疾患及びリスク因子に基づき、医師に「標準の化学免疫療法レジメンが適さない」と判断されている患者 ・IWWM-7のコンセンサス基準に従い、治療が必要とされる基準のうち少なくとも1基準に該当する患者 ・測定可能病変(血清中免疫グロブリン[Ig]M値が0.5g/dL超と定義)を有する患者
主な除外基準	・過去にBTK阻害薬を投与された患者 ・試験薬の初回投与から4週間以内に大手術を受けた患者 ・活動性の臨床的に重大な心疾患を有している患者 ・HIV感染、活動性B型肝炎、及び活動性C型肝炎のいずれかに罹患している患者 ・原発性マクログロブリン血症による既知の中枢神経系(CNS) 病変がある患者

国内第1/2相試験(BGB-3111-111試験)

対象：CLL/SLL又はWMを有する日本人患者

主な選択基準	・20歳以上の日本人男女 ・TN又はR/R(CLL/SLL又はWM)に対して1種類以上の前治療を受けたが再発若しくは難治性を示したと定義)のCLL/SLL又はWM患者 ・WMは、IWWM-7のコンセンサス基準に従い、治療が必要とされる基準のうち少なくとも1基準に該当し、測定可能病変(血清中IgM値が0.5g/dL超と定義)を有する患者 ・ECOGパフォーマンスステータス(ECOG PS) が0～2である患者 ・十分な臓器機能を持つ患者 ・自家幹細胞移植の後に再発した場合、移植から3ヵ月以上が経過している患者
主な除外基準	・中枢神経系病変を持つ患者 ・過去にBTK阻害薬を投与された患者 ・過去に同種幹細胞移植を受けた患者 ・臨床的に重大な心疾患、重症又は消耗性の肺疾患、重症の出血性疾患、全身療法を必要とする活動性感染症、HIV、活動性B型又はC型肝炎を有する患者 ・過去6ヵ月以内に頭蓋内出血又は脳卒中を起こした患者 ・試験薬の初回投与から4週間以内に大手術を受けた、若しくは生物学的製剤及び/又は免疫学的製剤の投与を受けた患者

5 患者・家族への説明と同意

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してください。

6 本剤の投与方法

■ 用法及び用量

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

- 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ません。
- カプセルを開けたり、壊したり、噛んだりせず、水等でそのまま服用するよう指導してください。

■ 休薬・減量

以下の場合には、本剤を休薬してください。

血液毒性

- Grade 3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
- 10日を超えて持続するGrade 4の血小板減少症

非血液毒性

- Grade 3以上

注) GradeはCTCAEに準じる。

(参考) BTK阻害剤によるリンパ球増加

BTK阻害薬治療では一過性に末梢血のリンパ球数が増加します。リンパ球増加が遷延することがありますが、予後には影響しないことが知られています。そのためBTK阻害薬治療時は、リンパ節腫脹や肝脾腫、全身症状、血液所見は改善したが、リンパ球数増加のみが持続する場合は、PR with lymphocytosis(PR-L) と判定します。

日本血液学会編, 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版. p.150, 金原出版.
Cheson BD. et al.: J Clin Oncol. 2012; 30(23): 2820-2822.

ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。回復後は以下の目安を参考に用量調節して、投与を再開してください。

用量調節の目安

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

注) GradeはCTCAEに準じる。

■ 服用を忘れた場合

予定どおり本剤を服用しなかった時は、気がついた時から次の服用予定時間までの間が8時間を超える場合、気づいた時点で1回分を服用します。気がついた時から次の服用予定時間までの間が8時間以内の場合、飲み忘れ分は服用せず、次の服用予定時間に1回分を服用します。

2回分を一度に服用してはいけません。翌日以降は通常どおり服用してください。

7 特に注意を要する副作用とその対策

重要な特定されたリスク

1. 骨髄抑制

- 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。

発現状況

臨床試験において、骨髄抑制*は下表のとおり報告されています。

* 骨髄抑制：造血障害による赤血球減少症SMQ(広域)、造血障害による白血球減少症SMQ(広域)、造血障害による血小板減少症SMQ(広域)
SMQ：MedDRA標準検索式

骨髄抑制による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)
骨髄抑制	254 (36.1)
Grade 3以上	153 (21.8)
死亡	0 (0.0)
投与中止	6 (0.9)
減量	14 (2.0)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-111試験：v5.0)

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

貧血、好中球減少症、血小板減少症による死亡、投与中止、減量

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
貧血	140 (14.7)	51 (18.9)	5 (9.4)	251 (15.7)
Grade 3以上	25 (2.6)	29 (10.7)	1 (1.9)	87 (5.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
減量	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
好中球減少症	280 (29.3)	88 (32.6)	9 (17.0)	476 (29.7)
Grade 3以上	205 (21.5)	60 (22.2)	8 (15.1)	329 (20.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	4 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
減量	10 (1.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	17 (1.1)
発熱性好中球減少症	11 (1.2)	8 (3.0)	1 (1.9)	25 (1.6)
Grade 3以上	11 (1.2)	8 (3.0)	1 (1.9)	25 (1.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
減量	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
血小板減少症	147 (15.4)	48 (17.8)	11 (20.8)	287 (17.9)
Grade 3以上	46 (4.8)	27 (10.0)	5 (9.4)	102 (6.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
減量	5 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.4)

n(%), MedDRA Version 24.0, NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験 : v5.0)

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

貧血、好中球減少症、血小板減少症による投与中止の内訳

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
貧血	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
貧血	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
好中球減少症	4 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板減少症	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
血小板減少症	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0

発現時期

臨床試験において、骨髄抑制の発現時期は下表のとおり報告されています。

疾患別の貧血、好中球減少症、血小板減少症発現までの期間

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	11試験合計* (N = 1603)
貧血	33.5日 (1~1596日)	225.0日 (1~1822日)	85.0日 (1~1822日)
好中球減少症	97.0日 (1~2170日)	58.0日 (1~1623日)	86.0日 (1~2170日)
血小板減少症	113.0日 (1~1631日)	105.5日 (1~1660日)	84.0日 (1~1660日)

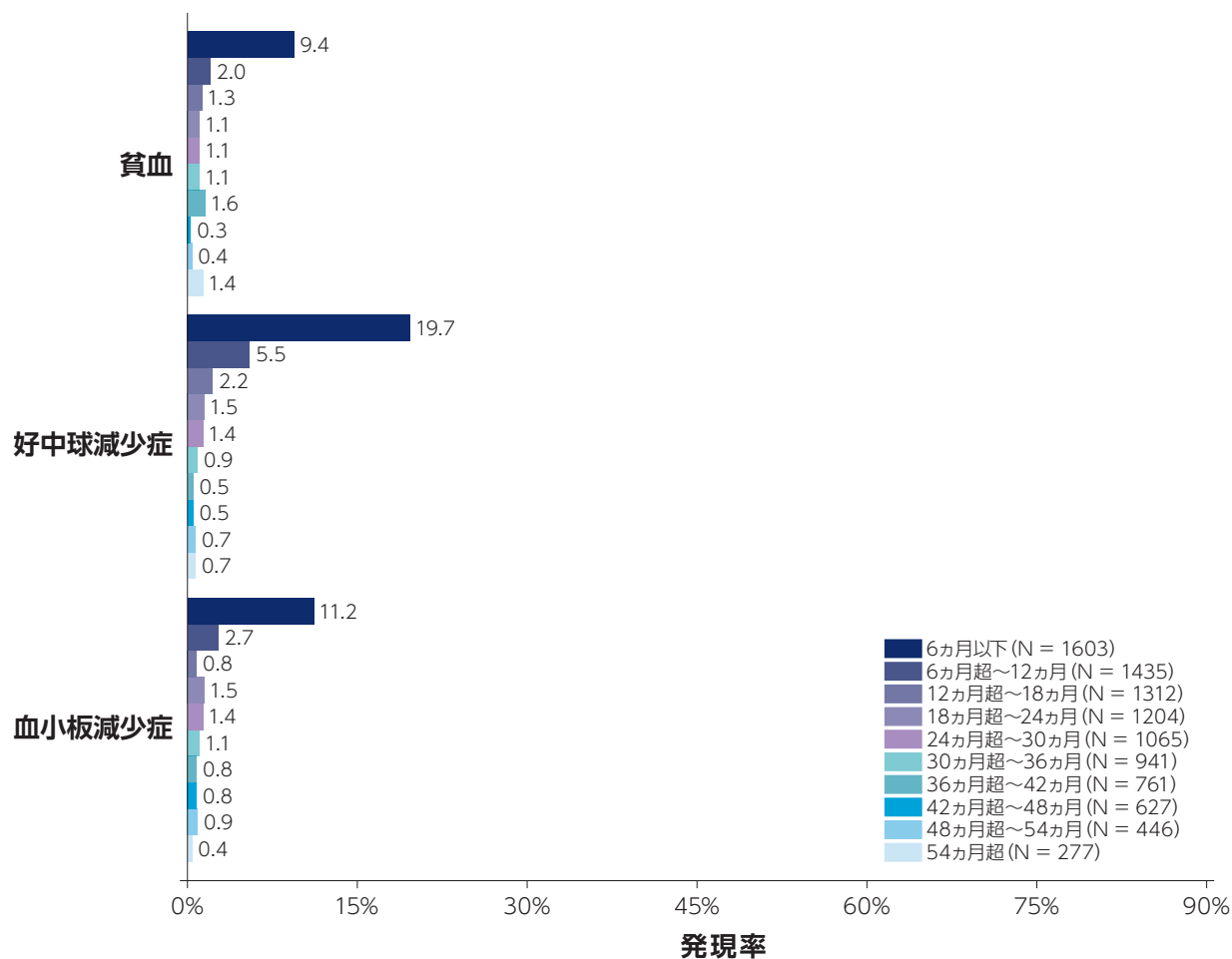
中央値(範囲)

国内臨床試験における貧血、好中球減少症、血小板減少症発現までの期間

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)
貧血	29.0日 (12~220日)
好中球減少症	35.0日 (15~169日)
血小板減少症	15.0日 (5~673日)

中央値(範囲)

臨床試験(11試験合計[※])におけるCLL/SLL及びWM患者の貧血、好中球減少症、血小板減少症の経時的初回発現率*



*曝露で調整した発現率(EAIR)は、注目すべき事象を発現した患者数を総曝露期間で割って算出した。総曝露期間は、全患者についての初回投与日から最初の事象発現日まで、又は事象が発現しなかった場合は初回投与日からTEAEの対象期間終了日までの合計期間として算出した。

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

貧血、好中球減少症、血小板減少症発現から回復までの期間

		CLL/SLL※ (N = 955)	WM※ (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計※ (N = 1603)
貧血	発現例数	200	83	5	363
	回復例数	165	59	5	282
	回復までの期間、 中央値(範囲)	28.0日 (1~454日)	13.0日 (1~485日)	19.0日 (9~121日)	27.0日 (1~1365日)
好中球減少症	発現例数	666	212	15	1145
	回復例数	634	198	15	1080
	回復までの期間、 中央値(範囲)	29.0日 (1~799日)	28.5日 (1~2170日)	43.0日 (6~258日)	28.0日 (1~2170日)
血小板減少症	発現例数	273	78	15	512
	回復例数	219	51	10	387
	回復までの期間、 中央値(範囲)	43.0日 (1~589日)	51.0日 (2~1085日)	14.0日 (8~85日)	36.0日 (1~1085日)

処置

骨髄抑制が認められた場合は、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量についてはP.9～10を参照

■(参考)臨床試験における輸血及び支持療法の実施状況と転帰

	CLL/SLL [※]	WM [※]	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験)	11試験合計 [※]
発現後30日以内に 赤血球輸血を受けた 患者	40/140 (28.6)	27/51 (52.9)	3/5 (60.0)	92/251 (36.7)
データカットオフ時 点で貧血が回復した 患者	118/140 (84.3)	44/51 (86.3)	4/5 (80.0)	202/251 (80.5)

n/N(%)

N：貧血の発現例数

	CLL/SLL [※]	WM [※]	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験)	11試験合計 [※]
発現後30日以内に 支持療法*を受けた 患者	145/280 (51.8)	44/88 (50.0)	2/9 (22.2)	239/476 (50.2)
データカットオフ時 点で好中球減少症が 回復した患者	272/280 (97.1)	86/88 (97.7)	9/9 (100.0)	461/476 (96.8)

n/N(%)

N：好中球減少症の発現例数

*顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)及びその他の骨髄増殖因子

	CLL/SLL [※]	WM [※]	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験)	11試験合計 [※]
発現後30日以内に 血小板輸血を受けた 患者	10/147 (6.8)	6/48 (12.5)	1/11 (9.1)	26/287 (9.1)
データカットオフ時 点で血小板減少症 が回復した患者	120/147 (81.6)	38/48 (79.2)	5/11 (45.5)	220/287 (76.7)

n/N(%)

N：血小板減少症の発現例数

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

2. 感染症

- 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。

● 国内第1/2相試験(BGB-3111-111試験)では以下の基準に従い、予防処置を行った。

- ・細菌又は真菌による感染の予防、B型肝炎感染の再活性化の予防のための感染予防措置は、各施設の基準に従い実施した。
- ・ニューモシスチス肺炎等の日和見感染症のリスクが高い患者に対しては、各施設の基準に従い予防措置を検討した。

発現状況

臨床試験において、感染症*は下表のとおり報告されています。

*SOC感染症および寄生虫症、日和見感染症SMQ(狭域)

SOC : 器官別大分類

感染症による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
感染症	500 (71.1)	731 (76.5)	217 (80.4)	17 (32.1)	1185 (73.9)
Grade 3以上	174 (24.8)	286 (29.9)	84 (31.1)	6 (11.3)	460 (28.7)
死亡	33 (4.7)	39 (4.1)	7 (2.6)	1 (1.9)	60 (3.7)
投与中止	34 (4.8)	49 (5.1)	9 (3.3)	1 (1.9)	72 (4.5)
減量	13 (1.8)	22 (2.3)	6 (2.2)	0 (0.0)	34 (2.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験 : v5.0)

疾患別の感染症の発現状況(いずれかの群で発現割合10%以上、日和見感染症)

	CLL/SLL* (N = 955)		WM* (N = 270)		11試験合計* (N = 1603)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症	731 (76.5)	286 (29.9)	217 (80.4)	84 (31.1)	1185 (73.9)	460 (28.7)
上気道感染	265 (27.7)	21 (2.2)	95 (35.2)	5 (1.9)	467 (29.1)	30 (1.9)
COVID-19	183 (19.2)	51 (5.3)	32 (11.9)	6 (2.2)	232 (14.5)	60 (3.7)
肺炎	142 (14.9)	80 (8.4)	29 (10.7)	16 (5.9)	225 (14.0)	132 (8.2)
尿路感染	118 (12.4)	20 (2.1)	49 (18.1)	5 (1.9)	212 (13.2)	34 (2.1)
上咽頭炎	58 (6.1)	0 (0.0)	31 (11.5)	0 (0.0)	115 (7.2)	0 (0.0)
日和見感染症	25 (2.6)	15 (1.6)	8 (3.0)	6 (2.2)	43 (2.7)	28 (1.7)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

国内臨床試験における感染症の発現状況(発現割合5%以上、日和見感染症)

	国内第1/2相試験(BGB-3111-111試験) (N = 53)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症	17 (32.1)	6 (11.3)
上咽頭炎	3 (5.7)	0 (0.0)
日和見感染症	1 (1.9)	1 (1.9)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v5.0

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

感染症による死亡の内訳

	CLL/SLL※ (N = 955)	WM※ (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計※ (N = 1603)
感染症	39 (4.1)	7 (2.6)	1 (1.9)	60 (3.7)
COVID-19	12 (1.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	15 (0.9)
COVID-19肺炎	11 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.9)
肺炎	9 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.8)
敗血症	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (0.2)
真菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
急性B型肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性敗血症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心内膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性下気道感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
シュードモナス性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気道感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
スケドスポリウム感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
日和見感染症	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
真菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
スケドスポリウム感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0

感染症による投与中止の内訳

	CLL/SL [※] (N = 955)	WM [※] (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計 [※] (N = 1603)
感染症	49 (5.1)	9 (3.3)	1 (1.9)	72 (4.5)
肺炎	11 (1.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	18 (1.1)
COVID-19	13 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	15 (0.9)
COVID-19肺炎	13 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.9)
B型肝炎	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
クリプトコッカス性肺炎	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.1)
急性B型肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳アスペルギルス症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染性皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心内膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
真菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
シュードモナス性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気道感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
スケドスポリウム感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
日和見感染症	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
脳アスペルギルス症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
真菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
スケドスポリウム感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%), MedDRA Version 24.0

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

発現時期

臨床試験において、感染症の発現時期は下表のとおり報告されています。

疾患別の感染症初回発現までの期間

	CLL/SLL※ (N = 955)	WM※ (N = 270)	11試験合計※ (N = 1603)
感染症	138.0日 (1~1884日)	128.0日 (1~1881日)	124.0日 (1~1884日)

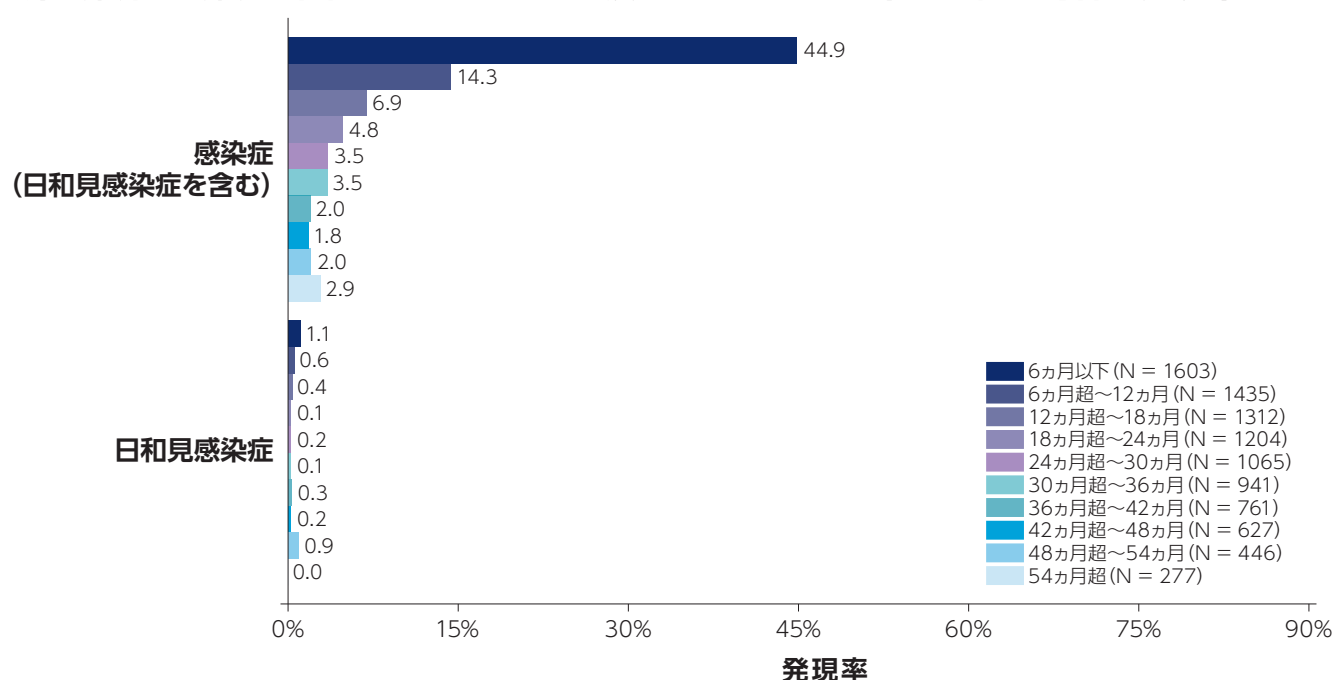
中央値(範囲)

国内臨床試験における感染症初回発現までの期間

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)
感染症	150.0日 (21~427日)

中央値(範囲)

臨床試験(11試験合計※)におけるCLL/SLL及びWM患者の感染症の経時的初回発現率*



*曝露で調整した発現率(EAIR)は、注目すべき事象を発現した患者数を総曝露期間で割って算出した。総曝露期間は、全患者についての初回投与日から最初の事象発現日まで、又は事象が発現しなかった場合は初回投与日からTEAEの対象期間終了日までの合計期間として算出した。

感染症発現から回復までの期間

		CLL/SLL※ (N = 955)	WM※ (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計※ (N = 1603)
感染症	発現例数	2476	839	30	4063
	回復例数	2230	777	18	3673
	回復までの期間、 中央値(範囲)	14.0日 (1~1903日)	15.0日 (1~1101日)	20.0日 (4~197日)	14.0日 (1~1903日)
日和見感染症	発現例数	29	9	1	50
	回復例数	17	6	1	27
	回復までの期間、 中央値(範囲)	38.0日 (1~241日)	32.5日 (19~51日)	19.0日 (19~19日)	32.0日 (1~241日)

処置

感染症が認められた場合は、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
副作用発現時の休薬・減量についてはP.9~10を参照

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

■(参考)臨床試験における抗感染薬*の使用状況と転帰

	CLL/SLL※	WM※	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験)	11試験合計※
感染症発現から30日以内に抗感染薬*の投与が開始された患者	613/731 (83.9)	181/217 (83.4)	13/17 (76.5)	984/1185 (83.0)
データカットオフ時点で感染症が回復した患者	695/731 (95.1)	210/217 (96.8)	14/17 (82.4)	1119/1185 (94.4)

n/N(%)

*主に抗菌薬及び抗ウイルス薬

■(参考)抗菌薬の予防投与について

発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン

3.FNおよびがん薬物療法時に起こる感染症の予防

CQ13 がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗菌薬の予防投与は推奨されるか？

推奨

- ①高度な好中球減少が長期間(好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未満が7日を超えて)続くと予想される患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
[推奨の強さ：1、合意率：87.1%、エビデンスレベル B]
- ②好中球減少が軽度(好中球減少期間が7日未満)と予想される患者では抗菌薬の予防投与を一律には行わないことが推奨される。
[推奨の強さ：1、合意率：74.2%、エビデンスレベル C]

CQ14 がん薬物療法を行う場合、どのような患者にG-CSF一次予防は推奨されるか？

推奨

- FNの発症を予防する目的で、以下の患者に対してG-CSF一次予防が推奨される。
- ①FNの発症頻度が20%以上のがん薬物療法を行う患者
[推奨の強さ：1、合意率：90.3%、エビデンスレベル A]
- ②FNの発症頻度が10～20%のがん薬物療法を行うFNリスクを有する患者
[推奨の強さ：2、合意率：96.8%、エビデンスレベル C]

CQ15 がん薬物療法を行う場合、どのような患者に抗真菌薬の予防投与は推奨されるか？

推奨

- がん薬物療法による高度な好中球減少が予測される患者(好中球減少を伴う急性白血病および骨髄異形成症候群、粘膜障害を伴う自家造血幹細胞移植併用の大量がん薬物療法)に対して抗真菌薬の予防投与を推奨する。
[推奨の強さ：1、合意率：77.4%、エビデンスレベル B]

エビデンスレベル：A(強)：効果の推定値に強い確信がある、B(中)：効果の推定値に中程度の確信がある、

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である、D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨の強さ：1：強く推奨する、2：弱く推奨する(提案する)

[日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン、改訂第3版、p.viii, 59,62,65, 2024, 南江堂]より許諾を得て転載。

3. 不整脈

- 心疾患(不整脈等)を有する患者では、心房細動等の不整脈があらわれやすい。
- 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。

症状

・ 自覚症状

動悸、胸部不快感、冷汗、全身倦怠感、めまい、頭から血が引く、目の前が暗くなる、意識消失(失神)

・ 他覚症状

顔面蒼白、発汗、動脈拍動消失、意識消失、眼球上転、呼吸停止、尿失禁、大便失禁、痙攣

重篤副作用疾患別対応マニュアル 心臓・循環器(令和5年12月改定)心室頻拍 平成21年5月(令和3年4月改定)。厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k01-r03.pdf> (2025年3月4日確認)

発現状況

臨床試験において、不整脈、心房細動及び心房粗動*は下表のとおり報告されています。国内臨床試験では心房細動及び心房粗動が認められた患者はいませんでした。

*不整脈HLGT

不整脈による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)
不整脈	95 (13.5)
Grade 3以上	18 (2.6)
死亡	1 (0.1)
投与中止	3 (0.4)
減量	7 (1.0)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-111試験：v5.0)

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

心房細動及び心房粗動による死亡、投与中止、減量

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
心房細動 及び心房粗動	47 (4.9)	19 (7.0)	0 (0.0)	77 (4.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
減量	9 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.7)

n(%)、MedDRA Version 24.0

疾患別の心房細動及び心房粗動の発現状況

	CLL/SLL* (N = 955)		WM* (N = 270)		11試験合計* (N = 1603)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心房細動	43 (4.5)	17 (1.8)	18 (6.7)	7 (2.6)	70 (4.4)	27 (1.7)
心房粗動	4 (0.4)	4 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (0.5)	6 (0.4)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

心房細動及び心房粗動による投与中止の内訳

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
心房細動 及び心房粗動	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
心房細動	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)

n(%)、MedDRA Version 24.0

発現時期

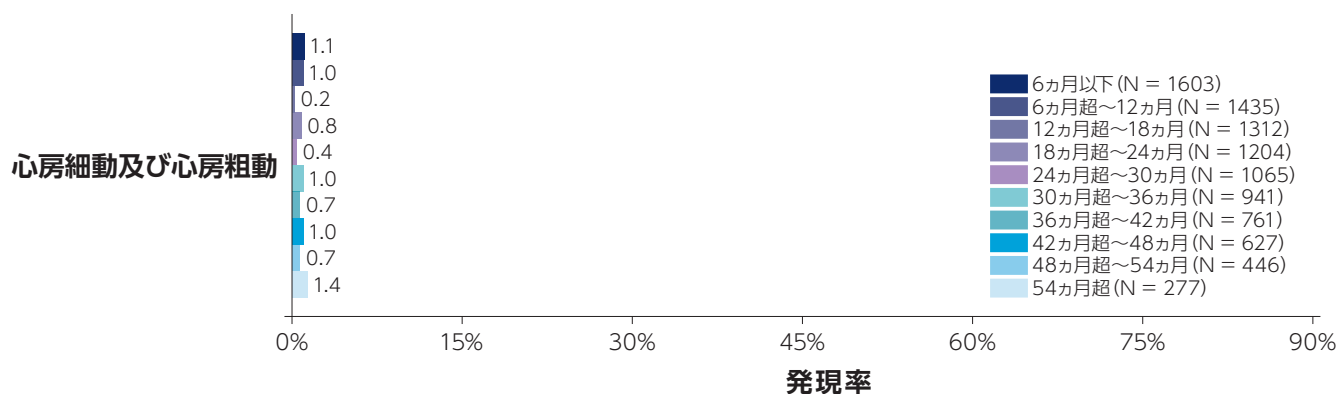
臨床試験において、心房細動及び心房粗動の発現時期は下表のとおり報告されています。

疾患別の心房細動及び心房粗動初回発現までの期間

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	11試験合計* (N = 1603)
心房細動及び心房粗動	643.0日 (1~1821日)	759.0日 (1~1761日)	611.0日 (1~1988日)

中央値(範囲)

臨床試験(11試験合計*)におけるCLL/SLL及びWM患者の心房細動及び心房粗動の経時的初回発現率*



*曝露で調整した発現率(EAIR)は、注目すべき事象を発現した患者数を総曝露期間で割って算出した。総曝露期間は、全患者についての初回投与日から最初の事象発現日まで、又は事象が発現しなかった場合は初回投与日からTEAEの対象期間終了日までの合計期間として算出した。

心房細動及び心房粗動発現から回復までの期間

		CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
心房細動及び 心房粗動	発現例数	58	21	0	90
	回復例数	37	11	0	55
	回復までの期間、 中央値(範囲)	4.0日 (1~229日)	7.0日 (1~101日)	NE	4.0日 (1~229日)

処置

不整脈が認められた場合は、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量についてはP.9~10を参照

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

4. 心臓障害(不整脈を除く)

- 心筋梗塞、心筋炎、心不全等の心臓障害があらわれることがある。

症状

・ 自覚症状

労作時の息切れや動悸、易疲労感、食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、腹部膨満感、下腿・大腿浮腫、体重増加、脱力感、腎血流低下に伴う乏尿・夜間多尿、チアノーゼ、四肢冷感、記憶力低下、集中力低下、睡眠障害、意識障害、動悸など

・ 他覚症状

心臓聴診(Ⅲ音、Ⅳ音)、肺聴診(水泡音)、ピンク色泡沫状痰、頸静脈怒張、下腿の浮腫、肝腫大、肝頸静脈逆流、体重増加、四肢冷感、チアノーゼ、血圧低下、意識障害、乏尿、頻脈、脈拍異常、失神、痙攣、心停止

重篤副作用疾患別対応マニュアル 心臓・循環器(令和5年12月改定) うっ血性心不全 平成21年5月(令和元年9月改定)、厚生労働省。
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf (2025年3月4日確認)

発現状況

臨床試験において、心臓障害(不整脈を除く)*は下表のとおり報告されています。

*心臓障害SOC(不整脈HLGTに該当するPTを除く)

PT: 基本語

心臓障害(不整脈を除く)による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)
心臓障害(不整脈を除く)	81 (11.5)
Grade 3以上	31 (4.4)
死亡	3 (0.4)
投与中止	2 (0.3)
減量	3 (0.4)

n(%), MedDRA Version 24.0, NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-111試験: v5.0)

心臓障害(不整脈を除く)による死亡の内訳

心拡大、急性心筋梗塞/心原性ショック、うっ血性心不全/高血圧性心疾患各1例

処置

心臓障害が認められた場合は、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量についてはP.9~10を参照

5. 出血

- 出血傾向があらわれることがある。
- 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。

症状

・自覚症状

紫斑、点状出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節腫脹、鼻出血、歯肉出血、過多月経などで気づき、出血部位に疼痛を伴うことがあります。

・所見

頭蓋内出血	項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害腱反射の亢進、異常反射の出現など
消化器系出血	便潜血陽性、血便
泌尿器系出血	血尿、尿潜血
眼部出血	視力障害、視野欠損
呼吸器系出血	血痰、画像の異常

重篤副作用疾患別対応マニュアル 血液(令和4年2月改定)出血傾向 平成19年6月(令和4年2月改定)・厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f37.pdf> (2025年3月4日確認)

発現状況

臨床試験において、出血*は下表のとおり報告されています。

*出血：出血関連用語(臨床検査用語を除く)SMQ(狭域)

出血による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
出血	328 (46.7)	507 (53.1)	152 (56.3)	21 (39.6)	828 (51.7)
Grade 3以上	38 (5.4)	44 (4.6)	23 (8.5)	5 (9.4)	81 (5.1)
死亡	4 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
投与中止	8 (1.1)	12 (1.3)	4 (1.5)	0 (0.0)	20 (1.2)
減量	13 (1.8)	14 (1.5)	6 (2.2)	2 (3.8)	23 (1.4)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

疾患別の出血の発現状況(いずれかの群で発現割合10%以上)

	CLL/SLL* (N = 955)		WM* (N = 270)		11試験合計* (N = 1603)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血	507 (53.1)	44 (4.6)	152 (56.3)	23 (8.5)	828 (51.7)	81 (5.1)
挫傷	182 (19.1)	0 (0.0)	56 (20.7)	0 (0.0)	305 (19.0)	0 (0.0)
鼻出血	64 (6.7)	1 (0.1)	34 (12.6)	1 (0.4)	124 (7.7)	2 (0.1)
血尿	114 (11.9)	8 (0.8)	27 (10.0)	3 (1.1)	174 (10.9)	12 (0.7)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

国内臨床試験における出血の発現状況(発現割合5%以上)

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	
	全Grade	Grade 3以上
出血	21 (39.6)	5 (9.4)
紫斑	5 (9.4)	0 (0.0)
点状出血	3 (5.7)	0 (0.0)
結膜出血	3 (5.7)	0 (0.0)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v5.0

出血による死亡の内訳

	4試験併合解析* (N = 703)	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
出血	4 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
脳出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
大動脈瘤破裂	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卒中の出血性変化	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0

出血による投与中止の内訳

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
出血	12 (1.3)	4 (1.5)	0 (0.0)	20 (1.2)
脳出血	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
血尿	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
頭蓋内出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
紫斑	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
硬膜下出血	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.1)
大動脈瘤破裂	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卒中出血性変化	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎被膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

発現時期

臨床試験において、出血の発現時期は下表のとおり報告されています。

疾患別の出血発現までの期間

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	11試験合計* (N = 1603)
出血	54.0日(1~1533日)	57.5日(1~1759日)	56.0日(1~1759日)

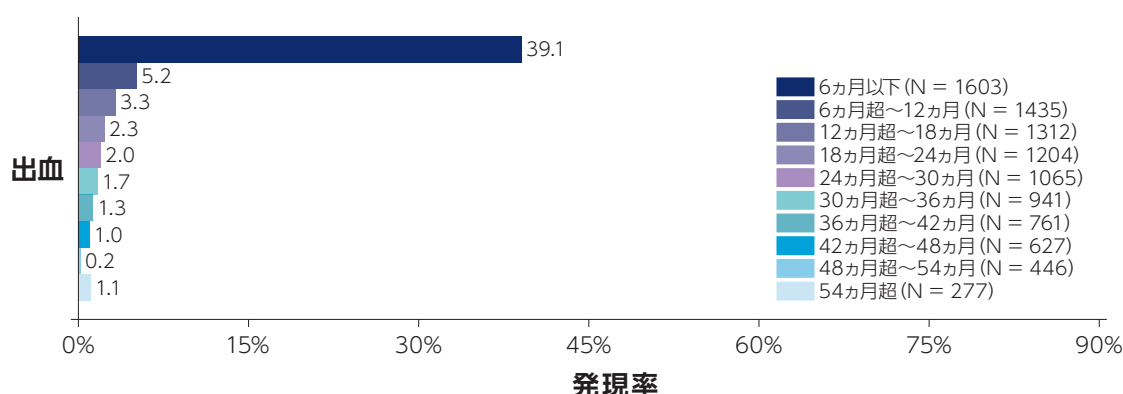
中央値(範囲)

国内臨床試験における出血発現までの期間

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)
出血	37.0日(5~664日)

中央値(範囲)

臨床試験(11試験合計*)におけるCLL/SLL及びWM患者の出血の経時的初回発現率*



*曝露で調整した発現率(EAIR)は、注目すべき事象を発現した患者数を総曝露期間で割って算出した。総曝露期間は、全患者についての初回投与日から最初の事象発現日まで、又は事象が発現しなかった場合は初回投与日からTEAEの対象期間終了日までの合計期間として算出した。

出血発現から回復までの期間

		CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
出血	発現例数	1037	352	31	1729
	回復例数	772	279	21	1317
	回復までの期間、中央値(範囲)	35.0日 (1~2192日)	29.0日 (1~1501日)	24.0日 (1~1466日)	30.0日 (1~2192日)

処置

出血が認められた場合には、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。副作用発現時の休薬・減量についてはP.9~10を参照

6. 間質性肺疾患

- 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。

症状

・ 自覚症状

咳(特に乾性咳嗽)、息切れ、発熱、発疹

・ 他覚症状

fine crackles(捻髪音)、チアノーゼ、頻呼吸、補助呼吸筋の使用、白血球の増加、CRP上昇、LDHの上昇、肝機能障害、低酸素血症など

重篤副作用疾患別対応マニュアル 呼吸器(令和4年2月改定) 間質性肺炎 平成18年11月(令和元年9月改定)。厚生労働省。
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf (2025年3月4日確認)

発現状況

臨床試験において、間質性肺疾患*は下表のとおり報告されています。

*間質性肺疾患SMQ(狭域)

間質性肺疾患による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)
間質性肺疾患	26 (3.7)
Grade 3以上	4 (0.6)
死亡	0 (0.0)
投与中止	4 (0.6)
減量	1 (0.1)

n(%), MedDRA Version 24.0, NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-111試験: v5.0)

処置

間質性肺疾患が認められた場合は、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量についてはP.9~10を参照

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

重要な特定されたリスクは「CYP3A阻害剤との薬物間相互作用」である。

7. CYP3A阻害剤・CYP3A誘導剤との薬物間相互作用

- 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。
- 本剤とCYP3A阻害剤又はCYP3A誘導剤を併用する場合に、本剤の曝露量(C_{max} 及びAUC)がそれぞれ増加又は減少する可能性がある。
- 中程度以上のCYP3A阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて用量調節すること。

併用注意

以下の薬剤・食品と本剤との併用に注意してください。

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	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		
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	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		
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	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	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、フェキシフェナジン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

中程度以上のCYP3A阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて以下のように用量調節してください。

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

重要な潜在的リスク

8. 二次性悪性腫瘍

- 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。

発現状況

臨床試験において、二次性悪性腫瘍*は下表のとおり報告されています。

*悪性腫瘍SMQ (狭域)

二次性悪性腫瘍による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
二次性悪性腫瘍	106 (15.1)	158 (16.5)	55 (20.4)	4 (7.5)	254 (15.8)
Grade 3以上	53 (7.5)	75 (7.9)	24 (8.9)	4 (7.5)	116 (7.2)
死亡	8 (1.1)	8 (0.8)	5 (1.9)	0 (0.0)	14 (0.9)
投与中止	19 (2.7)	26 (2.7)	12 (4.4)	0 (0.0)	43 (2.7)
減量	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

疾患別の二次性悪性腫瘍の発現状況(いずれかの群で発現割合1%以上)

	CLL/SLL* (N = 955)		WM* (N = 270)		11試験合計* (N = 1603)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
二次性悪性腫瘍	158 (16.5)	75 (7.9)	55 (20.4)	24 (8.9)	254 (15.8)	116 (7.2)
皮膚癌	95 (9.9)	18 (1.9)	36 (13.3)	7 (2.6)	153 (9.5)	28 (1.7)
基底細胞癌	58 (6.1)	7 (0.7)	21 (7.8)	4 (1.5)	93 (5.8)	11 (0.7)
皮膚有棘細胞癌	36 (3.8)	4 (0.4)	12 (4.4)	3 (1.1)	57 (3.6)	7 (0.4)
ボーエン病	9 (0.9)	2 (0.2)	6 (2.2)	1 (0.4)	15 (0.9)	3 (0.2)
悪性黒色腫	10 (1.0)	4 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	14 (0.9)	7 (0.4)
前立腺癌	10 (1.0)	2 (0.2)	5 (1.9)	1 (0.4)	18 (1.1)	5 (0.3)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

国内臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況(発現割合1%以上)

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	
	全Grade	Grade 3以上
二次性悪性腫瘍	4 (7.5)	4 (7.5)
皮膚癌	2 (3.8)	2 (3.8)
ボーエン病	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚血管肉腫	1 (1.9)	1 (1.9)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v5.0

二次性悪性腫瘍による死亡の内訳

	CLL/SLL [※] (N = 955)	WM [※] (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計 [※] (N = 1603)
二次性悪性腫瘍	8 (0.8)	5 (1.9)	0 (0.0)	14 (0.9)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経内分泌癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃腺癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸腺癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発肺扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ腫の転化	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う 悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う 扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経内分泌 前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発皮膚扁平 上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚癌	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
遠隔転移を伴う 悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発皮膚扁平 上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

二次性悪性腫瘍による投与中止の内訳

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
二次性悪性腫瘍	26 (2.7)	12 (4.4)	0 (0.0)	43 (2.7)
乳癌	2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.2)
胃腺癌	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
結腸腺癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
慢性骨髄性白血病	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
結腸癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肺腺癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経内分泌癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
直腸癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肺扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
未分化大細胞型リンパ腫、 T細胞およびヌル細胞型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経膠芽細胞腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
喉頭癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発喉頭癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発肺扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪性黒色腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経内分泌前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
食道扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腹膜肉腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
形質細胞性骨髄腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発皮膚扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ワルデンストローム・ マクログロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚癌	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
悪性黒色腫	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う悪性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
再発皮膚扁平上皮癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

n(%)、MedDRA Version 24.0

発現時期

臨床試験において、二次性悪性腫瘍の発現時期は下表のとおり報告されています。

疾患別の二次性悪性腫瘍発現までの期間

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	11試験合計* (N = 1603)
二次性悪性腫瘍	421.0日 (1~2325日)	448.0日 (2~2112日)	428.0日 (1~2325日)

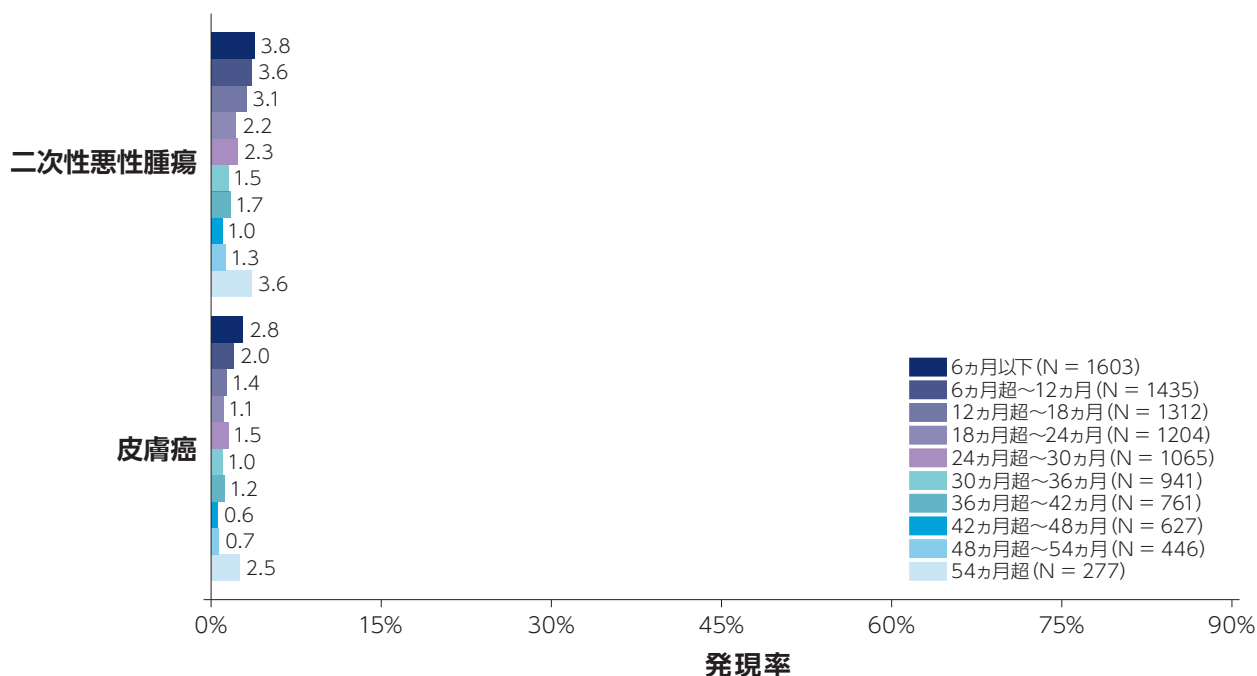
中央値(範囲)

国内臨床試験における二次性悪性腫瘍発現までの期間

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)
二次性悪性腫瘍	236.0日 (17~747日)

中央値(範囲)

臨床試験(11試験合計*)におけるCLL/SLL及びWM患者の二次性悪性腫瘍の経時的初回発現率*



*曝露で調整した発現率(EAIR)は、注目すべき事象を発現した患者数を総曝露期間で割って算出した。総曝露期間は、全患者についての初回投与日から最初の事象発現日まで、又は事象が発現しなかった場合は初回投与日からTEAEの対象期間終了日までの合計期間として算出した。

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

9. 重度の皮膚障害

発現状況

臨床試験において、皮膚障害*は下表のとおり報告されています。

*皮膚および皮下組織障害SOC

皮膚障害による死亡、投与中止、減量

	4試験併合解析* (N = 703)
皮膚障害	332 (47.2)
Grade 3以上	16 (2.3)
死亡	0 (0.0)
投与中止	5 (0.7)
減量	9 (1.3)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-111試験：v5.0)

処置

重度の皮膚障害が認められた場合は、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

副作用発現時の休薬・減量についてはP.9～10を参照

10. 肝機能障害患者への使用

- 重度の肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性データ(長期投与時の安全性を含む)は限られている。
- 重度の肝機能障害患者では、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。

血中濃度

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者各6例の $AUC_{0-\infty}$ は正常肝機能患者(11例)と比較して11%、21%及び60%高い割合を示しました。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、非結合型ザヌブルチニブの $AUC_{0-\infty}$ は正常肝機能患者と比較して、それぞれ23%、43%及び194%増加しました。

肝機能別ザヌブルチニブの平均(%CV)血漿中PKパラメータ

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

幾何平均(幾何%CV)、 t_{max} のみ中央値(最小値、最大値)

*0時間から最後の定量可能な濃度までの血漿中濃度時間曲線下面積

肝機能別非結合型ザヌブルチニブの平均(%CV)血漿中PKパラメータ

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

幾何平均(幾何 %CV)

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)

安全性

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A) 患者、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) 患者及び重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) 患者各6例、及び正常肝機能患者 (11例) における有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

肝機能別の安全性の概要

	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)	重度 (N = 6)	正常 (N = 11)	全体 (N = 29)
全有害事象	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Grade 3以上の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全副作用	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

n(%)

肝機能別の有害事象

	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)	重度 (N = 6)	正常 (N = 11)	全体 (N = 29)
全有害事象	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
めまい	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
眠気	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

n(%)、MedDRA Version 20.0

処置

重度の肝機能障害患者では、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してください。

副作用発現時の休薬・減量についてはP.9～10を参照

11. 胚・胎児毒性

- 本剤を妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。
- 女性に対しては、ザヌブルチニブ服用中は妊娠及び授乳を避けるように指導すること。
- ザヌブルチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行の有無、授乳を受けた乳幼児に対する影響及び乳汁産生に対する影響について、情報は得られていない。

非臨床試験に基づく情報

● 胚・胎児発生毒性試験(ラット、ウサギ)

器官形成期の妊娠ラットに本剤30、75、及び150mg/kg/日の用量で経口投与しました。心臓の奇形(発生率0.3%~1.5%の二腔心又は三腔心)は、母体毒性が認められることなくすべての用量群で認められました。器官形成期の妊娠ウサギに本剤30、70、及び150mg/kg/日で投与したところ、最高用量で着床後胚損失が生じました。

社内資料：胚・胎児発生毒性試験

● 出生前及び出生後の発生毒性試験(ラット)

着床から離乳まで、本剤を30、75、及び150mg/kg/日の用量でラットに経口投与しました。仔動物に関する主な所見として、すべての用量群で有害な眼病変(例えば、白内障、眼球突出)が認められました。

社内資料：出生前及び出生後の発生に関する試験

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

6. 用法及び用量

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

8 臨床試験一覧

試験名	試験 デザイン	対象	4試験 併合解析	CLL/ SLL	WM	11試験 合計
国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験)	単一群、非盲検、多施設共同	日本人CLL/SLL, R/R MCL, WM, R/R MZL, R/R FL 53例	● (CLL/SLL、 WMのみ)	●	●	●
海外第3相試験 (BGB-3111-302試験) 〔国際共同試験〕	無作為化、 非盲検、 多施設共同	R/R又はTN WM 229例	●		●	●
海外第3相試験 (BGB-3111-304試験) 〔国際共同試験〕	無作為化、 非盲検、 多施設共同	TN CLL/SLL 590例	●	●		●
海外第3相試験 (BGB-3111-305試験) 〔国際共同試験〕	無作為化、 非盲検、 多施設共同	R/R CLL/SLL 652例	●	●		●
海外第1/2相試験 (BGB-3111-AU-003試験) 〔国際共同試験〕	単一群	R/R又はTN CLL/SLL, DLBCL, FL, HCL, MALT, MCL, MZL, NHL, RT又は WM 373例		●	●	●
海外第1相試験 (BGB-3111-1002試験)	単一群、 非盲検、 多施設共同	中国人R/R CLL/SLL, MCL, WM/LPL, FL, MZL, HCL 又は nGCB DLBCL 44例				●
海外第2相試験 (BGB-3111-205試験)	単一群	中国人R/R CLL/SLL 91例		●		●
海外第2相試験 (BGB-3111-206試験)	単一群	中国人R/R MCL 86例				●
海外第2相試験 (BGB-3111-210試験)	単一群	中国人R/R WM 44例			●	●
海外第2相試験 (BGB-3111-214試験) 〔国際共同試験〕	単一群、 非盲検	R/R MZL 68例				●
長期投与試験 (BGB-3111-LTE1試験)* 〔国際共同試験〕	長期投与	B細胞性腫瘍 412例				●

安全性データカットオフ日：2022年5月10日(BGB-3111-111試験)、2022年6月21日(BGB-3111-302試験)、2022年10月31日(BGB-3111-304試験)、2022年8月8日(BGB-3111-305試験)、2021年3月31日(BGB-3111-AU-003試験)、2020年8月30日(BGB-3111-1002試験)、2020年9月11日(BGB-3111-205試験)、2020年9月8日(BGB-3111-206試験)、2021年1月11日(BGB-3111-210試験)、2022年5月4日(BGB-3111-214試験)、2022年7月1日(BGB-3111-LTE1試験)

* BGB-3111-AU-003試験、BGB-3111-1002試験、BGB-3111-205試験、BGB-3111-206試験、BGB-3111-210試験、BGB-3111-214試験及びBGB-3111-302試験から移行

R/R：再発又は難治性、TN：未治療、CLL：慢性リンパ性白血病、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、MCL：マンツル細胞リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、HCL：有毛細胞白血病、MALT：粘膜関連リンパ組織、NHL：非ホジキンリンパ腫、RT：リヒター形質転換、LPL：リンパ形質細胞リンパ腫、nGCB：非胚中心B細胞様

9 Q&A

Q1 本剤の投与中止又は減量の割合、投与中止又は減量に至った理由は？

A1 臨床試験における投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は以下のとおりでした。

臨床試験における投与中止に至った有害事象(いずれかの群で2例以上)

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
投与中止に至った有害事象	137 (14.3)	35 (13.0)	2 (3.8)	220 (13.7)
感染症および寄生虫症				
肺炎	11 (1.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	18 (1.1)
COVID-19	13 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	15 (0.9)
COVID-19肺炎	13 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.9)
B型肝炎	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
感染	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
クリプトコッカス性肺炎	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.1)
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)				
乳癌	2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.2)
胃腺癌	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
大腸腺癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
慢性骨髄性白血病	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
大腸癌	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肺腺癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経内分泌癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
直腸癌	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肺扁平上皮癌	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
肺臓炎	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
間質性肺疾患	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (0.1)
胸水	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

n(%), MedDRA Version 24.0

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

臨床試験における投与中止に至った有害事象(いずれかの群で2例以上) (続き)

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
心臓障害				
心房細動	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
心停止	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
心不全	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経系障害				
脳出血	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
頭蓋内出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
虚血性脳卒中	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
貧血	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
血小板減少症	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
死亡	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
多臓器不全症候群	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
腎および尿路障害				
血尿	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
紫斑	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃腸障害				
下痢	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症				
硬膜下出血	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.1)
臨床検査				
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

n(%), MedDRA Version 24.0

社内資料：全試験をととした安全性

臨床試験における減量に至った有害事象(いずれかの群で2例以上)

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
減量に至った有害事象	99 (10.4)	32 (11.9)	2 (3.8)*	154 (9.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	9 (0.9)	2 (0.7)	0 (0.0)	14 (0.9)
B型肝炎の再活性化	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
クリプトコッカス性肺炎	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚感染症	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃腸障害				
下痢	7 (0.7)	4 (1.5)	0 (0.0)	13 (0.8)
嘔吐	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)
悪心	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	6 (0.6)	3 (1.1)	0 (0.0)	10 (0.6)
血小板減少症	5 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
貧血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害				
点状出血	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
紫斑	1 (0.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.2)
そう痒症	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
発疹	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心臓障害				
心房細動	8 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.6)
心房粗動	1 (0.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.3)
筋痙攣	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
筋肉痛	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	4 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)
臨床検査				
好中球数減少	3 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)

n(%), MedDRA Version 24.0

*内訳: 胃出血及び腫瘍出血各1例

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

臨床試験における減量に至った有害事象(いずれかの群で2例以上) (続き)

	CLL/SLL* (N = 955)	WM* (N = 270)	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)	11試験合計* (N = 1603)
血管障害				
高血圧	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)
血腫	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.3)
神経系障害				
浮動性めまい	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
頭痛	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)
鼻出血	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
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)				
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)
腎および尿路障害				
慢性腎臓病	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.1)

n(%), MedDRA Version 24.0

社内資料：全試験をととした安全性

Q2 本剤休薬後の用量を戻すタイミングは？

A2 副作用により休薬した場合は、副作用がベースライン又はGrade 1以下に回復後に投与を再開してください。投与を再開する際は、以下の目安を参考に用量調節してください。

用量調節の目安

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

注) GradeはCTCAEに準じる。

Q3 CLLにおける17p欠失の有無及びWMにおけるCXCR4変異の有無による、本剤の有効性、安全性は？

A3 臨床試験における有効性及び安全性の結果は以下のとおりでした。
ALPINE試験における17p欠失の有無別の安全性及びASPEN試験におけるCXCR4変異の有無別の安全性の結果は解析されていません。

慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

●海外第3相試験(BGB-3111-304試験)(SEQUOIA試験)

本剤群の17p欠失有無別の有効性の概要

	コホート1 (17p欠失なし) 本剤群 (N=241)	コホート2 (17p欠失あり) 本剤群 (N=110)
全奏効率(ORR)	94.6 (91.0, 97.1)	90.0 (82.8, 94.9)
24ヵ月時点の 無増悪生存率	85.5 (80.1, 89.6)	88.9 (81.3, 93.6)

% (95%CI)

データカットオフ日：2021年5月7日

本剤群の17p欠失有無別の安全性の概要

	コホート1 (17p欠失なし) 本剤群 (N=240)	コホート2 (17p欠失あり) 本剤群 (N=111)
全副作用	178 (74.2)	82 (73.9)
Grade 3以上の 副作用	69 (28.8)	30 (27.0)
重篤な副作用	34 (14.2)	14 (12.6)
死亡に至った 副作用	4 (1.7)	1 (0.9)
投与中止に 至った副作用	16 (6.7)	7 (6.3)

n (%)

データカットオフ日：2022年10月31日

MedDRA Version 24.0, NCI-CTCAE v4.03

社内資料：海外第3相試験(BGB-3111-304)〔承認時評価資料〕

海外第3相試験(BGB-3111-304試験)(SEQUOIA試験)の試験概要：

目的：未治療のCLL又はSLL患者を対象として、本剤とベンダムスチン+リツキシマブ(BR)を比較する

対象：コホート1：17p欠失を有さない未治療CLL/SLL患者 479例

本剤群：有効性解析対象集団 241例、安全性解析対象集団 240例

BR群：有効性解析対象集団 238例、安全性解析対象集団 227例

コホート2：17p欠失を有する未治療CLL/SLL患者 111例

本剤群：有効性解析対象集団 110例、安全性解析対象集団 111例

方法：本剤群：本剤160mgを1日2回経口投与

BR群：6サイクルの各サイクルの最初の2日間にベンダムスチン90mg/m²/日を静脈内投与、リツキシマブはサイクル1に375mg/m²、サイクル2～6に500mg/m²を静脈内投与(最長6サイクル)

●海外第3相試験(BGB-3111-305試験) (ALPINE試験)

本剤群の17p欠失有無別の有効性の概要

	全体 (N=327)	del(17p)/ TP53変異あり (N=75)
ORR	83.5 (79.0, 87.3)	81.3 (70.7, 89.4)
24ヵ月時点の 無増悪生存率	78.4 (73.3, 82.7)	72.6 (60.3, 81.7)

% (95%CI)

データカットオフ日：2022年8月8日

本剤群の安全性の概要

	全体 (N=324)
全副作用	243 (75.0)
Grade 3以上の副作用	117 (36.1)
重篤な副作用	37 (11.4)
死亡に至った副作用	5 (1.5)
投与中止に至った副作用	14 (4.3)

n(%)

データカットオフ日：2022年8月8日

MedDRA Version 24.0, NCI-CTCAE v4.03

社内資料：海外第3相試験(BGB-3111-305)〔承認時評価資料〕

海外第3相試験(BGB-3111-305試験) (ALPINE試験)の試験概要：

目的：再発／難治性CLL又はSLL患者を対象として、本剤とイブルチニブを比較する

対象：再発／難治性CLL又はSLL患者 652例

本剤群：有効性解析対象集団 327例、安全性解析対象集団 324例

イブルチニブ群：有効性解析対象集団 325例、安全性解析対象集団 324例

方法：本剤群：本剤160mgを1日2回経口投与

イブルチニブ群：イブルチニブ420mgを1日1回経口投与

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

●海外第3相試験(BGB-3111-302試験) (ASPEN試験)

本剤群のCXCR4変異有無別の有効性の概要 (コホート1)

	CXCR4変異あり (N=33)	CXCR4変異なし (N=65)
VGPR/CR率	21.2 (9.0, 38.9)	47.7 (35.1, 60.5)
MRR(PR以上)	78.8 (61.1, 91.0)	83.1 (71.7, 91.2)
ORR(MR以上)	90.9 (75.7, 98.1)	96.9 (89.3, 99.6)
24ヵ月時点の 無増悪生存率	87.2 (69.4, 95.0)	88.5 (77.4, 94.4)

% (95%CI)

データカットオフ日：2022年6月21日

本剤群の安全性の概要 (コホート1)

	全体 (N=101)
全副作用	83 (82.2)
Grade 3以上の副作用	41 (40.6)
重篤な副作用	21 (20.8)
死亡に至った副作用	3 (3.0)
投与中止に至った副作用	5 (5.0)

n(%)

データカットオフ日：2022年6月21日

MedDRA Version 24.0, NCI-CTCAE v4.03

社内資料：海外第3相試験(BGB-3111-302)〔承認時評価資料〕

海外第3相試験(BGB-3111-302試験) (ASPEN試験)の試験概要：

目的：WM患者を対象として、有効性及び安全性を本剤とイブルチニブの間で比較する

対象：コホート1：MYD88変異を有するWM患者 201例

本剤群：有効性解析対象集団 102例、安全性解析対象集団 101例

イブルチニブ群：有効性解析対象集団 99例、安全性解析対象集団 98例

コホート2：MYD88変異を有さないWM患者 28例

本剤群：有効性解析対象集団 26例、安全性解析対象集団 28例

方法：本剤群：本剤160mgを1日2回経口投与

イブルチニブ群：イブルチニブ420mgを1日1回経口投与

Q4 日本人と外国人で安全性や薬物動態に違いが認められているか？

A4 白人及びアジア人の人種別の比較結果は以下のとおりでした。国内第1/2相試験(BGB-3111-111試験)における日本人患者の安全性は白人及びアジア人で認められたデータと同等でした。また、国内第1/2相試験(BGB-3111-111試験)における日本人患者の薬物動態は、本剤の海外試験(ポピュレーションPKモデル)で得られた薬物動態と同等でした。

人種別の有害事象の概要

	CLL/SLL*		WM*		11試験合計*	
	白人 (N = 696)	アジア人 (N = 211)	白人 (N = 178)	アジア人 (N = 77)	白人 (N = 1032)	アジア人 (N = 477)
全有害事象	676 (97.1)	209 (99.1)	177 (99.4)	75 (97.4)	1010 (97.9)	464 (97.3)
Grade 3以上の有害事象	468 (67.2)	147 (69.7)	131 (73.6)	49 (63.6)	697 (67.5)	305 (63.9)
重篤な有害事象	350 (50.3)	97 (46.0)	106 (59.6)	36 (46.8)	535 (51.8)	201 (42.1)
死亡に至った有害事象	53 (7.6)	8 (3.8)	14 (7.9)	3 (3.9)	85 (8.2)	21 (4.4)
中止に至った有害事象	108 (15.5)	22 (10.4)	29 (16.3)	5 (6.5)	161 (15.6)	45 (9.4)
減量に至った有害事象	79 (11.4)	17 (8.1)	28 (15.7)	3 (3.9)	119 (11.5)	31 (6.5)
投与中断に至った有害事象	409 (58.8)	90 (42.7)	115 (64.6)	27 (35.1)	599 (58.0)	175 (36.7)
全副作用	523 (75.1)	194 (91.9)	147 (82.6)	66 (85.7)	786 (76.2)	412 (86.4)
Grade 3以上の副作用	234 (33.6)	115 (54.5)	68 (38.2)	36 (46.8)	331 (32.1)	210 (44.0)
重篤な副作用	101 (14.5)	57 (27.0)	33 (18.5)	17 (22.1)	150 (14.5)	101 (21.2)
死亡に至った副作用	9 (1.3)	3 (1.4)	4 (2.2)	1 (1.3)	14 (1.4)	9 (1.9)

n(%), NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験: v5.0)

社内資料: 人種別の安全性解析

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)

社内資料: B細胞性腫瘍患者及び健康被験者におけるポピュレーションPKモデル

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

Q5 本剤投与における血圧への影響は？

A5 臨床試験における高血圧の発現状況は以下のとおりでした。

投与中断に至った高血圧は、再発又は難治性CLL/SLL患者を対象とした305試験で8例、未治療CLL/SLL患者を対象とした304試験で2例、WM患者を対象とした302試験で1例が報告されており、減量に至った高血圧は305試験で5例報告されました。いずれの試験でも、投与中止に至った高血圧は報告されませんでした。

臨床試験における高血圧*事象

	CLL/SLL* (N = 955)			WM* (N = 270)			11試験合計* (N = 1603)		
	全Grade	Grade 3以上	重篤	全Grade	Grade 3以上	重篤	全Grade	Grade 3以上	重篤
高血圧	179 (18.7)	94 (9.8)	4 (0.4)	49 (18.1)	26 (9.6)	1 (0.4)	265 (16.5)	132 (8.2)	7 (0.4)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v4.03(BGB-3111-LTE1試験及びBGB-3111-111試験：v5.0)

国内臨床試験における高血圧*事象

	国内第1/2相試験 (BGB-3111-111試験) (N = 53)		
	全Grade	Grade 3以上	重篤
高血圧	5 (9.4)	1 (1.9)	0 (0.0)

n(%)、MedDRA Version 24.0、NCI-CTCAE v5.0

*高血圧SMQ(狭域)

社内資料：全試験をととした安全性

※安全性統合解析対象集団を構成する試験の内訳はP.43を参照

ブルキンザ[®] カプセル80mg

Brukinsa[®] capsules ザヌブルチニブカプセル 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、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブルキンザカプセル80mg
有効成分	1カプセル中 ザヌブルチニブ80mg
添加剤	(内容物) 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム (カプセル) セラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)〉
5.1 未治療の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の場合、臨床試験に組み入れられた患者の年齢、併存疾患の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照] 5.2 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.3参照]
〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉
5.3 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.4参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2 血液毒性 (Grade 3^B) 以上の発熱性好中球減少症、重大な出血を伴うGrade 3以上の血小板減少症、10日を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、又は10日を超えて持続するGrade 4の血小板減少症)、又はGrade 3以上の非血液毒性が発現した場合は、ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。回復後は以下の目安を参考に用量調節すること。
用量調節の目安

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

注) GradeはCTCAEに準じる。

7.3 中程度以上のCYP3A阻害剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように用量調節すること。[10.2、16.7.1-16.7.5、16.7.9参照]
CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

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

8. 重要な基本的注意

8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、手術の前夜3～7日間程度は本剤の投与を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、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照] 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用するように指導すること。[9.5、10.2参照] 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[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。

導すること。[9.5、10.2参照] 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験 (ラット及びウサギ) で、着床後の胚損失の増加及び心臓奇形 (二腔心又は三腔心) の発生が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照] 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験 (ラット) において出生児動物に離乳前の体重減少及び眼病変 (眼球突出及び白内障等) が認められている。 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、クラシロマイシン等 [7.3、16.7.1-16.7.3、16.7.9参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 フルコナゾール、ジルチアゼム、エリスロマイシン等 [7.3、16.7.4、16.7.5、16.7.9参照]	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。	
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、エファレンツ、ボセンタン等 [16.7.7、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、摂取しないよう注意すること。	
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 (デソゲステル・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、レボノルゲステル・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、リバロキサパン、フェキソフェナジン等 [16.7.8参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 胃腸出血 (頻度不明)、硬膜下血腫 (0.1%)、脳出血 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.1参照] 11.1.2 感染症 肺炎 (3.9%)、クリプトкокカス肺炎 (0.1%)、ニューモシチス・イロベチ肺炎 (0.3%) 等があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化 (0.6%) があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照] 11.1.3 骨髄抑制 好中球減少症 (15.4%)、血小板減少症 (5.0%)、貧血 (6.3%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3参照] 11.1.4 不整脈 心房細動 (3.0%)、心房房動 (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	痙状出血	
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、胸部および縦隔障害			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。

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]

*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、2026年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

●詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

*2025年3月改訂 (第3版)

製造販売元

BeiGene Japan合同会社

〒105-0004 東京都港区新橋4-21-3新橋東急ビル2F
www.beigene.jp

文献請求先及び問い合わせ先

メディカルインフォメーションコンタクトセンター

メール: MedInfoJP@beigene.com

電話: 0800-919-0351

受付時間: 9時～17時 (土、日、祝日、弊社休業日を除く)



製造販売元

BeiGene Japan合同会社

〒105-0004 東京都港区新橋4-21-3新橋東急ビル2F
www.beigene.jp

文献請求先及び問い合わせ先

メディカルインフォメーションコンタクトセンター

メール: MedInfoJP@beigene.com

電話: 0800-919-0351

受付時間: 9時～17時 (土、日、祝日、弊社休業日を除く)