

zanubrutinib (JAN)

**ザヌブルチニブ**

抗悪性腫瘍剤・ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

429

**【基本電子添文】ブルキンザカプセル2024年12月作成**【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ブルキンザカプセル80mg  
2024.12.27承認》ブルキンザ *Brukinsa* カプセル80mg (BeiGene)

【組成】 [カプセル]：1カプセル中80mg

【効能・効果】 ①慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ②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

**効能関連注意** ①慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ②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（臨床成績①②③参照） ③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（臨床成績①②③参照） ④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（臨床成績①③参照）

【用法・用量】 ザヌブルチニブとして1回160mgを1日2回経口投与。患者の状態により適宜減量

**用法関連注意** 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 ②血液毒性（Grade 3<sup>\*</sup>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。回復後は次の目安を参考に用量調節する

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

\*：GradeはCTCAEに準じる

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（相互作用、薬物動態⑦a～e①参照）

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

**【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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

**【禁忌】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】** ①出血が現れることがあり、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日間程度は投与中断を考慮する（重大な副作用③参照） 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現れることがあるので、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。投与前に適切な処置を行い、投与中は、感染症の発現又は悪化に十分注意する（特定背景関連注意①a, 重大な副作用⑥参照） ③骨髄抑制が現れることがあるので、投与に際しては定期的に血液検査を行う（重大な副作用⑦参照） ④重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、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（特定背景関連注意①b, 重大な副作用④参照） ⑤間質性肺疾患が現れることがあるので、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（重大な副作用①参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②B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）：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。本剤によりB型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがある（重要な基本的注意②, 重大な副作用⑥参照） ③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現れやすい（重要な基本的注意④, 重大な副作用④参照） ④肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）のある患者：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、副作用の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがある（薬物動態⑥参照） ⑤生殖能を有する者 ⑥妊娠する可能性のある女性には、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。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（特定背景関連注意④, 相互作用参照） ⑦男性には、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（特定背景関連注意④参照） ⑧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（特定背景関連注意③a③b参照） ⑨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 ⑩小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

**【相互作用】** 本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はP-gpを阻害し、CYP2C19及びCYP3Aを誘導する併用注意

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 (用法関連注意③, 薬物動態⑦a~c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 (用法関連注意③, 薬物動態⑦d,e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	
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 (薬物動態⑦f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 (薬物動態⑦g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	
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 (薬物動態⑦h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、レボノルゲステル・エチニルエストラジオール等) ・トリアゾラム等 (特定背景関連注意③a, 薬物動態⑦i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 ・リバーロキサパン ・フェキソフェナジン等 (薬物動態⑦j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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**出血**：胃腸出血（頻度不明）、硬膜下血腫（0.1%）、脳出血（頻度不明）等が現れることがある（重要な基本的注意①参照） ③**感染症**：肺炎（3.9%）、クリプトコッカス性肺炎（0.1%）、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎（0.3%）等が現れることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化（0.6%）が現れることがある（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①a参照） ④**骨髄抑制**：好中球減少症（15.4%）、血小板減少症（5.0%）、貧血（6.3%）等の骨髄抑制が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ⑤**不整脈**：心房細動（3.0%）、心房粗動（0.3%）等の不整脈が現れ

ることがある（重要な基本的注意④、特定背景関連注意①b参照） ⑥**心臓障害**：心筋梗塞（0.3%）、心筋炎（0.1%）、心不全（0.1%）等の心臓障害が現れることがある ⑦**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。間質性肺疾患が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意⑤参照）

## ② その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		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	
皮膚及び皮下組織障害	挫傷	発疹、点状出血	癢疹症、紫斑	
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛	筋骨格痛、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	末梢性浮腫、無力症	
腎及び尿路障害			血尿	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、鼻出血	
眼障害			結膜出血	

【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：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 【保存等】 室温保存。有効期間：48ヵ月 【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

【薬物動態】 (#：承認用法・用量は、1回160mgを1日2回経口投与) ①**血中濃度** 単回及び反復投与：日本人B細胞性腫瘍患者（6例）に第1日目に160mgを単回経口投与#後、第2日目以降は160mgを1日2回で反復経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何変動係数%）〕は次のとおり

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (0-12 hr) (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
単回投与 (第1日目)	459.9 (52.2)	2.5 (1.0, 4.0) *1	1,424.1 (91.4) *2	1.7 (26.3) *2
1日2回反復投与 (第29日目)	294.2 (53.0)	2.0 (1.0, 4.0) *1	1,027.8 (53.6) *2	1.5 (29.5) *2

\*1：中央値（最小値，最大値）。\*2：5例

②**吸収** 食事の影響：健康成人（18例）に320mgを単回経口投与#時、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び0.93。また、空腹時投与に対する低脂肪食後投与におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ1.51及び1.12（外国人データ） ③**分布**：ヒト血漿蛋白結合率は約94%、血液/血漿比は0.7~0.8 (*in vitro*) ④**代謝**：本剤は主にCYP3A4により代謝される (*in vitro*)。健康成人（6例）に<sup>14</sup>C-標識体320mgを単回経口投与#時、投与48~120時間後までの血漿中には主に未変化体を検出（血漿中総放射能に対する割合は20.8%）（外国人データ） ⑤**排泄**：健康成人6例に<sup>14</sup>C-標識体320mgを単回経口投

与<sup>#</sup>時、投与量の87.1% (未変化体として37.6%) が糞中、7.57% (未変化体として0.1%) を尿中で回収 (外国人データ)

⑥特定の背景を有する患者 肝機能障害患者 (外国人データ) : 80mgを単回経口投与<sup>#</sup>時、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) の非結合型ガスブルチニブのAUC<sub>i n f</sub>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 (特定背景関連注意②参照)

⑦薬物相互作用 (a~h)外国人データ

a イトラコナゾール: 健康成人 (18例) にイトラコナゾール (強いCYP3A阻害剤) 200mg 1日1回反復投与 (3~7日目に投与) と本剤20mg<sup>#</sup> (1日目及び6日目に投与) を併用投与時、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本剤のC<sub>m a x</sub> 及びAUC<sub>i n f</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ2.57及び3.78 (用法関連注意③, 相互作用参照)

b ボリコナゾール: B細胞性腫瘍患者 (13例) に本剤320mgを1日1回<sup>#</sup>3日間投与後に本剤80mg 1日1回投与<sup>#</sup>とボリコナゾール (強いCYP3A阻害剤) 200mg 1日2回投与を併用投与 (4~10日目) 時、本剤単独投与時に対するボリコナゾール併用投与時の本剤の用量補正したC<sub>m a x</sub> 及び用量補正したAUC<sub>0\_24 h</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ3.29及び3.30 (用法関連注意③, 相互作用参照)

c クラリスロマイシン: B細胞性腫瘍患者 (13例) に本剤320mgを1日1回<sup>#</sup>9日間投与後に本剤80mg 1日1回投与<sup>#</sup>とクラリスロマイシン (強いCYP3A阻害剤) 250mg 1日2回投与を併用投与 (10~16日目) 時、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本剤の用量補正したC<sub>m a x</sub> 及び用量補正したAUC<sub>0\_24 h</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ2.01及び1.92 (用法関連注意③, 相互作用参照)

d フルコナゾール: B細胞性腫瘍患者 (13例) に本剤320mgを1日1回<sup>#</sup>3日間投与後に本剤80mg 1日2回投与<sup>#</sup>とフルコナゾール (中程度のCYP3A阻害剤) 400mg 1日1回投与を併用投与 (4~10日目) 時、本剤単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の本剤の用量補正したC<sub>m a x</sub> 及び用量補正したAUC<sub>0\_24 h</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ1.81及び1.88 (用法関連注意③, 相互作用参照)

e ジルチアゼム: B細胞性腫瘍患者 (13例) に本剤320mgを1日1回<sup>#</sup>9日間投与後に本剤80mg 1日2回<sup>#</sup>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) 時、本剤単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の本剤の用量補正したC<sub>m a x</sub> 及び用量補正したAUC<sub>0\_24 h</sub>の幾何平均値の比はいずれも1.62 (用法関連注意③, 相互作用参照)

f リファンピシン: 健康成人 (20例) にリファンピシン (強いCYP3A誘導剤) 600mg 1日1回投与 (3~11日目) と本剤320mg<sup>#</sup> (1日目及び10日目に投与) を併用投与時、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本剤のC<sub>m a x</sub> 及びAUC<sub>i n f</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ0.0791及び0.0740 (相互作用参照)

g リファブチン: 健康成人 (13例) にリファブチン (中程度のCYP3A誘導剤) 300mg 1日1回投与 (3~11日目) と本剤320mg<sup>#</sup> (1日目及び11日目に投与) を併用投与時、本剤単独投与時に対するリファブチン併用投与時の本剤のC<sub>m a x</sub> 及びAUC<sub>i n f</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ0.518及び0.560 (相互作用参照)

h ミダゾラム, オメプラゾール, ジゴキシン, ワルファリン, ロスバスタチン: 健康成人 (17例) に本剤160mg 1日2回投与 (7~19日目) とミダゾ

ラム (CYP3A基質) 2mg (1日目及び14日目), オメプラゾール (CYP2C19基質) 20mg (5日目及び18日目), ジゴキシン (P-gp基質) 0.25mg (3日目及び16日目), ワルファリン (CYP2C9基質) 10mg (1日目及び14日目), 及びロスバスタチン (BCRP基質) 10mg (3日目及び16日目) をカクテル基質として併用投与時、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<sub>m a x</sub> 及びAUC<sub>i n f</sub> (オメプラゾール及びジゴキシンはAUC<sub>t</sub>) の幾何平均値の比はそれぞれ(1)0.702及び0.526, (2)0.795及び0.635, (3)1.34及び1.11, (4)0.953及び1.00並びに(5)1.08及び0.893 (相互作用参照)

①リトナビル, エリスロマイシン, カルバマゼピン, エファビレンツ: 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 (160mgを1日2回反復経口投与) 単独投与時に対する(1)リトナビル (強いCYP3A阻害剤), (2)エリスロマイシン (中程度のCYP3A阻害剤), (3)カルバマゼピン (強いCYP3A誘導剤) 及び(4)エファビレンツ (中程度のCYP3A誘導剤) 併用投与時の本剤のC<sub>m a x</sub> 及びAUC<sub>t a u</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ(1)6.68及び8.32, (2)3.84及び4.17, (3)0.39及び0.42, 並びに(4)0.42及び0.40と推定 (用法関連注意③, 相互作用参照)

①その他

ア 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 (160mgを1日2回反復経口投与) 単独投与時に対する(1)フルボキサミン, (2)シクロスポリン及び(3)シメチジン (いずれも弱いCYP3A阻害剤) 併用投与時の本剤のC<sub>m a x</sub> 及びAUC<sub>t a u</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ(1)1.12及び1.09, (2)1.19及び1.11並びに(3)1.00及び1.00と推定

④本剤はP-gpの基質であり、CYP2C8を阻害並びにCYP2B6及び2C8を誘導 (in vitro) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験

①効能共通 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、160mgを1日2回経口投与

②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 [95%信頼区間] (PR-L (リンパ球増加症を伴う部分奏効) 以上) は、全体で100% [80.5, 100.0] (17/17例), 未治療例で100% [76.8, 100.0] (14/14例), 再発又は難治性例で100% [29.2, 100.0] (3/3例)

③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 [95%信頼区間] (MR (小奏効) 以上) は、全体で94.7% [74.0, 99.9] (18/19例), 未治療例で92.3% [64.0, 99.8] (12/13例), 再発又は難治性例で100% [54.1, 100.0] (6/6例)

④本剤が投与された36例中20例 (55.6%) に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%) (効能関連注意①a⑥②参照)

②慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) 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<sup>※1</sup>479例 (慢性リンパ性白血病439例, 小リンパ球性リンパ腫40例) を対象に、本剤1回160mgを1日2回投与時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)<sup>※2</sup>併用投与 (対照群) と比較する非盲検無作為化試験を実施。<sup>※1</sup>: 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、次の(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 (1)cumulative illness rating scale (CIRS) スコアが6超 (2)クレアチニンクリアランスが70mL/min未満 (3)重篤な感染症又は過去2年以内に複数の感染症の既往。※2：28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン塩酸塩を第1及び2日目に90mg/m<sup>2</sup>、リツキシマブ（遺伝子組換え）を第1サイクルの第1日目は375mg/m<sup>2</sup>、第2～6サイクルの第1日目に500mg/m<sup>2</sup>を静注することとされ、最大6サイクル投与することとされた ㉞ 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ヵ月であり、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曲線は電子添文参照、At risk数は期間別（本剤群、対照群の順）に、0月（241, 238）、3月（237, 218）、6月（230, 210）、9月（224, 200）、12月（222, 187）、15月（214, 176）、18月（208, 164）、21月（195, 150）、24月（123, 89）、27月（79, 54）、30月（31, 20）、33月（17, 8）、36月（2, 1）、39月（1, 0）、42月（0, -） ㉟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%）（効能関連注意①㉞参照） ㉞海外第3相試験（BGB-3111-305試験）：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者652例（慢性リンパ性白血病623例、小リンパ球性リンパ腫29例）を対象に、本剤1回160mgを1日2回投与時の有効性及び安全性をイブルチニブ420mgの1日1回投与（対照群）と比較する非盲検無作為化試験を実施 ㉞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%）。対照群に対する奏効比は1.25（95%信頼区間：1.10, 1.41）で、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） ㉟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ヵ月〔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曲線は電子添文参照、At risk数は無作為化からの期間別（本剤群、対照群の順）に、0月（327, 325）、3月（316, 306）、6月（303, 293）、9月（297, 273）、12月（290, 259）、15月（274, 241）、18月（260, 227）、21月（221, 186）、24月（165, 128）、27月（158, 121）、30月（122, 97）、33月（111, 87）、36月（12,

9）、39月（2, 1）、42月（0, 1）、45月（-, 0） ㉞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%）（効能関連注意①㉞参照） ㉞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、コホート1）：原発性マクログロブリン血症患者※201例を対象に、本剤1回160mg 1日2回投与とイブルチニブ1回420mg 1日1回投与（対照群）の有効性と安全性を比較する非盲検無作為化試験を実施。※：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 ㉞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〕は次のとおりで、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

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

㉞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%）（効能関連注意②参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、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。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 ②抗腫瘍効果：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、増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。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で、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）

【性状】 ザヌブルチニブは白～灰白色の粉末。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。融点：141℃（融解開始温度）

【備考】 再審査期間中（2024年12月27日から8年）