

tirabrutinib hydrochloride (JAN)

チラブルチニブ塩酸塩

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】ベレキシブル錠2024年7月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ベレキシブル錠80mg
2020.03.25承認》
ベレキシブル *Velexbru* 錠80mg（小野薬品）

【組成】 [錠剤]：1錠中チラブルチニブとして80mg

【効能・効果】 ①再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
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 再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫：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、適応患者の選択を行う

【用法・用量】 チラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与。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食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 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（薬物動態②参照） ③本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止する

減量段階	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
Grade 4の好中球減少症	Grade 3以下に回復するまで休薬。回復後は、休薬前の用量で再開できる。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段階減量して再開できる
出血を伴うGrade 3の血小板減少症	Grade 2以下に回復するまで休薬。回復後は、休薬前の用量で再開できる。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段階減量して再開できる
Grade 4の血小板減少症	
Grade 3以上の血液毒性（血小板減少症及び好中球減少症を除く）	
Grade 3以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）	Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後は、休薬前の用量で再開できる。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段階減量して再開できる
間質性肺疾患：Grade 2又は3	
間質性肺疾患：Grade 4	
皮膚障害：Grade 2	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。回復しない場合には、1段階減量して継続又は休薬
皮膚障害：Grade 3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、Grade 2以下に回復するまで休薬。回復後1段階減量して再開できる
皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性	中止

表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）

※：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる

【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。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投与中断を考慮する 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現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。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①㉑㉒、重大な副作用㉓参照） 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（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用㉕参照） ④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X線検査の実施等、観察を十分に行う（重大な副作用㉖参照） ⑤肝機能障害が現れることがあるので、投与に際しては定期的に肝機能検査を行う（重大な副作用㉗参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ㉑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（重要な基本的注意②、重大な副作用㉓参照） ㉒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（重要な基本的注意③、重大な副作用㉕参照） ㉔B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㉖参照） ②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 ③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、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（特定背景関連注意④参照） ④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。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、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。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（特定背景関連注意③参照） ⑤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（特定背景関連注意④、その他の注意参照）
⑥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CYP3A4により代謝される併用注意

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 (薬物動態⑥a③参照)	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 (薬物動態⑥b③参照)	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

【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** ①**出血**（頻度不明） ②**感染症**：肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（4.5%）、アスペルギルス感染症（2.3%）等の感染症が現れることがある。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（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①a③参照） 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現れることがある 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%）等の骨髄抑制が現れることがある（重要な基本的注意③、特定背景関連注意①b参照） ⑤**過敏症**：アナフィラキシー等の過敏症（頻度不明）が現れることがある 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現れることがある。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。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④参照） 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現れることがある（重要な基本的注意⑤参照）

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、眼の痒痒、結膜出血
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・ウィス症候群、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、口渴
感染症及び寄生虫症		ヘルペス、带状疱疹、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		筋痙攣	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、せん妄
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、痒疹症、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

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 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 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
精巢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
相当する用量で脾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
【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 【保存等】 室温保存。有効期間：5年 【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】 〔[#]：承認用量は、1日1回480mgを空腹時に経
口投与（適宜減量）〕 ①血中濃度 単回及び反復投与：日本人
の再発又は難治性の中樞神経系原発リンパ腫患者に480mgを1
日1回反復空腹時経口投与時の本剤の薬物動態パラメータを次に
示す。血漿中濃度推移は添付文書参照

投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{24hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (6例)	1,760 (929)	2.49 (1.93-6.20)	9,830 (2,650)	5.21 (1.49)
28 (5例)	2,690 (1,120)	2.87 (2.05-3.98)	13,400※ (3,910)	3.55 (0.841)

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）。※：投
与28日目のAUC_{24hr}のうちAUC_{12-24hr}は予測値を用い
た

②吸収 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[#]時のC_{max}及びAUC<sub>i
nf</sub>の幾何平均値の比（食後/空腹）は、1.74及び1.29（用法関
連注意②参照） ③分布：本剤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（*in vitro*） ④代
謝：本剤の主代謝酵素はCYP3A4（*in vitro*）。健康成人8例に
14C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[#]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
漿中の割合はそれぞれ33.1、28.6及び17.3%） ⑤排泄：健康成
人8例に14C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与[#]360
時間後までに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薬物相互作用 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と本剤
20mgを食後に併用投与[#]、及び本剤を食後に単独投与時の本剤
のC_{max}及びAUC<sub>i
nf</sub>の幾何平均値の比（併用/非併用）は、
1.24及び1.49（相互作用参照） 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と本剤100mgを空
腹時に併用投与[#]、及び本剤を空腹時に単独投与時の本剤のC<sub>m
ax</sub>及びAUC<sub>i
nf</sub>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。また、CYP3A誘導剤としてリファンピ
シン600mgを反復投与後に本剤100mgを空腹時に併用投与[#]、及
び本剤を空腹時に単独投与時の本剤のC_{max}及びAUC<sub>i
nf</sub>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
（外国人データ）（相互作用参照） ③生理学的薬物動態モデル
によるシミュレーション：本剤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、及び本剤を単独投与時の本剤の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。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、及び本剤を単独投与時の本剤の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（相互
作用参照） ④その他 ⑦健康成人12例にオメプラゾール（胃酸
分泌抑制剤）20mgと本剤100mgを空腹時に併用投与[#]、及び本
剤を空腹時に単独投与時の本剤のC_{max}及びAUC<sub>i
nf</sub>の最小
二乗幾何平均値の比（併用/非併用）は、0.92及び1.05（外国人
データ） ④日本人の健康成人12例に本剤320mgを食後に反復
投与後[#]、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時のミダゾラムのC_{max}及びAUC<sub>i
nf</sub>の
幾何平均値の比（併用/非併用）は、それぞれ0.74及び0.79 ⑤
本剤はP-糖蛋白（P-gp）の基質であり、P-gp、OATP1B1及び
多剤・毒性化合物排出蛋白（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*） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する
試験 ①再発又は難治性の中樞神経系原発リンパ腫 国内第Ⅰ/
Ⅱ相試験（ONO-4059-02試験）：再発又は難治性の中樞神経系
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 ④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〕 ⑥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%） 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 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 ④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） ⑥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%） 【薬効薬理】 ①作用機序：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 ②抗
腫瘍効果 ③*in vitro*：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 ④*in vivo*：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

【性状】 チラブルチニブ塩酸塩は白色～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

【備考】 再審査期間中（2030年3月24日まで）