2025 年 6 月改訂（第 9 版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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

ベレキシブル®錠80mg

VELEXBRU® Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中チラブルチニブとして80mg （チラブルチニブ塩酸塩として86.42mg）
一般名	和名：チラブルチニブ塩酸塩（JAN） 洋名：Tirabrutinib Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020 年 3 月 25 日 薬価基準収載年月日：2020 年 5 月 20 日 販売開始年月日：2020 年 5 月 20 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：**小野薬品工業株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 電話 0120-626-190　FAX 06-6263-5806 受付時間　9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL　https://www.ononavi1717.jp/

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

II. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

III. 有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 41
2. 薬理作用 41

VII. 薬物動態に関する項目 46
1. 血中濃度の推移 46
2. 薬物速度論的パラメータ 50
3. 母集団（ポピュレーション）解析 51
4. 吸収 53
5. 分布 53
6. 代謝 54
7. 排泄（外国人データ） 57
8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*） 57
9. 透析等による除去率 57
10. 特定の背景を有する患者 58
11. その他 58

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 59
1. 警告内容とその理由 59
2. 禁忌内容とその理由 59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 59
5. 重要な基本的注意とその理由 59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 60
7. 相互作用 62
8. 副作用 63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 69
10. 過量投与 69
11. 適用上の注意 69
12. その他の注意 69

IX. 非臨床試験に関する項目 70
1. 薬理試験 70
2. 毒性試験 72

X. 管理的事項に関する項目 76
1. 規制区分 76
2. 有効期間 76
3. 包装状態での貯法 76
4. 取扱い上の注意 76
5. 患者向け資材 76
6. 同一成分・同効薬 76
7. 国際誕生年月日 76
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 77
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 77
11. 再審査期間 77
12. 投薬期間制限に関する情報 77
13. 各種コード 77
14. 保険給付上の注意 77

XI. 文献 78
1. 引用文献 78
2. その他の参考文献 79

XII. 参考資料 80
1. 主な外国での発売状況 80
2. 海外における臨床支援情報 80

XIII. 備考 81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 81
2. その他の関連資料 81

用語及び略語表

用語/略語	内容/日本語名称（英語名称）
ABC-DLBCL	活性化 B 細胞型 DLBCL
ADP	アデノシン二リン酸
AIHA	自己免疫性溶血性貧血
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCR	B 細胞受容体
BLK	Src ファミリーチロシンキナーゼ BLK
BMX	Bone marrow tyrosine kinase gene on chromosome X
B-NHL	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CD	分化抗原群
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CLEC-2	C-type lectin-like receptor 2
CL/F	見かけのクリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
Cmax	最高血漿中濃度
CR	完全奏効
CRi	骨髄不完全回復の CR
CRR	完全奏効率
CRu	不確定完全奏効
CSF	脳脊髄液
CT	コンピュータ断層撮影
CYP	チトクロム P450
DAT	ドーパミン輸送体
DFS	無病生存期間
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	用量制限毒性
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DOR	奏効期間
ECOG	米国東海岸がん臨床研究グループ
EFS	無イベント期間
EGFR	上皮増殖因子受容体
EORTC	欧州がん研究・治療機構
EQ-5D-3L	3-level version of EuroQol 5 Dimensions
ERBB	上皮成長細胞受容体ファミリーキナーゼ
FcγR	Fc ガンマ受容体
FL	濾胞性リンパ腫

用語/略語	内容/日本語名称（英語名称）
FYN	Src ファミリーチロシンキナーゼ
GCB	胚中心 B 細胞
HB	B 型肝炎
HBc	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HDL	高比重リポ蛋白
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓由来細胞株
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IC_{50}	50%阻害濃度
IgE	免疫グロブリン E
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
INR	国際標準比
IPCG	International PCNSL Collaborative Group
ITK	インターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ
JAK	ヤヌスキナーゼ
KLH	スカシガイ由来ヘモシアニン
KPS	Karnofsky Performance Status
LCK	lymphocyte-specific protein tyrosine kinase
LPL	リンパ形質細胞リンパ腫
LYNa	Src ファミリーチロシンキナーゼ LYNa
MATE	多剤排出トランスポーター
MCL	マントル細胞リンパ腫
M-CSF	マクロファージコロニー刺激因子
MDRD	Modification of Diet in RenalDisease
MFI	平均蛍光強度
MR	小奏効
MRI	核磁気共鳴画像
MTD	最大耐用量
NCI	米国国立がん研究所
NE	評価不能
NET	ノルエピネフリン輸送体
NETs	好中球細胞外トラップ
NF-κB	核内因子 κB
NHL	非ホジキンリンパ腫
NMZL	節性辺縁帯リンパ腫
Non-GCB	非胚中心 B 細胞
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター

用語/略語	内容/日本語名称（英語名称）
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核細胞
PCNSL	中枢神経系原発リンパ腫
PD	進行
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖蛋白質
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PQ 間隔	心電図 PQ 間隔（房室伝導時間）
PR	部分奏効
PR 間隔	心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
PRP	多血小板血漿
QLQ-C30	QOL に関する質問票のコアモジュール
QRS 幅	Q 波の始まりから S 波の終わりまでの間隔
QT	QT 間隔：Q 波の始まりから T 波の終わりまでの間隔
QTc	補正した QT 間隔
QTcB	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QT 間隔	心電図 QT 間隔(電気的心室収縮時間)
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
RANKL	Receptor activator of NF-κB ligand

用語/略語	内容/日本語名称（英語名称）
RNA	リボ核酸
RPE	網膜色素上皮
SAF	安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set)
SD	標準偏差
SLL	小リンパ球性リンパ腫
SOC	器官別大分類
SRC	がん原遺伝子チロシンプロテインキナーゼ
T1/2	消失半減期
TEC	TEC ファミリーチロシンキナーゼ TEC
TLR	Toll 様受容体
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
TTR	奏効に至るまでの期間
TXK	TEC ファミリーチロシンキナーゼ TXK
UGT	ウリジン 5′-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VGPR	最良部分奏効
V2/F	中心コンパートメントの分布容積
V3/F	末梢コンパートメントの分布容積
WM	原発性マクログロブリン血症

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベレキシブル®錠[一般名：チラブルチニブ塩酸塩（以下、本剤）]は、小野薬品工業株式会社が創製した、経口ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。

BTK は、Tec ファミリーに属する非受容体型のタンパク質チロシンキナーゼで、主として造血細胞、特に B 細胞に発現するが、形質細胞又は T 細胞での発現は認められない[1-3]。B 細胞系リンパ球細胞において、B 細胞受容体（BCR）シグナル伝達は、生存、活性化、増殖、成熟及び分化の中心的役割を担っている[1) 2)]。本剤は、BTK と結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害する[4)]。したがって、本剤は BCR の下流に位置するメディエーターである BTK を阻害することにより、BCR シグナル伝達経路が活性化された腫瘍において治療効果が期待される。

中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）は、初発時に病変が脳脊髄（眼を含む）に局在する悪性リンパ腫であり、病理学的にはその多くが B-NHL で非胚中心（non-GCB）タイプのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）に分類される[5) 6)]。Non-GCB タイプの DLBCL では BCR シグナルの恒常的活性化が発症及び腫瘍増殖の主要メカニズムと考えられていることから[7)]、PCNSL は BTK 阻害剤の有効性が期待される病態であることが示唆された。また、未治療 PCNSL 患者は高用量メトトレキサート療法を基盤とした全脳照射併用療法により長期寛解するものの[5)]、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する標準治療は確立していない。そのため、本剤が新たな治療選択肢になり得ると考えられた。

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象として国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）を 2017 年 10 月より実施し、PCNSL 患者に対する本剤 480mg1 日 1 回（空腹時投与）での有効性及び安全性が確認された結果、承認された。

本剤は 2019 年 8 月に中枢神経系原発リンパ腫を予定される効能又は効果とする「希少疾病用医薬品」に指定され、2020 年 3 月に「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

リンパ形質細胞リンパ腫（LPL）は、成熟 B 細胞性腫瘍の一種であり、世界保健機関（WHO）分類改訂第 4 版では、小型 B 細胞リンパ球、形質細胞への分化傾向にあるリンパ球及び形質細胞が混在したリンパ系腫瘍と定義され、Working Formulation 分類では、無治療での予後が年単位で進行する低悪性度リンパ腫（indolent lymphoma）に分類される。LPL のうち、骨髄浸潤及び IgM 型蛋白血症を呈するものが原発性マクログロブリン血症（WM）と定義されている[8)]。

WM を含む LPL では、その約 90%に MYD88 遺伝子変異が認められており[9) 10)]、その影響で BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが知られている[10)]。本剤は、BCR の下流に位置するメディエーターである BTK を阻害することから、WM 及び LPL に対して治療効果が期待される。また、日本における WM 及び LPL の治療ガイドライン[8)]では、未治療患者及び再発又は難治性患者に対して推奨される治療法はあるものの、日本では WM 又は LPL のみを対象とした第Ⅱ相試験以降の臨床試験は実施されておらず、再発又は難治性患者だけでなく未治療患者においても標準治療が確立されていない[8)]。そのため、本剤が WM 及び LPL の新たな治療選択肢になり得ると考えられた。

WM 及び LPL 患者を対象として国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）を 2018 年 11 月より実施し、WM 及び LPL 患者に対する 480mg1 日 1 回（空腹時投与）での有効性及び安全性が確認された結果、承認された。

本剤は 2019 年 11 月に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予定される効能又は効果とする「希少疾病用医薬品」に指定され、2020 年 8 月に「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」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

（1）本剤は、標準治療が確立されていない再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）を効能又は効果として承認された、1 日 1 回空腹時経口投与のブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。（p.41 参照）

（2）本剤は、標準治療が確立されていない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）において、承認された BTK 阻害剤である。（p.41 参照）

（3）本剤は、BTK のキナーゼ活性を阻害した（*in vitro*）[4)]。（p.42 参照）

（4）再発又は難治性の PCNSL 患者（B 細胞性腫瘍以外の患者を除く）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験[注)]）において、主要評価項目である全奏効率（IPCG 基準による中央判定）は本剤 480mg 空腹時投与群で 52.9%（9/17 例）であった。（p.20 参照）

注）国内第Ⅰ/Ⅱ相試験は用量探索試験であるため、一部承認外の用量［320mg（食事制限なし）］での成績が含まれている。

（5）WM 及び LPL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）において、主要評価項目である全奏効率（IWWM 基準による中央判定）は、コホート A（未治療患者）で 88.9%（16/18 例）、コホート B（再発又は難治性患者）で 88.9%（8/9 例）であった。（p.29 参照）

（6）重大な副作用として、出血、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、間質性肺疾患、肝機能障害が報告されている。
主な副作用（発現率 5%以上）は、悪心、口内炎、便秘、高カリウム血症、発疹、斑状丘疹状皮疹であった。（p.63「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

（1）本剤は経口投与が可能な即放性の錠剤（フィルムコーティング錠）である。（p.7「Ⅳ. 1.（1）剤形の区別」の項参照）

（2）本剤は錠剤表裏面に識別コード「ono 401」、含量「80」を印刷している。（p.7「Ⅳ. 1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（3）PTP シートにはノッチ加工を採用し、2 錠毎に切り離した場合でも角が鋭角にならないようにしている。

（4）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠毎に販売名、含量、GS1 データバーを表記している。また、シート裏面に「空腹時服用」を表記している。

（5）アルミ袋に GS1 データバーを記載している。

（6）個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ.6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「XⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	
希少疾病用医薬品	有	＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞ 希少疾病用医薬品の指定について（2019 年 8 月 20 日付指定番号（31 薬）第 441 号） ＜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＞ 希少疾病用医薬品の指定について（2019 年 11 月 19 日付指定番号（31 薬）第 447 号）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

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。

なお、再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫、並びに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の製造販売承認取得時、それぞれ以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により、再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫で 2023 年 11 月、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で 2024 年 5 月に承認条件が解除となった。（p.40 参照）

「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。」

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない。

全例調査に係る承認条件が解除されたことに伴い、本剤に関する流通制限を終了した。

6. RMP の概要

〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。
医薬品医療機器総合機構ホームページ
「医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan）/RMP 提出品目一覧」
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・感染症 ・重度の皮膚障害 ・骨髄抑制 ・過敏症 ・間質性肺疾患 ・肝機能障害 ・出血	・妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文で確認すること。

提出年月：2024 年 9 月

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名
   （1）和名
   ベレキシブル®錠 80mg

   （2）洋名
   VELEXBRU® Tablets 80mg

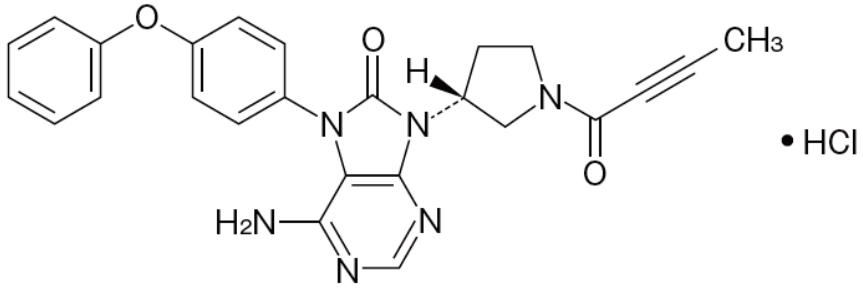
   （3）名称の由来
   「VELLE（ラテン語で望む）・VELA（イタリア語で帆・帆走）」＋「EXPECT（期待する）」＋「ブルトン（BRUTON）型チロシンキナーゼ」という意味を込めて「VELEXBRU」と命名。

2. 一般名
   （1）和名（命名法）
   チラブルチニブ塩酸塩（JAN）

   （2）洋名（命名法）
   Tirabrutinib Hydrochloride（JAN）
   tirabrutinib（INN）

   （3）ステム
   チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量
   分子式：$C_{25}H_{22}N_6O_3$・HCl
   分子量：490.94

5. 化学名（命名法）又は本質
   6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
   開発番号：ONO-4059

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色若しくは微褐色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量（mL）	溶解性
N-メチルピロリドン	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
アセトニトリル	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール（99.5）	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
水	25000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃、75%RH、7 日間で水分増加は 0.4%であり、吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 206℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.51（25℃）

(6) 分配係数

log P:2.69（25℃）

(7) その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：－18.2°　（0.2g、メタノール、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	二重ポリエチレン袋及びファイバードラム	48箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	二重ポリエチレン袋及びファイバードラム	6箇月	規格内
苛酷試験	光（D65ランプ）25℃	シャーレ（開放）、シャーレ（遮光）	120万lx･hr 以上 200W･hr/m²以上	規格内
	温度及び湿度 60℃/80%RH	褐色ガラス瓶（開放）	3箇月	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、鏡像異性体、定量法、水分

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法
定　量　法：液体クロマトグラフィー

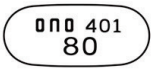
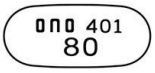
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベレキシブル®錠 80mg		
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		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤の表面・裏面及び PTP シート/表示内容：ono 401

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベレキシブル®錠 80mg
有効成分	1 錠中 チラブルチニブとして 80mg （チラブルチニブ塩酸塩として 86.42mg）
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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、原薬由来の類縁物質及び有効成分の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP/アルミ袋	60箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP/アルミ袋	6箇月	規格内
苛酷試験 (PTP)	30℃/75%RH	PTP	6箇月	規格内*1
	光（D65ランプ） 25℃/60%RH	PTP	120万lx･hr以上 200W･hr/m²以上	規格内
苛酷試験 (無包装)	30℃/75%RH	シャーレ (開放)	2箇月	1箇月：規格内*2 2箇月：規格不適*3
	光（D65ランプ） 25℃/60%RH	シャーレ (開放)	120万lx･hr以上 200W･hr/m²以上	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法
＊1　規格内であるが、3 箇月後から錠剤表面にわずかな凹凸が認められた。
＊2　規格内であるが、1 箇月後から錠剤表面にわずかな凹凸が認められた。
＊3　溶出性のみ規格外となり、規格内であるが錠剤表面にわずかな凹凸が認められた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：溶出試験法　パドル法
結果：規格に適合した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

一次包装は PTP とした。本剤には吸湿性があることから、アルミ袋を二次包装として採用した。

(2) 包装

28 錠［14 錠（PTP）×2］

（3）予備容量
該当しない

（4）容器の材質
PTP シート、アルミ袋、紙箱

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

（解説）

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）で有効性が認められたため、効能又は効果を「再発又は難治性の PCNSL」とした。

＜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＞

未治療並びに再発又は難治性の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）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）で有効性が認められたため、効能又は効果を「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」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

> 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。

（解説）

PCNSL は、病理学的には 95%が DLBCL であり、DLBCL は B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）のサブタイプの一つである。過去の非臨床試験及び臨床試験データから本剤は B 細胞性の PCNSL 患者には効果が期待できるが、薬理作用の観点から B 細胞性以外の PCNSL 患者への効果は期待できないため、電子添文の「17. 臨床成績」の項では、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）にて B 細胞性以外の再発又は難治性の PCNSL 患者の集団は対象としていないことを明記した上で、「「17. 臨床成績」の項を熟知し、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」と設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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。

空腹時投与にした理由

日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）において、食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、320mg を食後（標準食）に単回投与したとき、血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は、空腹時と比較してそれぞれ 1.74 倍及び 1.29 倍に増加した。なお、再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）では、480mg（空腹時）まで投与量が増加すると血漿中チラブルチニブの曝露量も増加することが確認された。これらのことから、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）においても、480mg（空腹時）投与群を ONO-4059-02 試験の試験途中で追加し有効性及び安全性が確認されたことから本剤の投与タイミングは空腹時投与と設定した。さらに、WM 及び LPL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）でも、用法及び用量を、480mg1 日 1 回投与（空腹時投与）とし、有効性及び安全性が確認されたことから本剤の投与タイミングは空腹時投与と設定した。（「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

PCNSL は、病理学的には 95%が DLBCL であり、DLBCL は B-NHL のサブタイプの一つである。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の立案前に、B-NHL 及び慢性リンパ性白血病（CLL）を対象とした海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）及び国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）にて B-NHL を対象に本剤の忍容性及び安全性の評価を実施していたため、これら 2 試験の結果は外挿できるものと判断し、両試験で忍容性が確認されている「480mg1 日 1 回」を最高用量として選択した。

一方、脳腫瘍患者では脳腫瘍部位における血液脳関門の機能が一部低下し、正常脳と比較して薬剤が脳腫瘍部位へより多く移行することが知られている[11]ため、被験者の安全性を考慮し、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の忍容性評価は「320mg1 日 1 回（食事制限なし）」から開始することとした。第Ⅰ相試験パートでは、本剤を「320mg1 日 1 回（食事制限なし）」及び「480mg1 日 1 回（食事制限なし）」の用法及び用量で投与したときの忍容性を検討した結果、いずれの用法及び用量においても用量制限毒性（DLT）は認められず、第Ⅱ相試験パートの推奨用量は 480mg に決定した。

しかしながら、第Ⅰ相試験パートにて DLT 評価期間終了後に 480mg1 日 1 回（食事制限なし）投与で開始した 1 例に間質性肺炎による死亡が、第Ⅱ相試験パートにて投与開始した 3 例に多形紅斑が認められ、治験調整医師との協議で、用法及び用量を「320mg1 日 1 回（食事制限なし）」として登録を始めた。登録後に、臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）で食事の影響を受けることが示唆されたため、第Ⅱ相試験パートに「480mg1 日 1 回（空腹時）」の投与群を新たに追加し、最終的な有効性及び安全性を評価した。

その結果、480mg1 日 1 回（空腹時）投与は、標準治療がない再発又は難治性の PCNSL 患者に対して有効であり、また忍容性が認められたことから、本試験結果を基に設定した。

＜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＞

国内外いずれにおいても再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）患者で忍容性が確認されている最も高い用法及び用量は 480mg1 日 1 回空腹時投与であったこと、また、日本人の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）において、本剤が食事の影響を受けることが示唆されたため、国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）では、480mg1 日 1 回（空腹時）投与を選択し、有効性、安全性を評価した。

その結果、本剤の 480mg1 日 1 回（空腹時）投与は、WM 及び LPL 患者に対して有効であり、また忍容性が認められたと考え、用法及び用量を設定した。

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。

注）本剤の【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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

（解説）

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

本剤は再発又は難治性の PCNSL 患者に対して他の抗悪性腫瘍剤を併用した臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

＜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＞

本剤は WM 及び LPL 患者に対して他の抗悪性腫瘍剤を併用した臨床試験を実施していないため、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意 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］

（解説）

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）において、480mg1 日 1 回（食事制限なし）の用法及び用量では 7 例の投与経験しかなく、また臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）において本剤により食事の影響が示唆されたため、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する 480mg1 日 1 回（食事制限なし）投与の安全性が確立していない。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を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）では、480mg1 日 1 回(食事制限なし)の用法及び用量では投与経験はなく、480mg1 日 1 回(食事制限なし)投与の安全性が確立していない。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の治験実施計画書にて、原則として本剤投与後は食事まで 1 時間あけることを推奨していたこと、及び臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）において認められた食後投与における本剤の Cmax の増加は、胆汁酸の増加に起因すると考えられ、食事で一過的に上昇した小腸内における胆汁酸の濃度は、食後 30 分から経時的に低下し、2 時間で胆汁酸の濃度が空腹時と同程度まで低下することが報告されている[12]ことから、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の投与であれば本剤の曝露量は食事の影響をほとんど受けないと考え、設定した。（「Ⅶ.1.血中濃度の推移」及び「V.5.（4）検証的試験」の項参照）

7. 用法及び用量に関連する注意

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

<table>
<tr><th colspan="2">副作用*</th><th>処置</th></tr>
<tr><td colspan="2">Grade4 の好中球減少症</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">出血を伴う Grade3 の血小板減少症</td><td rowspan="4">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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grade4 の血小板減少症</td></tr>
<tr><td colspan="2">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）</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grade3 以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">間質性肺疾患</td><td>Grade2 又は 3</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Grade4</td><td>中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">皮膚障害</td><td>Grade2</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Grade3 以上</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>中止する。</td></tr>
</table>

＊Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

（解説）

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）において、PCNSL 患者に対する有効性及び安全性が確認された。そのため、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の治験実施計画書で規定した、本剤の投与中断・再開基準及び用量調節基準を参考に設定した。

皮膚障害において、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症の項目を設け、これらが発現した場合は投与を中止する旨の記載を追記した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

2020 年 3 月承認時

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験	ONO-4059-02	再発又は難治性の PCNSL 患者 44 例	◎	◎	◎	多施設共同 非盲検 非対照 (再発又は難治性の PCNSL に対する安全性、忍容性、有効性、薬物動態)
国内第Ⅰ相試験	ONO-4059-01	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 17 例		◎	◎	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増 (再発又は難治性の B-NHL 及び CLL に対する忍容性、安全性、有効性、薬物動態、薬力学)
臨床薬理試験	ONO-4059-04	日本人健康成人 36 例			◎	非盲検 クロスオーバー又は自己対照比較 (食事の影響、及び CYP3A 阻害剤から受ける影響、CYP3A 基質へ与える影響)
海外第Ⅰ相試験	ONO-4059PO E001	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 90 例		◎	◎	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増 (再発又は難治性の B-NHL 及び CLL に対する安全性、忍容性、有効性、薬物動態、薬力学)
海外第Ⅰ相試験	GS-US-401-1765	外国人健康成人 15 例			○	非盲検 クロスオーバー (リファンピシンから受ける影響)
海外第Ⅰ相試験	GS-US-401-1767	外国人健康成人 76 例			○	部分盲検 クロスオーバー (オメプラゾールから受ける影響) (相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、薬力学)
海外第Ⅰ相試験	GS-US-401-1768	外国人健康成人 8 例			○	非盲検 (薬物動態、代謝・排泄)

◎：評価資料、○：参考資料

＜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＞

2020 年 8 月効能又は効果追加時

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅱ相試験	ONO-4059-05	WM及びLPL患者 27 例	◎	◎		多施設共同 非盲検 非対照 (WM 及び LPL に対する有効性、安全性)

◎：評価資料、○：参考資料

ONO-4059-05 試験以外の臨床試験については、＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞に記載しているため省略する。

(2) 臨床薬理試験

健康被験者を対象に実施した国内 1 試験及び海外 3 試験、再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象に実施した国内 1 試験及び海外 1 試験及び再発又は難治性の PCNSL 患者を対象に実施した国内 1 試験より得られたデータを利用して、チラブルチニブの臨床薬理に関する評価を行った。(「Ⅶ.薬物動態に関する項目」の項参照)

1) 忍容性試験

国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）において、320mg1 日 1 回投与及び 480mg1 日 1 回投与のいずれのコホートにおいても用量制限毒性は認められず、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する 480mg1 日 1 回までの忍容性が確認された。

国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）

（「V.5.（3）用量反応探索試験」の項参照）

海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）

（「V.5.（3）用量反応探索試験」の項参照）

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc に及ぼす影響

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）並びに再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）において、各試験の血漿中チラブルチニブ濃度と投与前からの QTcF の変化量（ΔQTcF）の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析した結果、チラブルチニブ 480mg を空腹時反復投与したときの平均最高血漿中濃度（2690ng/mL）における ΔQTcF の 90%信頼区間の上限は 4.73ms～5.63ms であり、10ms を下回ると予測された。

(3) 用量反応探索試験

1) 国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）[13)]

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 17 例を対象に、本剤を空腹時に投与したときの安全性並びに忍容性を確認した（160mg 1 日 1 回：3 例、320mg 1 日 1 回：3 例、480mg 1 日 1 回：4 例、300mg 1 日 2 回：7 例）。

その結果、副作用は 15 例（88.2%）（160mg 1 日 1 回：2 例、320mg 1 日 1 回：3 例、480mg 1 日 1 回：4 例、300mg 1 日 2 回：6 例）に認められたが、480mg 1 日 1 回投与及び 300mg の 1 日 2 回投与までの忍容性が確認された。

チラブルチニブ投与開始日及び 28 日目の血漿中チラブルチニブの曝露量は以下のとおりであった。

チラブルチニブの PK パラメータ

用量・用量	投与日（日）	例数	Cmax（ng/mL）	AUC12h（ng･h/mL）
160mg QD	1	3	611±62.7	2,860±480
	28	3	484±64.1	2,590±179
320mg QD	1	3	1,220±266	4,960±527
	28	3	971±394	5,370±1,140
480mg QD	1	4	1,280±440	6,790±1,930
	28	4	1,940±780	12,100±4,400

平均値±標準偏差

2）海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）[14)]

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者 90 例を対象に、本剤を投与したときの安全性並びに忍容性を確認した。

その結果、副作用は CLL 群で 27 例/28 例（96.4%）、B-NHL 群で 36 例/62 例（58.1%）に認められた。

CLL 患者では、20～600mg の用量範囲では、用量制限毒性（MTD）に達しなかった。B-NHL 患者では、480mg1 日 1 回の用量が MTD と決定された。チラブルチニブ投与開始日及び 28 日目の血漿中チラブルチニブの曝露量は以下のとおりであった。

チラブルチニブの PK パラメータ

用量・用量	投与日（日）	例数	Cmax（ng/mL）	AUC12h（ng･h/mL）
20mg QD	1	6	63.7±17.9	252±78.2
	28	6	73.4±18.3	285±67.6
40mg QD	1	6	163±25.3	583±82.0
	28	6	165±47.2	582±244
80mg QD	1	9	260±102	769±367
	28	5	241±90.7	729±367
160mg QD	1	11	521±207	2,030±815
	28	10	540±142	2,380±840
320mg QD	1	24	870±371	3,670±1,210
	28	17	1,180±380	5,060±1,630
400mg QD	1	3	1,260±1,020	5,540±3,760
	28	2	473、1,180	2,690、6,930
480mg QD	1	10	1,100±463	5,280±1,890
	28	7	1,240±517	6,800±1,910
500mg QD	1	3	1,660±605	5,630±561
	28	3	1,230±286	5,940±962
600mg QD	1	11	1,510±594	7,120±1,940
	28	6	1,270±486	7,320±2,450*

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）

＊5 例

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。

注）本剤の【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。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

試験名	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）[15]
目的	第Ⅰ相試験パート： 再発又は難治性の PCNSL を対象に本剤の忍容性を確認し、第Ⅱ相試験パートの用量を決定する。また、本剤の薬物動態を検討する。 第Ⅱ相試験パート： 第Ⅰ相試験パートで決定した用量にて、再発又は難治性の PCNSL に対する有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	再発又は難治性の PCNSL 患者（B 細胞性腫瘍以外の患者を除く）44 例
主な登録基準	・年齢（同意取得時）：20 歳以上 ・前治療歴が 1 回以上の再発又は難治性の PCNSL 患者 ・病理組織学的に PCNSL と診断された患者 ・投与開始前 14 日以内のガドリニウム造影核磁気共鳴画像（MRI）検査で、最長径が 1.0cm 超の測定可能な脳病変が認められる患者 ・Karnofsky Performance Status（KPS）が 70～100 の患者 ・被験者登録時において 3 ヵ月以上の生存が期待される患者 ・妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）*1 の場合：同意取得時から本剤最終投与後少なくとも 120 日間の二重避妊*2 に同意した患者 ・男性の場合：本剤投与開始時から最終投与後少なくとも 180 日間の二重避妊*2 に同意した患者 ・スクリーニング期に実施した最新の臨床検査値が下記の基準を満たす患者 好中球数≧1000/mm^3、血小板数≧50000/mm^3、ヘモグロビン≧8.0g/dL、AST 及び ALT＜施設基準値上限の 2.5 倍、総ビリルビン＜施設基準値上限の 1.5 倍、クレアチニンクリアランス≧50mL/min（Cockcroft-Gault の式）又は 50mL/min/1.73m^2［Modification of Diet in Renal Disease の式］*3
主な除外基準	・脳病変が認められない眼内 PCNSL 患者 ・造影 MRI 検査による評価が不可能な患者 ・B 細胞性腫瘍以外の PCNSL 患者 ・全身性のリンパ腫病変を有する患者 ・パーキンソン様症状他、重度の神経症状により日常生活に支障又は制限のある患者 ・投与開始前 21 日以内に化学療法の施行又は 42 日以内にニトロソウレア若しくは 28 日以内に抗がん作用を有する抗体薬（リツキシマブなど）の投与を受けた患者 ・投与開始前 14 日以内に放射線療法を受けた患者 ・投与開始前 28 日以内に侵襲の大きな手術を受けた患者、又は投与開始前 7 日以内に侵襲の小さな手術若しくは診断目的の手術を受けた患者 ・投与開始前 28 日以内に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与、未承認の配合薬、新剤形薬も含む）の投与を受けた患者 ・投与開始前 14 日以内に全身性副腎皮質ホルモンを継続して使用している患者*4 ・投与開始時に抗凝固薬を使用している患者 ・投与開始前 14 日以内にチトクロム P450（CYP）3A4 誘導剤、P-糖蛋白質（P-gp）誘導剤又は強力な CYP3A4 阻害剤の投与を受けた患者

主な除外基準	・PCNSL 以外の悪性腫瘍の病歴のある患者 ただし、無治療で 2 年以上再発していない悪性腫瘍の既往を有する患者は登録可能とする ・プロトコール遵守又は安全性若しくは有効性の判断に影響を及ぼす可能性のあるコントロール不良な合併症、重度の心疾患（NYHA 心機能分類でクラスⅢ以上の心疾患、不安定な伝導異常、狭心症又は過去 180 日以内に発症した心筋梗塞など）又は重度の肺疾患（間質性肺疾患、閉塞性肺疾患、過敏性肺炎及び症候性の気管支痙攣など）のある患者 ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）及びサイトメガロウイルスを含む活動性の感染症又は投与開始前 28 日以内に入院若しくは抗菌剤の静脈内投与が必要となる感染症（爪の白癬症は除く）のある患者 ・過去に重篤なアレルギー又はアナフィラキシーの病歴のある患者 ・薬物アレルギーのある患者 ・HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査、ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 抗体検査、B 型肝炎ウイルス表面蛋白（HBs）抗原検査又は C 型肝炎ウイルス抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は B 型肝炎ウイルスコア蛋白抗体検査のいずれかが陽性かつ B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸定量が検出感度以上の患者 ・錠剤を服薬できない患者、吸収不良、吸収不良症候群、著しく胃腸機能に影響する疾患を合併している患者、胃若しくは小腸を完全に切除した患者、潰瘍性大腸炎、症候性の炎症性腸疾患、又は一部若しくは完全に腸閉塞を生じている患者 ・妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者（授乳中の患者は、授乳を中断した場合においても、登録不可とする） ・過去に本剤を含むブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤を投与されたことがある患者 ・認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 ただし、原疾患の影響により同意能力を欠く状態であると判断される患者は、代諾者による文書同意を得ることができる場合のみ登録可能とする。 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
試験方法	・再発又は難治性の PCNSL 患者（目標症例数：第Ⅰ相試験パート 6～12 例（320mg 群及び 480mg 群各 3～6 例）、第Ⅱ相試験パート 20 例、第Ⅱ相試験パート 480mg 空腹時投与群 15 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。 ・ 第Ⅱ相試験パートでは、第Ⅰ相試験パートの結果を基に、480mg（食事制限なし）で登録を開始した。 ・ 第Ⅱ相試験パートの開始後に因果関係が否定されない重篤な有害事象が 4/7 例に認められたことから、480mg（食事制限なし）での登録は中止され、新たに 320mg（食事制限なし）での登録が開始された。 ・ 320mg（食事制限なし）への登録終了後に、本剤の食事の影響等を検討することを目的とした臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）の結果が得られ、本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆されたことから、第Ⅱ相試験パートに新たに 480mg 空腹時投与群を追加した。 ・ 用法・用量は、320mg 群及び 480mg 群では、それぞれ本剤 320mg 及び 480mg を 1 日 1 回経口投与（食事時期の規定なし）とした。480mg 空腹時投与群では、本剤 480mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与とし、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとした。

主要評価項目	ORR（中央判定）
副次評価項目	ORR（医師判定）、完全奏効率（CR 率）※、最良総合効果※、奏効期間（DOR）※、無病生存期間（DFS）※、奏効に至るまでの期間（TTR）※、無増悪生存期間（PFS）※、全生存期間（OS）、標的病変における二方向積和の変化率（中央判定）、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BN20、EQ-5D-3L ※：中央判定・医師判定で評価
その他評価項目（安全性・薬物動態）	・安全性 有害事象、副作用、一般臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、KPS ・薬物動態 第Ⅰ相試験パート：血漿中濃度、脳脊髄液中濃度 第Ⅱ相試験パート：血漿中濃度
結果	**患者背景**

	320mg 群（n=20）	480mg 群（n=7）	480mg 空腹時投与群（n＝17）	全体（n=44）
男性/女性	14/6	4/3	6/11	24/20
年齢（歳）：中央値（範囲）	59.5 (41-86)	54.0 (42-75)	65.0 (29-85)	60.0 (29-86)
65 歳未満	11(55.0%)	5(71.4%)	8(47.1%)	24(54.5%)
65 歳-74 歳	7(35.0%)	1(14.3%)	6(35.3%)	14(31.8%)
75 歳以上	2(10.0%)	1(14.3%)	3(17.6%)	6(13.6%)
PCNSL の診断日から登録までの期間*（初発）（月）：中央値（範囲）	34.37 (5.1-144.7)	36.34 (1.8-103.2)	16.79 (2.9-105.0)	25.79 (1.8-144.7)
PCNSL の診断日から登録までの期間*（直近）（月）：中央値（範囲）	0.56 (0.2-1.2)	0.39 (0.1-1.6)	0.53 (0.2-0.8)	0.49 (0.1-1.6)
Karnofsky Performance Status：中央値（範囲）	85.0 (70-100)	90.0 (70-100)	70.0 (70-100)	80.0 (70-100)
PCNSL に対する治療歴あり				
手術	8(40.0%)	2(28.6%)	6(35.3%)	16（36.4%）
造血幹細胞移植	2(10.0%)	1(14.3%)	4(23.5%)	7(15. 9%)
薬物療法	20(100.0%)	7(100.0%)	17(100.0%)	44(100.0%)
放射線療法	14(70.0%)	5(71.4%)	10(58.8%)	29(65.9%)
前治療回数：中央値（範囲）	2.0 (1-6)	2.0 (1-14)	2.0 (1-5)	2.0 (1-14)
薬物療法による前治療回数：中央値（範囲）	1.0 (1-4)	1.0 (1-12)	2.0 (1-5)	1.0 (1-12)
PCNSL に対する直近の治療における再発・難治性の別				
再発	17(85.0%)	2(28.6%)	14(82.4%)	33（75.0%）
難治性	3(15.0%)	3(42.9%)	3(17.6%)	9（20.5%）
予後因子（Recursive partitioning analysis scoring system）				
クラス1	4(20.0%)	3(42.9%)	4(23.5%)	11(25.0%)
クラス2	16(80.0%)	4(57.1%)	13(76.5%)	33(75.0%)
クラス3	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
PCNSL のサブタイプ				
GCB	7(35.0%)	1(14.3%)	5(29.4%)	13(29.5%)
Non-GCB	13(65.0%)	6(85.7%)	12(70.6%)	31（70.5%）
CSF 検査				
Positive	1(5.0%)	1(14.3%)	7(41.2%)	9(20.5%)
Suspicious	4(20.0%)	1(14.3%)	0(0.0%)	5(11.4%)
Negative	15(75.0%)	5(71.4%)	10(58.8%)	30(68.2%)

結果

	320mg 群 （n=20）	480mg 群 （n=7）	480mg 空腹時投与群 （n＝17）	全体 （n=44）
眼科検査				
Positive	2(10.0%)	0(0.0%)	1(5.9%)	3(6.8%)
Minor RPE abnormality	5(25.0%)	0(0.0%)	1(5.9%)	6(13.6%)
Negative	13(65.0%)	7(100.0%)	15(88.2%)	35(79.5%)
標的病変における二方向積和（mm^2）（中央判定）： 中央値（範囲）	233.66 (56.3- 2031.4)	514.99 (77.1- 4020.5)	618.58 (86.5- 2047.7)	385.84 (56.3- 4020.5)

例数（%）
＊PCNSL の診断日から登録日までの期間(月)
＝(「登録日」－「PCNSL の診断日」＋1)／30.4375

本試験の 320mg（食事制限なし）群で認められた有効性及び安全性の結果については、本剤を減量して投与する際の参考となることから、情報提供することとした。なお、480mg（食事制限なし）群は本試験では有効性の承認時評価対象とならなかった。

＜主要評価項目＞　ORR（中央判定）

480mg(空腹時)1 日 1 回が投与された 17 例において、ORR は 52.9%［95%CI：27.8, 77.0］（CR1 例、CRu5 例、PR3 例（IPCG 基準による中央判定））であった。
なお、本試験での有効性評価において、閾値奏効率は再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした過去の臨床試験データを参考に 14%と設定した。480mg1 日 1 回（空腹時）投与の ORR の 95%信頼区間（CI）の下限は 27.8%であり、この閾値奏効率（14%）を上回った。

ORR（中央判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
ORR [95%CI]*	60.0%(n=12) [36.1, 80.9]	52.9%(n=9) [27.8, 77.0]

ORR：最良総合効果が CR、CRu 又は PR と判定された患者の割合
最良総合効果は IPCG 基準に従った。
＊両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

＜副次評価項目＞
・ORR（医師判定）

ORR（医師判定）は、480mg 空腹時投与群において、47.1%（8/17 例）［95%CI：23.0, 72.2］（CR 又は CRu が 4/17 例、PR が 4/17 例）であった。

ORR（医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
ORR [95%CI]*	65.0%(n=13) [40.8, 84.6]	47.1%(n=8) [23.0, 72.2]

ORR：最良総合効果が CR、CRu 又は PR と判定された患者の割合
最良総合効果は IPCG 基準に従った。
＊両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

結果

・完全奏効率（CR 率）（中央判定、医師判定）

480mg 空腹時投与群において、中央判定による CR 率は、35.3%（6/17 例）［95%CI：14.2, 61.7］（CR が 1/17 例及び CRu が 5/17 例）であった。医師判定による CR 率は、23.5%（4/17 例）［95%CI：6.8, 49.9］（CR が 2/17 例及び CRu が 2/17 例）であった。

完全奏効率（CR 率）（中央判定、医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
CR 率（中央判定） [95%CI]*	25.0%(n=5) [8.7, 49.1]	35.3%(n=6) [14.2, 61.7]
CR 率（医師判定） [95%CI]*	25.0%(n=5) [8.7, 49.1]	23.5%(n=4) [6.8, 49.9]

CR 率：最良総合効果が CR、CRu と判定された患者の割合
最良総合効果は IPCG 基準に従った。
＊両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

・最良総合効果（中央判定、医師判定）

480mg 空腹時投与群において、中央判定による最良総合効果は、CR が 5.9%（1/17 例）、CRu が 29.4%（5/17 例）、PR が 17.6%（3/17 例）、SD が 17.6%（3/17 例）及び PD が 29.4%（5/17 例）であった。医師判定による最良総合効果は、CR が 11.8%（2/17 例）、CRu が 11.8%（2/17 例）、PR が 23.5%（4/17 例）、SD が 29.4%（5/17 例）及び PD が 23.5%（4/17 例）であった。

最良総合効果（中央判定、医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
最良総合効果（中央判定）		
CR	10.0%(n=2)	5.9%(n=1)
CRu	15.0%(n=3)	29.4%(n=5)
PR	35.0%(n=7)	17.6%(n=3)
SD	20.0%(n=4)	17.6%(n=3)
PD	20.0%(n=4)	29.4%(n=5)
NE	0	0
最良総合効果（医師判定）		
CR	15.0%(n=3)	11.8%(n=2)
CRu	10.0%(n=2)	11.8%(n=2)
PR	40.0%(n=8)	23.5%(n=4)
SD	25.0%(n=5)	29.4%(n=5)
PD	10.0%(n=2)	23.5%(n=4)
NE	0	0

最良総合効果は IPCG 基準に従った。また、最良総合効果は、治験薬の投与開始日から中央判定委員会により PD と判定された日又は後治療開始日のどちらか早い方の日までの間で中央判定委員会に判定された最良の総合効果とした。

結果

・DOR（中央判定、医師判定）

480mg 空腹時投与群において、中央判定では、9/17 例に奏効（CR、CRu 又は PR）が認められ、その DOR（中央判定）は中央値に達していなかった［95%CI：0.92, N.A.］。医師判定では、480mg 空腹時投与群で 8/17 例に奏効が認められ、その DOR（医師判定）は中央値に達していなかった［95%CI：0.92, N.A.］。

DOR（中央判定、医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
中央判定		
イベント数	7(35.0%)	2(11.8%)
打切り数	5(25.0%)	7(41.2%)
奏効期間（月） 中央値[95%CI]*	3.70 [0.85, N.A.]	N.A. [0.92, N.A.]
最小値-最大値**	0.62-17.61+	0.92-4.67+
医師判定		
イベント数	8(40.0%)	1(5.9%)
打切り数	5(25.0%)	7(41.2%)
奏効期間（月） 中央値[95%CI]*	4.21 [0.85, N.A.]	N.A. [0.92, N.A.]
最小値-最大値**	0.62-17.61+	0.92-4.47+

＊　中央判定で奏効（CR、CRu 又は PR）が認められた本剤 320mg 群 12 例及び本剤 480mg 空腹時投与群 9 例、医師判定で奏効が認められた本剤 320mg 群 13 例及び本剤 480mg 空腹時投与群 8 例において Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

＊＊打切りデータであれば「＋」を表示した。

・DFS（中央判定、医師判定）

480mg 空腹時投与群において、中央判定では、6/17 例に奏効（CR 又は CRu）が認められ、その DFS（中央判定）は中央値に達していなかった［95%CI：N.A., N.A.］。医師判定では、4/17 例に奏効が認められ、その DFS（医師判定）は中央値に達していなかった［95%CI：N.A., N.A.］。

DFS（中央判定、医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
中央判定		
イベント数	1(5.0%)	0
打切り数	4(20.0%)	6(35.3%)
無病生存期間（月） 中央値[95%CI]*	N.A. [4.63, N.A.]	N.A. [N.A., N.A.]
最小値-最大値**	3.71+-17.61+	0.03+-3.71+
医師判定		
イベント数	1(5.0%)	0
打切り数	4(20.0%)	4(23.5%)
無病生存期間（月） 中央値[95%CI]*	N.A. [6.47, N.A.]	N.A. [N.A., N.A.]
最小値-最大値**	0.03+-17.61+	0.03+-4.47+

＊　中央判定で CR 又は CRu が認められた本剤 320mg 群 5 例及び本剤 480mg 空腹時投与群 6 例、医師判定で CR 又は CRu が認められた本剤 320mg 群 5 例及び本剤 480mg 空腹時投与群 4 例において Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

＊＊打切りデータであれば「＋」を表示した。

結果

・TTR（中央判定、医師判定）

480mg 空腹時投与群において、中央判定では、9/17 例に奏効（CR、CRu 又は PR）が認められ、その TTR（中央判定）は 0.92 ヵ月［最小値-最大値：0.79-0.95］であった。医師判定では、8/17 例に奏効が認められ、その TTR（医師判定）は 0.92 ヵ月［最小値-最大値：0.89-1.84］であった。

TTR（中央判定、医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
中央判定		
奏効患者数	12(60.0%)	9(52.9%)
打切り数	8(40.0%)	8(47.1%)
TTR（月） 平均値±SD* 中央値[最小値-最大値]*	 0.96±0.10 0.92[0.85-1.25]	 0.91±0.05 0.92[0.79-0.95]
医師判定		
奏効患者数	13(65.0%)	8(47.1%)
打切り数	7(35.0%)	9(52.9%)
TTR（月） 平均値±SD* 中央値[最小値-最大値]*	 1.46±1.81 0.92[0.85-7.46]	 1.04±0.32 0.92[0.89-1.84]

＊ 中央判定で奏効（CR、CRu 又は PR）が認められた本剤 320mg 群 12 例及び本剤 480mg 空腹時投与群 9 例、医師判定で奏効が認められた本剤 320mg 群 13 例及び本剤 480mg 空腹時投与群 8 例において解析した。

・PFS（中央判定、医師判定）

480mg 空腹時投与群において、PFS（中央判定）の中央値は、5.78 ヵ月［95%CI：0.99、5.78］であり、OS は中央値に到達しなかった。TTR（中央判定）の中央値（最小値-最大値）は、0.95（0.79-1.28）ヵ月であった。

PFS（中央判定、医師判定）

	320mg 群 (n=20)	480mg 空腹時投与群 (n=17)
中央判定		
無増悪生存期間（月） 中央値[95%CI]*	2.07 [1.77, N.A.]	5.78 [0.99, 5.78]
最小値-最大値**	0.89-18.43+	0.89-5.78
医師判定		
無増悪生存期間（月） 中央値[95%CI]*	2.86 [1.81, N.A.]	N.A. [0.99, N.A.]
最小値-最大値**	0.89-18.46+	0.92-5.78+

＊ Kaplan-Meier 法を用いて解析した。
＊＊打切りデータであれば「＋」を表示した。

・OS

480mg 空腹時投与群におけるイベント（死亡）の発現は 2/17 例（11.8%）で、OS は中央値に達していなかった。治験薬投与開始後 6 ヵ月時点の生存率は 80.00%［95%CI：37.35, 95.07］で、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の生存率は、いずれの時点においても算出されなかった。

結果

＜安全性＞

安全性評価対象となった本剤 480mg 空腹時投与群において 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。死亡に至った副作用は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が 1 例認められた。重篤な副作用は、多形紅斑 2 例、気管支肺アスペルギルス症、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、血尿、間質性肺疾患及び薬疹が各 1 例であった。投与中止に至った副作用は、薬疹が 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が 1 例に認められた。（副作用の詳細は、副作用集計表 p.65 参照）

副作用の要約

	320mg群 (n=20)		480mg群 (n=7)		480mg 空腹時投与群 (n=17)		全体 (n=44)	
	全 G	≧G3	全 G	≧G3	全 G	≧G3	全 G	≧G3
副作用	15 (75.0)	6 (30.0)	7 (100.0)	4 (57.1)	13 (76.5)	9 (52.9)	35 (79.5)	19 (43.2)
死亡に至った副作用	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
重篤な副作用	0	0	4 (57.1)	4 (57.1)	2 (11.8)	2 (11.8)	6 (13.6)	6 (13.6)
投与中止に至った副作用	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	3 (6.8)	3 (6.8)
休薬に至った副作用	4 (20.0)	4 (20.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	7 (41.2)	5 (29.4)	13 (29.5)	11 (25.0)
減量に至った副作用	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0

n(%)、G:Grade

発現率が 10%以上の副作用

	320mg群 (n=20)		480mg群 (n=7)		480mg 空腹時投与群 (n=17)		全体 (n=44)	
	全 G	≧G3	全 G	≧G3	全 G	≧G3	全 G	≧G3
発疹	6 (30.0)	0	1 (14.3)	0	6 (35.3)	1 (5.9)	13 (29.5)	1 (2.3)
好中球数減少	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2* (11.8)	1 (5.9)	6 (13.6)	2 (4.5)
白血球数減少	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (28.6)	0	2** (11.8)	1 (5.9)	6 (13.6)	2 (4.5)
多形紅斑	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	5 (11.4)	3 (6.8)

n(%)、G:Grade　　MedDRA ver 21.1J

治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」の 4 段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された場合、又は因果関係が不明な場合に副作用として集計した。

＊　好中球数減少以外に、好中球減少症が 2 例報告されている。

＊＊白血球数減少以外に、白血球減少症が 1 例報告されている。

＊1　妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12 ヵ月以上連続して無月経であることとする。経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす。

＊2　避妊については、男性患者若しくは相手男性の精管切除又はコンドーム、女性患者若しくは相手女性の卵管結紮、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具又は経口避妊薬のうちいずれか 2 つによる二重避妊に同意した。

＊3　これらの計算式で算出されたクレアチニンクリアランスが基準値未満であった場合でも、24 時間蓄尿法にて基準を超える場合は登録可能とした。
＊4　ただし、PCNSL 以外の疾患に対するプレドニゾロン換算で 10mg/日までの使用は許容される。
また、脳若しくは脊髄又はその両方の病変を有する患者へのデキサメタゾン 4mg/日以下若しくは相当量の投与は許容された。

注）本剤の【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。

＜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＞

試験名	国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）[16]
目的	WM 及び LPL を対象に本剤の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	WM 及び LPL 患者 27 例 コホート A：未治療患者　18 例 コホート B：再発又は難治性患者　9 例
主な登録基準	・年齢（同意取得時）：20 歳以上 ・病理診断に基づき WM 又は LPL と診断された患者 ・以下のいずれかの基準を満たす患者 コホート A：WM 又は LPL に対する薬物治療歴のない患者 コホート B：WM 又は LPL に対する薬物治療歴が 1 回以上の再発又は難治性の患者 ・本試験登録前 14 日以内に実施した臨床検査で、血清免疫グロブリン M（IgM）が 500mg/dL を超える IgM 型 M 蛋白血症を呈する患者 ・コホート A について、治療介入が必要とされる症状又は臨床検査値異常を少なくとも 1 つ以上認める症候性の患者。ただし、本試験登録前 14 日以内に実施した臨床試験で血清 IgM が 4000mg/dL を超える場合には、無症候性の患者でも登録可能とする。 ・Performance Status（PS）が 0～1 の患者 ・本試験登録時において、3 ヵ月以上の生存が期待される患者 ・妊娠する可能性のある女性の場合（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）*1:同意取得時から本剤最終投与後少なくとも 120 日間の二重避妊*2 に同意した患者 ・男性の場合：本剤投与開始時から最終投与後少なくとも 180 日間の二重避妊*2 に同意した患者 ・本試験登録前 14 日以内に実施した臨床検査値が下記の基準を満たす患者 好中球数≧1000/mm^3、血小板数≧50000/mm^3、ヘモグロビン≧8.0g/dL AST 及び ALT＜基準値上限の 2.5 倍、総ビリルビン＜基準値上限の 1.5 倍、クレアチニンクリアランス≧30mL/min（Cockcroft-Gault の式）又は 30mL/min/1.73m^2［Modification of Diet in Renal Disease の式］*3
主な除外基準	・中枢性神経系に病変を有する患者 ・IgM 型 M 蛋白血症を呈する他の造血器腫瘍[IgM 型多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）及び小リンパ球性リンパ腫など]の患者 ・パーキンソン様症状、小脳疾患又は他の動作障害の病歴のある患者 ・投与開始前 28 日以内に化学療法又は抗腫瘍効果を有する抗体薬（リツキシマブなど）の投与を受けた患者 ・投与開始前 28 日以内に WM 又は LPL に対する放射線療法を受けた患者 ・投与開始 90 日以内に自家造血幹細胞移植を受けた患者 ・投与開始 90 日以内に放射線免疫療法（イブリツモマブ　チウキセタンなど）を受けた患者 ・投与開始前 28 日以内に侵襲の大きな手術を受けた患者、又は本剤の投与開始前 7 日以内に侵襲の小さな手術若しくは診断目的の手術を受けた患者 ・投与開始前 28 日以内に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与、未承認の配合薬、新剤形薬も含む）の投与を受けた患者 ・投与開始前 14 日以内に全身性副腎皮質ホルモンを継続して使用している患者*4 ・投与開始前 14 日以内にチトクロム P450（CYP）3A4 誘導剤、P 糖蛋白質（P-gp）誘導剤又は強力な CYP3A4 阻害剤の投与を受けた患者 ・WM 及び LPL 以外の悪性腫瘍の病歴のある患者

主な除外基準	ただし、完全切除された基底細胞がん、有棘細胞がん若しくは上皮内がん、又は無治療で 2 年以上再発していない悪性腫瘍の既往を有する患者は登録可能とする ・プロトコール遵守又は安全性若しくは有効性の判断に影響を及ぼす可能性のあるコントロール不良な合併症、重度の心疾患（NYHA 心機能分類でクラスⅢ以上の心疾患、不安定な伝導異常、狭心症又は過去 180 日以内に発症した心筋梗塞など）又は重度の肺疾患（間質性肺疾患、閉塞性肺疾患、過敏性肺炎及び症候性の気管支痙攣など）のある患者 ・画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患の合併、既往又はその疑いを有する患者 ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）及びサイトメガロウイルスを含む活動性の感染症又は投与開始前 28 日以内に入院若しくは抗菌剤の静脈内投与が必要となる感染症（爪の白癬症は除く）のある患者 ・過去に重篤なアレルギー又はアナフィラキシーの病歴のある患者 ・薬物アレルギーのある患者 ・同種造血幹細胞移植の既往がある患者 ・重篤なアミロイドーシス（心アミロイドーシス、腸管アミロイドーシスなど）を合併している、又はその疑いのある患者 ・HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査、ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 抗体検査、B 型肝炎ウイルス表面蛋白（HBs）抗原検査又は C 型肝炎ウイルス抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は B 型肝炎ウイルスコア蛋白抗体検査のいずれかが陽性かつ B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸定量が検出感度以上の患者 ・錠剤を服薬できない患者、吸収不良、吸収不良症候群、著しく胃腸機能に影響する疾患を合併している患者、胃若しくは小腸を完全に切除した患者、潰瘍性大腸炎、症候性の炎症性腸疾患、又は一部若しくは完全に腸閉塞を生じている患者 ・妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者 ・過去に本剤を含むブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤を投与されたことがある患者 ・認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
試験方法	28 日間を 1 サイクルとして、本剤を 480mg の用量で空腹時（原則朝食前）に 1 日 1 回経口投与した。原則として、本剤服薬後は食事まで 1 時間空けることを推奨した。 病勢進行又は臨床上許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。
主要評価項目	全奏効率*5（ORR）（中央判定）
副次評価項目	ORR（医師判定）、Minor response（MR）を含む ORR※、最良総合効果*6※、奏効期間*7（DOR）※、無病生存期間（DFS）※、奏効に至るまでの期間（TTR）※、MR を含む TTR※、無増悪期間（TTP）※、無増悪生存期間（PFS）※、全生存期間（OS）、血清 IgM の実測値及び変化率、血清 IgM の最大変化率、測定可能病変における二方向積和の変化率（中央判定）、測定可能病変における二方向積和の最大変化率（中央判定）、原疾患に伴う臨床症状の有無、ヘモグロビンの実測値 ※：中央判定・医師判定で評価
その他 評価項目	・安全性：有害事象、副作用、一般臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、ECOG PS、CT 検査／胸部 X 線検査 ・薬物動態：血漿中薬物濃度 ・バイオマーカー： 血清 M 蛋白（IgA、IgG）、血清 β2 ミクログロブリン、遺伝子変異検査（MYD88、CXCR4、PLCγ2、CARD11、BTK など） ・生活の質（QOL）調査： European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）core quality of life questionnaire（QLQ-C30）、 3-level version of the EuroQol 5 Dimensions（EQ-5D-3L）

結果

患者背景

	コホート A (未治療) (n=18)	コホート B (再発又は難治性) (n=9)	全体 (n=27)
男性/女性	15/3	7/2	22/5
年齢（歳）: 中央値（範囲）	70.5(50-82)	71.0(60-83)	71.0(50-83)
65 歳未満	6(33.3%)	3(33.3%)	9(33.3%)
65 歳-74 歳	5(27.8%)	4(44.4%)	9(33.3%)
75 歳以上	7(38.9%)	2(22.2%)	9(33.3%)
疾患分類			
WM	18(100.0%)	8(88.9%)	26(96.3%)
LPL	0	1(11.1%)	1(3.7%)
WM 又は LPL の診断日から治験薬投与開始までの期間*（初発）（月）:中央値（範囲）	13.90 (0.1-81.0)	85.45 (32.2-124.0)	39.59 (0.1-124.0)
WM又はLPLの診断日から治験薬投与開始までの*（直近）（月）: 中央値（範囲）	-	1.05 (0.9-3.1)	-
ECOG Performance Status			
1	6(33.3%)	1(11.1%)	7(25.9%)
0	12(66.7%)	8(88.9%)	20(74.1%)
IPSSWM			
low risk	3(16.7%)	2(22.2%)	5(18.5%)
intermediate risk	8(44.4%)	5(55.6%)	13(48.1%)
high risk	7(38.9%)	2(22.2%)	9(33.3%)
WM又はLPLに対する治療歴あり			
造血幹細胞移植	-	0	-
薬物療法	-	9(100.0%)	-
薬物療法による前治療回数 : 中央値（範囲）	-	2.0(1-7)	-
WM又はLPLに対する直近の治療における再発又は難治性の別			
再発	-	7(77.8%)	-
難治性	-	2(22.2%)	-
血清IgM（mg/dL）中央値（範囲）	3787.5 (1392-6340)	2105.0 (730-6930)	3600.0 (730-6930)
4000mg/dL以下	11(61.1%)	7(77.8%)	18(66.7%)
4000mg/dL超	7(38.9%)	2(22.2%)	9(33.3%)
ヘモグロビン（g/dL）中央値（範囲）	10.45 (8.0 -15.3)	12.20 (9.1 -13.9)	10.60 (8.0 -15.3)
10g/dL以下	7(38.9%)	4(44.4%)	11(40.7%)
10g/dL超	11(61.1%)	5(55.6%)	16(59.3%)
血小板数（10^9/L）中央値（範囲）	257.5 (67 -441)	206.0 (79 -311)	257.0 (67 -441)
100×10^9/L未満	1(5.6%)	1(11.1%)	2(7.4%)
100×10^9/L以上	17(94.4%)	8(88.9%)	25(92.6%)
β_2ミクログロブリン（mg/L）中央値（範囲）	3.150 (1.60 -9.70)	3.200 (1.70 -5.50)	3.200 (1.60 -9.70)
3mg/L未満	8(44.4%)	4(44.4%)	12(44.4%)
3mg/L以上	10(55.6%)	5(55.6%)	15(55.6%)

＊期間の単位は月数とし、1 ヵ月は 30.4375 日とした。

結果

＜主要評価項目＞ORR（中央判定）

コホートAのORRは88.9%（16/18例）［95%CI：65.3, 98.6］であり、コホートBのORRは88.9%（8/9例）［95%CI：51.8, 99.7］であった。なお、本試験での有効性評価において、閾値奏効率はコホートAではWM/LPL患者を対象とした既承認かつ、International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia（IWWM）基準により評価された薬剤における臨床試験データを参考に45%と設定した。コホートBではWM/LPL患者を対象としたIWWM基準により評価された薬剤における再発又は難治性患者集団の臨床試験データを参考に20%と設定した。コホートAのORRの95%CIの下限は65.3%、コホートBは51.8%であり、この閾値奏効率（45%及び20%）を上回った。

ORR（中央判定）

	コホートA (未治療) (n=18)	コホートB (再発又は難治性) (n=9)
ORR		
ORR[CR+VGPR+PR] [95%CI]*	88.9%(n=16) [65.3, 98.6]	88.9%(n=8) [51.8, 99.7]

最良総合効果はIWWM基準に従う

＊Clopper-Pearson法を用いて推定した。

＜副次評価項目＞

・ORR（医師判定）

コホートAのORRは77.8%（14/18例）［95%CI：52.4, 93.6］であり、コホートBのORRは9/9例であった。

ORR（医師判定）

	コホートA (未治療) (n=18)	コホートB (再発又は難治性) (n=9)
ORR		
ORR[CR+VGPR+PR] [95%CI]*	77.8%(n=14) [52.4, 93.6]	9/9

最良総合効果はIWWM基準に従う

＊Clopper-Pearson法を用いて推定した。

・MRを含むORR（中央判定、医師判定）

中央判定によるMRを含むORRは、コホートAでは94.4%（17/18例）［95%CI：72.7, 99.9］であり、コホートBでは9/9例であった。

医師判定によるMRを含むORRは、コホートAでは94.4%（17/18例）［95%CI：72.7, 99.9］であり、コホートBでは9/9例であった。

MRを含むORR（中央判定、医師判定）

	コホートA (未治療) (n=18)	コホートB (再発又は難治性) (n=9)
MRを含むORR（中央判定）		
ORR[CR+VGPR+PR+MR] [95%CI]*	94.4%(n=17) [72.7, 99.9]	9/9
MRを含むORR（医師判定）		
ORR[CR+VGPR+PR+MR] [95%CI]*	94.4%(n=17) [72.7, 99.9]	9/9

最良総合効果はIWWM基準に従う

＊Clopper-Pearson法を用いて推定した。

結果

・最良総合効果（中央判定、医師判定）

中央判定による最良総合効果は、コホートAではVGPRが16.7%（3/18例）、PRが72.2%（13/18例）、MR及びSDが各々5.6%（1/18例）であり、CR及びPDであった患者はなかった。コホートBではPRが8/9例、MRが1/9例であった。

医師判定による最良総合効果は、コホートAではVGPRが16.7%（3/18例）、PRが61.1%（11/18例）、MRが16.7%（3/18例）、SDが5.6%（1/18例）であった。コホートBではCRが1/9例、PRが8/9例であった。

最良総合効果（中央判定、医師判定）

	コホートA (未治療) (n=18)	コホートB (再発又は難治性) (n=9)
最良総合効果（中央判定、FAS）		
CR	0	0
VGPR	16.7%(n=3)	0
PR	72.2%(n=13)	8/9
MR	5.6%(n=1)	1/9
SD	5.6%(n=1)	0
最良総合効果（医師判定、FAS）		
CR	0	1/9
VGPR	16.7%(n=3)	0
PR	61.1%(n=11)	8/9
MR	16.7%(n=3)	0
SD	5.6%(n=1)	0

最良総合効果はIWWM基準に従う

・DOR（中央判定、医師判定）

中央判定又は医師判定で奏効が認められた患者では、DORはいずれのコホートも中央値に達していなかった。

DOR（中央判定、医師判定）

	コホートA (未治療) (n=18)	コホートB (再発又は難治性) (n=9)
中央判定、FAS		
奏効患者数	16(88.9%)	8/9
奏効期間（月） 中央値[95%CI]*	N.A. [N.A., N.A.]	N.A. [5.98, N.A.]
最小値-最大値**	0.0^{+}-8.3^{+}	3.5^{+}-6.4^{+}
医師判定、FAS		
奏効患者数	14(77.8%)	9/9
奏効期間（月） 中央値[95%CI]*	N.A. [N.A., N.A.]	N.A. [5.98, N.A.]
最小値-最大値**	0.0^{+}-6.5^{+}	3.5^{+}-6.7^{+}

1ヵ月は30.4375日とした。

＊　中央判定で奏効（CR、VGPR又はPR）が認められたコホートAの16例及びコホートBの8例、医師判定で奏効が認められたコホートAの14例及びコホートBの9例においてKaplan-Meier法を用いて解析した。

＊＊打切りデータであれば「+」を表示した。

結果

・TTR（中央判定、医師判定）

中央判定で奏効が認められた患者では、TTR の中央値は、コホート A で 1.87 ヵ月［最小値-最大値：1.0-5.7］、コホート B で 2.07 ヵ月［最小値-最大値：1.0-3.7］であった。

医師判定で奏効が認められた患者では、TTRの中央値は、コホートAで1.87ヵ月［最小値-最大値：1.0-5.6］、コホートBで2.07ヵ月［最小値-最大値：1.0-3.7］であった。

TTR（中央判定、医師判定）

	コホート A (未治療) (n=18)	コホート B (再発又は難治性) (n=9)
中央判定、FAS		
奏効患者数	16(88.9%)	8/9
平均値±SD*	2.85±1.71	2.52±1.04
中央値[最小値-最大値]*	1.87[1.0-5.7]	2.07[1.0-3.7]
医師判定、FAS		
奏効患者数	14(77.8%)	9/9
平均値±SD*	2.68±1.68	2.35±1.10
中央値[最小値-最大値]*	1.87[1.0-5.6]	2.07[1.0-3.7]

1 ヵ月は 30.4375 日とした。

＊　中央判定で奏効（CR、VGPR 又は PR）が認められたコホート A の 16 例及びコホート B の 8 例、医師判定で奏効が認められたコホート A の 14 例及びコホート B の 9 例において解析した。

・TTP（中央判定、医師判定）

コホート A では、中央判定、医師判定のいずれの TTP も、データカットオフ時点までにイベント（PD 又は死亡）が認められず、すべての患者が打切りとなったため、中央値は推定できなかった［95%CI：N.A., N.A.］。

コホート B（再発又は難治性患者）では、中央判定、医師判定のいずれにおいても、TTP の中央値は 7.89 ヵ月［95%CI：N.A.,N.A.］であった。

TTP（中央判定、医師判定）

	コホート A (未治療) (n=18)	コホート B (再発又は難治性) (n=9)
中央判定、FAS		
イベント数	0	1/9
PD	N.A.	1/1
原疾患による死亡	N.A.	0/1
打切り数	18(100.0%)	8/9
無増悪期間（月）	N.A.[N.A., N.A.]	7.89[N.A., N.A.]
最小値-最大値*	4.7+-9.2+	7.2+-7.9
6 ヵ月時点の無増悪率	100.0%[100.0, 100.0]	9/9
医師判定、FAS		
イベント数	0	1/9
PD	N.A.	1/1
原疾患による死亡	N.A.	0/1
打切り数	18(100.0%)	8/9
無増悪期間（月）	N.A.[N.A., N.A.]	7.89[N.A., N.A.]
最小値-最大値*	4.7+-9.2+	7.2+-7.9
6 ヵ月時点の無増悪率	100.0%[100.0, 100.0]	9/9

中央値[95%CI]**

1 ヵ月は 30.4375 日とした。

＊　打切りデータであれば「+」を表示した。

＊＊Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

結果

・PFS（中央判定、医師判定）

中央判定による PFS の中央値は、コホート A では推定できず、コホート B では 7.89 ヵ月［95%CI：N.A., N.A.］と推定された。

PFS（中央判定、医師判定）

	コホート A (未治療) (n=18)	コホート B (再発又は難治性) (n=9)
中央判定、FAS		
イベント数	0	1/9
PD	N.A.	1/9
死亡	N.A.	0
打切り数	18(100.0%)	8/9
無増悪生存期間		
中央値	N.A.	7.89
[95%CI]*（月）	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]
最小値-最大値**	4.7^{+}-9.2^{+}	7.2^{+}-7.9
6 ヵ月無増悪生存率	100.0%[100.0, 100.0]	9/9
医師判定、FAS		
イベント数	0	1/9
PD	N.A.	1/9
死亡	N.A.	0
打切り数	18(100.0%)	8/9
無増悪生存期間		
中央値	N.A.	7.89
[95%CI]*（月）	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]
最小値-最大値**	4.7^{+}-9.2^{+}	7.2^{+}-7.9
6 ヵ月無増悪生存率	100.0%[100.0, 100.0]	9/9

1 ヵ月は 30.4375 日とした。
＊ Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
＊＊打切りデータであれば「+」を表示した。

・OS

OS はいずれのコホートでも中央値は推定できなかった。

OS

	コホート A (未治療) (n=18)	コホート B (再発又は難治性) (n=9)
イベント数	0	0
打切り数	18(100.0%)	9/9
全生存期間		
中央値	N.A.	N.A.
[95%CI]*（月）	[N.A., N.A.]	[N.A., N.A.]
最小値-最大値**	4.7^{+}-9.2^{+}	8.1^{+}-8.8^{+}
6 ヵ月生存率*	100.0%[100.0, 100.0]	9/9

1 ヵ月は 30.4375 日とした。 FAS
＊ Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
＊＊打切りデータであれば「+」を表示した。

結果

・血清 IgM

血清 IgM の中央値（最小値-最大値）は、ベースラインでは、コホート A で 3787.5（1392-6340）mg/dL、コホート B で 2105.0（730-6930）mg/dL であり、サイクル 7 の 1 日目時点では、コホート A で 989.0（92-2680）mg/dL、コホート B で 519.0（7-1183）mg/dL であった。

＜安全性＞

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%）、白血球減少 4 例（14.8%）、悪心、口内炎及び斑状丘疹状皮疹が各 3 例（11.1%）であった。本試験では、死亡に至った副作用及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、コホート A の非定型マイコバクテリア感染 1 例であった。（副作用の詳細は、副作用集計表 p.67 参照）

副作用の要約

	コホート A (未治療) (n=18)		コホート B (再発又は難治性) (n=9)		全体 (n=27)	
	全 G	≧G3	全 G	≧G3	全 G	≧G3
副作用	17 (94.4)	3 (16.7)	8 (88.9)	3 (33.3)	25 (92.6)	6 (22.2)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
休薬に至った副作用	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	8 (29.6)	4 (14.8)
減量に至った副作用	0	0	0	0	0	0

n（%）、G:Grade

結果	**発現率が 10%以上の副作用**

	コホート A (未治療) (n=18)		コホート B (再発又は難治性) (n=9)		全体 (n=27)	
	全 G	≧G3	全 G	≧G3	全 G	≧G3
発疹	9 (50.0)	0	1 (11.1)	0	10 (37.0)	0
好中球数減少	1 (5.6)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	4* (14.8)	1 (3.7)
白血球数減少	1 (5.6)	0	2 (22.2)	0	3** (11.1)	0
悪心	2 (11.1)	0	1 (11.1)	0	3 (11.1)	0
口内炎	2 (11.1)	0	1 (11.1)	0	3 (11.1)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (16.7)	0	0	0	3 (11.1)	0

n（%）、G:Grade　　MedDRA ver 21.1J

治療期開始日から治療期終了時の 28 日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象、又は因果関係が不明な有害事象を副作用として集計した。

＊　好中球数減少以外に、好中球減少症が 2 例報告されている。

＊＊白血球数減少以外に、白血球減少症が 1 例報告されている。

＊1　妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12 ヵ月以上連続して無月経であることとする。
経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす。

＊2　避妊については、男性患者若しくは相手男性の精管切除又はコンドーム、女性患者若しくは相手女性の卵管結紮、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具又は経口避妊薬のうちいずれか 2 つによる二重避妊に同意した。

＊3　これらの計算式で算出されたクレアチニンクリアランスが基準値未満であった場合でも、24 時間蓄尿法にて基準を超える場合は登録可能とした。

＊4　ただし、原発性マクログロブリン血症又はリンパ形質細胞リンパ腫に関連する症状コントロールの為の使用又は他の疾患に対する使用についてはプレドニゾロン換算で 20mg/日までの使用は許容された。

＊5　ORR は IWWM 基準に従い中央判定委員会が判定した最良総合効果が partial response（PR）以上と判定された被験者の割合と定義した。

＊6　最良総合効果は、本剤の投与開始日から総合効果が確定された progressive disease（PD）と判定された日又は後治療開始日のどちらか早い方の日までの間で判定された最良の総合効果と定義した。

＊7　DOR は、以下の式から算出する。
DOR（月）=（「奏効後初めて総合効果が PD と判定された日又は原疾患による死亡日のうち早い時点」－「complete response[CR]、very good partial response［VGPR］又は PR の最初の判定日」＋1）/30.4375

2）安全性試験

試験名	国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）[13]
目的	再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象に、本剤を経口投与したときの安全性及び忍容性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験
対象	再発又は難治性のB-NHL及びCLL患者[注)]　17例
主な登録基準	・文書による同意取得が可能な患者 ・治験薬投与開始15日目の検査・観察が終了するまで入院が可能な患者 ・年齢20歳以上（同意取得時） ・再発又は難治性のB-NHL又はCLL患者で、優先すべき適切な治療法がなくブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤による治療が適切であると判断される患者 B-NHL患者：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）及び低悪性度リンパ腫［濾胞性リンパ腫（FL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症（WM）など］を含む。なお、再発又は難治性の患者の基準は下記のとおりとする。 再　発：直近の治療により部分奏効（PR）以上の奏効が得られ、180日以上経過後に増悪した患者 難治性：直近の治療によりPR以上の奏効が得られなかった患者、又は直近の治療によりPR以上の奏効が一旦得られたが180日以上経過する前に増悪した患者 ・B-NHL又はCLLに対する前治療歴が1回以上の患者 ・CT検査によって、CT画像上長径が1.5cmを超え直交する2方向で測定可能な病変が認められる患者（ただし、リンパ球数が5000/μL以上のCLL患者及びWM患者においては、リンパ腫病変が認められない患者の登録を可能とする） ・ECOG Performance Statusが0～2の患者 ・90日以上の生存が期待される患者 ・妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）*1の場合、同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも120日間の二重避妊*2に同意した患者 ・男性の場合、治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも180日間の二重避妊*2に同意した患者 ・CLL患者の場合、以下の1）又は2）のいずれかの基準を満たす患者 なお、Raiステージ分類又はBinetステージ分類はスクリーニング期間中の判定結果を用いること。 1）Raiステージ分類においてステージⅢ若しくはⅣ又はBinetステージ分類においてステージCの患者 2）Raiステージ分類においてステージⅠ若しくはⅡ又はBinetステージ分類においてステージBのいずれかに該当し、かつ治療が必要であると判断される患者
主な除外基準	・コントロール不良の自己免疫性溶血性貧血（AIHA）を伴うCLL患者又はRichter's症候群の患者 ・膵炎の病歴のある患者 ・パーキンソン様症状、小脳疾患又は他の動作障害の病歴のある患者 ・中枢神経リンパ腫を有する患者 ・カプセル剤を服薬できない患者、吸収不良、吸収不良症候群若しくは著しく胃腸機能に影響する合併症のある患者、胃若しくは小腸を完全に切除した患者、潰瘍性大腸炎若しくは症候性の炎症性腸疾患のある患者及び一部若しくは完全に腸閉塞を生じている患者

主な除外基準	・過去に重篤なアレルギー又はアナフィラキシーの病歴のある患者 ・投与開始前 28 日以内に B-NHL 又は CLL に対する標準療法（化学療法、免疫療法及び造血幹細胞移植）又は放射線療法（症状緩和目的の局所放射線療法は 14 日以内）を受けた患者 ・投与開始前 90 日以内に放射線免疫療法の治療を受けた患者 ・投与開始前 28 日以内に侵襲の大きな手術を受けた患者又は投与開始前 7 日以内に侵襲の小さな手術若しくは診断目的の手術を受けた患者 ・過去に本剤を投与されたことがある患者 ・投与開始前 28 日以内に他のすべての未承認薬（臨床研究で用いられている被験薬、未承認の配合薬及び新剤型薬も含む）の投与を受けた患者 ・B-NHL 又は CLL 治療を目的とした全身性副腎皮質ホルモンを継続して使用している患者*3 ・治験実施計画書で規定された評価又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍の病歴のある患者 ・B-NHL 又は CLL 以外の悪性腫瘍の病歴のある患者。ただし、無治療で 2 年以上再発していない悪性腫瘍の既往を有する患者は登録可能とする。 ・プロトコール遵守又は安全性若しくは有効性の判断に影響を及ぼす可能性のあるコントロール不良な合併症、重度の心疾患（NYHA 心機能分類でクラスⅢ以上の心疾患、不安定な伝導異常、狭心症又は過去 180 日以内に発症した心筋梗塞など）又は重度の肺疾患（閉塞性肺疾患及び症候性の気管支痙攣など）のある患者 ・HIV を含む活動性の感染症のある患者又は投与開始前 28 日以内に入院若しくは抗菌剤の静脈内投与が必要となる感染症（爪の白癬症は除く）のある患者 ・スクリーニング期の臨床検査において、以下の基準のいずれかに該当する患者 クレアチニンクリアランス＜50mL/min（Cockcroft-Gault formula）又は＜ 50mL/min/1.73m^2［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）formula］*4、AST 及び ALT≧施設基準値上限の 2.5 倍、血小板数＜50000/mm^3、好中球数＜1000/mm^3、ヘモグロビン値＜8.0g/dL 未満、総ビリルビン値≧施設基準値上限の 1.5 倍 ・HIV-1 抗体検査、HIV-2 抗体検査、HTLV-1 抗体検査、Bs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 ・妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者（授乳中の患者は、授乳を中断した場合においても、登録不可とする） ・認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験参加に不適当と判断した患者
試験方法	28 日間を 1 サイクルとして、コホート 1 を 160mg/日、コホート 2 を 320mg/日、コホート 3 を 480mg/日及びコホート 4 を 600mg/日とし、コホート 1 からコホート 3 は 1 日 1 回（原則朝食前の空腹時）、コホート 4 は 300mg を 1 日 2 回（原則朝食前及び夕食前の空腹時）、経口投与した注)。
評価項目	ORR（中央判定）、CR率、CR、CRu及び骨髄不完全回復のCR（CRi）の割合］、部分奏効率［VGPR、リンパ球増加症のmodified PRを含むPRの割合］、PFS、OS、DOR、EFS、安全性、薬物動態、薬力学

結果	＜治験薬の投与状況＞ データカットオフ時点で、SAF の被験者 17 例におけるサイクル数の中央値（最小値-最大値）は 7（1-38）サイクルであった。投与期間の中央値（最小値-最大値）は 161.0 日（5-1037 日）で、投与期間 337～672 日が 17 例中 2 例、投与期間 673 日以上が 17 例中 6 例であった。 ＜安全性＞ 副作用は 17 例中 15 例（88.2%）に認められた。発現率が 10%以上であった主な副作用は、発疹が 6 例（35.3%）、嘔吐 4 例（23.5%）倦怠感、好中球数減少及び関節痛が各 3 例（17.6%）、貧血、好中球減少症、便秘、下痢、悪心、血小板数減少、白血球数減少、低リン酸血症及び味覚異常が各 2 例（11.8%）であった。本試験では、死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は、マロリー・ワイス症候群、B 型肝炎再活性化、急性骨髄性白血病及び肺臓炎が各 1 例（5.9%）認められた。投与中止に至った副作用は、急性骨髄性白血病が 1 例（5.9%）認められた。 発現時期別の副作用では、17 例中 15 例（88.2%）が投与 1～168 日目に副作用を発現した。投与 1～168 日目の期間内では、投与 1～28 日目の発現が 13 例（76.5%）、投与 29～56 日目及び投与 57～84 日目の発現が各 7 例（50.0%）であった。

＊1　初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経後の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、365 日以上連続して無月経であることとする。経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす。

＊2　避妊については、男性患者又は相手男性の精管切除若しくはコンドーム、女性患者又は相手女性の卵管結紮、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具若しくは経口避妊薬のうち、いずれか 2 つによる二重避妊に同意する必要がある。

＊3　B-NHL 又は CLL に関連する症状のコントロールのための使用又は他の疾患に対するプレドニゾロン換算で 20mg/日までの使用を除く。

＊4　これらの計算式で算出されたクレアチニンクリアランスが基準値未満であった場合でも、24 時間蓄尿法にて基準を超える場合は該当しない。

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。

注）本剤の【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。

試験名	海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）[14]
目的	再発又は難治性 NHL 患者及び CLL 患者を対象に、本剤を漸増的に経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	非無作為化、多施設共同、非盲検、用量漸増試験
対象	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者[注)]　90 例
主な登録基準	下記のすべての基準に該当する患者を選択した ・本試験への参加に同意し、同意文書及び説明文書に記載されている制約及び要件を遵守することを示す文書同意が得られた患者。遺伝子研究への参加を希望する患者は、遺伝子検査用の検体採取及び解析に必要な同意文書を提出した。 ・再発又は難治性の悪性疾患［B-NHL 及び／又は CLL－NCIWG 基準（2008 年）によって確認された CLL］の確定診断及び既往症の記録があり、治癒的な又は優先すべき治療法がなく、BTK 阻害剤による治療が適切であると判断される患者。適格な NHL 患者には、再発又は難治性の DLBCL、MCL、インドレントリンパ腫［FL、SLL 及び WM を含むが、これらに限定されない］を有する患者を含めることとした。 再発／難治性の定義 再　発：CR、CRu、CRi 又は PR の達成期間が直近の治療後 6 ヵ月以上であった患者 難治性：直近の治療により CR、CRu、CRi 若しくは PR が達成されなかった患者、又は CR、CRu、CRi 若しくは PR の達成期間が直近の治療後 6 ヵ月以下であった患者 ・NHL 又は CLL に対する前治療が 2 回以上失敗している患者 ・コンピュータ断層撮影（CT）検査において、CT 画像上長径が 1.5cm を超え直交する 2 方向で測定可能な病変が 1 つ以上認められる患者（ただし、リンパ節が認められない CLL 患者及び WM 患者に関しては、治験依頼者との話し合い及び同意後に適格とすることも可能とした）。すべての測定可能及び評価可能な疾患に関しては、必ず投与開始前に評価及び文書化が必要なことに注意。腫瘍の反応は、すべての疾患部位の状態に基づいて評価した。 ・治験責任医師により、治療の臨床的適応と判断された患者 ・18 歳以上の患者 ・ECOG Performance Status が 2 以下の患者 ・12 週間を超える生存が期待される患者 ・CLL 患者では、上記の基準すべてに該当し、かつ以下の基準のいずれかに該当する患者を選択した。 1）Rai 分類においてⅢ期若しくはⅣ期、又は Binet 分類において C 期の患者 2）Rai 分類においてⅠ期若しくはⅡ期、又は Binet 分類において B 期のいずれかに該当し、NCI CLL WG 基準（2008 年）の定義により、活動性疾患に対する治療を必要とする患者
主な除外基準	・初回投与前 3 ヵ月以内に、治験薬としてのチロシンキナーゼ阻害剤又は治験薬としてのモノクロナール抗体の投与を受けた患者 ・膵炎の既往歴を有する患者 ・コントロール不良の自己免疫性溶血性貧血を有する CLL 患者、又はリヒター症候群を有する若しくはその既往を有する CLL 患者 ・初回投与前 28 日以内に、標準的な抗リンパ腫／白血病治療又は放射線療法を受けた患者 ・治験登録前 3 ヵ月以内に放射免疫療法を受けた患者 ・チロシンキナーゼ阻害剤に対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往を有する患者 ・中枢神経系リンパ腫を有する患者

主な除外基準	・中枢神経系リンパ腫を有する患者 ・パーキンソン病、小脳疾患、又はその他運動に関連する障害の既往歴を有する患者 ・治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響する可能性のあるその他の悪性腫瘍の既往を有する患者 ・治験登録前 2 年以上治療を行わずに寛解が得られた悪性腫瘍の場合を除く、治癒目的ではない治療を行った悪性腫瘍の既往を有する患者 ・重要な心血管疾患（NYHA 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度の心疾患、6 ヵ月以内に発現した心筋梗塞、不安定不整脈、不安定狭心症など）又は肺疾患（閉塞性肺疾患及び症候性気管支痙攣の既往など）を含む、治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響する可能性のある、顕著なコントロール不良の併発疾患のエビデンスを有する患者 ・初回投与前 28 日以内に発現した、既知の活動性の細菌、ウイルス［ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など］、真菌、マイコバクテリア若しくはその他（爪床の真菌感染は除く）の感染、又は入院若しくは抗生物質の静脈内投与による治療（静脈内投与する抗生物質に関しては、抗生物質治療の最終投与の完了を基準とする）を必要とする感染の主要なエピソードを有する患者 ・カプセル剤を服薬できない患者、吸収不良、吸収不良症候群又は著しく胃腸機能に影響する合併症のある患者、胃又は小腸を切除した患者、潰瘍性大腸炎又は症候性の炎症性腸疾患のある患者、及び一部又は完全に腸閉塞を生じている患者 ・最近（初回投与前 28 日以内）、診断目的以外で侵襲の大きな手術を受けた患者、又は初回投与前 7 日以内に侵襲の小さな手術を受けた患者 ・スクリーニング期に、以下の異常検査値のいずれかが認められた患者 クレアチニンクリアランス＜50mL/min（Cockcroft-Gault formula）又は＜50mL/min（mL/min/1.73m^2）［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）formula］、AST 又は ALT≧基準値上限の 2.5 倍、血小板数≦50×10^9/L、好中球数≦1.0×10^9/L、ヘモグロビン値≦10g/dL、総ビリルビン値≧基準値上限の 1.5 倍 ・スクリーニング期における陽性検査結果： HIV、B 型肝炎［B 型肝炎ウイルス（HBV）（B デオキシリボ核酸）、HB 表面抗原、総 HB コア抗体］、C 型肝炎［C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体血清検査］ ・妊娠中又は授乳中の女性 ・(1)不妊手術又は(2)適切な避妊法の使用（治験実施計画書に記載）を行っておらず受精能力のある男性又は妊娠の可能性のある女性については、治験期間及び最終投与後 12 ヵ月以上、有効な避妊を行うことを必要とした ・初回投与前 30 日以内に治験による治療を受けた患者 ・副腎皮質ステロイド使用中の患者。ただし、基礎疾患に関連する症状をコントロールする目的での副腎皮質ステロイドの使用、及び／又は最大用量がプレドニゾン 20mg/日相当量である、その他の適応での副腎皮質ステロイドの使用を除く
試験方法	28 日間を 1 サイクルとして、CLL 患者では本剤 20mg、40mg、80mg、160mg、320mg、400mg、500mg、600mg を 1 日 1 回又は 300mg を 1 日 2 回のいずれかの投与方法で、NHL 患者では 20mg、40mg、80mg、160mg、320mg、480mg、600mg を 1 日 1 回又は 240mg を 1 日 2 回のいずれかの投与方法で 6 サイクル経口投与した[注)]。投与時間は、絶食時（投与後 1～2 時間で食事可能とした）を推奨した。病勢進行又は治験薬の投与中止に至る許容できない有害事象が認められるまで投与を受けることができることとした。

評価項目	有効性：ORR、CRR、DOR、TTR、PFS、OS、EFS 薬物動態／薬力学、安全性
結果	＜治験薬の投与状況＞ CLL 患者における投与期間の中央値（最小値-最大値）は 122.5（4-166）週、治療サイクル数の中央値（最小値-最大値）は 29.5（1-40）サイクル、最長曝露期間は最大で 40 サイクルであった。NHL 患者における投与期間の中央値（最小値-最大値）は 15.0（0-148）週、治療サイクル数の中央値（最小値-最大値）は 3.0（0-36）サイクル、最長曝露期間は最大で 36 サイクルであった。 ＜安全性＞ CLL 患者では、副作用は最初の 6 サイクルでは 28 例中 23 例（82.1%）、投与サイクル全体では 28 例中 27 例（96.4%）に認められた。発現率が 10%以上の主な副作用は、血腫が 5 例（17.9%）、斑、皮膚乾燥及び好中球減少症が各 4 例（14.3%）、そう痒症、下痢及び挫傷が各 3 例（10.7%）であった。死亡に至った副作用は腹部膿瘍が 1 例であった。重篤な副作用は、9 例（32.1%）に認められた。投与中止に至った副作用は、免疫性血小板減少性紫斑病、リンパ球浸潤、特発性血腫、紫斑及び腹部膿瘍が各 1 件であった。 NHL 患者では、副作用は最初の 6 サイクルでは 62 例中 35 例（56.5%）、投与サイクル全体では 62 例中 36 例（58.1%）に認められた。発現率が 10%以上の主な副作用は、貧血が 8 例（12.9%）、下痢が 7 例（11.3%）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は、4 例（6.5%）に認められた。投与中止に至った副作用は、不明確な障害及び過敏症が各 1 件であった。

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。
注）本剤の【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。

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」は使用成績調査を終了した。

(7) その他
該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）の阻害剤：イブルチニブ、ザヌブルチニブ
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

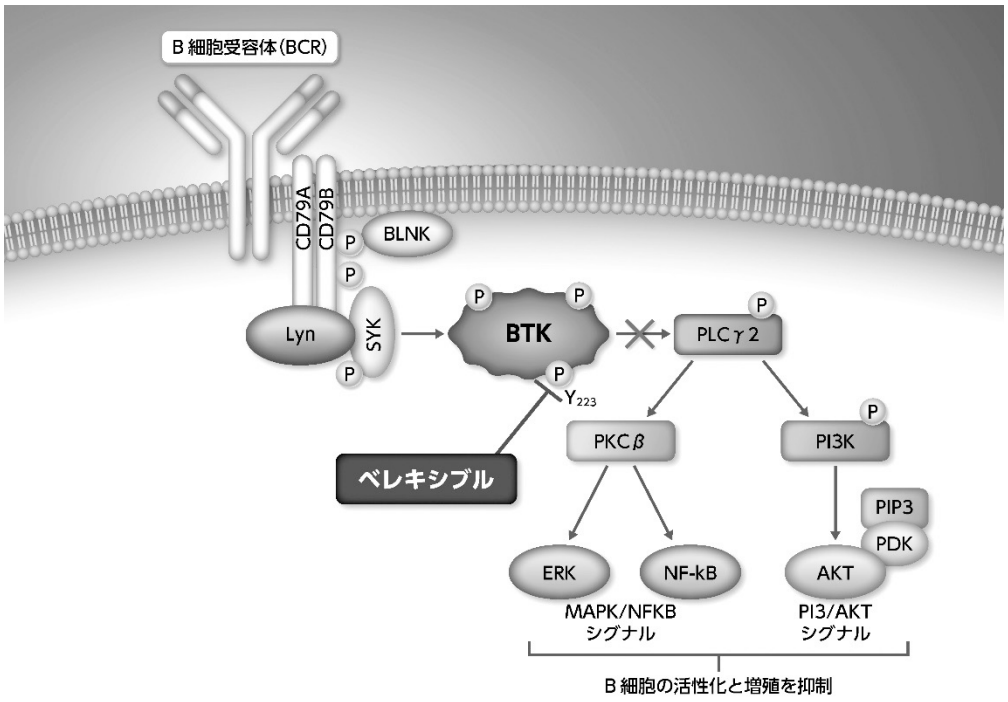
2．薬理作用

（1）作用部位・作用機序

チラブルチニブは、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した[4)]。

チラブルチニブは、BTK の SRC 相同ドメイン 3 内の Y223 における自己リン酸化を阻害した[4)]。その結果、腫瘍細胞において恒常的に活性化されている B 細胞受容体（BCR）シグナル伝達を阻害し、腫瘍の増殖を抑制した[4)]。

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害作用[17)]



＜参考：BTK とは＞

BTK は、細胞質のタンパク質チロシンキナーゼの TEC ファミリーに属し[1) 2)]、主として造血細胞のうち、特に B 細胞で発現し、T 細胞や形質細胞では発現していない[3)]。BTK は BCR を介して活性化し、BCR を介したシグナル伝達は、B 細胞の活性化と増殖を制御し、生存、分化及びクローン増殖を促進する[18-21)]。また、BTK は BCR を介したシグナル伝達だけでなく、TLR や CXC ケモカイン受容体 4 型及び 5 型のシグナル伝達にも関与し、B 細胞の活性化や遊走に寄与することが知られている[19) 22) 23)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) BTK 阻害作用（*in vitro*）[4)]

①BTK 阻害活性及びキナーゼ選択性(*in vitro*)

BCR シグナル伝達に関与する BTK の上流に位置するキナーゼである FYN、LYNa、TCR シグナル伝達に関与する LCK に対するチラブルチニブの選択性を評価したところ、チラブルチニブの BTK、FYN、LCK 及び LYNa に対する IC_{50} 値は、それぞれ 2.10、2220、788 及び 3490nmol/L であった。また、チラブルチニブの BTK に対する IC_{50} 値を 1 とした場合、FYN、LCK 及び LYNa に対するチラブルチニブの選択性はそれぞれ 1060、375 及び 1660 倍であった。

BTK 及び類縁キナーゼに対するチラブルチニブの阻害強度及び選択性（*in vitro*）

キナーゼ	IC_{50}(nmol/L)	IC_{50} に基づく選択性 （BTK を基準にした場合）
BTK	2.10	1
FYN	2220	1060
LCK	788	375
LYNa	3490	1660

n=2、平均値

試験方法：各キナーゼにそれぞれ Km 値付近の濃度の ATP と 10 濃度のチラブルチニブを作用させた後、基質ペプチドを加えて反応させた。各濃度の阻害率（%）は各濃度 2 例の平均値とし、IC_{50} 値は各濃度の阻害率（%）を基に 4-parameter logistic モデルを用いた非線形回帰分析より算出した。

②その他のキナーゼに対する選択性（*in vitro*）

BTK と同様に活性部位にシステイン残基を有するチロシンキナーゼ（BLK、BMX、EGFR、ERBB2、ERBB4、ITK、JAK3、TXK 及び TEC）に対するチラブルチニブの選択性を評価したところ、チラブルチニブの BTK に対する IC_{50} 値を 1 とした場合、BLK、EGFR、ERBB2、ERBB4、ITK 及び JAK3 に対するチラブルチニブの選択性は 30 倍以上であった。一方、BMX、TXK 及び TEC に対する選択性はそれぞれ 0.9、13.8 及び 8.7 倍であった。

活性部位にシステイン残基を有するチロシンキナーゼに対するチラブルチニブの阻害強度及び選択性（*in vitro*）

キナーゼ	n	IC_{50}（nmol/L）	IC_{50} に基づく選択性 （BTK を基準にした場合）
BTK	3	3.4±0.8	1
BLK	2	127	38
BMX	3	3.2±0.9	0.9
EGFR	3	2150±127	632
ERBB2	3	8730±3493	2568
ERBB4	3	318±65	94
ITK*	3	>20000	>5882
JAK3	3	5515±2425	1622
TXK	3	46.9±8.7	13.8
TEC	3	29.6±4.7	8.7

平均値±標準誤差

＊最高濃度に設定した 20000nmol/L においても阻害が認められなかった。

試験方法：各キナーゼにそれぞれ Km 値付近の濃度の ATP と 10 濃度のチラブルチニブを作用させた後、基質ペプチドを加えて反応させた。IC_{50} 値は各濃度の阻害率（%）を基に sigmoidal dose-response モデルにより算出した。

③細胞内 BTK 自己リン酸化に対するチラブルチニブの抑制作用（*in vitro*）

チラブルチニブの細胞内 BTK に対するキナーゼ阻害活性をヒト PBMC 中の B 細胞及び ABC-DLBCL 細胞株 TMD8 における BTK 自己リン酸化を指標に検討した。

その結果、ヒト PBMC 中の B 細胞及び TMD8 においてチラブルチニブは BTK 自己リン酸化を抑制し、20 時間処置した際の IC_{50_MAX} はそれぞれ 1.90 及び 3.60nmol/L であった。

試験方法：	PBMC 及び TMD8 に媒体（0.1 vol%DMSO）又はチラブルチニブ 0.1～3000nmol/L を処置した後、H_2O_2 により刺激した。刺激後、PBMC については抗 CD3 抗体、抗 CD20 抗体及び抗 BTK-pY223 抗体で免疫染色し、フローサイトメーターを用いて CD20 陽性 CD3 陰性細胞（B 細胞）領域に分離し、BTK-pY223 の平均蛍光強度（MFI）を測定した。TMD8 については、抗 BTK-pY223 抗体のみで免疫染色し、フローサイトメーターを用いて BTK-pY223 の MFI を測定した。最大抑制率（%）、IC_{50_MAX} 及び Hill slope は、各濃度における抑制率（%）を基に非線形回帰分析により算出した。

④ヒト末梢血 B 細胞及び T 細胞の活性化に対するチラブルチニブの作用（*in vitro*）

ヒト PBMC 中の B 細胞及び T 細胞の活性化に対するチラブルチニブの作用を検討した。B 細胞及び T 細胞の活性化は、PBMC をそれぞれ抗 IgM 抗体及び抗 CD3/CD28 抗体で刺激した際のリンパ球活性化誘導分子マーカーである CD69 の発現を指標として評価し、チラブルチニブの抑制率（%）及び IC_{50} 値（nmol/L）を算出した。

その結果、チラブルチニブは、B 細胞の活性化を抑制し、その IC_{50} 値は 13.8nmol/L であった。一方、チラブルチニブは最高濃度である 10 μmol/L においても T 細胞の活性化を抑制しなかった。

試験方法：	ヒト PBMC に媒体（0.1 vol%DMSO）又はチラブルチニブ 0.3～10000nmol/L を処置した後、B 細胞に対する作用評価では抗 IgM 抗体、T 細胞に対する作用評価では抗 CD3/CD28 抗体をそれぞれ刺激した。刺激後、CD3、CD20 及び CD69 抗体で免疫染色し、フローサイトメーターを用いて CD20 陽性 CD3 陰性細胞（B 細胞）及び CD3 陽性 CD20 陰性細胞（T 細胞）領域に分離し、CD69 の MFI を測定した。IC_{50} 値は各濃度における抑制率（%）を基に 4-parameter logistic モデルを用いた非線形回帰分析により算出した。

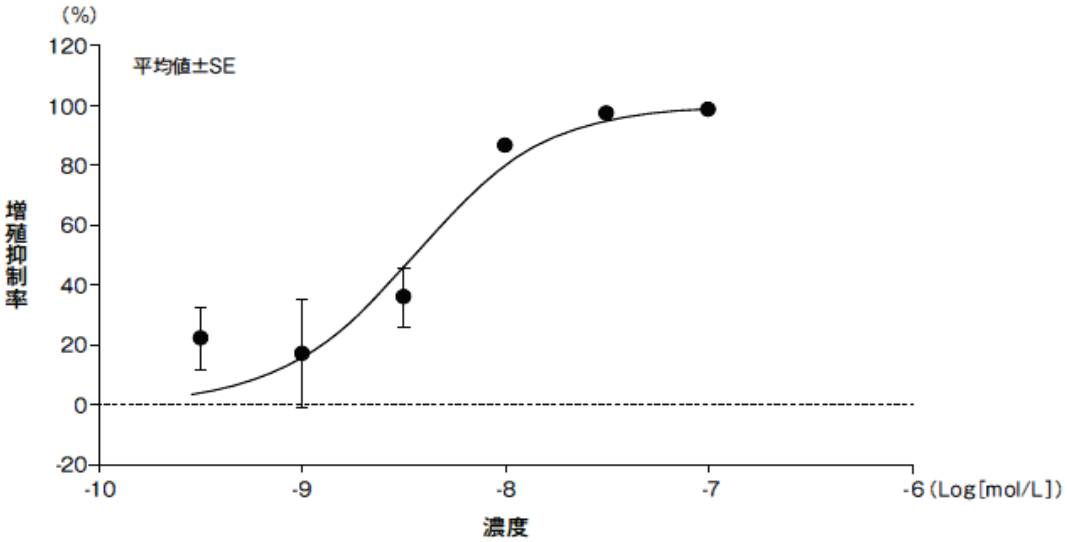
2）*In vitro*における抗腫瘍作用[4)]

チラブルチニブは、ヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来細胞株（TMD8 等）の増殖を抑制し、また細胞死を誘導した。

①ABC-DLBCL 細胞株 TMD8 の増殖に対するチラブルチニブの抑制作用（*in vitro*）

チラブルチニブは TMD8 の増殖を抑制し、IC_{50} 値は 3.59nmol/L であった。また、30nmol/L 以上の濃度では TMD8 の増殖を抑制した。

TMD8 の増殖に対するチラブルチニブの抑制作用



n=3、平均値±SE

試験方法：	TMD8 に媒体（0.1 vol%DMSO）又はチラブルチニブ 0.3～100nmol/L を処置し、静置培養した。Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay を用いて細胞内在性 ATP 量に比例した発光シグナル（RLU）を測定した。IC_{50} 値は各濃度における増殖抑制率（%）を基に 2-parameter logistic モデルを用いた非線形回帰分析により算出した。

②ABC-DLBCL 細胞株 TMD8 に対するチラブルチニブの細胞死誘導作用（*in vitro*）

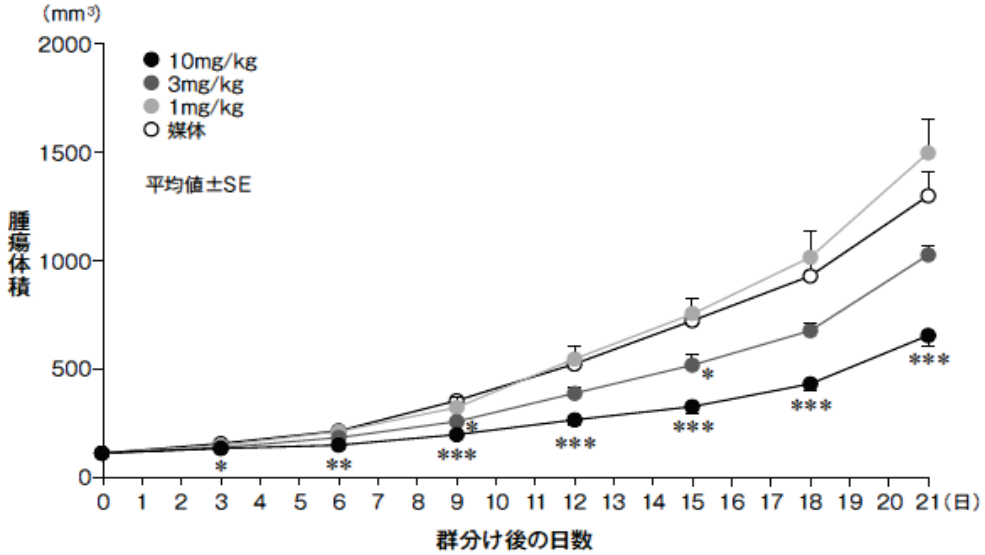
チラブルチニブの処置後 48 時間より細胞死誘導が確認された。

試験方法：	TMD8 に媒体（0.1 vol%DMSO）又はチラブルチニブ 1～10000nmol/L を 1、6、24、48 及び 72 時間処置した。チラブルチニブ洗浄除去における細胞死誘導作用の検討では、6 時間処置した後、洗浄操作を行い、1、24、48 及び 72 時間静置した。各時間経過後、7-AAD で染色し、フローサイトメーターを用いて 7-AAD 陽性細胞率（%）を測定した。全細胞中における生存細胞数の割合（%）は、以下の式より算出した。 全細胞中における生存細胞数の割合（%）＝100－7-AAD 陽性細胞率（%）

3）マウス TMD8 異種皮下移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用（マウス *in vivo*）[24)]

マウス TMD8 異種皮下移植モデルを用いて腫瘍増殖抑制効果を検討したところ、チラブルチニブ 3mg/kg 群では day9 及び day15 において、10mg/kg 群では day3 より媒体群に比して有意に腫瘍体積を抑制した。また、day21 の腫瘍体積を抑制し、day21 における増殖抑制率は、1mg/kg 群が-15.6%、3mg/kg 群が 21.3%、10mg/kg 群が 49.4%であった。

マウス TMD8 異種皮下移植モデルの腫瘍体積推移



n=10、平均値±SE
＊p<0.05、＊＊p<0.01、＊＊＊p<0.001、vs 媒体群、Dunnett 検定
day 21 における各チラブルチニブ群の腫瘍体積を直線回帰分析した結果、傾きの p 値は p<0.001 であった。

試験方法：雌性 Scid マウスの頸背部皮下に TMD8 細胞懸濁液を移植し、移植 8 日後に腫瘍体積を指標に群分けした。投与開始日を day 0 とし、媒体（0.5 w/v%MC）又はチラブルチニブ 1、3 及び 10mg/kg を day 0 に 1 回、day 1～day 20 は 1 日 2 回反復経口投与した。観察終了日は day 21 とし、群分け後は腫瘍径を 3 日毎に測定して腫瘍体積を算出した。
また、day 21 の腫瘍体積増殖抑制率（%）は以下の式より算出した。
腫瘍体積増殖抑制率（%）
＝（1－各チラブルチニブ群の腫瘍体積 day 21／媒体群の腫瘍体積 day 21）×100

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

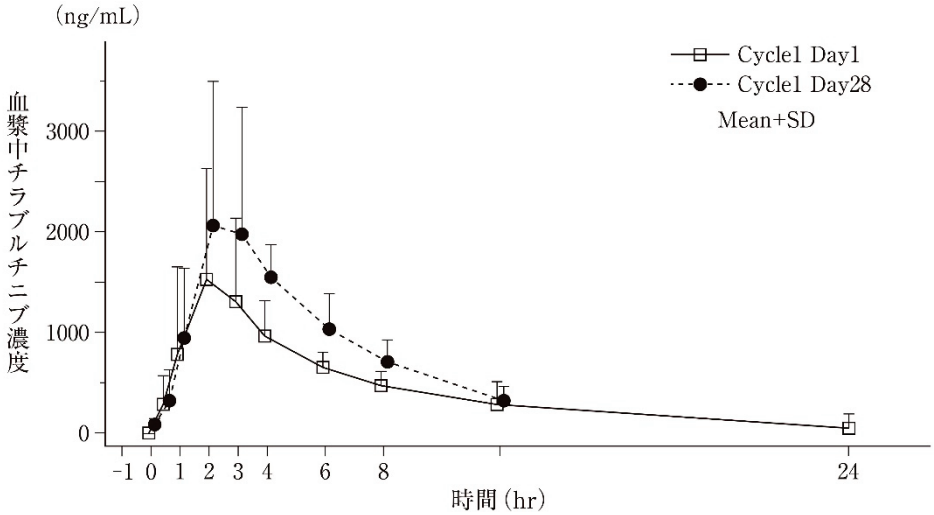
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回及び反復投与[15)]

日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）において、本剤 480mg を 1 日 1 回空腹時反復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。

空腹時反復投与時の血漿中チラブルチニブ濃度推移
（日本人の再発又は難治性 PCNSL 患者）



血漿中チラブルチニブの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC_{24hr} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (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 AUC_{24hr} のうち $AUC_{12\text{-}24hr}$ は予測値を用いた。

注）本剤の【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。

(3) 中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響（国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験））[25)]

日本人健康成人 12 例を対象に、本剤 320mg を食後（標準食）及び空腹時単回経口投与したときの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（食後/空腹時）は 1.74 及び 1.29 であった。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）

食事に伴う血漿中チラブルチニブ薬物動態パラメータの変動
（薬物動態解析対象集団）

	投与方法	幾何平均値	幾何平均値の比 （食後／空腹時） （90%CI*）
Cmax (ng/mL)	空腹時(n=12)	930	1.74 (1.40, 2.17)
	食　後(n=12)	1620	
AUClast (ng･h/mL)	空腹時(n=12)	4400	1.36 (1.19, 1.56)
	食　後(n=12)	5990	
AUCinf (ng･h/mL)	空腹時(n=12)	4700	1.29 (1.14, 1.45)
	食　後(n=12)	6040	

＊混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。

2）併用薬の影響

＜イトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）：国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）[25)]＞

日本人健康成人 12 例（日本人健康成人 12 例のうち、第 2 期の投与前に中止した被験者 1 例を除く、11 例（n=11）で評価した）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[注)]、及び本剤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。（「Ⅷ.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

イトラコナゾール併用による血漿中チラブルチニブ薬物動態パラメータの変動
（薬物動態解析対象集団）

	投与方法*	幾何平均値	幾何平均値の比 （併用時／非併用時） （90%CI**）
Cmax (ng/mL)	非併用時(n=11)	62.4	1.24 (1.14, 1.35)
	併 用 時(n=11)	77.5	
AUClast (ng･h/mL)	非併用時(n=11)	377	1.44 (1.35, 1.53)
	併 用 時(n=11)	543	
AUCinf (ng･h/mL)	非併用時(n=11)	422	1.49 (1.39, 1.59)
	併 用 時(n=11)	627	
T1/2 (h)	非併用時(n=11)	7.00	1.11 (1.05, 1.17)
	併 用 時(n=11)	7.76	

＊　投与方法：非併用（イトラコナゾール非併用）、併用（イトラコナゾール併用）
＊＊混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。

＜ミダゾラム（CYP3A 基質）：国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）[25]＞

日本人健康成人 12 例に本剤 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。（「Ⅷ. 7（2）併用注意とその理由」の項参照）

チラブルチニブの併用による血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの変動（薬物動態解析対象集団）

	投与方法*	幾何平均値	幾何平均値の比 (併用時／非併用時) (90%CI**)
Cmax (ng/mL)	非併用時(n=12)	8.68	0.74 (0.65, 0.84)
	併 用 時(n=12)	6.41	
AUClast (ng･h/mL)	非併用時(n=12)	29.2	0.79 (0.69, 0.90)
	併 用 時(n=12)	23.0	
AUCinf (ng･h/mL)	非併用時(n=12)	29.6	0.79 (0.69, 0.90)
	併 用 時(n=12)	23.3	
T1/2 (h)	非併用時(n=12)	3.71	0.97 (0.85, 1.12)
	併 用 時(n=12)	3.62	

＊ 投与方法：非併用（チラブルチニブ非併用）、併用（チラブルチニブ併用）
＊＊混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。

＜リファンピシン単回投与時（OATP1B1/1B3 阻害剤）：海外 GS-US-401-1765 試験[26]＞（外国人データ）

外国人健康成人 15 例に、OATP1B1/1B3 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[注]、及び本剤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。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

OATP1B1/1B3 阻害剤が血漿中チラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）（外国人データ）

	リファンピシン 併用投与時 (n=15)	チラブルチニブ 単独投与時 (n=15)	最小二乗幾何平均値の比 （単回併用/非併用）(%) (90%CI*)
Cmax (ng/mL)	412.3±206.69	323.4±189.27	129.78 (111.44, 151.13)
AUClast (ng･h/mL)	1932.3±628.70	1710.6±459.03	111.23 (101.47, 121.92)
AUCinf (ng･h/mL)	1950.0±627.72	1729.3±464.06	111.15 (101.46, 121.77)
T1/2 (h)	5.43(5.22, 6.28)	6.76(6.19, 7.73)	—

平均値±SD、中央値（第一四分位数、第三四分位数）
＊混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。

＜リファンピシン反復投与時（CYP3A 誘導剤）：海外第 I 相試験（GS-US-401-1765 試験）[26)]＞

（外国人データ）

外国人健康成人 15 例に 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[注)]、及び本剤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。

CYP3A 誘導剤が血漿中チラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）（外国人データ）

	リファンピシン反復投与後チラブルチニブ単独投与時(n=14*)	チラブルチニブ単独投与時(n=15)	最小二乗幾何平均値の比（反復併用/非併用）(%)(90%CI**)
Cmax (ng/mL)	102.7±57.78	323.4±189.27	30.36 (25.97,35.50)
AUClast (ng･h/mL)	512.8±193.82	1710.6±459.03	28.45 (25.89,31.25)
AUCinf (ng･h/mL)	531.4±198.22	1729.3±464.06	29.20 (26.59,32.06)
T1/2 (h)	6.38(5.23,7.38)	6.76(6.19,7.73)	—

＊　1例で試験を中断した。
＊＊混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。
平均値±SD、中央値（第一四分位数、第三四分位数）

＜オメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）：海外第 I 相試験（GS-US-401-1767 試験）[27)]＞

（外国人データ）

外国人健康成人 12 例に、オメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mg と本剤 100mg 低薬物含有錠を空腹時に併用投与[注)]、及び本剤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。

チラブルチニブ 100mg 低薬物含有錠をオメプラゾールとの併用又は併用なしで投与したときの血漿中チラブルチニブの薬物動態パラメータ

	チラブルチニブ 100mg 低薬物含有錠*+オメプラゾール 20mg (空腹時)(n=12)	チラブルチニブ 100mg 低薬物含有錠*単独投与(空腹時)(n=12)	最小二乗幾何平均値の比（併用/非併用）(%)(90%CI**)
AUCinf (ng･h /mL)	1526.9(31.3)	1456.6(31.4)	104.59 (98.73,110.80)
AUClast (ng･h /mL)	1509.6(31.5)	1440.2(31.7)	104.64 (98.82,110.79)
Cmax (ng/mL)	245.1(43.7)	279.1(54.0)	91.54 (75.36,111.20)

＊　低薬物含有錠：タブレット製剤、チラブルチニブを素錠部に 10%w/w 含有
＊＊混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。
平均値（%CV）、中央値（第一四分位数、第三四分位数）

＜生理学的薬物動態（PBPK）モデルによるシミュレーション[28)]＞

チラブルチニブの PBPK モデル*を用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤の併用がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を予測した。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、及び本剤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。

＊PBPK モデルの構築と検証方法：PBPK モデルの構築には、チラブルチニブの物性及び *in vitro* データに加え、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）成績を用いた。また、PBPK モデルの検証には、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（GS-US-401-1767 試験、GS-US-401-1765 試験）成績を用いた。

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。
注）本剤の【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。

2. 薬物速度論的パラメータ[29)]

（1）解析方法（外国人データを含む）

PCNSL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）に加え、再発及び難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）より得られたデータ（解析対象：130 例）に基づき、チラブルチニブの PPK 解析を実施した。解析対象における本剤の用量の範囲は、20～600mg であった。

下記に(2)～(6)各パラメータの推定値（相対標準誤差（RSE）：標準誤差／パラメータ推定値×100）を示した。

（2）吸収速度定数（外国人データを含む）

$1.00h^{-1}$（RSE：11.8%）

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス（外国人データを含む）

見かけのクリアランス（CL/F）：63.3L/h（RSE：3.0%）

（5）分布容積（外国人データを含む）

中心コンパートメントの分布容積（V2/F）：259L（RSE：4.4%）
末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）：114L（RSE：13.7%）

（6）その他

該当資料なし

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。
注）本剤の【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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法（外国人データを含む）

①国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）[29)]

PCNSL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）に加え、再発及び難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）より得られたデータ（解析対象：130 例）に基づき、チラブルチニブの PPK 解析を実施した。解析対象における本剤の用量の範囲は、20～600mg であった。

体重、年齢、推定糸球体濾過量（eGFR）、投与量、性別、日本人又は非日本人の別、肝機能障害（NCIODWG 基準による分類）、ECOG PS、がん腫（B-NHL、CLL 及び PCNSL）等の有無を共変量候補とし、これらが薬物動態パラメータに及ぼす影響を変数増減法により評価した。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）[30)]

①のデータに WM 及び LPL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）より得られたデータ（解析対象：26 例）を加え、上記の PPK 解析の最終モデルを基本モデルとし、PPK 解析を実施した（合計解析対象：156 例）。解析対象における本剤の用量範囲は、20～600mg であった。

国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）を加えた PPK 解析において、見かけのクリアランス（CL/F）に対する共変量候補としてがん腫（B-NHL、CLL、PCNSL 及び WM/LPL）を新たに検討した。

（2）パラメータ変動要因

①国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）

CL/F 及び V2/F に有意な影響を及ぼす共変量として体重、吸収速度定数（ka）に有意な影響を及ぼす共変量として投与量がそれぞれ選択された。共変量が組み込まれた薬物動態パラメータ（ka、CL/F 及び V2/F）に対する共変量の影響を評価した。評価の際、体重 69.0kg（解析対象集団の中央値）、CL/F 及び V2/F の推定値を代表値とした。

体重が CL/F に及ぼす影響

体重(kg)	CL/F (L/h)	共変量効果 (%参照値)	IIV for CL/F (%)
44.1[a)]	43.4	-31.4	29.6
69.0[b)]	63.3	0.0	
91.9[c)]	80.6	27.3	

共変量効果(%)：（CL/F of subject / CL/F of reference subject)*100-100
Reference subject：体重=69.0kg
a）解析対象集団の 5%点
b）解析対象集団の中央値
c）解析対象集団の 95%点
IIV for CL/F：最終モデルにおける CL/F の個体間変動の推定値

体重が V2/F に及ぼす影響

体重(kg)	V2/F (L)	共変量効果 (%参照値)	IIV for V2/F (%)
44.1[a)]	169	-34.8	40.1
69.0[b)]	259	0.0	
91.9[c)]	341	31.5	

共変量効果(%): (V2/F of subject / V2/F of reference subject)*100-100
Reference subject:体重=69.0 kg
a）解析対象集団の 5%点
b）解析対象集団の中央値
c）解析対象集団の 95%点
IIV for V2/F：最終モデルにおける V2/F の個体間変動の推定値

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）

国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）を加えた PPK 解析において、がん腫が共変量として選択されなかったことから、①と同様に、CL/F 及び V2/F に有意な影響を及ぼす共変量として体重、ka に有意な影響を及ぼす共変量として投与量がそれぞれ選択された。共変量が組み込まれた薬物動態パラメータ（ka、CL/F 及び V2/F）に対する共変量の影響を評価した。評価の際、体重 69.0kg（解析対象集団の中央値）、CL/F 及び V2/F の推定値を代表値とした。

体重が CL/F に及ぼす影響

体重(kg)	CL/F (L/h)	CHANGE (%)	IIV for CL/F (%)
44.1[a)]	46.4	-28.1	30.3
69.0[b)]	64.6	0.0	
91.8[c)]	79.8	23.5	

CHANGE：母集団における代表値を有する仮想被験者からの変動の程度
a）解析対象集団の 5%点
b）代表値
c）解析対象集団の 95%点
IIV for CL/F：最終モデルにおける CL/F の個体間変動の推定値

体重が V2/F に及ぼす影響

体重(kg)	V2/F (L)	CHANGE (%)	IIV for V2/F (%)
44.1[a)]	178	-32.9	41.1
69.0[b)]	266	0.0	
91.8[c)]	343	29.0	

CHANGE：母集団における代表値を有する仮想被験者からの変動の程度
a）解析対象集団の 5%点
b）代表値
c）解析対象集団の 95%点
IIV for V2/F：最終モデルにおける V2/F の個体間変動の推定値

注）本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「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」である。
注）本剤の【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。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ[31)]

該当資料なし

(参考)

ラット（絶食下、雄）及びイヌ（絶食下、雄）にチラブルチニブをそれぞれ 5mg/kg、2mg/kg で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは 15.5 及び 89.2%であった。

(2) 吸収部位

該当資料なし

(3) 吸収率[31)]

該当資料なし

(参考)

胆管カニューレ処置したラット（絶食下、雄）に ^{14}C-チラブルチニブを 5mg/kg で単回経口投与したとき、胆汁、尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 87.2%、3.64%及び 7.20%が排泄されたため、チラブルチニブの吸収率は 90%以上と推定された。

(4) 腸管循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性[15)]

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）において、28 日間を 1 サイクルとして本剤 320mg 及び 480mg を 1 日 1 回(食事制限なし)で反復経口投与したとき、脳脊髄液(CSF)中のチラブルチニブ濃度は、サイクル 1 の 1 日目の投与 24 時間後ではそれぞれ 1.77ng/mL 及び 16.3ng/mL、28 日目の投与前では、それぞれ 2.19ng/mL 及び 14.0ng/mL であった。本剤投与前のトラフ時点において、血漿中のチラブルチニブ濃度が増加すると CSF 中のチラブルチニブ濃度も増加することが確認された。

注）本剤の【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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

1) ラットにおける乳汁排泄[31)]

分娩 12 日後の非絶食下の授乳中ラットに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したとき、乳汁及び血漿中放射能濃度は投与後 1 時間で最高値に達した後、経時的に減少した。投与後 1、6 及び 24 時間における乳汁／血漿中放射能濃度比は 1.11～2.31 であり、乳汁中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度と同様に推移したことから投与放射能の乳汁中への排泄が確認された。

(4) 髄液への移行性[15)]

髄液へ移行することが確認されている。(「Ⅶ.5.（1）血液－脳関門通過性」の項参照)

(5) その他の組織への移行性[31)]

1) マウスにおける組織移行性

非絶食下の雄マウスに ^{14}C-チラブルチニブを 10mg/kg で単回経口投与したときの放射能の組織分布を QWBA で評価したところ、放射能は全身に広く分布し、ほとんどの組織で投与後 0.5 時間に Cmax を示した。組織中の Cmax は、胆嚢、小腸、肝臓、膀

胱、腎皮質、腎臓、胃及び大腸の順で高かった。中枢神経系（大脳、小脳及び脊髄）及び精巣での放射能濃度は血液と比較して低かった。投与後 96 時間ですべての組織中放射能濃度は定量下限未満となった。

2）ラットにおける組織移行性

絶食下の雄ラットに ^{14}C-チラブルチニブを 5mg/kg で単回経口投与したときの放射能の組織分布を摘出法で評価したところ、大腸を除くすべての組織で投与後 0.5 時間に Cmax を示した。投与後 0.5 時間の組織中放射能濃度は胃、肝臓、小腸、腎臓、副腎、大動脈及び顎下腺の順に高く、血漿中放射能濃度の 2.1～26.3 倍高かった。次に組織中放射能濃度が高かった組織は順に白色脂肪、膵臓、腸間膜リンパ節、甲状腺、脳下垂体、大腸、肺、心臓、脾臓、前立腺、膀胱、皮膚、骨格筋、骨髄、血液、胸腺及び精嚢であり、血漿中放射能濃度の 0.56～1.86 倍となった。中枢神経系（大脳、小脳及び脊髄）、精巣上体、精巣、眼球及び大腿骨の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.14～0.49 倍となった。投与後 168 時間ですべての組織中放射能濃度は Cmax の 10%未満に低下した。

（6）血漿蛋白結合率[31)]

ヒト血清蛋白に対する ^{14}C-チラブルチニブ（0.5、5 及び 50μg/mL）の結合率は、90.8～92.3%であった。また、ヒト血液／血漿中濃度比は 0.71～0.83 であった（*in vitro*）。

6. 代謝

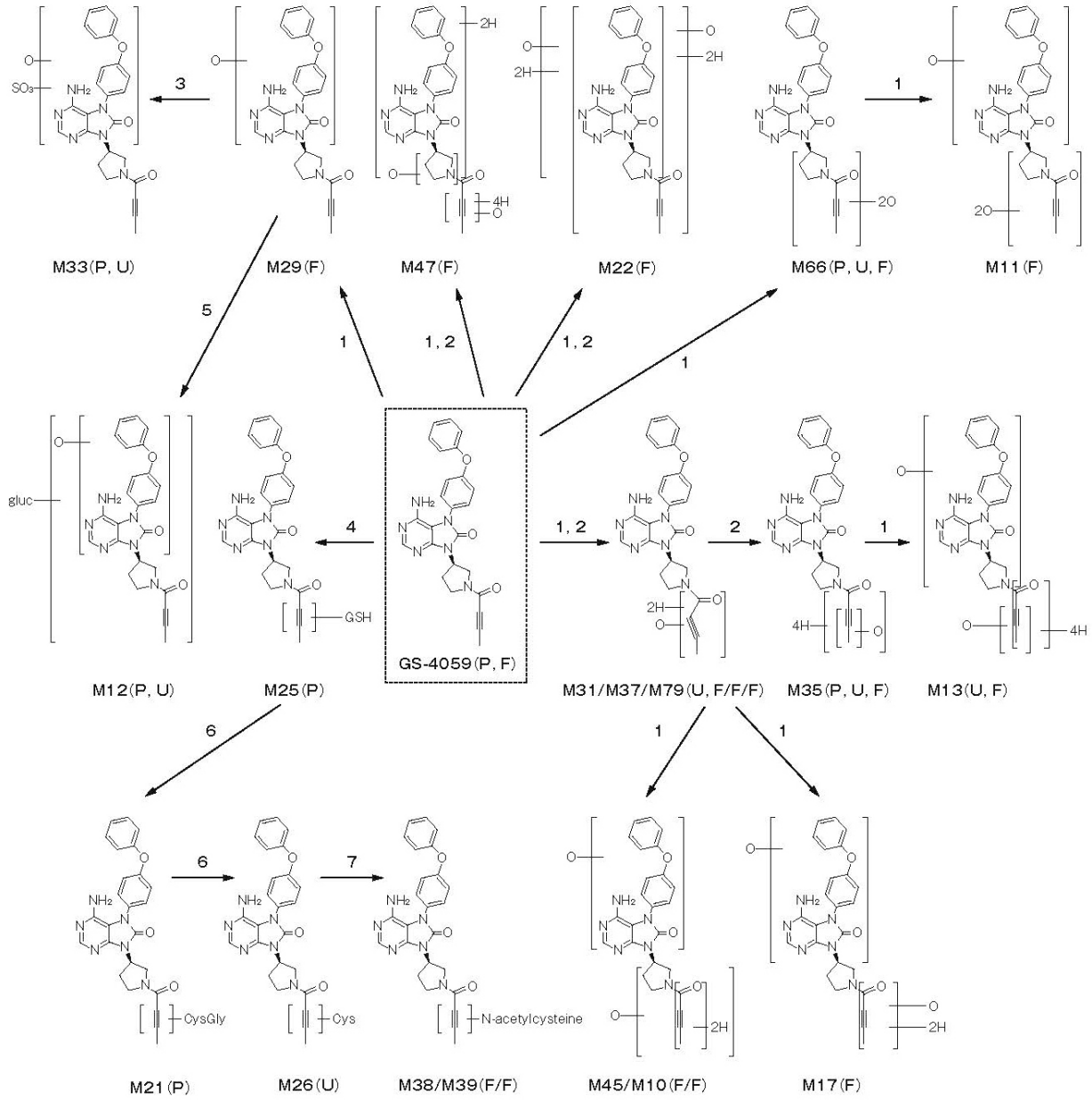
（1）代謝部位及び代謝経路（外国人データ）[28,31-32)]

代謝部位：主に肝臓

外国人健康成人 8 例を対象としたマスバランス試験[海外第 I 相試験(GS-US-401-1768 試験)］において、^{14}C-チラブルチニブを含むチラブルチニブ 75mg を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物を評価した結果、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（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%）、チラブルチニブは主に酸化、還元及びグルタチオン抱合を受けて広範に代謝されることが確認された。想定されるヒトの生体内代謝経路を図に示す。

なお、PBPK モデル解析の結果、チラブルチニブの肝代謝における CYP3A4 の寄与は約 40%と推定された。

想定されるヒトのチラブルチニブ生体内代謝経路[海外第Ⅰ相試験（GS-US-401-1768 試験）]



1-酸化
2-還元
3-硫酸化
4-グルタチオン抱合
5-グルクロン酸抱合
6-加水分解
7-アセチル化

P-血漿中の代謝物
U-尿中の代謝物
F-糞中の代謝物

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率[31)]

＜代謝に関与する CYP 分子種の推定（*in vitro*）＞

CYP 発現ミクロソーム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）を用いて、^{14}C-チラブルチニブを 2 時間インキュベーションし、代謝に関与する CYP 分子種を評価した。^{14}C-チラブルチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 発現ミクロソームにより代謝され、^{14}C-チラブルチニブの残存率はそれぞれ 35.8%及び 19.5%であった。その他の CYP 分子種での残存率は 97.3%以上であった。また、ヒト肝ミクロソーム中で ^{14}C-チラブルチニブの代謝に及ぼすケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）の影響を検討したところ、^{14}C-チラブルチニブの代謝を 76.0%阻害した。一方その他の CYP 分子種の特異的阻害剤による ^{14}C-チラブルチニブの代謝に対する阻害率は-5.7%～9.5%であった。このことから、チラブルチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた。

＜CYP 誘導作用（*in vitro*）＞[28)]

ヒト肝細胞を用いてチラブルチニブ（1、10 及び 30 μmol/L）の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を評価したとき、チラブルチニブは CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A の活性、又は CYP3A4 のメッセンジャーRNA 量を増加させなかった。ヒト血漿中主代謝物（M12 及び M33）は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対して誘導作用を示さなかった。

＜CYP 阻害作用及び UGT1A1 阻害作用（*in vitro*）＞[28)]

チラブルチニブの CYP 分子種及び UGT1A1 に対する可逆的阻害作用を評価したとき、チラブルチニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5（基質：ミダゾラム）を阻害しなかったが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5（基質：テストステロン）及び UGT1A1 の代謝活性を阻害した。なお、チラブルチニブは CYP3A4/5 及び CYP2B6 に対して Mechanism-Based Inhibition（MBI）作用を示したが、その他の CYP 分子種には MBI 作用を示さなかった。CYP3A4/5 によるミダゾラム 1′-水酸化活性に対するチラブルチニブの見かけの阻害定数は 18.9 μmol/L、最大不活性化速度定数は 0.0797min^{-1} であった。

チラブルチニブの CYP 分子種及び UGT1A1 に対する阻害作用（*in vitro*）

分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）	Ki（μmol/L）
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン	＞100	ND
CYP2B6	ブプロピオン	＞100	ND
CYP2C8	パクリタキセル	24.6	7.02
CYP2C9	ジクロフェナク	13.4	8.31
CYP2C19	*S*-(＋)-メフェニトイン	29.1	14.4
CYP2D6	(±) ブフラロール	89.5	ND
CYP3A4/5	ミダゾラム	＞100	ND
CYP3A4/5	テストステロン	37.6	ND
UGT1A1	エストラジオール	12.4	ND

ND：未実施
Mechanism Based Inhibition（MBI）作用：反応性の高い代謝物に変換された薬物が CYP 分子と共有結合し不可逆的に阻害する作用

M12 はいずれの CYP 分子種も阻害しなかった。M33 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（基質：テストステロン）を阻害しなかったが、CYP2C8 に対する IC_{50} はプレインキュベーション無しで 200 μmol/L を超え、30 分のプレインキュベーション時には 188 μmol/L であった。M33 の CYP3A4/5（基質：ミダゾラム）に対する IC_{50} はプレインキュベーション無しで 124 μmol/L、30 分のプレインキュベーション時には 115 μmol/L であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄（外国人データ）[32)]

外国人健康成人 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ず、未変化体の糞中排泄率は 1.49%であった。

8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）[28)]

ヒト P-gp 発現細胞及びコントロール細胞を用いてチラブルチニブの P-gp に対する基質認識性を評価したとき、^{14}C-チラブルチニブ（2μmol/L）の corrected Papp ratio は 2.5 であり、P-gp の典型的阻害剤であるベラパミル（30μmol/L）及びシクロスポリン（10μmol/L）存在下では corrected Papp ratio はそれぞれ 1.1 及び 0.9 に低下したため、チラブルチニブは P-gp の基質と考えられた。ヒト OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討より、それぞれの発現細胞へのチラブルチニブの取り込み速度は、コントロール細胞と比較してそれぞれ 2.4 倍及び 1.5 倍であった。その取り込みは OATP1B1 及び OATP1B3 の典型的阻害剤であるリファンピシン（40μmol/L）により阻害された。そのため、チラブルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された。BCRP 発現細胞を用いた検討より、発現細胞におけるチラブルチニブ（1μmol/L）の efflux ratio は 2.1 であり、BCRP の典型的阻害剤である Ko143（1 及び 10μmol/L）存在下での efflux ratio はそれぞれ 1.7 及び 1.6 であったため、チラブルチニブは BCRP の基質ではないと考えられた。

各トランスポーター発現細胞及び典型基質を用いた検討より、チラブルチニブは複数のトランスポーターを阻害した。

チラブルチニブのトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	基質	IC_{50}（μmol/L）
P-gp	ジゴキシン	26.8
BCRP	プラゾシン	＞150
MRP1	カルゼイン AM	44
OCT1	メトホルミン	2.06
OCT2	メトホルミン	5.59
MATE1	メトホルミン	0.829
MATE2-K	メトホルミン	37.6
OAT1	*p*−アミノ馬尿酸	約 50
OAT3	エストロン 3−硫酸	5.95
OATP1B1	エストラジオール 17β−D−グルクロニド	13.4
OATP1B3	エストラジオール 17β−D−グルクロニド	47.4

ヒト血漿中主代謝物（M12 及び M33）のトランスポーターに対する阻害作用を評価したとき、M12 は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。M33 は OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE2-K を阻害しなかったが、以下のトランスポーターを濃度依存的に阻害した：OATP1B1（IC_{50}：2.77μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}：15.7μmol/L）、MATE1（IC_{50}：9.82μmol/L）。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

（1）肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）

肝機能障害患者を対象とした臨床試験によるチラブルチニブのPK評価は実施していない。母集団薬物動態解析※において、肝機能障害を有する患者が19例（NCI-ODWG基準による重症度分類で軽度及び重度に分類される肝機能障害を有する患者がそれぞれ16例及び3例）含まれていたが、最終モデルにおいて肝機能障害は有意な共変量にならなかった（外国人データを含む）[29]。しかし、チラブルチニブを経口投与したとき、投与放射能の52%は糞中に、42%は尿中に排泄され、1.49%が糞中で未変化体として検出されたが、尿中で未変化体は検出されなかったことが確認されており[32]、チラブルチニブは肝臓で代謝されて消失すると考えられることから、肝機能障害を有するがん患者の服薬には注意が必要であると考えられた。

※母集団薬物動態解析集団について：PCNSL患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02試験）に加え、再発及び難治性のB-NHL及びCLL患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001試験）より得られたデータ（解析対象：130例）に基づき、チラブルチニブの母集団薬物動態解析を実施した。解析対象における本剤の用量の範囲は、20～600mgであった。（「Ⅷ.6.（3）肝機能障害患者」の項参照）

（2）腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）

チラブルチニブ未変化体の尿中への排泄は確認されず[32]、母集団薬物動態解析において腎機能パラメータが有意な共変量として選択されなかった[29]。

また、母集団薬物動態解析において、チラブルチニブ480mg空腹時の有害事象の発現頻度を、「腎機能障害患者PK試験に関するFDAガイダンス」[33]による腎機能障害の程度ごとに集計した結果、全有害事象及びGrade3以上の有害事象の発現頻度は、腎機能正常患者で100.0%（14/14例）及び57.1%（8/14例）、軽度腎機能障害患者で80.0%（8/10例）及び40.0%（4/10例）、中等度腎機能障害患者で85.7%（6/7例）及び71.4%（5/7例）であった。なお、重度腎機能障害患者は含まれていなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）
本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、緊急時に対応可能な医療施設に使用を限定し、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師が使用すべきと考え設定した。なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し、同意を得る必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）
本剤に対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）
国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）の試験成績に加え、非臨床薬理試験において本剤の血小板凝集抑制作用が認められていること及び他の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて出血の発現リスクが報告されていることから、本剤投与による出血の発現リスクがあるため設定した。本剤投与による出血の発現リスクがあることから、注意喚起のため設定した。なお、出血の報告については、「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

8. 重要な基本的注意
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］

（解説）
国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）、臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）の試験成績から、本剤投与による感染症の発現リスクがあるため設定した。なお、感染症の報告については、「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

8. 重要な基本的注意
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］

（解説）
国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）の試験成績から、本剤投与による骨髄抑制の発現リスクがあるため設定した。なお、骨髄抑制の報告については、「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

8. 重要な基本的注意
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］

（解説）
国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の試験成績から、本剤投与による間質性肺疾患の発現リスクがあるため設定した。なお、間質性肺疾患の報告については、「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

8. 重要な基本的注意
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］

（解説）
国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）の試験成績から、本剤投与による肝機能障害の発現リスクがあるため設定した。なお、肝機能障害の報告については、「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）
本剤投与による骨髄抑制等に伴い、感染症が悪化する可能性があるため設定した。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

（解説）
本剤投与による骨髄抑制に伴い、血球減少を悪化させ重篤化させる可能性があるため設定した。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
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］

（解説）
本剤投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現リスクがあるため設定した。

（2）腎機能障害患者
設定されていない

（3）肝機能障害患者

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。

（解説）
本剤のマスバランス試験（GS-US-401-1768 試験）成績に基づくと、本剤は主に肝臓で代謝され消失すると考えられるため設定した。

（4）生殖能を有する者

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］

（解説）
非臨床試験において胚・胎児毒性（胎児死亡率の高値及び催奇形性）が確認されているため設定した。「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の 5 倍が約 2 日間となることを鑑み、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定した。（「Ⅸ.2.（5）生殖発生毒性試験」及び「Ⅶ.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

（5）妊婦

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］

（解説）
非臨床試験において胚・胎児毒性（胎児死亡率の高値及び催奇形性）が確認されているため設定した。また、ラットを用いた経口投与による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にて、臨床曝露量の 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、分娩期に臨床曝露量の 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ため、当該試験の結果を追記した。（「Ⅸ.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

（6）授乳婦

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］

（解説）

非臨床試験において乳汁への移行が確認されているため設定した。また、ラットを用いた経口投与による出生児の生存に関する試験にて、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の抑制が認められたため、当該試験の結果を追記した。（「VII.5.分布」、「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

（7）小児等

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。

（解説）

本剤の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していないことから設定した。

（8）高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

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。

（解説）

本剤の主代謝酵素が CYP3A4 であると考えられた。また、国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）においてイトラコナゾールの併用により血漿中チラブルチニブの曝露量が増加すること、さらに海外第Ⅰ相試験（GS-US-401-1765 試験）において反復投与したリファンピシンとの併用により血漿中チラブルチニブの曝露量が低下することが確認されたため設定した。また、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験）の試験成績に加え、非臨床薬理試験において本剤の血小板凝集抑制作用が認められていること及び他の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて出血の発現リスク

が報告されていることから、本剤投与による出血の発現リスクがあるため、抗凝固剤及び抗血小板剤を設定した。(「Ⅶ.1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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%）、アスペルギルス感染症（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］

(解説)

国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）の国内 2 試験及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）で得られた安全性情報から、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、間質性肺疾患及び肝機能障害が、本剤の重要な特定されたリスクと判断された。また、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）の試験成績に加え、非臨床薬理試験において本剤の血小板凝集抑制作用が認められていること及び他の BTK 阻害剤であるイブルチニブにおいて出血の発現リスクが報告されていることから、「出血」が本剤の重要な特定されたリスクと判断された。これら重要な特定されたリスクを基に、重大な副作用を設定した。国内市販後において関連性が否定できない「中毒性表皮壊死融解症」及び「皮膚粘膜眼症候群」が集積されたことより、これらの事象を重大な副作用に追記した。

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び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対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）で本剤が 480mg 1 日 1 回（空腹時）の用法及び用量で投与された計 44 名の副作用（臨床検査値の異常を含む）を合算して算出した発現頻度を示した。なお、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の 480mg 1 日 1 回（空腹時）の用法及び用量及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）では認められなかったが、国内Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の 480mg 1 日 1 回（空腹時）以外の用法及び用量、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）、海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）及び国内市販後で認められた副作用は頻度不明とした。

(2) その他の副作用

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
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

（解説）

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）及び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対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）で本剤が 480mg 1 日 1 回（空腹時）の用法及び用量で投与された計 44 名の副作用（臨床検査値の異常を含む）を合算して算出した発現頻度を示した。なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の 480mg 1 日 1 回（空腹時）の用法及び用量及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験）では認められなかったが、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）の 480mg 1 日 1 回（空腹時）以外の用法及び用量、国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験）、国内臨床薬理試験（ONO-4059-04 試験）及び海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）で認められた副作用は頻度不明とした。

副作用及び臨床検査値異常の発現頻度一覧（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験））

	320mg 群（n=20）		480mg 群（n＝7）		480mg 空腹時投与群（n＝17）		全体（n=44）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血液およびリンパ系障害（SOC）								
リンパ球減少症	1 (5.0)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)	4 (9.1)	2 (4.5)
好中球減少症	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2 (11.8)	1 (5.9)	4 (9.1)	2 (4.5)
貧血	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0	2 (4.5)	0
白血球減少症	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (4.5)	1 (2.3)
血小板減少症	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
眼障害（SOC）								
結膜出血	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
胃腸障害（SOC）								
悪心	1 (5.0)	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (6.8)	1 (2.3)
口内炎	2 (10.0)	0	1 (14.3)	0	0	0	3 (6.8)	0
嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	2 (11.8)	0	3 (6.8)	0
便秘	0	0	0	0	2 (11.8)	0	2 (4.5)	0
舌苔	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0
腹部膨満	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
下痢	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0
感染症および寄生虫症（SOC）								
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	2 (4.5)	0
気管支アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.3)	1 (2.3)
肺炎	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.3)	1 (2.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
臨床検査（SOC）								
好中球数減少	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	0	2 (11.8)	1 (5.9)	6 (13.6)	2 (4.5)
白血球数減少	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (28.6)	0	2 (11.8)	1 (5.9)	6 (13.6)	2 (4.5)
血中ビリルビン増加	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	4 (9.1)	1 (2.3)
血小板数減少	1 (5.0)	0	2 (28.6)	0	1 (5.9)	0	4 (9.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (6.8)	2 (4.5)
リンパ球数減少	1 (5.0)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	3 (6.8)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (4.5)	2 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0
心電図 2 相性Ｔ波	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)	0

	320mg 群 （n=20）		480mg 群 （n＝7）		480mg 空腹時投与群 （n＝17）		全体 （n=44）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
代謝および栄養障害（SOC）								
高カリウム血症	0	0	0	0	2 (11.8)	0	2 (4.5)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (4.5)	2 (4.5)
脂質異常症	1 (5.0)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (4.5)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.3)	1 (2.3)
食欲減退	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.3)	0
筋骨格系および結合組織障害（SOC）								
筋骨格痛	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
神経系障害（SOC）								
浮動性めまい	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0
頭痛	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0
精神障害（SOC）								
譫妄	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)	0
腎および尿路障害（SOC）								
血尿	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）								
しゃっくり	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
間質性肺疾患	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害（SOC）								
発疹	6 (30.0)	0	1 (14.3)	0	6 (35.3)	1 (5.9)	13 (29.5)	1 (2.3)
多形紅斑	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	5 (11.4)	3 (6.8)
薬疹	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	0	4 (9.1)	2 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (6.8)	1 (2.3)
そう痒症	1 (5.0)	0	1 (14.3)	0	0	0	2 (4.5)	0
紅斑	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
紫斑	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.3)	0

n(%)

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver21.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

副作用及び臨床検査値異常の発現頻度一覧（国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05 試験））

	コホートA （未治療） （n=18）		コホートB （再発又は難治性） （n＝9）		全体 （n=27）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血液およびリンパ系障害（SOC）						
好中球減少症	1 (5.6)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.4)	1 (3.7)
血小板減少症	2 (11.1)	0	0	0	2 (7.4)	0
白血球減少症	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
胃腸障害（SOC）						
悪心	2 (11.1)	0	1 (11.1)	0	3 (11.1)	0
口内炎	2 (11.1)	0	1 (11.1)	0	3 (11.1)	0
便秘	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
下痢	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
口腔内出血	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）						
胸痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
発熱	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.7)	0
肝胆道系障害（SOC）						
高ビリルビン血症	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
感染症および寄生虫症（SOC）						
帯状疱疹	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.7)	0
肺炎	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
上気道感染	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
尿路感染	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.7)	0
非定型マイコバクテリア感染	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
口腔ヘルペス	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
臨床検査（SOC）						
好中球数減少	1 (5.6)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (14.8)	1 (3.7)
白血球数減少	1 (5.6)	0	2 (22.2)	0	3 (11.1)	0
リンパ球数減少	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.4)
リンパ球数増加	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
血小板数減少	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
体重減少	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
代謝および栄養障害（SOC）						
高カリウム血症	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害（SOC）						
筋痙縮	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0

	コホートA （未治療） （n=18）		コホートB （再発又は難治性） （n＝9）		全体 （n=27）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害（SOC）						
味覚異常	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
感覚鈍麻	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
精神障害（SOC）						
不眠症	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）						
鼻出血	1 (5.6)	0	1 (11.1)	0	2 (7.4)	0
皮膚および皮下組織障害（SOC）						
発疹	9 (50.0)	0	1 (11.1)	0	10 (37.0)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (16.7)	0	0	0	3 (11.1)	0
そう痒症	2 (11.1)	0	0	0	2 (7.4)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.7)	0
皮膚乾燥	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
湿疹	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.7)	0
多形紅斑	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
紅斑性皮疹	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
皮膚色素過剰	1 (5.6)	0	0	0	1 (3.7)	0
血管障害（SOC）						
高血圧	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.7)	0

n(%)

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver21.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

本剤は PTP 包装で包装されている。PTP シートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されていることから、PTP 包装される薬剤での一般的な注意事項として設定した（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号に則り設定）。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

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 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[34]。

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[39]。

（解説）

「IX. 非臨床試験に関する項目」の項参照。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

各試験において、用量及び薬物濃度はすべてフリー体の量として表記した。

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験[34)]

特記しない限り、単回投与にて実施した。

1) 中枢神経系に対する作用

動物種／系統	投与方法	投与量	方法	結果
ラット／SD (雌 8 例／群)	経口	0、100、300、1000mg/kg	反応の観察及び体温を Irwin 変法により評価	300mg/kg 以上:痛覚反応の低下又は消失 無影響量：100mg/kg
ラット／SD (雌 8 例／群)	経口	0、100、300、600 及び 1000mg/kg（1 日 1 回 4 日間反復投与）	一般状態観察	300mg/kg/日以上：歩行異常（つま先歩行） 1000mg/kg/日：自咬、眼瞼下垂、歩行失調、横臥、死亡 無影響量：100mg/kg/日
カニクイザル (雌雄各 4 又は 6 例／群)	経口	0、3、10、30 及び 100mg/kg/日（1 日 1 回 4 週間反復投与）	一般症状及び神経行動学的機能を FOB 法により評価	100mg/kg/日：歩行失調、運動失調、自発運動減少、触覚反応の低下、行動の低下、意識の低下など 無影響量：30mg/kg/日
カニクイザル (雄 5 例)	経口	0、10、30、100 及び 300mg/kg	体温をテレメトリーシステムにより測定	無影響

2) 心血管系に対する作用

動物種／系統	投与方法	投与量	方法	結果
hERG 遺伝子を導入した HEK293 細胞 (5 例／群)	*in vitro*	0、0.1、0.3、1、3、10 及び 30μmol/L	hERG チャネル電流をホールセルパッチクランプ法により測定	1μmol/L (0.45μg/mL) 以上:減少 IC_{50} 値：5.59μmol/L (2.54μg/mL)
カニクイザル (雄 5 例)	経口	0、10、30、100 及び 300mg/kg	血圧、心拍数、心電図（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTcB）をテレメトリーシステムにより測定	無影響
ラット／SD (雌 5 例／群)	十二指腸内	0、1000mg/kg	血圧、心拍数及び心電図（PQ 間隔、QRS 幅及び QTcF）を麻酔下で測定	無影響

3) 呼吸系に対する作用

動物種／系統	投与方法	投与量	方法	結果
カニクイザル (雄 5 例)	経口	0、10、30、100 及び 300mg/kg	呼吸数、血液ガスパラメータ（動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧及びヘモグロビン酸素飽和度）を測定	無影響

4）補足的安全性薬理

動物種／系統	投与方法	投与量	方法	結果
ヒト血小板 (5 例／群)	*in vitro*	0、0.001、0.01、0.1、1、3、6、10 及び 100 μmol/L	多血小板血漿(PRP)における血小板凝集を測定	＜血小板凝集惹起作用＞ なし ＜ADP 惹起血小板凝集に対する作用＞ 10 及び 100μmol/L で抑制（対照群の凝集率 74.4%に対してそれぞれ 58.8 及び 49.4%） 無影響量 6μmol/L(2.73μg/mL) ＜コラーゲン惹起血小板凝集に対する作用＞ 10 及び 100μmol/L で抑制（対照群の凝集率 79.4%に対してそれぞれ 69.0 及び 10.2%） 無影響量 6μmol/L(2.73μg/mL)
ヒト血小板 (2 又は 3 例／群)	*in vitro*	0、0.1、0.3、1、3、10μmol/L	PRP における血小板凝集を測定	＜抗 CLEC-2 抗体惹起血小板凝集に対する作用＞ 2、60 及び 240 分間処置時の IC_{50} 値：1.43、1.11 及び 0.432μmol/L（0.196～0.650μg/mL）

（3）その他の試験

副次的薬理試験（*in vitro*）[35)]

1）受容体、イオンチャネル、トランスポーター等への影響

G 蛋白質共役受容体、イオンチャネル、核ホルモン受容体、受容体型チロシンキナーゼ及び輸送体を含む 67 種類の分子標的のリガンド結合に対する阻害作用を評価した。本剤は 10μmol/L で NET（ノルエピネフリン輸送体）及び DAT（ドーパミン輸送体）へのリガンド結合を 50%以上阻害し、これらの IC_{50} 値はそれぞれ 10.2 及び 3.91μmol/L（4.64 及び 1.78μg/mL）であったが、その他の分子標的に対して、10μmol/L で 50%以上の阻害を示さなかった。

2）ヒト好塩基球、好中球及び単球への機能への影響

抗 IgE 抗体刺激によるヒト好塩基球の脱顆粒、免疫複合体刺激によるヒト好中球の NETs 放出及び FcγR や TLR9 リガンド刺激によるヒト単球のサイトカイン産生に対する本剤の抑制作用を検討したところ、ヒト好塩基球、ヒト好中球及びヒト単球の細胞機能を抑制した。

3）ヒト破骨前駆細胞及び骨芽細胞に対する作用

ヒト破骨前駆細胞の M-CSF/RANKL 刺激による分化及び骨芽細胞のヒト間葉系幹細胞を用いた分化に対するチラブルチニブの作用を検討したところ、本剤はヒト破骨前駆細胞の分化を抑制、その IC_{50} 値は 0.853nmol/L であった。一方、骨芽細胞の分化の指標とした細胞内 ALP 含量、細胞内ハイドロキシアパタイト量及び培地中 P1P 濃度の産生に対して、いずれも 1μmol/L まで抑制しなかった。

2. 毒性試験

各試験において、用量及び薬物濃度は、すべてフリー体の量として表記した。
in vivo 試験は、いずれも 1 日 1 回の経口投与により実施した。

(1) 単回投与毒性試験[36]（マウス、ラット、カニクイザル）

動物種／系統	投与方法	投与量（mg/kg）	概略の致死量
マウス／CB6F1（雌雄各 3 例／群）	経口	300、1000、1500	＞1500 mg/kg
ラット／SD（雄 3 例／群）		1、10、100、1000、2000	2000 mg/kg
ラット／SD（雄 6 又は 14 例／群）*		0、100、300、1000	1000 mg/kg
カニクイザル（雄 3 例／群）		1→10→1000** 3→100**	1000 mg/kg

＊　小核試験
＊＊1 又は 2 日間隔での漸増投与

(2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット、カニクイザル）[37]

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	主な所見
マウス／CB6F1 （雌雄各 3 例／群）	経口	1 週間	300、1000、1500	無毒性量：評価されていない 最高用量とした 1500mg/kg/日まで毒性変化は認められなかった。
マウス／CB6F1 （雌雄各 10 例／群）		4 週間	0、150、500、1500	無毒性量：雌雄ともに 500mg/kg/日 1500mg/kg/日の雄で副腎皮質肥大、雌で腎臓の髄質内帯の炎症性細胞浸潤及び肝細胞の限局性壊死などが認められた。
ラット／SD （雌雄各 22 例／群）		4 週間	（雄）0、3、10、100、1000 （雌）0、3、10、100、1000 →300*	無毒性量：雌雄ともに 100mg/kg/日 1000mg/kg/日の雄及び 1000/300mg/kg/日の雌で一般状態の悪化及び肝障害などが認められた。
ラット／SD （雌雄各 10 又は 16 例／群）		13 週間	0、3、30、100、300	無毒性量：雌雄ともに 100mg/kg/日 300mg/kg/日の雌雄で副腎球状帯空胞増加及び 300mg/kg/日の雄で肝障害などが認められた。
ラット／SD （雌雄各 15 又は 20 例／群）		26 週間	0、10、60、300	無毒性量：雌雄ともに 60mg/kg/日 300mg/kg/日の雌雄で肝障害を示唆する変化などが認められた。
カニクイザル （雄 3 例）		1 週間	300	無毒性量：300mg/kg/日未満 一般状態の悪化などが認められた。
カニクイザル （雌雄各 4 又は 6 例／群）		4 週間	0、3、10、30、100	無毒性量：雌雄ともに 30mg/kg/日 100mg/kg/日で一般状態の悪化などが認められた。
カニクイザル （雌雄各 3 又は 5 例／群）		13 週間	0、1、3、10、30	無毒性量：雌雄ともに 30mg/kg/日 最高用量とした 30mg/kg/日まで毒性変化は認められなかった。
カニクイザル （雌雄各 4 又は 6 例／群）		39 週間	0、3、10、30	無毒性量：雌雄ともに 30mg/kg/日 最高用量とした 30mg/kg/日まで毒性変化は認められなかった。

＊1000mg/kg/日群で複数の死亡例がみられたため、投与 4 日から 300mg/kg/日に変更した。

(3) 遺伝毒性試験[38]（*in vitro*、ラット）

細菌を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（*in vitro*）及びラットにおける小核試験（*in vivo*）の結果はいずれも陰性であった。

(4) がん原性試験[39]

1) ラットにおける 104 週間反復経口投与がん原性試験

＜SD 系ラット：30、100、300mg/kg/日＞

腫瘍性病変として、30mg/kg/日以上の雄で精巣ライディッヒ細胞腺腫、100mg/kg/日以上の雄で膵臓腺房細胞腺腫及び癌、300mg/kg/日の雄で腎腺腫の発現頻度の増加が認められた。その他、30mg/kg/日以上の雄及び 100mg/kg/日以上の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞癌、300mg/kg/日の雌で甲状腺濾胞細胞腺腫が認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導と核内受容体の活性化に起因したげっ歯類特異的な変化と考えられた[28),37),40-46)]。

2) マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験

＜Tg rasH2 マウス：30、150、500、1500mg/kg/日＞

腫瘍性病変として、150mg/kg/日以上の雄及び 500mg/kg/日以上の雌で肝細胞腺腫が認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導と核内受容体の活性化に起因したげっ歯類特異的な変化と考えられた[28),37),40-42),46)]。

(5) 生殖発生毒性試験[47]（ラット、ウサギ）

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

＜SD 系ラット：60、200、600mg/kg/日＞

母 動 物：200mg/kg/日以上の雌で摂餌量及び体重増加量の低値、600mg/kg/日の雌で投与期間後に体重の低値が認められた。雌の腟垢検査及び雄の精子検査に異常は認められなかった。

受胎能及び初期胚発生：交尾までに要した日数、交尾率及び受胎率、妊娠動物の黄体数、着床数、着床率、胚死亡率及び生存胚数に、チラブルチニブに起因した変化は認められなかった。

・無毒性量（親動物）：雄 600mg/kg/日、雌 60mg/kg/日、無毒性量（受胎能及び初期胚発生）：600mg/kg/日

2) 胚・胎児発生に関する試験

＜SD 系妊娠ラット：30、100、300 及び 600mg/kg/日＞

母 動 物：600mg/kg/日で鼻周囲の赤色物質、糞量減少、体重減少及び体重増加抑制が認められた。

胚・胎児：600mg/kg/日で胚・胎児死亡率（早期胚吸収）の高値、生存胎児数及び生存胎児率の低値が認められた。内臓観察では、600mg/kg/日で肝副小葉の発生頻度の高値が認められた。骨格観察では、骨格異常として、600mg/kg/日で肋軟骨異常、胸骨分節癒合の発生頻度の高値が認められた。また、骨格変異として、300mg/kg/日以上で短小過剰肋骨、完全過剰肋骨（第 14 肋骨）及び椎弓不完全骨化の発生頻度の高値、600mg/kg/日で第一頸椎体の骨化の発生頻度の低値、胸骨分節の未骨化及び配列異常の発生頻度の高値が認められた。外表観察では、チラブルチニブに起因した変化は認められなかった。

・無毒性量（母動物及び胚・胎児発生）：300mg/kg/日

＜NZW 系妊娠ウサギ：10、30、100mg/kg/日＞

母 動 物：30mg/kg/日の 1 例で妊娠 18 日より摂餌量及び体重が継続して低値を示し、妊娠 25 日に死亡した。100mg/kg/日では体重減少及び摂餌量の低値が認められ、状態悪化により 2 例を妊娠 18 又は 22 日に切迫剖検し、流産により 6 例を妊娠 21～24 日に途中剖検した。その他、100mg/kg/日の 1 例で妊娠 29 日に早産（生存胎児 1 例及び死亡胎児 5 例）が認められた。

胚・胎児：100mg/kg/日で胚・胎児死亡率の高値、生存胎児数及び生存胎児率の低値が認められた。外表、内臓及び骨格観察では、チラブルチニブに起因した変

化は認められなかった。
・無毒性量（母動物）：10mg/kg/日、無毒性量（胚・胎児発生）：30mg/kg/日

3）出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
＜SD 系ラット：60、200、600mg/kg/日＞
母 動 物：600mg/kg/日及び 200mg/kg/日のそれぞれ 7 例及び 1 例が切迫剖検あるいは死亡に至った。これらのうち、600mg/kg/日及び 200mg/kg/日のそれぞれ 4 例及び 1 例は周産期に死亡し、腟内への胎児下降や胎盤剥離などが認められた。200mg/kg/日以上で妊娠期間の延長、600mg/kg/日で出産率、出生率及び出生児数の低値、死産児数の高値が認められた。
出 生 児：200mg/kg/日以上で授乳期間中に体重増加抑制、生後 4 日の生存率の低値が認められた。なお、生後 4 日から 21 日の生存率には差は認められなかった。
・無毒性量（母動物及び出生児）：60mg/kg/日

（6）局所刺激性試験（*in vitro*）[46)]
培養ヒト表皮を用いて評価した結果、皮膚刺激性は認められなかった。

（7）その他の特殊毒性[46)]
1）皮膚感作性試験（マウス）
CBA/J 系マウス（雌 4 例／群）を用いて、耳介皮膚への塗布により評価した結果、皮膚感作性が認められた。

2）免疫毒性試験（ラット）
SD 系ラット（雌雄各 10 例／群）に、チラブルチニブを 10、30 及び 100mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復投与し、チラブルチニブの T 細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響を評価した。10mg/kg/日以上の雌雄で抗 KLH IgM 及び抗 KLH IgG 抗体価の低値が認められ、対照群に対する抑制率はそれぞれ約 40～80%及び約 50～80%であった。これらの変化は 4 週間の休薬による回復性が認められた。

3）毒性発現機序に関する試験
＜ラットに対するチラブルチニブ投与時の死因に関する検討試験＞
ラット 4 週間反復投与毒性試験の 1000mg/kg/日の雄及び 1000/300mg/kg/日の雌で死亡例が認められたことから、SD 系ラット（雌 8 例／群）に、チラブルチニブ 100、300、600 及び 1000mg/kg を 4 日間反復投与し、死亡に至るまでの症状推移を検討した。ラットの一般状態は、歩行異常（つま先歩行）、眼瞼下垂、自咬、歩行失調、横臥（一般状態の悪化）の順に推移した。

＜膵臓毒性に関する検討試験＞
ラット 4 週間反復投与毒性試験で認められた膵臓病変の長期反復投与時の影響を詳細に検討するため、SD 系ラット（雄 20 例／群）に、チラブルチニブ 300mg/kg を 26 週間反復投与し、経時的にグルコース、インスリン、アミラーゼ及びリパーゼ測定、糖負荷試験などを実施した。投与 12 週以降より、インスリンの低値、耐糖能異常、病理組織学的変化などの膵臓への影響、また大腿骨骨端軟骨板の配列不整・亀裂・軟骨粘液変性などが認められたが、投与期間を延長しても重篤化せず、大腿骨骨端軟骨板の所見を除き、休薬による回復性が認められた。

＜変異肝細胞巣に関する検討試験＞
ラット 13 週間反復投与毒性試験及び膵臓毒性に関する検討試験の 300mg/kg/日群で変異肝細胞巣が認められたことから、変異肝細胞巣の発がんリスクを評価した。肝臓の変異肝細胞巣は、前がん病変や細胞増殖活性の亢進を伴うものではなかった。

＜薬物肝代謝酵素誘導試験＞
Tg rasH2 マウス（雌雄各 10 例／群）にチラブルチニブ 30、150 及び 1500mg/kg

を 4 週間反復投与し、肝薬物代謝酵素誘導を評価した結果、30mg/kg/日以上の雄雌で CYP4A、150mg/kg/日以上の雌雄で CYP3A、雄で CYP1A 及び CYP2B、1500mg/kg/ 日の雄雌で UDP-GT、雌で CYP1A 及び CYP2B の誘導を示唆する各代謝酵素活性の高値又は高値傾向が認められた。

SD ラット（雌雄各 10 例／群）にチラブルチニブ 30、100 及び 300mg/kg を 4 週間反復投与し、肝薬物代謝酵素誘導を評価した結果、30mg/kg/日以上の雄で CYP4A、100mg/kg/日以上の雄で CYP3A、雌で CYP2B、CYP4A 及び UDP-GT、300mg/kg/日の雄雌で CYP1A、雌で CYP3A の誘導を示唆する各代謝酵素活性の高値又は高値傾向が認められた。

4）代謝物の毒性試験

該当資料なし

5）不純物の毒性試験

SD 系ラット（雌雄各 10 例／群）に、チラブルチニブ、不純物を含有させたチラブルチニブ原薬を 10mg/kg の用量で 4 週間反復投与し、不純物の一般毒性を評価した。チラブルチニブ、不純物を含有させたチラブルチニブ原薬の無毒性量はいずれも 10mg/kg/日であり、不純物に起因する新規の毒性発現や毒性の増強は認められなかった。

6）光毒性（*in vitro*）

マウス線維芽細胞株（Balb/c 3T3 細胞）を用いて評価した結果、光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ベレキシブル®錠 80mg　　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
有効成分：チラブルチニブ塩酸塩　劇薬

2. 有効期間

有効期間：5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

(解説)

本剤は吸湿性があることから、開封後に保存する際は湿気を避けるよう注意喚起するために設定した。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
・『中枢神経系原発悪性リンパ腫ってなんだろう』PCNSL 疾患啓発冊子
・ベレキシブル®治療日誌　＜再発又は難治性の中枢神経系原発悪性リンパ腫＞
・『原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫（WM/LPL）って何だろう』WM/LPL 疾患啓発冊子
・ベレキシブル®治療日誌　＜原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫＞
(「XⅢ．備考　その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞
同 効 薬：メトトレキサート

＜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＞
同 効 薬：ボルテゾミブ

7. 国際誕生年月日

「日本」2020 年 3 月 25 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2020 年 3 月 25 日	30200AMX00437000	2020 年 5 月 20 日	2020 年 5 月 20 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2020 年 8 月 21 日

〔効能又は効果〕：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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

＜再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫＞

10 年：2020 年 3 月 25 日～2030 年 3 月 24 日（希少疾病用医薬品）

＜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＞

残余期間：2020 年 8 月 21 日～2030 年 3 月 24 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
4291066F1029	4291066F1029	1280333010101	622803301

14. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文献

1. 引用文献

1）Qiu Y, Kung HJ. Oncogene. 19: 5651-61, 2000（PMID：11114746）
2）Kurosaki T, Hikida M. Immunol Rev. 228(1): 132-48, 2009（PMID：19290925）
3）Genevier HC, et al., Eur J Immunol. 24(12): 3100-5, 1994（PMID：7805739）
4）小野薬品工業社内資料：*In vitro* 薬理試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2）
5）特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会編，脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版 金原出版.
6）Lin CH, et al., Clin Cancer Res. 12(4): 1152-6, 2006（PMID：16489068）
7）Davis RE, et al., Nature. 463(7277): 88-92, 2010（PMID：20054396）
8）日本血液学会編，造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 金原出版.
9）Wang JQ, et al., Targets and Therapy. 3: 53-61, 2013
10）Treon SP, et al., N Engl J Med. 367（9）：826-33, 2012（PMID：22931316）
11）Rosso L, et al., Cancer Research. 69(1):120-127, 2009（PMID：19117994）
12）Pentafragka C, et al., J Pharm Pharmacol. 71: 557-580, 2019（PMID：30203429）
13）小野薬品工業社内資料：国内第 I 相試験：ONO-4059-01 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3）
14）小野薬品工業社内資料：海外第 I 相試験：ONO-4059POE001 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2）
15）小野薬品工業社内資料：国内第 I / II 相試験：ONO-4059-02 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.7）
16）小野薬品工業社内資料：国内第 II 相試験：ONO-4059-05 試験
17）Stevenson FK, et al., Blood. 118(16): 4313-20, 2011（PMID：21816833）
18）Aoki Y, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 91(22): 10606-9, 1994（PMID：7524098）
19）Hendriks RW, et al., Nat Rev Cancer. 14(4): 219-32, 2014（PMID：24658273）
20）Honigberg LA, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 107(29): 13075-80, 2010（PMID：20615965）
21）Rickert RC. Nat Rev Immunol. 13(8): 578-91, 2013（PMID：23883968）
22）Kenny EF, et al., PLoS ONE. 8(8): e74103, 2013（PMID：23967355）
23）de Rooij MF, et al., Blood.119(11): 2590-4, 2012（PMID：22279054）
24）小野薬品工業社内資料：*In vivo* 薬理試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.3）
25）小野薬品工業社内資料：国内 ONO-4059-04 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.6）
26）小野薬品工業社内資料：海外第 I 相試験：GS-US-401-1765 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4）
27）小野薬品工業社内資料：海外第 I 相試験：GS-US-401-1767 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.5）
28）小野薬品工業社内資料：薬物間相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.3、CTD 2.6.4.7、CTD 2.7.2.3.2）
29）小野薬品工業社内資料：母集団薬物動態解析（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.3）
30）小野薬品工業社内資料：母集団薬物動態解析（WM/LPL 追加時資料）
31）小野薬品工業社内資料：非臨床薬物動態試験
32）小野薬品工業社内資料：海外第 I 相（GS-US-401-1768）試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.1）
33）Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, March 2010, FDA.
34）小野薬品工業社内資料：安全性薬理試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4、CTD2.6.2.7）
35）小野薬品工業社内資料：副次的薬理試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.3）
36）小野薬品工業社内資料：単回毒性試験 （2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.6.2）
37）小野薬品工業社内資料：反復毒性試験 （2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.6.3）
38）小野薬品工業社内資料：遺伝毒性試験 （2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.6.4）
39）小野薬品工業社内資料：がん原性試験
40）Cattley RC, et al., Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd Edition. Academic Press: 1509-66, 2013
41）Hall AP, et al., Toxicol Pathol. 40(7): 971-94, 2012（PMID：22723046）
42）Felter SP, et al., Regul Toxicol Pharmacol. 92: 1-7, 2018（PMID：29113941）

43）Capen CC. Toxicol Pathol. 25(1): 39-48, 1997（PMID：9061850）.
44）Zabka TS, et al., Toxicol Pathol. 39(4): 664-77, 2011（PMID：21551028）
45）Alison RH, et al., Toxicol Pathol. 22(2): 179-86, 1994（PMID：7973365）
46）小野薬品工業社内資料：局所刺激試験及びその他の毒性試験
47）小野薬品工業社内資料：生殖発生毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況（2025 年 4 月時点）

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
韓国	VELEXBRU® Tablets	韓国小野薬品工業株式会社	2022 年 3 月	錠剤	80mg	再発又は難治性のB 細胞性中枢神経系原発リンパ腫	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。
台湾	VELEXBRU® Tablets	台灣小野藥品工業股份有限公司	2022 年 6 月	錠剤	80mg	再発又は難治性のB 細胞性中枢神経系原発リンパ腫	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。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

粉砕して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉砕した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。粉砕する際は適切な保護をし、粉末が皮膚に接触した場合には、洗い流す等注意すること。

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態等、有効性・安全性等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

RMP に追加のリスク最小化活動として作成されている資材

・ 医療従事者向け資材：適正使用ガイド

その他の患者向け資材

・『中枢神経系原発悪性リンパ腫ってなんだろう』PCNSL 疾患啓発冊子
・ベレキシブル®治療日誌　＜再発又は難治性の中枢神経系原発悪性リンパ腫＞
・『原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫（WM/LPL）って何だろう』WM/LPL 疾患啓発冊子
・ベレキシブル®治療日誌　＜原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫＞

関連資料掲載ページ

参照先 URL https://www.ononavi1717.jp/

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。

(01)14987039483215

VLX-PV001M2506