

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 チラブルチニブとして80mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスボビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
	表面	裏面	側面
外形			
長径（mm）	約 12.3		
短径（mm）	約 5.3		
厚さ（mm）	約 3.9		
質量（mg）	約 250		
色調	黄色		
識別コード	0N0 401		

4. 効能又は効果

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	480mg
1段階減量	320mg
2段階減量	160mg

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用*	処置
Grade3以上の発熱性好中球減少症 出血を伴うGrade3の血小板減少症 Grade4の好中球減少症 Grade4の血小板減少症	Grade2以下（好中球減少症は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。
間質性肺疾患	Grade2又は3 Grade1以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。 Grade4 中止する。
皮膚障害	Grade2 抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与し、回復した場合には、投与を継続する。 回復しない場合には、1段階減量して投与継続又は休薬する。 Grade3以上 抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等を投与するとともに、Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後1段階減量して投与を再開することができる。
Grade3以上の血液毒性（上記の事象を除く）及びGrade3以上の非血液毒性（間質性肺疾患及び皮膚障害を除く）	Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復後は、休薬前の用量で再開することができる。再開した後に再び発現した場合、回復するまで休薬し、回復後1段階減量して投与を再開することができる。

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8. 1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。
8. 2 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照]
8. 3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.4 参照]
8. 4 間質性肺炎患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.6 参照]
8. 5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9. 1. 2 骨髄機能低下のある患者

血球減少を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]

9. 1. 3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、11.1.2 参照]

9. 3 肝機能障害患者

本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9. 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（胸骨及び肋骨の異常）、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。[9.4 参照]

9. 6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2 参照]

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [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ため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	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ため、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 出血（頻度不明）

11. 1. 2 感染症

肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（5.9%）、アスペルギルス感染症（5.9%）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

多形紅斑（頻度不明）、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（23.5%）、白血球減少（17.6%）、リンパ球減少（11.8%）、血小板減少（5.9%）、貧血（5.9%）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（5.9%）、ALT（5.9%）、 γ -GTP（頻度不明）、ALP（頻度不明）、ビリルビン（頻度不明）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11. 2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			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

	10%以上	10%未満	頻度不明
胃腸障害	悪心、嘔吐、便秘	下痢	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、口内炎、心窩部不快感、腹部膨満、舌苔
全身障害			無力症、悪寒、顔面浮腫、浮腫(末梢性等)、疲労、倦怠感、発熱、口渴
感染症及び寄生虫症			気管支炎、結膜炎、膀胱炎、毛包炎、真菌感染、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、尿路感染、敗血症、カンジダ症、腹部膿瘍、気道感染、ヘルペス
代謝及び栄養障害	高カリウム血症、高トリグリセリド血症	リパーゼ増加、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			骨折、関節痛、関節炎、関節硬直、筋痙攣、筋力低下、筋肉痛、腱痛、筋骨格痛
精神・神経系障害			健忘、反射消失、異常感覚、味覚異常、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、感覚消失、失神、振戦、平衡障害、下肢静止不能症候群、不眠症、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			咳嗽、呼吸困難、鼻出血、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(35.3%)、斑丘疹、症状性皮膚疹	紫斑、薬疹	皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、毛髪変色、斑、点状出血、光線過敏症、乾癬、全身性皮膚疹、皮膚障害(変色、剥脱等)、顔面腫脹、紅斑、そう痒症
血管障害			血腫、起立性低血圧
その他			挫傷、CRP増加、INR増加、体重増加、前立腺炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15. 2 非臨床試験に基づく情報

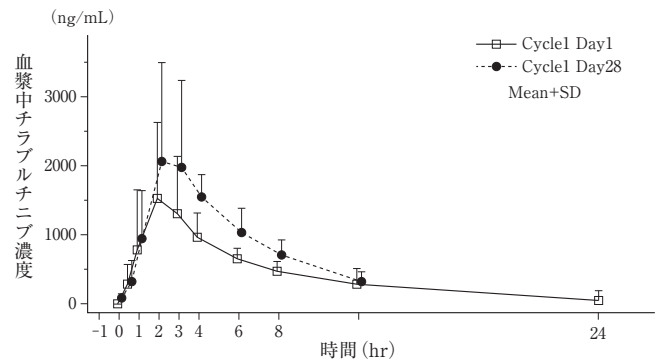
ラット及びサルにおいて、臨床曝露量の5.9倍及び1.3倍に相当する用量で中枢神経系への影響(運動機能異常等)が認められた¹⁾。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者に本剤480mgを1日1回反復空腹時経口投与したときのチラブルチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示した²⁾。



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_{12-24hr}は予測値を用いた。

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

日本人の健康成人12例に本剤320mgを食後(標準食)及び空腹時単回経口投与^{注)}したときのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(食後/空腹)は、1.74及び1.29であった³⁾。
[7.2参照]

16. 3 分布

チラブルチニブのヒト血清中蛋白結合率は92%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.71~0.83であった(*in vitro*)⁴⁾。

16. 4 代謝

チラブルチニブの主要代謝酵素はCYP3A4であった(*in vitro*)⁴⁾。健康成人8例に¹⁴C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与^{注)}したとき、投与24時間後までの血漿中には主にM33(水酸化体の硫酸抱合体)、M12(水酸化体のグルクロン酸抱合体)及び未変化体が検出された(血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ33.1、28.6及び17.3%)⁵⁾。

16. 5 排泄

健康成人8例に¹⁴C-チラブルチニブ75mgを空腹時に単回経口投与^{注)}したとき、投与360時間後までに投与放射能量の52.2%が糞中に、42.1%が尿中に排泄された。投与96時間後までの尿中に未変化体は確認されなかった(外国人データ)⁵⁾。

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 イトラコナゾール

日本人の健康成人12例にイトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mgとチラブルチニブ20mgを食後に併用投与^{注)}、及びチラブルチニブを食後に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比(併用/非併用)は、1.24及び1.49であった³⁾。
[10.2参照]

16. 7. 2 リファンピシン

健康成人15例に有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1/1B3の阻害剤として単回投与時のリファンピシン600mgとチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与^{注)}、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(単回併用/非併用)は、1.30及び1.11であった。また、CYP3A誘導剤としてリファンピシン600mgを反復投与後にチラブルチニブ100mgを空腹時に併用投与^{注)}、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブのCmax及びAUCinfの最小二乗幾何平均値の比(反復併用/非併用)は、0.30及び0.29であった(外国人データ)⁶⁾。
[10.2参照]

16. 7. 3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

チラブルチニブ480mgとCYP3A阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与、及びチラブルチニブを単独投与したときのチラブル

チニブの AUC の幾何平均値の比（併用 / 非併用）は、それぞれ 1.51、1.58 及び 1.48 と推定された。また、CYP3A 誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与、及びチラブルチニブを単独投与したときのチラブルチニブの AUC の幾何平均値の比（併用 / 非併用）は、それぞれ 0.48 及び 0.46 と推定された⁷⁾。[10.2 参照]

16. 7. 4 その他

- (1) 健康成人 12 例にオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mg とチラブルチニブ 100mg を空腹時に併用投与^{注)}、及びチラブルチニブを空腹時に単独投与したときのチラブルチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比（併用 / 非併用）は、0.92 及び 1.05 であった（外国人データ）⁸⁾。
- (2) 日本人の健康成人 12 例にチラブルチニブ 320mg を食後に反復投与後^{注)}、ミダゾラム（CYP3A4 基質）2mg と併用投与、及びミダゾラムを単独投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} 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³⁾。
- (3) チラブルチニブは P-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gp、OATP1B1 及び多剤・毒性化合物排出タンパク（MATE）1 を阻害した（*in vitro*）⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第 I / II 相試験（ONO-4059-02 試験）

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫患者（B 細胞性腫瘍以外の患者を除く）を対象として、第 II 相パート 480mg 空腹時投与群では、17 例に本剤 480mg を 1 日 1 回空腹時に投与した。

奏効率は 52.9% [95% 信頼区間：27.8～77.0%]（完全奏効 1 例、不完全奏効 5 例、部分奏効 3 例（International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準による中央判定））であった。

また、安全性評価対象となった 17 例中 13 例（76.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹 6 例（35.3%）、好中球減少 4 例（23.5%）であった²⁾。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

チラブルチニブは、B 細胞に発現する B 細胞受容体の下流シグナル伝達分子であるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）と結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている⁹⁾。

18. 2 抗腫瘍効果

18. 2. 1 *In vitro*

チラブルチニブは、ヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来 TMD8 細胞株等の増殖を抑制した⁹⁾。

18. 2. 2 *In vivo*

チラブルチニブは、TMD8 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：チラブルチニブ塩酸塩（Tirabrutinib Hydrochloride）

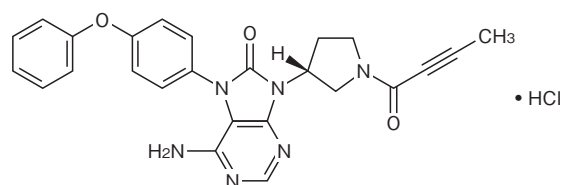
化学名：6-Amino-9-[(3*R*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(4-phenoxyphenyl)-7,9-dihydro-8*H*-purin-8-one monohydrochloride

分子式：C₂₅H₂₂N₆O₃・HCl

分子量：490.94

性状：白色～微黄色若しくは微褐色の粉末である。N-メチルピロリドンにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

28 錠 [14 錠（PTP）×2]

23. 主要文献

- 1) 小野薬品工業：安全性薬理試験（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.2.4、CTD 2.6.2.7）
- 2) 小野薬品工業：国内第 I / II 相（ONO-4059-02）試験成績（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.7）
- 3) 小野薬品工業：国内第 I 相（ONO-4059-04）試験成績（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.6）
- 4) 小野薬品工業：非臨床薬物動態試験（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.4、CTD 2.6.4.5）
- 5) 小野薬品工業：海外第 I 相（GS-US-401-1768）試験成績（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.1）
- 6) 小野薬品工業：海外第 I 相（GS-US-401-1765）試験成績（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4）
- 7) 小野薬品工業：薬物間相互作用試験（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.3、CTD 2.6.4.7、CTD 2.7.2.3）
- 8) 小野薬品工業：海外第 I 相（GS-US-401-1767）試験成績（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.5）
- 9) 小野薬品工業：*In vitro* 薬理試験（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2）
- 10) 小野薬品工業：*In vivo* 薬理試験（社内資料；2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

ono 小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号