使用の制限あり

2026年6月改訂（第6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

アカラブルチニブ

カルケンス®カプセル100mg

CALQUENCE® capsules 100 mg

剤形	硬カプセル剤
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	カルケンスカプセル 100mg：1カプセル中 アカラブルチニブ 100mg
一般名	和名：アカラブルチニブ（JAN） 洋名：Acalabrutinib（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：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年4月21日 販売開始年月日：2021年4月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel：0120-189-115 医療関係者向けホームページ（MediChannel）https://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2026年6月改訂（第5版）の電子化された添付文書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－
（2020年4月改訂）

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・臨床適用するとともに，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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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．

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 .. 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 3
Ⅱ. 名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
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 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
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 8
12. その他 8
Ⅴ. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
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 11
5. 臨床成績 12
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 27
2. 薬理作用 27
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 32
1. 血中濃度の推移 32
2. 薬物速度論的パラメータ 34
3. 母集団（ポピュレーション）解析（外国人データ）[28] 35
4. 吸 収（外国人データ） 35
5. 分 布 35
6. 代 謝 36
7. 排 泄 37
8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）[32] 38
9. 透析等による除去率 38
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 39
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 40
1. 警告内容とその理由 40
2. 禁忌内容とその理由 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 40
5. 重要な基本的注意とその理由 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 43
7. 相互作用 44

8. 副作用 47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 57
10. 過量投与 57
11. 適用上の注意 57
12. その他の注意 57
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 58
1. 薬理試験 58
2. 毒性試験 58
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 61
1. 規制区分 61
2. 有効期間 61
3. 包装状態での貯法 61
4. 取扱い上の注意 61
5. 患者向け資材 61
6. 同一成分・同効薬 61
7. 国際誕生年月日 61
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 61
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 61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 61
11. 再審査期間 61
12. 投薬期間制限に関する情報 61
13. 各種コード 62
14. 保険給付上の注意 62
ⅩⅠ. 文献 63
1. 引用文献 63
2. その他の参考文献 64
ⅩⅡ. 参考資料 65
1. 主な外国での発売状況 65
2. 海外における臨床支援情報 66
ⅩⅢ. 備 考 68
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 68
2. その他の関連資料 68

略語表

略語	用語の説明
ACP-5009	イブルチニブの活性代謝物M37のR,Rエナンチオマー
ACP-5862	アカラブルチニブの活性代謝物M27
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	投与後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
$AUC_{(0-12)}$	投与後0時間から12時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	投与後0時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(24h,ss)}$	定常状態における投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCR	B細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein
BLK	BLK癌原遺伝子、Srcファミリーチロシンキナーゼ
BMX	X染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子、非受容体型チロシンキナーゼ
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CDK8	サイクリン依存性キナーゼ8
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
C_{max}	最高血漿中濃度
CR	完全奏効
CV	変動係数
CYP	シトクロムP450
EC_{50}	最大値の50%の効果が得られる濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
eGFR	推定糸球体濾過量
EGFR	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ
ERBB2	erb-b2受容体チロシンキナーゼ
ERBB4	erb-b4受容体チロシンキナーゼ
FGR	FGR癌原遺伝子、Srcファミリーチロシンキナーゼ
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン転移酵素
IC_{50}	50%阻害作用を示す濃度
ICH	日米EU医薬品規制調和国際会議
IMAP	固定化金属イオンアフィニティ蛍光偏光法
ITK	インターロイキン2 誘導型T細胞キナーゼ
JAK3	ヤヌスキナーゼ3
K_i	阻害定数
LCK	LCK癌原遺伝子、Srcファミリーチロシンキナーゼ
LIMK1	LIMドメインキナーゼ1
LSM	最小二乗平均値
MATE	multidrug and toxin extrusion
MCL	マントル細胞リンパ腫
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
NK	ナチュラルキラー
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質
PFS	無増悪生存期間
PLL	前リンパ球性白血病

略語	用語の説明
PBMC	末梢血単核細胞
PPI	プロトンポンプ阻害剤
PR	部分奏効
PRL	リンパ球増加を伴う部分奏効
PTK5	蛋白チロシンキナーゼ5
PTK6	蛋白チロシンキナーゼ6
QT	QRS群の開始からT波終了までの時間
QTc	補正式を用いて心拍数に対して補正したQT間隔
RS	リヒター症候群
SLL	小リンパ球性リンパ腫
TEC	Tec蛋白チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TXK	TXKチロシンキナーゼ／蛋白チロシンキナーゼ4
V_c/F	見かけの中央コンパートメント容積
V_z/F	終末相における見かけの分布容積
WM	ワンデンシュトレームマクログロブリン血症（原発性マクログロブリン血症）
YES1	YES1癌原遺伝子、Srcファミリーチロシンキナーゼ

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルケンス®カプセル［一般名：アカラブルチニブ（以下、本剤）］は、経口投与可能なブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。

BTKは、B細胞、骨髄系細胞及び血小板において、増殖、アポトーシス、分化及び遊走をはじめとする多数の細胞機能を調節する[1)2)]。BTKはB細胞受容体（BCR）刺激後に活性化されるが、BCR経路の慢性的な活性化は、様々なB細胞性腫瘍の病因に関与している[3)]。

*In vitro*において、アカラブルチニブはBTKを選択的に阻害した[4)]。アカラブルチニブはBTKアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットに位置するシステイン（Cys-481）残基と共有結合し、BTKを不活化することでB細胞性腫瘍の増殖及び生存シグナルを阻害する。

臨床においては、外国人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象として、医師が選択する治療（Idelalisib[注1)]＋リツキシマブ又はベンダムスチン＋リツキシマブ併用投与）と比較する無作為化、多施設共同、非盲検、2群、海外第III相試験（ACE-CL-309試験［ASCEND試験］）により、有効性と安全性が検討された。また、本剤は、再発又は難治性CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）を含む日本人の成人進行期B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第I相試験（D8220C00001試験）において、安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果が検討された。

これらを含む臨床試験の知見に基づき、アストラゼネカ株式会社は本邦において本剤の承認申請を行い、2021年1月22日、「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の効能又は効果で承認を取得した。

さらに、本剤は、外国人の未治療CLL患者を対象として、カルケンス＋オビヌツズマブ併用投与又はカルケンス単独投与をオビヌツズマブ＋chlorambucil[注2)] 併用投与と比較する無作為化、多施設共同、非盲検、3群、海外第III相試験（ACE-CL-007試験［ELEVATE-TN試験］）により、有効性と安全性が検討された。D8220C00001試験では、日本人の未治療CLL患者を対象とした試験が実施され、安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果が検討された。

これらの未治療CLL患者に対する臨床試験の知見に基づき、アストラゼネカ株式会社は、本邦における効能又は効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」から「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」に変更する一部変更承認を申請し、2022年12月に承認された。

なお、海外では１レジメン以上の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫を効能又は効果として、2017年10月に世界で初めて米国で承認された。慢性リンパ性白血病の効能又は効果は、2022年12月現在、米国、欧州等で承認されている（米国では2019年11月承認、欧州では2020年11月承認）。

注1）idelalisibは本邦で未承認である。
注2）chlorambucilは本邦で未承認である。

2. 製品の治療学的特性

（1） 薬理学的な活性・選択性

本剤の有効成分であるアカラブルチニブは、BTK活性部位のCys-481と共有結合し、BTKの酵素活性を不可逆的に阻害する。

（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

アカラブルチニブはBTKへの選択的な阻害作用を示した（*in vitro*）。

（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（2） 有効性

再発又は難治性CLL患者を対象とした海外第III相試験（ASCEND試験）

カルケンス群は医師が選択するidelalisib[注1)]＋リツキシマブ（IR）又はベンダムスチン＋リツキシマブ（BR）併用投与群と比較して無増悪生存期間（独立評価委員会評価による）の統計学的に有意な延長が示され、優越性が検証された（ハザード比 0.31［95%信頼区間 : 0.20～0.49］、p<0.0001［層別Log-rank検定］）。

未治療CLL患者を対象とした海外第III相試験（ELEVATE-TN試験）

カルケンス＋オビヌツズマブ併用投与群はオビヌツズマブ＋chlorambucil[注2)]併用投与群と比較して無増悪生存期間（独立評価委員会評価による）の統計学的に有意な延長が示され、優越性が検証された（ハザード比 0.10［95%信頼区間 : 0.06～0.17］、p<0.0001［層別Log-rank検定］）。

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

（3） 安全性

重大な副作用として、出血、感染症、骨髄抑制、不整脈、虚血性心疾患、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患があらわれることがある。

その他の主な副作用（5%以上）として、頭痛、下痢、挫傷、悪心、発疹、筋骨格痛、関節痛、疲労があらわれることがある。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

（4） 本剤は、1日2回経口投与するカプセル剤である。

（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）

（5） 使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については「Ⅰ.5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」、「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」を参照すること。

注1）idelalisibは本邦で未承認である。

注2）chlorambucilは本邦で未承認である。

3. 製品の製剤学的特性

該当なし

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
医薬品リスク管理計画（RMP）	（「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	・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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

（2）流通・使用上の制限事項

製品の納品に先立ち電子化された添付文書に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

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】
・出血 ・感染症 ・骨髄抑制 ・不整脈 ・虚血性心疾患 ・腫瘍崩壊症候群 ・間質性肺疾患	・二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
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）の作成と提供

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
   カルケンス®カプセル 100mg

   （2）洋名
   CALQUENCE® capsules 100mg

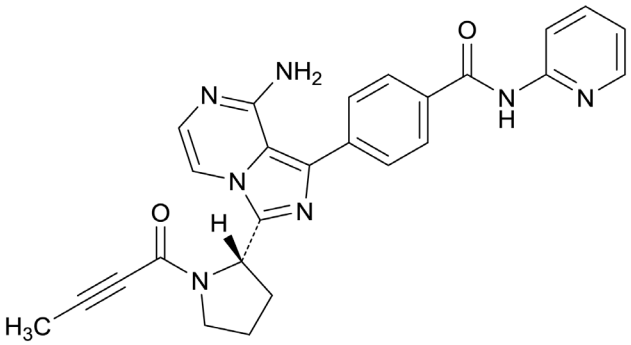
   （3）名称の由来
   一般名であるアカラブルチニブ（acalabrutinib）の「cal」部分と「次の世代へ」という意味を込めた「sequence」の「quence」の部分を合わせて、この薬剤クラスの進展に寄与することを期待して、「Calquence」と名付けられた。
   なお、「cal」はアカラブルチニブの合成を行ったAcerta Pharma社の米国本社がカリフォルニア州にあることにも由来する。

2. 一般名
   （1）和名（命名法）
   アカラブルチニブ（JAN）

   （2）洋名（命名法）
   Acalabrutinib（JAN）
   acalabrutinib（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 ： $C_{26}H_{23}N_7O_2$
   分子量 ： 465.51

5. 化学名（命名法）又は本質
   4-{8-Amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
   ACP-196、CML-1476

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1）外観・性状

本品は白色～黄色の粉末である。

（2）溶解性

本品の溶解性（室温）を下表に示す。

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量（mL）	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	1～10	溶けやすい
メタノール	30～100	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	1000～10000	極めて溶けにくい
水（pH6.9）	＞10000	ほとんど溶けない

また、種々の条件での本品の溶解性を下表に示す。

条件	溶解性（mg/mL）
pH 1	＞100
pH 2	＞100
pH 3	＞100
pH 4	3.9
pH 5	0.34
pH 6	0.077
pH 7	0.051
pH 8	0.048

（3）吸湿性

25°Cで実施した重量水蒸気吸脱着の結果から、相対湿度0～80%の間では水分吸収は0.2%未満であった。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

本品は約207°Cで融解する。

（5）酸塩基解離定数

pKa_1=3.5（ピリジン）、pKa_2=5.8（イミダゾピラジン）、pKa_3=12.1（ベンズアミド）

（6）分配係数

log D=2.0（pH 7.4、実測値、1－オクタノール／水）

（7）その他の主な示性値

比旋光度（波長589 nm）：−34.8°（2.5mg/mLエタノール溶液、25°C）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25°C	60%RH	—	二重の低密度ポリエチレン袋+硬質容器	36 ヵ月	規格内
中間的試験		30°C	75%RH	—	二重の低密度ポリエチレン袋+硬質容器	36 ヵ月	規格内
加速試験		40°C	75%RH	—	二重の低密度ポリエチレン袋+硬質容器	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	—	—	二重の低密度ポリエチレン袋+硬質容器	3 ヵ月	規格内
	光	—	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2	規格内

試験項目：性状、含量及び純度試験

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

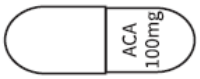
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

（1）剤形の区別

硬カプセル剤

（2）製剤の外観及び性状

販売名		カルケンスカプセル 100mg
剤形		硬カプセル剤
色調		カプセル：キャップ部が青色、ボディ部が黄色
外形		 1 号カプセル
大きさ	長径	約 19.4mm
	短径	約 6.9mm
質量		約 316mg

（3）識別コード

カルケンスカプセル100mg：ACA 100mg（カプセルボディ部、黒字）

（4）製剤の物性

該当資料なし

（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	カルケンスカプセル 100mg
有効成分	1 カプセル中アカラブルチニブ 100mg
添加剤	内容物：ケイ酸処理結晶セルロース、部分アルファ一化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、黄色三二酸化鉄、青色 2 号、酸化チタン

（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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25°C	60%RH	－	PTP 包装*	36 ヵ月	規格内
中間的試験		30°C	75%RH	－	PTP 包装*	36 ヵ月	規格内
加速試験		40°C	75%RH	－	PTP 包装*	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	湿度	30°C	75%RH	－	無包装	1ヵ月	規格内
	光	－	－	曝光	無包装	総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2	規格内

試験項目：性状、含量、溶出性及び分解生成物
*両面アルミニウムブリスター包装

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）
該当しない

9. 溶出性
方法：日局一般試験法、溶出試験法（パドル法）

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
該当資料なし

（2）包装
14カプセル（7カプセル［PTP］×2）

（3）予備容量
該当しない

（4）容器の材質
PTP（アルミニウムブリスター）包装：アルミラミネートフィルム、アルミニウム箔

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

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

＜解説＞

●再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（R/R CLL）患者を対象に本剤と医師が選択する治療（Idelalisib[注1)]＋リツキシマブ［IR］又はベンダムスチン＋リツキシマブ［BR］のいずれか）を比較する無作為化、多施設共同、非盲検、2群、海外第III相試験であるASCEND試験において、本剤単独投与群は、主要評価項目である独立評価委員会（IRC）評価による無増悪生存期間（PFS）について、IR/BR群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、病勢進行又は死亡リスクは69%減少した（ハザード比：0.31［95% CI：0.20～0.49］、p<0.0001）。また、IRC評価による奏効期間（DOR）（ハザード比：0.33［95% CI：0.19～0.59］）及び治験担当医師評価によるDOR（ハザード比：0.20［95% CI：0.10～0.42］）のいずれにおいても、本剤群ではIR/BR群と比較して臨床的に意義のある改善が示されており、本剤の臨床的ベネフィットがさらに示された。

また、進行期B細胞性腫瘍の日本人成人患者を対象とした本剤の多施設共同、非盲検、国内第I相試験であるD8220C00001試験において、R/R CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）コホートの全奏効率（ORR）は88.9%（8/9例、80% CI: 63.2%～98.8%）で、リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）を含むORRは100%（9/9例、80% CI: 77.4%～100.0%）であった。本試験のORR（88.9%）は、ASCEND試験の本剤群及びIR/BR群のORR（81.3%、75.5%）と同程度、80% CIの下限（63.2%）は事前に設定した閾値奏効率の50%を上回った。本試験におけるPRLを含むORRは100%であり、本剤の統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるPFSの延長が認められたASCEND試験の本剤群及び対照群のPRLを含むORR（88.4%、77.4%）よりも高いことを考慮すると、日本人R/R CLL/SLL患者においても、本剤の有効性が確認されたと考えられる。以上より、日本人R/R CLL/SLL患者のORRは外国人R/R CLLのORRと同様であると結論付けた。

全造血器腫瘍試験のいずれかで本剤単独投与を1回以上受けた患者（対照群からクロスオーバーした患者を含む）からなる本剤単独投与の造血器腫瘍患者併合集団（以下、Mono HemMalig集団）（1040例）において、本剤100mg 1日2回投与は許容可能な安全性プロファイルを示した。また、D8220C00001試験において安全性上の懸念は認められず、日本人患者における本剤の安全性はMono HemMalig集団の安全性データと同様であった。したがって、日本人患者における安全性のリスクプロファイルは外国人と概ね同様であると考えられた。

●未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象に本剤＋オビヌツズマブ併用投与、並びに本剤単独投与とオビヌツズマブ＋chlorambucil[注2)]（対照群）を比較する無作為化、多施設共同、非盲検、3群、海外第III相試験であるELEVATE-TN試験において、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群は、主要評価項目である独立評価委員会（IRC）評価によるPFSについて、対照群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた（ハザード比：0.10［95% CI：0.06～0.17］、p<0.0001）。

本剤単独投与群は、副次評価項目であるIRC評価によるPFSについて、対照群と比較して有意な延長が認められた（ハザード比：0.20［95% CI：0.13～0.30］、p<0.0001）。

また、D8220C00001試験のパート3（日本人未治療CLLを対象とした本剤＋オビヌツズマブ併用投与用量確認期）のORRは100%であるのに対し、ELEVATE-TN試験で報告された本剤＋オビヌツズマブ併用投与群及び本剤単独投与群のORRはそれぞれ93.9%、85.5%であった。

海外第III相試験（ELEVATE-TN試験及びASCEND試験）で本剤単独投与を1回以上受けたR/R CLL又は未治療CLL患者の併合集団（以下、Mono Pivotals集団）（333例）において、本剤の忍容性と安全性が検討された。また、D8220C00001試験のパート3における本剤100mg 1日2回投与とオビヌツズマブ併用投与の安全性は、これまでに報告されているものと変わりなかった。

以上より、R/R CLL/SLL及び未治療CLL患者における本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、効能又は効果を「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定した。SLLは、末梢血や骨髄への浸潤がないCLLと同一の細胞の腫瘍と定義されており、世界保健機関（WHO）もCLLとSLLを同じ疾患とみなし、CLL/SLLとして分類している。

注1）idelalisibは本邦で未承認である。
注2）chlorambucilは本邦で未承認である。

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

未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「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。［17.1.2、17.1.3参照］

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、成人にはアカラブルチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

アカラブルチニブが阻害するBTKはB細胞受容体シグナル伝達経路に不可欠なキナーゼであり、細胞の増殖及び生存の重要な調節因子としてB細胞性悪性腫瘍の形成を促進する[1)]。最大の有効性を得るには、ほぼ完全かつ持続的にBTKを阻害することが必要とされている。そのため、ほぼ完全かつ持続的なBTK阻害が得られ、1日の投与間隔における個体間変動が最も小さく、忍容性が良好な用法及び用量を特定した。以下に、推奨する用法及び用量を100mg 1日2回経口投与とした根拠を示す。

【薬力学】

- アカラブルチニブ及びその活性代謝物ACP-5862は、血漿中の消失半減期は短いが、BTKに対して共有結合することによって、持続的な薬力学的作用を発現する。（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）
- CLL患者（ACE-CL-001試験）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者（ACE-LY-004試験）において、100mg 1日2回投与でほぼ完全で持続的なBTK阻害が得られ、かつ薬力学的な個体間変動が小さかった。

【臨床薬理】

- 本剤100mgを1日2回投与した未治療CLL患者（ACE-CL-007試験）を対象として曝露量-有効性解析を実施したところ、アカラブルチニブ又はACP-5862の定常状態の曝露量とPFS、最良総合効果又は腫瘍縮小効果の間に相関性は認められなかった。
- B細胞性腫瘍患者に本剤100～400mg/日を投与した8試験の併合データを用いて曝露量-安全性解析を実施したところ、アカラブルチニブ又はACP-5862の定常状態の曝露量と安全性の間に臨床的に意義のある関連性は認められなかった。
- 母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別、体重、民族又は人種、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度又は中等度の肝機能障害、又はECOG PSに基づく用量調節は必要ないことが示されたことから、本剤は固定用量を使用することが妥当と考えられた。

【臨床データ】

- R/R CLL患者を対象とした海外第III相試験で、本剤100mg 1日2回投与により、標準治療と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるPFSの延長が認められ、その有効性が確認された。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 未治療CLL患者を対象とした海外第III相試験で、本剤100mg 1日2回投与により、標準治療と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるPFSの延長が認められ、その有効性が確認された。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- R/R CLL患者及び未治療CLL患者（Mono Pivotals集団［333例］）を対象とした併合解析において、用量強度の中央値は99.3%で、減量に至った有害事象の発現率（3.9%）及び投与中止に至った有害事象の発現率（9.9%）は低かったことから、本剤の忍容性は良好であると考えられた。
- 最も高頻度で認められた有害事象は低Gradeであり、概して本剤の投与中止に至るものではなかった。

本用法及び用量は日本人患者においても忍容性が良好であったことに加え、D8220C00001試験と他の試験において、薬力学、薬物動態、安全性及び有効性に大きな差異は認められなかったことから、日本人のCLL/SLL患者においても海外と同じ用法及び用量が推奨される。

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

〈効能共通〉

7.1 血液毒性（重大な出血を伴うGrade 3[注)] の血小板減少症、Grade 4[注)] の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade 4[注)] の好中球減少症）、又はGrade 3[注)] 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1[注)] 又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。［8.3、11.1.3参照］

注）GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1又は2回	1回100mgを1日2回
3回	1回100mgを1日1回
4回	投与中止

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.2 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。

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.3 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本剤を28日間投与した後にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。

7.4 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）以外の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＞

7.1 副作用発現時に、本剤投与の継続に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから設定した。

7.2 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）について、他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

7.3 海外第 III 相試験（ELEVATE-TN 試験）及び国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）の未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する投与方法に基づき設定した。

7.4 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）について、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の承認時〉

評価資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
海外 第III相試験 ポーランド等 25ヵ国	ACE-CL-309 （ASCEND）	再発又は難治性CLL患者 310例	A 群：本剤100mgを1日2回反復経口投与 B 群：Idelalisib[注1)] 150mgを1日2回反復経口投与＋リツキシマブ375mg/m^2（サイクル1のDay 1）、500mg/m^2（その後2週ごとに4回、さらに4週ごとに3回）静脈内投与、又は ベンダムスチン70mg/m^2（サイクル1～6のDay 1及び2）静脈内投与＋リツキシマブ375mg/m^2（サイクル1のDay 1）、500mg/m^2（サイクル2～6のDay 1）静脈内投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 安全性
国内 第I相試験	D8220C00001	進行期B細胞性腫瘍患者 25例 （日本人）	パート1（単独投与用量確認期）： 本剤100mgを単回経口投与[注2)]、2～7日間休薬後に100mgを1日2回反復経口投与 パート2（再発又は難治性疾患規模拡大期）： 本剤100mgを1日2回反復経口投与	安全性 薬物動態 有効性 薬力学
海外 第I/II相試験 米国等3ヵ国	ACE-CL-001	CLL/SLL、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者 306例	用量漸増期： 本剤100～400mgを1日1回[注2)]、100mg又は200mg[注2)]を1日2回反復経口投与 拡大投与期： 本剤200mgを1日1回[注2)]又は100mgを1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	安全性 MTD 薬物動態 薬力学 有効性

CLL：慢性リンパ性白血病、SLL：小リンパ球性リンパ腫、MTD：最大耐量

注1）idelalisibは本邦で未承認である。

注2）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

リツキシマブの承認された効能又は効果と用法及び用量（抜粋）（2022年6月改訂）

CD20陽性の慢性リンパ性白血病：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

ベンダムスチンの承認された効能又は効果と用法及び用量（抜粋）

・ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤（2021年11月改訂）

慢性リンパ性白血病：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

・ベンダムスチン塩酸塩水和物注射剤（2022年2月改訂）

慢性リンパ性白血病：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m^2（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
海外 第III相試験 米国等18ヵ国	ACE-CL-007	未治療 CLL患者 535例	A 群：オビヌツズマブ100mg（サイクル1のDay 1）、900 mg（サイクル1のDay 2）、1000mg（サイクル1のDay 8及び15、並びにサイクル2～6のDay 1）静脈内投与＋chlorambucil[注1)] 0.5mg/kg（サイクル1～6のDay 1及び15）経口投与 B 群：本剤100mgを1日2回反復経口投与＋オビヌツズマブ100mg（サイクル2のDay 1）、900mg（サイクル2のDay 2）、1000mg（サイクル2のDay 8及び15、並びにサイクル3～7のDay 1）静脈内投与 C 群：本剤100mgを1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 安全性
海外 第II相試験	15-H-0016	再発又は難治性 又は未治療 17p欠失 CLL/SLL患者 48例	本剤200mgを1日1回[注2)]又は100mgを1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 安全性 薬力学
海外 第Ib相試験	ACE-CL-003	再発又は難治性 又は未治療 CLL/SLL/ 前リンパ球性 白血病患者 45例	コホート1及び2： 本剤＋オビヌツズマブ[注3)] コホート3： 本剤＋リツキシマブ＋ベネトクラクス コホート4： 本剤＋オビヌツズマブ[注3)]＋ベネトクラクス ＜各治験薬の用法及び用量＞ • 本剤：100mgを1日2回反復経口投与 • オビヌツズマブ[注3)]：100mg（サイクル2のDay 1）、900mg（サイクル2のDay 2）、1000mg（サイクル2のDay 8及び15、並びにサイクル3～7のDay 1）静脈内投与 • リツキシマブ：375mg/m^2（サイクル2のDay 1、8、15及び22、並びにサイクル3～7のDay 1）静脈内投与 • ベネトクラクス：20mgを1日1回（サイクル3のDay 1～7）、50mgを1日1回（サイクル3のDay 8～14）、100mgを1日1回（サイクル3のDay 15～21）、200mgを1日1回（サイクル3のDay 22～28）、400mgを1日1回（サイクル4のDay 1からサイクル15の終了時まで）反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 安全性 薬力学 薬物動態
海外 第Ib相試験	ACE-LY-002	再発又は難治性 ABCタイプ びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者 21例	本剤100mgを1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	安全性 薬物動態 薬力学 有効性
海外 第Ib/II相試験	ACE-LY-003	濾胞性 リンパ腫患者 40例	再発又は難治性コホート： 第1群：本剤100mgを1日2回反復経口投与 第2群：本剤100mgを1日2回反復経口投与＋リツキシマブ375mg/m^2（サイクル1のDay 1、8、15及び22、並びにサイクル2～6のDay 1）静脈内投与 未治療コホート： 本剤100mgを1日2回反復経口投与＋リツキシマブ375 mg/m^2（サイクル1のDay 1、8、15及び22、並びにサイクル2～6のDay 1）静脈内投与 ［1サイクル＝28日間］	安全性 薬物動態 薬力学 有効性

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
海外 第II相試験	ACE-LY-004	再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者 124例	本剤100mgを1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
海外 第Ib相試験	ACE-MY-001	多発性骨髄腫患者 27例	コホート1：本剤100mgを1日2回反復経口投与 コホート2：本剤100mgを1日2回反復経口投与＋デキサメタゾン40mgを週1回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	安全性 薬物動態 薬力学 有効性
海外 第II相試験	ACE-WM-001	原発性マクログロブリン血症患者 106例	本剤100mgを1日2回反復経口投与、 又は200mg[注2)]を1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 薬物動態 薬力学 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-009	健康被験者 14例	コホート1：本剤100mgを単回経口投与[注2)]、及び微量（<10μg、≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与 コホート2：微量（<10μg、≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含む本剤100mgを単回経口投与[注2)]	薬物動態 バイオアベイラビリティ 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-001	健康被験者 59例	パート1（用量漸増単回投与）： 本剤2.5、5、25及び50mg[注2)]を1日2回又は100mgを1日1回[注2)]経口投与（1日間） パート2（食事の影響の検討）： 高脂肪食摂取及び非摂取下で本剤75mgを1日1回[注2)]経口投与 パート3（イトラコナゾールとの薬物相互作用の検討）： Day 1及び9に本剤50mg[注2)]を経口投与、Day 4～8にイトラコナゾール200mgを1日2回経口投与及びDay 9にイトラコナゾール200mgを1日1回経口投与	薬物動態 安全性 薬力学
海外 第I相試験	ACE-HV-004	健康被験者 72例	パート1（炭酸カルシウムとの薬物相互作用の検討） 第1期：Day 1に本剤100mgを単回経口投与[注2)] 第2期：Day 1に炭酸カルシウム1g＋本剤100mgを単回経口投与[注2)] パート2（オメプラゾールとの薬物相互作用の検討） 第1期：Day 1に本剤100mgを単回経口投与[注2)] 第2期：Day 1～5にオメプラゾール40mg、Day 5に本剤100mgを単回経口投与[注2)] パート3（リファンピシンとの薬物相互作用の検討） 第1期：Day 1に本剤100mgを単回経口投与[注2)] 第2期：Day 1～9にリファンピシン600 mg、Day 1及び9に本剤100mgを単回経口投与[注2)]	薬物動態 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-112	健康被験者 36例	パート1（参照製剤[注4)]と酸性製剤の比較）： Day 1及び8に本剤（参照製剤[注4)]）100mgを水で経口投与、Day 3及び10に酸性製剤 100mgを水で経口投与 パート2（酸性飲料の影響の検討）： Day 1及び8に本剤（参照製剤[注4)]）100mgを水で経口投与、Day 3及び10に本剤（参照製剤[注4)]）100mgを酸性飲料で経口投与 パート3（グレープフルーツジュースの影響の検討）： Day 1及び8に本剤（参照製剤[注4)]）100mgを水で経口投与、Day 3及び10に本剤（参照製剤[注4)]）100mgをグレープフルーツジュースで経口投与 ※全パートのDay 4～10にオメプラゾール40mgを1日1回経口投与	薬物動態 安全性

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な 評価項目
海外 第I相試験	ACE-HI-001	軽度／中等度の肝機能障害者、肝機能正常者 18例	本剤50mgを単回経口投与[注2)]	薬物動態 安全性
海外 第I相試験	ACE-HI-102	重度の肝機能障害者、肝機能正常者 16例	本剤50mgを単回経口投与[注2)]	薬物動態 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-005	健康被験者 48例	下記4種を無作為化された順序で単回経口投与 • 本剤100mg[注2)] ＋モキシフロキサシンプラセボ • 本剤400mg[注2)] ＋モキシフロキサシンプラセボ • 本剤プラセボ＋モキシフロキサシン400mg • 本剤プラセボ＋モキシフロキサシンプラセボ	安全性 (QT/QTc) 薬物動態
海外 第I相試験	ACE-HV-007	健康被験者 40例	本剤15mgを1日1回[注2)]、7日間経口投与	薬力学 薬物動態 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-008	健康被験者 40例	本剤25mgを単回経口投与[注2)]	薬力学 薬物動態 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-111	健康被験者 48例	コホート1： • 本剤30mgを1日1回[注2)]、14日間経口投与 • プラセボ1日1回、14日間経口投与 コホート2： • 本剤15mg[注2)] を1日2回、14日間経口投与 • プラセボ1日2回、14日間経口投与	薬力学 薬物動態 安全性
海外 第I相試験	ACE-HV-113	健康被験者 12例	本剤100mgを単回経口投与[注2)]	薬物動態 安全性

CLL：慢性リンパ性白血病、SLL：小リンパ球性リンパ腫
注1）chlorambucilは本邦で未承認である。
注2）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。
注3）本剤は、R/R CLL/SLLにおける他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
注4）アカラブルチニブ顆粒を封入したカプセル剤

本剤の承認された効能又は効果は「Ⅴ．1．効能又は効果」、用法及び用量は「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照

オビヌツズマブの承認された効能又は効果と用法及び用量（抜粋）（2022年12月改訂）
CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の承認時〉

評価資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
海外 第III相試験 米国等18ヵ国	ACE-CL-007 （ELEVATE-TN）	未治療 CLL患者 535例	A 群：オビヌツズマブ100mg（サイクル1のDay 1）、900mg（サイクル1のDay 2）、1000mg（サイクル1のDay 8及び15、並びにサイクル2～6のDay 1）静脈内投与＋chlorambucil[注1)] 0.5mg/kg（サイクル1～6のDay 1及び15）経口投与 B 群：本剤100mgを1日2回反復経口投与＋オビヌツズマブ100mg（サイクル2のDay 1）、900mg（サイクル2のDay 2）、1000mg（サイクル2のDay 8及び15、並びにサイクル3～7のDay 1）静脈内投与 C 群：本剤100mgを1日2回反復経口投与 ［1サイクル＝28日間］	有効性 安全性
国内 第I相試験	D8220C00001	進行期B細胞性腫瘍患者 35例 （日本人）	パート1（単独投与用量確認期）： 本剤100mgを単回経口投与[注2)]、2～7日間休薬後に100mgを1日2回反復経口投与 パート2（再発又は難治性疾患規模拡大期）： 本剤100mgを1日2回反復経口投与 パート3（併用投与用量確認期）： 本剤100mgを1日2回反復経口投与＋オビヌツズマブ100mg（サイクル2のDay 1）、900mg（サイクル2のDay 2）、1000mg（サイクル2のDay 8及び15、並びにサイクル3～7のDay 1）静脈内投与 ［1サイクル＝28日間］	安全性 薬物動態 有効性 薬力学

CLL：慢性リンパ性白血病

注1）chlorambucilは本邦で未承認である。

注2）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

オビヌツズマブの承認された効能又は効果と用法及び用量（抜粋）（2022年12月改訂）

CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

（2）臨床薬理試験

忍容性試験

国内第I相試験（D8220C00001試験）（jRCT2080223591）[5) 6)]

目　　的	パート1（単独投与用量確認期） 進行期B細胞性腫瘍の日本人患者における、カルケンス（以下、本剤）の安全性及び忍容性を検討し、今後の臨床評価における用量を確認する。 パート2（再発又は難治性疾患規模拡大期） 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）の日本人患者における、本剤の安全性プロファイルを明らかにする。 パート3（併用投与用量確認期） 未治療CLL*の日本人患者を対象に本剤とオビヌツズマブを併用したときの安全性及び忍容性を検討し、今後の臨床評価における用量を確認する。 ＊：65歳以上、又は65歳未満で併存疾患を有する（①クレアチニンクリアランスが30～69mL/min、②Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric（CIRS-G）スコアが6超の少なくとも1つを満たす）患者が対象とされた。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
対　　象	進行期B細胞性腫瘍の日本人成人患者
主な登録基準	• パート1：非胚中心B細胞型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、MCL、濾胞性リンパ腫（FL）、CLL/SLL、原発性マクログロブリン血症（WM）と診断され、標準的治療法がない、ECOG PS 2以下の患者 • パート2：1レジメン以上の前治療歴（全身療法）がある再発又は難治性CLL/SLL又はMCLで、ECOG PS 2以下の患者 • パート3：CD20陽性CLLで、ECOG PS 2以下の患者
主な除外基準	• パート1及び2：B細胞受容体阻害剤又はBCL-2阻害剤による前治療歴がある患者 • パート3：CLLに対する前治療歴（全身療法）がある患者 • 共通：重大な循環器疾患がある患者 プロトンポンプ阻害剤による治療を必要とする患者
試験方法	パート1（単独投与用量確認期） 1日目は本剤100mgを単回経口投与し[注)]、2日～7日間の休薬期間の後、28日間を1サイクルとして本剤100mgを1日2回反復経口投与した（6例）。100mg 1日2回投与で安全かつ忍容性があると判断された場合、規模拡大期に進むこととした。 パート2（再発又は難治性疾患規模拡大期） 再発又は難治性CLL/SLLコホート及び再発又は難治性MCLコホート（パート1の組入れ患者を含め、それぞれ9例及び13例）に対し、本剤100mgを1日2回、28日間（1サイクル）経口投与し、その後は病勢進行又は許容できない本剤投与に関連する毒性が認められるまで投与を継続した。 パート3（併用投与用量確認期） 未治療CLL患者10例に対し本剤を投与し、9例に対しサイクル2以降に本剤とオビヌツズマブを併用投与した。 28日間を1サイクルとして、サイクル1の1日目から本剤100mgを1日2回反復経口投与し、病勢進行又は許容できない治験薬に関連する毒性が発現するまで投与を継続した。 オビヌツズマブは、サイクル2から合計6サイクル静脈内投与した（サイクル2の1日目：100mg、サイクル2の2日目：900mg、サイクル2の8及び15日目：1000mg、サイクル3～7の1日目：1000mg）。
評価項目	安全性／忍容性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 有効性：全奏効率（ORR[※1]）、奏効期間（DOR[※2]）、無増悪生存期間（PFS[※3]） 薬力学：ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率 体内動態：アカラブルチニブ及び活性代謝物（ACP-5862）の血漿中濃度と各種薬物動態パラメータ

結　　果	解析対象集団（本剤投与35例）は、未治療CLL（10例）、再発又は難治性CLL/SLL（9例）、MCL（13例）、FL（2例）、及びWM患者（1例）であった。 【安全性／忍容性】 全体として、有害事象は35例全例に認められ、治験薬と関連ありと判断された有害事象は94.3%（33/35例）で発現した。Grade 3以上の有害事象は60.0%（21/35例）に認められ、治験薬と関連ありと判断されたGrade 3以上の有害事象は42.9%（15/35例）で発現した。 最も高頻度に認められた有害事象は、頭痛（34.3%［12/35例］）であり、次いで上咽頭炎（31.4%［11/35例］）、貧血、紫斑及び発疹（各22.9%［8/35例］）であった。最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象としては、頭痛（28.6%［10/35例］）、次いで紫斑（22.9%［8/35例］）、貧血及びリパーゼ増加（各17.1%［6/35例］）であった。 死亡に至った有害事象はなかった。 重篤な有害事象の発現率は20.0%（7/35例）、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は14.3%（5/35例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象は5.7%（2/35例）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。 パート1＋パート2のCLL/SLLコホートにおいて、本剤が投与された9例中9例（100%）で有害事象が認められた。主な有害事象は紫斑44.4%（4/9例）、上咽頭炎及び発疹各33.3%（3/9例）であり、本剤と関連ありと判断された主な有害事象（副作用）は紫斑44.4%（4/9例）、貧血、好中球減少症、頭痛、発熱、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各22.2%（2/9例）であった。 パート3において、本剤が投与された10例中10例（100%）で有害事象が認められた。主な有害事象は貧血、頭痛、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加及び注入に伴う反応各30.0%（3/10例）であり、主な副作用は頭痛30.0%（3/10例）、貧血、好中球数減少、血小板数減少、紫斑及び斑状丘疹状皮疹各20.0%（2/10例）であった。 【有効性】 パート1＋パート2のCLL/SLLコホートにおけるORRは88.9%（8/9例、80%CI：63.2%～98.8%）で、リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）を含むORRは100%（9/9例、80% CI：77.4%～100.0%）であった。 パート3におけるORRは100%（9/9例、80% CI：77.4%～100.0%）であった。 【薬力学】 パート2で疾患別に評価した1日2回反復経口投与時の定常状態におけるトラフ時点のBTK占有率は、CLL/SLL患者で97%～98%であった。 パート3で、未治療CLL患者に本剤1日2回反復経口投与とオビヌツズマブ（サイクル2から開始して計6サイクル投与）を併用したときの定常状態におけるBTK占有率は、トラフ時点で98%～99%、ピーク時点で99%超であった。 【体内動態】 「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

※1：奏効（ORR：CR+CRi+PR）に達した患者の割合

※2：最初に奏効が記録された日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間

※3：本剤の初回投与日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間

（3）用量反応探索試験

海外第I/II相試験（ACE-CL-001試験）[7)]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td><u>主要目的</u>
• 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）患者を対象としてカルケンス（以下、本剤）を経口投与したときの安全性を検討し、最大耐量（MTD）を特定する。
• 本剤投与後の体内動態を評価し、主代謝物を特定する。
<u>副次目的</u>
全奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）に基づき抗腫瘍効果を評価する。
本試験では、上記目的に加え、薬力学パラメータの評価を探索目的とした。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検、非無作為化、逐次群、用量漸増</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>CLL/SLL、リヒター症候群（RS）、又は前リンパ球性白血病（PLL）患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>• 2レジメン以上の前治療歴がある再発又は難治性のCLL/SLLで、ECOG PS 2以下の患者
• 未治療患者の場合は、ECOG PS 2以下で、化学免疫療法を受ける意思がない、又は化学免疫療法に不適応なCLL/SLL患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>• ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤による前治療後の再発又は難治性患者
• 重大な循環器疾患がある患者
• プロトンポンプ阻害剤による治療を必要とする患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td><u>第I相（用量漸増期）</u>
コホート1、2a、3、及び4aにそれぞれ本剤100、175、250、及び400mgを1日1回、並びにコホート2b及び4bにそれぞれ本剤100及び200mgを1日2回反復経口投与した[注)]。1サイクル目（28日間投与）で用量制限毒性を発現した患者の割合が33%未満であった最高1日用量をMTDと定義し、評価した。
<u>第II相（拡大投与期）</u>
治験実施計画書の改訂を経て、コホートの追加及び／又は用量変更等を行い、28日間を1サイクルとして、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した。
第I相、第II相のいずれもプロトコール改訂により最終的なレジメンが変更された。
コホートの要約
<table>
<tr><th rowspan="2">疾患
サブグループ</th><th rowspan="2">集団</th><th rowspan="2">コホート</th><th rowspan="2">相</th><th colspan="2">本剤のレジメン</th></tr>
<tr><th>当初</th><th>改訂後（最終）</th></tr>
<tr><td rowspan="8">R/R</td><td rowspan="8">R/R CLL/SLL</td><td>1</td><td>I</td><td>100mg QD</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>2a</td><td>I</td><td>175mg QD</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>2c</td><td>II</td><td>200mg QD</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>3</td><td>I</td><td>250mg QD</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>4a</td><td>I</td><td>400mg QD</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>2b</td><td>I / II</td><td>100mg BID</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>I</td><td>200mg BID</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td rowspan="2">未治療</td><td rowspan="2">未治療
CLL/SLL</td><td>7</td><td>II</td><td>200mg QD</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>11</td><td>II</td><td>100mg BID</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>イブルチニブ不耐容</td><td>CLL/SLL及びイブルチニブ不耐容</td><td>8[a]</td><td>II</td><td>100mg BID</td><td>100mg BID</td></tr>
<tr><td>RS/PLL転化</td><td>RS/PLL転化</td><td>9</td><td>II</td><td>200mg BID</td><td>200mg BID</td></tr>
<tr><td>イブルチニブ投与後のR/R</td><td>イブルチニブ投与後のR/R CLL/SLL</td><td>10</td><td>II</td><td>200mg BID</td><td>200mg BID</td></tr>
</table>
R/R：再発又は難治性、QD：1日1回投与、BID：1日2回投与
a：コホート8は200mg QDで投与開始し、100mg BIDに変更したコホート8aの被験者と100mg BIDで投与を受けたコホート8bの被験者から成る。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、MTD
体内動態：アカラブルチニブ及び主代謝物の血漿中濃度と各種薬物動態パラメータ
有効性：ORR※1、DOR※2、PFS※3
薬力学：BTK占有率等</td></tr>
</table>

結　　果	（データカットオフ日：2019年1月4日） 【安全性／MTD】 本試験の第I相パートでDLTは認められず、400mg 1日1回投与まで評価したがMTDに達しなかった。 All-Treated集団（本剤投与を受けた全被験者；301例）の曝露期間中央値は39.0ヵ月（範囲：0.03～58.48ヵ月）であった。サブグループは、再発又は難治性：134例、未治療：99例、イブルチニブ不耐容：33例、RS/PLL転化：29例、イブルチニブ投与後の再発又は難治性：6例であった。 有害事象は99.7%（300/301例）に、本剤と関連ありと判断された有害事象（副作用）は72.4%（218/301例）に発現した。最も高頻度に認められた有害事象は下痢（51.5%［155/301例］）、次いで頭痛（46.2%［139/301例］）であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は64.8%（195/301例）で、最も高頻度に認められた事象は好中球減少症（13.0%［39/301例］）、次いで肺炎（8.0%［24/301例］）、高血圧（6.6%［20/301例］）であった。 重篤な有害事象の発現率は48.2%（145/301例）、投与中止に至った有害事象の発現率は9.0%（27/301例）であった。 全体の301例中、死亡は37例（12.3%）報告され、最も多い死因は病勢進行19例（6.3%）であり、次いで有害事象18例（6.0%）で、肺炎6例（2.0%）が最も多かった。死亡に至った有害事象はいずれも、治験担当医師により本剤と関連なしと判断された。死亡患者の割合は、RS/PLL転化サブグループ（48.3%［14/29例］）以外のサブグループでは概ね類似していた。 再発又は難治性サブグループの134例において、有害事象は100%（134/134例）に、副作用は73.9%（99/134例）に発現した。 未治療サブグループの99例において、有害事象は100%（99/99例）に、副作用は75.8%（75/99例）に発現した。 【有効性】 <u>再発又は難治性サブグループ</u> 有効性評価可能集団（130例）における治験担当医師評価によるORRは90.8%（95% CI：84.4%～95.1%）であり、このうち完全奏効（CR）は6例（4.6%）、部分奏効（PR）は112例（86.2%）であった。ORRは全てのコホートで一貫して高かった（75%以上）。17p欠失患者におけるORRは92.3%（95% CI：74.9%～99.1%）であった。 有効性評価可能集団（最大追跡期間51ヵ月）におけるDORの中央値は未到達であり、Kaplan-Meier法による推定で、48ヵ月時点の無増悪患者の割合は58.1%であった。 <u>未治療サブグループ</u> 有効性評価可能集団（97例）における治験担当医師評価によるORRは99.0%（95% CI：94.4%～100%）であり、このうちCRは5例（5.2%）、PRは91例（93.8%）であった。17p欠失患者におけるORRは100%（95% CI：66.4%～100%）であった。 有効性評価可能集団（最大追跡期間48ヵ月）におけるDORの中央値は未到達であり、Kaplan-Meier法による推定で、48ヵ月時点の無増悪患者の割合は92.3%であった。 【体内動態】 「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

※1：新たな抗癌治療開始前又は幹細胞移植前に、CR、CRi又はPRであった被験者の割合
（RS/PLL転化サブグループについては、CR又はPRであった被験者の割合）

※2：最初のCR、CRi又はPR達成日から、病勢進行又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間
（RS/PLL転化サブグループの起算点は、最初のCR又はPR達成日）

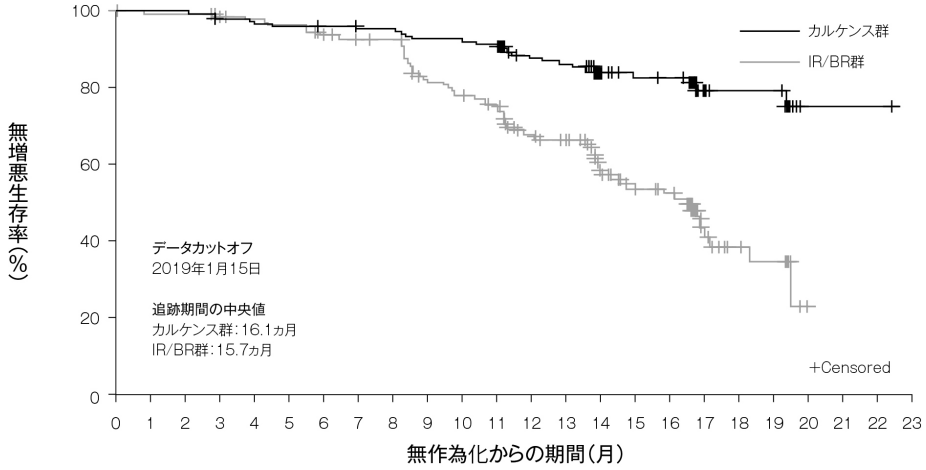
※3：初回投与日から病勢進行又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

再発又は難治性CLL：海外第III相試験（ACE-CL-309試験［ASCEND試験］）（EudraCT2015-004454-17）[8) 9)]

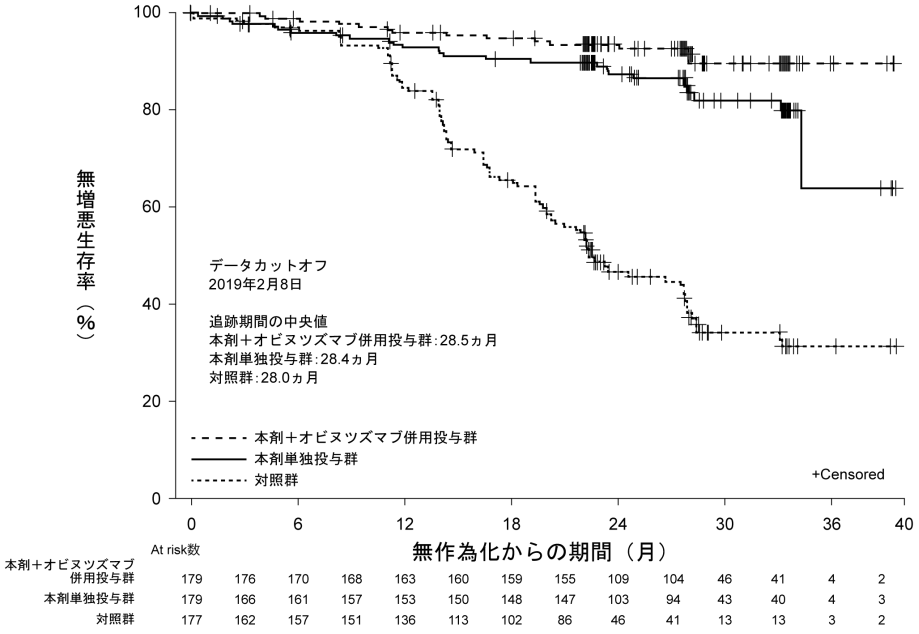
目　　的	<u>主要目的</u> 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）患者におけるカルケンス（以下、本剤）単独投与の有効性を、独立評価委員会（IRC）評価による無増悪生存期間（PFS）を指標として、医師が選択するidelalisib[注)] ＋リツキシマブ（IR）又はベンダムスチン＋リツキシマブ（BR）併用投与と比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
対　　象	再発又は難治性CLL患者
主な登録基準	• 1レジメン以上の前治療歴（全身療法）があるCD20陽性CLLで、ECOG PS 2以下の患者
主な除外基準	• B細胞受容体阻害剤又はBCL-2阻害剤による前治療歴がある患者 • 重大な循環器疾患がある患者 • プロトンポンプ阻害剤による治療を必要とする患者
試験方法	患者を1:1の比率で2群に無作為割付けし、本剤群には本剤の単独投与を、IR/BR群には治験担当医師が選択したIR又はBR併用投与を施行した。 無作為化は、17p欠失の有無、ECOG performance status（0又は1 vs 2）、及び前治療の回数（1、2又は3 vs ≧4）によって層別化した。 治験薬投与は、28日間（4週間）を1サイクルとした。 本剤群には、サイクル1の1日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、本剤100mgを1日2回反復経口投与した。 IR/BR群のIRレジメンの患者には、サイクル1の1日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、idelalisib[注)] 150mgを1日2回反復経口投与するとともに、リツキシマブをサイクル1の1日目（375mg/m^2）、その後は2週間毎に4回、さらにその後は4週毎に3回、計8回静脈内投与した（2回目以降：500mg/m^2）。 IR/BR群のBRレジメンの患者には、ベンダムスチン（70mg/m^2）を各サイクルの1日目及び2日目に最大6サイクルまで静脈内投与するとともに、リツキシマブをサイクル1～6の1日目に静脈内投与した（サイクル1：375mg/m^2、サイクル2～6：500mg/m^2）。 有効性の主要解析では、intent-to-treat 集団を対象に層別割付け因子で調整した層別Log-rank検定にて本剤群とIR/BR群のIRC評価によるPFSを比較した。層別割付け因子で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（IR/BR群／本剤群）の推定値及び95% CIを求めた。PFSの分布はKaplan-Meier曲線を用いて推定した。
評価項目	有効性 主要評価項目：IRC評価によるPFS[※1] 副次評価項目：治験担当医師評価によるPFS[※1]、治験担当医師及びIRC評価による全奏効率（ORR[※2]）、全生存期間（OS[※3]）、治験担当医師及びIRC評価による奏効期間（DOR[※4]）、次治療開始までの期間（TTNT[※5]）など 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図など

結　　果	本試験には310例（各群155例）が組み入れられ、307例（本剤群154例、IR/BR群153例）が治験薬の投与を受けた（データカットオフ日：2019年1月15日）。 【有効性】 <u>主要評価項目</u> 本剤群では、IR/BR群と比較してIRC評価によるPFSに統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが69%減少した（ハザード比0.31［95% CI：0.20～0.49］、p<0.0001）。本剤群において推定PFSは中央値に達していなかった。IR/BR群における推定PFSの中央値は16.5ヵ月（95% CI：14.0～17.1ヵ月）であった。  At risk数 本剤：155 153 153 149 147 146 145 143 143 139 139 137 118 116 73 61 60 25 21 21 1 1 1 0 IR/BR：155 150 150 146 144 142 136 130 129 112 105 101 82 77 56 44 39 18 10 8 0 <u>副次評価項目</u> ORR（IRC評価）：本剤群81.3%、IR/BR群75.5%であった。 DOR（IRC評価）：本剤群では、IR/BR群と比較して臨床的に意義のある改善が示された（ハザード比0.33［95% CI：0.19～0.59］）。 【安全性】 本剤群における曝露期間の中央値は15.7ヵ月（範囲：1.1～22.4ヵ月）であった。本剤群における有害事象は93.5%（144/154例）に認められ、本剤と関連ありと判断された有害事象（副作用）は65.6%（101/154例）であった。主な副作用は、好中球減少症（14.9%［23/154例］）、頭痛（14.3%［22/154例］）、下痢（9.1%［14/154例］）、挫傷（7.1%［11/154例］）、並びに貧血、疲労及び血小板減少症（いずれも5.8%［9/154例］）であった。本剤群のGrade 3以上の主な副作用は、好中球減少症（11.7%［18/154例］）、貧血（4.5%［7/154例］）、心房細動及び好中球数減少（1.3%［2/154例］）であった。 死亡に至った有害事象は、本剤群で6例（3.9%）、IR/BR群のIR投与例及びBR投与例でそれぞれ5例（4.2%）及び2例（5.7%）に認められ、そのうち副作用と判断された事象はなかった。 重篤な副作用の発現率は、本剤群で9.1%（14/154例）、IR/BR群で34.0%(52/153例）であった。本剤群で2例以上の重篤な副作用は心房細動のみであった。 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群10.4%、IR/BR群のIR投与例及びBR投与例でそれぞれ52.5%及び17.1%であった。

注）idelalisibは本邦で未承認である。
※1：無作為割付け日から最初の病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
※2：後治療開始時までに得られた、IWCLL2008基準に基づく最良効果がCR、CRi、nPR又はPRであった被験者の割合
※3：無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間
※4：客観的奏効が最初に確認された時点から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
※5：無作為割付けから事前に規定されていないCLLに対する治療開始までの期間

未治療CLL：海外第III相試験（ACE-CL-007試験［ELEVATE-TN試験］）（EudraCT2014-005582-73）[10) 11)]

目　　的	<u>主要目的</u> 未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）患者*に対するカルケンス（以下、本剤）＋オビヌツズマブ併用投与の有効性を、独立評価委員会（IRC）評価による無増悪生存期間（PFS）を指標として、オビヌツズマブ＋chlorambucil[注)]併用投与（対照群）と比較する。 <u>重要な副次目的</u> IRC評価によるPFSについて、本剤単独投与と対照群を比較する。 ＊：65歳以上、又は65歳未満で併存疾患を有する（①クレアチニンクリアランスが30～69mL/min、②Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric（CIRS-G）スコアが6超の少なくとも1つを満たす）患者が対象とされた。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
対　　象	未治療CLL患者
主な登録基準	• CD20陽性CLLで、ECOG PS 2以下の患者
主な除外基準	• CLLに対する前治療歴（全身療法）がある患者 • 重大な循環器疾患がある患者 • プロトンポンプ阻害剤による治療を必要とする患者
試験方法	患者を1:1:1の比率で3群に無作為割付けし、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群には本剤及びオビヌツズマブ併用投与を、本剤単独投与群には本剤の単独投与を、対照群にはオビヌツズマブ及びchlorambucil[注)] 併用投与を施行した。 無作為化は、17p欠失の有無、ECOG performance status（0又は1 vs 2）、及び地域（北米、西欧 vs その他）によって層別化した。 治験薬投与は、28日間（4週間）を1サイクルとした。 本剤＋オビヌツズマブ併用投与群には、サイクル1の1日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで本剤100mgを1日2回反復経口投与するとともに、オビヌツズマブをサイクル2の1日目（100mg）、2日目（900mg）、8及び15日目（1000mg）、並びにサイクル3～7の1日目（1000mg）に静脈内投与した。 本剤単独投与群には、サイクル1の1日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、本剤100mgを1日2回反復経口投与した。 対照群には、オビヌツズマブをサイクル1の1日目（100mg）、2日目（900mg）、8及び15日目（1000mg）、並びにサイクル2～6の1日目（1000mg）に静脈内投与するとともに、chlorambucil[注)]（0.5 mg/kg）を各サイクルの1日目及び15日目に合計6サイクル経口投与した。 有効性の主要解析では、intent-to-treat集団を対象に層別割付け因子で調整した層別Log-rank検定にて本剤＋オビヌツズマブ併用投与群と対照群のIRC評価によるPFSを比較した。層別割付け因子で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（本剤＋オビヌツズマブ併用投与群／対照群）の推定値及び95% CIを求めた。PFSの分布はKaplan-Meier曲線を用いて推定した。 中間解析で主要評価項目が達成された場合は、副次評価項目の検定を①～⑤の順に階層的に実施し、有意差が認められなかった場合は後続のすべての評価項目のp値は記述的なものとして提示された。中間解析における有意水準は、PFS及びOSで両側0.012、ORRは両側0.05とした。対照群と本剤単独投与群のIRC評価によるPFSの比較は、上述の有効性の主要解析と同様の方法で実施した。ORRは、層別割付け因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。

評　価　項　目	有効性 主要評価項目：IRC評価によるPFS※1［本剤＋オビヌツズマブ併用投与群 vs 対照群］ 副次評価項目：①IRC評価によるPFS※1［本剤単独投与群 vs 対照群］ ②IRC評価による全奏効率（ORR※2） ［本剤＋オビヌツズマブ併用投与群 vs 対照群］ ③IRC評価によるORR※2［本剤単独投与群 vs 対照群］ ④全生存期間（OS※3） ［本剤＋オビヌツズマブ併用投与群 vs 対照群］ ⑤OS※3［本剤単独投与群 vs 対照群］など 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図など
結　　果	本試験には535例（本剤＋オビヌツズマブ併用投与群179例、本剤単独投与群179例、対照群177例）が組み入れられ、526例（本剤＋オビヌツズマブ併用投与群179例、本剤単独投与群178例、対照群169例）が治験薬の投与を受けた（データカットオフ日：2019年2月8日）。 【有効性】 <u>主要評価項目</u> 本剤＋オビヌツズマブ併用投与群では、対照群と比較してIRC評価によるPFSに統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが90%減少した（ハザード比0.10［95% CI：0.06～0.17］、p*<0.0001）。本剤＋オビヌツズマブ併用投与群において推定PFSは中央値に達していなかった。対照群における推定PFSの中央値は22.6ヵ月（95% CI：20.2～27.6ヵ月）であった。  <u>副次評価項目</u> PFS（IRC評価）［本剤単独投与群 vs. 対照群］：本剤単独投与群では、対照群と比較してIRC評価によるPFSに統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが80%減少した（ハザード比0.20［95% CI：0.13～0.30］、p*<0.0001）。本剤単独投与群において推定PFSは中央値に達していなかった。対照群における推定PFSの中央値は22.6ヵ月（95% CI：20.2～27.6ヵ月）であった。 ORR（IRC評価）：本剤＋オビヌツズマブ併用投与群93.9%、本剤単独投与群85.5%、対照群78.5%であった。 ＊：17p欠失の有無で層別化したLog-rank検定、有意水準両側0.0102（実際の中間解析時点のイベント数からO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて算出された有意水準）

	【安全性】 本剤の曝露期間の中央値は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で27.7ヵ月（範囲：0.7～40.3ヵ月）、本剤単独投与群で27.7ヵ月（範囲：0.3～40.2ヵ月）であった。有害事象は本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で96.1%（171/178例）、本剤単独投与群で95.0%（170/179例）に認められ、本剤と関連ありと判断された有害事象（副作用）はそれぞれ74.7%（133/178例）、65.9%（118/179例）であった。本剤＋オビヌツズマブ併用投与群の主な副作用は、好中球減少症及び頭痛（各22.5%［40/178例］）、下痢（21.9%［39/178例］）、挫傷（15.2%［27/178例］）、疲労（12.4%［22/178例］）、悪心（10.1%［18/178例］）、血小板減少症（9.6%［17/178例］）、発疹（6.7%［12/178例］）、関節痛（6.2%［11/178例］）、点状出血及び浮動性めまい（各5.6%［10/178例］）、並びに貧血（5.1%［9/178例］）であった。本剤＋オビヌツズマブ併用投与群のGrade 3以上の主な副作用は、好中球減少症（21.3%［38/178例］）、血小板減少症（6.2%［11/178例］）、並びに下痢（2.2%［4/178例］）であった。 本剤単独投与群の主な副作用は、頭痛（24.0%［43/179例］）、下痢（19.6%［35/179例］）、挫傷及び悪心（各10.1%［18/179例］）、疲労及び好中球減少症（各9.5%［17/179例］）、関節痛（6.7%［12/179例］）、並びに発疹（5.6%［10/179例］）であった。本剤単独投与群のGrade 3以上の主な副作用は、好中球減少症（8.9%［16/ 179例］）であった。 死亡に至った有害事象は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で3例（1.7%）、本剤単独投与群で3例（1.7%）、対照群で2例（1.2%）であった。 重篤な有害事象の発現率は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で38.8%（69/178例）、本剤単独投与群で31.8%（57/179例）、対照群で21.9%（37/169例）であった。 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で12.9%（23/178例）、本剤単独投与群で9.5%（17/179例）、対照群で15.4%（26/169例）であった。

注）chlorambucilは本邦で未承認である。
※1：無作為割付け日から最初のIRC評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間
※2：後治療開始時までに得られた、IWCLL2008基準に基づくIRC評価による最良効果がCR、CRi、nPR又はPRであった被験者の割合
※3：無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間

オビヌツズマブの承認された効能又は効果と用法及び用量（抜粋）（2022年12月改訂）
CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

2）安全性試験
該当資料なし

（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
・未治療CLL/SLL患者を対象とした一般使用成績調査（終了）
未治療のCLL/SLL患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の副作用発現状況を把握する。

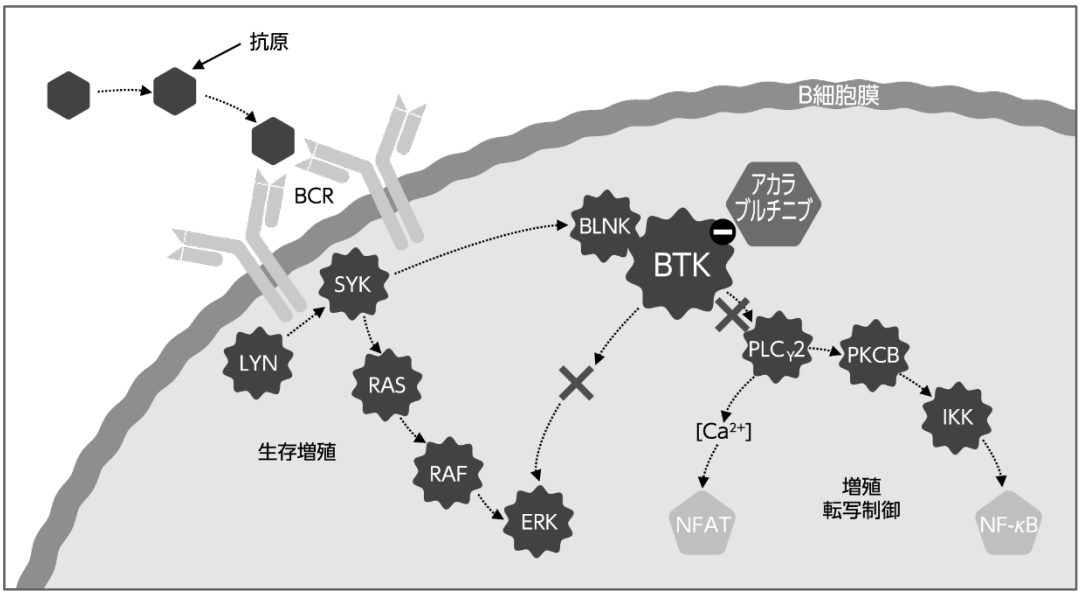
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
・再発又は難治性CLL/SLL患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査）（終了）
製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。

（7）その他
該当資料なし

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
   イブルチニブ、ピルトブルチニブ、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、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用
   （1）作用部位・作用機序
   本剤の有効成分であるアカラブルチニブは、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）を選択的に阻害する低分子化合物である。アカラブルチニブはBTK活性部位のシステイン残基（Cys-481）と共有結合し、BTKの酵素活性を不可逆的に阻害する[12) 13)]。
   BTKはB細胞受容体（BCR）及びサイトカイン受容体経路のシグナル伝達分子である。BTKシグナル伝達は、B細胞の生存及び増殖に関与し、細胞接着、トラフィッキング及び化学遊走に必要とされる[1)]。アカラブルチニブは*in vitro*試験で、ヒトB細胞において、BCR刺激によるBTKを介したシグナル伝達の下流にあるCD69のアップレギュレーションを阻害した[14)]（詳細は「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項を参照のこと）。



BCR刺激後のBTKを介したシグナル伝達経路

（2）薬効を裏付ける試験成績
1）BTKに対する作用（*in vitro*）[13)]
① BTK活性の阻害
複数のプラットフォームを用いて、アカラブルチニブ及び活性代謝物ACP-5862のBTK阻害作用を評価した。アカラブルチニブ及びACP-5862 の阻害作用は同程度であったが、イブルチニブ活性代謝物（ACP-5009）の阻害活性はイブルチニブの約1/10であった。

BTK阻害活性

化合物	Experiment 1 IC_{50}値（nM）	Experiment 2 IC_{50}値（nM）
アカラブルチニブ	5.1 ± 1.0	3.0 ± 0.7
ACP-5862	ND	5.0 ± 1.0
イブルチニブ	1.5 ± 0.2	ND
ACP-5009	14.2 ± 1.7	ND

BTKの酵素活性は固定化金属イオンアフィニティ蛍光偏光（IMAP）アッセイで測定し、ATP添加によるキナーゼ反応開始の前に、BTKと化合物を60分間インキュベーションした。データは、独立した3～4回の測定における平均値±標準偏差を示す（ND：測定せず）。
Experiment 1の最高濃度は1,000nM、Experiment 2の最高濃度は10,000nMで検討した。

② BTKとの共有結合

IMAPアッセイを用いてアカラブルチニブ及びACP-5862のBTK阻害作用の特性を評価した。

BTK活性阻害アッセイ系で、アカラブルチニブ及びACP-5862はいずれも、BTKとのプレインキュベーション時間が長いほど阻害活性が増強（IC_{50}値が低下）した。プレインキュベーション後にATPとの競合（ATP濃度によるIC_{50}値の差）が消失した。このように、キナーゼに共有結合して不活性化する化合物に共通してみられる特徴が示された。

なお、共有結合形成に寄与するBTKのCys-481（ATP結合ポケット内）がSerで置換された変異酵素を用いた検討では、プレインキュベーション時間に伴うアカラブルチニブ及びACP-5862のBTK活性阻害の増強はみられなかった。

BTKとの共有結合形成による阻害作用

ATP (μM)	IC_{50}値（nM）					
	アカラブルチニブ			ACP-5862		
	0分	30分	60分	0分	30分	60分
5	12	4.6	3.2	27	13	6.9
25	28	7.6	3.9	72	18	9.5
100	61	9.0	4.4	101	24	10.8

IMAPアッセイを用い、様々なプレインキュベーション時間（0、30、60分）及びATP濃度（5、25、100μM）でBTK阻害作用の特性を評価した。

さらに、K_i及びk_{inact}から算出した二次速度定数（k_{inact}/K_i）より、阻害作用の特性を評価したところ、アカラブルチニブは、ACP-5862と比較し、阻害作用が約2倍高いという生化学試験における所見が得られた。

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の阻害動態パラメータ

化合物	K_i (nM)	k_{inact} (s^{-1})	k_{inact}/K_i ($s^{-1}*M^{-1}$)*
アカラブルチニブ	300 ± 74	0.0102 ± 0.0032	3.38E+04 ± 8.29E+03
ACP-5862	188 ± 9	0.0031 ± 0.0003	1.65E+04 ± 7.77E+02

*K_i値に対するk_{inact}の比。

アカラブルチニブとACP-5862のBTKに対する結合は、LanthaScreenを用いて、異なる時点で評価した。
K_iとk_{inact}の値は、4回の実験よりIC_{50}の平均±標準偏差を算出した。

2）キナーゼ阻害選択性（*in vitro*）[4)]

① 3F-Cysキナーゼを用いた評価

アカラブルチニブの3F-Cysキナーゼに対する選択性をイブルチニブ、イブルチニブの活性代謝物（ACP-5009）と直接比較した。BTKとその他9個の3F-Cysキナーゼに対する阻害活性を検討した結果、いずれの化合物も強いBTK阻害作用を示した。アカラブルチニブのBMX及びERBB4に対するIC_{50}値はそれぞれ46±12nM及び16±5nMであったが、これら以外のキナーゼに対してはIC_{50}値が100nM超であり、3F-Cysキナーゼグループに対して良好な選択性を示した。

活性代謝物ACP-5862の阻害選択性はアカラブルチニブと概ね類似していた。ACP-5862はBMXに対して阻害活性（IC_{50}値：15±2nM）を示したが、ERBB4に対する阻害活性（IC_{50}値：343±23nM）はアカラブルチニブと比較して約1/20であった。

3F-Cysキナーゼに対する阻害活性

キナーゼ	IC_{50}値（nM）				
	Experiment 1			Experiment 2	
	アカラブルチニブ	イブルチニブ	ACP-5009	アカラブルチニブ	ACP-5862
BTK	5.1 ± 1.0	1.5 ± 0.2	14 ± 2	3.0 ± 0.7	5.0 ± 1.0
TEC	126 ± 11	10 ± 2	16 ± 1	139 ± 16	345 ± 34
ITK	>1,000	4.9 ± 1.2	1,340 ± 411	>10,000	>10,000

BMX	46 ± 12	0.8 ± 0.1	15 ± 4	58 ± 8	15 ± 2
TXK	368 ± 141	2.0 ± 0.3	258 ± 145	352 ± 118	567 ± 174
EGFR	>1,000	5.3 ± 1.3	>1,000	>10,000	>10,000
ERBB2	~1,000	6.4 ± 1.8	>1,000	413 ± 79	552 ± 166
ERBB4	16 ± 5	3.4 ± 1.4	83 ± 4	19 ± 1.0	343 ± 23
BLK	>1,000	0.1 ± 0.0	4.8 ± 0.2	1,763 ± 356	6,170 ± 3,348
JAK3	>1,000	32 ± 15	>1,000	>10,000	>10,000

BTK及びITKのキナーゼ活性はIMAPアッセイで測定した。BMX、TXK、EGFR、ERBB2、ERBB4、BLK、及びJAK3のキナーゼ活性はZ'-LYTE™アッセイで測定した。TECのキナーゼ活性はLanthaScreen™アッセイで測定した。データは、独立した3回の測定における平均値±標準偏差を示す。

Experiment 1の最高濃度は1,000nM、Experiment 2の最高濃度は10,000nMで検討した。

② 広範なキノーム・スクリーニングに基づく評価

ThermoFisher社の282種類の哺乳類キナーゼからなるパネル※1を用いた検討：

試験濃度10μMのスクリーニングで阻害率80%超であったキナーゼは、アカラブルチニブでは12種類、イブルチニブでは41種類であった。さらに、アカラブルチニブ及びACP-5862について、10μMで阻害率70%以上であった32種類のキナーゼを対象に評価した結果、アカラブルチニブ又はACP-5862のいずれかでIC_{50}値が1μM未満であったのはCDK8、FGR、PTK5、PTK6、及びRIPK2であった。アカラブルチニブのこれらのキナーゼに対する活性はBTK阻害活性と比較して1/100以下であった。ACP-5862はPTK6に対して異なる選択性を示し、IC_{50}値は61nMであった（Z'-LYTE™アッセイ）。

DiscoveRx社の384種類の野生型哺乳類キナーゼからなるパネル※2を用いた検討：

試験濃度1μMのスクリーニングで、アカラブルチニブとACP-5862が65%超の阻害率を示したのは、それぞれ7種類及び5種類の野生型哺乳類キナーゼのみであった。これに対し、イブルチニブ及びその活性代謝物M37は、それぞれ37種類及び44種類のキナーゼで65%を超える阻害率を示した。アカラブルチニブ又はACP-5862の結合活性が65%超のキナーゼは9種類で、3F-Cysキナーゼ以外では、アカラブルチニブはLIMK1、ACP-5862はPTK6とMEK5との相互作用が特定された。

※1：Z'-LYTE™、LanthaScreen®等のテクノロジーによる。LanthaScreenは結合アッセイのプラットフォームで、他の2つは酵素の組換えキナーゼ又はキナーゼ部位を用いて酵素活性を測定するプラットフォーム。

※2：DiscoveRx KINOMEscan®プラットフォーム。固定化リガンドとの結合の阻害に基づきキナーゼとの相互作用を検出。

Srcファミリーキナーゼに対する選択性：

Z'-LYTEアッセイ法を用いて、BTK阻害剤及びその活性代謝物のヒトのSrcファミリーメンバーキナーゼに対する阻害作用を評価したところ、アカラブルチニブはヒトのSrcキナーゼ（FGR、LCK、YES1など）の活性を阻害しなかった（IC_{50}値：＞1,000nM）。

3）B細胞及び非標的細胞に対する作用（*in vitro*）[14)]

① B細胞活性化の阻害

BCR刺激後のBTKを介したシグナルの下流における細胞イベントであるCD69アップレギュレーションを指標として、B細胞活性化阻害作用を検討した。その結果、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）におけるアカラブルチニブの活性はイブルチニブの約1/5であったが、ヒト全血における活性は同程度であった。また、アカラブルチニブの活性代謝物ACP-5862によるB細胞活性化阻害の効力は、アカラブルチニブの1/7～1/4であった。

BCR刺激後のCD69発現（B細胞活性化）に対する阻害活性

細胞系	EC_{50}値（nM）			
	Experiment 1		Experiment 2	
	アカラブルチニブ	イブルチニブ	アカラブルチニブ	ACP-5862
PBMC	2.9 ± 0.2	0.58 ± 0.04	6.2 ± 2.3	26 ± 16
全血	9.2 ± 4.4	5.8 ± 3.0	8.8 ± 0.8	64 ± 6

データは、独立した3～4回の測定における平均値±標準偏差を示す。

Experiment 1の最高濃度は1,000nM、Experiment 2の最高濃度は10,000nMで検討した。

② 非標的細胞に対する作用

アカラブルチニブはイブルチニブと異なり、T細胞の活性化※1やEGFRのリン酸化※2を阻害しなかった（EC_{50}値：＞10μM）。

また、初代CD8陽性T細胞を用いた検討※3で、アカラブルチニブは10μMまでマウス及びヒトのT細胞に対して増殖抑制作用を示さなかった（IC_{50}値：＞10μM）。

さらに、ヒトNK細胞を用いた抗体依存性細胞傷害に対する拮抗作用※4は、アカラブルチニブ（EC_{50}値：＞4μM）ではイブルチニブ（EC_{50}値：80～1,540nM）より弱かった。

※1：Jurkat［急性T細胞性白血病］細胞における抗CD3／抗CD28抗体刺激によるIL-2産生、及びゲーティングしたヒト初代T細胞における抗CD3抗体で誘導したCD25の発現。

※2：A431類表皮癌細胞における上皮成長因子刺激によるEGFRのリン酸化。

※3：ヒトPBMC又はマウス脾臓から調製したCD8陽性細胞を用い72時間培養。

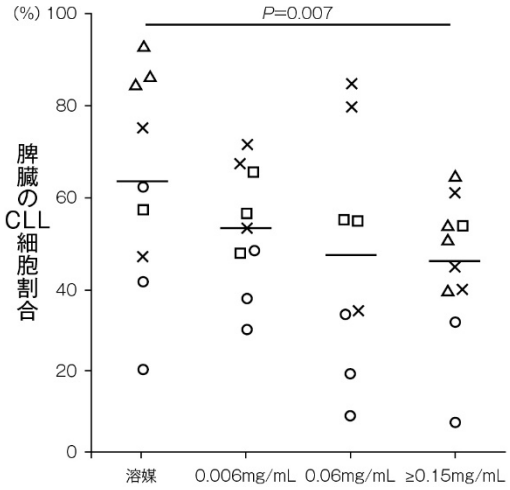
※4：ヒトPBMCから調製したNK細胞と、標的細胞としてEu標識SKBr3細胞を使用。

4）抗腫瘍作用（*in vivo*）

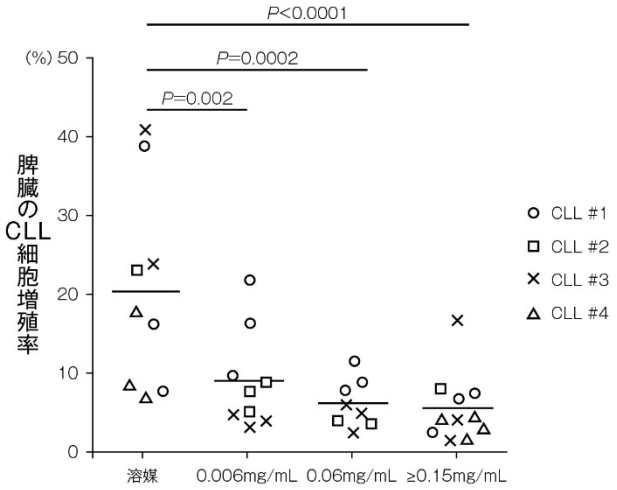
① ヒトCLL異種移植マウスモデル[15)]

慢性リンパ性白血病（CLL）患者から採取した初代PBMCをNSGマウスに尾静脈内投与して作製したヒトCLL異種移植モデルに、アカラブルチニブを0.006、0.06、0.15、又は0.3mg/mLの濃度で飲料水に混ぜて投与した結果（0.3mg/mLで50mg/kg/日相当と推定）、3週間後の脾臓における腫瘍量（CLL細胞割合）及びCLL細胞増殖率の用量依存的な減少が示された。

脾臓におけるCLL細胞の割合



CLL細胞増殖率に対する阻害作用



ヒトCLL異種移植マウスモデルにおけるアカラブルチニブのCLL細胞増殖抑制作用

CLL患者（#1～4）から採取した初代PBMCをNSG（非肥満糖尿病［NOD］、重症複合免疫不全症［SCID］、γcnull）マウスに尾静脈内投与し、ヒト初代CLL異種移植モデルを作製した。CLL細胞は主に、微小環境との相互作用がヒトのリンパ節と類似することが示されている脾臓にコロニーを形成する。アカラブルチニブを0.006～0.3mg/mLの濃度で飲料水に混ぜて投与し、3週間後の脾臓におけるCLL細胞増殖を検討した。（左図）：CLL細胞（CD5+/CD19+）のCD45+細胞に対する割合、（右図）：CLL細胞における増殖抗原Ki-67（Ki67）発現細胞の割合は、フローサイトメトリーによるKi67染色で評価した。プロットエリア内の横線は平均値を示す。p値はt検定に基づく。

（3）作用発現時間・持続時間

日本人の進行期B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第I相試験（D8220C00001試験）[6]のパート2において、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）患者では、本剤100mgを1日2回反復投与したときの定常状態のトラフ時点（投与前）のBTK占有率は97%～98%であった。

（「Ⅴ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

＜参考＞（外国人データ）[16]

海外第I/II相試験（ACE-CL-001試験）[7]では、外国人のCLL/SLL患者に本剤100mgを1日2回反復投与したとき、8日目の投与前（トラフ）のBTK占有率は95%の患者で90%を超えており、BTK活性部位占有の持続は患者間変動が小さいことが示唆された。

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

1）日本人の進行期B細胞性腫瘍患者に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中濃度[5) 17)]

進行期B細胞性腫瘍患者6例に本剤100mgを経口投与し、2～7日間の休薬後、本剤1回100mgを1日2回反復経口投与した。反復投与第8日目における血漿中アカラブルチニブ濃度は投与後0.6時間（中央値）でC_{max}に到達し、1.8時間（算術平均値）の$t_{1/2}$で消失した。活性代謝物であるACP-5862のアカラブルチニブに対するC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}12hr)}$の幾何平均値の比は、それぞれ0.56及び1.64であった。

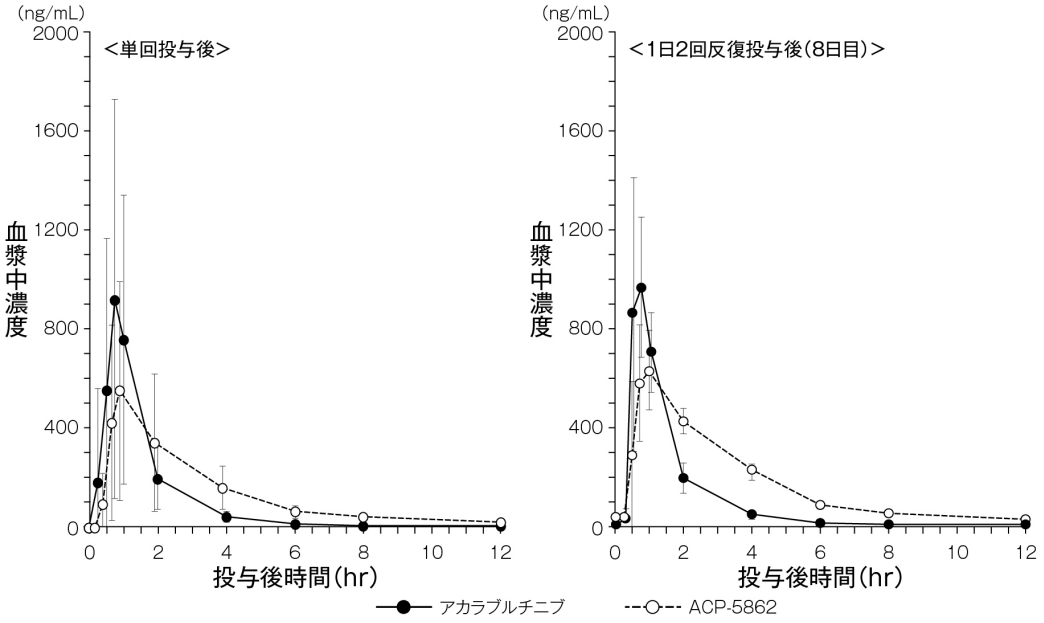


図　進行期B細胞性腫瘍患者に本剤100mgを単回経口投与及び1日2回8日間反復経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ及びACP-5862濃度推移（算術平均値±標準偏差、n=6）

表　進行期B細胞性腫瘍患者に本剤100mgを単回経口投与及び1日2回8日間反復経口投与したときのアカラブルチニブ及びACP-5862の薬物動態パラメータ（幾何平均値[%幾何変動係数]、n=6）

測定日	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (hr)	$AUC_{(0\text{-}12hr)}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$[b] (hr)
単回投与後	アカラブルチニブ	601.9 (173.8)	0.74 (0.52～1.02)	890.7 (95.4)	1,109 (55.1)	9.4±12.5
	ACP-5862	316.5 (260.1)	0.97 (0.90～4.00)	1,092 (123.8)	1,557 (60.4)	10.2±8.0
1日2回反復投与後（第8日目）	アカラブルチニブ	1,120 (29.7)	0.62 (0.47～1.00)	1,208 (25.3)	1,211 (25.3)	1.8±0.7
	ACP-5862	629.7 (26.9)	0.94 (0.75～1.08)	1,987 (7.7)	2,099 (6.6)	3.2±0.4

a：中央値（範囲）
b：算術平均値±標準偏差

2）外国人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度（外国人データ）[18)]

外国人の再発又は難治性CLL/SLL患者に本剤100mgを1日2回反復経口投与したとき、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与後0.75時間（中央値）でC_{max}に到達し、0.9時間（幾何平均値）の$t_{1/2}$で消失した。

表　外国人の再発又は難治性CLL/SLL患者に本剤100mgを1日2回反復経口投与したときの投与8日目におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ（幾何平均値（CV%）、n=22～28）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
アカラブルチニブ	458 (208%)	0.750 (0.450~5.75)	636 (104%)	0.913 (36.4%)

a：中央値（範囲）

（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（外国人データ）[19)]

健康被験者（12例）に本剤75mg[注)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食投与におけるアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.31及び0.93であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

2）併用薬の影響

① オメプラゾールとの相互作用（外国人データ）[20)]

健康被験者（24例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回、5日間投与し、投与5日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.21及び0.43であった。

（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

② 炭酸カルシウムとの相互作用（外国人データ）[21)]

健康被験者（24例）に本剤100mgを炭酸カルシウム（制酸剤）1gと併用投与したとき、本剤単独投与時に対する炭酸カルシウム併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}t)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.25及び0.47であった。

（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

③ リファンピシン（反復投与）との相互作用（外国人データ）[22)]

健康被験者（24例）にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回、9日間投与し、投与9日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン反復併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.32及び0.21であった。

（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

④ イトラコナゾールとの相互作用（外国人データ）[23)]
健康被験者（17例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日2回、6日間投与し、投与6日目に本剤50mg[注)]を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ3.90及び4.97であった。
（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

⑤ オレンジジュースとの相互作用（外国人データ）[24)]
健康被験者（12例）に本剤100mgをオレンジジュースと共に経口投与したとき、本剤を水と共に投与時に対するオレンジジュースと共に投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.44及び0.62であった。
（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

⑥ 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション[25)]
本剤100mg単独投与時に対するクラリスロマイシン（強いCYP3A阻害剤）、フルコナゾール、ジルチアゼム及びエリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブの$AUC_{(0-24h)}$の幾何平均値の比は、それぞれ3.34、2.44、2.28及び2.76と推定された。本剤100mg単独投与時に対するカルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）及びエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブの$AUC_{(0-24h)}$の幾何平均値の比はともに0.39と推定された。
（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

⑦ その他
健康被験者（24例）にリファンピシン（P-gp及びBCRP阻害剤）600mgを1日1回、9日間投与し、投与1日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン初回併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.23及び1.29であった[22)]（外国人データ）。

健康被験者（12例）に本剤100mgをグレープフルーツジュースと共に経口投与したとき、本剤を水と共に投与時に対するグレープフルーツジュースと共に投与時のアカラブルチニブのC_{max}及び$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.65及び0.84であった[26)]（外国人データ）。
生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤100mg単独投与時に対するフルボキサミン（弱いCYP3A阻害剤）併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブの$AUC_{(0-24h)}$の幾何平均値の比は1.37と推定された[25)]。

アカラブルチニブはCYP3A及びBCRPを阻害した。また、ACP-5862はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した[27)]（*in vitro*試験）。
（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率、Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」、「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法
ノンコンパートメント法[17)]

（2）吸収速度定数
該当資料なし

（3）消失速度定数
該当資料なし

（4）クリアランス
日本人の進行期B細胞性腫瘍患者6例に本剤100mgを1日2回反復経口投与したとき、投与8日目におけるアカラブルチニブのCL/F（算術平均値±標準偏差）は84.89±19.84 L/hrであった[17]。

（5）分布容積
日本人の進行期B細胞性腫瘍患者6例に本剤100mgを1日2回反復経口投与したとき、投与8日目におけるアカラブルチニブのV_z/F（算術平均値±標準偏差）は219.7±107.1 Lであった[17]。

（6）その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析（外国人データ）[28]
（1）解析方法
健康被験者及びB細胞性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブ及びACP-5862の母集団薬物動態解析を実施した。解析ソフトウェアにはNONMEMを使用し、アカラブルチニブ及びACP-5862の体内動態を同時に記述できるモデルを構築するとともに、薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）について検討を行った。

（2）パラメータ変動要因
解析の結果、プロトンポンプ阻害剤（PPI）服用の有無、ベースラインのECOG PS、及び健康状態（健康被験者、患者）が統計学的に有意な共変量であることが示された。

4. 吸 収（外国人データ）
健康被験者に本剤100mgを経口投与した58分後に微量（<10μg; ≤1μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与したとき[注)]、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは25.3%であった[12]。

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

5. 分 布
（1）血液―脳関門通過性
該当資料なし

（ラット）[29]
[^{14}C]-アカラブルチニブを白色ラットに4mg/kg又は有色ラットに100mg/kgを単回経口投与し、アカラブルチニブの組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィーで検討した。白色ラットにおいて、脳及び脊髄の放射能濃度は非常に低く、多くの時点で検出限界未満であった。有色ラットにおいても同様であった。

（2）血液―胎盤関門通過性
該当資料なし

（ラット）[30]
妊娠ラットにアカラブルチニブ100、200、及び300mg/kg/日を妊娠6～18日目まで反復経口投与し、妊娠18日目の母動物及び胎児から投与後1時間の血液を採取し、アカラブルチニブ及びACP-5862の血漿中濃度を測定した。検討した3用量を通して胎児／母動物のアカラブルチニブの血漿中濃度比は概ね0.4～0.5、ACP-5862の血漿中濃度比は概ね0.02～0.04であった。

（3）乳汁への移行性
該当資料なし

（ラット）[30)]
母動物に100、200、及び300mg/kg/日を分娩後から授乳12日目まで反復経口投与し、授乳12日目の母動物における投与後3時間のアカラブルチニブ及びACP-5862の血漿及び乳汁中濃度を測定した。アカラブルチニブの乳汁／血漿中濃度比は3用量で概ね4～14であり、ACP-5862の乳汁／血漿中濃度比は概ね6～22であった。

（4）髄液への移行性
該当資料なし

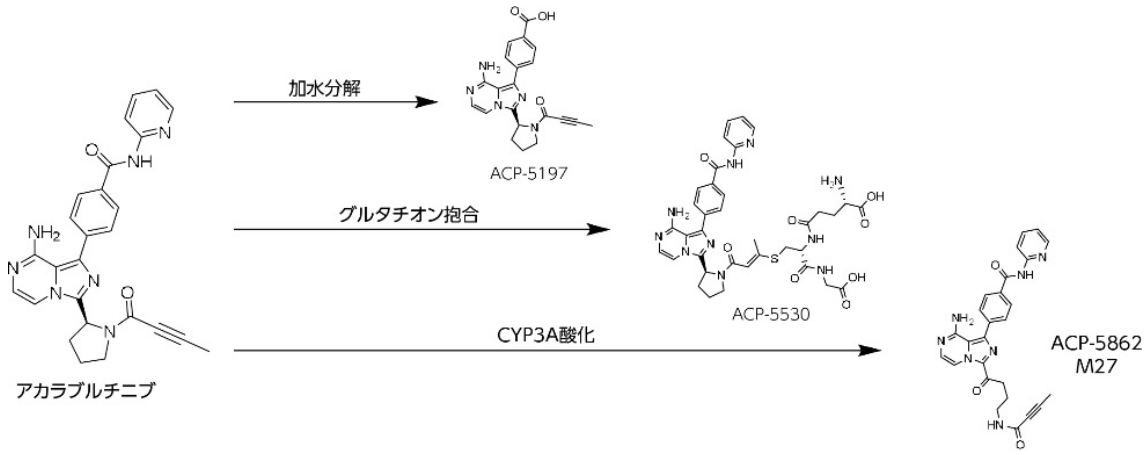
（5）その他の組織への移行性
該当資料なし

（ラット）[29)]
有色ラットに100mg/kgを単回経口投与し、アカラブルチニブの組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィーで検討したとき、放射能は投与後0.5及び4時間（最初の2測定時点）で広範な組織に分布した。多くの組織は投与後0.5及び4時間に最高放射能濃度を示し、投与後24時間で放射能濃度は定量下限未満に低下した。大腸及び皮膚では投与後8時間に最高放射能濃度を示した。多くの組織で放射能濃度は最高濃度を示したのちに速やかに低下し、ブドウ膜以外の全組織で投与後168時間までに定量下限未満となった。最も高い放射能濃度を示した組織は大腸及び肝臓であった。他に高い放射能濃度（>10,000ng eq/g）を示した組織は高い順に、ブドウ膜＞腎臓皮質＞腎臓髄質＞腎臓＞副腎＞盲腸＞小腸、であった。ブドウ膜に放射能が残存し、投与後168時間でも放射能が検出され、放射能のメラニン結合が示唆された。非有色皮膚に比べ有色皮膚の放射能濃度が高かったことからもメラニン結合が示唆される。

（6）血漿蛋白結合率[12)]
*In vitro*試験成績から、アカラブルチニブ及びACP-5862の血漿蛋白結合率はそれぞれ97.5%及び98.6%であり、濃度に依らず一定であった。アカラブルチニブ及びACP-5862の血液／血漿中濃度比はそれぞれ0.79及び0.66であった。

6. 代 謝

（1）代謝部位及び代謝経路（*in vitro*試験、外国人データ）[12) 31)]
アカラブルチニブの主代謝経路はCYP3Aによる酸化であり、その他にグルタチオン（GSH）抱合及びアミド加水分解による代謝を受ける。血漿中の主代謝物はACP-5862であり、CYP3Aにより生成する。健康被験者（6例）に[^{14}C]-アカラブルチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与120時間後までの血漿中に主にACP-5862が検出された（血漿中総放射能に対する割合は34.7%）。



アカラブルチニブの代謝経路

（2）代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率[31)]
アカラブルチニブの主代謝酵素はCYP3Aである。また、アカラブルチニブのGSH抱合は主にGSTM1及びGSTM2によることが示されている（*in vitro*試験）。
（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

CYP阻害作用の検討（*in vitro*）[27)]
各CYP 分子種に対する可逆的阻害（直接的阻害）、時間依存的阻害及び代謝依存的阻害作用をアカラブルチニブ（3～100μM）及びACP-5862（0.1～30μM）についてそれぞれ*in vitro*で検討した。アカラブルチニブによるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6（いずれもIC_{50} >100μM）、CYP2C8（IC_{50} =37μM）、CYP2C9（IC_{50} =28μM）及びCYP3A4/5（IC_{50} =57μM [基質テストステロン]、IC_{50} =69 μM [基質ミダゾラム]）への強い阻害は認められなかった。同様にACP-5862によるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6及びCYP3A4/5（いずれもIC_{50} >20μM）への強い阻害は認められなかった。

（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
活性代謝物ACP-5862のBTK阻害活性はアカラブルチニブの約50%であった（*in vitro*試験）[13)]。
（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
存在比率については、「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

7. 排 泄

（1）排泄部位及び経路
主要な排泄経路は糞便中排泄であった。詳細は「Ⅶ. 7. (2) 排泄率」の項を参照のこと。

（2）排泄率（外国人データ）[12)]
外国人の健康被験者（6例）に微量（<10μg; ≤1μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ100mg（1mg/mL溶液）を経口投与したとき、投与168時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ12.0%及び83.5%であった。投与168時間後までの未変化体の排泄率は尿中1%未満、糞中1.2%であった。

（3）排泄速度
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）[32)]

アカラブルチニブ及びACP-5862が各種トランスポーターの基質であるか検討した結果、

- いずれもP-糖蛋白質（P-gp）及びBCRPの基質であった；
- アカラブルチニブはOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、及びOCT2の基質ではなく、ACP-5862はOATP1B1及びOATP1B3の基質ではなかった。

また、アカラブルチニブ及びACP-5862によるトランスポーター阻害作用を、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kについて検討した結果、

- アカラブルチニブによるCaco-2細胞のジゴキシン輸送阻害のIC_{50}値は98.3μMであり、P-gp阻害は強くなかった。ACP-5862によるジゴキシン輸送阻害は20μMで10%未満であった；
- アカラブルチニブ及びACP-5862によるBCRPの強い阻害はなかった。但し、本剤100mgとBCRP基質を併用経口投与した場合、アカラブルチニブによる消化管内のBCRP阻害によりBCRP基質の曝露量は増加する可能性がある（消化管内最高濃度860μM＞IC_{50}値40.9μM）；
- アカラブルチニブ及びACP-5862によるOATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-Kの阻害は認められないか、弱かった。但し、本剤100mg投与後の血漿中ACP-5862濃度に基づくと、ACP-5862によりMATE1が阻害され、MATE1基質の薬物動態に影響する可能性がある（C_{max} 0.84μM＞IC_{50}値0.2μM）。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞

血漿中アカラブルチニブ濃度に及ぼす透析の影響は検討していない。BTKの標的部位に共有結合しているアカラブルチニブは透析により除去不能と考えられる。したがって、アカラブルチニブの投与が透析後8時間以内に行われたとしても1日2回投与が継続されている限りは、臨床上問題となるBTK占有率の低下は生じないと予測される。

10. 特定の背景を有する患者

（1）肝機能障害者における薬物動態（外国人データ）[33)]

軽度肝機能障害者（6例）及び中等度肝機能障害者（6例）でアカラブルチニブの体内動態を評価し、年齢及び体重が同程度の肝機能正常者（健康被験者、6例）のデータと比較した（ACE-HI-001試験）。また、重度肝機能障害者（8例）でアカラブルチニブの体内動態を評価し、肝機能正常者（健康被験者、8例）のデータと比較した（ACE-HI-102試験）。肝機能はChild-Pugh分類を用いて判別し、いずれの群も本剤50mg[注)] を経口投与した。

アカラブルチニブのC_{max}は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者では1.9倍の高値、中等度肝機能障害者では同程度（1.02倍）、重度肝機能障害者では4.9倍の高値であった（幾何最小二乗平均［LSM］の比）。また、$AUC_{(0\text{-}t)}$は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者で1.90倍、中等度肝機能障害者で1.48倍、重度肝機能障害者で5.28倍の高値であった（幾何LSMの比）。

（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

表　外国人の肝機能障害者及び肝機能正常者に本剤50mgを単回経口投与したときのアカラブルチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	軽度肝障害 Child-Pugh A （n=6）	中等度肝障害 Child-Pugh B （n=6）	重度肝障害 Child-Pugh C （n=8）	肝機能正常 （n=14）
C_{max} (ng/mL) [a]	291.6 (51.2)	155.7 (246.9)	726.0 (56.2)	152.5 (133.3)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL) [a]	362.0 (61.6)	310.0 (191)	1161 (53.9)	213.8 (73.2)
CL/F (L/hr) [b]	156.6 ± 91.1	280.8 ± 373	48.68 ± 30.7	218.1 ± 103
V_z/F (L) [b]	471.2 ± 222	2135 ± 2715	167.4 ± 70.3	722.5 ± 520
$t_{½}$ (hr) [b]	2.25 ± 0.87	7.92 ± 12.7	2.70 ± 1.13	2.24 ± 0.82
t_{max} (hr) [c]	0.750 (0.50, 1.5)	1.00 (0.50, 3.0)	0.500 (0.50, 1.0)	0.625 (0.25, 3.0)

a：幾何平均値（CV%）
b：算術平均値±標準偏差
c：中央値（範囲）

（2）腎機能障害者における薬物動態

アカラブルチニブ及びACP-5862の体内動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する臨床薬理試験は実施していない。

母集団薬物動態解析[28)]では、アカラブルチニブ及びACP-5862の曝露量及びクリアランスは、軽度腎機能障害者（eGFR：60～89mL/min/1.73m^2）、中等度腎機能障害者（eGFR：30～59mL/min/1.73m^2）、重度腎機能障害者（eGFR：30mL/min/1.73m^{2}未満）、並びに腎機能正常者（eGFR：90mL/min/1.73m^{2}以上）の間で同程度であった。なお、臨床試験では患者組み入れ時の除外基準として「eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満」を設定しており、母集団薬物動態解析の対象に含まれた重度腎機能障害者は2例のみであった（正常：204例、軽度：433例、中等度：110例）。

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

＜解説＞
本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤及び適応疾患の治療についての十分な知識と経験を持つ医師により使用される必要がある。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を十分説明し、同意を得ること。

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＞
本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

有効成分：アカラブルチニブ
添加剤：ケイ酸処理結晶セルロース、部分アルファ一化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、黄色三二酸化鉄、青色2号、酸化チタン

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。［11.1.1参照］

8.2 感染症（アスペルギルス症等の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。［9.1.2、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。［7.1、11.1.3参照］

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行うこと。［9.1.1、11.1.4参照］

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］

8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与に際しては、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。［11.1.7参照］

8.7 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍を発現する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。

＜解説＞

8.1 本剤投与中に重篤な出血が報告され、死亡に至った症例も報告されている。
本剤の臨床試験において、手術の前後3日間は本剤の投与を中断することが推奨されていたことを踏まえ、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、手術等の少なくとも前後3日間は本剤の投与の一時中断を考慮すること。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 本剤投与中に肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化やアスペルギルス症等を含む重篤な感染症が報告され、死亡に至った症例も報告されている。
重篤な感染症を予防し、早期検出するため、特に日和見感染症の発症リスクの高い患者には本剤投与前に適切な予防的処置を考慮し、本剤投与中は感染症の徴候や症状に十分注意すること。
（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者、Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 本剤投与中に貧血、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が報告されている。これらの事象の早期検出及び重症化防止のため、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。
（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.4 本剤投与中に重篤な不整脈が報告されている。これらの異常の早期検出並びに重症化の防止のため、関連症状（動悸、浮動性めまい、失神、胸痛、呼吸困難など）に留意するとともに、本剤投与に際しては定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行うこと。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.5 本剤投与中に腫瘍崩壊症候群が報告されている。これらの事象の早期検出及び重症化防止のため、本剤投与に際しては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.6 本剤投与中に間質性肺疾患が報告されている。これらの事象の早期検出及び重症化防止のため、本剤投与に際しては臨床症状（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。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.7 本剤投与後に、皮膚及び皮膚以外の部位において二次性悪性腫瘍が報告されている。皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の皮膚の二次性悪性腫瘍の早期検出及び重症化防止のため、本剤投与中は、皮膚の状態を観察すること。

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. 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 重度の心疾患（コントロール不能又は症候性の不整脈、うっ血性心不全、心筋梗塞など）を有する患者

本剤の投与により不整脈があらわれることがある。［8.4、11.1.4参照］

9.1.2 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＞

9.1.1 重度の心疾患を対象とした臨床試験を実施していないものの、本剤の投与により不整脈があらわれることがあるため設定した。
これらの患者に本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由、Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 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ため設定した。
これらの患者に本剤を投与する際には、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必要がある。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由、Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

（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

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上）

可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1参照］

＜解説＞

9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験の結果に基づき設定した。
これらの患者では、本剤の血中濃度の上昇により、副作用が強くあらわれる可能性があることから、可能な限り本剤の投与を避けること。
（「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

（4）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

＜解説＞

ヒトにおける影響については不明であるが、動物実験（ラット/ウサギ）において、胎児体重の減少や異常分娩が認められているため設定した。
本剤の消失半減期に基づき、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与から少なくとも2日間は避妊を行うよう指導すること。
（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）」、「ⅩⅡ. 2. (1) 妊婦等に対する海外情報」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投与しないことが望ましい。胚・胎児発生試験（ウサギ）において、臨床曝露量の約1.8倍の曝露に相当する用量で胎児体重の減少がみられた。また、生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量の1.8倍の曝露に相当する用量で分娩時間の延長や難産が報告されている。［9.4参照］

＜解説＞

ヒトにおける影響については不明であるが、動物実験（ラット/ウサギ）において、胎児体重の減少や異常分娩が認められているため設定した。

これらの結果に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

（「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）」、「ⅩⅡ. 2. (1) 妊婦等に対する海外情報」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。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

＜解説＞

ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められているため設定した。本剤の薬理作用を考慮すると、乳児への悪影響が生じる可能性が否定できないため、本剤投与中及び本剤の最終投与から2日間は授乳しないことが望ましい。

（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」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＞

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。［16.4参照］

＜解説＞

本剤の有効成分アカラブルチニブの溶解度は、pH 4～5以上のpHでは急激に低下する。

非臨床試験及び臨床薬理試験の結果から、本剤の主代謝経路の1つは、主にCYP3Aによる酸化であることが示された[31)]。

（「Ⅲ. 1. (2) 溶解性」、「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響、Ⅶ. 6. 代謝、Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）」の項参照）

（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 ［16.7.4、16.7.6参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、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 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 ［16.7.3、16.7.6参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 ［16.7.1参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤による持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 ［16.7.2参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン シメチジン等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤を2時間前に投与すること。	
オレンジジュース ［16.7.5参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤をオレンジジュースと共に投与することは避けること。	オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、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＞

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験結果等に基づき設定した。

CYP3A阻害剤[23)]

健康被験者（17例）に本剤50mgを単独で単回経口投与[注)]及びイトラコナゾール200mgの1日2回5日間投与後の6日目にイトラコナゾール200mgと併用で単回経口投与[注)]したときのアカラブルチニブの体内動態を検討した。

その結果、アカラブルチニブのt_{max}（中央値）は、本剤単独及びイトラコナゾール併用下でそれぞれ

0.5時間及び0.75時間であった。アカラブルチニブのC_{max}（幾何LSM）は、イトラコナゾール併用下で3.9倍（90% CI：3.2～4.8倍）に増加した。また、アカラブルチニブの$AUC_{(0-\infty)}$（幾何LSM）も、イトラコナゾール併用下で4.97倍に増加した。
（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

CYP3A誘導剤[22)]
健康被験者（24例）に本剤100mgを単独で単回経口投与[注)]並びにリファンピシン600mgの1日1回9日間投与の1日目及び9日目にリファンピシン600mgと併用で単回経口投与[注)]したときのアカラブルチニブの体内動態を検討した。
その結果、リファンピシン1日目併用投与時のアカラブルチニブのt_{max}及び$t_{1/2}$は単独投与時と同程度であった（t_{max}［中央値］：0.75時間 vs 0.88時間、$t_{1/2}$［算術平均値］：1.66時間 vs 1.56時間）。C_{max}（幾何LSM）は1.2倍（122.65%［90% CI：102.92%～146.16%］）に増加し、$AUC_{(0-t)}$は1.4倍（136.36%［90% CI：121.7%～152.78%］）及びAUC（幾何LSM）は1.3倍（128.50%［90% CI：117.88%～140.07%］）に増加した。
一方、リファンピシン9日目併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}（幾何LSM）は0.32倍（31.54%［90% CI：23.63%～42.11%］）に低下し、$AUC_{(0-\infty)}$（幾何LSM）は0.21 倍（20.62%［90% CI：17.51%～24.29%］）に低下した。t_{max}に影響はなく（中央値：0.88時間 vs 0.75時間）、$t_{1/2}$は短かった（算術平均値：1.56時間 vs 0.83時間）。
（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

オメプラゾール[20)]
健康被験者（24例）に本剤100mgを単独で単回経口投与[注)]及びオメプラゾール40mgの1日1回5日間投与の投与5日目にオメプラゾール40mgと併用で単回経口投与[注)]したときのアカラブルチニブの体内動態を検討した。
その結果、本剤単独投与時に比べ、オメプラゾール併用投与時の血漿中アカラブルチニブ濃度は概ね投与後3～5時間まで低値で推移した。オメプラゾール併用投与によりアカラブルチニブのt_{max}は遅延し（中央値：0.75時間 vs 1.0時間）、$t_{1/2}$は1.2倍になった（算術平均値：1.85時間 vs 2.26時間）。また、C_{max}（幾何LSM）は0.21倍に低下し（21.12%［90% CI：11.27%～39.56%］）、$AUC_{(0-t)}$（幾何LSM）は0.43倍に低下した（43.29%［90% CI：29.61%～63.27%］）。
（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

制酸剤[21)]
健康被験者（24例）に本剤100mgを単独で単回経口投与[注)]及び炭酸カルシウム1gと併用で単回経口投与[注)]したときのアカラブルチニブの体内動態を検討した。
その結果、単独投与時に比べ、炭酸カルシウム併用投与時の血漿中アカラブルチニブ濃度は概ね投与後3～5時間まで低値で推移した。炭酸カルシウム併用投与によりアカラブルチニブのt_{max}は遅延し（中央値：0.75時間 vs 1.5時間）、$t_{1/2}$は約2.5倍に延長した（算術平均値：1.64時間 vs 4.07時間）。また、C_{max}（幾何LSM）は0.25倍に低下し（25.41%［90% CI：17.05%～37.89%］）、$AUC_{(0-t)}$（幾何LSM）は0.47倍に低下した（47.28%［90% CI：36.05%～62.01%］）。
（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

抗凝固剤
本剤による治療には出血のリスクを伴う。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由、Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

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
頭蓋内血腫（頻度不明）、胃腸出血（0.2%）、網膜出血（0.2%）等の重篤な出血があらわれることがある。［8.1参照］

11.1.2 感染症
肺炎（3.2%）、アスペルギルス症（0.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.2、9.1.2参照］

11.1.3 骨髄抑制
貧血（5.5%）、好中球減少症（17.5%）、白血球減少症（17.5%）、血小板減少症（7.7%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［7.1、8.3参照］

11.1.4 不整脈
心房細動（1.5%）、心房粗動（頻度不明）等の重篤な不整脈があらわれることがある。［8.4、9.1.1参照］

11.1.5 虚血性心疾患
急性冠動脈症候群（0.2%）等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがある。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.4%）
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.5参照］

11.1.7 間質性肺疾患（0.4%）
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。［8.6参照］

＜解説＞
本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）及び臨床試験での発現状況に基づき設定し、発現頻度とともに注意すべき事項を記載した。なお、各事象の発現頻度は、海外第III相試験（ASCEND試験、ELEVATE-TN試験）並びに国内第I相試験（D8220C00001試験）の再発又は難治性CLL/SLLコホート及び未治療CLL患者の副作用（医師の因果関係評価において本剤との因果関係が否定できないと判断された有害事象）を合算して算出し、当該試験からの報告がない事象は頻度不明とした。

11.1.1　出血
出血関連の有害事象は、ASCEND試験で40例（26.0%）、ELEVATE-TN試験の本剤＋オビヌツズマブ併用投与群及び本剤単独投与群でそれぞれ76例（42.7%）及び70例（39.1%）、D8220C00001試験の再発又は難治性CLL/SLLコホート及び未治療CLL患者でそれぞれ4例（44.4%）及び3例（30.0%）報告された。ELEVATE-TN試験において、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で胃腸出血1例、本剤単独投与群で網膜出血1例が報告され、これらは本剤との因果関係が否定できないと評価された症例であった。頭蓋内血腫は、ASCEND試験、ELEVATE-TN試験及びD8220C00001試験において報告はなかったものの、本剤の臨床試験において出血の有害事象が高頻度で報告されており、また海外臨床試験（原発性マクログロブリン血症患者を対象とした第II相試験）では、本剤との因果関係が否定できない死亡例が1例報告されていることから、本剤投与中及び投与終了後の出血の発現に十分留意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2　感染症
感染症関連の有害事象は、ASCEND試験で87例（56.5%）、ELEVATE-TN試験の本剤＋オビヌツズマブ併用投与群及び本剤単独投与群でそれぞれ123例（69.1%）及び117例（65.4%）、D8220C00001試験の再発又は難治性CLL/SLLコホート及び未治療CLL患者でそれぞれ7例（77.8%）

及び5例（50.0%）報告され、このうち本剤との因果関係が否定できない肺炎は合計17例（3.2%）であった。また、ASCEND試験において、本剤との因果関係は否定されているものの、本剤群で死亡に至った感染症関連事象として敗血症1例が報告された。さらに、ELEVATE-TN試験において、本剤との因果関係は否定されているものの、死亡に至った感染症関連事象として、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で肺炎1例及び敗血症2例、本剤単独投与群で気管支肺アスペルギルス症1例及び敗血症性ショック1例が報告された。

本剤投与中に肺炎、アスペルギルス症やB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるため、本剤投与中及び投与終了後の感染症の発現に十分留意すること。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3　骨髄抑制

ASCEND試験において、貧血関連、白血球減少症関連、血小板減少症関連の有害事象は、それぞれ23例（14.9%）、33例（21.4%）、22例（14.3%）、ELEVATE-TN試験において、貧血関連、白血球減少症関連、血小板減少症関連の有害事象は、本剤＋オビヌツズマブ併用投与群でそれぞれ23例（12.9%）、59例（33.1%）、27例（15.2%）、本剤単独投与群でそれぞれ28例 (15.6%)、21例 (11.7%)、17例（9.5%）報告された。また、D8220C00001試験において、貧血関連、白血球減少症関連、血小板減少症関連の有害事象は、再発又は難治性CLL/SLLコホートでそれぞれ2例（22.2%）、3例（33.3%）、1例（11.1%）、未治療CLL患者で各3例（30.0%）報告された。このうち本剤との因果関係が否定できない貧血関連事象、好中球減少症関連事象、白血球減少症関連事象、血小板減少症関連事象は、それぞれ29例（5.5%）、93例（17.5%）、93例（17.5%）、41例（7.7%）であった。

これらの血液毒性が認められた場合には、「用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、回復後に本剤を再開する場合は、「用法及び用量に関連する注意」を参考に、本剤の用量を調整すること。

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.4　不整脈

不整脈関連の有害事象は、ASCEND試験で12例（7.8%）、ELEVATE-TN試験の本剤＋オビヌツズマブ併用投与群及び本剤単独投与群でそれぞれ13例（7.3%）及び10例（5.6%）、D8220C00001試験の未治療CLL患者で1例（10.0%）報告された。このうち本剤との因果関係が否定できない症例は心房細動が8例（1.5%）、頻脈3例（0.6%）、心室性期外収縮2例（0.4%）、期外収縮、上室性期外収縮及び上室性頻脈が各1例（0.2%）であった。

心房細動及び心房粗動等の不整脈は、重篤な転帰に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.5　虚血性心疾患

虚血性心疾患関連の有害事象は、ASCEND試験で1例（0.6%）、ELEVATE-TN試験の本剤＋オビヌツズマブ併用投与群及び本剤単独投与群でそれぞれ8例（4.5%）及び10例（5.6%）、D8220C00001試験の未治療CLL患者で1例（10.0%）報告された。このうち本剤との因果関係が否定できないと評価された症例は、急性心筋梗塞2例（0.4%）、不安定狭心症2例（0.4%）、急性冠動脈症候群1例（0.2%）、狭心症1例（0.2%）であった。

虚血性心疾患は、重篤な転帰に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.6　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群の有害事象は、ASCEND試験で1例（0.6%）、ELEVATE-TN試験の本剤＋オビヌツズマブ併用投与群で3例（1.7%）報告された。このうち本剤との因果関係が否定できないと評価された症例は、2例（0.4%）であった。

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.7　間質性肺疾患

間質性肺疾患関連の有害事象は、ASCEND試験で3例（1.9%）、ELEVATE-TN試験の本剤＋オビ

ヌツズマブ併用投与群及び本剤単独投与群でそれぞれ1例（0.6%）及び2例（1.1%）報告された。このうち本剤との因果関係が否定できないと評価された症例は、2例（0.4%）であった。
間質性肺疾患は、重篤な転帰に至る可能性があるため、異常が認められた場合は胸部画像検査を実施し、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。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛		浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血	
胃腸障害	下痢	悪心	便秘、腹痛、嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害	挫傷	発疹		皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、 関節痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	無力症	
臨床検査			ALT増加、 AST増加	

＜解説＞
本剤投与後に発現する可能性のある事象（重大な副作用を除く）を本剤のCCDS及び臨床試験での発現状況に基づき記載した。
なお、各事象の発現頻度は、海外第III相試験（ASCEND試験、ELEVATE-TN試験）、国際共同第III相試験（ECHO試験）、海外第II相試験（ACE-LY-004試験）及び国内第I相試験（D8220C00001試験）の副作用（医師の因果関係評価において本剤との因果関係が否定できないと判断された有害事象）を合算して算出し、当該試験からの報告がない事象は頻度不明とした。

◆ 副作用頻度一覧表

海外第III相試験（ASCEND試験、ELEVATE-TN試験）及び国内第I相試験（D8220C00001試験）において認められた副作用一覧を示す。

表　海外第 III 相試験（ASCEND 試験）における本剤副作用発現頻度一覧

器官別大分類 ／基本語	例数（%） 本剤群 （154例）
副作用発現例数	**101　（65.6）**
感染症および寄生虫症	
上気道感染	1　（0.6）
肺炎	6　（3.9）
気道感染	2　（1.3）
気管支炎	2　（1.3）
咽頭炎	1　（0.6）
副鼻腔炎	2　（1.3）
尿路感染	1　（0.6）
肺感染	1　（0.6）
帯状疱疹	1　（0.6）
下気道感染	1　（0.6）
大腸菌性尿路感染	1　（0.6）
ウイルス性気道感染	1　（0.6）
四肢膿瘍	1　（0.6）
肺炎球菌性気管支炎	1　（0.6）
蜂巣炎	1　（0.6）
丹毒	1　（0.6）
Ｂ型肝炎	1　（0.6）
インフルエンザ	1　（0.6）
眼帯状疱疹	1　（0.6）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
膀胱移行上皮癌	1　（0.6）
脳の悪性新生物	1　（0.6）
脂肪腫	1　（0.6）
髄膜腫	1　（0.6）
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	23　（14.9）
貧血	9　（5.8）
血小板減少症	9　（5.8）
血球減少症	1　（0.6）
内出血発生の増加傾向	1　（0.6）
白血球増加症	1　（0.6）
リンパ節炎	1　（0.6）
リンパ球増加症	1　（0.6）
単球増加症	1　（0.6）
代謝および栄養障害	
食欲減退	3　（1.9）
高尿酸血症	3　（1.9）
低ナトリウム血症	1　（0.6）
腫瘍崩壊症候群	1　（0.6）

器官別大分類 ／基本語	例数（%） 本剤群 （154例）
精神障害	
易刺激性	1　（0.6）
神経系障害	
頭痛	22　（14.3）
浮動性めまい	2　（1.3）
味覚異常	2　（1.3）
神経痛	1　（0.6）
傾眠	1　（0.6）
眼障害	
結膜出血	1　（0.6）
霧視	1　（0.6）
心臓障害	
心房細動	3　（1.9）
動悸	2　（1.3）
心不全	1　（0.6）
上室性期外収縮	1　（0.6）
急性冠動脈症候群	1　（0.6）
不安定狭心症	1　（0.6）
うっ血性心不全	1　（0.6）
頻脈	1　（0.6）
血管障害	
血腫	5　（3.2）
出血	1　（0.6）
末梢循環不良	1　（0.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	4　（2.6）
呼吸困難	2　（1.3）
胸水	1　（0.6）
鼻出血	2　（1.3）
咽喉乾燥	1　（0.6）
胸膜炎	1　（0.6）
扁桃出血	1　（0.6）
胃腸障害	
下痢	14　（9.1）
悪心	6　（3.9）
便秘	5　（3.2）
腹痛	1　（0.6）
上腹部痛	1　（0.6）
口内炎	2　（1.3）
嘔吐	1　（0.6）
口内乾燥	1　（0.6）
痔核	1　（0.6）

器官別大分類 ／基本語	例数（%） 本剤群 （154例）
口唇出血	1 （0.6）
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 （0.6）
皮膚および皮下組織障害	
発疹	4 （2.6）
皮膚病変	1 （0.6）
点状出血	4 （2.6）
そう痒症	2 （1.3）
皮膚出血	3 （1.9）
斑状出血	1 （0.6）
爪破損	1 （0.6）
蕁麻疹	1 （0.6）
ざ瘡	1 （0.6）
ざ瘡様皮膚炎	1 （0.6）
湿疹	1 （0.6）
皮膚疼痛	1 （0.6）
紫斑	1 （0.6）
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	3 （1.9）
四肢痛	2 （1.3）
筋痙縮	1 （0.6）
筋骨格痛	2 （1.3）
関節炎	1 （0.6）
筋肉痛	1 （0.6）
筋力低下	1 （0.6）
腎および尿路障害	
腎不全	3 （1.9）
血尿	1 （0.6）
生殖系および乳房障害	
勃起不全	1 （0.6）
月経過多	1 （0.6）
腟血腫	1 （0.6）

器官別大分類 ／基本語	例数（%） 本剤群 （154例）
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	6 （3.9）
疲労	9 （5.8）
無力症	4 （2.6）
末梢性浮腫	3 （1.9）
胸痛	1 （0.6）
悪寒	1 （0.6）
全身健康状態悪化	1 （0.6）
炎症	1 （0.6）
浮腫	1 （0.6）
臨床検査	
血小板数減少	3 （1.9）
血中クレアチニン増加	1 （0.6）
ALT増加	1 （0.6）
AST増加	1 （0.6）
好中球数減少	2 （1.3）
血中アルカリ ホスファターゼ増加	1 （0.6）
血中カリウム減少	1 （0.6）
心電図ＱＴ延長	1 （0.6）
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	11 （7.1）
転倒	1 （0.6）
眼瞼挫傷	1 （0.6）
眼窩周囲血腫	1 （0.6）
皮下血腫	1 （0.6）

MedDRA/J version 21.1

表　海外第 III 相試験（ELEVATE-TN 試験）における本剤副作用発現頻度一覧
（注）副作用は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を指す。

器官別大分類 ／基本語	例数（%）	
	本剤＋ オビヌツズマブ 併用投与群 （178例）	本剤単独投与群 （179例）
副作用発現例数	**133　（74.7）**	**118　（65.9）**
感染症および寄生虫症		
急性副鼻腔炎	0	1　（0.6）
肛門感染	1　（0.6）	0
アスペルギルス感染	0	1　（0.6）
菌血症	1　（0.6）	0
気管支炎	2　（1.1）	3　（1.7）
蜂巣炎	2　（1.1）	1　（0.6）
結膜炎	1　（0.6）	1　（0.6）
ウイルス性結膜炎	1　（0.6）	0
播種性クリプトコッカス症	0	1　（0.6）
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1　（0.6）
眼感染	2　（1.1）	0
皮膚真菌感染	2　（1.1）	0
せつ	1　（0.6）	0
細菌性消化管感染	1　（0.6）	0
消化管内細菌過剰増殖	1　（0.6）	0
鼠径部感染	1　（0.6）	0
ヘモフィルス感染	1　（0.6）	0
B型肝炎再活性化	2　（1.1）	0
帯状疱疹	3　（1.7）	1　（0.6）
感染	0	1　（0.6）
クレブシエラ感染	0	1　（0.6）
下気道感染	3　（1.7）	2　（1.1）
細菌性下気道感染	1　（0.6）	1　（0.6）
肺感染	1　（0.6）	0
メタニューモウイルス感染	0	1　（0.6）
爪感染	1　（0.6）	0
鼻ヘルペス	1　（0.6）	0
上咽頭炎	2　（1.1）	1　（0.6）
好中球減少性敗血症	1　（0.6）	0
食道カンジダ症	1　（0.6）	0
口腔カンジダ症	2　（1.1）	1　（0.6）
口腔ヘルペス	2　（1.1）	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1　（0.6）
陰茎感染	0	1　（0.6）
肺炎	5　（2.8）	3　（1.7）
レンサ球菌性肺炎	1　（0.6）	0
進行性多巣性白質脳症	1　（0.6）	0
RSウイルス感染	1　（0.6）	0
気道感染	3　（1.7）	1　（0.6）
ウイルス性気道感染	1　（0.6）	0
鼻炎	0	1　（0.6）
副鼻腔炎	3　（1.7）	0
皮膚感染	1　（0.6）	0
上気道感染	4　（2.2）	8　（4.5）
尿路感染	2　（1.1）	2　（1.1）
ウイルス感染	1　（0.6）	0
ウイルス性上気道感染	0	1　（0.6）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
基底扁平上皮癌	1　（0.6）	0
膀胱移行上皮癌	1　（0.6）	0
扁平上皮癌	1　（0.6）	0
腫瘍フレア	0	1　（0.6）
腫瘍疼痛	1　（0.6）	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	9　（5.1）	6　（3.4）
自己免疫性溶血性貧血	0	1　（0.6）
凝血異常	0	1　（0.6）
発熱性好中球減少症	2　（1.1）	2　（1.1）
溶血性貧血	1　（0.6）	0
著明な白血球増多	0	1　（0.6）
内出血発生の増加傾向	2　（1.1）	4　（2.2）
白血球増加症	1　（0.6）	1　（0.6）
白血球減少症	1　（0.6）	0
リンパ節痛	0	1　（0.6）
リンパ球増加症	0	1　（0.6）
好中球減少症	40　（22.5）	17　（9.5）
赤血球増加症	0	1　（0.6）

器官別大分類 ／基本語	例数（%）	
	本剤＋ オビヌツズマブ 併用投与群 （178例）	本剤単独投与群 （179例）
血小板減少症	17 （9.6）	6 （3.4）
免疫系障害		
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 （0.6）
内分泌障害		
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 （0.6）	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	5 （2.8）	6 （3.4）
脱水	1 （0.6）	0
高カリウム血症	1 （0.6）	0
高尿酸血症	4 （2.2）	1 （0.6）
低カルシウム血症	1 （0.6）	0
低リン酸血症	1 （0.6）	1 （0.6）
腫瘍崩壊症候群	1 （0.6）	0
精神障害		
異常な夢	0	1 （0.6）
不眠症	3 （1.7）	3 （1.7）
睡眠障害	0	1 （0.6）
神経系障害		
味覚消失	0	1 （0.6）
健忘	1 （0.6）	0
無嗅覚	0	1 （0.6）
灼熱感	0	1 （0.6）
頚原性頭痛	0	1 （0.6）
浮動性めまい	10 （5.6）	5 （2.8）
味覚異常	2 （1.1）	1 （0.6）
頭痛	40 （22.5）	43 （24.0）
感覚鈍麻	0	1 （0.6）
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 （0.6）
失神寸前の状態	0	1 （0.6）
失神	1 （0.6）	0
振戦	1 （0.6）	0
眼障害		
白内障	0	1 （0.6）
結膜出血	1 （0.6）	0
眼脂	1 （0.6）	0
眼出血	0	1 （0.6）
眼そう痒症	1 （0.6）	0
眼瞼障害	0	1 （0.6）
緑内障	0	1 （0.6）
黄斑変性	0	1 （0.6）
黄斑浮腫	0	1 （0.6）
眼充血	1 （0.6）	0

器官別大分類 ／基本語	例数（%）	
	本剤＋ オビヌツズマブ 併用投与群 （178例）	本剤単独投与群 （179例）
網膜出血	0	1 （0.6）
霧視	1 （0.6）	0
視力障害	1 （0.6）	0
耳および迷路障害		
耳出血	1 （0.6）	0
鼓室内出血	1 （0.6）	0
耳鳴	0	2 （1.1）
回転性めまい	1 （0.6）	0
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	2 （1.1）
狭心症	1 （0.6）	0
不安定狭心症	1 （0.6）	0
心房細動	1 （0.6）	3 （1.7）
心タンポナーデ	0	1 （0.6）
期外収縮	0	1 （0.6）
左室不全	1 （0.6）	0
動悸	1 （0.6）	2 （1.1）
心嚢液貯留	1 （0.6）	0
心膜炎	1 （0.6）	0
上室性頻脈	0	1 （0.6）
頻脈	1 （0.6）	1 （0.6）
心室性期外収縮	1 （0.6）	1 （0.6）
血管障害		
潮紅	1 （0.6）	0
血腫	5 （2.8）	3 （1.7）
ほてり	0	2 （1.1）
高血圧	1 （0.6）	2 （1.1）
高血圧クリーゼ	1 （0.6）	0
低血圧	3 （1.7）	1 （0.6）
起立性低血圧	0	1 （0.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
慢性気管支炎	1 （0.6）	0
慢性閉塞性肺疾患	1 （0.6）	0
咳嗽	6 （3.4）	2 （1.1）
発声障害	2 （1.1）	0
呼吸困難	2 （1.1）	1 （0.6）
鼻出血	5 （2.8）	5 （2.8）
喀血	0	2 （1.1）
低酸素症	1 （0.6）	0
鼻閉	1 （0.6）	1 （0.6）
口腔咽頭痛	1 （0.6）	0
肺臓炎	1 （0.6）	0
湿性咳嗽	2 （1.1）	3 （1.7）
肺線維症	0	1 （0.6）

器官別大分類 ／基本語	例数（%）	
	本剤＋ オビヌツズマブ 併用投与群 （178例）	本剤単独投与群 （179例）
上気道咳 症候群	1 （0.6）	0
胃腸障害		
腹部不快感	2 （1.1）	0
腹部膨満	1 （0.6）	0
腹痛	3 （1.7）	2 （1.1）
下腹部痛	1 （0.6）	0
上腹部痛	3 （1.7）	3 （1.7）
腹壁血腫	1 （0.6）	0
裂肛	1 （0.6）	0
水疱性出血性 口峡炎	2 （1.1）	0
腹水	1 （0.6）	0
便秘	4 （2.2）	5 （2.8）
下痢	39 （21.9）	35 （19.6）
憩室	1 （0.6）	0
口内乾燥	0	2 （1.1）
消化不良	4 （2.2）	4 （2.2）
嚥下障害	1 （0.6）	1 （0.6）
鼓腸	2 （1.1）	0
びらん性胃炎	1 （0.6）	0
胃腸障害	1 （0.6）	0
胃腸出血	1 （0.6）	0
胃食道逆流性 疾患	0	2 （1.1）
歯肉出血	2 （1.1）	0
歯肉痛	0	2 （1.1）
吐血	1 （0.6）	0
痔出血	0	2 （1.1）
痔核	0	1 （0.6）
メレナ	2 （1.1）	0
口腔内潰瘍 形成	3 （1.7）	1 （0.6）
悪心	18 （10.1）	18 （10.1）
閉塞性膵炎	1 （0.6）	0
口腔挫傷	0	1 （0.6）
口腔粘膜水疱 形成	2 （1.1）	0
口腔粘膜疹	1 （0.6）	0
口腔内痛	0	3 （1.7）
肛門周囲痛	1 （0.6）	0
直腸出血	1 （0.6）	0
口内炎	3 （1.7）	4 （2.2）
舌不快感	0	1 （0.6）
舌潰瘍	0	1 （0.6）
嘔吐	7 （3.9）	8 （4.5）
肝胆道系障害		
胆管炎	1 （0.6）	0
胆石症	1 （0.6）	0
中毒性肝炎	1 （0.6）	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	1 （0.6）	0
脱毛症	3 （1.7）	1 （0.6）
血性水疱	1 （0.6）	0
皮膚乾燥	3 （1.7）	1 （0.6）
斑状出血	3 （1.7）	6 （3.4）
湿疹	0	1 （0.6）
紅斑	4 （2.2）	2 （1.1）
爪破損	1 （0.6）	1 （0.6）
脂肪織炎	0	1 （0.6）
点状出血	10 （5.6）	8 （4.5）
光線過敏性 反応	0	1 （0.6）
そう痒症	3 （1.7）	3 （1.7）
全身性 そう痒症	1 （0.6）	0
紫斑	1 （0.6）	2 （1.1）
発疹	12 （6.7）	10 （5.6）
紅斑性皮疹	2 （1.1）	0
毛孔性皮疹	1 （0.6）	0
全身性皮疹	1 （0.6）	1 （0.6）
斑状皮疹	3 （1.7）	0
斑状丘疹状 皮疹	6 （3.4）	1 （0.6）
丘疹性皮疹	1 （0.6）	0
そう痒性皮疹	1 （0.6）	2 （1.1）
皮膚変色	2 （1.1）	0
皮膚剥脱	0	1 （0.6）
皮膚病変	1 （0.6）	0
蕁麻疹	2 （1.1）	1 （0.6）
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	11 （6.2）	12 （6.7）
背部痛	3 （1.7）	2 （1.1）
骨痛	0	2 （1.1）
側腹部痛	1 （0.6）	1 （0.6）
痛風性関節炎	0	1 （0.6）
出血性関節症	0	1 （0.6）
椎間板突出	0	1 （0.6）
関節腫脹	1 （0.6）	2 （1.1）
筋痙縮	2 （1.1）	3 （1.7）
筋攣縮	1 （0.6）	0
筋力低下	3 （1.7）	0
筋骨格痛	1 （0.6）	0
筋肉痛	4 （2.2）	4 （2.2）
頚部痛	1 （0.6）	1 （0.6）

器官別大分類 ／基本語	例数（%）	
	本剤＋ オビヌツズマブ 併用投与群 （178例）	本剤単独投与群 （179例）
変形性関節症	0	1 （0.6）
四肢痛	6 （3.4）	1 （0.6）
顎痛	0	1 （0.6）
腱炎	0	1 （0.6）
腎および尿路障害		
着色尿	0	1 （0.6）
排尿困難	2 （1.1）	0
血尿	1 （0.6）	0
尿意切迫	1 （0.6）	0
頻尿	1 （0.6）	0
生殖系および乳房障害		
勃起不全	0	1 （0.6）
腟出血	0	1 （0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	7 （3.9）	5 （2.8）
腋窩痛	1 （0.6）	0
胸痛	0	1 （0.6）
悪寒	5 （2.8）	1 （0.6）
顔面浮腫	0	1 （0.6）
疲労	22 （12.4）	17 （9.5）
インフルエンザ様疾患	1 （0.6）	1 （0.6）
限局性浮腫	0	1 （0.6）
倦怠感	0	1 （0.6）
粘膜の炎症	1 （0.6）	0
非心臓性胸痛	0	1 （0.6）
末梢性浮腫	2 （1.1）	3 （1.7）
疼痛	2 （1.1）	3 （1.7）
末梢腫脹	0	2 （1.1）
発熱	3 （1.7）	0
血管穿刺部位内出血	1 （0.6）	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 （0.6）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 （2.2）	1 （0.6）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 （2.2）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 （1.1）	0
血中ビリルビン増加	3 （1.7）	0
血中クレアチニン増加	4 （2.2）	1 （0.6）
血中尿酸増加	2 （1.1）	0
C-反応性蛋白増加	1 （0.6）	0
ヘモグロビン減少	0	1 （0.6）
心拍数増加	0	1 （0.6）
心拍数不整	1 （0.6）	0
リパーゼ増加	1 （0.6）	0
リンパ球数増加	0	1 （0.6）
好中球数減少	2 （1.1）	0
血小板数減少	0	3 （1.7）
トランスアミナーゼ上昇	0	1 （0.6）
体重増加	0	2 （1.1）
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物咬傷	0	1 （0.6）
挫傷	27 （15.2）	18 （10.1）
角膜擦過傷	1 （0.6）	0
眼挫傷	0	1 （0.6）
筋挫傷	0	1 （0.6）
皮下血腫	0	1 （0.6）
硬膜下出血	1 （0.6）	0

MedDRA/J version 21.1

表　国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）の再発又は難治性 CLL/SLL コホートにおける副作用発現頻度一覧

器官別大分類 ／基本語	例数（%） 再発又は難治性 CLL/SLL コホート （9例）
副作用発現例数	**8　（88.9）**
感染症および寄生虫症	
細菌感染	1　（11.1）
膀胱炎	1　（11.1）
帯状疱疹	1　（11.1）
上咽頭炎	1　（11.1）
咽頭炎	1　（11.1）
肺炎	1　（11.1）
血液およびリンパ系障害	
貧血	2　（22.2）
好中球減少症	2　（22.2）
神経系障害	
頭痛	2　（22.2）
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	1　（11.1）
紫斑	4　（44.4）
発疹	1　（11.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	1　（11.1）
倦怠感	1　（11.1）
発熱	2　（22.2）
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1　（11.1）
アミラーゼ増加	2　（22.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1　（11.1）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1　（11.1）
リパーゼ増加	2　（22.2）
リンパ球数増加	1　（11.1）
好中球数減少	1　（11.1）
血小板数減少	1　（11.1）

MedDRA/J version 24.0

表　国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）の未治療 CLL 患者における本剤副作用発現頻度一覧
（注）副作用は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を指す。

器官別大分類 ／基本語	例数（%） 未治療CLL患者 （10例）
副作用発現例数	**9　（90.0）**
感染症および寄生虫症	
上気道感染	1　（10.0）
血液およびリンパ系障害	
貧血	2　（20.0）
好中球減少症	1　（10.0）
血小板減少症	1　（10.0）
神経系障害	
頭痛	3　（30.0）
心臓障害	
心房細動	1　（10.0）
胃腸障害	
下痢	1　（10.0）
嘔吐	1　（10.0）
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	1　（10.0）
点状出血	1　（10.0）
乾癬	1　（10.0）
紫斑	2　（20.0）
斑状丘疹状皮疹	2　（20.0）
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	1　（10.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	
末梢性浮腫	1　（10.0）
発熱	1　（10.0）
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1　（10.0）
アミラーゼ増加	1　（10.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1　（10.0）
血中クレアチニン増加	1　（10.0）
血中フィブリノゲン減少	1　（10.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	1　（10.0）
好中球数減少	2　（20.0）
血小板数減少	2　（20.0）
白血球数減少	1　（10.0）

MedDRA/J version 24.0

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＞

PTP包装される薬剤の一般的な注意事項として設定した。

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
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

（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)]

評価	細胞又は動物/系統 例数/群	投与量、 投与経路/投与頻度	結果
心血管系 （電気生理学的試験）	hERG遺伝子を安定発現させたヒト胎児腎臓細胞/HEK-293 n=5	10μM、 *in vitro*	hERGテール電流阻害率は25.1±1.3%であった。
心血管系 （テレメトリー試験）	ビーグル犬 雄4匹/群	0、3、10、30mg/kg 経口/単回	いずれの用量でも、心血管系、体温、心電図間隔及び全身状態に有意な影響は認められなかった。
中枢神経系	ラット/Sprague-Dawley 雄8匹/群	0、30、100、300mg/kg 経口/単回	いずれの用量でも、神経行動作用及び直腸温への影響は認められなかった。
呼吸器系	ラット/Sprague-Dawley 雄10匹/群	0、30、100、300mg/kg 経口/単回	いずれの用量でも、溶媒対照群と比較して呼吸器系パラメータに統計学的有意な変化はみられなかった。

（3）その他の薬理試験[35)]

80種類の受容体、イオンチャネル、及びトランスポーターを含む多様な標的分子の放射性リガンド結合試験において、アカラブルチニブは、アデノシンA3受容体に対して、Ki値 0.91μMであった。活性代謝物のACP-5862は10μMでアデノシンA2A、A3受容体、及びニューロキニン2を50%以上阻害し、K_i値はそれぞれに対して12μM、4.8μM、及び5.8μMであった。

2. 毒性試験

（1）単回投与毒性試験（ラット、イヌ）[36)]

動物種/系統/ 動物数/群	投与経路	投与量 （mg/kg）	概略の致死量 （mg/kg）	備考
ラット/Sprague-Dawley 雌雄各16匹/群	静脈内	0、6、10	＞10	ラットを用いた急性静脈内投与毒性試験より
ラット/Sprague-Dawley 雄5匹/群	経口	10、60、180、500	＞500	参考データ（14日間投与試験より）
ビーグル犬 雌雄各3匹/群	静脈内	0、3、5	＞5	イヌを用いた急性静脈内投与毒性試験より
ビーグル犬 雌雄各1匹/群	経口	10、30	＞30	参考データ(7日間投与試験より)
ビーグル犬 雄4匹/群	経口	30、60、90/45	評価不能*	参考データ(7日間投与試験より)

＊：60mg/kg 以上の投与群では忍容性なしと判断され、概略の致死量は評価できなかった。

（2）反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）[37)]

動物種/系統/ 動物数/群	投与量（mg/kg/日）、 投与経路/投与頻度/ 投与期間	無毒性量 （mg/kg/日）	特記すべき所見
マウス /CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 雌雄各16匹/群	0、10、30、100 経口/1日1回/28日間	100	アカラブルチニブの投与に関連する有害な影響は認められなかった。
ラット/Sprague-Dawley 雌雄各10匹/群	0、30、100、300 経口/1日1回/28日間	＜30	・30mg/kg/日：腎臓リンパ球性炎症性細胞浸潤（雌）等 ・100mg/kg/日：腎尿細管変性、尿細管拡張（雄）、腎臓リンパ球性炎症性細胞浸潤（雌）等 ・300mg/kg/日：死亡、ALT、AST及びビリルビンの増加、肝細胞壊死、腎尿細管変性/拡張、尿細管壊死/線維化（雌）、腎臓リンパ球性炎症性細胞浸潤（雌）等
ラット/Wistar Han 雌雄各16匹/群	0、2.5、7.5、30、100 経口/1日1回/28日間	100	アカラブルチニブの投与に関連する有害な影響は認められなかった。
ラット/Sprague-Dawley 雌雄各16匹/群	0、10、30、100 経口/1日1回/91日間	100	アカラブルチニブの投与に関連する有害な影響は認められなかった。
ラット/Wistar Han 雌雄各22匹/群	0、30、100、300/200 [a] 経口/1日1回/26週間	雄：100 雌：30	・100mg/kg/日：肝細胞単細胞変性／壊死（雌）、腎尿細管変性／壊死（雌） ・300/200mg/kg/日：GGT、AST、ALT、BUN、クレアチニン等の増加（雌）、肝細胞単細胞変性／壊死、腎尿細管変性／壊死（雌）；最初の2週間で300mg/kg/日を投与した5例が途中死亡（死因：尿毒症／急性腎不全及び／又は心筋出血／炎症／壊死）
ビーグル犬 雌雄各3～5匹/群	0、3、10、30 経口/1日1回/28日間	30	アカラブルチニブの投与に関連する有害な影響は認められなかった。
ビーグル犬 雌雄各8匹/群	0、5、10、30 経口/1日1回/91日間	30	アカラブルチニブの投与に関連する有害な影響は認められなかった。
ビーグル犬 雌雄各7匹/群	0、10、30 経口/1日1回/39週間	30	アカラブルチニブの投与に関連する有害な影響は認められなかった。

a：300mg/kg/日はDay 11から4日間中断し、Day 15から200mg/kg/日で投与再開

（3）遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[38)]

試験の種類	細胞系又は動物種/系統 動物数/群	投与量、投与経路/ 投与頻度/投与期間	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌/TA1535、TA1537、TA98、及びTA100株 大腸菌/WP2 *uvrA*株）	3～5000μg/プレート （+/-S9代謝活性化系）	突然変異誘発性は認められなかった。
染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	S9代謝活性化系非存在下：100μg/mLまで S9代謝活性化系存在下：400μg/mLまで	細胞毒性がみられる限界濃度までの検討で、染色体異常誘発性は認められなかった。
小核試験	ラット/Sprague-Dawley 雄5匹/群	0～2000mg/kg 経口/単回	骨髄において小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加を誘発しなかった。

（4）がん原性試験

アカラブルチニブのがん原性試験は実施していない。

なお、臨床試験では、本剤を投与した患者で二次性悪性腫瘍が認められている。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

（5）生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）[39)]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	結果
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験	ラット/Sprague-Dawley	0、30、100、200（雌のみ）又は300 mg/kg/日（雄のみ）を、雄では交配28日前から77～79日間、雌では交配14日前から妊娠17日目まで経口投与	雌では200mg/kg/日まで及び雄では300mg/kg/日まで、母動物又は父親の受胎能、生殖パラメータ、精子分析、子宮パラメータ、性周期、交配成功率、胎児生存率、胎児体重、又は胚・胎児発生において、アカラブルチニブ投与に関連する影響は認められなかった。また、着床前胚死亡率、胚・胎児生存率、胎児体重又は胎児発生（外表、内臓及び骨格検査）にアカラブルチニブ投与による影響は認められなかった。
	妊娠ウサギ/New Zealand White	0、50、100又は200 mg/kg/日を、妊娠6～18日に経口投与	100mg/kg/日で母動物の一般状態の変化に伴い、胎児では体重減少や骨格変異（距骨及び舌骨の骨化遅延）が認められた。本試験では、母体における忍容性が認められず、さらに高用量投与時の胚・胎児への影響については評価できなかった。
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット/Sprague-Dawley	0、50、100、又は150 mg/kg/日を、妊娠6日から授乳20日目まで経口投与	100mg/kg/日以上の母動物では、異常分娩又は不完全分娩のため予定外の屠殺／死亡が低頻度で発生した。150mg/kg/日まで、F1出生児ではアカラブルチニブ投与に関連する影響は認められなかった。なお、アカラブルチニブ及びACP-5862は、胎児ラット血漿中、授乳ラットの血漿及び乳汁中、並びに投与した母動物に授乳された仔動物でも検出された。

（6）局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性については評価しなかった。

（7）その他の特殊毒性

1）光毒性試験（*in vitro*）[40)]

マウスBALB/c 3T3細胞株を用い長波紫外線（UVA）の照射による標準的な*in vitro*光毒性試験を実施したところ、アカラブルチニブは70μMを超える濃度で陽性結果を示したが、これはヒトの最高血漿中濃度（C_{max}）の約29倍の濃度であった。

2）抗原性及び免疫毒性試験

反復投与毒性試験においてアカラブルチニブの抗原性や免疫系に対する影響を示唆する変化はみられなかったことから、抗原性及び免疫毒性試験は実施しなかった。

3）依存性試験

安全性薬理試験及び反復投与毒性試験においてアカラブルチニブが中枢及び末梢神経系への有害作用を示す明らかなエビデンスは認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

4）代謝物の試験

ヒトで特定されたアカラブルチニブの活性代謝物（ACP-5862）はラット及びイヌにおいても経口投与後に代謝物として認められたため、ACP-5862を単独で評価する試験は実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分
製　　剤：カルケンス®カプセル 100mg　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：アカラブルチニブ　劇薬

2. 有効期間
3年

3. 包装状態での貯法
室温保存

4. 取扱い上の注意
設定されていない

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

6. 同一成分・同効薬
同効薬：イブルチニブ、ザヌブルチニブ、アカラブルチニブマレイン酸塩水和物

7. 国際誕生年月日
2017年10月31日（米国）

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：2021年1月22日
承認番号：30300AMX00032000
薬価基準収載年月日：2021年4月21日
販売開始年月日：2021年4月21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
・2022年12月23日：効能又は効果の一部変更
効能又は効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」から「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」に変更

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
・再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：
8年間（2021年1月22日～2029年1月21日）
・慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）：
残余期間（2022年12月23日～2029年1月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

13. 各種コード

販売名	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（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
カルケンス®カプセル100mg	4291070M1024	4291070M1024	1283372010101	622833701

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1) Hendriks RW, et al.: Nat Rev Cancer. 2014 Apr;14(4):219-232（PMID: 24658273）（ML-2045-JP-0018）

2) López-Herrera G, et al.: J Leukoc Biol. 2014 Feb;95(2):243-250（PMID: 24249742）（ML-2045-JP-0045）

3) Buggy JJ and Elias L, et al.: Int Rev Immunol. 2012 Apr;31(2):119-132（PMID: 22449073）（ML-2045-JP-0046）

4) 社内資料：*In vitro*におけるキナーゼ阻害選択性（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.2.2）（ML-2045-JP-0021）

5) Izutsu K, et al.: Cancer Sci. 2021;112(6):2405-2415（PMID：33728735）（ML-2045-JP-0066）

6) 社内資料：アカラブルチニブの国内第I相試験（D8220C00001）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2.2）（ML-2045-JP-0017）

7) 社内資料：アカラブルチニブの海外第I/II相試験（ACE-CL-001）（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.15）（ML-2045-JP-0040）

8) 社内資料：アカラブルチニブの海外第III相試験（ACE-CL-309［ASCEND］）（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.12）（ML-2045-JP-0041）

9) Ghia P, et al.: J Clin Oncol. 2020;38(25):2849-2861（PMID: 32459600）（ML-2045-JP-0001）

10) 社内資料：アカラブルチニブの海外第III相試験（ACE-CL-007［ELEVATE-TN］）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2.1）（ML-2045-JP-0088）

11) Sharman JP, et al.: Lancet. 2020; 395(10232): 1278-1291（PMID: 32305093）（ML-2045-JP-0067）

12) Podoll T, et al.: Drug Metab Dispos. 2019 Feb;47(2):145-154（PMID: 30442651）（ML-2045-JP-0005）

13) 社内資料：*In vitro*におけるBTK阻害作用（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.2.1）（ML-2045-JP-0020）

14) 社内資料：B細胞及び非標的細胞におけるBTK阻害薬の活性（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.2.3)（ML-2045-JP-0022）

15) 社内資料：ヒトCLL異種移植マウスモデルにおける抗腫瘍作用（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.3.3）（ML-2045-JP-0023）

16) 社内資料：薬物動態／BTK占有率の関係（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.4.2）（ML-2045-JP-0039）

17) 社内資料：単回及び反復投与時の体内動態（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.22.2.3）（ML-2045-JP-0004）

18) 社内資料：外国人患者における反復投与時の体内動態（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.1.6.2）（ML-2045-JP-0036）

19) 社内資料：食事の影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.1.3.2）（ML-2045-JP-0006）

20) 社内資料：オメプラゾールの影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1）（ML-2045-JP-0009）

21) 社内資料：炭酸カルシウムの影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1）（ML-2045-JP-0010）

22) 社内資料：リファンピシンの影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1）（ML-2045-JP-0011）

23) 社内資料：イトラコナゾールの影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.3.2.1）（ML-2045-JP-0012）

24) 社内資料：オレンジジュースの影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.7.2.1）（ML-2045-JP-0013）

25) Zhou D, et al.: CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8(7):489-499（PMID: 31044521）（ML-2045-JP-0112）

26) 社内資料：グレープフルーツジュースの影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2.7.2.1）（ML-2045-JP-0015）
27) 社内資料：*In vitro*相互作用試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.4.7）（ML-2045-JP-0016）
28) 社内資料：母集団薬物動態解析（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.1.7.3、2.7.2.3.2.3-4）（ML-2045-JP-0037）
29) 社内資料：ラットにおける組織分布（2021年1月22日承認、CTD2.6.4.4.2）（ML-2045-JP-0027）
30) 社内資料：ラットにおける胎盤通過及び乳汁移行（2021年1月22日承認、CTD2.6.4.4.3）（ML-2045-JP-0028）
31) 社内資料：主代謝酵素（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.1.3.2）（ML-2045-JP-0007）
32) 社内資料：BCRP基質及びMATE1基質に及ぼす影響／トランスポーター試験（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.1.2.3.1）（ML-2045-JP-0035）
33) 社内資料：肝機能障害の影響（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.2.5）（ML-2045-JP-0008）
34) 社内資料：安全性薬理試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.4）（ML-2045-JP-0026）
35) 社内資料：副次的薬理試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.3）（ML-2045-JP-0025）
36) 社内資料：単回投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.6.8.7.2）（ML-2045-JP-0029）
37) 社内資料：反復投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.6.3）（ML-2045-JP-0030）
38) 社内資料：遺伝毒性試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.6.4）（ML-2045-JP-0031）
39) 社内資料：生殖発生毒性試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.6.6）（ML-2045-JP-0032）
40) 社内資料：光毒性試験（2021年1月22日承認、CTD2.6.6.8.7.1.2）（ML-2045-JP-0033）

2. その他の参考文献

特になし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

5.効能又は効果に関連する注意

未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「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。[17.1.2、17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはアカラブルチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血液毒性（重大な出血を伴うGrade 3[注)] の血小板減少症、Grade 4[注)] の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade 4[注)] の好中球減少症）、又はGrade 3[注)] 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1[注)] 又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。[8.3、11.1.3参照]

注）GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量
1又は2回	1回100mgを1日2回
3回	1回100mgを1日1回
4回	投与中止

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.2 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。

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.3 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本剤を28日間投与した後にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。

7.4 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）以外の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。

主な海外での承認状況は以下の通りである。

本剤は、1レジメン以上の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫を適応として、米国で2017年10月31日に承認された。

また、本剤は、慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫を適応として米国、欧州等で承認されている（米国では2019年11月22日に承認、欧州では2020年11月9日に承認）。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国におけるCALQUENCEの添付文書（抜粋；2025年1月改訂版）

販売名	CALQUENCE® (acalabrutinib) capsules, for oral use

効能又は効果	1.1 未治療のマントル細胞リンパ腫 CALQUENCEとベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法の効能又は効果は、自家造血幹細胞移植が不適応の未治療マントル細胞リンパ腫（MCL）の成人患者の治療である。 1.2 前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫 CALQUENCEの効能又は効果は、1レジメン以上の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫（MCL）の成人患者の治療である。 本効能又は効果は、全奏効率［臨床成績（14.1項）参照］に基づき迅速承認された。承認条件として、検証試験において臨床的有用性を確認及び説明することが設定されている。 1.3 慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫 CALQUENCEの効能又は効果は、慢性リンパ性白血病（CLL）及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）の成人患者の治療である。
用法及び用量	2.1 推奨される用法及び用量 CALQUENCE単独投与 MCL、CLL又はSLL患者におけるCALQUENCEの推奨用量は、100mgを約12時間毎に経口投与である。投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。 CALQUENCEとベンダムスチン及びリツキシマブの併用投与 未治療MCL患者におけるCALQUENCEの推奨用量は、100mgを約12時間毎に経口投与である。投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。CALQUENCEはサイクル1の1日目に投与を開始し（1サイクルは28日）、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。各サイクルの1日目と2日目にベンダムスチン90mg/m2、1日目にリツキシマブ375mg/m2を投与し、合計6サイクル継続する。6サイクル終了後に部分奏効又は完全奏効が得られた患者は、維持療法としてサイクル8からサイクル30まで2サイクル毎の1日目に最大12回までリツキシマブを追加投与できる。 CALQUENCEとオビヌツズマブの併用投与 未治療CLL又はSLL患者におけるCALQUENCEの推奨用量は、100mgを約12時間毎に経口投与である。投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。CALQUENCEは1サイクル目に投与を開始する（1サイクルは28日）。オビヌツズマブは2サイクル目に開始し、合計6サイクル投与する。推奨用量については、オビヌツズマブの添付文書を参照のこと。同日に投与する場合はオビヌツズマブ投与の前にCALQUENCEを投与すること。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦等に対する海外情報

本邦における使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［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投与しないことが望ましい。胚・胎児発生試験（ウサギ）において、臨床曝露量の約1.8倍の曝露に相当する用量で胎児体重の減少がみられた。また、生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量の1.8倍の曝露に相当する用量で分娩時間の延長や難産が報告されている。［9.4参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025年1月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on findings in animals, CALQUENCE may cause fetal harm and dystocia when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of acalabrutinib to animals during organogenesis resulted in dystocia in rats and reduced fetal growth in rabbits at maternal exposures (AUC) 2 times exposures in patients at the recommended dose of 100 mg approximately every 12 hours *(see*

	Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. **8.2 Lactation** Risk Summary No data are available regarding the presence of acalabrutinib or its active metabolite in human milk, its effects on the breastfed child, or on milk production. Acalabrutinib and its active metabolite were present in the milk of lactating rats. Due to the potential for adverse reactions in a breastfed child from CALQUENCE, advise lactating women not to breastfeed while taking CALQUENCE and for at least 2 weeks after the final dose. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Pregnancy Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating CALQUENCE therapy. Contraception *Females* CALQUENCE may cause embryo-fetal harm and dystocia when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)].* Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CALQUENCE and for at least 1 week following the last dose of CALQUENCE. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to a fetus.
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in Pregnancy) （2019年11月）	Category：C Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

（2）小児等への投与

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025年1月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and efficacy of CALQUENCE in pediatric patients have not been established.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（1）粉砕
該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当資料なし

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）
https://med.astrazeneca.co.jp/safety/CAL.html