

カルケンスカプセル 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

カルケンスカプセル 100mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	カルケンスカプセル 100mg	有効成分	アカラブルチニブ
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 5 年 8 月 25 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血	二次性悪性腫瘍	該当なし
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		

1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
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)
未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査

3. 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

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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年1月22日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30300AMX00032000
国際誕生日	2017年10月31日		
販売名	カルケンスカプセル 100mg		
有効成分	アカラブルチニブ		
含量及び剤形	アカラブルチニブ 100mg を含有する硬カプセル剤		
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。		
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）		
承認条件	<p>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。</p> <p><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）></p> <p>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。</p>		
備考	2022年12月23日に「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）」の効能又は効果から「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」への製造販売承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日

令和4年12月26日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査）の登録期間の説明書きを変更。
2. 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）の実施計画書及び実施要綱（添付資料）の登録期間の説明書きを変更。
3. 未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査の実施計画書、実施要綱、登録票、調査票（添付資料）の改訂（軽微変更）
4. 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）及び未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査の組織体制（添付資料）の変更（軽微変更）

変更理由：

- 1.～2. 「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ&Aについて」の一部改正の事務連絡が発出されたことに伴い、2022年2月28日までに本剤の投与を開始した全症例をもって、医療機関への新規症例登録依頼を終了するため。
3. 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の効能又は効果から「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」への製造販売承認事項一部変更承認取得及び記載整備のため。
4. 組織体制変更のため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク			
出血			
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 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いること、また、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）は血小板凝集に不可欠であり¹⁾²⁾、BTK 阻害の程度と出血との間に相関がみられたとの報告³⁾があることから、本剤による BTK 阻害作用が出血につながる事が考えられるため、出血を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>各臨床試験における出血の有害事象発現状況は以下のとおりである。</p> <p>なお、重大な出血は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の標準検索式（SMQ）の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する基本語で、重篤、Grade3 以上、又は中枢神経系の出血のいずれかに該当する事象と定義した。</p> <p>再発又は難治性慢性リンパ性白血病（以下、CLL）</p>			
	再発又は難治性 CLL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（以下、ASCEND 試験）	進行期 B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（以下、国内第 I 相臨床試験）	
	本剤群 n=154	慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫サブグループ（以下、CLL/SLL サブグループ） 本剤群 n=9	
出血	26.0% (40 例)	44.4% (4 例)	
重大な出血	1.9% (3 例 ^{*)})	0	
<p>^{*)}胃腸出血（2 例）、免疫性血小板減少性紫斑病（1 例）</p> <p>未治療 CLL</p>			
	未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（以下、ELEVATE-TN 試験）	国内第 I 相臨床試験	
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178	本剤群 n=179	本剤/オビヌツズマブ群 n=10
出血	42.7% (76 例)	39.1% (70 例)	30.0% (3 例)
重大な出血	2.8% (5 例 ^{**})	1.7% (3 例 ^{***})	0
<p>^{**}) 出血性胃潰瘍（1 例）、胃腸出血（1 例）、吐血（1 例）、処置後出血（1 例）、硬膜下出血（1 例）</p> <p>^{***}) 出血性関節症（1 例）、処置後血腫（1 例）、網膜出血（1 例）</p> <p>上記臨床試験にて死亡に至った出血の症例は報告されていないものの、その他の海外臨床試験（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）において、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。</p> <p>【引用文献】</p> <p>1) Liu J, Fitzgerald ME, Berndt MC, Jackson CW, Gartner TK. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIb-dependent thrombus formation in vivo. Blood 2006;108(8):2596-2603. doi: 10.1182/blood-2006-01-011817</p>			

- 2) Quek LS, Bolen J, Watson SP. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen. *Curr Biol* 1998;8(20):1137-40.
- 3) Kamel S, Horton L, Ysebaert L, Levade M, Burbury K, Tan S, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia* 2015;29(4):783-87. doi: 10.1038/leu.2014.247.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、出血の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における出血の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、感染症の有害事象が全 Grade 及び Grade3 以上ともに高頻度で報告されている。また、細菌、ウイルス、真菌などに対する防御における BTK の重要性が示されており、BTK 欠損患者では感染症が増加し、重症化により死亡の転帰をたどることがある⁴⁾ことから、感染症を重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験における感染症の有害事象発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性 CLL

	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験
	本剤群 n=154		CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9
	全体	Grade3 以上	全体
感染症	56.5% (87 例)	14.9% (23 例)	77.8% (7 例)

ASCEND 試験において、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。また、日和見感染として、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) による感染症は、感染症の予防投与実施の本剤群患者のうち 2/51 例 (3.9%)、予防投与未実施の本剤群患者のうち 2/103 例 (1.9%) に認められた。B 型肝炎ウイルスの再活性化による感染症は、予防投与実施の本剤群患者で認められなかったが、予防投与未実施の本剤群患者のうち 1/150 例 (0.7%) に認められた。

未治療 CLL

	ELEVATE-TN 試験				国内第 I 相臨床試験
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		本剤/オビヌツズマブ群 n=10
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体
感染症	69.1% (123 例)	20.8% (37 例)	65.4% (117 例)	14.0% (25 例)	50.0% (5 例)

【引用文献】

4) Reinwald M, Boch T, Hofmann WK, Buchheidt D. Risk of infectious complications in hemato-oncological patients treated with kinase inhibitors. *Biomark Insights* 2015;10(Suppl 3):55-68. doi: 10.4137/bmi.s22430

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）
 - 未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、感染症の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における感染症の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、骨髄抑制の有害事象が高頻度で報告されており、そのうち多くが Grade3 以上であった。また、機序は不明であるものの、貧血と血小板減少症の多くが本剤投与後 3 ヶ月以内に発現しており本剤投与との時間的関連性が示唆されていること、さらに BTK 欠損患者では骨髄における B 細胞の産生が重度に阻害されることにより末梢血の B 細胞が欠損することが知られており⁵⁾、BTK 阻害と白血球減少の関連が示されていることから、骨髄抑制を重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験における骨髄抑制の有害事象発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性 CLL

	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験
	本剤群 n=154		CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9
	全体	Grade3 以上	全体
貧血	14.9% (23 例)	11.7% (18 例)	22.2% (2 例)
白血球減少症	21.4% (33 例)	17.5% (27 例)	33.3% (3 例)
血小板減少症	14.3% (22 例)	4.5% (7 例)	11.1% (1 例)

未治療 CLL

	ELEVATE-TN 試験				国内第 I 相臨床試験
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		本剤/オビヌツズマブ群 n=10
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体
貧血	12.9% (23 例)	6.2% (11 例)	15.6% (28 例)	6.7% (12 例)	30.0% (3 例)
白血球減少症	33.1% (59 例)	31.5% (56 例)	11.7% (21 例)	10.6% (19 例)	30.0% (3 例)
血小板減少症	15.2% (27 例)	9.0% (16 例)	9.5% (17 例)	3.4% (6 例)	30.0% (3 例)

【引用文献】

5) Singh SP, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. Mol Cancer 2018;17(1):57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）
 - 未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、骨髄抑制の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における骨髄抑制の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

不整脈

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験における発現例数は限られているものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な不整脈が報告されていることから、不整脈を重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験における心房細動・粗動を含む不整脈の有害事象発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性 CLL

	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験
	本剤群 n=154		CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9
	全体	Grade3 以上	全体
不整脈	7.8% (12 例)	1.9% (3 例)	0

ASCEND 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 1.3% (2/154 例) に認められた。

未治療 CLL

	ELEVATE-TN 試験				国内第 I 相臨床試験
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		本剤/オビヌツズマブ群 n=10
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体
不整脈	7.3% (13 例)	1.1% (2 例)	5.6% (10 例)	0	10.0% (1 例)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、不整脈の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「合併症・既往歴等のある患者」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における不整脈の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

虚血性心疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験における発現例数は限られているものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な虚血性心疾患が報告されていることから、虚血性心疾患を重要な特定されたリスクに設定した。各臨床試験における虚血性心疾患の有害事象発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性 CLL

	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験
	本剤群 n=154		CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9
	全体	Grade3 以上	全体
虚血性心疾患	0.6% (1 例)	0.6% (1 例)	0

ASCEND 試験において認められた 1 例は、本剤との因果関係が否定できない重篤例であった。

未治療 CLL

	ELEVATE-TN 試験				国内第 I 相臨床試験	
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		本剤/オビヌツズマブ群 n=10	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
虚血性心疾患	4.5% (8 例)	2.2% (4 例)	5.6% (10 例)	2.2% (4 例)	10.0% (1 例)	10.0% (1 例)

ELEVATE-TN 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤例は本剤群で 1.1% (2/179 例) に認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、虚血性心疾患の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における虚血性心疾患の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験における発現例数は限られているものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な腫瘍崩壊症候群が報告されており、臨床試験時に当該事象のリスクがある患者については、輸液負荷や尿酸降下薬の投与を行い、モニタリングをすべきである旨の規定が設定されていたこと、また類薬において報告されていることを踏まえ、腫瘍崩壊症候群を重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験における腫瘍崩壊症候群の有害事象発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性 CLL

	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験
	本剤群 n=154		CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9
	全体	Grade3 以上	全体
腫瘍崩壊症候群	0.6% (1 例)	0.6% (1 例)	0

未治療 CLL

	ELEVATE-TN 試験				国内第 I 相臨床試験
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		本剤/オビヌツズマブ群 n=10
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体
腫瘍崩壊症候群	1.7% (3 例)	1.1% (2 例)	0	0	0

その他の海外臨床試験（再発又は難治性マントル細胞リンパ腫を対象とした第 II 相試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が 1 例報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、腫瘍崩壊症候群の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における腫瘍崩壊症候群の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験における発現例数は限られているものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が報告されていること、また類薬において報告されていることを踏まえ、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクに設定した。

各臨床試験における間質性肺疾患の有害事象発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性 CLL

	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験
	本剤群 n=154		CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9
	全体	Grade3 以上	全体
間質性肺疾患	1.9% (3 例)	1.3% (2 例)	0

未治療 CLL

	ELEVATE-TN 試験				国内第 I 相臨床試験
	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		本剤/オビヌツズマブ群 n=10
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体
間質性肺疾患	0.6% (1 例)	0	1.1% (2 例)	0	0

その他の海外臨床試験（再発又は難治性マントル細胞リンパ腫を対象とした第II相試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が2例報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、間質性肺疾患の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における間質性肺疾患の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験において、本剤群における二次性悪性腫瘍（皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍）の有害事象発現率が対照群よりも高かったこと、また、BTK 阻害剤による治療を受けた CLL 患者における二次性悪性腫瘍の発現率が一般集団人口と比較して高いとの報告⁹⁾があることから、二次性悪性腫瘍を重要な潜在的リスクに設定した。

各臨床試験における二次性悪性腫瘍の有害事象発現状況は以下のとおりである。

ASCEND 試験

	本剤群 n=154		idelalisib ^{****)} +リツキシマブ群 n=118		ベンダムスチン+リツキシマブ群 n=35	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
二次性悪性腫瘍	11.7% (18 例)	3.9% (6 例)	2.5% (3 例)	0	2.9% (1 例)	2.9% (1 例)

本剤群で有害事象として認められた二次性悪性腫瘍のうち、非黒色腫皮膚新生物関連事象は 6.5% (10/154 例)、非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍は 6.5% (10/154 例) であった。

****) idelalisib：本邦未承認

ELEVATE-TN 試験

	本剤/オビヌツズマブ群 n=178		本剤群 n=179		オビヌツズマブ/chlorambucil ^{*****)} 群 n=169	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
二次性悪性腫瘍	10.7% (19 例)	3.9% (7 例)	8.4% (15 例)	1.1% (2 例)	3.6% (6 例)	1.8% (3 例)

本剤/オビヌツズマブ群及び本剤群で有害事象として認められた二次性悪性腫瘍のうち、非黒色腫皮膚新生物関連事象はそれぞれ 5.1% (9/178 例)、5.6% (10/179 例)、非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍はそれぞれ 5.6% (10/178 例)、2.8% (5/179 例) であった。

*****) chlorambucil：本邦未承認

国内第 I 相臨床試験

	CLL/SLL サブグループ 本剤群 n=9		本剤/オビヌツズマブ群 n=10	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
二次性悪性腫瘍	11.1% (1 例)	0	0	0

本剤群で有害事象として認められた二次性悪性腫瘍は、非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍であった。

<p>【引用文献】</p> <p>6) Bond DA, Huang Y, Fisher JL, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. <i>Leukemia</i>. 2020;34(12):3197-3205. doi:10.1038/s41375-020-0987-6</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、二次性悪性腫瘍の発現状況を詳細に把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における二次性悪性腫瘍の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、安全性の確保を図るため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

1.2 有効性に関する検討事項

<p>該当なし</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
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）	
<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 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）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。</p> <p>【実施計画】 調査予定症例数：84 例（安全性解析対象症例として） 実施方法：中央登録方式による全例調査を実施する。 調査期間：販売開始日～承認条件解除まで 登録期間：販売開始日～承認条件解除まで</p> <p style="padding-left: 2em;">2022 年 2 月 28 日までに本剤の投与を開始した全症例をもって、<u>医療機関への登録票および調査票の新規記入依頼を終了する。全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間は、必要に応じ適切な情報が入手できる体制を維持する。</u></p> <p>観察期間：52 週</p> <p>【実施計画の根拠】 ASCEND 試験における本調査の安全性検討事項に該当する事象の発現状況及び使用実態下での本剤の推定使用患者数を考慮し、調査予定症例数を 84 例と設定する。これは、1.9%の発現率の有害事象を 80%以上の確率で少なくとも 1 例以上収集可能となる症例数であり、製造販売後の使用実態下において重大な出血や間質性肺疾患が臨床試験と同程度で発現した場合に本調査内で収集が可能な症例数である。 なお、虚血性心疾患や腫瘍崩壊症候群は更に低頻度での発現が想定されるが、本調査の安全性解析対象症例に発現した場合には、詳細な情報を収集して評価する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 • 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。 <p>【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 • 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。 	

未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査

【安全性検討事項】

感染症、骨髄抑制

【目的】

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）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。

【実施計画】

調査予定症例数：50 例（安全性解析対象症例として）

実施方法：連続調査方式

なお、本調査の契約締結前であっても効能又は効果の一部変更承認日（2022 年 12 月 23 日）以降に未治療 CLL/SLL に対し、本剤を初めて投与した症例は登録対象とし、契約施設における最初の登録症例以降、契約症例数に達するまでの全症例を連続して登録する。

調査期間：効能又は効果の一部変更承認日（2022 年 12 月 23 日）～2026 年 5 月
（調査票固定までの期間として約 3 年 5 ヶ月を予定）

登録期間：効能又は効果の一部変更承認日（2022 年 12 月 23 日）～2025 年 2 月
（調査予定症例数に到達するための登録期間として約 2 年 2 ヶ月を予定）
ただし、登録症例数が調査予定症例数に達した時点で登録受付を終了する予定である。

観察期間：24 週

【実施計画の根拠】

日本人の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）患者に対して本剤単独投与及び本剤+オビヌズマブ（遺伝子組換え）併用投与した際の安全性情報が限られており、これまでに得られている臨床試験結果から特に感染症及び骨髄抑制については製造販売後において更に情報を得る必要があると考えることから、感染症及び骨髄抑制を安全性検討事項と設定する。

ELEVATE-TN 試験における本調査の安全性検討事項に該当する事象の発現状況及び使用実態下での本剤の推定使用患者数を考慮し、調査予定症例数を 50 例と設定する。

これは、製造販売後の使用実態下において ELEVATE-TN 試験と同程度の Grade3 以上の感染症関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率を仮定した場合に、80%以上の確率で発現率 14.0%の感染症関連事象を少なくとも 5 例、10.6%の白血球減少症関連事象を 3 例、また 3.4%の血小板減少症関連事象を 1 例以上、本調査内で収集が可能な症例数である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文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	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした市販直後調査	該当なし	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済み（2021 年 11 月提出）
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）	84 例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時 （2025 年 1 月の安全性定期報告時を予定）
未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査	50 例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時 （2028 年 1 月の安全性定期報告時を予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中