

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 8 年 6 月 10 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 |
| 該当なし |
| 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 | 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。 | | |
| 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 5 年 8 月 25 日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項より、再発又は難治 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に関する記載を削除
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項について、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に関する記載を変更

変更理由：

- 1.～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）及び未治療 CLL/SLL 患者を対象とした一般使用成績調査が終了したため。

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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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

【選択理由】

本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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⁶⁾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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、国内外における情報の収集に努め、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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 |
| 通常 <small>の</small> 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 |
| <u>該当なし</u> |

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 | 終了 | 作成済み（2026 年 3 月提出） |
| 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 | 終了 | 作成済み（2026 年 1 月提出） |

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 |