

カルケンス錠 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

カルケンス錠 100mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	カルケンス錠 100mg	有効成分	アカラブルチニブマレイン酸塩水和物
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	2024 年 12 月 27 日	薬効分類	874291
再審査期間	1. 2024 年 12 月 27 日 ～2029 年 1 月 21 日 (カルケンスカプセル 100mg の残余期間) 2. 2025 年 8 月 25 日～ 2029 年 1 月 21 日 (1 の残余期間)	承認番号	30600AMX00281000
国際誕生日	2022 年 8 月 4 日		
販売名	カルケンス錠 100mg		
有効成分	アカラブルチニブマレイン酸塩水和物		
含量及び剤形	アカラブルチニブとして 100mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉 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。 〈マントル細胞リンパ腫〉 ・未治療の場合 ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアカラブルチニブとして 1 回 100 mg 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。 ・再発又は難治性の場合 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	1. 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 2. マントル細胞リンパ腫		

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。
備考	マントル細胞リンパ腫に関する一変承認取得日：2025 年 8 月 25 日

変更の履歴

前回提出日

2026 年 6 月 1 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
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド：添付資料）の記載整備（軽微変更）

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。
3. 記載整備のため

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			
	重要な特定されたリスクとした理由： アカラブルチニブマレイン酸塩錠 100 mg（以下、本剤）は、アカラブルチニブカプセル 100 mg（以下、アカラブルチニブ（カプセル剤））との生物学的同等性が確認されており、ブルトン型チロシンキナーゼ（以下、BTK）占有率が同程度であることも示されたことから、本剤の安全性プロファイルは、アカラブルチニブ（カプセル剤）の安全性プロファイルと類似していると予想される。 アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象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、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ことを考えられるため、出血を重要な特定されたリスクに設定した。 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。 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。		
	再発又は難治性慢性リンパ性白血病（以下、CLL）		
		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）
		アカラブルチニブ（カプセル剤）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） アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=9
	出血	26.0%（40 例）	44.4%（4 例）
	重大な出血	1.9%（3 例 ^{*1)} ）	0
	^{*1)} 胃腸出血（2 例）、免疫性血小板減少性紫斑病（1 例）		
	未治療 CLL		
		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
		アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=178	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179
出血	42.7%（76 例）	39.1%（70 例）	30.0%（3 例）
重大な出血	2.8%（5 例 ^{*2)} ）	1.7%（3 例 ^{*3)} ）	0
^{*2)} 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）			
^{*3)} 出血性関節症（1 例）、処置後血腫（1 例）、網膜出血（1 例）			

未治療 CLL（固定期間投与）

	未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (以下、AMPLIFY 試験)
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291
出血	32.3% (94 例)
重大な出血	1.0% (3 例 ^{*4)})

^{*4)} 胃腸出血（1 例）、血腫（1 例）、重度月経出血（1 例）

再発又は難治性マント細胞リンパ腫（以下、MCL）

	再発又は難治性 MCL 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (以下、ACE-LY-004 試験)	国内第 I 相臨床試験
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=124	MCL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=13
出血	37.1% (46 例)	30.8% (4 例)
重大な出血	4.0% (5 例 ^{*5)})	0

^{*5)} 胃腸出血（2 例）、血腫（1 例）、血尿（1 例）、硬膜下血腫（1 例）

未治療 MCL

	未治療 MCL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (以下、ECHO 試験)
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297
出血	28.3% (84 例)
重大な出血	2.4% (7 例 ^{*6)})

^{*6)} 血尿（2 例）、斑状出血（1 例）、血腫（1 例）、直腸出血（1 例）、硝子体出血（1 例）、咽頭血腫（1 例）

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、アカラブルチニブ（カプセル剤）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。

【引用文献】

- 1) Liu J, Fitzgerald ME, Berndt MC, Jackson CW, Gartner TK. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIIb-dependent thrombus formation in vivo. Blood 2006;108(8):2596-2603. doi: 10.1182/blood-2006-01-011817
- 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】 アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】 本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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： アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験において、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 <table><tr><th rowspan="3"></th><th colspan="2">ASCEND 試験</th><th>国内第 I 相臨床試験</th></tr><tr><th colspan="2">アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154</th><th>CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=9</th></tr><tr><th>全体</th><th>Grade3 以上</th><th>全体</th></tr><tr><td>感染症</td><td>56.5%（87 例）</td><td>14.9%（23 例）</td><td>77.8%（7 例）</td></tr></table> ASCEND 試験において、アカラブルチニブ（カプセル剤）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カプセル剤群患者のうち 2/51 例（3.9%）、予防投与未実施のカプセル剤群患者のうち 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、予防投与実施のアカラブルチニブ（カプセル剤）群患者で認められなかったが、予防投与未実施のアカラブルチニブ（カプセル剤）群患者のうち 1/150 例（0.7%）に認められた。 未治療 CLL <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">ELEVATE-TN 試験</th><th>国内第 I 相臨床試験</th></tr><tr><td>アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマ</td><td>アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179</td><td>アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツ</td></tr></table>		ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154		CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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）		ELEVATE-TN 試験		国内第 I 相臨床試験	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマ	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツ
	ASCEND 試験		国内第 I 相臨床試験																			
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154		CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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）																			
	ELEVATE-TN 試験		国内第 I 相臨床試験																			
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマ	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツ																			

	ブ群 n=178				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)

未治療 CLL（固定期間投与）

	AMPLIFY 試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291	
	全体	Grade3 以上
感染症	50.9% (148 例)	12.4% (36 例)

再発又は難治性 MCL

	ACE-LY-004 試験		国内第 I 相臨床試験
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=124		MCL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=13
	全体	Grade3 以上	全体
感染症	67.7% (84 例)	16.9% (21 例)	61.5% (8 例)

未治療 MCL

	ECHO 試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297	
	全体	Grade3 以上
感染症	78.1% (232 例)	41.1% (122 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】

アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】 本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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： アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験において、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アカラブルチニブ（カプセル剤）の投与後3ヵ月以内に発現しておりアカラブルチニブ（カプセル剤）の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
		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154		CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=178	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=10	
	全体	Grade3 以上	全体	
貧血	12.9% （23 例）	6.2% （11 例）	30.0% （3 例）	
白血球減少症	33.1% （59 例）	31.5% （56 例）	30.0% （3 例）	
血小板減少症	15.2% （27 例）	9.0% （16 例）	30.0% （3 例）	
未治療 CLL（固定期間投与）				
	AMPLIFY 試験			
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291			
	全体	Grade3 以上		

貧血	6.9% (20 例)	3.8% (11 例)
白血球減少症	37.5% (109 例)	32.6% (95 例)
血小板減少症	5.8% (17 例)	2.1% (6 例)

再発又は難治性 MCL

	ACE-LY-004 試験		国内第 I 相臨床試験
	アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 n=124		MCL サブグループ アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 n=13
	全体	Grade3 以上	全体
貧血	14.5% (18 例)	11.3% (14 例)	15.4% (2 例)
白血球減少症	14.5% (18 例)	14.5% (18 例)	46.2% (6 例)
血小板減少症	7.3% (9 例)	4.8% (6 例)	23.1% (3 例)

未治療 MCL

	ECHO 試験	
	アカラブルチニブ (カプセル剤) + ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297	
	全体	Grade3 以上
貧血	24.2% (72 例)	9.4% (28 例)
白血球減少症	58.9% (175 例)	53.2% (158 例)
血小板減少症	22.9% (68 例)	9.8% (29 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】

アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】

	本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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： アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験における発現例数は限られているものの、アカラブルチニブ（カプセル剤）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	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154			CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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、アカラブルチニブ（カプセル剤）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
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=178		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179		アカラブルチニブ（カプセル剤）＋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）
未治療 CLL（固定期間投与）					
	AMPLIFY 試験				
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291				
	全体			Grade3 以上	
不整脈	6.2% （18 例）			1.4% （4 例）	
再発又は難治性 MCL					
	ACE-LY-004 試験		国内第 I 相臨床試験		
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=124		MCL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=13		
	全体	Grade3 以上	全体		

	不整脈	7.3% (9 例)	1.6% (2 例)	7.7% (1 例)
未治療 MCL				
	ECHO 試験			
	アカラブルチニブ (カプセル剤) + ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297			
	全体		Grade3 以上	
不整脈	15.5% (46 例)		5.1% (15 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】				
アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】				
本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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：				
アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験における発現例数は限られているものの、アカラブルチニブ（カプセル剤）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	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154		CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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、アカラブルチニブ（カプセル剤）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	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=178		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179		アカラブルチニブ（カプセル剤）＋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、アカラブルチニブ（カプセル剤）との因果関係が否定できない重篤例はアカラブルチニブ（カプセル剤）群で 1.1%（2/179 例）に認められた。

未治療 CLL（固定期間投与）

	AMPLIFY 試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291	
	全体	Grade3 以上
虚血性心疾患	1.0% (3 例)	0

再発又は難治性 MCL

	ACE-LY-004 試験		国内第 I 相臨床試験
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=124		MCL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=13
	全体	Grade3 以上	全体
虚血性心疾患	3.2% (4 例)	2.4% (3 例)	0

未治療 MCL

	ECHO 試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297	
	全体	Grade3 以上
虚血性心疾患	4.7% (14 例)	1.7% (5 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】

アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】 本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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： アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験における発現例数は限られているものの、アカラブルチニブ（カプセル剤）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	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154			CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=178		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179		アカラブルチニブ（カプセル剤）＋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
未治療 CLL（固定期間投与）					
	AMPLIFY 試験				
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291				
	全体		Grade3 以上		
腫瘍崩壊症候群	0.3% （1 例）		0.3% （1 例）		
再発又は難治性 MCL					
	ACE-LY-004 試験			国内第Ⅰ相臨床試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群			MCL サブグループ	

		n=124		アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 n=13
		全体	Grade3 以上	全体
	腫瘍崩壊症候群	2.4% (3 例)	2.4% (3 例)	7.7% (1 例)
未治療 MCL				
		ECHO 試験		
		アカラブルチニブ (カプセル剤) + ベンダムスチン 及び リツキシマブ 群 n=297		
		全体	Grade3 以上	
	腫瘍崩壊症候群	1.3% (4 例)	1.3% (4 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】				
アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】				
本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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：			
	アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験における発現例数は限られているものの、アカラブルチニブ（カプセル剤）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
		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154		CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）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
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋オビヌツズマブ群 n=178		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179		アカラブルチニブ（カプセル剤）＋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

未治療 CLL（固定期間投与）

	AMPLIFY 試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291	
	全体	
間質性肺疾患	0	

再発又は難治性 MCL

	ACE-LY-004 試験		国内第 I 相臨床試験
	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=124		MCL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=13
	全体	Grade3 以上	全体
間質性肺疾患	2.4% (3 例)	0.8% (1 例)	7.7% (1 例)

未治療 MCL

	ECHO 試験	
	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297	
	全体	Grade3 以上
間質性肺疾患	3.4% (10 例)	0.7% (2 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】

アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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】

	本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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：

アカラブルチニブ（カプセル剤）の承認の根拠となった主要な評価対象試験において、アカラブルチニブ（カプセル剤）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

	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=154		idelalisib ^{*7)} +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)

アカラブルチニブ（カプセル剤）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。

^{*7)} idelalisib：本邦未承認

ELEVATE-TN 試験

	アカラブルチニブ（カプセル剤）+オビヌツズマブ群 n=178		アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=179		オビヌツズマブ+chlorambucil ^{*8)} 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)

アカラブルチニブ（カプセル剤）/オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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。

^{*8)} chlorambucil：本邦未承認

国内第 I 相臨床試験 (CLL/SLL)

	CLL/SLL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=9		アカラブルチニブ（カプセル剤）+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

アカラブルチニブ（カプセル剤）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。

AMPLIFY 試験

	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群 n=291		アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス＋オビヌツズマブ群 ^{*9)} n=284		フルダラビン＋シクロホスファミド＋リツキシマブ又はベンダムスチン＋リツキシマブ群 n=259	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
二次性悪性腫瘍	5.2% (15 例)	1.7% (5 例)	4.2% (12 例)	1.8% (5 例)	0.8% (2 例)	0

アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス群及びアカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベネトクラクス＋オビヌツズマブ群^{*9)}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 3.1%（9/291 例）、1.8%（5/284 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 2.7%（8/291 例）、2.5%（7/284 例）であった。

^{*9)} 本剤、ベネトクラクス及びオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の併用について、有効性及び安全性は確立していない。

ACE-LY-004 試験

	アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=124	
	全体	Grade3 以上
二次性悪性腫瘍	12.9% (16 例)	5.6% (7 例)

アカラブルチニブ（カプセル剤）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 7.3%（9/124 例）、非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍は 6.5%（8/124 例）であった。

ECHO 試験

	アカラブルチニブ（カプセル剤）＋ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297		プラセボ＋ベンダムスチン及びリツキシマブ群 n=297	
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
二次性悪性腫瘍	17.8% (53 例)	7.4% (22 例)	14.5% (43 例)	7.4% (22 例)

アカラブルチニブ（カプセル剤）／ベンダムスチン及びリツキシマブ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 11.1%（33/297 例）、非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍は 9.8%（29/297 例）であった。

国内第 I 相臨床試験（MCL）

	MCL サブグループ アカラブルチニブ（カプセル剤）群 n=13	
	全体	
二次性悪性腫瘍	0	

【引用文献】

- 6) Bond DA, Huang Y, Fisher JL, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. Leukemia. 2020;34(12):3197-3205. doi:10.1038/s41375-020-0987-6

	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】 アカラブルチニブ（カプセル剤）の臨床試験結果および製造販売後の使用経験から一定の情報が得られていることから、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「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】 本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2

医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 検討（及び実行）
追加 of 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	
	【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 【目的】 本剤及びアカラブルチニブ（カプセル剤）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。 【具体的な方法】 - 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。 【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。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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
アカラブルチニブ（カプセル剤）の再発又は難治性 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)
アカラブルチニブ（カプセル剤）の未治療 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
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