

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤) 薬価基準収載

 **カルケンス[®]錠 100mg**

アカラブルチニブマレイン酸塩水和物

CALQUENCE[®] tablets 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

本剤の特に注意を要する副作用

- 出血
- 骨髄抑制
- 虚血性心疾患
- 間質性肺疾患
- 感染症
- 不整脈
- 腫瘍崩壊症候群
- 二次性悪性腫瘍

1. 適正使用のお願い	3
2. 注意を要する副作用とその対策	
1) 出血	6
2) 感染症	11
3) 骨髄抑制	17
4) 不整脈	22
5) 虚血性心疾患	25
6) 腫瘍崩壊症候群	27
7) 間質性肺疾患	29
8) 二次性悪性腫瘍	32
3. 臨床試験における主な選択・除外基準	36
4. Q&A	39

略語集

CLL：慢性リンパ性白血病
SLL：小リンパ球性リンパ腫
MCL：マンテル細胞リンパ腫

【参考情報】

本剤を実地臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しています。電子化された添付文書等には記載していない情報も含まれています。新たな知見あるいは市販後の副作用発現状況等によって、今後記載内容が変更となる可能性があります。

1.適正使用のお願い

本剤の使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子化された添付文書を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

最新の電子化された添付文書は、以下のいずれかの方法によりご確認ください。

- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索ページにて検索してご覧ください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ」にて以下のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987650719106

また、本剤の適正使用情報は、安全性情報サイト(<https://med.astrazeneca.co.jp/safety/CAL.html>)からご覧ください。



● 投与に際して

本剤の使用に際しては、投与患者の臨床症状を、判断に必要とされる検査を実施した上で十分に観察し、電子化された添付文書に従い、投与が適切であると判断された患者のみに投与してください。

【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）

〈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）〉

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ません。

〈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）〉

- ・ 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）の投与を開始してください。
- ・ 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ません。
本剤の電子化された添付文書「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、適応患者を選択してください。

● 特に注意すべき患者

■ 以下の薬剤を投与あるいは飲食物を摂取される患者（併用注意）

本剤の副作用が増強されるおそれがあります。

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）

併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮してください。
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してください。

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ります。

本剤の効果が減弱するおそれがあります。

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）

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してください。

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ります。

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**

摂取しないよう患者に指導してください。

出血のおそれがあります。

抗凝固剤、抗血小板剤

出血のおそれがあるため、併用に注意してください。

出血のリスクを増強させるおそれがあります。

1.適正使用のお願い

参考 CYP3A 阻害剤の強度別一覧

強い阻害剤	中程度の阻害剤	弱い阻害剤
相互作用を受けやすい基質薬のAUCが10倍以上に上昇(CL/Fが1/10未満に減少)	相互作用を受けやすい基質薬のAUCが2倍以上5倍未満に上昇(CL/Fが1/2未満1/5以上に減少)	相互作用を受けやすい基質薬のAUCが1.5倍以上2倍未満に上昇(CL/Fが1/1.5未満1/2以上に減少)
コビシスタット イトラコナゾール リトナビル ポリコナゾール ポサコナゾール ケトコナゾール* インジナビル テラプレビル (conivaptan) (troleandomycin)	アプレピタント アタザナビル シプロフロキサシン クリゾチニブ シクロスボリン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ホスアンプレナビル イマチニブ イストラデフィリン ミコナゾール トフィンパム ベラパミル アンプレナビル** (casopitant) (dronedarone)	シロスタゾール シメチジン フルボキサミン ホスアプレピタントメグルミン ラニチジン タクロリムス クロトリマゾール ロミタピド チカグレロル クロルハゾキサゾン (ivacaftor) (ranolazine) (tabimorelin)
相互作用を受けやすい基質薬のAUCが5倍以上に上昇(CL/Fが1/5未満に減少)		
クラリスロマイシン グレープフルーツジュース ネルフィナビル サキナビル (boceprevir) (nefazodone)		

英字表記の薬剤は本邦未承認(2024年9月現在)

グレー細文字の薬剤は販売中止

※：経口剤は本邦未発売

※※：プロドラッグであるホスアンプレナビルが発売されている。

厚生労働省 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)平成26年7月8日より改変

■ 重度の心疾患*を有する患者

*：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

- ・ 重度の心疾患を有する患者を対象とした臨床試験は実施しておりません。
- ・ 本剤の投与により不整脈があらわれることがあります。
- ➡「2.注意を要する副作用とその対策」の4)不整脈(p.22)をご参照ください。

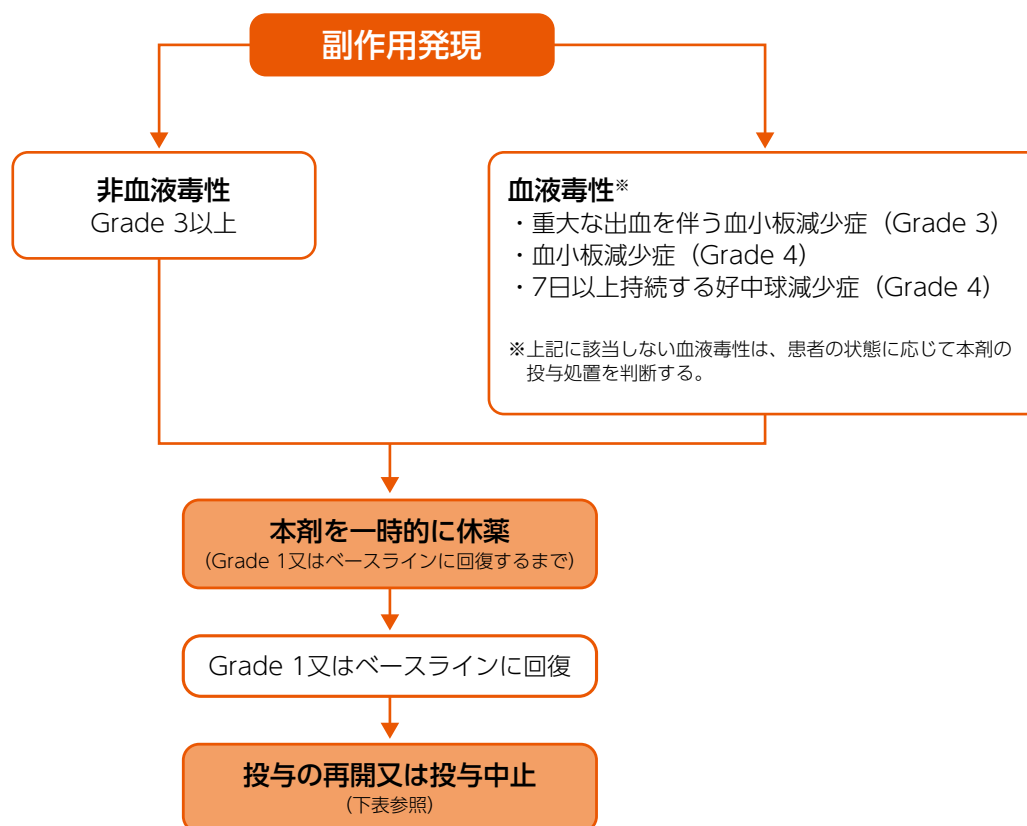
■ 重度の肝機能障害患者*

*：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てください。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してください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがあります。

● 副作用発現時の対応

副作用が発現した場合には、以下のとおり、本剤の一時的な休薬、投与中止又は用量調節を行ってください。



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

注) Gradeは、NCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

2. 注意を要する副作用とその対策

1) 出血

- 頭蓋内血腫、胃腸出血、網膜出血等の重篤な出血があらわれることがあり、アカラブルチニブ(カプセル剤)において死亡に至った例が報告されています。
- 重大な出血を伴う血小板減少症(Grade 3)・血小板減少症(Grade 4)が発現した場合は、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休薬してください。
- 抗凝固剤、抗血小板剤との併用により、出血のリスクが増大するおそれがあります。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してください。
- 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日間は本剤の投与を一時中断することを考慮してください。
- 血小板減少症の有無にかかわらず、アカラブルチニブ(カプセル剤)投与により出血性事象(挫傷、血腫等)が報告されています。

発現状況

海外臨床試験

出血関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ(標準検索式)「出血関連用語(臨床検査用語を除く)」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血関連事象	40(26.0)	3(1.9)	11(7.2)	4(2.6)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：試験担当医師が選択した化学療法(idelalisib(本邦未承認)+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR])

アカラブルチニブ(カプセル剤)群において2件以上発現した有害事象一覧

	全Grade	Grade 3以上
胃腸出血	2(1.3)	2(1.3)
挫傷	13(8.4)	0
血腫	9(5.8)	0
点状出血	4(2.6)	0
結膜出血	3(1.9)	0
皮膚出血	3(1.9)	0
斑状出血	2(1.3)	0
鼻出血	2(1.3)	0
処置後出血	2(1.3)	0

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験)^{注)}

	アカラブルチニブ (カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群 (N=178)		アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群 (N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血関連事象	76 (42.7)	3 (1.7)	70 (39.1)	3 (1.7)	20 (11.8)	0

MedDRA/J version 21.1

例数 (%)

*：chlorambucilは本邦未承認

注) 本概要においては、治験薬の初回投与日以降かつ治験薬の最終投与30日後までに発現した有害事象又は治療開始前に発現していたが治験薬の初回投与日以降かつ治験薬の最終投与30日後までに悪化した有害事象を試験治療下で発現した有害事象と定義した。以下、特に記載のない限り、本概要中に記載する有害事象は全て試験治療下で発現した有害事象を指す。

アカラブルチニブ (カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群又はアカラブルチニブ (カプセル剤)単独投与群において3件以上発現した有害事象一覧

	アカラブルチニブ (カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群 (N=178)		アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群 (N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
挫傷	42 (23.6)	0	27 (15.1)	0	7 (4.1)	0
点状出血	14 (7.9)	0	16 (8.9)	0	0	0
鼻出血	13 (7.3)	0	10 (5.6)	0	2 (1.2)	0
血腫	9 (5.1)	0	7 (3.9)	0	1 (0.6)	0
斑状出血	7 (3.9)	0	8 (4.5)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	6 (3.4)	0	8 (4.5)	0	2 (1.2)	0
耳出血	3 (1.7)	0	0	0	0	0
喀血	3 (1.7)	0	4 (2.2)	0	2 (1.2)	0
メレナ	3 (1.7)	0	0	0	0	0
血尿	2 (1.1)	0	7 (3.9)	0	0	0
紫斑	2 (1.1)	0	4 (2.2)	0	1 (0.6)	0
痔出血	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0	0	0

MedDRA/J version 21.1

例数 (%)

*：chlorambucilは本邦未承認

6ページ及び上記の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 (原発性マクロプ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例報告されています。当該症例はアカラブルチニブ (カプセル剤)の最終投与後30日以内の死亡例で、アカラブルチニブ (カプセル剤)投与開始から173日目に頭蓋内血腫を発現し、事象発現時には肺塞栓症に対する治療薬 (アピキサバン)が併用されていた患者でした。

2. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験

出血関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式)「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」

国内第I相試験 (D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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* (N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血関連事象	4 (44.4)	0	3 (30.0)	0	11 (31.4)	0
紫斑	4 (44.4)	0	2 (20.0)	0	8 (22.9)	0
点状出血	0	0	1 (10.0)	0	2 (5.7)	0
喀血	0	0	0	0	2 (5.7)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (2.9)	0
血尿	0	0	0	0	1 (2.9)	0

MedDRA/J version 24.0

例数 (%)

*：単独療法用量確認期 (パート1) 及びMCLコホート (パート2) の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験 (D8220C00001試験) において、死亡に至った出血関連事象の報告はありませんでした。

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における出血関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=154)	3-＜6カ月 (N=151)	6-＜9カ月 (N=145)	9-＜12カ月 (N=142)	12-＜15カ月 (N=132)	15-＜18カ月 (N=91)	18-＜21カ月 (N=38)
出血関連事象	32(20.8)	4(2.6)	1(0.7)	1(0.7)	1(0.8)	1(1.1)	0
重大な出血関連事象*	0	1(0.7)	0	1(0.7)	1(0.8)	0	0

例数(%)

*：出血関連事象のサブカテゴリーである重大な出血関連事象とは、Grade 3以上の出血関連事象、重篤と判断された出血関連事象、及び／又はGrade又は重篤性を問わない中枢神経系の出血と定義した。

未治療CLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)のアカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群又はアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群における出血関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)

アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=178)	3-＜6カ月 (N=178)	6-＜9カ月 (N=174)	9-＜12カ月 (N=171)	12-＜15カ月 (N=167)	15-＜18カ月 (N=167)	18-＜21カ月 (N=165)	21-＜24カ月 (N=164)	24カ月以降 (N=161)
出血関連事象	59(33.1)	7(3.9)	2(1.1)	1(0.6)	1(0.6)	3(1.8)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)
重大な出血関連事象*	2(1.1)	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)

例数(%)

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=179)	3-＜6カ月 (N=175)	6-＜9カ月 (N=171)	9-＜12カ月 (N=169)	12-＜15カ月 (N=167)	15-＜18カ月 (N=166)	18-＜21カ月 (N=164)	21-＜24カ月 (N=162)	24カ月以降 (N=156)
出血関連事象	48(26.8)	10(5.7)	4(2.3)	1(0.6)	3(1.8)	1(0.6)	2(1.2)	0	1(0.6)
重大な出血関連事象*	1(0.6)	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)	0	0	0

例数(%)

*：出血関連事象のサブカテゴリーである重大な出血関連事象とは、Grade 3以上の出血関連事象、重篤と判断された出血関連事象、及び／又はGrade又は重篤性を問わない中枢神経系の出血と定義した。

2. 注意を要する副作用とその対策

臨床症状及び検査所見

自覚的症状は、最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が出現することが多く、紫斑、点状出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節腫脹、鼻出血、歯肉出血、過多月経などで気づき、出血部位に疼痛を伴うことがあります。また、稀に最初から以下の臓器症状が出現することもあります。

他覚的症状(所見)でも、最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が多く、紫斑、点状出血斑、鼻出血、歯肉出血、過多月経、創部や穿刺部の出血・止血困難、ドレナージからの出血量の増大、血腫、関節の腫れなどがあり、圧痛を認めることが多くあります。

以下にそれぞれの臓器別の所見を示します。

	自覚的症状	他覚的症状(所見)
頭蓋内出血	吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など。	項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害、腱反射の亢進、異常反射の出現など。
消化器系出血	食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状があり、進行すると大量下血や吐血がみられる。	便潜血陽性、血便
泌尿器系出血	顕在化する前には頻尿、排尿時痛、下腹部痛の症状がみられ、進行すると肉眼的血尿が出現する。	血尿、尿潜血
眼部出血	初期には目がかすむなどの症状があり、進行すると視力障害が出現する。重症の場合は失明の危険性がある。	視力障害、視野欠損
呼吸器系出血	血痰、咳、胸痛、呼吸困難などがあり、進行すると咯血が出現する。	血痰、画像の異常

重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向(平成19年6月(令和4年2月改定))

対処法

重大な出血を伴うGrade 3の血小板減少症、Grade 4の血小板減少症が発現した場合は、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休薬してください。

→「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

参考 臨床試験時の対応

中枢神経系、呼吸器、及び胃腸出血を含む出血例(死亡例を含む)がアカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で報告されています。

除外基準 治験薬の初回投与前7日以内にワルファリン又は同等のビタミンK拮抗薬による抗凝固療法を要する患者は除外されていました。

モニタリング 抗血小板薬又は抗凝固薬を投与されている患者では出血のリスクが高くなる可能性があり、出血の徴候がないかモニタリングすべきであるとされていました。

予防措置 予防措置として手術の少なくとも前後3日間はアカラブルチニブ(カプセル剤)の投与を一時的に中断することを検討し、出血が認められた症例は、施設内ガイドライン又は臨床的必要性に応じて管理すると規定されていました。

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)実施計画書

2) 感染症

- 細菌、真菌、ウイルスによる肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあり、アカラブルチニブ(カプセル剤)において死亡に至った例が報告されています。また、アカラブルチニブ(カプセル剤)において日和見感染症やB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。
- 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してください。
- 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してください。
- 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)に対し、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い、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してください。

発現状況

海外臨床試験

感染症関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症関連事象	87(56.5)	23(14.9)	94(61.4)	37(24.2)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：試験担当医師が選択した化学療法(idelalisib(本邦未承認)+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR])

アカラブルチニブ(カプセル剤)群において2件以上発現した有害事象一覧

	全Grade	Grade 3以上
上気道感染	22(14.3)	3(1.9)
肺炎	16(10.4)	8(5.2)
上咽頭炎	7(4.5)	0
気道感染	16(10.4)	2(1.3)
気管支炎	13(8.4)	0
尿路感染	5(3.2)	2(1.3)
副鼻腔炎	5(3.2)	0
帯状疱疹	3(1.9)	0
鼻炎	9(5.8)	0
結膜炎	3(1.9)	0
下気道感染	3(1.9)	0
胃腸炎	2(1.3)	1(0.6)
咽頭炎	5(3.2)	0
ウイルス感染	2(1.3)	0

2. 注意を要する副作用とその対策

	全Grade	Grade 3以上
肺感染	4 (2.6)	1 (0.6)
耳感染	2 (1.3)	0
大腸菌性尿路感染	2 (1.3)	1 (0.6)
中耳炎	2 (1.3)	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)	0
歯感染	2 (1.3)	0

MedDRA/J version 21.1

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)群で死亡に至った感染症関連事象として敗血症が1例(アカラブルチニブ(カプセル剤)との因果関係なし)報告されました。

また、対照群からアカラブルチニブ(カプセル剤)群へクロスオーバーした症例で、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に至った肺炎が1例報告されました。当該症例は、H1N1インフルエンザ及び虚血性脳卒中を併発していた患者でした。

■ 日和見感染症

アカラブルチニブ(カプセル剤)群における水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症は、4例(予防投与実施例2例、予防投与未実施例2例)に認められました。

サイトメガロウイルス、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は認められませんでした。

■ B型肝炎ウイルスの再活性化

アカラブルチニブ(カプセル剤)群におけるB型肝炎ウイルスによる感染症は、1例(予防投与未実施例)に認められました。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症関連事象	123(69.1)	37(20.8)	117(65.4)	25(14.0)	74(43.8)	14(8.3)

MedDRA/J version 21.1

例数 (%)

*：chlorambucilは本邦未承認

アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群又はアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群において3件以上発現した有害事象一覧

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
上気道感染	38(21.3)	4(2.2)	33(18.4)	0	14(8.3)	1(0.6)
尿路感染	22(12.4)	1(0.6)	22(12.3)	3(1.7)	8(4.7)	0
上咽頭炎	20(11.2)	1(0.6)	17(9.5)	0	7(4.1)	0
気管支炎	15(8.4)	0	14(7.8)	0	5(3.0)	0

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺炎	19(10.7)	10(5.6)	13(7.3)	4(2.2)	5(3.0)	3(1.8)
副鼻腔炎	16(9.0)	0	12(6.7)	0	6(3.6)	0
蜂巣炎	10(5.6)	2(1.1)	8(4.5)	3(1.7)	1(0.6)	1(0.6)
インフルエンザ	5(2.8)	1(0.6)	6(3.4)	0	2(1.2)	0
下気道感染	8(4.5)	3(1.7)	6(3.4)	0	2(1.2)	0
ウイルス性胃腸炎	1(0.6)	0	5(2.8)	0	0	0
帯状疱疹	11(6.2)	3(1.7)	5(2.8)	0	4(2.4)	0
胃腸炎	0	0	4(2.2)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)
口腔カンジダ症	3(1.7)	0	4(2.2)	0	2(1.2)	0
気道感染	6(3.4)	1(0.6)	4(2.2)	2(1.1)	3(1.8)	1(0.6)
鼻炎	3(1.7)	0	4(2.2)	0	1(0.6)	0
結膜炎	5(2.8)	0	3(1.7)	0	6(3.6)	0
肺感染	2(1.1)	0	3(1.7)	1(0.6)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	3(1.7)	0	0	0
皮膚真菌感染	4(2.2)	0	2(1.1)	0	2(1.2)	0
限局性感染	3(1.7)	0	2(1.1)	0	0	0
口腔ヘルペス	4(2.2)	0	2(1.1)	0	7(4.1)	0
皮膚感染	3(1.7)	0	2(1.1)	0	0	0
ウイルス感染	4(2.2)	1(0.6)	2(1.1)	0	1(0.6)	0
眼感染	4(2.2)	0	1(0.6)	0	0	0
ライノウイルス感染	3(1.7)	0	1(0.6)	0	0	0
憩室炎	3(1.7)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)
ウイルス性消化管感染	3(1.7)	0	0	0	0	0
敗血症	3(1.7)	3(1.7)	0	0	2(1.2)	2(1.2)
尿路性敗血症	3(1.7)	3(1.7)	0	0	1(0.6)	1(0.6)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群で死亡に至った感染症関連事象として、肺炎が1例、敗血症が2例報告されました。

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で死亡に至った感染症関連事象として、気管支肺アスペルギルス症が1例、敗血症性ショックが1例報告されました。

いずれもアカラブルチニブ(カプセル剤)との因果関係なしと判断されました。

2. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験

感染症関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」

国内第I相試験 (D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ(カプセル剤)群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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* (N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症関連事象	7(77.8)	1(11.1)	5(50.0)	0	23(65.7)	4(11.4)
上咽頭炎	3(33.3)	0	2(20.0)	0	11(31.4)	0
肺炎	1(11.1)	1(11.1)	0	0	5(14.3)	4(11.4)
結膜炎	2(22.2)	0	0	0	4(11.4)	0
咽頭炎	2(22.2)	0	0	0	4(11.4)	0
気管支炎	1(11.1)	0	0	0	3(8.6)	0
帯状疱疹	1(11.1)	0	0	0	3(8.6)	0
副鼻腔炎	2(22.2)	0	0	0	3(8.6)	0
膀胱炎	2(22.2)	0	0	0	2(5.7)	0
細菌感染	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
慢性副鼻腔炎	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
医療機器関連敗血症	0	0	0	0	1(2.9)	0
憩室炎	0	0	1(10.0)	0	1(2.9)	0
眼感染	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
単純ヘルペス	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1(2.9)	0
歯周炎	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
歯髄炎	0	0	0	0	1(2.9)	0
膿疱性皮疹	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
気道感染	0	0	0	0	1(2.9)	0
足部白癬	0	0	0	0	1(2.9)	0
上気道感染	0	0	1(10.0)	0	1(2.9)	0
尿路感染	0	0	1(10.0)	0	1(2.9)	0

MedDRA/J version 24.0

例数(%)

*：単独療法用量確認期(パート1)及びMCLコホート(パート2)の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験(D8220C00001試験)において、死亡に至った感染症関連事象の報告はありませんでした。

■ 日和見感染症

水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症は、全体35例*中3例(再発又は難治性CLL/SLL1例、MCL2例(いずれも予防投与未実施例))に認められました。

サイトメガロウイルス、結核菌、ニューモシスチス・イロペチイによる感染症は認められませんでした。

*：単独療法用量確認期(パート1)及びMCLコホート(パート2)の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

■ B型肝炎ウイルスの再活性化

B型肝炎ウイルスによる感染症は認められませんでした。

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における感染症関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=154)	3-＜6カ月 (N=151)	6-＜9カ月 (N=145)	9-＜12カ月 (N=142)	12-＜15カ月 (N=132)	15-＜18カ月 (N=91)	18-＜21カ月 (N=38)
感染症関連事象	46(29.9)	14(9.3)	10(6.9)	8(5.6)	5(3.8)	1(1.1)	3(7.9)

例数(%)

未治療CLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)のアカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群又はアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群における感染症関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)

アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=178)	3-＜6カ月 (N=178)	6-＜9カ月 (N=174)	9-＜12カ月 (N=171)	12-＜15カ月 (N=167)	15-＜18カ月 (N=167)	18-＜21カ月 (N=165)	21-＜24カ月 (N=164)	24カ月以降 (N=161)
感染症関連事象	45(25.3)	26(14.6)	18(10.3)	11(6.4)	7(4.2)	5(3.0)	2(1.2)	3(1.8)	6(3.7)

例数(%)

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=179)	3-＜6カ月 (N=175)	6-＜9カ月 (N=171)	9-＜12カ月 (N=169)	12-＜15カ月 (N=167)	15-＜18カ月 (N=166)	18-＜21カ月 (N=164)	21-＜24カ月 (N=162)	24カ月以降 (N=156)
感染症関連事象	55(30.7)	16(9.1)	12(7.0)	7(4.1)	7(4.2)	4(2.4)	7(4.3)	3(1.9)	6(3.8)

例数(%)

2. 注意を要する副作用とその対策

対処法

Grade 3以上の感染症が発現した場合には、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休業してください。

→「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

参考 感染症に対する臨床試験時の対応

死亡例を含む重篤な感染症(細菌感染、ウイルス感染及び真菌感染)がアカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で認められています。

モニタリング 感染の徴候や症状についてモニタリングを行い、医学的に適切に治療することと規定されていました¹⁾⁻³⁾。

予防措置 感染の危険性がある患者に対し、実施医療機関の標準手順に従った細菌/ウイルス/真菌感染の予防の対応が可能とされていました^{1), 2)}。

肺炎のリスクのある患者(例:再発性肺炎の既往がある患者)では、感染予防を検討すべきであり、アカラブルチニブ(カプセル剤)投与前にニューモシスチス感染症に対する抗生物質予防薬(スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ジアフェニルスルホン(本邦では保険適用外)、エアロゾル化されたペンタミジン、又はアトバコン)を投与することが可能とされていました¹⁾。このようなサポートは、他の細菌感染のリスクを減らすという利点もあります⁴⁾。また、免疫グロブリンの静脈内投与(IVIG)による予防は、免疫グロブリンのレベルが低い症例に適している可能性があります⁵⁾。

1) 海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)実施計画書

2) 国内第Ⅰ相試験(D8220C00001試験)実施計画書

3) 海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)実施計画書

4) Stern A. et al.: Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2014(10): CD005590.

5) Raanani P. et al.: Leuk Lymphoma. 2009; 50(5): 764-772.

参考 B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化について

アカラブルチニブ(カプセル剤)投与例においてB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が認められています。

B型肝炎ウイルス(HBV)のモニタリング及び管理については、日本肝臓学会から発出されている「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」を参照してください。

参考 呼吸器領域におけるアスペルギルス症に対する診療指針について

アカラブルチニブ(カプセル剤)投与例において、アスペルギルス症が認められています。呼吸器領域におけるアスペルギルス症に対する診療指針を参照してください。

参考 進行性多巣性白質脳症(PML)に対する臨床試験時の対応

PMLの徴候や症状として認知や行動の変化、言語障害、視覚障害、感覚障害、脱力や協調運動及び歩行困難があらわれる可能性があります。

対処法 PMLが疑われた場合、PMLの診断が除外されるまでアカラブルチニブ(カプセル剤)の投与を中断することと規定されていました。

診断は以下の内容を含めて行い、PMLの診断が確認された場合、アカラブルチニブ(カプセル剤)の投与を中止することと規定されていました。

- 神経専門家への相談
- 脳MRI
- 脳脊髄液でのJCウイルスDNA PCR検査

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)実施計画書

参考 進行性多巣性白質脳症(PML)に関する診療ガイドライン

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、臨床症候、頭部MRI/CT、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)のJCウイルス(JC virus: JCV)DNAの検出、病理所見及び除外診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

3) 骨髄抑制

- 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あらわれることがあります。
- 早期に血球減少を検出するため、定期的に血液検査を行ってください。

発現状況

海外臨床試験

血球減少症関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式)「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血関連事象	23(14.9)	18(11.7)	14(9.2)	11(7.2)
貧血	23(14.9)	18(11.7)	14(9.2)	11(7.2)
白血球減少症関連事象	33(21.4)	27(17.5)	76(49.7)	70(45.8)
好中球減少症	30(19.5)	24(15.6)	65(42.5)	58(37.9)
好中球数減少	3(1.9)	2(1.3)	10(6.5)	10(6.5)
発熱性好中球減少症	1(0.6)	1(0.6)	4(2.6)	4(2.6)
顆粒球減少症	0	0	3(2.0)	3(2.0)
白血球減少症	0	0	1(0.7)	0
リンパ球減少症	0	0	1(0.7)	0
血小板減少症関連事象	22(14.3)	7(4.5)	26(17.0)	10(6.5)
血小板減少症	17(11.0)	6(3.9)	21(13.7)	10(6.5)
血小板数減少	6(3.9)	1(0.6)	6(3.9)	0

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：試験担当医師が選択した化学療法(idelalisib(本邦未承認)+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR])

海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)群で死亡に至った貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の報告はありませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血関連事象	23(12.9)	11(6.2)	28(15.6)	12(6.7)	21(12.4)	12(7.1)
貧血	21(11.8)	10(5.6)	25(14.0)	12(6.7)	20(11.8)	12(7.1)
ヘモグロビン減少	2(1.1)	1(0.6)	2(1.1)	0	2(1.2)	0
大球性貧血	0	0	1(0.6)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1(0.6)	0
小球性貧血	0	0	1(0.6)	0	0	0
白血球減少症関連事象	59(33.1)	56(31.5)	21(11.7)	19(10.6)	84(49.7)	78(46.2)
好中球減少症	56(31.5)	53(29.8)	19(10.6)	17(9.5)	76(45.0)	70(41.4)
発熱性好中球減少症	3(1.7)	3(1.7)	2(1.1)	2(1.1)	9(5.3)	9(5.3)
好中球数減少	3(1.7)	2(1.1)	0	0	5(3.0)	5(3.0)
好中球減少性敗血症	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
白血球減少症	1(0.6)	1(0.6)	0	0	4(2.4)	3(1.8)
血小板減少症関連事象	27(15.2)	16(9.0)	17(9.5)	6(3.4)	26(15.4)	22(13.0)
血小板減少症	23(12.9)	15(8.4)	13(7.3)	5(2.8)	24(14.2)	20(11.8)
血小板数減少	5(2.8)	1(0.6)	4(2.2)	1(0.6)	4(2.4)	2(1.2)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群で死亡に至った貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の報告はありませんでした。

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群では、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死亡に至った白血球減少症関連事象として、発熱性好中球減少症が1例報告されました。

国内臨床試験

血球減少症関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式)「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」

国内第I相試験 (D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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* (N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血関連事象	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (20.0)	8 (22.9)	5 (14.3)
貧血	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (20.0)	8 (22.9)	5 (14.3)
白血球減少症関連事象	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (30.0)	1 (10.0)	12 (34.3)	8 (22.9)
好中球減少症	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (11.4)	4 (11.4)
好中球数減少	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	5 (14.3)	2 (5.7)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
白血球数減少	0	0	1 (10.0)	0	3 (8.6)	1 (2.9)
リンパ球減少症	0	0	0	0	2 (5.7)	2 (5.7)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (5.7)	2 (5.7)
血小板減少症関連事象	1 (11.1)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	8 (22.9)	3 (8.6)
血小板減少症	0	0	1 (10.0)	0	3 (8.6)	1 (2.9)
血小板数減少	1 (11.1)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (14.3)	2 (5.7)

MedDRA/J version 24.0

例数 (%)

*：単独療法用量確認期 (パート1) 及びMCLコホート (パート2) の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験 (D8220C00001試験) において、死亡に至った貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の報告はありませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における血球減少症関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=154)	3-＜6カ月 (N=151)	6-＜9カ月 (N=145)	9-＜12カ月 (N=142)	12-＜15カ月 (N=132)	15-＜18カ月 (N=91)	18-＜21カ月 (N=38)
貧血関連事象	19(12.3)	1(0.7)	0	2(1.4)	0	1(1.1)	0
白血球減少症関連事象	14(9.1)	9(6.0)	5(3.4)	1(0.7)	3(2.3)	1(1.1)	0
血小板減少症関連事象	16(10.4)	3(2.0)	0	2(1.4)	1(0.8)	0	0

例数(%)

未治療CLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)のアカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群又はアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群における血球減少症関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)

アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=178)	3-＜6カ月 (N=178)	6-＜9カ月 (N=174)	9-＜12カ月 (N=171)	12-＜15カ月 (N=167)	15-＜18カ月 (N=167)	18-＜21カ月 (N=165)	21-＜24カ月 (N=164)	24カ月以降 (N=161)
貧血関連事象	16(9.0)	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	2(1.2)	1(0.6)	2(1.2)
白血球減少症関連事象	32(18.0)	13(7.3)	3(1.7)	3(1.8)	1(0.6)	3(1.8)	1(0.6)	1(0.6)	2(1.2)
血小板減少症関連事象	19(10.7)	6(3.4)	1(0.6)	0	0	0	0	0	1(0.6)

例数(%)

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=179)	3-＜6カ月 (N=175)	6-＜9カ月 (N=171)	9-＜12カ月 (N=169)	12-＜15カ月 (N=167)	15-＜18カ月 (N=166)	18-＜21カ月 (N=164)	21-＜24カ月 (N=162)	24カ月以降 (N=156)
貧血関連事象	20(11.2)	3(1.7)	0	1(0.6)	0	1(0.6)	2(1.2)	1(0.6)	0
白血球減少症関連事象	11(6.1)	3(1.7)	0	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	2(1.2)	0	1(0.6)
血小板減少症関連事象	9(5.0)	2(1.1)	1(0.6)	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	2(1.3)

例数(%)

対処法

重大な出血を伴うGrade 3の血小板減少症、Grade 4の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade 4の好中球減少症が発現した場合には、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休薬してください。

その他の血液毒性については、患者の状態に応じて本剤処置を判断してください。

→「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

参考 発熱性好中球減少症(FN)に関する診療ガイドライン

アカラブルチニブ(カプセル剤)投与例において、発熱性好中球減少症(FN)が認められています。

FN患者に対する初期治療(経験的治療)やFN患者に対する経験的治療開始3～4日後の再評価については、日本臨床腫瘍学会による「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(改訂第3版)」を参照してください。

日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(改訂第3版)，2024南江堂

2. 注意を要する副作用とその対策

4) 不整脈

- 心房細動・心房粗動等の重篤な不整脈があらわれることがあります。
- 早期に異常を検出するため、本剤投与後は定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行ってください。

発現状況

海外臨床試験

不整脈関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J HLGT(高位グループ用語)「不整脈」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
不整脈	12 (7.8)	3 (1.9)	6 (3.9)	2 (1.3)
心房細動	8 (5.2)	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)
上室性期外収縮	2 (1.3)	0	0	0
不整脈	1 (0.6)	0	0	0
徐脈	1 (0.6)	0	0	0
心停止	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	0
頻脈	1 (0.6)	0	0	0
心房粗動	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
洞性不整脈	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：試験担当医師が選択した化学療法(idelalisib(本邦未承認)+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR])

海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)群で死亡に至った不整脈の報告はありませんでした。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験)

	アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ 併用投与群 (N=178)		アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)		オビヌツズマブ + chlorambucil* 群 (N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
不整脈	13 (7.3)	2 (1.1)	10 (5.6)	0	8 (4.7)	2 (1.2)
不整脈	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.6)	0
心房細動	5 (2.8)	1 (0.6)	6 (3.4)	0	1 (0.6)	0
心房粗動	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
徐脈	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.6)	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
期外収縮	0	0	1 (0.6)	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
頻脈	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)	0
心室性期外収縮	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA/J version 21.1

例数 (%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験) において、アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ 併用投与群及びアカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群で死亡に至った不整脈の報告はありませんでした。

国内臨床試験

不整脈関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J HLGT (高位グループ用語) 「不整脈」

国内第Ⅰ相試験 (D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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* (N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
不整脈	0	0	1 (10.0)	0	2 (5.7)	0
心房細動	0	0	1 (10.0)	0	2 (5.7)	0

MedDRA/J version 24.0

例数 (%)

*：単独療法用量確認期 (パート1) 及びMCLコホート (パート2) の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第Ⅰ相試験 (D8220C00001試験) において、死亡に至った不整脈の報告はありませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における不整脈関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

初回発現時期	0-＜3カ月 (N=154)	3-＜6カ月 (N=151)	6-＜9カ月 (N=145)	9-＜12カ月 (N=142)	12-＜15カ月 (N=132)	15-＜18カ月 (N=91)	18-＜21カ月 (N=38)
不整脈関連事象	4 (2.6)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.3)	2 (2.2)	0

例数(%)

対処法

Grade 3以上の不整脈が発現した場合には、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休薬してください。

→「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

参考 臨床試験時の対応

不整脈がアカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で認められており、特に心血管リスク因子となる高血圧、糖尿病、急性感染症の併存や心房細動の既往を有する患者において認められています。

モニタリング・対処法 心房細動及び心房粗動の徴候(動悸、浮動性めまい、失神、胸痛、呼吸困難等)をモニターし、適宜心電図測定を行うこと¹⁾、また、心房細動が認められた患者は施設内ガイドラインに従って管理し、臨床的必要性に応じて支持療法¹⁾⁻³⁾及び診断評価を行う¹⁾と規定されていました。

除外基準 重大な循環器疾患がある患者は、アカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で除外されていました¹⁾⁻³⁾。

→「3.臨床試験における主な選択・除外基準」の主な除外基準(p.37)をご参照ください。

- 1) 国内第I相試験(D8220C00001試験)実施計画書
- 2) 海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)実施計画書
- 3) 海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)実施計画書

5) 虚血性心疾患

- 急性冠動脈症候群等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがあります。
- 早期に異常を検出するため、本剤投与後は定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行ってください。

発現状況

海外臨床試験

虚血性心疾患*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式)「虚血性心疾患(狭域)」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
虚血性心疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)	3 (2.0)
急性冠動脈症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
不安定狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
狭心症	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
心筋梗塞	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：治験担当医師が選択した化学療法(idelalisib(本邦未承認)+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR])

海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)群で死亡に至った虚血性心疾患の報告はありませんでした。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
虚血性心疾患	8 (4.5)	4 (2.2)	10 (5.6)	4 (2.2)	2 (1.2)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	0
狭心症	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.2)	0	1 (0.6)	0
不安定狭心症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
心筋虚血	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群及びアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で死亡に至った虚血性心疾患の報告はありませんでした。
オビヌツズマブ+chlorambucil*群からアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群へクロスオーバーした症例で、死亡に至った急性心筋梗塞が1例(アカラブルチニブ(カプセル剤)との因果関係なし)報告されました。

2. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験

虚血性心疾患*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象:MedDRA/J SMQ(標準検索式)「虚血性心疾患(狭域)」

国内第I相試験(D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ(カプセル剤)群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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*(N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
虚血性心疾患	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
狭心症	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.9)	1 (2.9)

MedDRA/J version 24.0

例数(%)

*：単独療法用量確認期(パート1)及びMCLコホート(パート2)の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験(D8220C00001試験)において、死亡に至った虚血性心疾患の報告はありませんでした。

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における虚血性心疾患の初回発現時期は2日でした。

対処法

Grade 3以上の虚血性心疾患が発現した場合には、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休薬してください。

→「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

参考 臨床試験時の対応

除外基準 重大な循環器疾患がある患者は、アカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で除外されていました。

→「3.臨床試験における主な選択・除外基準」の主な除外基準(p.37)をご参照ください。

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)実施計画書

6) 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 早期に異常を検出するため、本剤投与後は定期的に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してください。
- 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）を行ってください。

発現状況

海外臨床試験

腫瘍崩壊症候群*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J 基本語「腫瘍崩壊症候群」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験（ASCEND試験）

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：試験担当医師が選択した化学療法（idelalisib（本邦未承認）+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR]）

海外第Ⅲ相試験（ASCEND試験）において、アカラブルチニブ(カプセル剤)群で死亡に至った腫瘍崩壊症候群の報告はありませんでした。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験（ELEVATE-TN試験）

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	15 (8.9)	13 (7.7)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験（ELEVATE-TN試験）において、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群及びアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で死亡に至った腫瘍崩壊症候群の報告はありませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験

腫瘍崩壊症候群*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J 基本語「腫瘍崩壊症候群」

国内第I相試験 (D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ(カプセル剤)群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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* (N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

MedDRA/J version 24.0

例数(%)

*：単独療法用量確認期(パート1)及びMCLコホート(パート2)の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験(D8220C00001試験)において、死亡に至った腫瘍崩壊症候群の報告はありませんでした。

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における腫瘍崩壊症候群の初回発現時期は5日でした。

未治療CLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)のアカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群における腫瘍崩壊症候群の初回発現時期は28日、29日、30日でした。

対処法

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)を行ってください。また、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

→「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

参考 臨床試験時の対応

腫瘍崩壊症候群(TLS)がアカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で報告されています。

予防措置 TLSの危険性があると考えられる患者に対しては、治療を開始する前に^{注)}、実施医療機関の手順に従って適切な水分補給に加え、アロプリノール又はラスブリカーゼを投与すると規定されていました¹⁾⁻³⁾。

注)海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)ではオビヌツズマブの投与前

1) 海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)実施計画書
2) 海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)実施計画書
3) 国内第I相試験(D8220C00001試験)実施計画書

参考 予防法・治療法

腫瘍崩壊症候群に対する具体的な予防法・治療法は、重篤副作用疾患別対応マニュアルを参照してください。

水分負荷(補液)、利尿、アロプリノール(保険適用外)、フェブキソスタット(保険適用あり)、ラスブリカーゼの投与、高カリウム血症への対処、乳酸アシドーシスの早期診断、血液浄化療法

重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群(平成23年3月(平成30年6月改定))

7) 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 早期に異常を検出するため、本剤投与後は臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施し、呼吸器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

発現状況

海外臨床試験

間質性肺疾患関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式)「間質性肺疾患(狭域)」

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)群(N=154)		対照群*(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患関連事象	3(1.9)	2(1.3)	8(5.2)	4(2.6)
肺臓炎	2(1.3)	2(1.3)	3(2.0)	2(1.3)
間質性肺疾患	0	0	3(2.0)	2(1.3)
肺線維症	1(0.6)	0	1(0.7)	0
細気管支炎	0	0	1(0.7)	0
肺浸潤	0	0	1(0.7)	0

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：試験担当医師が選択した化学療法(idelalisib(本邦未承認)+リツキシマブ[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ[BR])

海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)群で死亡に至った間質性肺疾患の報告はありませんでした。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患関連事象	1(0.6)	0	2(1.1)	0	1(0.6)	0
肺臓炎	1(0.6)	0	0	0	0	0
肺線維症	0	0	2(1.1)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1(0.6)	0

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群及びアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で死亡に至った間質性肺疾患の報告はありませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験

間質性肺疾患関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式)「間質性肺疾患 (狭域)」

国内第I相試験 (D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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* (N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患関連事象	0	0	0	0	1 (2.9)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (2.9)	0

MedDRA/J version 24.0

例数 (%)

*：単独療法用量確認期 (パート1) 及びMCLコホート (パート2) の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験 (D8220C00001試験) において、死亡に至った間質性肺疾患の報告はありませんでした。

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における間質性肺疾患関連事象の初回発現時期は88日、312日、484日でした。

未治療CLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)の間質性肺疾患関連事象の初回発現時期は、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群で252日、アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で84日、159日でした。

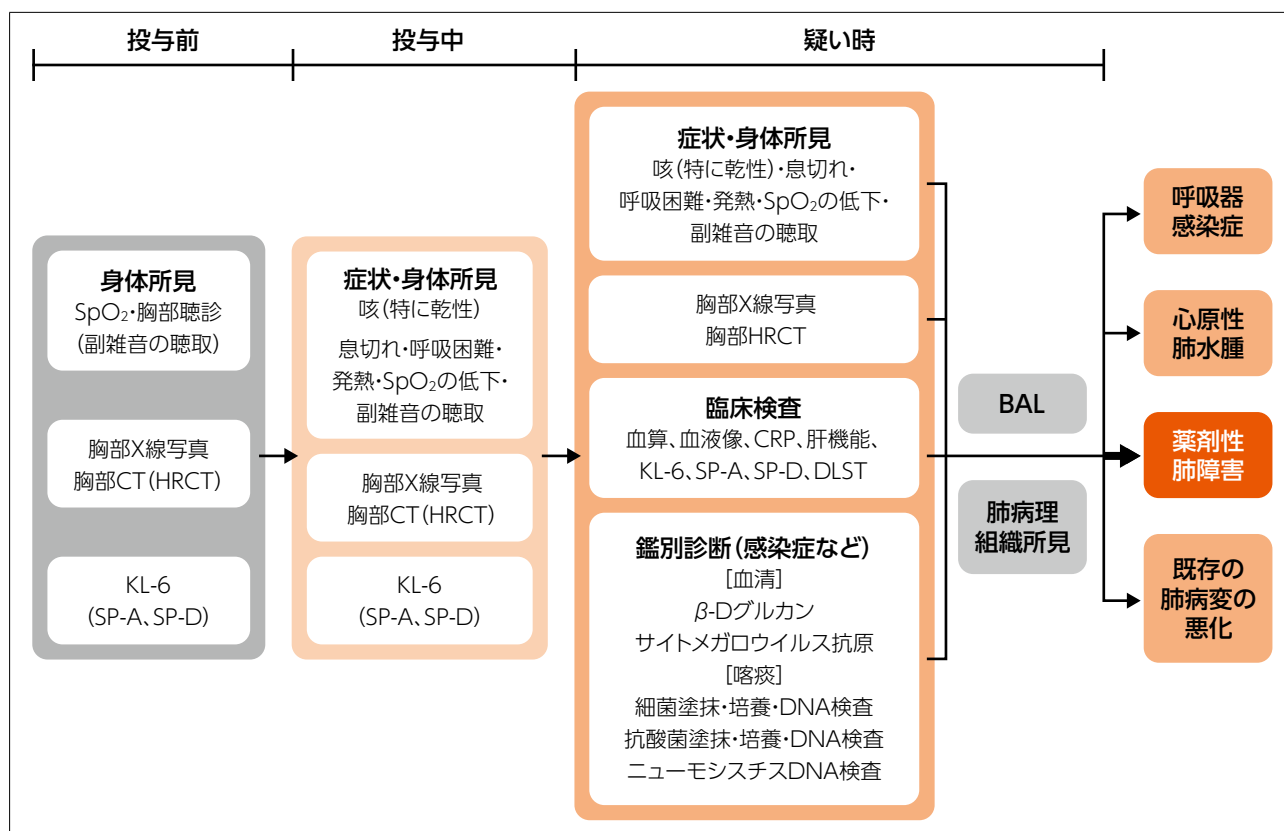
臨床症状及び検査所見

「薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見」及び「薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート」をご参照ください。また、他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

<薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見¹⁾>

臨床症状	息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱、胸痛、SpO ₂ の低下、副雑音の聴取
血液検査所見	肝機能障害、好酸球数増加、CRP上昇、LDH上昇、KL-6上昇、SP-A上昇、SP-D上昇等
胸部CT所見	すりガラス陰影、浸潤影等
呼吸機能検査所見	拘束性換気障害、拡散障害

<薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾>



1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き[第2版]，一般社団法人日本呼吸器学会，2018

対処法

間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止してください。

また、呼吸器専門医と連携し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

➡「1.適正使用のお願い」の副作用発現時の対応(p.5)をご参照ください。

2. 注意を要する副作用とその対策

8) 二次性悪性腫瘍

- 本剤投与後に、皮膚及び皮膚以外の部位に二次性悪性腫瘍があらわれることがあります。
- 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の皮膚の二次性悪性腫瘍に関しては、皮膚の状態を観察する等、これらの発現に注意してください。

発現状況

海外臨床試験

二次性悪性腫瘍関連事象*は下表のとおり報告されています。

また、海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験) のアカラブルチニブ (カプセル剤) 群 (N=154) で報告された二次性悪性腫瘍関連事象 18例のうち、因果関係が否定できないと判断された有害事象は2例 (膀胱移行上皮癌、脳の悪性新生物 各1例) でした。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ (標準検索式) 「悪性腫瘍」、「悪性リンパ腫 (狭域)」、及び「骨髄異形成症候群 (狭域)」

なお、当該カテゴリーからMedDRA/J HLT (高位用語) 「悪性および詳細不明の皮膚新生物 (黒色腫を除く)」を除外したサブカテゴリーでも集計を行った。

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験)

	アカラブルチニブ (カプセル剤) 群 (N=154)		対照群* (N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
二次性悪性腫瘍関連事象	18 (11.7)	6 (3.9)	4 (2.6)	1 (0.7)
二次性悪性腫瘍関連事象： 非黒色腫皮膚新生物以外	10 (6.5)	5 (3.2)	4 (2.6)	1 (0.7)
扁平上皮癌	3 (1.9)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
エプスタイン・バーウイルス陽性 皮膚粘膜潰瘍	0	0	1 (0.7)	0
膀胱移行上皮癌	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
脳の悪性新生物	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
口唇扁平上皮癌	1 (0.6)	0	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
悪性黒色腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.6)	0	0	0
神経内分泌癌	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
前立腺癌	1 (0.6)	0	0	0
二次性悪性腫瘍関連事象： 非黒色腫皮膚新生物	10 (6.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
基底細胞癌	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
皮膚有棘細胞癌	5 (3.2)	1 (0.6)	0	0
ボーエン病	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA/J version 21.1

例数 (%)

*：治験担当医師が選択した化学療法 (idelalisib (本邦未承認) + リツキシマブ [IR] 又は ベンダムスチン + リツキシマブ [BR])

海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験) において、アカラブルチニブ (カプセル剤) 群で死亡に至った二次性悪性腫瘍関連事象が2例 (いずれもアカラブルチニブ (カプセル剤) との因果関係なし) 報告されました。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験)

	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ 併用投与群(N=178)		アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群(N=179)		オビヌツズマブ+ chlorambucil*群(N=169)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
二次性悪性腫瘍関連事象	19(10.7)	7(3.9)	15(8.4)	2(1.1)	6(3.6)	3(1.8)
二次性悪性腫瘍関連事象： 非黒色腫皮膚新生物以外	10(5.6)	6(3.4)	5(2.8)	2(1.1)	3(1.8)	2(1.2)
非小細胞肺癌	2(1.1)	2(1.1)	0	0	0	0
扁平上皮癌	2(1.1)	1(0.6)	0	0	0	0
基底扁平上皮癌	1(0.6)	0	0	0	0	0
膀胱移行上皮癌	1(0.6)	0	0	0	0	0
乳癌	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
胃癌(ステージⅣ)	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
骨転移	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
前立腺癌	1(0.6)	0	2(1.1)	0	1(0.6)	0
腎細胞癌	1(0.6)	0	0	0	0	0
急性骨髄単球性白血病	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)
神経膠芽細胞腫	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0
肺腺癌	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)
表皮内悪性黒色腫	0	0	1(0.6)	0	0	0
移行上皮癌	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0
二次性悪性腫瘍関連事象： 非黒色腫皮膚新生物	9(5.1)	1(0.6)	10(5.6)	0	4(2.4)	1(0.6)
基底細胞癌	7(3.9)	1(0.6)	8(4.5)	0	2(1.2)	0
ボーエン病	0	0	1(0.6)	0	2(1.2)	0
皮膚癌	2(1.1)	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	2(1.1)	0	2(1.1)	0	2(1.2)	1(0.6)

MedDRA/J version 21.1

例数(%)

*：chlorambucilは本邦未承認

海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験)において、アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群で死亡に至った二次性悪性腫瘍関連事象が2例(いずれもアカラブルチニブ(カプセル剤)との因果関係なし)報告されました。

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群では、死亡に至った二次性悪性腫瘍関連事象の報告はありませんでした。

なお、アカラブルチニブ(カプセル剤)の海外製造販売後において、二次性悪性腫瘍関連事象は、原疾患に関連する事象を含めて80件(慢性リンパ性白血病12件、マントル細胞リンパ腫9件、リンパ腫7件、皮膚癌7件、再発マントル細胞リンパ腫6件等)が報告されています(2020年3月時点)。

2. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験

二次性悪性腫瘍関連事象*は下表のとおり報告されています。

*：集計対象：MedDRA/J SMQ(標準検索式)「悪性腫瘍」、「悪性リンパ腫(狭域)」及び「骨髓異形成症候群(狭域)」

国内第I相試験(D8220C00001試験)

	再発又は難治性 CLL/SLLコホート： アカラブルチニブ(カプセル剤)群 (N=9)		未治療CLLコホート： 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*(N=35)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
二次性悪性腫瘍関連事象	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0
二次性悪性腫瘍関連事象： 非黒色腫皮膚新生物以外	1(11.1)	0	0	0	1(2.9)	0

MedDRA/J version 24.0

例数(%)

*：単独療法用量確認期(パート1)及びMCLコホート(パート2)の症例を含む。(MCLに対する適応は本邦未承認)

国内第I相試験(D8220C00001試験)において、二次性悪性腫瘍関連事象が1例に認められました。報告された事象は、結腸癌(Grade 2)でした。

発現時期

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)のアカラブルチニブ(カプセル剤)群における二次性悪性腫瘍関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

再発又は難治性CLL：海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

初回発現時期	0-<3カ月 (N=154)	3-<6カ月 (N=151)	6-<9カ月 (N=145)	9-<12カ月 (N=142)	12-<15カ月 (N=132)	15-<18カ月 (N=91)	18-<21カ月 (N=38)
二次性悪性腫瘍 関連事象	3(1.9)	6(4.0)	3(2.1)	3(2.1)	1(0.8)	2(2.2)	0

例数(%)

未治療CLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)のアカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群又はアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群における二次性悪性腫瘍関連事象の初回発現時期は以下のとおりです。

未治療CLL：海外第Ⅲ相試験(ELEVATE-TN試験)

アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群

初回発現時期	0-<3カ月 (N=178)	3-<6カ月 (N=178)	6-<9カ月 (N=174)	9-<12カ月 (N=171)	12-<15カ月 (N=167)	15-<18カ月 (N=167)	18-<21カ月 (N=165)	21-<24カ月 (N=164)	24カ月以降 (N=161)
二次性悪性腫瘍 関連事象	4(2.2)	3(1.7)	3(1.7)	3(1.8)	1(0.6)	0	2(1.2)	2(1.2)	1(0.6)

例数(%)

アカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群

初回発現時期	0-<3カ月 (N=179)	3-<6カ月 (N=175)	6-<9カ月 (N=171)	9-<12カ月 (N=169)	12-<15カ月 (N=167)	15-<18カ月 (N=166)	18-<21カ月 (N=164)	21-<24カ月 (N=162)	24カ月以降 (N=156)
二次性悪性腫瘍 関連事象	3(1.7)	6(3.4)	1(0.6)	0	0	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	2(1.3)

例数(%)

対処法

本剤投与後に二次性悪性腫瘍があらわれることがあります。皮膚の二次性悪性腫瘍に関しては、皮膚の状態を観察する等、これらの発現に注意してください。

参考 臨床試験時の対応

皮膚以外の癌を含む二次性悪性腫瘍がアカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験で認められています。

モニタリング 最も高頻度で認められた二次性悪性腫瘍は皮膚癌であったため、アカラブルチニブ(カプセル剤)投与後は、皮膚癌の所見の有無をモニタリングすることとされていました¹⁾。

対処法 二次性悪性腫瘍が認められた症例は、臨床的必要性に応じて診断評価を行い¹⁾、施設内ガイドラインに応じて管理するとともに¹⁾⁻³⁾、アカラブルチニブ(カプセル剤)の投与中止も含めて投与処置を検討すること¹⁾と規定されていました。

1) 国内第I相試験(D8220C00001試験)実施計画書

2) 海外第III相試験(ASCEND試験)実施計画書

3) 海外第III相試験(ELEVATE-TN試験)実施計画書

3. 臨床試験における主な選択・除外基準

CLL患者を対象とした臨床試験の主な選択・除外基準は以下のとおりでした。

CLL患者を対象とした臨床試験の主な選択基準

(○印：組み入れられるもの)

		海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験)	海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN 試験)	国内第Ⅰ相試験 (D8220C00001試験)	
選択基準		再発又は 難治性CLL	未治療CLL*	再発又は 難治性CLL/SLL	未治療CLL*
患者背景	18歳以上	○	—	—	—
	18歳超	—	○	—	—
	20歳以上	—	—	○	○
	ECOG PS 2以下	○	○	○	○
病態	1レジメン以上の前治療(全身療法)	○	—	○	—
	CLLの診断基準(IWCLLガイドライン(2008年版))を満たす	○ ^{注1)}	○ ^{注1)}	○	○ ^{注1)}
	IWCLLガイドライン(2008年版)で治療を必要とする活動性疾患に少なくとも1つ該当する	○	○	○	○
血液学的 機能	絶対好中球数 $750/\mu\text{L}$ 以上もしくは骨髓浸潤がある患者で $500/\mu\text{L}$ 以上(評価前7日間に成長因子投与を受けていない)	○	○	○	○
	血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上もしくは骨髓浸潤がある患者で血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 以上(評価前7日間に血小板輸血を受けていない)	○	○	○	○
	AST値及びALT値がULNの2倍以下	○	—	○	—
	AST値及びALT値がULNの3倍以下	—	○	—	○
	総ビリルビン値がULNの1.5倍以下	○	○	○ ^{注2)}	○ ^{注2)}
	推算クレアチンクリアランス**が $30\text{mL}/\text{min}$ 以上	○	○	— ^{注3)}	— ^{注3)}
	血清アミラーゼがULNの1.5倍以下又は血清リパーゼがULNの1.5倍以下	—	—	○	—

*：65歳以上、又は65歳未満で併存疾患を有する(①クレアチンクリアランスが $30\sim 69\text{mL}/\text{min}$ 、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。

**：クレアチンクリアランス値はCockcroft-Gault式で算出： $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / (72 \times \text{クレアチニン値}[\text{mg}/\text{dL}])$ 、女性の場合はこれに0.85を掛ける。

注1) CD20陽性のCLL

注2) ジルベール病を有する場合はULNの2.5倍以下

注3) クレアチンクリアランス値は除外基準に含まれる。

Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric (CIRS-G)

CIRS-Gは、高齢患者の疾患の重症度及び併存疾患の指標であり、14領域を各5段階で評価するものです。評価方法は下記のとおりです^{1), 2)}。アカラブルチニブ(カプセル剤)の臨床試験では、14領域の重症度を5段階で評価し、各領域の評価の合計値を用いています。

※本資料では、参考資料の英文を和訳して記載しています。

評価方法²⁾

●14領域

心臓	眼、耳、鼻、喉、喉頭	腎	内分泌、代謝、乳腺
血管	上部消化管	泌尿生殖器	精神疾患
造血	下部消化管	筋骨格、皮膚	
呼吸器	肝臓	神経	

●各臓器系の具体的なスコア指針は下記のとおりです。

0：問題なし

1：現在軽度の問題がある、又は過去に重大な問題があった

2：中等度の障害又は病状/一次治療開始を要する

3：重症/持続する重大な障害/コントロール不能で慢性的な問題がある

4：非常に重症/緊急の治療を要する/末期の臓器不全/高度な機能障害

1) Extermann M. et al.: J Clin Oncol. 1998; 16(4): 1582-1587.

2) Miller MD. et al.: Psychiatry Res. 1992; 41(3): 237-248.

CLL患者を対象とした臨床試験の主な除外基準

(○印：除外されるもの)

		海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験)	海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN 試験)	国内第Ⅰ相試験 (D8220C00001試験)	
除外基準		再発又は 難治性CLL	未治療CLL*	再発又は 難治性CLL/SLL	未治療CLL*
病態	前リンパ球性白血病の既往(疑い含む)	○	○	○	○
	リヒター症候群の既往(疑い含む)	○	○	○	○
	リンパ腫/白血病による中枢神経系浸潤	○	○	○	○
前治療	CLLに対する治療歴(全身療法)	—	○	—	○
	BCR阻害剤(BTK阻害剤、PI3K阻害剤等)あるいはBCL-2阻害剤による前治療	○	—	○	—
	放射線又は毒素結合抗体療法の前治療	○	—	—	—
	化学療法、体外照射療法、抗体療法又は治験薬による治療(治験薬の初回投与前30日以内)	○	—	—	—
	直近の化学療法(試験的療法を含む)の最終投与前から治験薬初回投与前までの期間が前治療で投与した薬剤の半減期の5倍未満	—	—	○	—
	白血病、リンパ腫又は骨髄腫のための生物製剤療法又は免疫療法(試験的療法を含む)の治療 ^{2,4)} (治験薬の初回投与前4週間以内)	—	—	○	—

3. 臨床試験における主な選択・除外基準

(○印：除外されるもの)

		海外第Ⅲ相試験 (ASCEND試験)	海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN 試験)	国内第Ⅰ相試験 (D8220C00001試験)	
除外基準		再発又は 難治性CLL	未治療CLL*	再発又は 難治性CLL/SLL	未治療CLL*
既往歴/ 合併症	コントロール不良の自己免疫性溶血性貧血又は 特発性血小板減少性紫斑病	○	○	○	○
	出血性素因	○	○	○	○
	他の悪性腫瘍	○ ^{注5)}	○ ^{注6)}	○ ^{注7)}	○ ^{注7)}
	重大な循環器疾患 ^{注8)}	○	○	○	○
	肝疾患 ^{注9)}	○	—	○	○
	消化管潰瘍	○	○	○	○
	ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染	○	○	○	○
	活動性サイトメガロウイルス(CMV)感染	○	—	—	—
	活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染	○	○	○	○
	コントロール不良な活動性の全身感染症	○	○	○	○
	薬物性肺臓炎	○	—	○	○
	脳卒中又は頭蓋内出血(試験薬の初回投与前 6ヵ月以内)	○	○	○	○
アカラブル チニブ (カプセル 剤) 治療前の その他の 治療	大きな外科的処置	○ ^{注10)}	○ ^{注11)}	○ ^{注11)}	○ ^{注11)}
	生ウイルスワクチン接種	○ ^{注12)}	○ ^{注11)}	—	—
	ワルファリン又は同等のビタミンK拮抗薬による 抗凝固療法を要する(試験薬の初回投与前7日 以内)	○	○	○	○
	強力なCYP3A阻害剤/誘導剤による治療を要 する	○	○	○ ^{注13)}	○ ^{注13)}
	プロトンポンプ阻害剤による治療を要する	○	○	○	○
	全身性のステロイド等の免疫抑制療法を受けて いる	○	○	○	○
血液学的 機能	推算クレアチニンクリアランス**が30mL/min 未満	— ^{注14)}	—	○	○
患者の 状態	吸収不良症候群、又は経口試験薬の吸収を損な う状態	○	○	○	○

*：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。
→CIRS-Gの評価方法は37ページ参照

**：クレアチニンクリアランス値はCockcroft-Gault 式で算出：(140-年齢)×体重(kg)/(72×クレアチニン値[mg/dL])、女性の場合はこれに0.85を掛ける。

注4)リツキシマブ等のモノクローナル抗体療法、がんワクチン療法を含むが、これらに限定しない。

注5)十分に治療された悪性黒色腫、非黒色腫性皮膚癌、上皮内癌、スクリーニングの2年以上前に活動性の疾患の証拠がなく再発のリスクが低い他の悪性腫瘍を除く。

注6)十分に治療された悪性黒色腫、非黒色腫性皮膚癌、子宮頸癌、スクリーニングの3年以上前に活動性の疾患の証拠がなく再発のリスクが低い他の悪性腫瘍を除く。

注7)2年以上前の子宮頸部上皮内癌、非黒色腫性皮膚癌、外科的に治療した乳管上皮内癌等の非浸潤性悪性腫瘍を除く。

注8)コントロール不能又は症候性の不整脈、うっ血性心不全、スクリーニング前6ヵ月以内の心筋梗塞、NYHA分類3又は4の心疾患のある患者、あるいはQTc (Fridericia法による補正QT間隔)が480msecを超える場合等

注9)薬物性肝障害、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、胆石症による肝外性閉塞性、肝硬変、又は門脈圧亢進症

注10)試験薬の初回投与前30日以内

注11)試験薬の初回投与前4週間以内

注12)試験薬の初回投与前28日以内

注13)試験薬投与前7日以内に投与した場合又は試験薬投与後28日以内の投与が必要になると予想される場合

注14)クレアチニンクリアランス値は選択基準に含まれる。

4. Q&A

Q1 妊娠可能な女性に対する避妊期間の目安は？

A1 アカラブルチニブの非臨床試験（ラット/ウサギ）において胎児体重の減少や異常分娩が報告されています。アカラブルチニブの消失半減期に基づき、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び最終投与から少なくとも2日間は避妊いただくよう指導してください。

<参考情報>

■ 本剤の電子化された添付文書では、以下のとおり記載しています。

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 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。アカラブルチニブの胚・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、アカラブルチニブの生殖発生毒性試験（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。

■ アカラブルチニブ及び活性代謝物ACP-5862の消失半減期*はそれぞれ1.8時間及び3.2時間でした。薬物は消失半減期の5～7倍の時間経過により体内からほとんど消失すると考えられることから、本剤の最終投与後2日目にはアカラブルチニブ及びACP-5862は体内からほぼ消失していると考えられます。

*：日本人進行期B細胞性腫瘍患者を対象とした第I相試験において、アカラブルチニブ（カプセル剤）を反復投与したときのアカラブルチニブ及びACP-5862の消失半減期（算術平均値、n=6）

■ 臨床試験では、妊娠の可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対し、以下のとおり一定期間の避妊について同意することが求められました。

海外第Ⅲ相試験（ASCEND試験）：アカラブルチニブ（カプセル剤）の治験中並びにアカラブルチニブ（カプセル剤）の最終投与後2日間

海外第Ⅲ相試験（ELEVATE-TN試験）：アカラブルチニブ（カプセル剤）の治験中*

国内第I相試験（D8220C00001試験）：アカラブルチニブ（カプセル剤）の治験中並びにアカラブルチニブ（カプセル剤）の最終投与後90日間

*：フランスにおける国別の実施計画書では、アカラブルチニブ（カプセル剤）の治験中並びにアカラブルチニブ（カプセル剤）の最終投与後2日間と規定されていた。

Q2 授乳している女性への投与に際して注意点はありますか？

A2 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推奨されます。

<参考情報>

ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはありませんが、アカラブルチニブの動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められており、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ません。

4. Q&A

Q3

未治療のCLL (SLLを含む) について、オビヌツズマブを併用した場合と併用しない場合で有効性や安全性に違いはありますか？

A3

未治療のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ELEVATE-TN試験) におけるアカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与及びアカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与の有効性及び安全性の結果は以下のとおりです。臨床試験における有効性及び安全性の結果を確認の上、適切な治療法を選択ください。

海外第Ⅲ相試験: ELEVATE-TN試験 (海外データ) の概要^{1), 2)}

【目的・対象】 未治療のCLL患者^{注)} 535例に対するアカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与又はアカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与の有効性と安全性を、オビヌツズマブ + chlorambucil* 併用投与を対照群として検討する。

注) 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。

【方法】 試験薬投与は、28日間 (4週間) を1サイクルとした。

アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与群及びアカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群では、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アカラブルチニブ (カプセル剤) 100mgを1日2回経口投与した。

アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与群及びオビヌツズマブ + chlorambucil* 群では、オビヌツズマブを以下のスケジュールで合計6サイクルにわたり静脈内投与した。

	サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4	サイクル5	サイクル6	サイクル7
アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与群	—	1日目: 100mg、 2日目: 900mg、 8日目及び15日目: 1000mg	各1日目: 1000mg				
オビヌツズマブ + chlorambucil* 群	1日目: 100mg、 2日目: 900mg、 8日目及び15日目: 1000mg	各1日目: 1000mg					—

オビヌツズマブ + chlorambucil* 群ではchlorambucil* 0.5mg/kgをサイクル1~6の1日目及び15日目に経口投与した。

【評価項目】

有効性の主要評価項目: 独立評価委員会 (IRC) 評価による無増悪生存期間 (PFS^{※1})

(検証的な解析項目) [アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与群 vs オビヌツズマブ + chlorambucil* 群]

有効性の副次評価項目: ①IRC評価によるPFS^{※1} [アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 vs オビヌツズマブ + chlorambucil* 群]

②IRC評価による全奏効率 (ORR^{※2})

[アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与群 vs オビヌツズマブ + chlorambucil* 群]

③IRC評価によるORR^{※2} [アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 vs オビヌツズマブ + chlorambucil* 群]

④全生存期間 (OS^{※3}) [アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ併用投与群 vs オビヌツズマブ + chlorambucil* 群]

⑤OS^{※3} [アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 vs オビヌツズマブ + chlorambucil* 群] 等

※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は得られた、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

1) 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]) [承認時評価資料]

2) Sharman JP. et al.: Lancet. 2020; 395(10232): 1278-1291.

【利益相反】本試験はアストラゼネカグループのAcerta Pharma社の支援により実施された。著者にアストラゼネカ社及びAcerta Pharma社より資金提供を受けた者、Acerta Pharma社の社員が含まれる。

本邦におけるオビヌツズマブの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) に対する用法及び用量 (2024年6月改訂): 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。

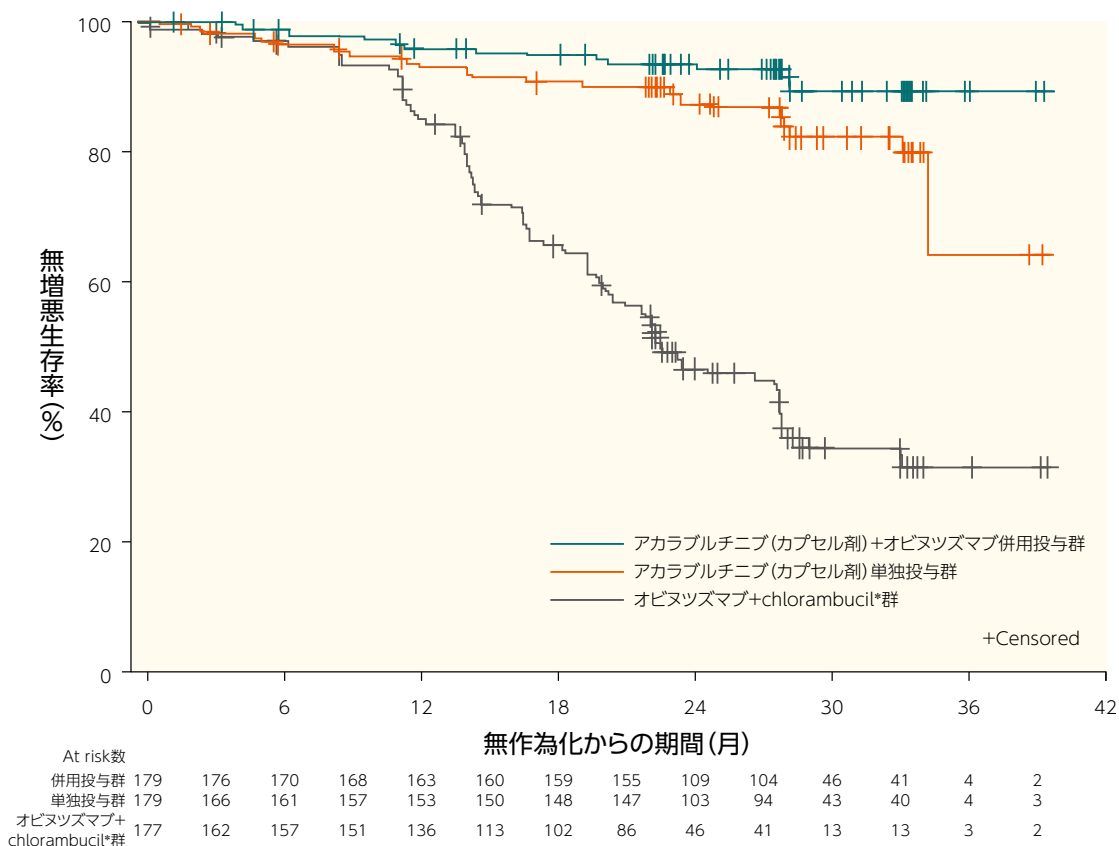
【解析計画】中間解析で主要評価項目が達成された場合は、副次評価項目の検定を①～⑤の順に階層的に実施し、有意差が認められなかった場合は後続のすべての評価項目のp値は名目上のものとして提示された。中間解析における有意水準は、PFS及びOSで両側0.012、ORRは両側0.05とした。PFS、OSはKaplan-Meier曲線を用いて推定した。層別割付け因子で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比の推定値及び95%信頼区間(CI)を求め、群間比較には、層別割付け因子で調整した層別Log-rank検定を用いた。ORRは、層別割付け因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて解析した。

*：chlorambucilは本邦未承認

ELEVATE-TN試験の中間解析結果(2019年2月8日データカットオフ)

■有効性

IRC評価によるPFS[主要評価項目(検証的な解析結果)、副次評価項目]



	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌズマブ併用投与群(N=179)	アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群 (N=179)	オビヌズマブ+ chlorambucil*群 (N=177)
死亡又は増悪、例数(%)	14(7.8)	26(14.5)	93(52.5)
中央値(95%CI)、カ月	NE(NE, NE)	NE(34.2, NE)	22.6(20.2, 27.6)
ハザード比 ^a (95%CI)	0.10(0.06, 0.17)	0.20(0.13, 0.30)	—
p値(両側) ^b	<0.0001 ^{c, d} [主要評価項目]	<0.0001 ^{c, e} [副次評価項目]	—

a：17p欠失の有無を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出

b：17p欠失の有無を層別因子とした層別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)

c：オビヌズマブ+chlorambucil*群との比較

d：検証的な解析によるp値

e：多重性が調整されたp値

*：chlorambucilは本邦未承認

NE：推定不能

4. Q&A

IRC評価によるORR[副次評価項目]

	アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ 併用投与群 (N=179)	アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)	オビヌツズマブ+ chlorambucil*群 (N=177)
ORR, 例数 (%) 95%CI ^a	168(93.9) (89.3, 96.5)	153(85.5) (79.6, 89.9)	139(78.5) (71.9, 83.9)
オビヌツズマブ+chlorambucil*群との差, % (95%CI ^a) p値 (両側) ^b	15.3(8.3, 22.3) <0.0001 ^c	6.9(-1.0, 14.9) 0.0763 ^{c, d}	—
最良奏効, 例数 (%)			
CR	23(12.8)	1(0.6)	8(4.5)
CRi	1(0.6)	0	0
nPR	1(0.6)	2(1.1)	3(1.7)
PR	143(79.9)	150(83.8)	128(72.3)
PRL	0	2(1.1)	0
SD	4(2.2)	8(4.5)	15(8.5)
Non-PD	1(0.6)	0	2(1.1)
NED	0	0	1(0.6)
PD	0	3(1.7)	0
不明又は欠測	6(3.4)	12(6.7)	12(6.8)
評価不能	0	1(0.6)	8(4.5)

ORR: CR+CRi+nPR+PR

a: 正規近似に基づく95%CI (Wilsonのスコア法)

b: 17p欠失の有無で調整したCMH検定、有意水準両側0.05

c: 多重性が調整されたp値

d: 有意差が認められなかったため、ここで階層的検定が終了した

*: chlorambucilは本邦未承認

■安全性

安全性の概要

	例数 (%)			
	アカラブルチニブ (カプセル剤) + オビヌツズマブ 併用投与群 (N=178)	アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)	オビヌツズマブ+ chlorambucil*群 (N=169)	アカラブルチニブ (カプセル剤) 切替え投与例** (N=45)
全有害事象	171(96.1)	170(95.0)	167(98.8)	37(82.2)
Grade 3以上の有害事象	125(70.2)	89(49.7)	118(69.8)	10(22.2)
死亡に至った有害事象	3(1.7)	3(1.7)	2(1.2)	1(2.2)
重篤な有害事象	69(38.8)	57(31.8)	37(21.9)	6(13.3)
投与中止 ^a に至った有害事象	6(3.4)	17(9.5)	7(4.1)	3(6.7)
休薬 ^b に至った有害事象	105(59.0)	61(34.1)	125(74.0)	8(17.8)
減量 ^b に至った有害事象	14(7.9)	7(3.9)	45(26.6)	3(6.7)

a: アカラブルチニブ(カプセル剤)を含むすべての治験薬の投与中止

b: アカラブルチニブ(カプセル剤)、オビヌツズマブ又はchlorambucil*のいずれか1剤以上の休薬又は減量

*: chlorambucilは本邦未承認

** : オビヌツズマブ+chlorambucil*群のうちアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与に切り替えた後に認められた有害事象

**アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群とアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で
発現率の差が5%以上の有害事象一覧**

	例数 (%)		発現率の差、%
	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ併用投与群 (N=178)	アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ併用投与群 vs アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群
全有害事象	171 (96.1)	170 (95.0)	1.1
好中球減少症	56 (31.5)	19 (10.6)	20.9
注入に伴う反応	24 (13.5)	0	13.5
疲労	50 (28.1)	33 (18.4)	9.7
挫傷	42 (23.6)	27 (15.1)	8.5
悪寒	20 (11.2)	8 (4.5)	6.7
浮動性めまい	32 (18.0)	21 (11.7)	6.3
四肢痛	22 (12.4)	11 (6.1)	6.3
関節痛	39 (21.9)	28 (15.6)	6.3
発熱	23 (12.9)	12 (6.7)	6.2
血小板減少症	23 (12.9)	13 (7.3)	5.6
低カリウム血症	12 (6.7)	2 (1.1)	5.6

MedDRA/J version 21.1

**アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群とアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で
発現率の差が2%以上のGrade 3以上の有害事象一覧**

	例数 (%)		発現率の差、%
	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ併用投与群 (N=178)	アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ併用投与群 vs アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群
Grade 3以上の有害事象	125 (70.2)	89 (49.7)	20.5
好中球減少症	53 (29.8)	17 (9.5)	20.3
血小板減少症	15 (8.4)	5 (2.8)	5.6
下痢	8 (4.5)	1 (0.6)	3.9
肺炎	10 (5.6)	4 (2.2)	3.4
注入に伴う反応	4 (2.2)	0	2.2
上気道感染	4 (2.2)	0	2.2
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	5 (2.8)	1 (0.6)	2.2

MedDRA/J version 21.1

**アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群とアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群で
発現率の差が2%以上の休薬に至った有害事象一覧**

	例数 (%)		発現率の差、%
	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ併用投与群 (N=178)	アカラブルチニブ (カプセル剤) 単独投与群 (N=179)	アカラブルチニブ(カプセル剤)+ オビヌツズマブ併用投与群 vs アカラブルチニブ(カプセル剤) 単独投与群
休薬 ^a に至った有害事象	105 (59.0)	61 (34.1)	24.9
好中球減少症	36 (20.2)	9 (5.0)	15.2
注入に伴う反応	18 (10.1)	0	10.1
血小板減少症	9 (5.1)	1 (0.6)	4.5
肺炎	7 (3.9)	2 (1.1)	2.8
発疹	4 (2.2)	0	2.2

MedDRA/J version 21.1

a：アカラブルチニブ(カプセル剤)又はオビヌツズマブのいずれか1剤以上の休薬

アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群とアカラブルチニブ(カプセル剤)単独投与群との間で、発現率に2%以上の差異が認められた死亡に至った有害事象、試験薬の投与中止に至った有害事象及び試験薬の減量に至った有害事象はなかった。

