

## 審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[ 販 売 名 ]     カルケンスカプセル100 mg  
[ 一 般 名 ]     アカラブルチニブ  
[ 申 請 者 名 ]   アストラゼネカ株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ]   令和 2 年 1 月 29 日

### [ 審 議 結 果 ]

令和 2 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [ 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。
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。

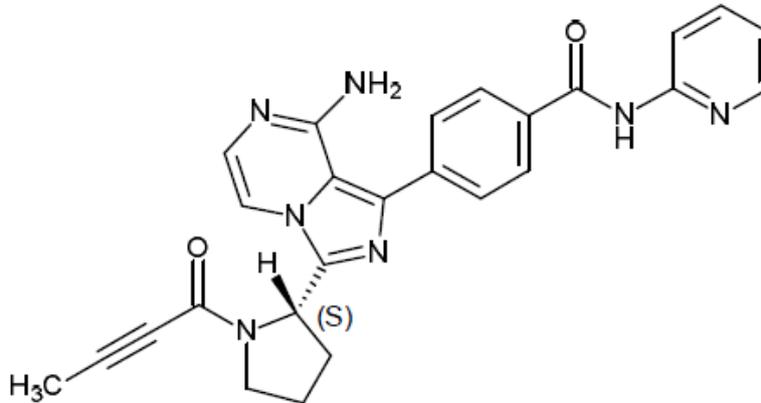
## 審査報告書

令和2年10月12日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] カルケンスカプセル 100 mg  
[一般名] アカラブルチニブ  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和2年1月29日  
[剤形・含量] 1カプセル中にアカラブルチニブ 100 mgを含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式： C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

分子量： 465.51

化学名：

(日本名) 4-{8-アミノ-3-[(2*S*)-1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル]イミダゾ[1,5-*a*]ピラジン-1-イル}-*N*-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

(英名) 4-{8-Amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide

- [特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群及び二次性悪性腫瘍について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### [効能又は効果]

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）

#### [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。

#### [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。
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。

## 審査報告(1)

令和2年8月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	カルケンスカプセル 100 mg
[一般名]	アカラブルチニブ
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和2年1月29日
[剤形・含量]	1カプセル中にアカラブルチニブ 100 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	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）
[申請時の用法・用量]	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増減する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	75
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	75

## [略語等一覧]

別記のとおり。



- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
粒子径分布	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
無機不純物	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
微生物限度	製造方法

重要工程として、① ■<sup>3)</sup> 及び ■ の ■ による ■<sup>4)</sup> の合成工程及び ② ■ を用いた ■ の ■ による原薬の合成工程が設定され、各工程において工程管理が設定されている。また、重要中間体として、 ■ 及び ■ が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (■ (LC) ■ (LC)、■ (LC)、残留溶媒 (GC) 及び残留 ■ (LC))、粒子径分布、強熱残分及び定量法 (LC) が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25°C	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+硬質容器	36 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを硬質容器に入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬100 mgを含有する即放性の硬カプセルである。製剤には、ケイ酸処理結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウ

3) ■

4) ■

ムが添加剤として含まれる。

## 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、カプセル充填、バルク包装及び個別包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は、XXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びカプセル充填工程とされ、カプセル充填工程及び個別包装・表示工程において工程管理が設定されている。

## 2.2.3 製造の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び紫外吸収スペクトル）、分解生成物（LC）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、アルミニウム箱 及び <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ）	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（XXXXXXXXXX、アルミニウム箱及びXXXX）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

17 種類のキナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬及び BTK 阻害作用を有するイブルチニブの阻害作用が、FRET 法又は蛍光標識した基質の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬及びイブルチニブの IC<sub>50</sub> 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)				キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)			
	n	本薬	n	イブルチニブ		n	本薬	n	イブルチニブ
BTK	4	5.1±1.0	4	1.5±0.2	JAK3	3	>1,000	3	32±15
TEC	3	126±11	3	10±2	FGR	2	>1,000、>1,000	2	4.4, 2.2
ITK	3	>10,000	3	4.9±1.2	FYN	2	>1,000、>1,000	2	29.2, 29.2
BMX	3	46±12	3	0.8±0.1	HCK	2	>1,000、>1,000	2	29.0, 29.4
TXK	3	368±141	3	2.0±0.3	LCK	2	>1,000、>1,000	2	7.5, 5.0
EGFR	3	>1,000	3	5.3±1.3	LYN	2	>1,000、>1,000	2	19.3, 20.6
HER2	3	—	3	6.4±1.8	SRC	2	>1,000、>1,000	2	18.0, 20.6
HER4	3	16±5	3	3.4±1.4	YES1	2	>1,000、>1,000	2	4.3, 4.0
BLK	3	>1,000	3	0.1±0					

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値、—：算出できず

ヒト BTK（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬及び ACP-5862（本薬の代謝物、4.3.1 参照）の阻害作用が、蛍光標識した基質の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬及び ACP-5862 の IC<sub>50</sub> 値（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ 3.0±0.7 及び 5.0±1.0 nmol/L であった。

### 3.1.2 B 細胞及び T 細胞の活性化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.3）

ヒト PBMC 及び全血を用いて、抗 IgM 抗体の刺激により活性化した B 細胞に対する本薬及びイブルチニブの阻害作用が、活性化した B 細胞の表面抗原である CD69 の発現を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及びイブルチニブの B 細胞の活性化に対する EC<sub>50</sub> 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 B 細胞の活性化に対する本薬及びイブルチニブの阻害作用

	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)			
	n	本薬	n	イブルチニブ
PBMC	3	2.9±0.2	3	0.58±0.04
全血	10	9.2±4.4	7	5.8±3.0

平均値±標準偏差

①ヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株又は②PBMC を用いて、①抗 CD3 及び CD28 抗体又は②抗 CD3 抗体の刺激により活性化した①Jurkat 細胞株及び②T 細胞に対する本薬及びイブルチニブの阻害作用が、活性化した T 細胞のマーカーである①IL-2 の産生又は②CD25 の発現を指標に、①ELISA 法又は②フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及びイブルチニブの T 細胞の活性化に対する EC<sub>50</sub> 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 T 細胞の活性化に対する本薬及びイブルチニブの阻害作用

	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)			
	n	本薬	n	イブルチニブ
Jurkat 細胞株	3	>10,000	3	99±17
PBMC	3	>10,000	3	257±71

平均値±標準偏差

### 3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

### 3.1.3.1 *in vivo*

#### 3.1.3.1.1 CLL 由来細胞 (CTD 4.2.1.1.9)

CLL 患者由来 PBMC を尾静脈から移植することにより、CLL 細胞を生着させた NSG マウス<sup>5)</sup> (4~9 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植前日を第 0 日とし、第 0 日目から本薬 0.006、0.06、0.15 又は 0.30 mg/mL が持続的に経口投与され、第 21 日目に Ki67 陽性細胞数が測定された。その結果、Ki67 陽性細胞の割合は表 8 のとおりであった。

表 8 CLL 患者由来 CLL 細胞に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

本薬濃度 (mg/mL)	n	Ki67 陽性細胞の割合 (%)	p 値*
0	9	20.3±11.9	—
0.006	9	9.00±5.94	0.0017
0.06	8	6.10±2.85	0.0002
0.15	4	3.34±1.13	0.041
0.30	7	6.61±4.64	0.0004

平均値±標準偏差、—: 該当なし、\*: 対照 (1% HP-β-シクロデキストリン) 群に対する本薬群の p 値 (Student's t 検定)

#### 3.1.3.1.2 CLL 以外の造血器悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.10)

ヒト DLBCL 由来 OCI-Ly10 細胞株を皮下移植した SCID マウス (3 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~200 mm<sup>3</sup> に達した時点 (第 0 日) から本薬 12.5 mg/kg が BID、又はイブルチニブ 12 mg/kg が QD で 28 日間経口投与された。その結果、第 28 日目における本薬及びイブルチニブの TGI<sup>6)</sup> は、それぞれ 100% 超及び 86% であり、対照 (0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0.2% ポリソルベート 80) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ p=0.0013 及び 0.0006、Student's t 検定)。

ヒト MCL 由来 Jeko-1 細胞株を皮下移植した SCID マウス (3 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150~200 mm<sup>3</sup> に達した時点 (第 0 日) から本薬 12.5 mg/kg が BID で 17 日間経口投与された。その結果、第 28 日目における本薬の TGI<sup>6)</sup> は 53% であった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.3、4.2.1.2.4)

80 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬及び ACP-5862 の阻害作用が検討された。その結果、本薬 10 µmol/L により 50% 以上の阻害作用が認められた受容体等は A3 受容体のみであり、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 1.5 µmol/L であった。また、ACP-5862 10 µmol/L により 50% 以上の阻害作用が認められた受容体等は、A2A 受容体、A3 受容体及びニューロキニン 2 であり、ACP-5862 の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 14、8.1 及び 11 µmol/L であった。

上記の結果について、本薬の臨床推奨用量 (100 mg BID) における血漿中非結合形本薬及び ACP-5862 の C<sub>max</sub> (それぞれ 0.060 及び 0.018 µmol/L)<sup>7)</sup> を考慮すると、本薬の臨床使用時に、当該受容体等に対する本薬の阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

<sup>5)</sup> NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス。

<sup>6)</sup> TGI (%) = { (対照群の腫瘍体積変化量) - (本薬群の腫瘍体積変化量) } / (対照群の腫瘍体積変化量) × 100

<sup>7)</sup> C00001 試験において、日本人の進行期 B 細胞性腫瘍患者に本薬 100 mg を BID で反復投与した際の第 1 サイクル第 8 日目における本薬及び ACP-5862 の C<sub>max</sub> (それぞれ 1,120 及び 630 ng/mL) (6.2.1.1 参照) に基づき算出された。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (8 例/群) に本薬 30、100 及び 300 mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び体温に対する本薬の影響が、Irwin 変法等により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

##### 3.3.2.1 hERGカリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬10 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬10 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率 (平均値±標準偏差、n=5) は、25.1±1.3%であった。また、対照 (0.1%DMSO含有Tyrode液<sup>8)</sup>) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた (p<0.05、対応のある片側t検定)。

hERGを導入したCHO-K1細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬1及び10 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬1及び10 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率 (平均値±標準偏差、n=4) は、それぞれ8.2±3.7及び24.9±6.9%であった。また、対照 (0.1%DMSO含有Tyrode液<sup>9)</sup>) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた (p<0.05、対応のない両側t検定)。

##### 3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.6)

イヌ (4 例) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg が順次単回経口投与され、心拍数、血圧 (平均動脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈圧) 及び心電図 (PR、QRS、RR、QT 及び QTcV 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

ラット (10 例/群) に本薬 30、100 及び 300 mg/kg が単回経口投与され、呼吸機能 (呼吸数、1 回換気量、分時換気量等) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び CLL に対する有効性について、以下のように説明している。

BTK は主に B 細胞に発現する BCR の下流シグナル伝達分子であり、BCR を介して活性化し、B 細胞の生存、増殖等の中心的役割を担っていると考えられている (Dev Immunol 2001; 8: 171-81 等)。B 細胞性腫瘍である CLL では、BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが報告されている (Int Rev Immunol 2012; 31: 119-32 等)。

<sup>8)</sup> 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 10 mmol/L HEPES。

<sup>9)</sup> 140 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、2.5 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 5 mmol/L HEPES。

本薬は、BTK と結合し (J Med Chem 2012; 55: 6243-62) 、 BTK のキナーゼ活性を阻害すること (3.1.1 参照) 等により、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

上記の作用機序に加えて、CLL 患者由来 CLL 細胞を移植したマウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.3.1.1 参照) 等を考慮すると、CLL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と CLL に対して本邦で承認されている BTK 阻害剤であるイブルチニブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬及びイブルチニブはいずれも BTK のリン酸化に対して阻害作用を示す点で同じである。一方、本薬は TCR シグナル伝達経路の分子である ITK、JAK3 等のリン酸化に対して阻害作用を示さず、T 細胞の活性化を抑制しない点でイブルチニブとは異なると考える (3.1.1 及び 3.1.2 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、マウス等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 9) 。本薬を経口投与した際の BA は、21%であった。

表 9 本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
2 mg/kg (静脈内)	1,550±518	—	298±50.1	2.74±1.90	6.78±1.08	3.35±2.05
5 mg/kg (経口)	103±22	0.25 (0.25, 0.25)	172±10.6	1.76±0.34	—	—

平均値±標準偏差、n=3、—：算出せず、\*：中央値 (範囲)

###### 4.1.2 反復投与

雌雄マウスに本薬 10、30 及び 100 mg/kg を QD で 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 10) 。検討された用量範囲において、本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>6h</sub>) は概ね用量に比例して増加した。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。

表 10 本薬の PK パラメータ\* (雌雄マウス、26 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>6h</sub> (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	10	476	522	0.25	0.25	366	523
	30	1,220	1,750	0.25	0.25	844	1,020
	100	6,310	6,340	0.25	0.25	5,600	5,340
28	10	731	625	0.25	0.25	360	511
	30	2,390	1,820	0.25	0.25	1,420	1,760
	100	7,330	9,820	0.25	0.25	6,590	7,980

\*: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出された

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。P-gp 阻害剤 (valspodar 10 μmol/L) 存在下における本薬 1 μmol/L の P<sub>eff</sub> は  $4.61 \times 10^{-4}$  cm/秒<sup>10)</sup> であった。当該結果及び P<sub>eff</sub> が  $1.5 \times 10^{-4}$  cm/秒超の場合には高い膜透過性に該当すること (J Pharm Sci 2015; 104: 2702-26) を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値に達した。大腸、肝臓及びぶどう膜における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 58,000、56,900 及び 39,500 ng Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (6,560 ng Eq./g) と比較して高値を示した。大部分の組織において、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限値 (1,950 ng Eq./g) 未満となったものの、ぶどう膜及び眼では投与 168 時間後においても放射能が検出されたことから、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と <sup>14</sup>C 標識体 (1、3 及び 10 μmol/L) を 37°C で 30 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 74.9~76.3%、91.4~92.5%、62.0~72.1%、93.9~94.4% 及び 97.3~97.9% であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と ACP-5862 (開環体、1 及び 10 μmol/L) を 37°C で 15 分間インキュベートし、超遠心法を用いて ACP-5862 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける ACP-5862 の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 98.6~98.7%、99.8~99.9%、94.0~94.6% 及び 98.6~98.7% であった。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及びヒト α1-酸性糖タンパク (20 μmol/L) と <sup>14</sup>C 標識体 (1、3 及び 10 μmol/L) を 37°C で 5 分間インキュベートし、超遠心法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト

<sup>10)</sup> 本薬の P<sub>appA→B</sub> 及び P<sub>appB→A</sub> の平均値 ( $23.4 \times 10^{-6}$  cm/秒) 並びに公表論文 (Drug Metab Dispos 2010; 38: 1147-58) から推定された。

$\alpha$ 1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha$ 1-酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 93.5~93.9%及び 37.1~43.2%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

#### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（1、3 及び 10  $\mu$ mol/L）を 37°C で 15 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 1.33~1.43、0.81~0.94、0.97~1.14、0.79~0.86 及び 0.76~0.81 であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と ACP-5862（1 及び 10  $\mu$ mol/L）を 37°C で 15 分間インキュベートし、ACP-5862 の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける ACP-5862 の血液/血漿中濃度比は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 0.80~0.94、2.47~2.60、1.31~1.49 及び 0.65~0.67 であった。

以上より、ヒトにおいて、本薬及び ACP-5862 は主に血漿に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 100、200 及び 300 mg/kg を QD で 13 日間反復経口投与し、本薬及び ACP-5862 の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、最終投与 1 時間後における母動物に対する胎児中の本薬及び ACP-5862 の血漿中濃度比は、それぞれ 0.438~0.523 及び 0.022~0.037 であった。以上より、本薬及び ACP-5862 は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と  $^{14}$ C 標識体（20  $\mu$ mol/L）を 37°C で 30 分間<sup>11)</sup>インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

ヒト肝ミクロソームと  $^{14}$ C 標識体（10  $\mu$ mol/L）を、NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として ACP-5862 及び M25（ピロリジン環の不飽和体）が検出された。

申請者は、ヒトにおける本薬及び ACP-5862 の代謝に関与する酵素について、以下のように説明している。

下記の結果から、ヒトにおける本薬及び ACP-5862 は CYP3A の基質であり、本薬から ACP-5862 への代謝には主に CYP3A が関与すると考える。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、6.R.3 に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（1  $\mu$ mol/L）及び ACP-5862（0.5  $\mu$ mol/L）を、CYP 分子種（2A6、2D6 及び 3A）の阻害剤（それぞれレトロゾール、キニジン及びケトコナゾール）及び NADPH 存在下にお

<sup>11)</sup> ラットの肝細胞を用いた検討では、1 時間インキュベートした。

いて 37°C で 60 分間インキュベート<sup>12)</sup>した。また、ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の阻害剤 (それぞれフラフィリン、フェンシクリジン、ゲムフィブロジルグルクロニド、チエニル酸、エソメプラゾール、パロキセチン<sup>13)</sup>、ジエチルジチオカルバミン酸及びトロレアンドマイシン) を、NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした後に、本薬 (1 µmol/L) 及び ACP-5862 (0.5 µmol/L) と 37°C で 60 分間インキュベート<sup>12)</sup>した。その結果、①本薬及び②ACP-5862 の代謝に対する阻害率は、トロレアンドマイシン及びケトコナゾール存在下でそれぞれ①85.2 及び 59.9~87.3<sup>14)</sup> %、並びに②76.6 及び 100%であり、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下でそれぞれ①27.2%以下及び②29.9%以下であった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (10 µmol/L) を、CYP 分子種 (2A6、2D6 及び 3A) の阻害剤 (それぞれレトロゾール、キニジン及びケトコナゾール) 及び NADPH 存在下において 37°C で 6 分間インキュベートした。また、ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の阻害剤 (それぞれフラフィリン、フェンシクリジン、ゲムフィブロジルグルクロニド、チエニル酸、エソメプラゾール、パロキセチン、ジエチルジチオカルバミン酸及びトロレアンドマイシン) を、NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした後に、本薬 (10 µmol/L) と 37°C で 6 分間インキュベートした。その結果、本薬から ACP-5862 への代謝に対する阻害率は、トロレアンドマイシン及びケトコナゾール存在下でいずれも 100%であり、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下で 34.2%以下であった。

また、下記の結果から、ヒトにおいて本薬の一部は GSH により抱合され、当該抱合には主に GSTM1 及び M2 が関与すると考える。

- 本薬 (1~100 µmol/L) とヒト肝細胞質を、GSH 存在下又は非存在下において 37°C で 120 分間までインキュベートした。その結果、GSH 存在下又は非存在下における本薬の残存率は、それぞれ 75.5 又は 84.1%以上であり、GSH 存在下において本薬の GSH 抱合体等が検出された。
- 遺伝子組換えヒト GST 分子種 (A1、A2、M1、M2、P1 及び T1) と本薬 (100 µmol/L) を、GSH 存在下において 37°C で 120 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、GSTM1 及び M2 存在下でそれぞれ 65.9 及び 62.1%であり、その他の GST 分子種存在下で 83.6%以上であった。

#### 4.3.2 *in vivo*

雌雄ラットに <sup>14</sup>C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 血漿中には、主に ACP-5862 及び未変化体が認められた (①雄性及び②雌性ラットにおける血漿中総放射能の AUC<sub>t</sub> に対する割合は、それぞれ①57.4 及び 11.3%、並びに②42.1 及び 11.3%)。
- 投与 48 時間後までの尿中には、主に M7 (システイニルグリシン抱合体) が認められた (雄性及び雌性ラットにおける投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.590 及び 1.06%)。
- 投与 48 時間後までの糞中には、主に M10 (システイン抱合体) が認められた (雄性及び雌性ラットにおける投与放射能に対する割合は、それぞれ 16.0 及び 29.2%)。

<sup>12)</sup> ACP-5862 の代謝に関与する CYP 分子種の検討では、45 分間インキュベートした。

<sup>13)</sup> ACP-5862 の代謝に関与する CYP 分子種の検討のみで用いられた。

<sup>14)</sup> CYP3A 阻害剤としてケトコナゾール 0.1、0.5 及び 1.0 µmol/L を用いた結果。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 100 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 96 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄では 2.7 及び 91.2%、雌では 3.6 及び 88.3%であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び胆汁排泄率が検討された。その結果、投与 24 時間後までの放射能の尿及び胆汁中排泄率は、それぞれ 3.4 及び 38.8%であった。

以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

### 4.4.2 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラットに本薬 100、200 及び 300 mg/kg を分娩後から授乳 12 日目まで QD で反復経口投与し、本薬及び ACP-5862 の乳汁中排泄が検討された。その結果、最終投与 3 時間後における①本薬及び②ACP-5862 の乳汁/血漿中濃度比は、それぞれ①3.92~13.5 及び②6.14~21.7 であった。以上より、本薬及び ACP-5862 は乳汁中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬及び ACP-5862 による代謝酵素の阻害を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び ACP-5862 の  $C_{\max}$ （それぞれ 0.060 及び 0.018  $\mu\text{mol/L}$ ）<sup>7)</sup> 及び本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値（860  $\mu\text{mol/L}$ ）に加えて、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時に、本薬による消化管に存在する CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.02~20  $\mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>15)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び ACP-5862 の阻害作用が検討された。その結果、①本薬及び②ACP-5862 は、それぞれ①CYP2C8、2C9 及び 3A、並びに②CYP2C9 及び 2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ①37、28 及び 57<sup>16)</sup>  $\mu\text{mol/L}$ 、並びに②6.7 及び 17  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び ACP-5862 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.02~20  $\mu\text{mol/L}$ ) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>15)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び ACP-5862 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、①本薬及び②ACP-5862 は、それぞれ①CYP2C8、2C9 及び 3A、並びに②CYP2C8、

<sup>15)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルフアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

<sup>16)</sup> テストステロンを用いた際の  $\text{IC}_{50}$  値。ミダゾラムを用いた際の  $\text{IC}_{50}$  値は 69  $\mu\text{mol/L}$  であった。

2C9 及び 2C19 の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、最も強い時間依存的阻害作用を示した①CYP3A 及び②CYP2C8 の基質の代謝に対する①本薬及び②ACP-5862 の  $K_i$  値及び  $k_{inact}$  値は、それぞれ①9.2  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.018  $\text{min}^{-1}$ <sup>17)</sup>、並びに②4.0  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.012  $\text{min}^{-1}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び ACP-5862 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝 S9 画分及び肝細胞質と本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) をアルデヒドオキシダーゼの基質 (フタラジン及び *p*-バニリン) 存在下でインキュベーションし、アルデヒドオキシダーゼに対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、アルデヒドオキシダーゼの基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.003~3  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.003~3  $\mu\text{mol/L}$ ) を、UGT1A1 及び 2B7 の基質 (それぞれエストラジオール及びジドブジン) 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 及び 2B7 に対する本薬及び ACP-5862 の阻害作用が検討された。その結果、UGT1A1 及び 2B7 の基質の代謝に対して、本薬及び ACP-5862 は明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬及び ACP-5862 による代謝酵素の誘導を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び ACP-5862 の  $C_{max}$  (それぞれ 0.060 及び 0.018  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>7)</sup> 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び ACP-5862 による CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.01~50  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は ACP-5862 (0.1~50  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で 3 日間インキュベーションし、CYP 分子腫 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬は、CYP1A2 の mRNA 発現に対して、陽性対照であるオメプラゾール (50  $\mu\text{mol/L}$ ) の最大 68.7% の誘導作用を示した。また、ACP-5862 は、CYP3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照であるリファンピシン (20  $\mu\text{mol/L}$ ) の最大 5.2% の誘導作用を示した。一方、検討された他の CYP 分子腫の mRNA 発現に対して、本薬及び ACP-5862 は明確な誘導作用を示さなかった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び ACP-5862 によるトランスポーターを介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬及び ACP-5862 は、P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。なお、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、6.2.3.2 に記載する。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (1~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.5~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、①本薬及び②ACP-5862 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (valspodar 10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び非存在下でそれぞれ①0.935~1.24 及び 28.7~42.4、並びに②1.52~1.92 及び 38.3~57.0<sup>18)</sup> であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-

<sup>17)</sup> テストステロンを用いた際の  $K_i$  値及び  $k_{inact}$  値。ミダゾラムを用いた際の  $K_i$  値及び  $k_{inact}$  値は、それぞれ 11  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.019  $\text{min}^{-1}$  であった。

<sup>18)</sup> ACP-5862 10 及び 50  $\mu\text{mol/L}$  の efflux ratio から算出された値。

5862 (0.5~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、①本薬及び②ACP-5862 の efflux ratio は、検討された濃度範囲において、BCRP 阻害剤 (Ko143 1  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び非存在下でそれぞれ① 2.18~2.27 及び 6.36~8.44、並びに②1.07~1.80 及び 3.23~12.3 であった。

- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 又は OATP1B3 を介した本薬 (1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.5~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 又は OATP1B3 非発現細胞株に対する OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれのトランスポーターにおいても検討された濃度範囲で 2 未満であった。また、OATP1B1 非発現細胞株に対する OATP1B1 発現細胞株における ACP-5862 の取込み量の比は、検討された濃度範囲で 2 未満であり、OATP1B3 発現細胞株における ACP-5862 の取込み量は、OATP1B 阻害剤 (リファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び非存在下で明確な差異は認められなかった。
- ヒト OAT1、OAT3 又は OCT2 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1、OAT3 又は OCT2 を介した本薬 (1~30  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OAT1、OAT3 又は OCT2 非発現細胞株に対する OAT1、OAT3 又は OCT 発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれのトランスポーターにおいても検討された濃度範囲で 2 未満であった。

また、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び ACP-5862 の  $C_{\text{max}}$  (それぞれ 0.060 及び 0.018  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>7)</sup>、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (860  $\mu\text{mol/L}$ ) に加えて、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、①本薬による消化管の BCRP の阻害及び②ACP-5862 による MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、ジゴキシン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (3~400  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (2~20  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 98.3  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、ACP-5862 は、P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、プラゾシン (1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (0.4~400  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.3~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び ACP-5862 は、BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 40.9 及び 5.99  $\mu\text{mol/L}$  であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>19)</sup> の輸送に対する本薬 (2~20  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び ACP-5862 (0.1~50  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>20)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、検討された最高濃度において、OCT2 の基質の輸送を 59.3%阻害した。また、ACP-5862 は、OATP1B1、OAT1 及び MATE1 の基質の輸送を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 10.1、12.1 及び 0.2  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、本薬及び ACP-5862 は明確な阻害作用を示さなかった。

<sup>19)</sup> ①OATP1B1 及び OATP1B3、②OAT1、③OAT3、並びに④OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ①<sup>3</sup>H 標識したエストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、②<sup>3</sup>H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、③<sup>3</sup>H 標識したエストロン-3-硫酸 (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、及び④<sup>14</sup>C 標識したメトホルミン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>20)</sup> OATP1B3、OAT3 及び OCT2 は 2~20  $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1 及び MATE2-K は 0.01~3  $\mu\text{mol/L}$  で検討された。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと（4.2.1 参照）から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- マウス、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、メラニン含有組織である皮膚及び眼における毒性所見は認められていないこと（5.2 参照）。
- 海外第Ⅲ相試験（CL-309 試験）及び国内Ⅰ相試験（C00001 試験）において認められた皮膚障害及び眼障害に関連する有害事象の多くは Grade 3 以下であり、臨床上的特段の懸念は認められなかったこと（7.R.3.10 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4.R.2 薬物動態学的相互作用について

*in vitro* 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、以下の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された。

- 本薬は CYP3A 及び BCRP を阻害し、ACP-5862 は MATE1 を阻害すること（4.5.1 及び 4.5.3 参照）。
- ACP-5862 は P-gp 及び BCRP の基質となること（4.5.3 参照）。

申請者は、本薬及び ACP-5862 の上記の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用について、当該代謝酵素及びトランスポーターの基質又は阻害剤が併用投与された患者は限定的であること等から評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第Ⅲ相試験（CL-007 試験及び CL-309 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CL-001 試験、H-0016 試験、LY-002 試験、LY-003 試験、LY-004 試験、MY-001 試験及び WM-001 試験）等において、本薬と P-gp 若しくは BCRP の阻害剤、又は CYP3A、BCRP 若しくは MATE1 の基質との併用投与時の安全性上の特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A、P-gp、BCRP 及び MATE1 を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報を医療現場に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集する必要があると判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、不純物毒性試験及び光毒性試験の成績が提出された。

本項では、特に記載のない限り、溶媒として、ラット及びイヌを用いた静脈内投与試験では 20% (w/v) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン及び 0.3N 無水クエン酸水溶液の乳酸リンゲル希釈液、ラット、マウス及びウサギを用いた経口投与試験では 0.2%ポリソルベート 80 含有 0.4%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液、イヌを用いた経口投与試験では空のゼラチンカプセルが用いられた。

## 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた以下の毒性試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価された（表 11）。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0、6、10	特記すべき所見なし	>10	4.2.3.1.1
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	0、3、5	特記すべき所見なし	>5	4.2.3.7.7.9
雄 ラット (Sprague Dawley)	経口 (14 日間 反復)	0、10、60、180、500	一般状態変化に特記すべき所見なし	>500	4.2.3.2.2
雄 イヌ (ビーグル)	経口 (7 日間 反復)	30、60、90	≥60：嘔吐	N/A*	4.2.3.2.4

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

## 5.2 反復投与毒性試験

マウス（4 週間）、ラット（4 週間～26 週間）及びイヌ（4 週間～39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 12）。本薬投与により、本薬の薬理作用に起因するリンパ組織における抑制性の変化以外に、腎臓では尿細管の変性・壊死及び炎症性変化、肝臓では肝細胞の変性・壊死、心臓では心筋の炎症・壊死等が認められた。ラットでは脾臓において脾島の出血・色素沈着・炎症・線維化や脾房細胞の炎症性所見が認められた。

なお、①ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量（雄：100 mg/kg/日、雌：30 mg/kg/日）における本薬の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub>）は、それぞれ 2,510（雄）、1,640（雌）ng/mL 及び 4,760（雄）、2,010（雌）ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>21)</sup>と比較してそれぞれ 2.2（雄）、1.4（雌）及び 1.9（雄）、0.8 倍（雌）、②イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量（30 mg/kg/日）における本薬の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub>）は、それぞれ 4,950（雌雄）ng/mL 及び 17,400（雌雄）ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較してそれぞれ 4.3 及び 7.0 倍であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CByB6F1- Tg(HRAS)2Jic ：野生型)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0、10、30、 100	特記すべき所見なし	100	4.2.3.2.5

<sup>21)</sup> C00001 試験のパート 1 において、日本人の進行期 B 細胞性腫瘍患者に本薬 100 mg を BID で経口投与した際の第 1 サイクル第 8 日目における本薬の C<sub>max</sub> は 1,161 ng/mL、AUC<sub>24h</sub> は 2,480 ng・h/mL であった。なお、AUC<sub>24h</sub> は、AUC<sub>12h</sub> が 1,240 ng・h/mL であったことを踏まえ算出された。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 + 回復4週間	0、30、100、 300 <sup>a)</sup>	死亡・瀕死屠殺：300 (雄 2/10 例 <sup>b)</sup> 、雌 3/10 例) 死亡・瀕死動物で見られた所見：心筋の炎症・壊死、肝細胞壊死、腎尿細管の変性・壊死、脾臓の炎症・出血・線維化、腺房萎縮、骨髄萎縮、脾臓・リンパ節のリンパ萎縮  300：赤血球系パラメータの低値 (雌)、ALT・AST の高値 (雌)、腎重量高値 (雌)、肝細胞肥大・壊死、尿管管壊死・線維化 ≥100：脾臓重量低値 (100 mg は雄のみ)、尿管管変性・拡張 (100 mg は雄のみ) ≥30：流涎、円背位、立毛、腎臓のリンパ球浸潤 (雌)、尿管管好塩基性変化、脾臓の出血・炎症細胞浸潤・線維化・腺房萎縮  回復性：あり <sup>c)</sup>	<30	4.2.3.2.6
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	4週間 + 回復4週間	0、2.5、7.5、 30、100	≥30：流涎 ≥7.5：脾外分泌腺の亜急性/慢性炎症 (雄)、脾臓の出血・色素沈着・炎症・線維化 (雄)  回復性：あり <sup>d)</sup>	100	4.2.3.2.7
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 + 回復4週間	0、10、30、 100	≥10：流涎、脾臓の小型化 (雄)、脾外分泌腺の亜急性/慢性炎症、脾臓の出血・色素沈着・炎症・線維化  回復性：あり <sup>e)</sup>	100	4.2.3.2.8
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	26週間 + 回復4週間	0、30、100、 300/200 <sup>f)</sup>	死亡・瀕死屠殺：300 mg/kg 投与時 (雌 5/22 例 <sup>g)</sup> 、200 mg/kg 減量後 (雌 6/22 例 <sup>g)</sup> ) 死亡・瀕死動物で見られた所見：心筋の出血・炎症・壊死、腎尿細管の変性・壊死・石灰化、肝細胞の変性・壊死・分裂像の増加  300/200：リンパ球・単球の高値、肝細胞分裂像の増加 (雌) ≥100：腎重量の高値 (雌)、肝細胞変性・壊死 (100 mg/kg は雌のみ)、腎尿細管の変性・壊死 (雌) ≥30：流涎、脾腺房萎縮 (雄)、脾臓の出血・色素沈着・炎症・線維化 (雄)  回復性：あり <sup>h)</sup>	雄：100 雌：30	4.2.3.2.9
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4週間 + 回復4週間	0、3、10、30 <sup>i)</sup>	30：B細胞数の低値 (雌)、脾臓重量低値 (雄)、前立腺・精巣上体・精巣重量低値 ≥3：腸間膜リンパ節うっ血・赤血球貪食、脾臓リンパ球枯渇、脾臓・下顎リンパ節・腸間膜リンパ節の CD20 陽性 B 細胞数低値  回復性：あり	30	4.2.3.2.10
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13週間 + 回復4週間	0、5、10、30	30：ALT 高値 (雌)、脾臓重量低値 (雄)、腎尿細管色素沈着 (雄)、脾臓の CD4・CD8・CD20 染色強度の低下 (CD4、CD8 については雄のみ) ≥10：体重増加抑制 (雌) <sup>j)</sup> 、赤血球低値 (10 mg/kg は雌のみ) ≥5：摂餌量低値 (雌)、リンパ組織 (GALT/脾臓/下顎リンパ節) における濾胞リンパ球枯渇  回復性：あり <sup>k)</sup>	30	4.2.3.2.11

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 + 回復 4 週間	0、10、30	30：赤血球系パラメータの低値 ≥10：アルブミンの低値 (雌)	30	4.2.3.2.12

a) 調製過誤により 100 及び 300 mg/kg/日投与群の雄ラットに目標濃度を上回る本薬 (それぞれ 268 及び 231%) が、第 21～22 日目に投与された、b) TK サテライト群 (300 mg/kg/日群) で 1/5 例に死亡が認められた、c) 脾臓及び腎臓の所見の一部は残存、d) 流涎については一部残存、e) 脾臓の所見の一部は残存、f) 死亡動物発現のため、第 14～15 日に投与量を 300 mg/kg/日から 200 mg/kg/日に減量した、g) TK サテライト群 (300 mg/kg/日群及び 300/200 mg/kg/日群) でそれぞれ 1/14 例及び 5/14 例に死亡が認められた、h) 脾臓の所見の一部は残存、i) 本薬投与開始後 6 日間は投与量に 54～148% のばらつきが認められた、j) 投与後半には回復性あり、k) リンパ節の所見の一部は残存

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄細胞を用いる小核試験が実施された (表 13)。いずれの試験においても陰性結果が得られたことから、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低い、と申請者は説明している。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-	0 <sup>a)</sup> 、3、10、33、100、333、 1,000、3,330、5,000 <sup>b)</sup>	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+	0 <sup>a)</sup> 、3、10、33、100、333、 1,000、3,330、5,000 <sup>b)</sup>		
	ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、3、10、33、100、333	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、3、10、33、100、333	陰性	
			S9- (24 時間)	0 <sup>a)</sup> 、3、10、20、30、50、100	陰性	
S9- (48 時間)	0 <sup>a)</sup> 、3、10、20、30、60、100、 150	陰性				
S9+ (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、10、30、100、200、300、 400	陰性				
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	/	0、500、1,000、2,000 <sup>c)</sup> (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) DMSO、b) TA98、TA1535 及び TA1537 については 100～5,000 µg/plate で検討され、TA98 については追加の確認試験が実施された、c) 2,000 mg/kg 群について、投与 24 及び 48 時間後の 2 時点において標本を作製

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験、ウサギを用いた胚・胎児発生試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。催奇形性等は認められなかったが、高用量でウサギの胎児の発育に対する影響が認められ、ラット周産期においては分娩異常を誘発する可能性が示唆された。当該内容について、添付文書を用いて情報提供するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しないことが望ましい旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験では、雄親動物の生殖能に対する無毒性量は 300 mg/kg/日、雌親動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日であった。当該無毒性量における本薬の曝露量（①C<sub>max</sub>及び②AUC<sub>24h</sub>）は、それぞれ①5,670（雄）及び6,650（雌）ng/mL、並びに②19,900（雄）及び17,500（雌）ng・h/mLであり、臨床曝露量と比較して、それぞれ①4.9（雄）及び5.7倍（雌）、並びに②8.0（雄）及び7.1倍（雌）であった。

ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、親動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日であった。当該無毒性量における本薬の曝露量（C<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>）は、それぞれ 1,620 ng/mL 及び 2,030 ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較して、それぞれ 1.4 及び 0.8 倍であった。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg/日であった。当該無毒性量における本薬の曝露量（C<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>）は、それぞれ 651 ng/mL 及び 1,420 ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較して、いずれも 0.6 倍であった。

F1 出生児に対する無毒性量は 150 mg/kg/日であった。当該無毒性量での母動物における本薬の曝露量は（C<sub>max</sub>及びAUC<sub>i</sub>）は、それぞれ 3,000 ng/mL 及び 10,300 ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較して、それぞれ 2.6 及び 4.2 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び胚・胎児発生試験	雄ラット (Sprague Dawley)	経口	雄：交配前 28 日間～剖検時	0、30、100、300	親動物： 死亡：300 (4/25 例) <sup>a)</sup> 300：腎臓の白色巣 ≥100：脾臓重量低値	親動物（一般毒性）：100 親動物（生殖能）：300	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (Sprague Dawley)		雌：交配 14 日前～妊娠 17 日	0、30、100、200	親動物： 死亡：200 (2/25 例) <sup>b)</sup> 胚・胎児：特記すべき所見なし	親動物（一般毒性）：200 親動物（生殖能）：200 胚・胎児：200	
胚・胎児発生試験	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日	0、50、100、200 <sup>c)</sup>	親動物： 死亡：100 (1/23 例)、200 (7/23 例) 200：腎臓の変色（赤色・黄褐色）、胃の赤色化・赤色巣 ≥100：活動低下、排便減少、摂餌量低値、体重減少/体重増加量低値 胎児： 100：体重低値、骨化遅延	親動物（一般毒性）：50 親動物（生殖能）：50 胚・胎児：50	4.2.3.5.2.3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日	0、50、100、150	親動物： 瀕死屠殺：100 (1/25 例)、150 (2/25 例) <sup>d)</sup> ≥100：分娩異常 ≥50：下顎リンパ節/縦隔リンパ節赤色化 F1 出生児： 特記すべき所見なし	親動物：50 F1 出生児：150	4.2.3.5.3.2

a) 4 例中 2 例は本薬に関連しない死亡と判断されている、b) 本薬に関連しない死亡と判断されている、c) 母動物の一般状態悪化/死亡により 200 mg/kg/日投与群は試験を早期終了、d) いずれも分娩異常に起因

## 5.6 局所刺激性試験

本薬は経口投与製剤であることから実施されていない。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 免疫毒性評価

本薬の免疫系への影響について反復投与毒性試験のデータから評価が行われ、本薬が免疫毒性を有する可能性は示唆されなかった。

### 5.7.2 不純物の毒性試験

本薬に含まれる不純物のうち、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインの安全性確認の閾値を超える不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\* 及び 不純物G\* については、本薬の反復投与毒性試験（ラット（14 日間、13 週間及び 26 週間）、イヌ（39 週間））における評価及び *in silico* (Q)SAR 解析が実施された。当該検討結果を踏まえ、安全性確認が不十分であると判断された不純物（不純物A\*、不純物B\*、不純物C\* 及び 不純物E\*）については、Ames 試験が実施された（表 15）。

不純物E\* については、毒性試験に使用されたロットに含有されていなかったことから、*in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた 14 日間反復投与試験が実施された（表 15）。

不純物H\* については、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインの安全性確認の閾値を超えていないものの、*in silico* (Q)SAR において変異原性と関連する警告構造を有する可能性が考えられたことから、Ames 試験が実施された（表 15）。当該試験で陽性結果が得られたことから、本薬の用法・用量及び投与期間を考慮し、適切な規格値（■ ppm 以下）が設定された。

表 15 不純物の毒性試験

不純物名	試験の種類	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 投与量 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )	試験成績	添付資料 CTD
不純物A*	Ames 試験	15~5,000	陰性	4.2.3.7.6.1
不純物B*	Ames 試験	15~5,000	陰性	4.2.3.7.6.2
不純物C*	Ames 試験	0.3~1,000 <sup>a)</sup>	陰性	4.2.3.7.6.3
不純物H*	Ames 試験	10~5,000	陽性	4.2.3.7.6.4
不純物E*	Ames 試験	15~5,000 <sup>b)</sup>	陰性	4.2.3.7.6.5
	<i>in vitro</i> 染色体異常試験	20~325 <sup>b)</sup>	陰性	4.2.3.7.6.6
	ラット 14 日間経口投与試験	5、25 <sup>b)</sup> 、25 <sup>c)</sup>	毒性なし	4.2.3.7.6.7

a) 濃度は 不純物C\* を含む本薬として記載、b) 濃度は 不純物E\* を含む本薬として記載、c) 不純物を含有しない本薬

### 5.7.3 光安全性試験

本薬の 283 nm の波長におけるモル吸光係数は 17,125 L/mol・cm であることから、3T3 NRU 法が実施された（表 16）。当該試験で陽性結果が得られたものの、①陽性結果は高濃度における反応であったこと、②陽性結果はヒトにおける  $C_{\text{max}}$  の約 29 倍を超える濃度であったこと、及び③本薬は光変異原性試験で陰性であったことから、本薬が光毒性を有する可能性は低い、と申請者は説明している。

表 16 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 光毒性	3T3 NRU 法	本薬 0~430 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加し、1 時間後に 5 J/cm <sup>2</sup> の UV-A を照射	陽性	4.2.3.7.7.3
<i>in vitro</i> 光変異原性	Ames 試験	本薬 100~5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、315~690 nm の光源を用いて照射	陰性	4.2.3.7.7.1

### 5.7.4 ヒト全血を用いた溶血性試験

*in vitro* 試験として、ヒト全血を用いた溶血性試験が実施された（表 17）。当該試験において陰性結果が得られたことから、本薬が溶血性を示す可能性は低い、と申請者は説明している。

表 17 溶血性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	ヒト全血	ヒト全血に本薬 0.1~1 mg/mL を 2 分間曝露し、溶血性を評価	陰性	4.2.3.7.7.4

### 5.7.5 膵臓毒性に関する検討試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において膵臓毒性が認められたことから（5.2 参照）、膵臓毒性に関する検討試験が実施された（表 18）。本薬投与により、膵島の出血等の膵臓毒性に関すると考えられる所見が認められた。本邦で承認されているイブルチニブを含む他の BTK 阻害剤の毒性試験成績等から、Sprague Dawley 系のラットでは種特異的に BTK 阻害作用に基づく膵臓毒性が発現すると考えられていること（J Pharmacol Exp Ther 2017; 360: 226-38）等を考慮すると、ラットで認められた膵臓毒性について、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

表 18 膵臓毒性に関する検討試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間	本薬：0、1.0、2.5、7.5、15、30 イブルチニブ：30、100	本薬及びイブルチニブのいずれも、全ての用量で膵臓の病理組織学的変化（膵島の出血・色素沈着・炎症・線維化、外分泌腺房及び間質の炎症等）が認められた	本薬：<1.0 イブルチニブ：<30	4.2.3.7.7.11
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0、0.5、1.0、2.5、5.0	≥1.0：好中球高値、フィブリノゲン高値、膵臓の病理組織学的変化（膵島の出血・色素沈着・炎症・線維化、外分泌腺房及び間質の炎症等）（いずれも雄のみ） 回復性：あり	5	4.2.3.7.7.5
雄ラット (Wistar Han)	経口	4 週間	0、2.5、30、100	≥30：膵外分泌腺房の炎症 ≥2.5：膵島の出血・炎症・線維化・色素沈着	100	4.2.3.7.7.6
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間 + 回復 4 週間	0、1.0、2.5、5.0	5.0：グルコースの低値 1.0 及び 2.5：肝臓重量高値 1.0 及び 5.0：膵臓重量低値 ≥1.0：膵島の出血・炎症・線維化・色素沈着、膵外分泌腺房の炎症 回復性：あり <sup>b)</sup>	5.0	4.2.3.7.7.7
雌雄ラット (Wistar Han)	経口	13 週間 + 回復 4 週間	0、2.5、5.0、7.5、30	死亡：2.5（雄 1/16） <sup>a)</sup> ≥2.5：膵島の出血・炎症・線維化・色素沈着（いずれも雄のみ） 回復性：あり <sup>b)</sup>	30	4.2.3.7.7.8

a) 本薬投与に起因しない死亡例と判断されている、b) 膵臓の所見の一部は残存

### 5.7.6 ACP-319 との併用投与試験

イヌを用いた以下の毒性試験の結果に基づき、本薬と ACP-319 との併用投与による毒性が評価された（表 19）。

表 19 併用投与試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4週間 + 回復4週間	本薬 30、ACP-319 100、 本薬 30+ACP-319 50、 本薬 30+ACP-319 100	毒性と判断すべき所見なし	本薬：30 ACP-319：100	4.2.3.7.7.10

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料における検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及びカプセル剤があり、当該製剤及び注射剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 20)。なお、申請製剤は市販予定カプセル剤の 100 mg カプセル剤のみである。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
<sup>14</sup> C 標識体を含有する注射剤	海外第 I 相試験 (HV-009 試験)
<sup>14</sup> C 標識体を含有する経口服液剤	海外第 I 相試験 (HV-009 試験)
初期カプセル剤 (2.5、15、25 及び 100 mg)	海外第 I 相試験 (HV-001 試験 <sup>*1</sup> 、HV-004 試験 <sup>*2</sup> 、HV-007 試験 <sup>*3</sup> 、HV-008 試験 <sup>*4</sup> 、HV-111 試験 <sup>*3</sup> 及び HI-001 試験 <sup>*4</sup> )、海外第 I/II 相試験 (CL-001 試験 <sup>*5</sup> )、海外 I b 相試験 (CL-003 試験 <sup>*2</sup> 、LY-002 試験 <sup>*2</sup> 及び MY-001 試験 <sup>*2</sup> )、海外 I b/II 相試験 (LY-003 試験 <sup>*2</sup> )、海外第 II 相試験 (LY-004 試験 <sup>*2</sup> 、WM-001 試験 <sup>*2</sup> 及び H-0016 試験 <sup>*2</sup> )
市販予定カプセル剤 (50 及び 100 mg) <sup>*6</sup>	国内第 I 相試験 (C00001 試験)、海外第 I 相試験 (HV-005 試験、HV-009 試験、HV-112 試験、HV-113 試験及び HI-102 試験)、海外 I b 相試験 (CL-003 試験、LY-002 試験及び MY-001 試験)、海外第 I/II 相試験 (CL-001 試験)、海外 I b/II 相試験 (LY-003 試験)、海外第 II 相試験 (LY-004 試験、WM-001 試験及び H-0016 試験)、海外第 III 相試験 (CL-007 試験及び CL-309 試験)

\*1：2.5 及び 25 mg カプセル剤が用いられた、\*2：100 mg カプセル剤が用いられた、\*3：15 mg カプセル剤が用いられた、\*4：25 mg カプセル剤が用いられた、\*5：25 及び 100 mg カプセル剤が用いられた、\*6：50 mg カプセル剤は HI-102 試験で用いられた。

#### 6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬及び ACP-5862 (開環体) の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は、それぞれ 1.00 及び 5.00 ng/mL であった。

#### 6.1.2 海外臨床試験

##### 6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : HV-001 試験 パート 2<20 年 月 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 75 mg を空腹時<sup>22)</sup> 又は高脂肪食 (総カロリー 918 kcal のうち脂質 58.7 g) の摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期間の間の休薬期間は 7 日間とされた。

空腹時投与時に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.31 [0.23, 0.41] 及び 0.93 [0.79, 1.09] であった。

<sup>22)</sup> 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

申請者は、上記の結果等に基づき、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

食事の摂取により胃内容排出速度が遅延したことに伴い、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で本薬の  $C_{max}$  が低下したと考える。一方、pH4 以下における本薬の溶解度は 3.9 mg/mL 以上であること等を考慮すると、食事の摂取状況にかかわらず本薬は胃内で溶解した後に小腸で吸収されることから、食事の摂取により  $AUC_{inf}$  は変化しなかったと考える。なお、HV-001 試験では初期カプセル剤が用いられたものの、上記の機序は製剤間で同様であると考えことから、HV-001 試験の結果に基づき、市販予定カプセル剤投与時における本薬の PK に及ぼす食事の影響を考察することは可能と考える。

また、食事により本薬の  $C_{max}$  が変動したものの、本薬の  $C_{max}$  と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.8.1 参照) 等を考慮すると、食事が本薬の  $C_{max}$  に及ぼす影響により臨床問題となる可能性は低く、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考え。

#### 6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : HV-004 試験 パート 1 及び 2 <20■■年 ■月～■■月>)

健康成人 48 例 (PK 解析対象は 48 例)<sup>23)</sup> を対象に、炭酸カルシウム (制酸剤) 及びオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各パートの第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設定されなかった。

パート 1 : 第 1 期では第 1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与、第 2 期では第 1 日目に炭酸カルシウム 1 g 及び本薬 100 mg を単回経口投与。

パート 2 : 第 1 期では第 1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与、第 2 期では第 1～5 日目にオメプラゾール 40 mg を QD で反復経口投与すると共に、第 5 日目に本薬 100 mg を単回経口投与。

本薬単独投与時に対する①炭酸カルシウム併用投与時及び②オメプラゾール併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.25 [0.17, 0.38] 及び 0.47 [0.36, 0.62]、並びに②0.21 [0.11, 0.40] 及び 0.43 [0.30, 0.63] であった。

#### 6.1.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : HV-112 試験 パート 2 及び 3 <20■■年 ■月～■■月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例)<sup>24)</sup> を対象に、オレンジジュース及びグレープフルーツジュースが本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

パート 2 : 第 1 日目に本薬 100 mg を水 240 mL と共に経口投与、第 3 日目に本薬 100 mg をオレンジジュース 240 mL と共に経口投与する。また、第 4～10 日目にオメプラゾール 40 mg を QD で反復経口投与した上で、第 8 日目に本薬 100 mg を水 240 mL と共に経口投与、第 10 日目に本薬 100 mg をオレンジジュース 240 mL と共に経口投与する。

パート 3 : 第 1 日目に本薬 100 mg を水 240 mL と共に経口投与、第 3 日目に本薬 100 mg をグレープフルーツジュース 240 mL と共に経口投与する。また、第 4～10 日目にオメプラゾール 40 mg を

<sup>23)</sup> パート 1 及び 2 で各 24 例 (PK 解析対象は各 24 例) が対象とされた。

<sup>24)</sup> パート 2 及び 3 で各 12 例 (PK 解析対象は各 12 例) が対象とされた。

QD で反復経口投与した上で、第 8 日目に本薬 100 mg を水 240 mL と共に経口投与、第 10 日目に本薬 100 mg をグレープフルーツジュース 240 mL と共に経口投与する。

本薬を水と共に投与時（第 1 日目）に対する①オレンジジュースと共に投与時（第 3 日目）及び②グレープフルーツジュースと共に投与時（第 3 日目）における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.44 [0.25, 0.75] 及び 0.62 [0.53, 0.72]、並びに②0.65 [0.45, 0.93] 及び 0.84 [0.73, 0.95] であった。

申請者は、上記の結果について、以下のように説明している。

水と比較して、酸性飲料であるオレンジジュース及びグレープフルーツジュースでは本薬の溶出率が低かった<sup>25)</sup> ことから、本薬をオレンジジュース又はグレープフルーツジュースと共に投与時に認められた本薬の曝露量の低下は本薬の溶出率の低下に起因すると考える。一方、本薬をグレープフルーツジュースと共に投与時にはグレープフルーツジュースによる CYP3A の阻害により、本薬の曝露量は顕著に低下しなかったと考える。以上より、本薬をオレンジジュースと共に投与することは避けるべきである。

#### 6.1.2.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : HV-009 試験 コホート 1<20■■年■■月～■■月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与 58 分後に <sup>14</sup>C 標識体約 8.2 μg を 2 分間かけて単回静脈内投与することとされた。

本薬の  $AUC_{inf}$  から算出した絶対的 BA の幾何平均値 (変動係数) (%) は 25.3 (14.3) であった。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.9 : C00001 試験 パート 1<2017 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

進行期 B 細胞性腫瘍患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 100 mg を経口投与し、2～7 日間の休薬後、本薬 100 mg を BID で反復経口投与することとされ、本薬及び ACP-5862 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び ACP-5862 の PK パラメータは表 21 のとおりであった。反復投与第 8 日目における、本薬に対する ACP-5862 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{12h}$  の比は、それぞれ 0.56 及び 1.64 であった。

表 21 本薬及び ACP-5862 の PK パラメータ

測定日	測定対象	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{*1}$ (h)	$AUC_{12h}$ (ng·h/mL)	$AUC_t$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)
単回投与後	本薬	6	602 (174)	0.74 (0.52, 1.02)	891 (95.4)	962 (79.2)	9.36±12.5
	ACP-5862	6	317 (260)	0.97 (0.90, 4.00)	1,092 (124)	1,306 (93.9)	10.2±8.00
反復投与	本薬	6	1,120 (29.7)	0.62 (0.47, 1.00)	1,208 (25.3)	1,206 (25.3)	1.80±0.74

<sup>25)</sup> 水、オレンジジュース又はグレープフルーツジュース、並びに人工胃液及び空腹時人工腸液を用いて検討された。

測定日	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>12h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)
第 8 日目	ACP-5862	6	630 (26.9)	0.94 (0.75, 1.08)	1,987 (7.7)	1,985 (7.7)	3.22±0.39

幾何平均値（変動係数%）、\*1：中央値（範囲）、\*2：算術平均値±標準偏差

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.2：CL-001 試験 コホート 2b 及び 11<2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：2014 年 1 月 1 日]>）

未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者 128 例（PK 解析対象は 45 例）<sup>26)</sup> を対象に、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を BID で反復経口投与することとされ、本薬及び ACP-5862 の血漿中濃度が検討された<sup>27)</sup>。

本薬及び ACP-5862 の PK パラメータはそれぞれ表 22 及び 23 のとおりであった。

表 22 本薬の PK パラメータ

コホート	投与日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)
2b	1	28	485 (155)	0.75 (0.50, 2.30)	625 (94.8)	0.914±0.452 <sup>*3</sup>
	8	28	458 (208) <sup>*4</sup>	0.75 (0.45, 5.75) <sup>*4</sup>	636 (104)	0.995±0.621 <sup>*5</sup>
11	1	17	676 (129) <sup>*6</sup>	0.75 (0.48, 2.00)	702 (81.6)	0.781±0.137 <sup>*7</sup>
	8	17	529 (65.4) <sup>*6</sup>	0.53 (0.25, 1.85) <sup>*6</sup>	598 (50.1) <sup>*6</sup>	0.811±0.174 <sup>*7</sup>

幾何平均値（変動係数%）、\*1：中央値（範囲）、\*2：算術平均値±標準偏差、\*3：n=22、\*4：n=27、\*5：n=24、\*6：n=16、\*7：n=15

表 23 ACP-5862 の PK パラメータ

投与日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)
1	17	310 (168)	1.00 (0.68, 4.00)	801 (135)	1.79±0.31 <sup>*3</sup>
8	17	403 (75.7)	1.90 (0.50, 2.10)	1,150 (57.7)	1.86±0.27 <sup>*4</sup>

幾何平均値（変動係数%）、\*1：中央値（範囲）、\*2：算術平均値±標準偏差、\*3：n=11、\*4：n=9

### 6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：HV-001 試験 パート 1<2014 年 1 月～1 月>）

健康成人 30 例（PK 解析対象は 30 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 2.5～50 mg を BID、及び本薬 100 mg を QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>12h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)
2.5	6	3.14 (59.9)	0.50 (0.50, 13.0)	16.7 (43.0)	2.14±0.745 <sup>*3</sup>
5	6	5.17 (57.4)	1.00 (0.50, 1.50)	25.0 (40.0)	1.83±0.790 <sup>*3</sup>
25	6	117 (44.2)	0.50 (0.50, 14.0)	171 (52.1)	1.06±0.586
50	6	197 (66.3)	0.50 (0.50, 1.00)	301 (28.5)	0.884±0.0911
100	6	564 (26.7)	0.50 (0.50, 0.50)	609 (30.8)	0.965±0.171

幾何平均値（変動係数%）、\*1：中央値（範囲）、\*2：算術平均値±標準偏差、\*3：n=5

### 6.2.2.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：HV-009 試験 コホート 2<2014 年 1 月～1 月>）

<sup>26)</sup> コホート 2b 及び 11 でそれぞれ 66 及び 62 例（PK 解析対象はそれぞれ 28 及び 17 例）が対象とされた。

<sup>27)</sup> ACP-5862 の血漿中濃度はコホート 2b 及び 11 における一部の患者を対象に検討された。

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 $^{14}\text{C}$  標識体 100 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 120 時間後までの血漿中において、主に ACP-5862 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は 34.7%)。

投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 12.0 及び 83.5% であった。投与 168 時間までの尿中において、主に M3 (酸化及び脱アルキル化体) が検出され (1.3%)、未変化体も検出された (0.5%)。投与 168 時間後までの糞中において、主に M22 (二酸化体)、M23 (アルキン基水和体) 及び M45 (M23 の還元体) 並びに M24 (M23 の還元及び酸化体) が検出され (それぞれ 12.1<sup>28)</sup> 及び 7.5%)、未変化体も検出された (1.2%)。

### 6.2.3 薬物相互作用試験

#### 6.2.3.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.1.1 : HV-001 試験 パート 3 <20 年 月 月 ~ 月 >)

健康成人 17 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 50 mg を経口投与し、第 4~8 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID で反復経口投与した後、第 9 日目に本薬 50 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{\text{inf}}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 3.90 [3.20, 4.76] 及び 4.97 [4.38, 5.64] であった。

#### 6.2.3.2 リファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : HV-004 試験 パート 3 <20 年 月 月 ~ 月 >)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では第 1 日目に本薬 100 mg を経口投与、第 2 期では第 1 及び 9 日目に本薬 100 mg を経口投与すると共に、第 1~9 日目にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設定されなかった。

本薬単独投与時に対する①リファンピシン初回併用投与時 (第 2 期の第 1 日目) 及び②リファンピシン反復併用投与時 (第 2 期の第 9 日目) における本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{\text{inf}}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.23 [1.03, 1.46] 及び 1.29 [1.18, 1.40]、並びに②0.32 [0.24, 0.42] 及び 0.21 [0.18, 0.24] であった。

申請者は、上記のリファンピシン初回併用投与時 (第 2 期の第 1 日目) の結果について、以下のように説明している。なお、リファンピシン反復併用投与時 (第 2 期の第 9 日目) の薬物相互作用については、6.R.3 に記載する。

リファンピシンは単回投与時では P-gp、BCRP 等のトランスポーターに対する阻害作用を示す旨が報告されていること (Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 234-42) から、リファンピシン初回併用投与時 (第 2 期

<sup>28)</sup> M22、M23 及び M45 は共溶出したため、M22、M23 及び M45 の投与放射能に対する割合の合計。

の第1日目)に認められた本薬の曝露量の増加は、リファンピシンによる P-gp 及び BCRP 阻害作用に起因すると考える。しかしながら、本薬の曝露量の変動係数(約 40~200%)等を考慮すると、本薬と P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用投与について注意喚起する必要はない。

#### 6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する臨床試験

##### 6.2.4.1 軽度及び中等度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD

###### 5.3.3.3.1 : HI-001 試験<20 年 月~20 年 月>

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者 12 例 (各 6 例、PK 解析対象は各 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 50 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 25 のとおりであった。肝機能が正常の患者に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害を有する患者における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.90 [0.46, 7.83] 及び 1.90 [0.59, 6.07]、並びに②1.02 [0.28, 3.67] 及び 1.48 [0.52, 4.23] であった。

表 25 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{*1}$ (h)	$AUC_t$ (ng·h/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)
正常	6	159 (180)	0.50 (0.25, 1.00)	206 (102)	293 (16.7) <sup>*3</sup>	2.24±0.47 <sup>*3</sup>
軽度	6	292 (51.2)	0.75 (0.50, 1.50)	362 (61.6)	366 (61.2)	2.25±0.87
中等度	6	156 (247)	1.00 (0.50, 3.00)	310 (191)	326 (178)	7.92±12.7

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 算術平均値±標準偏差、\*3: n=5

##### 6.2.4.2 重度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : HI-102 試験<2018 年 11 月~2019 年 3 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 50 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び ACP-5862 の血漿中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。肝機能が正常の患者に対する重度の肝機能障害を有する患者における、①本薬、②ACP-5862、③非結合形本薬及び④非結合形 ACP-5862 の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①4.92 [2.50, 9.66] 及び 5.28 [3.34, 8.34]、②1.01 [0.63, 1.62] 及び 0.91 [0.68, 1.22]、③3.77 [2.55, 5.56] 及び 3.55 [2.50, 5.05]、並びに④0.88 [0.51, 1.51] 及び 0.96 [0.60, 1.54] であった。

表 26 肝機能障害の重症度別の本薬及び ACP-5862 の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)
結合形+非結合形							
正常	本薬	8	148 (117)	0.75 (0.50, 3.00)	220 (57.3)	227 (55.1)	2.24±1.02
	ACP-5862	8	167 (74.7)	1.50 (0.75, 3.00)	700 (42.8)	817 (36.8)	10.7±3.88
重度	本薬	8	726 (56.2)	0.50 (0.50, 1.00)	1,161 (53.9)	1,169 (53.8)	2.70±1.13
	ACP-5862	8	169 (30.1)	0.75 (0.50, 2.00)	638 (19.3)	782 (21.9) <sup>*3</sup>	11.9±4.11 <sup>*3</sup>
非結合形							
正常	本薬	7	1.17 (48.1)	0.867 (0.83, 1.75)	3.25 (44.6)	—	—
	ACP-5862	7	1.70 (75.3)	1.750 (0.83, 1.75)	5.62 (68.2)	—	—
重度	本薬	8	4.42 (39.4)	0.867 (0.83, 1.75)	11.5 (32.4)	—	—
	ACP-5862	7	1.49 (43.8)	0.867 (0.83, 1.75)	5.42 (26.7)	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 算術平均値±標準偏差、\*3: n=6、—: 算出せず

### 6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (HV-009 試験) の結果から、本薬及び ACP-5862 の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.2.3 参照)。
- 海外第 III 相試験 (CL-007 試験及び CL-309 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (CL-001 試験、H-0016 試験、LY-002 試験、LY-003 試験、LY-004 試験、MY-001 試験及び WM-001 試験) の統合解析の結果、腎機能が正常な患者 (349 例) 並びに軽度及び中等度の腎機能障害<sup>29)</sup> を有する患者 (それぞれ 428 及び 252 例) における Grade 3 以上有害事象の発現率は、それぞれ 48.1、52.3 及び 64.3% であり、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

### 6.2.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : HV-005 試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人 48 例 (解析対象は 48 例) を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、①本薬 100 mg 及びプラセボ、②本薬 400 mg 及びプラセボ、③モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ、又は④プラセボを単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 5 日間以上とされた。

本薬 100 及び 400 mg 投与時における  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の両側 90%CI の上限は、いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与 1~4 時間後において、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の両側 97.5%CI の下限は 5 ms 超であった。

また、血漿中本薬濃度と  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された結果、血漿中本薬濃度と  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

<sup>29)</sup> eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> では正常、60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では軽度、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

## 6.2.7 PPK 解析

海外第 I 相試験 (HV-001 試験、HV-004 試験、HV-112 試験及び HV-113 試験)、海外第 I / II 試験 (CL-001 試験)、海外第 I b 相試験 (CL-003 試験、LY-002 試験及び MY-001 試験)、海外第 I b / II 相試験 (LY-003 試験)、海外第 II 相試験 (LY-004 試験及び WM-001 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL-007 試験) で得られた本薬及び ACP-5862 の PK データ (713 例、本薬 : 10,181 測定時点、ACP-5862 : 2,395 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、5 つのトランジットコンパートメントを組み込んだ 1 次吸収過程及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、ACP-5862 の PK は、1 次生成過程及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL/F 及び  $V_p/F$  に健康状態の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、①CL/F、② $V_p/F$ 、③ $K_a$ 、MTT 及び相対バイオアベイラビリティ、④CLM/F 並びに⑤ $V_cM/F$  に対する共変量として、それぞれ①人種、肝機能障害<sup>30)</sup>、eGFR、ECOG PS 及び体重、②人種、ECOG PS 及び体重、③プロトンポンプ阻害剤の併用及び  $H_2$  受容体拮抗剤の併用、④健康状態、人種、肝機能障害、eGFR、ECOG PS 及び体重、並びに⑤人種、ECOG PS 及び体重が検討された。その結果、(i) CL/F 及び (ii) 相対バイオアベイラビリティに対する有意な共変量として、それぞれ (i) ECOG PS 及び (ii) プロトンポンプ阻害剤の併用が選択された。

最終モデルに含まれた健康状態、ECOG PS 及びプロトンポンプ阻害剤の併用が本薬の曝露量に及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いものの、HV-004 試験の結果を考慮すると、プロトンポンプ阻害剤との併用投与は避けるべきである、と申請者は説明している。

## 6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

海外臨床試験 (CL-007 試験) の結果<sup>31)</sup> に基づき、本薬、ACP-5862 及び非結合形活性成分<sup>32)</sup> の曝露量<sup>33)</sup> ( $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{24h,ss}$ ) と最良総合効果、PFS 及び腫瘍サイズのベースラインからの変化率との関連について検討された。その結果、本薬、ACP-5862 及び非結合形活性成分の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

海外臨床試験 (CL-001 試験、CL-003 試験、CL-007 試験、LY-002 試験、LY-003 試験、LY-004 試験、MY-001 試験及び WM-001 試験) の結果<sup>34)</sup> に基づき、本薬、ACP-5862 及び非結合形活性成分<sup>32)</sup> の曝露量<sup>33)</sup> ( $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{24h,ss}$ ) と Grade 2 以上の有害事象、Grade 3 以上の有害事象並びに Grade 2 以上の貧血、心血管系事象、下痢、頭痛、出血、肝臓関連事象、高血圧、感染症、好中球減少症及び血小板減

<sup>30)</sup> NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

<sup>31)</sup> PPK 解析 (6.2.7 参照) により、曝露-有効性解析の解析対象集団における本薬の  $AUC_{24h,ss}$  (ng·h/mL) の中央値 (範囲) は 1,674 (640, 2,892) と推定された。

<sup>32)</sup> ACP-5862 の  $k_{inact}/K_I$  は本薬の約 0.5 倍であることを考慮し、血漿タンパク非結合形本薬のモル濃度に、血漿タンパク非結合形 ACP-5862 のモル濃度の 0.5 倍の数値を合算し、非結合形活性成分の結果とした。

<sup>33)</sup> PPK 解析 (6.2.7 参照) により推定された。

<sup>34)</sup> 本薬 100~400 mg を QD、並びに本薬 100 及び 200 mg を BID で投与した結果が解析対象とされた。また、PPK 解析 (6.2.7 参照) により、曝露-安全性解析の解析対象集団における本薬の  $AUC_{24h,ss}$  (ng·h/mL) の中央値 (範囲) は 1,626 (559, 4,744) と推定された。

少症の発現との関連について検討された。その結果、本薬、ACP-5862 及び非結合形活性成分の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.9 本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（海外第 I / II 相試験（CL-001 試験））と比較して日本人患者（国内第 I 相試験（C00001 試験））で、本薬 100 mg を BID で反復経口投与した際の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の平均値は高値を示す傾向が認められた（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）。しかしながら、 $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の範囲（日本人患者：750～1,810 ng/mL 及び 944～1,780 ng·h/mL、外国人患者（コホート 2b）：20.2～3,630 ng/mL 及び 62.0～3,390 ng·h/mL、外国人患者（コホート 11）：157～1,720 ng/mL 及び 228～1,240 ng·h/mL）は重なっており、本薬の PK の個体間変動が大きかったこと等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について

申請者は、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

#### ① プロトンポンプ阻害剤との併用について：

海外第 I 相試験（HV-004 試験）のパート 2 において、本薬とプロトンポンプ阻害剤との併用により、本薬の曝露量の低下が認められた（6.1.2.2 参照）。また、プロトンポンプ阻害剤は、他の胃内 pH を上昇させる薬剤（ $H_2$  受容体拮抗剤及び制酸剤）と比較して、胃酸分泌抑制作用が長時間持続すること（J Clin Gastroenterol 2007; 41: S226-42 等）から、本薬との投与間隔を空けた場合でも、プロトンポンプ阻害剤との併用による本薬の曝露量の低下は避けられないと考える。したがって、本薬とプロトンポンプ阻害剤との併用は禁忌と設定する必要があると考える。なお、海外第 III 相試験（CL-309 試験）及び国内第 I 相試験（C00001 試験）では、海外第 I 相試験（HV-004 試験）のパート 2 の結果を踏まえ、本薬投与中はプロトンポンプ阻害剤の使用は避けるよう推奨し、プロトンポンプ阻害剤を投与するか否かについては治験責任医師等により判断することとされており、CL-309 試験におけるプロトンポンプ阻害剤との併用例及び非併用例の奏効率は、それぞれ 82.1%（23/28 例）及び 81.1%（103/127 例）であった（C00001 試験では本薬とプロトンポンプ阻害剤が併用された症例はいなかった）。しかしながら、プロトンポンプ阻害剤の服用状況、投与期間等を考慮せずにプロトンポンプ阻害剤の影響を評価することには限界があり、プロトンポンプ阻害剤の併用例及び非併用例の比較のみではプロトンポンプ阻害剤の併用による影響が検出できなかった可能性があると考えられる。

#### ② $H_2$ 受容体拮抗剤との併用について：

HV-004 試験のパート 1 及び 2 において、本薬と制酸剤及びプロトンポンプ阻害剤との併用により、本薬の曝露量の低下が認められた（6.1.2.2 参照）ことから、制酸剤及びプロトンポンプ阻害剤と同様に胃酸分泌抑制作用を示す  $H_2$  受容体拮抗剤との併用投与時においても本薬の曝露量が低下する可能性があると考えられる。また、 $H_2$  受容体拮抗剤による胃酸分泌抑制作用が発現するまでに 1 時間以上要すること

(Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1317-26) 、及び本薬は投与後 2 時間以内にほぼ完全に吸収されることから、本薬と H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤を併用する場合は、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の投与 2 時間前に本薬を投与する必要があり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると考える。なお、CL-309 試験及び C00001 試験では、HV-004 試験のパート 1 及び 2 の結果を踏まえ、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤を投与する場合は本薬投与の約 2 時間後に行うこととされた。

### ③ 制酸剤との併用について：

HV-004 試験のパート 1 において、本薬と制酸剤との併用により、本薬の曝露量の低下が認められた (6.1.2.2 参照)。また、制酸剤の胃酸分泌抑制作用の持続時間は約 1 時間であり、胃内 pH は制酸剤投与後 2 時間で酸性域に戻る (JAMA 1996; 275: 1428-31) 、及び本薬は投与後 2 時間以内にほぼ完全に吸収されることから、本薬と制酸剤を併用する場合は、投与間隔を 2 時間以上空ける必要があり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると考える。なお、CL-309 試験及び C00001 試験では、HV-004 試験のパート 1 の結果を踏まえ、制酸剤を投与する場合は本薬投与の 2 時間以上前又は 2 時間以上後に行うこととされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

プロトンポンプ阻害剤との併用により本薬の曝露量が低下することが示されたこと (6.1.2.2 参照) から、本薬とプロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容について添付文書で注意喚起する必要があると考える。ただし、CL-309 試験におけるプロトンポンプ阻害剤併用患者における奏効率の結果等を考慮すると、本薬とプロトンポンプ阻害剤との併用により本薬の有効性が減弱する等の明確な根拠は現時点で得られていないこと等から、当該併用を禁忌と設定する必要はないと判断した。

また、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤及び制酸剤との併用投与について、上記の申請者の説明に加え、CL-309 試験及び C00001 試験において、本薬と H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤及び制酸剤を併用する際の投与間隔が具体的に設定されていたことを考慮すると、臨床試験での設定に基づき、本薬と H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤及び制酸剤と併用する場合の投与間隔を添付文書で注意喚起することについて、受入れ可能と判断した。

## 6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (HI-001 試験) では、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で、本薬の AUC<sub>t</sub> はそれぞれ約 2 及び 1.5 倍高値を示した (6.2.4.1 参照) もの、下記の点等を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。

- 海外第 III 相試験 (CL-007 試験及び CL-309 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (CL-001 試験、H-0016 試験、LY-002 試験、LY-003 試験、LY-004 試験、MY-001 試験及び WM-001 試験) の統合解析の結果、肝機能が正常な患者 (859 例) 並びに軽度及び中等度の肝機能障害<sup>30)</sup> を有する患者 (それぞれ 160 及び 9 例) における Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ 52.9、60.0 及び 55.6% であり、肝機能が正常の患者と軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

一方、海外第 I 相試験 (HI-102 試験) において、健康成人と比較して重度の肝機能障害を有する患者で、本薬の  $AUC_t$  が約 5 倍高値を示したこと (6.2.4.2 参照) 等を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与は避けるべきであり、当該内容を添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

また、海外第 I 相試験 (HI-102 試験) の結果を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与した際には本薬の曝露量が増加する可能性があることから、当該患者に対する本薬の投与は可能な限り避け、やむを得ず投与する場合には患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。したがって、海外第 I 相試験 (HI-001 試験) 及び海外第 I 相試験 (HI-102 試験) で得られた PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 重度の肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、可能な限り投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

### 6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬及び ACP-5862 は CYP3A の基質であり、本薬から ACP-5862 への代謝には主に CYP3A が関与していることが示唆されたこと (4.3.1 参照)、及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) の反復併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3.1 及び 6.2.3.2 参照) から、PBPK モデル<sup>35)</sup> を用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬及び非結合形活性成分<sup>36)</sup> の PK に及ぼす影響を検討した結果、下記の結果が推定された。

- 本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール及び②クラリスロマイシン (強い CYP3A 阻害剤) 併用投与時における本薬及び非結合形活性成分の  $AUC_{24h,ss}$  の幾何平均値の比は、それぞれ①4.59 及び 2.17、並びに②3.34 及び 1.91 であった。
- 本薬単独投与時に対する①フルコナゾール、②ジルチアゼム及び③エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤)、並びに④フルボキサミン (弱い CYP3A 阻害剤) 併用投与時における本薬及び非結合形活性成分の  $AUC_{24h,ss}$  の幾何平均値の比は、それぞれ①2.44 及び 1.53、②2.28 及び 1.58、③2.76 及び 1.69、並びに④1.37 及び 1.15 であった。

<sup>35)</sup> PBPK モデル解析には、Simcyp version 14 が使用された。吸収モデルには 1st order absorption モデルが、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、海外第 I 相試験 (HV-001 試験) 等から 80% と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。PBPK モデルから得られた推定値と、①海外第 I 相試験 (HV-113 試験及び HV-005 試験) で得られた本薬及び ACP-5862 の曝露量及び血漿中濃度推移、②海外第 I 相試験 (HV-001 試験及び HV-004) で得られた本剤単独投与時に対するイトラコナゾール及びリファンピシンとの反復併用投与時における本薬の曝露量の比、並びに③ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比の実測値 (Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等) は概ね一致したこと等から、CYP3A を介した本薬及び ACP-5862 の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性が確認された。

<sup>36)</sup> ACP-5862 の  $k_{inact}/K_I$  は本薬の約 0.5 倍であることを考慮し、血漿タンパク非結合形本薬の  $AUC_{24h,ss}$  に、分子量で補正した血漿タンパク非結合形 ACP-5862 の  $AUC_{24h,ss}$  の 0.5 倍の数値を合算し、非結合形活性成分の結果とした。

- 本薬単独投与時に対する①リファンピシン及び②カルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与時における本薬及び非結合形活性成分の AUC<sub>24h,ss</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ①0.17 及び 0.37、並びに②0.39 及び 0.65 であった。また、本薬 100 mg BID 単独投与時に対する、リファンピシンとの併用で本薬 200 mg BID 投与時における本薬及び非結合形活性成分の AUC<sub>24h,ss</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ 0.35 及び 0.74 であった。
- 本薬単独投与時に対するエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）併用投与時における本薬及び非結合形活性成分の AUC<sub>24h,ss</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ 0.39 及び 0.62 であった。

以上の検討結果に加え、海外第 I 相試験（HV-001 試験及び HV-004 試験）の結果等を考慮すると、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

- 強い CYP3A 阻害剤との併用投与時における本薬の曝露量の増加の程度は、曝露量と安全性との関連が検討された本薬の曝露量の範囲（6.2.8.2 参照）を超えたことを考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用投与は避け、やむを得ず併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある旨を添付文書で注意喚起する。
- 中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与時における本薬の曝露量の増加の程度は、曝露量と安全性との関連が検討された本薬の曝露量の範囲内であったこと（6.2.8.2 参照）を考慮すると、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低い。したがって、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。
- 強い CYP3A 誘導剤との併用投与時における本薬の曝露量の低下の程度は、曝露量と有効性との関連が検討された本薬の曝露量の範囲（6.2.8.1 参照）を下回ったことを考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用投与は避けるべきである。しかしながら、リファンピシンとの併用で本薬 200 mg BID 投与した際の非結合形活性成分の曝露量は、本薬単独で 100 mg BID 投与した際と同程度となることが推定されたことから、やむを得ず強い CYP3A 誘導剤を併用投与する場合には、本薬の 1 回用量を 200 mg に増量することを考慮する旨を添付文書で注意喚起する。なお、CL-309 試験及び C00001 試験では、本薬と強い CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けることとされ、やむを得ず併用する場合の本薬の増量に関する規定は設定されていなかった。
- 中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与時における本薬の曝露量の低下の程度は、曝露量と有効性との関連が検討された本薬の曝露量の範囲内であったこと（6.2.8.1 参照）を考慮すると、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低い。したがって、中程度以下の CYP3A 誘導剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤との併用について、本薬と中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が増加することが示されたこと等を考慮すると、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、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、有害事象の発現に十分注意する必要があることから、当該内容について添付文書等で注意喚起する必要があると判断した。

CYP3A 誘導剤との併用について、本薬と中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与時により本薬の曝露量が低下することが示されたこと、当該曝露量の低下の程度がカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）併用時とエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）併用時との間で同程度であることが推定されたこと等を考慮すると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けるべきであり、当該内容に

ついて添付文書等で注意喚起する必要がある。ただし、強い CYP3A 誘導剤と併用する際に本薬の 1 回用量を 200 mg に増量した際の本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該用量の適切性は不明である。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定された、強い CYP3A 誘導剤と併用する場合には本薬を 1 回 200 mg の 1 日 2 回への増量を考慮する旨の注意喚起は設定不要と判断した。

また、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 27 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 27 に示す海外第 I 相試験 11 試験、海外第 I b 相試験 3 試験、海外第 I b / II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 3 試験、海外第 III 相試験 1 試験の計 19 試験が提出された。

表 27 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	C00001 試験	I	① 進行期 B 細胞性腫瘍患者 ② 再発又は難治性の CLL/SLL 及び MCL 患者	① 6 ② 19	① パート 1 : 本薬 100 mg を経口投与し、2 ~ 7 日間の休薬後、本薬 100 mg BID を連日経口投与 ② パート 2 : 本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	CL-001 試験	I / II	第 I 相パート : 再発又は難治性の CLL/SLL 患者 第 II 相パート : コホート 2b、2c : 再発又は難治性の CLL/SLL 患者 コホート 7、11 : 未治療の CLL/SLL 患者 コホート 8a、8b : イブルチニブに不耐容の CLL/SLL 患者 コホート 9 : RS 又は PLL 患者 コホート 10 : イブルチニブに対して再発又は難治性の CLL/SLL 患者	第 I 相パート : 52 例 第 II 相パート : コホート 2b、2c : 88 例 コホート 7、11 : 101 例 コホート 8a、8b : 35 例 コホート 9 : 29 例 コホート 10 : 6 例	第 I 相パート : 本薬 100、175、250 若しくは 400 mg を QD、又は 100 若しくは 200 mg を BID で連日経口投与 第 II 相パート : コホート 2b、8b、11 : 本薬 100 mg を BID で連日経口投与 コホート 2c、7、8a : 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 200 mg を QD で連日経口投与*1 コホート : 9、10 : 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 200 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
		CL-309 試験	III	再発又は難治性の CLL 患者	310 例 ① 155 例 ② 155 例	① 本薬群 : 本薬 100 mg を BID で連日経口投与 ② 対照群 : 治験責任医師が BR*2 又は Ide/R*3 からいずれかを選択	有効性 安全性
参考	海外	HI-001 試験	I	肝機能障害患者又は健康成人	18 例	本薬 50 mg を単回経口投与	PK
		HI-102 試験	I	肝機能障害患者又は健康成人	16 例	本薬 50 mg を単回経口投与	PK

HV-001 試験	I	健康成人	①30例 ②12例 ③17例	①本薬 2.5、5、25 若しくは 50 mg を BID 又は 100 mg を QD で単回経口投与 ②本薬 75 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 ③イトラコナゾール併用下、本薬 50 mg を第 1、9 及び 16 日目に経口投与	PK
HV-004 試験	I	健康成人	①24例 ②24例 ③24例	①パート 1：炭酸カルシウム併用下、本薬 100 mg を第 1 及び 2 日目に経口投与 ②パート 2：オメプラゾール併用下、本薬 100 mg を第 1 及び 6 日目に経口投与 ③パート 3：リファンピシン併用下、本薬 100 mg を第 1、2 及び第 10 日目に経口投与	PK
HV-005 試験	I	健康成人	48例	5 日間以上の休薬期間を空け、①本薬 100、400 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
HV-007 試験	I	健康成人	40例	本薬 15 mg を QD で 7 日間経口投与	PK
HV-008 試験	I	健康成人	40例	本薬 25 mg を単回経口投与	PK
HV-009 試験	I	健康成人	①8例 ②6例	①コホート 1：本薬 100 mg を単回経口投与後、微量の <sup>14</sup> C 標識体を単回静脈内投与 ②コホート 2：微量の <sup>14</sup> C 標識体 100 mg を単回経口投与	PK
HV-111 試験	I	健康成人	①24例 ②24例	①コホート 1：本薬 30 mg 又はプラセボを QD で 14 日間連日経口投与 ②コホート 2：本薬 15 mg 又はプラセボを BID で 14 日間連日経口投与	PK
HV-112 試験	I	健康成人	①12例 ②12例 ③12例	①パート 1：オメプラゾール併用下、本薬 100 mg を第 1 及び第 8 日目、本薬酸性製剤 100 mg を第 3 及び第 10 日目にそれぞれ経口投与 ②パート 2：オメプラゾール併用下、本薬 100 mg を第 1、3、8 及び 10 日目に水又はオレンジジュースと共に投与 ③パート 3：オメプラゾール併用下、本薬 100 mg を第 1、3、8 及び 10 日目に水又はグレープフルーツジュースと共に投与	PK
HV-113 試験	I	健康成人	12例	本薬 100 mg を単回経口投与	PK
CL-003 試験	I b	CLL/SLL 及び PLL 患者	45例	OBI <sup>*4</sup> 併用下、本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
LY-002 試験	I b	再発又は難治性の DLBCL 患者	21例	本薬 100 mg を BID で連日経口投与	安全性 PK
MY-001 試験	I b	再発又は難治性の MM 患者	27例	DEX <sup>*5</sup> 併用又は非併用下、本薬 100 mg を BID で連日経口投与	安全性 PK
LY-003 試験	I b/ II	FL 患者	40例	RIT <sup>*6</sup> 併用又は非併用下、本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
H-0016 試験	II	未治療及び再発又は難治性の 17p 欠失を有する CLL/SLL 患者	48例	本薬 100 mg を BID 又は 200 mg を QD で連日経口投与	有効性 安全性
LY-004 試験	II	再発又は難治性の MCL 患者	124例	本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性
WM-001 試験	II	未治療及び再発又は難治性の WM 患者	106例	本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性
CL-007 試験	III	未治療の CLL 患者	535例 ①179例	①本薬/OBI 群：OBI <sup>*7</sup> 併用下、本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性

				②179 例 ③177 例	②本薬単独群：本薬 100 mg を BID で連日経口投与 ③ OBI/CLB 群：OBI*7 併用下、CLB 0.5 mg/kg を Q2W で最大 6 サイクル経口投与
--	--	--	--	------------------	--

\*1：コホート 2c、7 及び 8a は当初 200 mg を QD で連日経口投与することとされたが、コホート 8a については 20 年 月 日付け、コホート 2c 及び 7 については 20 年 月 日付けでそれぞれ治験実施計画書が改訂され、本薬 100 mg を BID で連日経口投与することと変更された、\*2：1 サイクルを 28 日間とし、ベンダムスチン 70 mg/m<sup>2</sup> を第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m<sup>2</sup> を第 2～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与、\*3：1 サイクルを 28 日間とし、Ide 150 mg を BID で連日経口投与、RIT 375 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 15 日目、第 2 サイクルの第 1 及び第 15 日目、並びに第 3～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与、\*4：1 サイクルを 28 日間とし、第 2 サイクルは、第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目に 1,000 mg を静脈内投与。第 3～7 サイクルは、第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与、\*5：1 サイクルを 28 日間とし、DEX 40 mg を各サイクルの第 1、8、15、22 日目に経口投与、\*6：1 サイクルを 28 日間とし、RIT 375 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目、第 2～6 サイクルの第 1 日目に静脈内投与、\*7：1 サイクルを 28 日間とし、OBI を第 1 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目及び第 2～6 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.9 : C00001 試験<2017 年 6 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日<sup>37)</sup> ] >)

進行期 B 細胞性腫瘍患者 (パート 1、目標症例数：6 例) 並びに再発又は難治性の CLL/SLL 及び MCL 患者 (パート 2、目標症例数：22 例<sup>38)</sup>) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された<sup>39)</sup>。

用法・用量は、パート 1 では、第 1 日目に本薬 100 mg を経口投与し、2～7 日間の休薬後、本薬 100 mg を BID で連日経口投与、パート 2 では、本薬 100 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 28 例のうち、25 例 (パート 1：6 例、パート 2：19 例) に本薬が投与された。このうち、再発又は難治性の CLL/SLL 患者 9 例及び MCL 患者 13 例が有効性の解析対象とされた。また、

<sup>37)</sup> 未治療の CLL 患者における本薬の奏効までの期間の中央値 (範囲) が 2 (2～8) カ月と報告されている (J Clin Oncol 2016; 34: 1-6) ことを踏まえ、最終患者の投与開始 6 カ月後には本薬の有効性が確認可能であると想定し、治験実施計画書において、パート 2 の最終被験者の組み入れから①6 カ月経過した時点、及び最終の総括報告書のデータカットオフ時点として②2 年以上経過した時点でそれぞれデータカットオフを行うこととされ、申請時には上記①に該当する 20 年 月 日データカットオフ時点の結果が提出された。また、審査期間中に最新のデータに基づき本薬の有効性を説明する目的で、上記①のデータカットオフ後の 20 年 月 日付けで治験実施計画書が改訂され、パート 2 の最終被験者の組み入れから 15 カ月以上経過した時点でデータカットオフを実施する旨が追加され、申請後に、当該データカットオフ時点に該当する 20 年 月 日時点でデータカットオフした結果が提出された。本項における有効性の結果は申請時に提出された 20 年 月 日データカットオフ時点の結果を記載している。

<sup>38)</sup> パート 2 では、再発又は難治性の CLL/SLL 患者及び MCL 患者が、パート 1 と合わせてそれぞれ 6～9 例及び 10～13 例となるよう被験者を組み入れることとされた。

<sup>39)</sup> C00001 試験では、未治療の CLL/SLL 患者を対象に、本薬と OBI との併用投与の安全性等を検討することを目的としたパート 3 が設定されているが、申請時に提出された 20 年 月 日データカットオフ時点の試験成績においてパート 3 に組み入れられた患者がいなかったこと等から、本申請において提出された C00001 試験の治験総括報告書において、パート 3 の成績は含まれていない。

本薬が投与された 25 例全例が安全性の解析対象とされ、パート 1 に登録された 6 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

有効性について、パート 1 及びパート 2 に組み入れられた再発又は難治性の CLL/SLL 患者<sup>40)</sup> における修正 IWCLL 基準 (Blood 2008; 111: 5446-56、J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2) 又は Lugano 分類 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に含まれる治療効果判定基準<sup>41)</sup> に基づく治験責任医師判定による奏効率<sup>42)</sup> は表 28 のとおりであった。

表 28 最良総合効果及び奏効率  
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	再発又は難治性の CLL/SLL 患者 (パート 1 及び 2) 9 例
CR	0
CRi	0
PR	6 (66.7)
PRL	3 (33.3)
SD	0
PD	0
奏効 (CR+CRi+PR) (奏効率 [80%CI] (%))	6 (66.7 [40.1, 87.1])

なお、再発<sup>43)</sup> の CLL/SLL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [80%CI] (%) は 71.4 [40.4, 92.1] (5/7 例)、難治性<sup>44)</sup> の CLL/SLL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [80%CI] (%) は 50.0 [5.1, 94.9] (1/2 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 2 の 1/19 例 (5.3%) (再発又は難治性の MCL 患者) に認められ、死因は疾患進行であった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : CL-001 試験 <2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

再発又は難治性の CLL/SLL 患者 (第 I 相パート、目標症例数 : 36 例 (コホート 1、2a、2b、3、4a 及び 4b 各 6 例) )、並びに CLL/SLL 患者、RS 患者及び PLL 患者 (第 II 相パート、目標症例数 : 250 例 (コホート 2b 59 例、コホート 2c 30 例、コホート 7 30 例、コホート 8a 3 例、コホート 8b 32 例、コホート 9 30 例、コホート 10 6 例、及びコホート 11 60 例) )<sup>45)</sup> を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

<sup>40)</sup> 治験実施計画書において、奏効率はパート 1 とパート 2 に組み入れられた CLL/SLL 患者を纏めて解析することとされていた。

<sup>41)</sup> CLL 患者では修正 IWCLL 基準、SLL 患者では Lugano 分類に含まれる治療効果判定基準に基づき判定が実施された。

<sup>42)</sup> 再発又は難治性の CLL 患者を対象とした BR、アレムツズマブ等の臨床試験における奏効率 (J Clin Oncol 2011; 29: 3559-66、Blood 2002; 99: 3554-61 等) を参考に、閾値奏効率が 50% と設定された。

<sup>43)</sup> 直近の前治療による最良総合効果が、PR 以上の患者。

<sup>44)</sup> 直近の前治療による最良総合効果が、SD 又は PD の患者。

<sup>45)</sup> コホート 2b 及び 2c は再発又は難治性の CLL/SLL 患者、コホート 7 及び 11 は未治療の CLL/SLL 患者、コホート 8a 及び 8b はイブルチニブ不耐容の CLL/SLL 患者、コホート 9 は RS 又は PLL 患者、並びにコホート 10 はイブルチニブに対して再発又は難治性の CLL/SLL 患者が対象とされた。

用法・用量は、第 I 相パートでは、本薬 100、175、250 若しくは 400 mg を QD、又は本薬 100 若しくは 200 mg を BID で連日経口投与、第 II 相パートでは、コホート 2b、8b 及び 11 は、本薬 100 mg を BID で連日経口投与、コホート 2c、7 及び 8a は、本薬 200 mg を QD で連日経口投与<sup>46)</sup>、コホート 9 及び 10 は、本薬 200 mg を BID で連日経口投与することとされ、いずれのパートにおいても、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 306 例（第 I 相パート：52 例（コホート 1 9 例、コホート 2a 8 例、コホート 2b 16 例、コホート 3 7 例、コホート 4a 6 例、コホート 4b 6 例）、第 II 相パート：254 例（コホート 2b 50 例、コホート 2c 33 例、コホート 7 39 例、コホート 8a 3 例、コホート 8b 32 例、コホート 9 29 例、コホート 10 6 例、コホート 11 62 例））のうち、301 例に本薬が投与され、このうち、奏効評価が 1 回以上実施された 288 例が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 301 例が安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、第 I 相パートに登録された 52 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 I 相パートの本薬投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

有効性について、有効性の解析対象のうち、再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象としたコホート 2b における、修正 IWCLL 基準（Blood 2008; 111: 5446-56、J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2）に基づく治験責任医師判定による奏効率<sup>47)</sup> は、表 29 のとおりであった。

表 29 最良総合効果及び奏効率  
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、20■■年■■月■■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	再発又は難治性の CLL/SLL 患者 (コホート 2b) 63 例
CR	3 (4.8)
CRi	0
PR	53 (84.1)
PRL	4 (6.3)
SD	1 (1.6)
PD	2 (3.2)
NA	0
奏効 (CR+CRi+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	56 (88.9 [78.4, 95.4])

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は、29/301 例（コホート 1 1 例、コホート 2a 1 例、コホート 2b 3 例、コホート 2c 5 例、コホート 3 1 例、コホート 4b 1 例、コホート 8b 2 例、コホート 9 12 例、コホート 10 2 例、コホート 11 1 例）に認められた。疾患進行 15 例以外の死因は、肺炎 4 例、うっ血性心不全、肺腺癌、呼吸不全、遠隔転移を伴う前立腺癌、アスペルギルス感染、脳血管発作、脳膿瘍、肺感染、敗血症及び多臓器不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>46)</sup> コホート 2c、7 及び 8a は当初 200 mg を QD で連日経口投与することとされたが、コホート 8a については 20■■年■■月■■日付け、コホート 2c 及び 7 については 20■■年■■月■■日付けでそれぞれ治験実施計画書が改訂され、本薬 100 mg を BID で連日経口投与することと変更された。

<sup>47)</sup> 本薬と同様の作用機序を有するイブルチニブの再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外臨床試験における奏効率（N Engl J Med 2013; 369: 32-42）を参考に、閾値奏効率が 10% と設定された。

### 7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CL-309 試験<2016年12月～実施中 [データカットオフ日 : 2019年1月15日] >)

再発又は難治性の CLL 患者 (目標症例数: 306 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を BR 又は Ide/R (本邦未承認) から治験責任医師が選択した治療と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 102 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 100 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。対照群では、1 サイクルを 28 日間とし、治験責任医師により①BR 投与又は②Ide/R 投与から 1 つを選択することとされ、各併用療法の用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。なお、対照群に組み入れられた患者において、中央判定により疾患進行と判断され、かつ適格基準を満たした場合、治験責任医師の判断で本薬投与に切り替えることが可能とされた。

- ① BR 投与 : 28 日間を 1 サイクルとしてベンダムスチン 70 mg/m<sup>2</sup> を第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m<sup>2</sup> を第 2～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル投与することとされた。
- ② Ide/R 投与 : 28 日間を 1 サイクルとして、Ide (本邦未承認) 150 mg を BID で疾患進行まで連日経口投与、RIT 375 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 1 日目、RIT 500 mg/m<sup>2</sup> を第 1 サイクルの第 15 日目、第 2 サイクルの第 1 及び第 15 日目、並びに第 3～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 310 例 (本薬群 155 例、対照群 155 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 3 例 (本薬群 1 例及び対照群 2 例) を除く 307 例が安全性の解析対象とされた。なお、対照群 155 例のうち、35 例が本薬投与に切り替えられた。

本試験の主要評価項目は、修正 IWCLL 基準 (Blood 2008; 111: 5446-56、J Clin Oncol 2012; 30: 2820-22) に基づく中央判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が、約 79 件のイベント (目標のイベント数 119 件の 66%) が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS の中間解析 (データカットオフ日 : 2019年1月15日) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 30 及び図 1 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたことから、DMC により試験の早期中止が提言された。

表 30 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2019年1月15日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	155	155
死亡又は増悪数 (%)	27 (17.4)	68 (43.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	16.5 [14.0, 17.1]
ハザード比*1 [95%CI]	0.31 [0.20, 0.49]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

\*1 : 17p 欠失の有無、前治療歴数 (1～3 又は 4 以上) 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、\*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.024

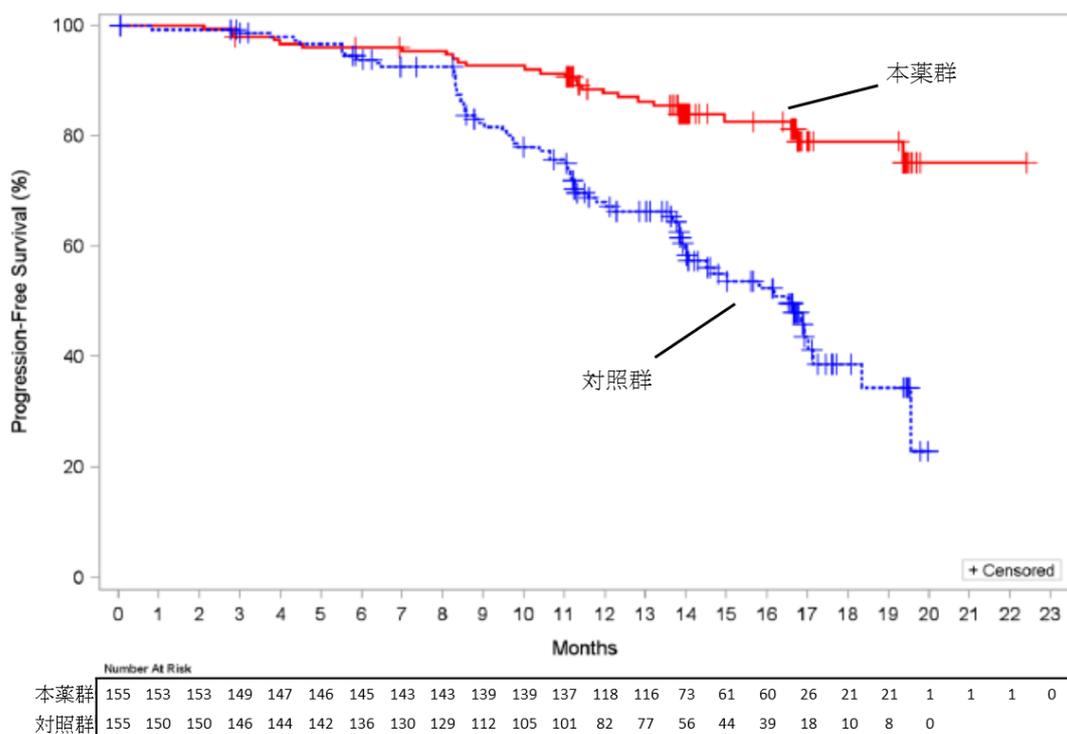


図1 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2019年1月15日データカットオフ)

なお、再発<sup>43)</sup>のCLL患者(本薬群120例、対照群124例)における中央判定によるPFSの中央値は、本薬群NE、対照群16.7カ月(ハザード比[95%CI]:0.21[0.12,0.38])、難治性<sup>44)</sup>CLL患者(本薬群29例、対照群26例)における中央判定によるPFSの中央値は、本薬群NE、対照群15.8カ月(ハザード比[95%CI]:0.58[0.23,1.46])であった<sup>48)</sup>。

安全性について、治験薬の投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は、本薬群7/154例(4.5%)、対照群4/153例(2.6%)に認められた。疾患進行(本薬群1例)以外の死因は、本薬群で脳新生物、神経内分泌癌、敗血症、悪液質、好中球減少性敗血症<sup>49)</sup>及びリヒター転化各1例、対照群で心肺不全、心筋梗塞、急性心不全及び間質性肺疾患各1例であった。このうち、対照群の間質性肺疾患1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験として11試験が提出された(6.2参照)。当該試験において試験期間中の死亡は認められなかった。

<sup>48)</sup> 直近の前治療による最良総合効果が不明な11例(本薬群6例、対照群5例)は解析から除外された。

<sup>49)</sup> 後治療開始後の死亡であったことから、治験期間中の有害事象と扱われなかった。

- 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : HI-001 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : HI-102 試験<2018年 11月~2019年 3月>)
- 7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : HV-001 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : HV-004 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : HV-005 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.2 : HV-007 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.3 : HV-008 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : HV-009 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.9 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.4 : HV-111 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.10 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : HV-112 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)
- 7.2.1.11 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : HV-113 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

## 7.2.2 海外臨床試験

### 7.2.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : CL-003 試験<20■年 ■月~実施中 [データカットオフ日 : 20■年 ■月 ■日] >)

未治療又は再発又は難治性の①CLL/SLL 又は②PLL 患者 (目標症例数 : コホート 145 例、コホート 245 例) を対象に、本薬と OBI (本邦適応外) との併用投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 45 例全例 (コホート 1 : 26 例、コホート 2 : 19 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は疾患進行であった。

### 7.2.2.2 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : LY-002 試験<2014年 8月~2017年 10月>)

再発又は難治性の DLBCL 患者 (目標症例数 : 20 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録された 21 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2 例に認められた。疾患進行 1 例以外の死因は、呼吸不全 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.2.2.3 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.7 : MY-001 試験<2015年 2月~20■年 ■月>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 38 例) を対象に、本薬単独投与及び本薬と DEX との併用投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 11 施設で実施された。

本試験に登録された 27 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。疾患進行 2 例以外の死因は、インフルエンザ性肺炎及び急性腎障害各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.4 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : LY-003 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日]>)

未治療及び再発又は難治性の FL 患者 (目標症例数 : 36 例) を対象に、本薬単独投与及び本薬と RIT との併用投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録された 40 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.2.2.5 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : H-0016 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日]>)

未治療及び再発又は難治性の 17p 欠失を有する CLL/SLL 患者 (目標症例数 : 44 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 48 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は肝不全であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.6 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.6 : LY-004 試験<2015 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日]>)

再発又は難治性の MCL 患者 (目標症例数 : 117 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 40 施設で実施された。

本試験に登録された 124 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 7 例に認められた。疾患進行 5 例以外の死因は、自殺企図及び肺塞栓症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.7 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.8 : WM-001 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日 20■年■月■日]>)

未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象 (目標症例数 : 84～88 例) に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 27 施設で実施された。

本試験に登録された 106 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 5 例に認められた。死因は、肺炎、多臓器機能不全症候群、悪性腹水、頭蓋内血腫及び心筋虚血各 1 例であり、うち、頭蓋内血腫 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.8 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : CL-007 試験<2015 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 2 月 8 日]>)

未治療の CLL 患者 (目標症例数 : 本薬/OBI 群 170 例、本薬単独群 170 例、OBI/CLB (本邦未承認) 群 170 例) を対象に、本薬/OBI 又は本薬単独投与の有効性及び安全性を OBI/CLB と比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 142 施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された 535 例 (本薬/OBI 群 179 例、本薬単独群 179 例、OBI/CLB 群 177 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかつ

た 9 例（本薬単独群 1 例、OBI/CLB 群 8 例）を除く 526 例（本薬/OBI 群 178 例、本薬単独群 179 例、OBI/CLB 群 169 例）<sup>50)</sup> が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、修正 IWCLL 基準（Blood 2008; 111: 5446-56、J Clin Oncol 2012; 30: 2820-22）に基づく中央判定による PFS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS の中間解析の結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 PFS の中間解析結果（ITT 集団、IRC 判定、2019 年 2 月 8 日データカットオフ）

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	179	179	177
イベント数 (%)	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 [95%CI] *1	0.10 [0.06, 0.17]	0.20 [0.13, 0.30]	—
p 値 (両側) *2	<0.0001*3	<0.0001*3	—

\*1: 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、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.01、\*3: OBI/CLB 群との比較

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/OBI 群 3 例、本薬単独群 3 例、OBI/CLB 群 2 例に認められた。死因は、本薬/OBI 群で敗血症 2 例、肺炎 1 例、本薬単独群で敗血症性ショック、筋炎及び気管支肺炎アスペルギルス症各 1 例、OBI/CLB 群で細菌性敗血症及び心停止各 1 例であり、うち、OBI/CLB 群の細菌性敗血症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（CL-309 試験）であると判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（C00001 試験）を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、CL-309 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

CL-309 試験が計画された当時、NCCN ガイドライン (v.1.2016) 等では、17p 欠失のない再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢として、海外臨床試験 (J Clin Oncol 2011; 29: 3559-66、N Eng J Med 2014; 370: 997-1007) に基づき、BR 投与及び Ide/R 投与が推奨されていた。また、17p 欠失を有する再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢として、海外臨床試験 (N Eng J Med 2014; 370: 997-1007) に基づき、Ide/R 投与が推奨されていた。以上より、CL-309 試験の対照群として、BR 又は Ide/R から治験責任医師が患者の 17p 欠失の有無等を考慮していずれかの治療を選択することと設定した。

<sup>50)</sup> 本薬/OBI 群に割り付けられた 1 例は、本薬/OBI 投与が実施されず、本薬のみが投与されたことから、安全性の解析対象において、本薬単独群として取り扱われた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、対照群で選択された治療の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、対照群で選択された各治療と本薬とを比較した有効性の評価結果について確認することとした（7.R.2.3 参照）。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、CL-309 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者の治療は延命を期待して行われているものの、PFS の延長により、症状の緩和や病勢進行の遅延が期待されること（Blood 2008; 111: 5446-56）等から、CL-309 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CLL 患者に対する治療は延命を期待して行われることから、本薬の有効性をより厳密に評価する上では OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、CL-309 試験の対象患者において PFS の延長が得られることに臨床的意義があるとする申請者の説明は一定の理解は可能である。以上より、本薬の有効性評価においては、CL-309 試験で主要評価項目とされた中央判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

CL-309 試験において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS について、対照群に対する本薬の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。なお、対照群で選択された治療（①BR 及び②Ide/R）に対する本薬の PFS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ①0.36 [0.19, 0.69] 及び②0.29 [0.18, 0.46] であり、対照群で選択された治療間で本薬の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

また、修正 IWCLL 基準に基づく治験医師判定による PFS の結果は、表 32 のとおりであった。

表 32 PFS の中間解析結果（ITT 集団、治験医師判定、2019 年 1 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	155	155
死亡又は増悪数 (%)	24 (15.5)	68 (43.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	16.2 [14.0, NE]
ハザード比*1 [95%CI]		0.28 [0.18, 0.45]
p 値 (片側) *2		<0.0001

\*1: 17p 欠失の有無、前治療歴数 (1~3 又は 4 以上) 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、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

なお、17p 欠失の有無及び対照群における選択された治療別の修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS の結果は表 33 のとおりであった。

表 33 17p 欠失の有無及び対照群における選択された治療別の PFS の中間解析結果  
(ITT 集団、上表：17p 欠失を有する患者集団、下表：17p 欠失のない患者集団、  
中央判定、2019 年 1 月 15 日データカットオフ)

	17p 欠失を有する患者			
	本薬群	対照群		
		全体	BR	Ide/R
例数	28	26	2	24
死亡又は増悪数 (%)	4 (14.3)	12 (46.2)	2 (100)	10 (41.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	14.1 [11.0, 19.5]	13.0 [6.4, 19.5]	14.1 [11.0, 16.7]
ハザード比 [95%CI] *1*3		0.21 [0.07, 0.68]	0.26 [0.03, 2.36]	0.21 [0.07, 0.67]
p 値 (両側) *2		0.0038*3	0.0084*3	0.0038*3

	17p 欠失のない患者			
	本薬群	対照群		
		全体	BR	Ide/R
例数	127	129	34	95
死亡又は増悪数 (%)	23 (18.1)	56 (43.4)	12 (35.3)	44 (46.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	16.9 [14.0, 18.3]	16.9 [12.0, NE]	16.2 [13.8, 18.3]
ハザード比 [95%CI] *1*3		0.33 [0.21, 0.54]	0.40 [0.20, 0.81]	0.32 [0.19, 0.52]
p 値 (両側) *2		<0.0001*3	0.0001*3	<0.0001*3

\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2：非層別 log-rank 検定、\*3：本薬群との比較

CL-309 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による奏効率及び②OS の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析では統計学的な有意差が認められなかった。

副次評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 34 及び図 2 のとおりであった。

表 34 OS の解析結果 (ITT 集団、2019 年 1 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	155	155
死亡又は増悪数 (%)	15 (9.7)	18 (11.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]		0.84 [0.42, 1.66]
p 値 (片側) *2		0.61

\*1：17p 欠失の有無、前治療歴数 (1~3 又は 4 以上) 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、\*2：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

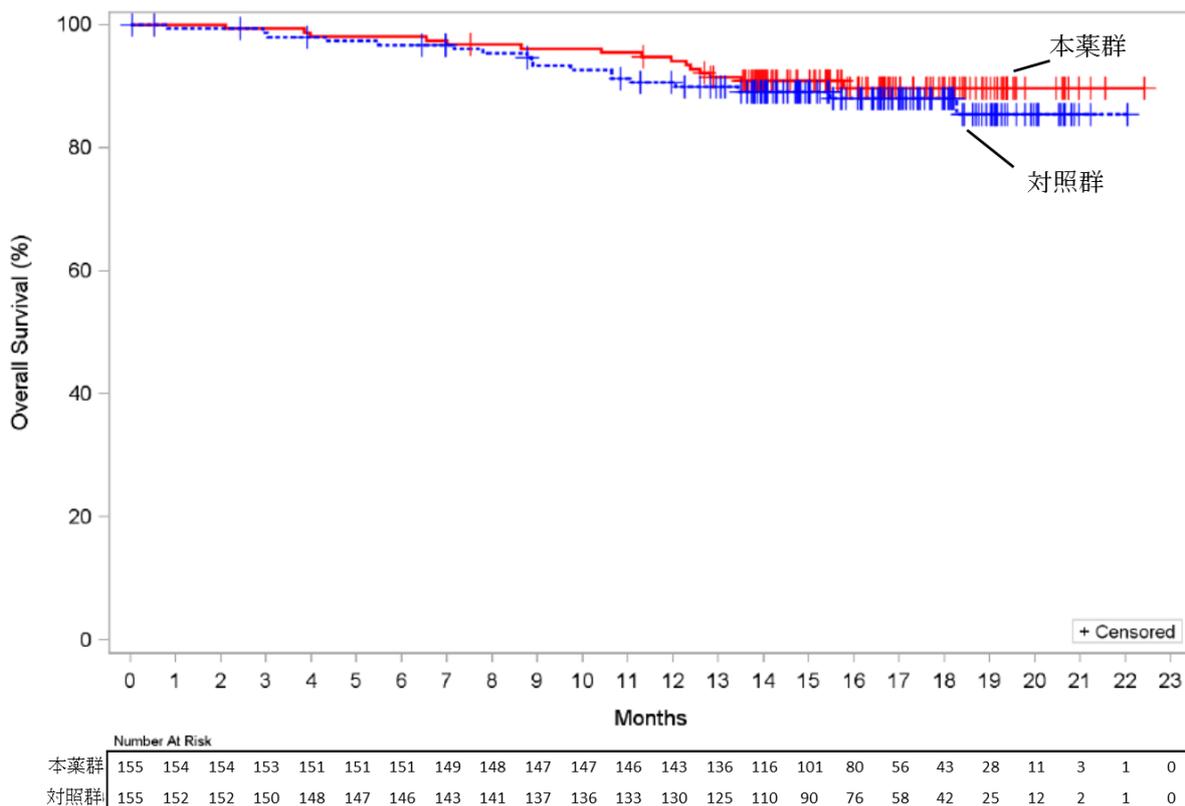


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2019年1月15日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- CL-309 試験において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- CL-309 試験の PFS の結果について、①対照群で選択された治療別、及び②17p 欠失の有無別のいずれにおいても、全体集団と同様の結果であったこと。
- CL-309 試験において、対照群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

#### 7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

C00001 試験に組み入れられた再発又は難治性の CLL/SLL 患者において、修正 IWCLL 基準又は Lugano 分類 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に含まれる治療効果判定基準<sup>4)</sup>に基づく治験責任医師判定による奏効率の 80%CI の下限値は、事前に設定された奏効率の閾値 (50%) を上回らなかった (7.1.1.1 参照)。

しかしながら、上記の解析以降に実施された解析 (20██年██月██日データカットオフ) における治験責任医師判定による奏効率 [80%CI] (%) は、88.9 [63.2, 98.8] (8/9 例) であったことから、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。なお、CL-309 試験における修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による奏効率は、本薬群及び対照群において、それぞれ 81.3 及び 75.5% であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C00001 試験において検討された日本人症例数は極めて限られていること、C00001 試験における有効性の評価は副次的な位置付けであること等から、日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、C00001 試験において一定の奏効が認められたことに加え、CLL の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照) 等も考慮すると、日本人の CLL/SLL 患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、ILD、TLS 及び二次性悪性腫瘍であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した (7.R.6 参照)。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした CL-309 試験及び日本人の進行期 B 細胞性腫瘍患者を対象とした C00001 試験<sup>51)</sup> において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CL-309 試験及び C00001 試験における安全性の概要は、表 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要 (CL-309 試験及び C00001 試験)

	例数 (%)		
	CL-309 試験		C00001 試験
	本薬群 154 例	対照群 153 例	
全有害事象	144 (93.5)	145 (94.8)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	76 (49.4)	123 (80.4)	14 (56.0)
死亡に至った有害事象	6 (3.9)	7 (4.6)	0
重篤な有害事象	44 (28.6)	75 (49.0)	6 (24.0)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	16 (10.4)	68 (44.4)	0
治験薬*の休薬に至った有害事象	52 (33.8)	83 (54.2)	9 (36.0)
治験薬*の減量に至った有害事象	6 (3.9)	20 (13.1)	0

\*: 本薬、RIT、ベンダムスチン又は Ide のいずれか 1 剤以上

CL-309 試験において、対照群と比較して本薬群で 5%以上高かった有害事象は、頭痛 (本薬群: 34 例 (22.1%)、対照群: 7 例 (4.6%)、以下、同順)、貧血 (23 例 (14.9%)、14 例 (9.2%))、気道感染 (16 例 (10.4%)、8 例 (5.2%)) 及び挫傷 (13 例 (8.4%)、3 例 (2.0%)) であった。対照群と比較して本薬群で 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。対照群と比較して本薬群で発

<sup>51)</sup> C00001 試験に組み入れられた CLL/SLL 患者数は限られていること、及び C00001 試験において CLL/SLL 患者集団とそれ以外の患者集団との間で安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったことから、C00001 試験に組み入れられた進行期 B 細胞性腫瘍患者全体で安全性が検討された。

現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は認められなかった。対照群と比較して本薬群で発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象は心房細動（3例（1.9%）、1例（0.7%））であった。対照群と比較して本薬群で2%以上高かった治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

CL-309 試験の本薬群と比較して C00001 試験で発現率が10%以上高かった有害事象は、上咽頭炎（日本人患者9例（36.0%）、外国人患者7例（4.5%）、以下、同順）、発疹（7例（28.0%）、10例（6.5%））、紫斑（6例（24.0%）、1例（0.6%））、便秘（5例（20.0%）、10例（6.5%））、高尿酸血症（4例（16.0%）、4例（2.6%））、口内炎（3例（12.0%）、3例（1.9%））、結膜炎（3例（12.0%）、3例（1.9%））、好中球数減少（3例（12.0%）、3例（1.9%））及び皮膚乾燥（3例（12.0%）、1例（0.6%））であった。CL-309 試験の本薬群と比較して C00001 試験で発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（3例（12.0%）、8例（5.2%））、好中球数減少（2例（8.0%）、2例（1.3%））及び高尿酸血症（2例（8.0%）、1例（0.6%））であった。CL-309 試験の本薬群と比較して C00001 試験で5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（3例（12.0%）、8例（5.2%））であった。CL-309 試験の本薬群と比較して C00001 試験で5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、高尿酸血症（2例（8.0%）、1例（0.6%））であった。CL-309 試験の本薬群と比較して C00001 試験で、発現率が高かった死亡に至った有害事象、並びに5%以上高かった治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験の本薬群において認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（7.3.3 参照）については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、C00001 試験において検討された日本人症例数は極めて限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象も認められたことを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に CL-309 試験及び C00001 試験における安全性の結果を基に、CL-309 試験の本薬群で高かった死亡に至った有害事象、重篤又は Grade 3 以上の有害事象、CL-309 試験及び C00001 試験以外の臨床試験で認められた重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験における感染症の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (CL-309 試験及び C00001 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	87 (56.5)	23 (14.9)	94 (61.4)	37 (24.2)	16 (64.0)	3 (12.0)
上気道感染	22 (14.3)	3 (1.9)	21 (13.7)	5 (3.3)	0	0
肺炎	16 (10.4)	8 (5.2)	16 (10.5)	11 (7.2)	4 (16.0)	3 (12.0)
気道感染	16 (10.4)	2 (1.3)	8 (5.2)	1 (0.7)	1 (4.0)	0
気管支炎	13 (8.4)	0	10 (6.5)	2 (1.3)	2 (8.0)	0
鼻炎	9 (5.8)	0	5 (3.3)	0	0	0
上咽頭炎	7 (4.5)	0	11 (7.2)	0	9 (36.0)	0
副鼻腔炎	5 (3.2)	0	5 (3.3)	0	2 (8.0)	0
咽頭炎	5 (3.2)	0	1 (0.7)	0	2 (8.0)	0
带状疱疹	3 (1.9)	0	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (8.0)	0
結膜炎	3 (1.9)	0	2 (1.3)	0	3 (12.0)	0

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った感染症は、本薬群 1 例 (0.6% : 敗血症 1 例)、対照群 1 例 (0.7% : シュードモナス菌性肺炎 1 例<sup>52)</sup>) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は、本薬群 20 例 (13.0% : 肺炎 8 例、気道感染及び尿路感染各 2 例、蜂巣炎、医療機器関連感染、精巣上体炎、大腸菌性尿路感染、带状疱疹、インフルエンザ、眼带状疱疹、腹膜炎、真菌性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、術後創感染、敗血症及び上気道感染各 1 例 (重複あり))、対照群 31 例 (20.3% : 肺炎 11 例、インフルエンザ及び肺炎球菌性肺炎各 3 例、上気道感染、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、CMV 感染、下気道感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 2 例、尿路感染、带状疱疹、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、感染、ヘモフィルス性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、シュードモナス菌性肺炎、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染、細菌性気道感染、敗血症性ショック及び尿路性敗血症各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の蜂巣炎、大腸菌性尿路感染、インフルエンザ、眼带状疱疹、肺炎及び尿路感染各 1 例、対照群の肺炎 7 例、CMV 感染、下気道感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 2 例、インフルエンザ、尿路感染、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、胃腸炎、带状疱疹、肺炎球菌性肺炎、細菌性気道感染、上気道感染及び尿路性敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬群 3 例 (1.9%)、対照群 15 例 (9.8%)、治験薬の休薬に至った感染症は本薬群 19 例 (12.3%)、対照群 34 例 (22.2%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬群 1 例 (0.6%)、対照群 2 例 (1.3%) に認められた。

C00001 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 3 例 (12.0% : 肺炎 3 例) に認められ、うち、2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は 4 例 (16.0%) に認められた。治験薬の投与中止及び減量に至った感染症は認められなかった。

機構は、CL-309 試験及び C00001 試験における①日和見感染症(ウイルスの再活性化を含む)及び HBV 感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、CL-309 試験及び C00001 試験では、活動性の HBV 感染症の患者は除外することとされ、抗 HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性の患者は、スクリーニング時に PCR 法で HBV-DNA 陰性であ

<sup>52)</sup> 治験薬投与終了後 31 日以降の死亡。

ることを確認した上で、治験治療終了後 12 カ月後まで 3 カ月毎に PCR 法で HBV-DNA をモニタリングすることとされた。また、CL-309 試験では、スクリーニング時に CMV の血清学的検査が実施され、対照群に組み入れられた患者のみ、治験治療終了 12 カ月後まで PCR 法で CMV-DNA をモニタリングすることとされた。

上記②について、CL-309 試験及び C00001 試験では、日和見感染症及び HBV 感染に対する予防投与に関する規定はなかったものの、CL-309 試験の対照群で Ide/R 投与が選択された患者集団では、118 例中 97 例で Ide の添付文書に従ってニューモシスチス・イロベチイに対する予防投与が実施された。CL-309 試験及び C00001 試験における日和見感染症及び HBV 感染の発現状況と予防投与の実施状況は下記のとおりであった。

- HBV による感染症<sup>53)</sup> について、CL-309 試験では本薬群 4/154 例 (2.6%)、対照群 8/153 例 (5.2%) で予防投与が実施され、C00001 試験では予防投与は実施されなかった。HBV による感染症は、予防投与を受けていた患者では認められず、予防投与を受けていなかった患者では、CL-309 試験の本薬群 1/150 例 (0.7%)、対照群 1/145 例 (0.6%) に認められ、C00001 試験では認められなかった。
- CMV による感染症<sup>54)</sup> について、CL-309 試験では対照群 3/153 例 (2.0%) で予防投与が実施され、CL-309 試験の本薬群及び C00001 試験では予防投与は実施されなかった。CMV による感染症は、予防投与を受けていた患者では CL-309 試験の対照群 3/3 例 (100%)、予防投与を受けていなかった患者では CL-309 試験の対照群 8/150 例 (5.3%) に認められ、CL-309 試験の本薬群及び C00001 試験では認められなかった。
- 結核菌による感染症<sup>55)</sup> について、CL-309 試験及び C00001 試験で予防投与は実施されなかった。結核菌による感染症はいずれの試験においても認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症<sup>56)</sup> について、CL-309 試験では本薬群 42/154 例 (27.3%)、対照群 110/153 例 (71.9%)、C00001 試験では 9/25 例 (36.0%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与を受けていた患者では CL-309 試験では本薬群 0/42 例、対照群 2/110 例 (1.8%)、C00001 試験の 0/9 例に認められ、予防投与を受けていなかった患者ではいずれの試験においても認められなかった。
- VZV による感染症<sup>57)</sup> について、CL-309 試験では本薬群 51/154 例 (33.1%)、対照群 87/153 (56.9%)、C00001 試験では 5/25 例 (20.0%) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与を受け

53) MedDRA PT の「急性 B 型肝炎」、「B 型肝炎」、「B 型肝炎抗原陽性」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎 DNA 増加」、「B 型肝炎 e 抗原陽性」、「B 型肝炎表面抗原陽性」及び「B 型肝炎再活性化」を集計した。

54) MedDRA PT の「CMV 性胃炎」、「CMV 性胃腸炎」、「CMV 性消化管感染」、「CMV 性胃腸潰瘍」、「CMV 肝炎」、「CMV 感染」、「CMV 感染再燃」、「CMV 性単核症」、「CMV 性皮膚粘膜潰瘍」、「CMV 性脊髄髄膜神経根炎」、「CMV 性心筋炎」、「CMV 性食道炎」、「CMV 性膵炎」、「CMV 性心膜炎」、「CMV 症候群」、「CMV 性尿路感染」、「CMV 血症」、「播種性 CMV 感染」、「CMV 性脳炎」、「CMV 性肺炎」、「CMV 性脈絡網膜炎」、「CMV 性大腸炎」、「CMV 性十二指腸炎」、「CMV 性小腸炎」及び「CMV 性腸炎」を集計した。

55) MedDRA PT の「抗酸性桿菌感染」、「副腎結核」、「骨結核」、「ウシ結核」、「結核性結膜炎」、「皮膚結核」、「播種性結核」、「耳結核」、「精巣上体結核」、「肺外結核」、「女性生殖器結核」、「免疫再構築炎症反応症候群関連結核」、「腸結核」、「関節結核」、「リンパ節結核」、「男性生殖器結核」、「結核性髄膜炎」、「食道結核」、「口腔結核」、「結核性心膜炎」、「結核性腹膜炎」、「結核性前立腺炎」、「肺結核腫」、「肺結核」、「腎結核」、「結核性卵管炎」、「脾臓結核」、「甲状腺結核」、「中枢神経系結核腫」、「結核」、「膀胱結核」、「消化器結核」、「肝結核」、「中枢神経系結核」、「眼結核」、「泌尿生殖器結核」、「胸腔内リンパ節結核」、「末梢リンパ節結核」、「尿管結核」、「中枢神経系結核性膿瘍」、「結核性子宮内膜炎」、「結核性喉頭炎」、「結核性胸膜炎」、「結核性腱鞘炎」、「脈絡膜結核結節」及び「結核菌群検査陽性」を集計した。

56) MedDRA PT の「ニューモシスチス・イロベチイ感染」及び「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」を集計した。

57) MedDRA PT の「皮膚播種性帯状疱疹」、「播種性帯状疱疹」、「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性壊死性網膜症」、「耳帯状疱疹」、「帯

ていた患者では CL-309 試験の本薬群 2/51 例 (3.9%)、対照群 3/87 例 (3.4%)、C00001 試験の 0/5 例に認められ、予防投与を受けていなかった患者では CL-309 試験の本薬群 2/103 例 (1.9%)、対照群 1/66 例 (1.5%)、C00001 試験の 2/20 例 (10.0%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験及び C00001 試験において、①本薬投与による感染症の発現率は高く、かつ Grade 3 以上の感染症の発現も多く認められていること、②本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。また、CL-309 試験において本薬との因果関係が否定できない HBV の再活性化による HBV 肝炎が認められていることから、本薬投与時には HBV の再活性化についても注意が必要である。したがって、臨床試験における日和見感染症や HBV の再活性化を含む感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、上記の臨床試験において実施された感染症に対する安全対策の内容について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」及び「造血障害による血小板減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの試験で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況（CL-309 試験及び C00001 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	56 (36.4)	40 (26.0)	83 (54.2)	75 (49.0)	9 (36.0)	6 (24.0)
好中球減少症	30 (19.5)	24 (15.6)	65 (42.5)	58 (37.9)	3 (12.0)	3 (12.0)
貧血	23 (14.9)	18 (11.7)	14 (9.2)	11 (7.2)	6 (24.0)	2 (8.0)
血小板減少症	17 (11.0)	6 (3.9)	21 (13.7)	10 (6.5)	2 (8.0)	1 (4.0)
血小板数減少	6 (3.9)	1 (0.6)	6 (3.9)	0	3 (12.0)	1 (4.0)
好中球数減少	3 (1.9)	2 (1.3)	10 (6.5)	10 (6.5)	3 (12.0)	2 (8.0)
白血球数減少	0	0	0	0	2 (8.0)	1 (4.0)

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬群 2 例 (1.3% : 貧血及び発熱性好中球減少症各 1 例)、対照群 8 例 (5.2% : 貧血 5 例、発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少症 1 例) に認められ、うち、本薬群の貧血 1 例、対照群の貧血 3 例、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、対照群 4 例 (2.6%)、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬群 14 例 (9.1%)、対照群 40 例 (26.1%)、治験薬の減量に至った有害事象は、本薬群 1 例 (0.6%)、対照群 12 例 (7.8%) に認められた。

状疱疹性咽頭炎」、「眼帯状疱疹」、「水痘帯状疱疹性胃炎」、「水痘帯状疱疹性食道炎」、「水痘帯状疱疹性肺炎」、「水痘帯状疱疹性敗血症」、「水痘後脳炎」、「陰部帯状疱疹」、「帯状疱疹」及び「VZV 感染」を集計した。

C00001 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は1例(4.0%：貧血)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は2例(8.0%)に認められた。治験薬の投与中止及び減量に至った骨髄抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験及び C00001 試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.4 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験における出血の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの試験で発現率が 2%以上の出血の発現状況 (CL-309 試験及び C00001 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	40 (26.0)	3 (1.9)	11 (7.2)	4 (2.6)	8 (32.0)	0
挫傷	13 (8.4)	0	3 (2.0)	0	0	0
血腫	9 (5.8)	0	3 (2.0)	0	0	0
点状出血	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0	1 (4.0)	0
鼻出血	2 (1.3)	0	0	0	1 (4.0)	0
紫斑	1 (0.6)	0	0	0	6 (24.0)	0
喀血	1 (0.6)	0	0	0	1 (4.0)	0

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った出血は認められなかった。重篤な出血は、本薬群 3 例 (1.9% : 胃腸出血 2 例、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例)、対照群 3 例 (2.0% : 胃腸出血、免疫性血小板減少性紫斑病及び腫瘍出血各 1 例) に認められ、うち、対照群の免疫性血小板減少性紫斑病 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は、本薬群 1 例 (0.6%)、治験薬の休薬に至った出血は、本薬群 6 例 (3.9%)、対照群 1 例 (0.7%)、治験薬の減量に至った出血は本薬群 3 例 (1.9%) に認められた。

C00001 試験において、死亡に至った出血、重篤な出血、並びに治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った出血は認められなかった。

本申請において提出された、CL-309 試験及び C00001 試験以外の臨床試験において、重大な出血<sup>58)</sup>は、CL-001 試験で 16 例 (5.3% : 血腫、胃出血及び網膜出血各 2 例、脳微小出血、頭蓋内出血、上部消化管

<sup>58)</sup> ①出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する PT として集計された事象のうち、重篤な出血及び Grade 3 以上の出血、並びに②中枢神経系出血に関連する有害事象として、MedDRA PT の「急性出血性白質脳炎」、「大脳基底核血腫」、「大脳基底核出血」、「脳底動脈穿孔」、「脳挫傷」、

出血、外傷性頭蓋内出血、血尿、直腸出血、くも膜下出血、腎周囲血腫、気道出血及び鼻出血各 1 例)、CL-003 試験で 3 例 (6.7% : 網膜出血、血尿及び筋肉内出血各 1 例)、MY-001 試験で 1 例 (3.7% : 鼻出血 1 例)、H-0016 試験で 2 例 (4.2% : 血腫及び血性水疱各 1 例)、LY-004 試験で 3 例 (2.4% : 血腫、胃腸出血及び血尿各 1 例)、WM-001 試験で 6 例 (5.7% : 鼻出血 2 例、機能不全性子宮出血、網膜出血、吐血及び頭蓋内血腫 1 例)、CL-007 試験の本薬/OBI 群で 5 例 (2.8% : 胃腸出血、出血性胃潰瘍、硬膜下出血、処置後出血及び吐血各 1 例)、本薬単独群で 3 例 (1.7% : 処置後血腫、出血性関節症及び網膜出血各 1 例)、に認められ、うち、CL-001 試験の胃出血、くも膜下出血、腎周囲出血、気道出血及び鼻出血各 1 例、CL-003 試験の網膜出血及び血尿各 1 例、H-0016 試験の血腫及び血性水疱各 1 例、LY-004 試験の血腫及び血尿各 1 例、WM-001 試験の吐血及び頭蓋内血腫各 1 例、CL-007 試験の本薬/OBI 群の胃腸出血、硬膜下出血及び吐血各 1 例、本薬単独群の出血性関節症及び網膜出血各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。また、CL-001 試験の血腫 2 例、腎周囲出血、血尿及び直腸出血各 1 例、H-0016 試験の血腫 1 例、CL-007 試験の本薬/OBI 群の処置後出血 1 例、本薬単独群の処置後血腫 1 例は、本薬投与中に実施された外科的な処置に伴い重大な出血が認められた。

機構は、本薬投与による出血と血小板減少との関連について申請者に説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。  
CL-309 試験の本薬群及び C00001 試験において出血が認められた患者 (CL-309 試験 40 例、C00001 試験 8 例) のうち、血小板減少<sup>59)</sup> が認められた患者は、それぞれ 9 例 (22.5%) 及び 0 例であった。以上より、出血が認められた患者において、血小板減少が認められなかった患者も存在することから、出血と血小板減少との関連について明確に結論付けることは困難であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験において、対照群と比較して本薬群で出血の発現率が高かったこと等を考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。

本薬投与による出血と血小板減少との関連について、現時点で明確に結論付けることは困難であるものの、CL-309 試験において血小板減少を伴わない出血が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には、血小板減少の有無にかかわらず出血が発現する可能性があると考えられる。したがって、上記の検討結果を含めた臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、①本薬の臨床試験において、本薬投与中に実施された外科的な処置に伴い本薬との因果関係が否定できない重大な出血が認められていること、②本薬と同様の作用機序を有するイブプロフェンにおいて

---

「脳幹血腫」、「脳幹出血」、「脳幹微小出血」、「中枢神経系出血」、「小脳血腫」、「小脳出血」、「小脳微小出血」、「脳動脈瘤穿孔」、「梅毒性脳動脈瘤破裂」、「出血性脳動脈静脈奇形」、「大脳動脈穿孔」、「脳血腫」、「脳出血」、「胎児脳出血」、「新生児脳出血」、「脳微小出血」、「出血性脳炎」、「硬膜外出血」、「硬膜外血腫」、「頭蓋内出血」、「出血性脳梗塞」、「出血性卒中」、「網膜動脈瘤破裂」、「網膜出血」、「網膜下血腫」、「卒中中の出血性変化」、「脳内血腫除去術」、「頭蓋内血腫」、「頭蓋内腫瘍出血」、「脳室内出血」、「新生児脳室内出血」、「髄膜出血」、「眼球後出血」、「視神経乳頭出血」、「視神経鞘出血」、「新生児脳室周囲出血」、「下垂体出血」、「被殻出血」、「破裂性脳動脈瘤」、「脊髄血腫」、「脊髄出血」、「脊髄硬膜外血腫」、「脊髄硬膜外出血」、「脊髄くも膜下出血」、「脊髄硬膜下血腫」、「脊髄硬膜下出血」、「くも膜下血腫」、「くも膜下出血」、「新生児くも膜下出血」、「硬膜下血腫」、「硬膜下血腫除去」、「硬膜下出血」、「帽状腱膜下血腫」、「帽状腱膜下出血」、「視床出血」、「外傷性頭蓋内出血」及び「外傷性頭蓋内血腫」を集計した。

<sup>59)</sup> MedDRA PT の「血小板減少症」又は「血小板数減少」。

て、外科的処置に伴う大量出血が報告されていること等を考慮すると、本薬投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては、本薬の休薬等を考慮する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

### 7.R.3.5 不整脈

申請者は、本薬投与による不整脈の発現状況について、以下のように説明している。

不整脈に関連する有害事象として、MedDRA HLGT の「不整脈」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験における不整脈の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの試験で認められた不整脈の発現状況 (CL-309 試験及び C00001 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	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)	1 (4.0)	0
心房細動	8 (5.2)	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (4.0)	0
上室性期外収縮	2 (1.3)	0	0	0	0	0
心停止	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
不整脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
洞性不整脈	0	0	1 (0.7)	0	0	0

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った不整脈は認められなかった。重篤な不整脈は、本薬群 4 例 (2.6% : 心房細動 3 例、心停止 1 例)、対照群 1 例 (0.7% : 心房細動 1 例) に認められ、うち、本薬群の心房細動 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った不整脈は、本薬群 2 例 (1.3%) に認められた。治験薬の投与中止及び減量に至った不整脈は認められなかった。

C00001 試験において、死亡に至った不整脈、重篤な不整脈、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った不整脈は認められなかった。

また、QT 間隔に及ぼす影響について、本薬投与時の QTcF 間隔及びその他の心電図検査の結果、本薬は心臓の再分極に対して明らかな影響は認められず、その他の心電図の波形についても明らかな影響は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な不整脈が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には心房細動等の不整脈の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における不整脈の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.6 心臓障害 (不整脈を除く)

申請者は、本薬投与による心臓障害 (不整脈を除く) の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害（不整脈を除く）に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「心臓障害」に該当するPTのうち、MedDRA HLGTの「不整脈」に該当するPTを除くすべてのPTを集計した。

CL-309試験における心臓障害（不整脈を除く）の発現状況は、表40のとおりであった。なお、C00001試験において心臓障害（不整脈を除く）は認められなかった。

表40 いずれかの群で複数例に認められた心臓障害（不整脈を除く）の発現状況（CL-309試験）

MedDRA PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	CL-309試験			
	本薬群 154例		対照群 153例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
心臓障害（不整脈を除く）	9 (5.8)	3 (1.9)	8 (5.2)	6 (3.9)
動悸	4 (2.6)	0	0	0
心不全	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
急性心筋梗塞	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
心筋梗塞	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
狭心症	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)

CL-309試験において、死亡に至った心臓障害（不整脈を除く）は、対照群4例（2.6%：急性心不全、慢性心不全<sup>60)</sup>、心肺不全及び心筋梗塞各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害（不整脈を除く）は、本薬群2例（1.3%：急性冠動脈症候群、不安定狭心症及び心不全各1例（重複あり））、対照群6例（3.9%：急性心筋梗塞及び心筋梗塞各2例、狭心症、急性心不全、慢性心不全、心筋症及び心肺不全各1例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の急性冠動脈症候群及び不安定狭心症各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害（不整脈を除く）は、本薬群1例（0.6%）、対照群4例（2.6%）、治験薬の休薬に至った心臓障害（不整脈を除く）は、本薬群3例（1.9%）、対照群1例（0.7%）に認められた。治験薬の減量に至った心臓障害（不整脈を除く）は認められなかった。

また、海外の製造販売後において5件以上報告された心臓障害（不整脈を除く）は、心障害21件、動悸20件、心筋梗塞7件であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309試験において、本薬との因果関係が否定できない急性冠動脈症候群等の重篤な虚血性心疾患が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には虚血性心疾患の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における虚血性心疾患の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 ILD

申請者は、本薬投与によるILDの発現状況について、以下のように説明している。

ILDに関連する事象として、MedDRA SMQの「間質性肺疾患（狭域）」に該当するPTを集計した。

CL-309試験及びC00001試験におけるILDの発現状況は表41のとおりであった。

<sup>60)</sup> 治験薬投与終了後31日以降の死亡。

表 41 いずれかの試験で認められた ILD の発現状況 (CL-309 試験及び C00001 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	3 (1.9)	2 (1.3)	8 (5.2)	4 (2.6)	1 (4.0)	0
肺臓炎	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0
肺線維症	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (4.0)	0
細気管支炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肺浸潤	0	0	1 (0.7)	0	0	0

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った ILD は対照群 1 例 (0.7% : 間質性肺疾患 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、本薬群 2 例 (1.3% : 肺臓炎 2 例)、対照群 4 例 (2.6% : 肺臓炎及び間質性肺疾患各 2 例) に認められ、うち、対照群の肺臓炎 2 例及び間質性肺疾患 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った ILD は、対照群 6 例 (3.9%)、治験薬の休薬に至った ILD は、本薬群 1 例 (0.6%)、対照群 1 例 (0.7%) に認められた。治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

C00001 試験において、死亡に至った ILD 及び重篤な ILD、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。なお、C00001 試験において認められた間質性肺疾患 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

本申請において提出された、CL-309 試験及び C00001 試験以外の臨床試験において、ILD は CL-001 試験で 1 例 (0.3%)、CL-003 試験で 1 例 (2.2%)、H-0016 試験で 1 例 (2.1%)、LY-004 試験で 3 例 (2.4%)、CL-007 試験の本薬/OBI 群で 1 例 (0.6%)、本薬単独群で 2 例 (1.1%) に認められ、うち、LY-004 試験の 1 例は Grade 3 以上であった。死亡に至った ILD は認められず、重篤な ILD は LY-004 試験で 2 例 (1.6%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、海外の製造販売後において報告された ILD は、肺線維症 1 件であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において認められた ILD の発現例数は限られているものの、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の中止等の対応が可能となるよう、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。

CL-309 試験において、TLS は本薬群 1 例 (0.6%)、対照群 1 例 (0.7%) に認められた。いずれも Grade 3 以上の重篤な事象であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS は認められなかった。治験薬の休薬に至った TLS は本薬群 1 例 (0.6%) に認められた。治験薬の投与中止及び減量に至った TLS は認められなかった。

C00001 試験において、TLS は 1 例 (4.0%) に認められ、Grade 3 以上の事象であった。死亡に至った TLS 及び重篤な TLS、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った TLS は認められなかった。

また、本申請において提出された、CL-309 試験及び C00001 試験以外の臨床試験において、TLS は CL-001 試験で 1 例 (0.3%)、CL-003 試験で 1 例 (2.2%)、LY-004 試験で 3 例 (2.4%)、CL-007 試験の本薬/OBI 群で 3 例 (1.7%) に認められ、うち、CL-003 試験の 1 例、LY-004 試験の 3 例、CL-007 試験の本薬/OBI 群の 2 例は Grade 3 以上であった。死亡に至った TLS は認められなかった。重篤な TLS は、CL-003 試験で 1 例 (2.2%)、LY-004 試験で 2 例 (1.6%)、CL-007 試験の本薬/OBI 群で 1 例 (0.6%) に認められ、うち、LY-004 試験の 1 例、CL-007 試験の本薬/OBI 群の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL/SLL 患者を対象とした臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験の当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」、「悪性リンパ腫 (狭域)」及び「骨髄異形成症候群 (狭域)」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの群で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況 (CL-309 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	CL-309 試験			
	本薬群 154 例		対照群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	18 (11.7)	6 (3.9)	4 (2.6)	1 (0.7)
皮膚有棘細胞癌	5 (3.2)	1 (0.6)	0	0
基底細胞癌	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
扁平上皮癌	3 (1.9)	0	3 (2.0)	1 (0.7)

CL-309 試験及び C00001 試験において、本薬投与により二次性悪性腫瘍が認められた患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 臨床試験で認められた二次性悪性腫瘍 (CL-309 試験の本薬群及び C00001 試験)

試験	年齢	性別	事象名	事象発現までの期間* (日)	Grade	重篤度	因果関係	転帰
CL-309 試験	7■	男	皮膚有棘細胞癌	114	4	重篤	なし	未回復
	7■	男	皮膚有棘細胞癌	240	2	非重篤	なし	回復
	6■	男	脳の悪性新生物	438	4	重篤	あり	未回復
			扁平上皮癌	128	2	重篤	なし	回復
	7■	女	皮膚有棘細胞癌	170	2	重篤	なし	回復
			皮膚有棘細胞癌	330	2	重篤	なし	回復
	8■	男	ボーエン病	207	2	非重篤	なし	回復

試験	年齢	性別	事象名	事象発現までの期間* (日)	Grade	重篤度	因果関係	転帰
7■	男	悪性黒色腫	29	3	重篤	なし	回復	
		基底細胞癌	289	2	非重篤	なし	回復	
		口唇扁平上皮癌	289	2	非重篤	なし	回復	
6■	男	皮膚有棘細胞癌	77	2	非重篤	なし	回復	
6■	男	肺の悪性新生物	93	5	重篤	なし	死亡	
8■	男	基底細胞癌	530	2	非重篤	なし	未回復	
7■	女	膀胱移行上皮癌	107	3	非重篤	あり	未回復	
6■	男	神経内分泌癌	340	5	重篤	なし	死亡	
6■	男	基底細胞癌	511	1	非重篤	なし	回復	
6■	男	前立腺癌	204	2	重篤	なし	未回復	
8■	男	皮膚有棘細胞癌	286	2	非重篤	なし	未回復	
6■	男	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	120	2	非重篤	なし	回復	
6■	男	扁平上皮癌	53	2	非重篤	なし	回復	
7■	男	扁平上皮癌	167	2	非重篤	なし	回復	
6■	男	基底細胞癌	337	1	非重篤	なし	回復	
C00001 試験	7■	男	結腸癌	660	2	重篤	なし	回復

\*: 本薬の投与開始日を第1日目とした

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験において、①認められた本薬との因果関係が否定されない二次性悪性腫瘍及び重篤な二次性悪性腫瘍は極めて限定的であること、及び②二次性悪性腫瘍の種類や発現時期に一定の傾向は認められなかったことを考慮すると、現時点において、本薬投与と二次性悪性腫瘍の関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、CL-309 試験において、対照群と比較して本薬群で二次性悪性腫瘍の発現率が高い傾向が認められ、かつ本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍も認められていることを考慮すると、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.10 その他

本薬の海外添付文書において注意喚起されている上記以外の事象である PML、並びに本薬と同様の作用機序を有するイブルチニブ及びチラブルチニブにおいて注意が必要とされている事象（「平成 30 年 4 月 26 日付け審査報告書 イムブルピカカプセル 140 mg」、「令和 2 年 2 月 6 日付け審査報告書 ベレキシブル錠 80 mg」等参照）のうち、上記で検討した以外の事象（過敏症、肝機能障害、皮膚障害、Stevens-Johnson 症候群、眼障害及び白血球症）の本薬投与による発現状況は以下のとおりであった。なお、CL-309 試験及び C00001 試験において白血球症<sup>61)</sup>は認められず、また、Stevens-Johnson 症候群については本申請で提出されたすべての臨床試験において認められなかった。

#### ① PML について

PML に関連する有害事象として、MedDRA PT の「脱髄性多発ニューロパチー」、「脱髄」、「白質脳症」、「進行性多巣性白質脳症」、「JC ポリオーマウイルス検査陽性」及び「CSF 中 JC ウイルス検査陽性」を集計した。

<sup>61)</sup> MedDRA PT の「白血球停滞症候群」を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験において PML は認められなかった。

本申請において提出された、CL-309 試験及び C00001 試験以外の臨床試験において、PML は CL-007 試験の本薬/OBI 群 1 例 (0.6% : 重篤かつ Grade 3 以上の進行性多巣性白質脳症)<sup>62)</sup> に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、20■年■月時点において、海外における製造販売後の使用経験では、PML は報告されていない。

## ② 過敏症について

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「蕁麻疹」、「血管浮腫」、「過敏症」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」を集計した。

CL-309 試験において、過敏症は、本薬群 3 例 (1.9% : 蕁麻疹 2 例、過敏症 1 例)、対照群 5 例 (3.3% : 蕁麻疹及び過敏症各 2 例、血管浮腫 1 例) に認められ、うち、対照群の蕁麻疹及び過敏症各 1 例は Grade 3 以上の事象であった。重篤な過敏症は、対照群 1 例 (過敏症 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った過敏症は対照群 1 例 (0.7%)、休薬に至った過敏症は対照群 1 例 (0.7%) に認められた。治験薬の減量に至った過敏症は認められなかった。

C00001 試験において過敏症は認められなかった。

また、本申請において提出された CL-309 試験及び C00001 試験以外の臨床試験において、過敏症は、HV-111 試験で 1 例 (2.1% : 蕁麻疹)、CL-001 試験で 18 例 (6.0% : 蕁麻疹 9 例、薬物過敏症 7 例、過敏症及びアナフィラキシー反応各 1 例)、CL-003 試験で 2 例 (4.4% : 蕁麻疹及び過敏症各 1 例)、LY-003 試験で 1 例 (2.5% : 蕁麻疹 1 例)、H-0016 試験で 4 例 (8.3% : 蕁麻疹 2 例、薬物過敏症 2 例)、LY-004 試験で 2 例 (1.6% : 蕁麻疹 2 例)、WM-001 試験で 2 例 (1.9% : 血管浮腫及び蕁麻疹各 1 例)、CL-007 試験の本薬/OBI 群で 2 例 (1.1% : 蕁麻疹 2 例)、本薬単独群で 3 例 (1.7% : 蕁麻疹、薬物過敏症及び過敏症各 1 例) に認められ、いずれも Grade 3 以下であった。死亡に至った過敏症は認められなかった。重篤な過敏症は、CL-001 試験で 1 例 (アナフィラキシー反応) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

## ③ 肝機能障害について

肝機能障害に関連する事象として、MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」(狭域)、「肝臓毒性関連臨床検査、徴候及び症状」(狭域)及び「非感染性肝炎」(狭域)に該当する PT を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験における肝機能障害の発現状況は、表 44 のとおりであった。

<sup>62)</sup> 7■歳、白人女性。治験薬投与開始後、第 38 日目に OBI の投与を開始したものの、好中球減少の有害事象のため、2 回目以降の OBI の投与は中止された。治験薬投与開始後第 189 日目に、左腕の振戦、失語及び歩行困難を認めた。第 191 日目に施行された MRI 検査において、中枢神経に多発性の高信号域を認めた。C 型レプチンレセプター中の JCV は陰性であったものの、MRI の所見は、経過を考慮すると治療後の白質脳症を示唆する所見であり、症状として認められた錐体外路症状は、二次性の中枢性白質脳症と考えられ、また、脱髄性白質脳症に合致する症状であった。以上から、本症例は PML と診断され、治験薬投与開始後第 193 日目に、本薬の投与が当該事象により中止された。

表 44 いずれかの試験で複数例に認められた肝機能障害の発現状況（CL-309 試験及び C00001 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	7 (4.5)	3 (1.9)	36 (23.5)	28 (18.3)	3 (12.0)	2 (8.0)
ALT 増加	3 (1.9)	2 (1.3)	17 (11.1)	11 (7.2)	1 (4.0)	0
AST 増加	3 (1.9)	1 (0.6)	13 (8.5)	7 (4.6)	0	0
GGT 増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (8.0)	1 (4.0)
肝毒性	1 (0.6)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0
肝機能異常	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (4.0)	1 (4.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	7 (4.6)	6 (3.9)	0	0
肝細胞損傷	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
肝酵素上昇	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
肝損傷	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、対照群 3 例（2.0% : ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇及び中毒性肝炎各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、本薬群 1 例（0.6%）、対照群 13 例（8.5%）、治験薬の休薬に至った肝機能障害は本薬群 3 例（1.9%）、対照群 20 例（13.1%）、治験薬の減量に至った肝機能障害は対照群 2 例（1.3%）に認められた。

C00001 試験において、死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害、並びに本薬の投与中止、休薬及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

また、本申請において提出されたすべての臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した症例は、CL-001 試験で 1 例、LY-002 試験で 1 例、H-0016 試験で 1 例、LY-004 試験で 1 例、CL-007 試験の本薬/OBI 群で 2 例、本薬単独群で 2 例に認められたものの、Hy's law と判断された症例は認められなかった。

#### ④ 皮膚障害について

皮膚障害に関連する事象として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験及び C00001 試験における皮膚障害の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの試験で 3 例以上に認められた皮膚障害の発現状況（CL-309 試験及び C00001 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	42 (27.3)	4 (2.6)	41 (26.8)	9 (5.9)	20 (80.0)	1 (4.0)
発疹	10 (6.5)	0	18 (11.8)	4 (2.6)	7 (28.0)	0
皮膚病変	5 (3.2)	0	3 (2.0)	0	0	0
点状出血	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0	1 (4.0)	0
そう痒症	4 (2.6)	1 (0.6)	7 (4.6)	1 (0.7)	3 (12.0)	0
皮膚出血	3 (1.9)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	3 (12.0)	0

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CL-309 試験				C00001 試験	
	本薬群 154 例		対照群 153 例		25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
紅斑	1 (0.6)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (8.0)	1 (4.0)
紫斑	1 (0.6)	0	0	0	6 (24.0)	0

\* : CL-309 試験 : MedDRA ver.21.1、C00001 試験 : MedDRA ver.22.1

CL-309 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は、本薬群 2 例 (1.3% : 皮膚潰瘍 2 例)、対照群 2 例 (1.3% : 乾癬及び中毒性皮疹各 1 例) に認められ、うち、対照群の乾癬及び中毒性皮疹 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った皮膚障害は対照群 3 例 (2.0%)、休薬に至った皮膚障害は本薬群 5 例 (3.2%)、対照群 8 例 (5.2%)、治験薬の減量に至った皮膚障害は本薬群 1 例 (0.6%) に認められた。

C00001 試験において、死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかった。治験薬の休薬に至った皮膚障害は 1 例 (4.0%) に認められた。治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った皮膚障害は認められなかった。

#### ⑤ 眼障害について

眼障害に関連する事象として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する PT を集計した。

CL-309 試験において、眼障害は、本薬群 9 例 (5.8% : 結膜出血 3 例、ドライアイ 2 例、調節障害、白内障、眼刺激、近視、眼充血及び霧視各 1 例 (重複あり))、対照群 2 例 (1.3% : 結膜出血及び霧視各 1 例) に認められた。Grade 3 以上の眼障害、重篤な眼障害、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った眼障害は認められなかった。

C00001 試験において眼障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PML、過敏症、肝機能障害及び眼障害について、本薬の臨床試験で認められた当該事象の発現例数は限られていることに加え、認められた事象の多くは非重篤であったこと等を考慮すると、現時点において再発又は難治性の CLL 患者における本薬投与による当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、皮膚障害について、CL-309 試験の本薬群及び C00001 試験において皮膚障害の発現率は高かったものの、当該事象の多くは Grade 3 以下であった。また、CL-309 試験の本薬群で認められた重篤な皮膚障害はいずれも本薬との因果関係が否定された。しかしながら、本薬投与により皮膚障害が一定の頻度で認められていること等を考慮すると、臨床試験における皮膚障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「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)」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性の CLL/SLL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2020) : 17p 欠失又は TP53 変異の有無によらず、再発又は難治性の CLL/SLL 患者には、本薬が推奨される (Category 1<sup>63)</sup>)。

##### <教科書>

- 血液専門医テキスト (南江堂, 2019) : 新規 BTK 阻害剤である本薬の臨床試験が実施中である旨が記載されている。
- Wintrobe's Clinical Hematology 14<sup>th</sup> edition (Wolters Kluwer, 2018, USA) : 開発早期の臨床試験において、本薬は同様の作用機序を持つ既承認の薬剤であるイブルチニブと同等の臨床的活性を示した旨が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした CL-309 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬は再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つであると考ええる。

なお、本邦において、再発又は難治性の CLL に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤としてイブルチニブ、ベネトクラクス等が承認されているが、本薬と当該抗悪性腫瘍剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものと考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験の対照群である治験責任医師が選択する治療の一つとして設定された Ide/R 投与は本邦で未承認であることから、日本人の CLL/SLL 患者に対する CL-309 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるが、下記の点等を考慮すると、本薬は CL-309 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 海外において、Ide/R 投与は再発又は難治性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されていること。
- 日本人の進行期 B 細胞性腫瘍患者を対象とした C00001 試験の再発又は難治性の CLL/SLL 患者において、一定の奏効が認められたこと。

<sup>63)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

#### 7.R.4.2 本薬の効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした CL-309 試験において本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。なお、CL-309 試験では、SLL の効果判定基準として CLL と同じ IWCLL 基準ではなく、悪性リンパ腫のガイドラインに従うべきとされていたこと (Blood 2008; 111: 5446-56) 等から、CLL 患者のみが組入れ対象とされ、SLL 患者は対象とされなかった。しかしながら、SLL と CLL は同一の細胞の腫瘍を起源としており、一般的に同一の疾患として扱われ、同様の治療が行われていること (NCCN ガイドライン (v1.2020) 等) を考慮すると、SLL についても本薬の投与対象とすることは可能と考える。以上より、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」と設定した。

なお、C00001 試験、CL-001 試験及び H-0016 試験に組み入れられた SLL 患者において、それぞれ 4/4 例 (100%)<sup>64)</sup>、1/2 例 (50%) 及び 1/1 例 (100%) に奏効が認められた。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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増減する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。
- 強い CYP3A 誘導剤との併用について。

機構は、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 血液毒性 (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)、又は Grade 3\* 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1\* 又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

<sup>64)</sup> 20■■年■■月■■日データカットオフ時点。

#### 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 100 mg を 1 日 2 回
3 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回
4 回	投与中止

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

CL-309 試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を考慮して、本薬 100 mg を BID で連日経口投与すると設定された。

- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者等を対象とした CL-001 試験の結果、CLL/SLL 患者に対して本薬 400 mg/日までの用量の忍容性が示されたこと。
- CL-001 試験で検討された用量（100～250 mg QD、又は 100～200 mg BID）のうち、本薬 100 mg BID で高い BTK 占有率が認められ、また、本薬 200 mg QD と比較して、本薬 100 mg BID で高い BTK 占有率が維持されたこと。
- CL-001 試験の再発又は難治性の CLL/SLL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬 100 及び 200 mg BID 投与時で、それぞれ 86.2 [75.3, 93.5] (56/65 例) 及び 83.3 [35.9, 99.6] (5/6 例) であり、本薬 100 mg BID 投与と 200 mg BID 投与で有効性が同程度であったこと。

上記の設定で CL-309 試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、本薬はリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との併用により本薬の曝露量が低下したこと（6.R.3 参照）を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量において、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定した。

- 強い CYP3A 誘導剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本薬の血中濃度が低下するおそれがあるため、本薬 200 mg BID 投与への増量を考慮すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-309 試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定することについて、申請者の説明を了承した。以上に加えて、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項における検討の結果等を考慮し、添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定された、強い CYP3A 誘導剤との併用する際に本薬を 200 mg BID 投与に増量する旨を削除した上で、本薬の用法・用量を下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

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。

#### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

CL-309 試験及び C00001 試験において、有害事象発現時の本薬の投与中止・休薬・減量基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められた。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、上記の臨床試験の設定に準じた本薬の投与中止・休薬・減量の目安を設定した。ただし、CL-309 試験及び C00001 試験で設定されていた、①28 日間を超えて休薬を必要とする有害事象が発現した場合に本薬の投与を中止する旨、及び②本薬を減量した用量で 4 週間以上の忍容性が認められた場合に本薬の用量を 100 mg BID 投与に戻すことができる旨の規定については、本薬が造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると設定不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 血液毒性（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）、又は Grade 3\*以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1\*又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

\*：Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

用量調節の目安

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

#### 7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象に本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である、出血、感染症、貧血、白血球減少症、血小板減少症、二次性悪性腫瘍、心房細動・心房粗動を設定した。また、中等度又は重度の心疾患を有する患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、中等度又は重度の心疾患を有する患者への使用についても安全性検討事項として設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の CL-309 試験における発現率を考慮し、84 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の CL-309 試験における初回発現時期等を考慮し、本剤投与開始日より 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を考慮し、感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、ILD、TLS 及び二次性悪性腫瘍を設定することが適切であると判断した。なお、中等度又は重度の心疾患を有する患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られているものの、現時点において当該患者に対する本薬投与時の具体的な安全性上の懸念は認められていないことを考慮すると、中等度又は重度の心疾患を有する患者への使用については、当該患者に対する本薬投与時の安全性情報を適切に収集することを前提として、本調査の安全性検討事項として設定する必要性は低いと判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第 I 相試験 (C00001 試験)

有害事象は 25/25 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、22/25 例 (88.0%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、上咽頭炎 9 例 (36.0%)、頭痛 8 例 (32.0%)、発疹 7 例 (28.0%)、貧血及び紫斑各 6 例 (24.0%)、便秘 5 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、6/25 例 (24.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 3 例 (12.0%)、結腸癌、貧血及び上腹部痛各 1 例 (4.0%) (重複あり) であった。このうち、肺炎 2 例、貧血及び上腹部痛各 1 例 (重複あり) では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.2 海外第 I / II 相試験 (CL-001 試験)

有害事象は、①第 I 相パートで 52/52 例 (100%)、②第 II 相パートで 248/249 例 (99.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 36/52 例 (69.2%) 及び②で 182/249 例 (73.1%) に認められた。各パートで発現率が 30% 以上に認められた有害事象は、①で下痢 29 例 (55.8%)、上気道感染 27 例 (51.9%)、頭痛 19 例 (36.5%)、関節痛 18 例 (34.6%)、疲労及び発熱各 17 例 (32.7%)、②で下痢 126 例 (50.6%)、頭痛 120 例 (48.2%)、挫傷 84 例 (33.7%)、上気道感染 80 例 (32.1%)、悪心及び関節痛各 76 例 (30.5%) であった。

重篤な有害事象は、①で 30/52 例 (57.7%)、②で 115/249 例 (46.2%) に認められた。各パートで 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 8 例 (15.4%)、心房細動 4 例 (7.7%)、貧血及び急性腎障害各 3 例 (5.8%)、②で肺炎 15 例 (6.0%)、発熱性好中球減少症 8 例 (3.2%)、高カルシウム血症 6

例（2.4%）、発熱及び敗血症各 5 例（2.0%）、貧血、腹痛、肺感染、尿路感染及び上気道感染各 4 例（1.6%）、下痢、インフルエンザ、胸痛及び疲労各 3 例（1.2%）であった。このうち、①の心房細動 2 例、肺炎 1 例、②の下痢、肺炎、貧血及び発熱性好中球減少症各 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 8/52 例（15.4%）、②で 19/249 例（7.6%）に認められた。各パートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で肺炎 3 例（5.8%）、②で肺炎及び血小板減少症各 2 例（0.8%）であった。このうち、②の血小板減少症 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第Ⅲ相試験（CL-309 試験）

有害事象は、本薬群で 144/154 例（93.5%）、対照群で 145/153 例（94.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群で 101/154 例（65.6%）、対照群で 135/153 例（88.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 154 例		対照群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	144 (93.5)	76 (49.4)	145 (94.8)	123 (80.4)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	30 (19.5)	24 (15.6)	65 (42.5)	58 (37.9)
貧血	23 (14.9)	18 (11.7)	14 (9.2)	11 (7.2)
血小板減少症	17 (11.0)	6 (3.9)	21 (13.7)	10 (6.5)
胃腸障害				
下痢	28 (18.2)	2 (1.3)	60 (39.2)	28 (18.3)
悪心	11 (7.1)	0	22 (14.4)	1 (0.7)
便秘	10 (6.5)	0	14 (9.2)	2 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	19 (12.3)	1 (0.6)	28 (18.3)	9 (5.9)
疲労	15 (9.7)	2 (1.3)	18 (11.8)	1 (0.7)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	22 (14.3)	3 (1.9)	21 (13.7)	5 (3.3)
肺炎	16 (10.4)	8 (5.2)	16 (10.5)	11 (7.2)
気道感染	16 (10.4)	2 (1.3)	8 (5.2)	1 (0.7)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	0	0	17 (11.1)	3 (2.0)
臨床検査				
ALT 増加	3 (1.9)	2 (1.3)	17 (11.1)	11 (7.2)
神経系障害				
頭痛	34 (22.1)	1 (0.6)	7 (4.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦郭障害				
咳嗽	23 (14.9)	0	20 (13.1)	1 (0.7)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	10 (6.5)	0	18 (11.8)	4 (2.6)

重篤な有害事象は、本薬群で 44/154 例（28.6%）、対照群で 75/153 例（49.0%）に認められた。各群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 8 例（5.2%）、対照群で下痢 16 例（10.5%）、肺炎 11 例（7.2%）、発熱 9 例（5.9%）、貧血 5 例（3.3%）であった。このうち、本薬群の肺炎 1 例、対照群の下痢 16 例、肺炎 7 例、発熱 4 例、貧血 3 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 16/154 例 (10.4%)、対照群で 68/153 例 (44.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、対照群で下痢 14 例 (9.2%)、肺炎及び ALT 増加各 5 例 (3.3%)、トランスアミナーゼ上昇 4 例 (2.6%)、間質性肺疾患、肺臓炎、大腸炎、AST 増加各 3 例 (2.0%)、肝毒性、好中球数減少及び注入に伴う反応各 2 例 (1.3%) であった (本薬群は該当なし)。このうち、対照群の下痢 13 例、肺炎 5 例、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 4 例、間質性肺疾患、肺臓炎、大腸炎及び AST 増加各 3 例、肝毒性、好中球数減少及び注入に伴う反応各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.4 海外第 I 相試験 (HI-001 試験)

有害事象は、①肝機能正常群で 0/6 例、②軽度肝機能障害群で 2/6 例 (33.3%)、③中等度肝機能障害群で 0/6 例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、②で 1/6 例 (16.7%) に認められた。

各群で 2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.5 海外第 I 相試験 (HI-102 試験)

有害事象は、①肝機能正常群で 0/8 例、②重度肝機能障害群で 1/8 例 (12.5%) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

各群で 2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.6 海外第 I 相試験 (HV-001 試験)

##### 7.3.6.1 パート 1

有害事象は 6/30 例 (20.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/30 例 (3.3%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

##### 7.3.6.2 パート 2

有害事象は、①食後投与時で 1/12 例 (8.3%)、②空腹時投与時で 3/12 例 (25.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/12 例 (8.3%) 及び②で 1/12 例 (8.3%) に認められた。

2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

##### 7.3.6.3 パート 3

有害事象は 6/17 例 (35.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。発現率が 10%以上の有害事象は、悪心及び接触性皮膚炎各 2 例 (11.8%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/17 例 (5.9%) に認められた。認められた投与中止に至った事象は、甲状腺機能亢進症 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.7 海外第 I 相試験 (HV-004 試験)

#### 7.3.7.1 パート 1

有害事象は、①炭酸カルシウム併用時で 1/23 例 (4.3%)、②炭酸カルシウム非併用時で 2/24 例 (8.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/23 例 (4.3%) に認められた (②は該当なし)。

2 例以上に認められた有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 1/24 例 (4.2%) に認められ、ウイルス性胃腸炎であり、治験薬との因果関係は否定された (①は該当なし)。

#### 7.3.7.2 パート 2

有害事象は、オメプラゾール併用時で 1/23 例 (4.3%)、オメプラゾール非併用時で 1/24 例 (4.2%)、に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.7.3 パート 3

有害事象は、①リファンピシン単回投与併用時で 11/24 例 (45.8%)、②リファンピシン反復投与併用時で 2/24 例 (8.3%)、③リファンピシン非併用時で 10/24 例 (41.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 11/24 例 (45.8%)、②で 1/24 例 (4.2%)、③で 1/24 例 (4.2%) であった。発現率が 10%以上の有害事象は、①で着色尿 11 例 (45.8%)、③で着色尿 10 例 (41.7%)<sup>65)</sup> であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.8 海外第 I 相試験 (HV-005 試験)

有害事象は、①本薬 100 mg 投与時で 8/44 例 (18.2%)、②本薬 400 mg 投与時で 14/43 例 (32.6%)、③モキシフロキサシン 400 mg 投与時で 6/45 例 (13.3%)、④プラセボ投与時で 5/45 例 (11.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 3/44 例 (6.8%)、②で 13/43 例 (30.2%)、③で 2/45 例 (4.4%) 及び④2/45 例 (4.4%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、②で頭痛 8 例 (18.6%)、悪心 6 例 (14.0%) であった (①、③及び④は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.9 海外第 I 相試験 (HV-007 試験)

有害事象は 20/40 例 (50.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/40 例 (17.5%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は頭痛 4 例 (10.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.10 海外第 I 相試験 (HV-008 試験)

<sup>65)</sup> 本薬投与 1 日後にリファンピシンが投与された被験者において、被験者自身により本薬投与初日に発現したとして報告されたものであるが、被験者が発現時点を誤って報告した可能性がある。

有害事象は、第1期で3/40例(7.5%)、第2期で1/39例(2.6%)に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

発現率が10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.11 海外第I相試験(HV-009試験)

有害事象は、①静脈内投与群で6/8例(75.0%)、②経口投与群で4/6例(66.7%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で5/8例(62.5%)に認められた(②は該当なし)。各群で2例以上に認められた有害事象は、①で疲労及び頭痛各2例(25.0%)であった(②は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.12 海外第I相試験(HV-111試験)

有害事象は、①本薬15mg BID群で5/20例(25.0%)、②本薬30mg QD群で7/20例(35.0%)、③プラセボ群で4/8例(50.0%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で2/20例(10.0%)、②で1/20例(5.0%)及び③で2/8例(25.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた有害事象は、①で便秘及び頭痛各2例(10.0%)、②で便秘及び頭痛各2例(10.0%)、③で口腔咽頭痛2例(25.0%)であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で1/20例(5.0%)、③で1/8例(12.5%)に認められた(②は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で蕁麻疹1例(5.0%)、③で紅斑性皮疹1例(12.5%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.13 海外第I相試験(HV-112試験)

#### 7.3.13.1 パート1

有害事象は、①本薬単独投与時で0/12例(0%)、②本薬(酸性製剤)単独投与時で2/12例(16.7%)、③本薬/オメプラゾール併用時で1/12例(8.3%)、④本薬(酸性製剤)/オメプラゾール併用時で1/12例(8.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、②で1/12例(8.3%)に認められた(①、③及び④は該当なし)。2例以上に認められた有害事象並びに重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.13.2 パート2

有害事象は、①本薬単独投与時で2/12例(16.7%)、②本薬単独投与時(酸性飲料で服用)で1/12例(8.3%)、③本薬/オメプラゾール併用時で1/12例(8.3%)、④本薬/オメプラゾール併用時(酸性飲料で服用)で1/12例(8.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で1/12例(8.3%)、③で1/12例(8.3%)、④で1/12例(8.3%)に認められた(②は該当なし)。2例以上に認められた有害事象は、①で血管穿刺部位疼痛2例(16.7%)であった(②~④は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.13.3 パート3

有害事象は、①本薬単独投与時で 5/12 例 (41.7%)、②本薬単独投与時 (グレープフルーツジュースで服用) で 0/12 例、③本薬/オメプラゾール併用時で 2/12 例 (16.7%)、④本薬/オメプラゾール併用時 (グレープフルーツジュースで服用) で 1/12 例 (8.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 2/12 例 (16.7%)、③で 1/12 例 (8.3%) 及び④で 1/12 例 (8.3%) に認められた (②は該当なし)。2 例以上に認められた有害事象は、③で頭痛 2 例 (16.7%) であった (①、②及び④は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.14 海外第 I 相試験 (HV-113 試験)

有害事象は 4/12 例 (33.3%) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.15 海外第 I b 相試験 (CL-003 試験)

有害事象は、①コホート 1 で 26/26 例 (100%)、②コホート 2 で 19/19 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 23/26 例 (88.5%)、②で 15/19 例 (78.9%) に認められた。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、①で下痢 19 例 (73.1%)、上気道感染、体重増加及び斑状丘疹状皮疹各 18 例 (69.2%)、頭痛 17 例 (65.4%)、悪心及び咳嗽各 16 例 (61.5%)、便秘、副鼻腔炎、注入に伴う反応、関節痛及び高血圧各 13 例 (50.0%)、嘔吐及び転倒各 12 例 (46.2%)、挫傷、筋肉痛、浮動性めまい及び皮膚病変各 11 例 (42.3%)、②で上気道感染及び体重増加各 14 例 (73.7%)、咳嗽 13 例 (68.4%)、斑状丘疹状皮疹 12 例 (63.2%)、下痢、疲労、食欲減退及び浮動性めまい各 10 例 (52.6%)、口腔内痛 9 例 (47.4%)、悪心、挫傷、関節痛及び頭痛各 8 例 (42.1%) であった。

重篤な有害事象は、①で 11/26 例 (42.3%)、②で 3/19 例 (15.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で蜂巣炎 3 例 (11.5%)、下痢、呼吸困難、肺炎及び失神各 2 例 (7.7%) であり、治験薬との因果関係は否定された (②は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4/26 例 (15.4%)、②で 1/19 例 (5.3%) に認められ、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.16 海外第 I b 相試験 (LY-002 試験)

有害事象は 20/21 例 (95.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 16/21 例 (76.2%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、下痢及び疲労各 9 例 (42.9%)、貧血、浮動性めまい及び咳嗽各 6 例 (28.6%)、悪心及び頭痛各 5 例 (23.8%) であった。

重篤な有害事象は 9/21 例 (42.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛、発熱及び呼吸不全各 2 例 (9.5%) であった。このうち、発熱 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/21 例 (14.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、髄膜転移、発熱及び呼吸不全各 1 例 (4.8%) であった。このうち、発熱 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.17 海外第 I b 相試験 (MY-001 試験)

有害事象は、①本薬群で 13/13 例 (100%)、②本薬/DEX 群で 14/14 例 (100%)、③クロスオーバーした患者集団<sup>66)</sup>で 2/2 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 7/13 例 (53.8%)、②で 7/14 例 (50.0%) 及び③で全例に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①で貧血 7 例 (53.8%)、下痢及び頭痛各 6 例 (46.2%)、呼吸困難 5 例 (38.5%)、疲労及び咳嗽各 4 例 (30.8%)、②で貧血及び下痢各 6 例 (42.9%)、③で不眠症 2 例 (100%)、便秘、歯痛、発熱、気管支炎、歯感染、頭痛及び人格変化各 1 例 (50.0%) (重複あり) であった。

重篤な有害事象は、①で 5/13 例 (38.5%)、②で 9/14 例 (64.3%) に認められた (③は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①で高カルシウム血症、過粘稠度症候群、筋力低下、疼痛、敗血症、皮膚腫瘍及び尿路感染各 1 例 (7.7%) (重複あり)、②で急性腎障害、狭心症、菌血症、蜂巣炎、疲労、頭痛、高カルシウム血症、下部消化管出血、ノロウイルス検査陽性、肺炎、インフルエンザ性肺炎、腎機能障害及び失神各 1 例 (7.1%) (重複あり) であった。このうち、①の敗血症 1 例、②の菌血症、蜂巣炎、疲労及び頭痛各 1 例 (重複あり) では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 2/14 例 (14.3%) に認められた (①及び③は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、インフルエンザ性肺炎及び急性腎障害各 1 例 (7.1%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.18 海外第 I b/II 相試験 (LY-003 試験)

有害事象は、再発又は難治性コホートの①本薬 100 mg BID 群で 12/12 例 (100%)、②本薬 200 mg QD 群で 2/2 例 (100%)、③本薬/RIT 群で 13/13 例 (100%)、④未治療コホートの本薬/RIT 群で 13/13 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 7/12 例 (58.3%)、②～④で全例に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、①で頭痛 8 例 (66.7%)、疲労 7 例 (58.3%)、下痢及び副鼻腔炎各 5 例 (41.7%)、悪心、記憶障害及び咳嗽各 4 例 (33.3%)、②で霧視、流涙増加、下痢、悪心、挫傷、脱水、筋肉痛、浮動性めまい、呼吸困難、副鼻腔分泌過多及び寝汗各 1 例 (50.0%) (重複あり)、③で疲労 8 例 (61.5%)、下痢、尿路感染及び頭痛各 5 例 (38.5%)、悪心、末梢性浮腫、副鼻腔炎、挫傷及び低血圧各 4 例 (30.8%)、④で下痢、疲労及び頭痛各 6 例 (46.2%) であった。

重篤な有害事象は、①で 1/12 例 (8.3%)、③で 5/13 例 (38.5%)、④で 2/13 例 (15.4%) に認められた (②は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①で肺感染 1 例 (8.3%)、③で菌血症、徐脈、蜂巣炎、大腸菌性菌血症、成長障害、播種性帯状疱疹、低血圧、発熱、小腸閉塞及び上気道感染各 1 例 (7.7%) (重複あり)、④で ALT 増加、AST 増加、蜂巣炎、脳血管発作、胸痛、構語障害、歩行障害、非心臓性胸痛及び胸水各 1 例 (7.7%) (重複あり) であった。このうち、①の肺感染 1 例、③の菌血症、蜂巣炎、成長障害、播種性帯状疱疹、発熱及び上気道感染各 1 例 (重複あり)、④の ALT 増加、AST 増加、非心臓性胸痛及び胸水各 1 例 (重複あり) では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 2/12 例 (16.7%)、③で 3/13 例 (23.1%)、④で 1/13 例 (7.7%) に認められた (②は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①でダニ皮膚炎及び肺感染各 1 例 (8.3%)、③で成長障害、注入に伴う反応及び発熱各 1 例 (7.7%)、④で ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (7.7%) (重複あり) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>66)</sup> 本薬群に組み入れられた患者のうち、2 例の患者で本薬単独投与後に本薬/DEX 投与が行われた。

### 7.3.19 海外第Ⅱ相試験 (H-0016 試験)

有害事象は、再発又は難治性の CLL/SLL 患者の①本薬 100 mg BID 群で 18/18 例 (100%)、②200 mg QD 群で 14/14 例 (100%)、未治療の CLL/SLL 患者の③本薬 100 mg BID 群で 6/6 例 (100%)、④200 mg QD 群で 10/10 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①、③及び④で全例、並びに②で 13/14 例 (92.9%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①で頭痛 12 例 (66.7%)、挫傷 11 例 (61.1%)、上気道感染及び筋肉痛各 8 例 (44.4%)、②で頭痛 10 例 (71.4%)、斑状丘疹状皮疹 8 例 (57.1%)、下痢 7 例 (50.0%)、インフルエンザ様疾患、上気道感染、挫傷及び筋肉痛各 6 例 (42.9%)、③で下痢、挫傷及び頭痛各 4 例 (66.7%)、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、疲労、体重増加、関節痛、四肢痛、頻尿及び口腔咽頭痛各 3 例 (50.0%)、④で挫傷及び頭痛各 6 例 (60.0%)、関節痛及び点状出血各 5 例 (50.0%)、上気道感染及び鼻閉各 4 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 6/18 例 (33.3%)、②で 7/14 例 (50.0%)、③で 2/6 例 (33.3%)、④で 5/10 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で肺感染、憩室穿孔、発熱性好中球減少症、頭痛、肺腺癌、発熱及び回転性めまい各 1 例 (5.6%) (重複あり)、②で肺感染、腹部膨満、血腫、肝不全、B 型肝炎再活性化、左室機能不全、真菌性下気道感染、非心臓性胸痛、前立腺癌、皮膚感染、扁平上皮癌及び上気道感染各 1 例 (7.1%) (重複あり)、③で肺感染及び遠隔転移を伴う前立腺癌各 1 例 (16.7%)、④で憩室炎、腸炎、悪性黒色腫、骨髄異形成症候群及び失神各 1 例 (10.0%) であった。このうち、①の発熱性好中球減少症、頭痛及び肺感染各 1 例、②の血腫、肝不全、B 型肝炎再活性化及び真菌性下気道感染各 1 例 (重複あり) では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/18 例 (5.6%)、②で 1/14 例 (7.1%)、③で 1/6 例 (16.7%)、④で 2/10 例 (20.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で肺腺癌 1 例 (5.6%)、②で肝細胞損傷 1 例 (7.1%)、③で遠隔転移を伴う前立腺癌 1 例 (16.7%)、④で溶血及び骨髄異形成症候群各 1 例 (10.0%) であった。このうち、②の肝細胞損傷 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.20 海外第Ⅱ相試験 (LY-004 試験)

有害事象は 122/124 例 (98.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 93/124 例 (75.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、頭痛 47 例 (37.9%)、下痢 45 例 (36.3%)、疲労 35 例 (28.2%)、咳嗽 27 例 (21.8%)、筋肉痛 26 例 (21.0%) であった。

重篤な有害事象は、54/124 例 (43.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 6 例 (4.8%)、貧血 5 例 (4.0%)、全身健康状態低下 3 例 (2.4%)、大腸炎、発熱、敗血症、TLS 及び嘔吐各 2 例 (1.6%) であった。このうち、貧血及び大腸炎各 2 例、肺炎、敗血症、TLS 及び嘔吐各 1 例 (重複あり) では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、10/124 例 (8.1%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.21 海外第Ⅱ相試験 (WM-001 試験)

有害事象は、①既治療コホートで 92/92 例 (100%)、②未治療コホートで 14/14 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 84/92 例 (91.3%)、②で 11/14 例 (78.6%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、①で頭痛 37 例 (40.2%)、下痢 32 例 (34.8%)、挫傷 28 例 (30.4%)、②で下痢、関節痛及び浮動性めまい各 5 例 (35.7%) であった。

重篤な有害事象は、①で 53/92 例 (57.6%)、②で 6/14 例 (42.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で下気道感染 8 例 (8.7%)、肺炎 7 例 (7.6%)、発熱及び敗血症各 4 例 (4.3%)、心房細動及び蜂巣炎各 3 例 (3.3%) であった (②は該当なし)。このうち、下気道感染及び肺炎各 5 例、心房細動 3 例、敗血症 2 例、発熱 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 7/92 例 (7.6%)、②で 4/14 例 (28.6%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.22 海外第Ⅲ相試験 (CL-007 試験)

有害事象は、本薬/OBI 群で 171/178 例 (96.1%)、本薬単独群で 170/179 例 (95.0%)、OBI/CLB 群で 167/169 例 (98.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/OBI 群で 144/178 例 (80.9%)、本薬単独群で 118/179 例 (65.9%)、OBI/CLB 群で 154/169 例 (91.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	本薬/OBI 群 178 例		本薬単独群 179 例		OBI/CLB 群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	171 (96.1)	125 (70.2)	170 (95.0)	89 (49.7)	167 (98.8)	118 (69.8)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	56 (31.5)	53 (29.8)	19 (10.6)	17 (9.5)	76 (45.0)	70 (41.4)
血小板減少症	23 (12.9)	15 (8.4)	13 (7.3)	5 (2.8)	24 (14.2)	20 (11.8)
貧血	21 (11.8)	10 (5.6)	25 (14.0)	12 (6.7)	20 (11.8)	12 (7.1)
胃腸障害						
下痢	69 (38.8)	8 (4.5)	62 (34.6)	1 (0.6)	36 (21.3)	3 (1.8)
悪心	36 (20.2)	0	40 (22.3)	0	53 (31.4)	0
便秘	25 (14.0)	0	20 (11.2)	0	17 (10.1)	1 (0.6)
嘔吐	24 (13.5)	1 (0.6)	22 (12.3)	1 (0.6)	19 (11.2)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	50 (28.1)	3 (1.7)	33 (18.4)	2 (1.1)	29 (17.2)	1 (0.6)
発熱	23 (12.9)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	35 (20.7)	1 (0.6)
末梢性浮腫	22 (12.4)	1 (0.6)	16 (8.9)	1 (0.6)	12 (7.1)	0
悪寒	20 (11.2)	0	8 (4.5)	0	14 (8.3)	1 (0.6)
感染症及び寄生虫症						
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
肺炎	19 (10.7)	10 (5.6)	13 (7.3)	4 (2.2)	5 (3.0)	3 (1.8)
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	42 (23.6)	0	27 (15.1)	0	7 (4.1)	0
注入に伴う反応	24 (13.5)	4 (2.2)	0	0	67 (39.6)	9 (5.3)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	18 (10.1)	0	10 (5.6)	0	13 (7.7)	1 (0.6)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	39 (21.9)	2 (1.1)	28 (15.6)	1 (0.6)	8 (4.7)	2 (1.2)
背部痛	25 (14.0)	1 (0.6)	25 (14.0)	2 (1.1)	14 (8.3)	1 (0.6)
四肢痛	22 (12.4)	1 (0.6)	11 (6.1)	0	7 (4.1)	0
神経系障害						
頭痛	71 (39.9)	2 (1.1)	66 (36.9)	2 (1.1)	20 (11.8)	0
浮動性めまい	32 (18.0)	0	21 (11.7)	0	10 (5.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	39 (21.9)	0	33 (18.4)	1 (0.6)	15 (8.9)	0
呼吸困難	15 (8.4)	0	12 (6.7)	3 (1.7)	17 (10.1)	3 (1.8)
皮膚及び皮下組織障害						

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	本薬/OBI 群 178 例		本薬単独群 179 例		OBI/CLB 群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発疹	21 (11.8)	1 (0.6)	25 (14.0)	1 (0.6)	8 (4.7)	0

重篤な有害事象は、本薬/OBI 群で 69/178 例 (38.8%)、本薬単独群で 57/179 例 (31.8%)、OBI/CLB 群で 37/169 例 (21.9%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/OBI 群で肺炎 12 例 (6.7%)、注入に伴う反応 4 例 (2.2%)、貧血、発熱性好中球減少症及び尿路性敗血症各 3 例 (1.7%)、本薬単独群で肺炎 5 例 (2.8%)、貧血 4 例 (2.2%)、尿路感染、急性心筋梗塞及び呼吸困難各 3 例 (1.7%)、OBI/CLB 群で TLS 8 例 (4.7%)、発熱性好中球減少症 7 例 (4.1%)、肺炎 3 例 (1.8%) であった。このうち、本薬/OBI 群の注入に伴う反応及び肺炎各 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、貧血 1 例、本薬単独群の肺炎及び急性心筋梗塞各 2 例、貧血 1 例、OBI/CLB 群の TLS 8 例、発熱性好中球減少症 6 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/OBI 群で 23/178 例 (12.9%)、本薬単独群で 17/179 例 (9.5%)、OBI/CLB 群で 26/169 例 (15.4%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/OBI 群で B 型肝炎再活性化、注入に伴う反応、好中球減少症及び敗血症各 2 例 (1.1%)、OBI/CLB 群で好中球減少症 11 例 (6.5%)、注入に伴う反応、血小板減少症及び上気道感染各 2 例 (1.2%) であった (本薬単独群は該当なし)。このうち、本薬/OBI 群の B 型肝炎再活性化、注入に伴う反応及び好中球減少症各 2 例、OBI/CLB 群の好中球減少症 10 例、注入に伴う反応、血小板減少症及び上気道感染各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.9) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CLL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は BCR の下流シグナル伝達分子である BTK 活性を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、安全性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 12 日

### 申請品目

[販 売 名]                   カルケンスカプセル 100 mg  
[一 般 名]                   アカラブルチニブ  
[申 請 者]                   アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]                令和 2 年 1 月 29 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CL-309 試験) において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、ILD、TLS 及び二次性悪性腫瘍であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「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)」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

##### <用法・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。

##### <用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 血液毒性（重大な出血を伴うGrade3\*の血小板減少症、Grade4\*の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade4\*の好中球減少症）、又はGrade3\*以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade1\*又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

\*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

##### 用量調節の目安

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を84例、観察期間を52週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、ILD、TLS及び二次性悪性腫瘍を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、ILD、TLS 及び二次性悪性腫瘍を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する上記事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 84 例及び 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 49 及び 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染症</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 出血</li> <li>• 不整脈</li> <li>• 虚血性心疾患</li> <li>• ILD</li> <li>• TLS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二次性悪性腫瘍</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

**表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

**表 50 製造販売後調査計画の骨子（案）**

目的	使用実態下における安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	52 週間
調査予定症例数	84 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、ILD、TLS 及び二次性悪性腫瘍 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

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）

### [用法・用量]

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。

### [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。
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。

### [警告]

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

### [禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### [用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 血液毒性（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）、又はGrade 3\*以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1\*又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

\*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

用量調節の目安

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BLK	B lymphoid tyrosine kinase	
BMX	bone marrow expressed kinase	
BR		ベンダムスチンと RIT との併用
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
C00001 試験		D8220C00001 試験
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL-001 試験		ACE-CL-001 試験
CL-003 試験		ACE-CL-003 試験
CL-007 試験		ACE-CL-007 試験
CL-309 試験		ACE-CL-309 試験
CLB	chlorambucil	
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
CLM/F	apparent clearance of ACP-5862	ACP-5862 の見かけのクリアランス
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRi	CR with incomplete bone marrow recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO ガイドライン	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動

GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GSH	glutathione	グルタチオン
GST	glutathione S transferase	グルタチオン転移酵素
H-0016 試験		15-H-0016 試験
HBc 抗体	anti-hepatitis B core antigen	
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HI-001 試験		ACE-HI-001 試験
HI-102 試験		ACE-HI-102 試験
HV-001 試験		ACE-HV-001 試験
HV-004 試験		ACE-HV-004 試験
HV-005 試験		ACE-HV-005 試験
HV-007 試験		ACE-HV-007 試験
HV-008 試験		ACE-HV-008 試験
HV-009 試験		ACE-HV-009 試験
HV-111 試験		ACE-HV-111 試験
HV-112 試験		ACE-HV-112 試験
HV-113 試験		ACE-HV-113 試験
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
Ide	idelalisib	イデラリシブ
Ide/R		Ide と RIT との併用
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITK	inducible T cell kinase	
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
IWG	International Working Group	
JAK3	janus kinase 3	ヤヌスキナーゼ 3
JCV	Jhon Cunningham virus	JC ウイルス
K <sub>a</sub>	absorption rate constant	吸収速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LY-002 試験		ACE-LY-002 試験
LY-003 試験		ACE-LY-003 試験

LY-004 試験		ACE-LY-004 試験
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTT	mean transit time	平均移動時間
MY-001 試験		ACE-MY-001 試験
N/A	not available	評価不能
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	
NE	not estimable	推定不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBI	obinutuzumab	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
OBI/CLB		OBI と chlorambucil との併用
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
$P_{eff}$	effective permeability	ヒト小腸有効膜透過係数
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLL	prolymphocytic leukemia	前リンパ球性白血病
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRL	partial response with lymphocytosis	リンパ球増加を伴う部分奏効

PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta$ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RIT		リツキシマブ (遺伝子組換え)
RS	Richter's syndrome	リヒター症候群
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TXK	tyrosine protein kinase	
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-A	ultraviolet A	紫外線 A 波
$V_c/F$	apparent volume of distribution of central compartment of Acalabrutinib	本薬の見かけの中央コンパートメント分布容積
$V_cM/F$	apparent volume of distribution of central compartment of ACP-5862	ACP-5862 の見かけの中央コンパートメント分布容積
$V_p/F$	apparent volume of distribution of peripheral compartment of Acalabrutinib	本薬の見かけの末梢コンパートメント分布容積
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WM	Waldenström's macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症
WM-001 試験		ACE-WM-001 試験
3T3-NRU	3T3 neutral red uptake phototoxicity test	3T3 細胞を用いた光毒性試験
$^{14}\text{C}$ 標識体		$^{14}\text{C}$ 標識したアカラブルチニブ
アレムツズマブ		アレムツズマブ (遺伝子組換え)
オフアツムマブ		オフアツムマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
本薬		アカラブルチニブ
本薬/OBI		本薬と OBI との併用
モキシフロキサシン		モキシフロキサシン塩酸塩