

カルケンスカプセル 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アカラブルチニブ

版番号：■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
カルケンス®カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次.....	2
1.5.1 開発に至った背景	3
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 品質に関する試験の概略	3
1.5.2.2 非臨床試験の概略	3
1.5.2.3 臨床試験の概略	3
1.5.3 申請効能以外の開発状況	3

図目次

図 1 「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）」 を予定効能・効果とする本申請にかかる アカラブルチニブの開発の経緯図	4
--	---

1.5.1 開発に至った背景

当該内容については、臨床に関する概括評価 2.5.1 項に示した。

1.5.2 開発の経緯

「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）」を予定効能・効果とする本申請にかかるアカラブルチニブの開発の経緯図は、本文書の文末に示した（図 1）。

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、品質に関する概括資料－原薬－2.3.S.4 項に示した。また原薬の安定性試験成績については、品質に関する概括資料－原薬－2.3.S.7 項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、品質に関する概括資料－製剤－2.3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、品質に関する概括資料－製剤－2.3.P.8 項に示した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

当該内容については、非臨床試験の概括評価 2.4 項の「非臨床試験計画概略」に示した。

1.5.2.3 臨床試験の概略

当該内容については、臨床に関する概括評価 2.5.1.4 項に示した。

1.5.3 申請効能以外の開発状況

申請者は、アカラブルチニブ単独療法及び／又は他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、複数の治験を進めている。再発又は難治性の慢性リンパ性白血病以外の開発については、未治療の慢性リンパ性白血病を対象とした海外第 III 相試験である ACE-CL-007 試験及び ACE-CL-311 試験、並びに未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第 III 相試験である ACE-LY-308 試験を実施中である。

- ACE-CL-007 試験：未治療慢性リンパ性白血病患者においてオビヌツズマブ + chlorambucil、アカラブルチニブ + オビヌツズマブ、及びアカラブルチニブ単独療法を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、3 群、第 III 相試験（本邦からは不参加）
- ACE-CL-311 試験：17p 欠失又は TP53 変異がない未治療慢性リンパ性白血病患者を対象にオビヌツズマブ併用下又は非併用下におけるアカラブルチニブ + ベネトクラクス併用療法の有効性及び安全性を医師が選択する化学免疫療法と比較する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相試験（本邦からは不参加）
- ACE-LY-308 試験：未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象としてベンダムスチン + リツキシマブ（BR）療法単独とアカラブルチニブとの併用療法を比較する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

図1 「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）」を予定効能・効果とする本申請にかかる
 アカラブルチニブの開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目
原薬	3.2.S.7	安定性
製剤	3.2.P.8	安定性
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
	4.2.2.2	吸収
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
毒性	4.2.3.1	急性毒性試験
	4.2.3.2	反復投与毒性試験

	CTD 項番号	試験項目
	4.2.3.3	遺伝毒性試験
	4.2.3.4	がん原性試験
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7	その他の試験
臨床	5.3.5.1.1	第III相試験 ACE-CL-309
	5.3.5.2.2	第I相試験 ACE-CL-001
	5.3.5.2.9	第I相試験 D8220C00001

a データカットオフ日

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アカラブルチニブ

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料
カルケンス®カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要.....	4

表目次

表 1 主要国の添付文書の概要.....	4
----------------------	---

1.6.1 外国における使用状況

2020年1月9日現在、アカラブルチニブ（以下、本剤）は、1レジメン以上の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫を適応として12カ国で承認されている。米国では2017年10月30日に承認されている。欧州では未承認である。

また、同じく2020年1月9日現在、本剤は、慢性リンパ性白血病を適応として3カ国で承認されている。米国では2019年11月22日に承認されている。欧州では未承認である。

1.6.2 主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を1に示す。なお、原文は添付資料とした。

表1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
販売名	CALQUENCE® (acalabrutinib) capsules, for oral use
効能・効果	<p>1. 効能・効果</p> <p>1.1 マントル細胞リンパ腫 CALQUENCE の効能・効果は、1 レジメン以上の前治療歴を有するマントル細胞リンパ腫（MCL）の成人患者の治療である。 本効能・効果は、全奏効率 [臨床成績（14.1 項）参照] に基づき迅速承認された。承認条件として、検証試験において臨床的有用性を確認及び説明することが設定されている。</p> <p>1.2 慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫 CALQUENCE の効能・効果は、慢性リンパ性白血病（CLL）及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）の成人患者の治療である。</p>
用法・用量	<p>2. 用法・用量</p> <p>2.1 推奨される用法・用量</p> <p><u>CALQUENCE 単独療法</u></p> <p>MCL、CLL 又は SLL 患者における CALQUENCE の推奨用量は、100 mg を約 12 時間毎に経口投与である。投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。</p> <p><u>CALQUENCE とオビヌツズマブの併用療法</u></p> <p>未治療 CLL 又は SLL 患者における CALQUENCE の推奨用量は、100 mg を約 12 時間毎に経口投与である。投与は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。CALQUENCE は 1 サイクル目に投与を開始する（1 サイクルは 28 日）。オビヌツズマブは 2 サイクル目に開始し、合計 6 サイクル投与する。推奨用量については、オビヌツズマブの添付文書を参照のこと。同日に投与する場合はオビヌツズマブ投与の前に CALQUENCE を投与すること。</p>

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国											
	<p>患者にはカプセルを開けたり、壊したり、咀嚼したりせずに、水と共にそのまま飲み込むよう指導すること。CALQUENCE は食事の有無に関係なく服用できる。CALQUENCE の服用が 3 時間以上遅れた場合、その分は服用せず、次の服用を規定時刻に行うこと。服用できなかつた分を補うために 1 回のカプセル数を増やしてはならない。</p> <p>2.2 肝機能障害者に対する推奨用量</p> <p>重度の肝機能障害者では CALQUENCE の投与を避けること。軽度又は中等度の肝機能障害者では CALQUENCE の用量調節は不要である [特殊患者への投与 (8.6) 及び臨床薬理試験 (12.3) 参照]。</p> <p>2.3 相互作用が認められた場合の推奨用量</p> <p><u>CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用する場合の用量調節</u></p> <p>表 1 に示す [薬物相互作用 (7) 参照]。</p> <p>表 1 CYP3A 阻害剤又は誘導剤を併用する場合の推奨用量調節</p> <table border="1" data-bbox="396 808 1875 1122"> <thead> <tr> <th>CYP3A</th> <th>併用薬</th> <th>推奨される CALQUENCE の取扱い</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">阻害剤</td> <td>強力な CYP3A 阻害剤</td> <td>併用を避けること。 これらの阻害剤の使用が短期間である場合 (抗感染薬の 7 日間以内の使用等) は CALQUENCE を休薬する。</td> </tr> <tr> <td>中程度の CYP3A 阻害剤</td> <td>100 mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>誘導剤</td> <td>強力な CYP3A 誘導剤</td> <td>併用を避けること。 併用が避けられない場合は、CALQUENCE の用量を 200 mg 約 12 時間毎に増量する。</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>胃酸分泌抑制作用を持つ薬剤との併用</u></p> <p>プロトンポンプ阻害剤：併用を避けること [薬物相互作用 (7) 参照]</p> <p>H₂ 受容体拮抗薬：H₂ 受容体拮抗薬の服用の 2 時間前に CALQUENCE を服用する [薬物相互作用 (7) 参照]</p> <p>制酸薬：投与間隔を 2 時間以上空けること [薬物相互作用 (7) 参照]</p>	CYP3A	併用薬	推奨される CALQUENCE の取扱い	阻害剤	強力な CYP3A 阻害剤	併用を避けること。 これらの阻害剤の使用が短期間である場合 (抗感染薬の 7 日間以内の使用等) は CALQUENCE を休薬する。	中程度の CYP3A 阻害剤	100 mg 1 日 1 回	誘導剤	強力な CYP3A 誘導剤	併用を避けること。 併用が避けられない場合は、CALQUENCE の用量を 200 mg 約 12 時間毎に増量する。
CYP3A	併用薬	推奨される CALQUENCE の取扱い										
阻害剤	強力な CYP3A 阻害剤	併用を避けること。 これらの阻害剤の使用が短期間である場合 (抗感染薬の 7 日間以内の使用等) は CALQUENCE を休薬する。										
	中程度の CYP3A 阻害剤	100 mg 1 日 1 回										
誘導剤	強力な CYP3A 誘導剤	併用を避けること。 併用が避けられない場合は、CALQUENCE の用量を 200 mg 約 12 時間毎に増量する。										

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国												
	<p>2.4 副作用が認められた場合の用量調節 グレード3以上の副作用が認められた場合の CALQUENCE の用量調節基準を表2に示す。</p> <p>表2 副作用が認められた場合の用量調節基準</p> <table border="1" data-bbox="401 501 1875 813"> <thead> <tr> <th data-bbox="401 501 831 545">事象</th> <th data-bbox="831 501 1073 545">副作用の発現回数</th> <th data-bbox="1073 501 1875 545">用量調整（開始用量：100 mg 約 12 時間毎）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="401 545 831 659">グレード3以上の非血液毒性 出血をともうグレード3の血小板減少症</td> <td data-bbox="831 545 1073 659">1-2 回</td> <td data-bbox="1073 545 1875 659">CALQUENCE を休薬する。 毒性がグレード1又はベースライン値まで回復した後、100 mg 約 12 時間毎で投与を再開することができる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="401 659 831 773">グレード4の血小板減少症 7日を超えて持続するグレード4の好中球減少症</td> <td data-bbox="831 659 1073 773">3 回</td> <td data-bbox="1073 659 1875 773">CALQUENCE を休薬する。 毒性がグレード1又はベースライン値まで回復した後、投与回数を減らし100 mg 1日1回で投与を再開することができる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="401 773 831 813"></td> <td data-bbox="831 773 1073 813">4 回</td> <td data-bbox="1073 773 1875 813">CALQUENCE の投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>有害事象のグレードは、米国国立がん研究所（NCI）が公表している有害事象共通用語規準（CTCAE）に従う。</p> <p>オビヌツズマブの毒性管理については、オビヌツズマブの添付文書を参照のこと。</p>	事象	副作用の発現回数	用量調整（開始用量：100 mg 約 12 時間毎）	グレード3以上の非血液毒性 出血をともうグレード3の血小板減少症	1-2 回	CALQUENCE を休薬する。 毒性がグレード1又はベースライン値まで回復した後、100 mg 約 12 時間毎で投与を再開することができる。	グレード4の血小板減少症 7日を超えて持続するグレード4の好中球減少症	3 回	CALQUENCE を休薬する。 毒性がグレード1又はベースライン値まで回復した後、投与回数を減らし100 mg 1日1回で投与を再開することができる。		4 回	CALQUENCE の投与を中止する。
事象	副作用の発現回数	用量調整（開始用量：100 mg 約 12 時間毎）											
グレード3以上の非血液毒性 出血をともうグレード3の血小板減少症	1-2 回	CALQUENCE を休薬する。 毒性がグレード1又はベースライン値まで回復した後、100 mg 約 12 時間毎で投与を再開することができる。											
グレード4の血小板減少症 7日を超えて持続するグレード4の好中球減少症	3 回	CALQUENCE を休薬する。 毒性がグレード1又はベースライン値まで回復した後、投与回数を減らし100 mg 1日1回で投与を再開することができる。											
	4 回	CALQUENCE の投与を中止する。											
禁忌	<p>4 禁忌 なし</p>												
警告及び使用上の注意	<p>5 警告及び使用上の注意</p> <p>5.1 重篤な感染及び日和見感染 CALQUENCE を投与した造血器腫瘍患者において致命的又は重篤な感染（日和見感染を含む）が認められた。</p> <p>臨床試験で CALQUENCE を投与した 1029 例中 19%に重篤又はグレード3以上の感染（細菌、ウイルス又は真菌）が認められた。最も高頻度で認められたのは呼吸器感染であった（全体の 11%、うち 6%は肺炎）。多くの場合、これらの感染はグレード3又は4の好中球減少症を伴わず、好中球減少性感染の発現率は全体の 1.9%であった。CALQUENCE 投与例で認められた日和見感染は、B型肝炎ウイルスの再活性化、真菌性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、エプスタイン・バーウイルス再活性化、サイトメガロウイルス及び進行性多巣性白質脳症（PML）を含むがこれらに限定されない。日和見感染のリスクが高い患者では予防を検討する。感染の徴候及び症状についてモニタリングを行い、迅速に治療を行うこと。</p> <p>5.2 出血</p>												

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	<p>CALQUENCE を投与した造血器腫瘍患者において致命的又は重篤な出血事象が認められた。臨床試験で CALQUENCE を投与した 1029 例において、重大な出血（重篤又はグレード 3 以上の出血、若しくはグレードを問わない中枢神経系の出血）の発現率は 3.0%、致命的な出血の発現率は 0.1%であった。グレードを問わない出血事象（挫傷及び点状出血を除く）は 22% の患者に認められた。</p> <p>抗血栓薬と CALQUENCE を併用した場合、出血リスクがさらに高まる可能性がある。臨床試験で CALQUENCE を投与した患者における重大な出血の発現率は、抗血栓薬を併用していない場合は 2.7%、抗血栓薬を併用している場合は 3.6%であった。CALQUENCE と併用する場合、抗血栓薬のリスク及びベネフィットを考慮すること。出血の徴候についてモニタリングを行うこと。</p> <p>手術の種類及び出欠リスクに応じて、CALQUENCE を手術前後 3～7 日間休薬することのベネフィット・リスクを考慮すること。</p> <p>5.3 血球減少症</p> <p>CALQUENCE を投与した造血器腫瘍患者においてグレード 3 又は 4 の血球減少症（好中球減少症 [23%]、貧血 [8%]、血小板減少症 [7%] 及びリンパ球減少症 [7%] を含む）が認められた。グレード 4 の好中球減少症は患者の 12%で認められた。治療期間中は全血球数を定期的にモニタリングすること。必要に応じて、休薬、減量及び投与中止を行うこと [副作用が認められた場合の用量調節 (2.4) 参照]。</p> <p>5.4 二次性悪性腫瘍</p> <p>臨床試験で CALQUENCE を投与した 1029 例中 12%の患者で二次性悪性腫瘍（皮膚癌及び他の固形腫瘍を含む）が認められた。最も高頻度で認められた二次性悪性腫瘍は皮膚癌（発現率 6%）であった。皮膚癌についてモニタリングを行い、患者に対し、日光への曝露から保護するよう指導すること。</p> <p>5.5 心房細動及び心房粗動</p> <p>CALQUENCE を投与した 1029 例中 1.1%の患者でグレード 3 の心房細動又は心房粗動が認められた。グレードを問わない心房細動又は心房粗動は全体の 4.1%の患者で認められた。心臓のリスク因子、高血圧、不整脈の既往歴及び急性感染を有する患者ではリスクが上昇する可能性がある。不整脈の症状（動悸、浮動性めまい、失神、呼吸困難等）の症状をモニタリングし、適切に管理すること。</p>
副作用	<p>6 副作用</p> <p>以下の重大な副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な感染及び日和見感染 [警告及び使用上の注意 (5.1)]

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	<ul style="list-style-type: none"> ● 出血 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照] ● 血球減少症 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照] ● 二次性悪性腫瘍 [警告及び使用上の注意 (5.4)] ● 心房細動及び心房粗動 [警告及び使用上の注意 (5.5)] <p>6.1 臨床試験成績</p> <p>臨床試験は幅広い条件の下で行われるため、ある薬剤について臨床試験で確認された副作用発現率は、他の薬物の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできない。また、実臨床における副作用発現率を反映するとは限らない。</p> <p>警告及び使用上の注意に記載するデータは、CALQUENCE 100 mg を約 12 時間毎に投与した造血器腫瘍患者 1029 例における曝露データに基づくものである。CALQUENCE の投与は、6 試験で 820 例に対し単独療法として、2 試験で 209 例に対しオビヌツズマブとの併用療法として行われた。CALQUENCE 投与例のうち、88%の投与期間が 6 カ月以上、79%の投与期間が 1 年以上であった。治験実施計画書に規定される本安全性解析対象集団において、1029 例の 30%以上で認められた副作用は、貧血、好中球減少症、上気道感染、血小板減少症、頭痛、下痢及び筋骨格痛であった。</p> <p><u>マントル細胞リンパ腫</u></p> <p>本項に記載する安全性データは、ACE-LY-004 試験の既治療 MCL 患者 124 例における CALQUENCE の曝露 (100 mg 約 12 時間毎) に基づくものである [臨床試験 (14.1) 参照]。CALQUENCE の投与期間の中央値は 16.6 カ月 (範囲 : 0.1~26.6 カ月) であった。CALQUENCE を 6 カ月以上投与された患者は合計 91 例 (73.4%)、1 年以上投与された患者は 74 例 (59.7%) であった。</p> <p>最も高頻度で認められた副作用 (グレードを問わない、発現率 20%以上) は、貧血、血小板減少症、頭痛、好中球減少症、下痢、疲労、筋肉痛及び挫傷であった。最も高頻度で認められたグレード 1 の非血液学的事象は、頭痛 (25%)、下痢 (16%)、疲労 (20%)、筋肉痛 (15%) 及び挫傷 (19%) であった。最も高頻度で認められたグレード 3 以上の非血液学的副作用 (2%以上で報告) は下痢であった。</p> <p>減量又は投与中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 1.6%及び 6.5%であった。</p> <p>CALQUENCE の投与を受けた MCL 患者に発現した副作用を頻度別に表 3 及び表 4 に要約する。</p>

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国	
	表 3 ACE-LY-004 試験において MCL 患者の 5%以上（全グレード）で報告された非血液学的副作用	
	器官 副作用*	CALQUENCE 単独療法 N=124
		全グレード(%) グレード 3 以上(%)
	神経系障害	
	頭痛	39 1.6
	胃腸障害	
	下痢	31 3.2
	悪心	19 0.8
	腹痛	15 1.6
	便秘	15 -
	嘔吐	13 1.6
	一般・全身障害	
	疲労	28 0.8
	筋骨格系および結合組織障害	
	筋肉痛	21 0.8
	皮膚および皮下組織障害	
	挫傷 ^a	21 -
	発疹 ^b	18 0.8
	血管障害	
	出血 ^c	8 0.8
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
	鼻出血	6 -
	* NCI が公表している CTCAE version 4.03 に従う。	
	● 挫傷には、「内出血」、「挫傷」、「点状出血」又は「斑状出血」が含まれる。	
	● 発疹には、「発疹」を含むすべての用語が含まれる。	

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国														
	<p>● 出血には、「出血」又は「血腫」を含むすべての用語が含まれる。</p> <p>表 4 ACE-LY-004 試験で 20%以上の患者で報告された血液学的副作用</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center;">器官 副作用*</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">CALQUENCE 単独療法 N=124</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">全グレード(%)</th> <th style="text-align: center;">グレード 3 以上(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">ヘモグロビン減少</td> <td style="text-align: center;">46</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血小板減少</td> <td style="text-align: center;">44</td> <td style="text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">好中球減少</td> <td style="text-align: center;">36</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> </tbody> </table> <p>* NCI が公表している CTCAE version 4.03 に従う。</p> <p>クレアチニンの基準値上限の 1.5～3 倍への増加は、4.8%の患者で認められた。</p> <p><u>慢性リンパ性白血病</u></p> <p>以下の安全性データは、無作為化、対照試験 2 試験において CALQUENCE（100 mg 約 12 時間毎を単独又はオビヌツズマブと併用）を投与した CLL 患者 511 例における曝露データに基づくものである [臨床試験（14.2）参照]。</p> <p>CLL 患者において最も高頻度で認められた副作用（グレードを問わない、発現率 30%以上）は、貧血、好中球減少症、血小板減少症、頭痛、上気道感染及び下痢であった。</p> <p><u>ELEVATE-TN 試験</u></p> <p>未治療 CLL 患者 526 例を対象とする無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験において、CALQUENCE とオビヌツズマブの併用療法（CALQUENCE+G）、CALQUENCE 単独療法及びオビヌツズマブと chlorambucil の併用療法（GClb）の安全性を評価した [臨床試験（14.2）参照]。</p> <p>CALQUENCE+G 群の患者には、CALQUENCE とオビヌツズマブを 6 サイクル併用投与後、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで CALQUENCE を単独投与した。オビヌツズマブはサイクル 2 の投与 1 日目に開始し、合計 6 サイクル継続した。CALQUENCE 単独療法群の患者には、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで CALQUENCE を約 12 時間毎に投与した。本試験の対象患者は、65 歳以上の高齢者、若しくは 18 歳以上 65 歳未満で Cumulative Illness Rating Score-Geriatric [CIRS-G] スコアが 6 超又はクレアチニンクリアランスが 30～69 mL/min [Cockcroft-Gault 計算式] の患者であり、</p>	器官 副作用*	CALQUENCE 単独療法 N=124		全グレード(%)	グレード 3 以上(%)	ヘモグロビン減少	46	10	血小板減少	44	12	好中球減少	36	15
器官 副作用*	CALQUENCE 単独療法 N=124														
	全グレード(%)	グレード 3 以上(%)													
ヘモグロビン減少	46	10													
血小板減少	44	12													
好中球減少	36	15													

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国					
	<p>肝トランスアミナーゼが基準値上限の3倍以下、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下の患者であった。また、ワルファリン又は同等のビタミンK拮抗薬以外の抗血栓薬の使用は可とした。</p> <p>無作為割付け治療期間中のCALQUENCE+G群及びCALQUENCE単独療法群のCALQUENCEの曝露期間の中央値は、27.7カ月（範囲：0.3～40カ月）であった。曝露期間が6カ月以上及び12カ月以上の患者はCALQUENCE+G群でそれぞれ95%及び92%、CALQUENCE単独療法群でそれぞれ89%及び86%であった。オビヌツズマブ+chlorambucil群の治療サイクル数の中央値は6サイクルで、オビヌツズマブの投与を6サイクル以上受けた患者は84%、chlorambucilの投与を6サイクル以上受けた患者は70%であった。CALQUENCE+G群でオビヌツズマブの投与を6サイクル以上受けた患者は85%であった。</p> <p>CALQUENCE+G群及びCALQUENCE単独療法群で、治験薬の最終投与の30日以内に病勢進行を認めずに死亡に至った副作用の発現率は、各群2%であり、最も高頻度で認められたのは感染であった。重篤な副作用の発現率は、CALQUENCE+G群で39%、CALQUENCE単独療法群で32%であった。最も高頻度で認められた重篤な副作用は肺炎であった（2.8%～7%）。</p> <p>CALQUENCE+G群で投与中止に至った副作用の発現率は11%、CALQUENCEの減量に至った副作用の発現率は7%であった。CALQUENCE単独療法群では、投与中止に至った副作用の発現率は10%、CALQUENCEの減量に至った副作用の発現率は4%であった。</p> <p>ELEVATE-TN試験で認められた副作用及び臨床検査値異常を表5及び表6に示す。</p> <p>表5 CLL患者にCALQUENCEを投与したときの主な副作用（グレードを問わない、発現率15%以上）（ELEVATE-TN試験）</p>					
	CALQUENCE + オビヌツズマブ N=178		CALQUENCE 単独療法群 N=179		オビヌツズマブ + Chlorambucil N=169	
	全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)
	感染症					
感染 [†]	69	22 [‡]	65	14 [‡]	46	13 [‡]
上気道感染 ^a	39	2.8	35	0	17	1.2
下気道感染 ^b	24	8	18	4.5	7	1.8
尿路感染	15	1.7	15	2.8	5	0.6
	血液およびリンパ系障害[§]					

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国						
好中球減少症 ^c	53	37	23	13	78	50	
貧血 ^d	52	12	53	10	54	14	
血小板減少症 ^e	51	12	32	3.4	61	16	
リンパ球増加症 ^f	12	11	16	15	0.6	0.6	
神経系障害							
頭痛	40	1.1	39	1.1	12	0	
浮動性めまい	20	0	12	0	7	0	
胃腸障害							
下痢	39	4.5	35	0.6	21	1.8	
悪心	20	0	22	0	31	0	
筋骨格系および結合組織障害							
筋骨格痛 ^g	37	2.2	32	1.1	16	2.4	
関節痛	22	1.1	16	0.6	4.7	1.2	
一般・全身障害および投与部位の状態							
疲労 ^h	34	2.2	23	1.1	24	1.2	
皮膚および皮下組織障害							
挫傷 ⁱ	31	0	21	0	5	0	
発疹 ^j	26	2.2	25	0.6	9	0.6	
血管障害							
出血 ^k	20	1.7	20	1.7	6	0	
* NCI が公表している CTCAE version 4.03 に基づく							
† 感染又は発熱性好中球減少症に関連するすべての副作用を含む							
‡ CALQUENCE+オビヌツズマブ群の死亡例 3 例、CALQUENCE 単独療法群の死亡例 3 例及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の死亡例 1 例を含む							
§ 副作用及び臨床検査結果に基づき集計							
a 上気道感染、上咽頭炎及び副鼻腔炎							

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国						
	b 肺炎、下気道感染、気管支炎、細気管支炎、気管炎及び肺感染を含む c 好中球減少症、好中球数減少及び関連する臨床検査結果を含む d 貧血、赤血球数減少及び関連する臨床検査結果を含む e 血小板減少症、血小板数減少及び関連する臨床検査結果を含む f リンパ球増加症、リンパ球数増加及び関連する臨床検査結果を含む g 背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格不快感、筋肉痛、頸部痛、四肢痛及び脊椎痛を含む h 無力症、疲労及び嗜眠を含む i 内出血、挫傷及び斑状出血を含む j 発疹、皮膚炎及びその他の関連する事象用語を含む k 出血、血腫、喀血、血尿、月経過多、出血性関節症及び鼻出血を含む						
	CALQUENCE 投与例（CALQUENCE とオビヌツズマブの併用療法及び単独療法）で報告されたその他の臨床的に重要な副作用（グレードを問わない、発現率 15%未満）は以下のとおりであった。						
	<ul style="list-style-type: none"> ● 新生物：二次性悪性腫瘍（10%）、黒色腫以外の皮膚癌（5%） ● 心臓障害：心房細動又は心房粗動（3.6%）、高血圧（5%） ● 感染：ヘルペスウイルス感染（6%） 						
	表 6 CALQUENCE 投与例において新たに発現した又はベースラインから悪化した非血液学的な臨床検査値異常（グレードを問わない、発現率 15%以上）（ELEVATE-TN 試験）						
	臨床検査値異常**^a	CALQUENCE + オビヌツズマブ N=178		CALQUENCE 単独療法 N=179		オビヌツズマブ + Chlorambucil N=169	
		全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)
	尿酸増加	29	29	22	22	37	37
	ALT 増加	30	7	20	1.1	36	6
	AST 増加	38	5	17	0.6	60	8

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国						
	ビリルビン増加	13	0.6	15	0.6	11	0.6
<p>* NCI が公表している CTCAE version 4.03 に基づく</p> <p>a 電解質を除く</p> <p>クレアチニン値が基準値上限の 1.5~3 倍に上昇した患者の割合は CALQUENCE+オビヌツズマブ群で 3.9%、CALQUENCE 単独療法群で 2.8%であった。</p> <p><i>ASCEND 試験</i></p> <p>無作為化、非盲検試験（ASCEND 試験）で、再発又は難治性 CLL 患者における CALQUENCE の安全性を評価した [臨床試験（14.2）参照]。本試験には、1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性 CLL 患者であり、肝トランスアミナーゼが基準値上限の 2 倍以下、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下、及び推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者を組み入れた。本試験では、絶対好中球数が 500/μL 未満、血小板数が 30,000/μL 未満、プロトロンビン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値上限の 2 倍超、重大な心血管疾患を有する、又は強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤を要する患者は除外した。ワルファリン又は同等のビタミン K 拮抗薬以外の抗血栓薬の使用は可とした。</p> <p>ASCEND 試験では、154 例に CALQUENCE（病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで 100 mg を約 12 時間毎）を投与し、118 例に idelalisib（病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで 150 mg を約 12 時間毎）とリツキシマブ（静脈内投与を最大 8 回）を併用投与し、35 例にベンダムスチン+リツキシマブを最大 6 サイクル併用投与した。全体の年齢の中央値は 68 歳（範囲：32~90 歳）で、67%が男性、92%が白人、88%が ECOG performance status 0 又は 1 であった。</p> <p>CALQUENCE 群における重篤な副作用の発現率は 29%であった。CALQUENCE 投与例の 5%超で認められた重篤な副作用は下気道感染（6%）であった。CALQUENCE の最終投与から 30 日以内に認められた死亡に至った副作用の発現率は 2.6%（二次性悪性腫瘍及び感染による死亡を含む）であった。</p> <p>CALQUENCE 投与例における投与中止に至った副作用の発現率は 10%で、最も高頻度で認められたのは二次性悪性腫瘍であり、次いで感染であった。CALQUENCE の休薬に至った副作用の発現率は 34%で、最も高頻度で認められたのは気道感染であり、次いで好中球減少症であった。減量に至った副作用の発現率は 3.9%であった。</p> <p>主な副作用を表 7 に、非血液学的な臨床検査値異常を表 8 に要約する。これらの表は、曝露期間の中央値 15.7 カ月の CALQUENCE 曝露データに基づくものであり、この中で 6 カ月を超えて投与を継続した患者は 94%、12 カ月を超えて投与を継続した患者は 86%であった。idelalisib 曝露期間の中央値は 11.5 カ月であり、6 カ月を超えて投与を継続した患者は 72%、12 カ月を超えて投与を継続した患者は 48%であった。6 サイクルのベンダムスチン+リツキシマブの投与を完了した患者は 83%であった。</p>							

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国					
表 7 CLL 患者に CALQUENCE を投与したときの主な副作用（グレードを問わない、発現率>15%）（ASCEND 試験）						
器官 副作用*	CALQUENCE N=154		Idelalisib + リツキシマブ N=118		ベンダムスチン + リツキシマブ N=35	
	全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)
感染症						
感染 [†]	56	15 [‡]	65	28 [‡]	49	11
上気道感染 ^a	29	1.9	26	3.4	17	2.9
下気道感染 ^b	23	6	26	15	14	6
血液およびリンパ系障害[§]						
好中球減少症 ^c	48	23	79	53	80	40
貧血 ^d	47	15	45	8	57	17
血小板減少症 ^e	33	6	41	13	54	6
リンパ球増加症 ^f	26	19	23	18	2.9	2.9
神経系障害						
頭痛	22	0.6	6	0	0	0
胃腸障害						
下痢 [§]	18	1.3	49	25	14	0
血管障害						
出血 ^h	16	1.3	5	1.7	6	2.9
一般・全身障害						
疲労 ⁱ	15	1.9	13	0.8	31	6
筋骨格系および結合組織障害						
筋骨格痛 ^j	15	1.3	15	1.7	2.9	0
* NCI が公表している CTCAE version4.03 に基づく						

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国								
	<p>† 感染又は発熱性好中球減少症に関連するすべての副作用を含む</p> <p>‡ CALQUENCE 単独療法群の死亡例 1 例及び idelalisib + リツキシマブ群の死亡例 1 例を含む</p> <p>§ 副作用及び臨床検査結果に基づき集計</p> <p>a 上気道感染、上咽頭炎及び副鼻腔炎</p> <p>b 肺炎、下気道感染、気管支炎、細気管支炎、気管炎及び肺感染を含む</p> <p>c 好中球減少症、好中球数減少及び関連する臨床検査結果を含む</p> <p>d 貧血、赤血球数減少及び関連する臨床検査結果を含む</p> <p>e 血小板減少症、血小板数減少及び関連する臨床検査結果を含む</p> <p>f リンパ球増加症、リンパ球数増加及び関連する臨床検査結果を含む</p> <p>g 大腸炎、下痢及び腸炎を含む</p> <p>h 出血、血腫、喀血、血尿、月経過多、出血性関節症及び鼻出血を含む</p> <p>i 無力症、疲労及び嗜眠を含む</p> <p>j 背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格不快感、四肢痛、筋肉痛、脊椎痛及び骨痛を含む</p> <p>CALQUENCE 投与例で報告されたその他の臨床的に重要な副作用（グレードを問わない、発現率 15%未満）は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 皮膚および皮下組織障害：内出血（10%）、発疹（9%） ● 新生物：二次性悪性腫瘍（12%）、黒色腫以外の皮膚癌（6%） ● 筋骨格系および結合組織障害：関節痛（8%） ● 心臓障害：心房細動又は心房粗動（5%）、高血圧（3.2%） ● 感染：ヘルペスウイルス感染（4.5%） <p>Table 8: CALQUENCE 投与例において新たに発現した又はベースラインから悪化した非血液学的な臨床検査値異常（グレードを問わない、発現率 10%以上）（ASCEND 試験）</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="394 1284 697 1393">臨床検査値異常^a</th> <th data-bbox="697 1284 1089 1393">CALQUENCE N=154</th> <th data-bbox="1089 1284 1482 1393">Idelalisib + リツキシマブ N=118</th> <th data-bbox="1482 1284 1875 1393">ベンダムスチン + リツキシマブ N=35</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	臨床検査値異常 ^a	CALQUENCE N=154	Idelalisib + リツキシマブ N=118	ベンダムスチン + リツキシマブ N=35				
臨床検査値異常 ^a	CALQUENCE N=154	Idelalisib + リツキシマブ N=118	ベンダムスチン + リツキシマブ N=35						

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国						
		全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)	全グレード (%)	グレード≥3 (%)
	尿酸増加	15	15	11	11	23	23
	ALT 増加	15	1.9	59	23	26	2.9
	AST 増加	13	0.6	48	13	31	2.9
	ビリルビン増加	13	1.3	16	1.7	26	11
	* NCI が公表している CTCAE version5 に基づく						
	a 電解質を除く						
	クレアチニン値が基準値上限の 1.5~3 倍に上昇した患者は、CALQUENCE 投与例の 1.3%であった。						
相互作用	7 薬物相互作用						
	強力な CYP3A 阻害剤						
	臨床的影響	<ul style="list-style-type: none"> ● CALQUENCE と強力な CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）の併用により、アカラブルチニブの血漿中濃度が上昇した [臨床薬理（12.3）参照] ● アカラブルチニブの濃度が上昇することで、毒性が増強されるおそれがある。 					
	予防又は管理法	<ul style="list-style-type: none"> ● 強力な CYP3A 阻害剤と CALQUENCE の併用は避けること。 ● 短期間併用する場合は、CALQUENCE を休薬すること [相互作用が認められた場合の推奨用量（2.3）参照]。 					
	中程度の CYP3A 阻害剤						
	臨床的影響	<ul style="list-style-type: none"> ● CALQUENCE と中程度の CYP3A 阻害剤の併用により、アカラブルチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある [臨床薬理（12.3）参照]。 ● アカラブルチニブの濃度が上昇することで、毒性が増強されるおそれがある。 					
	予防又は管理法	<ul style="list-style-type: none"> ● CALQUENCE と中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合は、アカラブルチニブを 100 mg 1 日 1 回に減量する。 					
	強力な CYP3A 誘導剤						
	臨床的影響	<ul style="list-style-type: none"> ● CALQUENCE と強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の併用により、アカラブルチニブの血漿中濃度が低下した [臨床薬理（12.3）参照]。 					

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国		
		<ul style="list-style-type: none"> ● アカラブルチニブの濃度が低下することで、CALQUENCE の効果が減弱するおそれがある。 	
	予防又は管理法	<ul style="list-style-type: none"> ● 強力な CYP3A 誘導剤と CALQUENCE の併用は避けること。 ● 強力な CYP3A 誘導剤の使用が避けられない場合は、アカラブルチニブを 200 mg 約 12 時間毎に増量する。 	
	胃酸分泌抑制作用を持つ薬剤		
	臨床的影響	<ul style="list-style-type: none"> ● CALQUENCE とプロトンポンプ阻害剤、H₂ 受容体拮抗薬又は制酸剤と併用した場合、アカラブルチニブの血漿中濃度が低下する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。 ● アカラブルチニブの濃度が低下することで、CALQUENCE の効果が減弱するおそれがある。 ● 胃酸分泌抑制作用を持つ薬剤の使用が必要な場合は、H₂ 受容体拮抗薬 (ラニチジン又はファモチジン等) 若しくは制酸剤 (炭酸カルシウム等) の使用を考慮すること。 	
	予防又は管理法	制酸剤	投与間隔を 2 時間以上あけて投与すること [相互作用が認められた場合の推奨用量 (2.3) 参照]。
		H ₂ 受容体拮抗薬	CALQUENCE を H ₂ 受容体拮抗薬の 2 時間前に投与すること [相互作用が認められた場合の推奨用量 (2.3) 参照]。
プロトンポンプ阻害剤		併用を避けること。プロトンポンプ阻害剤の作用は長期間持続するため、CALQUENCE との投与間隔をあけても相互作用が消えない可能性がある。	
特定の患者集団への投与	<p>8 特殊患者への投与</p> <p>8.1 妊娠</p> <p>リスクの概略</p> <p>動物試験の所見によると、妊婦に CALQUENCE を投与した場合、胎児への害及び分娩異常をきたすおそれがある。妊婦への投与に関するデータはないため、薬剤に関連するリスクについての情報はない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、アカラブルチニブを器官形成期に投与したところ、ラットでは分娩異常が認められ、ウサギでは胎児の発育遅延が認められた。このときの母動物の曝露量 (AUC) は、患者に推奨用量 100 mg を約 12 時間毎に投与したときの曝露量 (データ参照) の 2 倍であった。妊婦には、胎児へのリスクについて説明すること。</p>		

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	<p>予定する集団における重大な先天異常及び流産の想定背景リスクは不明である。すべての妊娠に先天異常、死産又はその他の有害転帰のリスクが伴う。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の背景リスクはそれぞれ2～4%及び15～20%と推定される。</p> <p><u>データ</u></p> <p><u>動物データ</u></p> <p>雌ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性の複合試験では、交配14日前から妊娠17日目にかけて、200 mg/kg/日までのアカラブルチニブを経口投与したが、胚・胎児の発育及び生存率に影響はみられなかった。妊娠ラットに200 mg/kg/日を投与したときのAUCは、患者に推奨用量100 mgを約12時間毎に投与したときのAUCの約9倍であった。胎児の血漿中にアカラブルチニブとその活性代謝物が確認された。</p> <p>ウサギの胚・胎児発生毒性試験では、妊娠した雌に200 mg/kg/日までのアカラブルチニブを器官形成期（妊娠6～18日目）に経口投与した。100 mg/kg/日以上での投与で母体に毒性が認められ、100 mg/kg/日では胎児体重の減少及び骨格形成遅延が認められた。妊娠ウサギに100 mg/kg/日を投与したときのAUCは、患者に100 mgを約12時間毎に投与したときのAUCの約2倍であった。</p> <p>ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠ラットに50、100及び150 mg/kg/日のアカラブルチニブを器官形成期、分娩及び授乳期にわたり経口投与した。100 mg/kg/日以上での用量で分娩異常（遷延分娩又は難産）及び出生児の死亡が認められた。妊娠ラットに100 mg/kg/日を投与したときのAUCは、患者に100 mgを約12時間毎に投与したときのAUCの約2倍であった。150 mg/kg/日でF1児に腎乳頭の発育不全が認められた。このときのAUCは、患者に100 mgを約12時間毎に投与したときのAUCの約5倍であった。</p> <p>8.2 授乳</p> <p><u>リスクの概略</u></p> <p>ヒトにおけるアカラブルチニブ又はその活性代謝物の乳汁中への移行の有無、授乳された乳児や乳汁産生に対する影響に関するデータはない。授乳ラットの乳汁中にアカラブルチニブ及びその活性代謝物が検出された。授乳された乳児でCALQUENCEの副作用が発現する可能性があるため、授乳中の女性に対しては、CALQUENCEの服用中及び最終投与から少なくとも2週間は授乳を控えるよう指導すること。</p> <p>8.3 女性及び男性の生殖能</p> <p><u>妊娠</u></p> <p>妊娠可能な女性については、CALQUENCEの投与を開始する前に妊娠検査をすることが推奨される。</p>

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	<p><u>避妊</u> 女性 妊婦に CALQUENCE を投与した場合、胎児への害及び分娩異常をきたすおそれがある [特殊患者への投与 (8.1) 参照]。 妊娠可能な女性に対しては、CALQUENCE 投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は、有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤使用中に妊娠した場合は、胎児に害が及ぶ可能性を患者に説明すること。</p> <p>8.4 小児への投与 小児患者における CALQUENCE の安全性及び有効性は確立していない。</p> <p>8.5 高齢者への投与 CALQUENCE の臨床試験に参加した CLL 又は MCL 患者 929 例のうち、68%が 65 歳以上、24%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者では、グレード 3 以上の副作用の発現率は 59%、重篤な副作用の発現率は 39%であった。65 歳未満の患者では、グレード 3 以上の副作用の発現率は 45%、重篤な副作用の発現率は 25%であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者との間に臨床的に重要な有効性の差はみられなかった。</p> <p>8.6 肝機能障害者への投与 重度の肝機能障害者においては CALQUENCE の投与を避けること。中等度又は重度の肝機能障害者において CALQUENCE の安全性は評価されていない [肝機能障害者に対する推奨用量 (2.2) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。</p>
備考	2019 年 11 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CALQUENCE safely and effectively. See full prescribing information for CALQUENCE.

CALQUENCE® (acalabrutinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2017

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.2) 11/2019
Dosage and Administration (2.2) 11/2019

INDICATIONS AND USAGE

CALQUENCE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with:

- Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy. (1.1)
This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.1, 14.1)
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dose is 100 mg orally approximately every 12 hours; swallow whole with water and with or without food. (2.1)
- Advise patients not to break, open, or chew capsules. (2.1)
- Manage toxicities using treatment interruption, dose reduction, or discontinuation. (2.2)
- Avoid CALQUENCE in patients with severe hepatic impairment (2.2, 8.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 100 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious and Opportunistic Infections:** Monitor for signs and symptoms of infection and treat promptly. (5.1)
- Hemorrhage:** Monitor for bleeding and manage appropriately. (5.2)
- Cytopenias:** Monitor complete blood counts regularly. (5.3)
- Second Primary Malignancies:** Other malignancies have occurred, including skin cancers and other solid tumors. Advise patients to use sun protection. (5.4)
- Atrial Fibrillation and Flutter:** Monitor for symptoms of arrhythmias and manage. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence \geq 30%) were: anemia, neutropenia, upper respiratory tract infection, thrombocytopenia, headache, diarrhea, and musculoskeletal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A Inhibitors:** Avoid co-administration with strong CYP3A inhibitors. Dose adjustments may be recommended. (2.3, 7, 12.3)
- CYP3A Inducers:** Avoid co-administration with strong CYP3A inducers. Dose adjustments may be recommended. (2.3, 7, 12.3)
- Gastric Acid Reducing Agents:** Avoid co-administration with proton pump inhibitors (PPIs). Stagger dosing with H2-receptor antagonists and antacids. (2.4, 7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: May cause fetal harm and dystocia (8.1)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Mantle Cell Lymphoma
- 1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Recommended Dosage for Hepatic Impairment
- 2.3 Recommended Dosage for Drug Interactions
- Concomitant Use with Gastric Acid Reducing Agents
- 2.4 Dose Modifications for Adverse Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious and Opportunistic Infections
- 5.2 Hemorrhage
- 5.3 Cytopenias
- 5.4 Second Primary Malignancies
- 5.5 Atrial Fibrillation and Flutter

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Mantle Cell Lymphoma

14.2 Chronic Lymphocytic Leukemia

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Mantle Cell Lymphoma

CALQUENCE is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate [*see [Clinical Studies \(14.1\)](#)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma

CALQUENCE is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

CALQUENCE as Monotherapy

For patients with MCL, CLL, or SLL, the recommended dose of CALQUENCE is 100 mg taken orally approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity.

CALQUENCE in Combination with Obinutuzumab

For patients with previously untreated CLL or SLL, the recommended dose of CALQUENCE is 100 mg taken orally approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity. Start CALQUENCE at Cycle 1 (each cycle is 28 days). Start obinutuzumab at Cycle 2 for a total of 6 cycles and refer to the obinutuzumab prescribing information for recommended dosing. Administer CALQUENCE prior to obinutuzumab when given on the same day.

Advise patients to swallow capsule whole with water. Advise patients not to open, break or chew the capsules. CALQUENCE may be taken with or without food. If a dose of CALQUENCE is missed by more than 3 hours, it should be skipped and the next dose should be taken at its regularly scheduled time. Extra capsules of CALQUENCE should not be taken to make up for a missed dose.

2.2 Recommended Dosage for Hepatic Impairment

Avoid administration of CALQUENCE in patients with severe hepatic impairment.

Dose modifications are not required for patients with mild or moderate hepatic impairment [*see [Use in Specific Populations \(8.6\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)*].

2.3 Recommended Dosage for Drug Interactions

Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors or Inducers

These are described in Table 1 [*see [Drug Interactions \(7\)](#)*].

Table 1: Recommended Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors or Inducers

CYP3A	Co-administered Drug	Recommended CALQUENCE use
Inhibition	Strong CYP3A inhibitor	Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for up to seven days), interrupt CALQUENCE.
	Moderate CYP3A inhibitor	100 mg once daily.
Induction	Strong CYP3A inducer	Avoid concomitant use. If these inducers cannot be avoided, increase CALQUENCE dose to 200 mg approximately every 12 hours.

Concomitant Use with Gastric Acid Reducing Agents

Proton Pump Inhibitors: Avoid concomitant use [*see [Drug Interactions \(7\)](#)*].

H2-Receptor Antagonists: Take CALQUENCE 2 hours before taking a H2-receptor antagonist [*see [Drug Interactions \(7\)](#)*].

Antacids: Separate dosing by at least 2 hours [*see [Drug Interactions \(7\)](#)*].

2.4 Dose Modifications for Adverse Reactions

Recommended dose modifications of CALQUENCE for Grade 3 or greater adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended Dose Modifications for Adverse Reactions

Event	Adverse Reaction Occurrence	Dose Modification (Starting dose = 100 mg approximately every 12 hours)
Grade 3 or greater non-hematologic toxicities, Grade 3 thrombocytopenia with bleeding, Grade 4 thrombocytopenia	First and Second	Interrupt CALQUENCE. Once toxicity has resolved to Grade 1 or baseline level, CALQUENCE may be resumed at 100 mg approximately every 12 hours.

Event	Adverse Reaction Occurrence	Dose Modification (Starting dose = 100 mg approximately every 12 hours)
or Grade 4 neutropenia lasting longer than 7 days	Third	Interrupt CALQUENCE. Once toxicity has resolved to Grade 1 or baseline level, CALQUENCE may be resumed at a reduced frequency of 100 mg once daily.
	Fourth	Discontinue CALQUENCE.

Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Refer to the obinutuzumab prescribing information for management of obinutuzumab toxicities.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg capsules.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious and Opportunistic Infections

Fatal and serious infections, including opportunistic infections, have occurred in patients with hematologic malignancies treated with CALQUENCE.

Serious or Grade 3 or higher infections (bacterial, viral, or fungal) occurred in 19% of 1029 patients exposed to CALQUENCE in clinical trials, most often due to respiratory tract infections (11% of all patients, including pneumonia in 6%). These infections predominantly occurred in the absence of Grade 3 or 4 neutropenia, with neutropenic infection reported in 1.9% of all patients. Opportunistic infections in recipients of CALQUENCE have included, but are not limited to, hepatitis B virus reactivation, fungal pneumonia, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus, and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Consider prophylaxis in patients who are at increased risk for opportunistic infections. Monitor patients for signs and symptoms of infection and treat promptly.

5.2 Hemorrhage

Fatal and serious hemorrhagic events have occurred in patients with hematologic malignancies treated with CALQUENCE. Major hemorrhage (serious or Grade 3 or higher bleeding or any central nervous system bleeding) occurred in 3.0% of patients, with fatal hemorrhage occurring in 0.1% of 1029 patients exposed to CALQUENCE in clinical trials. Bleeding events of any grade, excluding bruising and petechiae, occurred in 22% of patients.

Use of antithrombotic agents concomitantly with CALQUENCE may further increase the risk of hemorrhage. In clinical trials, major hemorrhage occurred in 2.7% of patients taking CALQUENCE without antithrombotic agents and 3.6% of patients taking CALQUENCE with antithrombotic agents. Consider the risks and benefits of antithrombotic agents when co-administered with CALQUENCE. Monitor patients for signs of bleeding.

Consider the benefit-risk of withholding CALQUENCE for 3-7 days pre- and post-surgery depending upon the type of surgery and the risk of bleeding.

5.3 Cytopenias

Grade 3 or 4 cytopenias, including neutropenia (23%), anemia (8%), thrombocytopenia (7%), and lymphopenia (7%), developed in patients with hematologic malignancies treated with CALQUENCE. Grade 4 neutropenia developed in 12% of patients. Monitor complete blood counts regularly during treatment. Interrupt treatment, reduce the dose, or discontinue treatment as warranted [*see [Dose Modifications for Adverse Reactions \(2.4\)](#)*].

5.4 Second Primary Malignancies

Second primary malignancies, including skin cancers and other solid tumors, occurred in 12% of 1029 patients exposed to CALQUENCE in clinical trials. The most frequent second primary malignancy was skin cancer, reported in 6% of patients. Monitor patients for skin cancers and advise protection from sun exposure.

5.5 Atrial Fibrillation and Flutter

Grade 3 atrial fibrillation or flutter occurred in 1.1% of 1029 patients treated with CALQUENCE, with all grades of atrial fibrillation or flutter reported in 4.1% of all patients. The risk may be increased in patients with cardiac risk factors, hypertension, previous arrhythmias, and acute infection. Monitor for symptoms of arrhythmia (e.g., palpitations, dizziness, syncope, dyspnea) and manage as appropriate.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Serious and Opportunistic Infections [*see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)*]
- Hemorrhage [*see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)*]
- Cytopenias [*see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)*]
- Second Primary Malignancies [*see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)*]
- Atrial Fibrillation and Flutter [*see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)*]

6.1 Clinical Trials Experience

As clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the Warnings and Precautions reflect exposure to CALQUENCE 100 mg approximately every 12 hours in 1029 patients with hematologic malignancies. Treatment includes CALQUENCE monotherapy in 820 patients in 6 trials, and CALQUENCE with obinutuzumab in 209 patients in 2 trials. Among these recipients of CALQUENCE, 88% were exposed for at least 6 months and 79% were exposed for at least one year. In this pooled safety population, adverse reactions in $\geq 30\%$ of 1029 patients were anemia, neutropenia, upper respiratory tract infection, thrombocytopenia, headache, diarrhea, and musculoskeletal pain.

Mantle Cell Lymphoma

The safety data described in this section reflect exposure to CALQUENCE (100 mg approximately every 12 hours) in 124 patients with previously treated MCL in Trial LY-004 [see [Clinical Studies \(14.1\)](#)]. The median duration of treatment with CALQUENCE was 16.6 (range: 0.1 to 26.6) months. A total of 91 (73.4%) patients were treated with CALQUENCE for ≥ 6 months and 74 (59.7%) patients were treated for ≥ 1 year.

The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) of any grade were anemia, thrombocytopenia, headache, neutropenia, diarrhea, fatigue, myalgia, and bruising. Grade 1 severity for the non-hematologic, most common events were as follows: headache (25%), diarrhea (16%), fatigue (20%), myalgia (15%), and bruising (19%). The most common Grade ≥ 3 non-hematological adverse reaction (reported in at least 2% of patients) was diarrhea.

Dose reductions and discontinuation due to any adverse reaction were reported in 1.6% and 6.5% of patients, respectively.

Tables 3 and 4 present the frequency category of adverse reactions observed in patients with MCL treated with CALQUENCE.

Table 3: Non-Hematologic Adverse Reactions in $\geq 5\%$ (All Grades) of Patients with MCL in Trial LY-004

Body System Adverse Reactions*	CALQUENCE Monotherapy N=124	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Nervous system disorders		
Headache	39	1.6
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	31	3.2
Nausea	19	0.8
Abdominal pain	15	1.6
Constipation	15	-
Vomiting	13	1.6
General disorders		
Fatigue	28	0.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia	21	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Bruising ^a	21	-

Body System Adverse Reactions*	CALQUENCE Monotherapy N=124	
	All Grades (%)	Grade \geq 3 (%)
Rash ^b	18	0.8
Vascular disorders		
Hemorrhage ^c	8	0.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Epistaxis	6	-

*Per NCI CTCAE version 4.03.

^a Bruising: Includes all terms containing 'bruise,' 'contusion,' 'petechiae,' or 'ecchymosis'

^b Rash: Includes all terms containing 'rash'

^c Hemorrhage: Includes all terms containing 'hemorrhage' or 'hematoma'

Table 4: Hematologic Adverse Reactions Reported in \geq 20% of Patients with MCL in Trial LY-004

Hematologic Adverse Reactions*	CALQUENCE Monotherapy N=124	
	All Grades (%)	Grade \geq 3 (%)
Hemoglobin decreased	46	10
Platelets decreased	44	12
Neutrophils decreased	36	15

*Per NCI CTCAE version 4.03; based on laboratory measurements and adverse reactions.

Increases in creatinine 1.5 to 3 times the upper limit of normal occurred in 4.8% of patients.

Chronic Lymphocytic Leukemia

The safety data described below reflect exposure to CALQUENCE (100 mg approximately every 12 hours, with or without obinutuzumab) in 511 patients with CLL from two randomized controlled clinical trials [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)].

The most common adverse reactions (\geq 30%) of any grade in patients with CLL were anemia, neutropenia, thrombocytopenia, headache, upper respiratory tract infection, and diarrhea.

ELEVATE-TN

The safety of CALQUENCE plus obinutuzumab (CALQUENCE+G), CALQUENCE monotherapy, and obinutuzumab plus chlorambucil (GC1b) was evaluated in a randomized, multicenter, open-label, actively controlled trial in 526 patients with previously untreated CLL [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)].

Patients randomized to the CALQUENCE+G arm were treated with CALQUENCE and obinutuzumab in combination for six cycles, then with CALQUENCE as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. Patients initiated obinutuzumab on Day 1 of Cycle 2, continuing for a total of 6 cycles. Patient randomized to CALQUENCE monotherapy received CALQUENCE approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity. The trial required age \geq 65 years of age or 18 to < 65 years of age with a total Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 or creatinine clearance of 30 to 69 mL/min, hepatic transaminases \leq 3 times upper limit of normal (ULN) and total bilirubin \leq 1.5 times ULN, and allowed patients to receive antithrombotic agents other than warfarin or equivalent vitamin K antagonists.

During randomized treatment, the median duration of exposure to CALQUENCE in the CALQUENCE+G and CALQUENCE monotherapy arms was 27.7 months (range 0.3 to 40 months), with 95% and 92% and 89% and 86% of patients with at least 6 months and 12 months of exposure, respectively. In the obinutuzumab and chlorambucil arm the median number of cycles was 6 with 84% of patients receiving at least 6 cycles of obinutuzumab, 70% of patients received at least 6 cycles of chlorambucil. Eighty-five percent of patients in the CALQUENCE+G arm received at least 6 cycles of obinutuzumab.

In the CALQUENCE+G and CALQUENCE monotherapy arms, fatal adverse reactions that occurred in the absence of disease progression and with onset within 30 days of the last study treatment were reported in 2% for each treatment arm, most often from infection. Serious adverse reactions were reported in 39% of patients in the CALQUENCE+G arm and 32% in the CALQUENCE monotherapy arm, most often due to events of pneumonia (2.8% to 7%).

In the CALQUENCE+G arm, adverse reactions led to treatment discontinuation in 11% of patients and a dose reduction of CALQUENCE in 7% of patients. In the CALQUENCE monotherapy arm, adverse reactions led to discontinuation in 10% and dose reduction in 4% of patients.

Tables 5 and 6 presents adverse reactions and laboratory abnormalities identified in the ELEVATE-TN trial.

Table 5: Common Adverse Reactions (≥ 15% Any Grade) with CALQUENCE in Patients with CLL (ELEVATE-TN)

Body System Adverse Reaction*	CALQUENCE plus Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monotherapy N=179		Obinutuzumab plus Chlorambucil N=169	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections						
Infection [†]	69	22 [‡]	65	14 [‡]	46	13 [‡]
Upper respiratory tract infection ^a	39	2.8	35	0	17	1.2
Lower respiratory tract infection ^b	24	8	18	4.5	7	1.8
Urinary tract infection	15	1.7	15	2.8	5	0.6
Blood and lymphatic system disorders[§]						
Neutropenia ^c	53	37	23	13	78	50
Anemia ^d	52	12	53	10	54	14
Thrombocytopenia ^e	51	12	32	3.4	61	16
Lymphocytosis ^f	12	11	16	15	0.6	0.6
Nervous system disorders						
Headache	40	1.1	39	1.1	12	0
Dizziness	20	0	12	0	7	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	39	4.5	35	0.6	21	1.8
Nausea	20	0	22	0	31	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders						

Body System Adverse Reaction*	CALQUENCE plus Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monotherapy N=179		Obinutuzumab plus Chlorambucil N=169	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Musculoskeletal pain ^g	37	2.2	32	1.1	16	2.4
Arthralgia	22	1.1	16	0.6	4.7	1.2
General disorders and administration site conditions						
Fatigue ^h	34	2.2	23	1.1	24	1.2
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Bruising ⁱ	31	0	21	0	5	0
Rash ^j	26	2.2	25	0.6	9	0.6
Vascular disorders						
Hemorrhage ^k	20	1.7	20	1.7	6	0

*Per NCI CTCAE version 4.03

† Includes any adverse reactions involving infection or febrile neutropenia

‡ Includes 3 fatal cases in the CALQUENCE plus obinutuzumab arm, 3 fatal cases in the CALQUENCE monotherapy arm and 1 fatal case in the obinutuzumab plus chlorambucil arm

§ Derived from adverse reaction and laboratory data

^a Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis and sinusitis

^b Includes pneumonia, lower respiratory tract infection, bronchitis, bronchiolitis, tracheitis, and lung infection

^c Includes neutropenia, neutrophil count decreased, and related laboratory data

^d Includes anemia, red blood cell count decreased, and related laboratory data

^e Includes thrombocytopenia, platelet count decreased, and related laboratory data

^f Includes lymphocytosis, lymphocyte count increased, and related laboratory data

^g Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, neck pain, pain in extremity and spinal pain

^h Includes asthenia, fatigue, and lethargy

ⁱ Includes bruise, contusion, and ecchymosis

^j Includes rash, dermatitis, and other related terms

^k Includes hemorrhage, hematoma, hemoptysis, hematuria, menorrhagia, hemarthrosis, and epistaxis

Other clinically relevant adverse reactions (all grades incidence < 15%) in recipients of CALQUENCE (CALQUENCE in combination with obinutuzumab and monotherapy) included:

- *Neoplasms*: second primary malignancy (10%), non-melanoma skin cancer (5%)
- *Cardiac disorders*: atrial fibrillation or flutter (3.6%), hypertension (5%)
- *Infection*: herpesvirus infection (6%)

Table 6: Select Non-Hematologic Laboratory Abnormalities (≥ 15% Any Grade), New or Worsening from Baseline in Patients Receiving CALQUENCE (ELEVATE-TN)

Laboratory Abnormality ^{*,a}	CALQUENCE plus Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monotherapy N=179		Obinutuzumab plus Chlorambucil N=169	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Uric acid increase	29	29	22	22	37	37
ALT increase	30	7	20	1.1	36	6
AST increase	38	5	17	0.6	60	8
Bilirubin increase	13	0.6	15	0.6	11	0.6

*Per NCI CTCAE version 4.03

^a Excludes electrolytes

Increases in creatinine 1.5 to 3 times the upper limit of normal occurred in 3.9% and 2.8% of patients in the CALQUENCE combination arm and monotherapy arm, respectively.

ASCEND

The safety of CALQUENCE in patients with relapsed or refractory CLL was evaluated in a randomized, open-label study (ASCEND) [see *Clinical Studies (14.2)*]. The trial enrolled patients with relapsed or refractory CLL after at least one prior therapy and required hepatic transaminases ≤ 2 times upper limit of normal (ULN), total bilirubin ≤ 1.5 times ULN, and an estimated creatinine clearance ≥ 30 mL/min. The trial excluded patients having an absolute neutrophil count < 500/μL, platelet count < 30,000/μL, prothrombin time or activated partial thromboplastin time > 2 times ULN, significant cardiovascular disease, or a requirement for strong CYP3A inhibitors or inducers. Patients were allowed to receive antithrombotic agents other than warfarin or equivalent vitamin K antagonist.

In ASCEND, 154 patients received CALQUENCE (100 mg approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity), 118 received idelalisib (150 mg approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity) with up to 8 infusions of a rituximab product, and 35 received up to 6 cycles of bendamustine and a rituximab product. The median age overall was 68 years (range: 32-90); 67% were male; 92% were white; and 88% had an ECOG performance status of 0 or 1.

In the CALQUENCE arm, serious adverse reactions occurred in 29% of patients. Serious adverse reactions in > 5% of patients who received CALQUENCE included lower respiratory tract infection (6%). Fatal adverse reactions within 30 days of the last dose of CALQUENCE occurred in 2.6% of patients, including from second primary malignancies and infection.

In recipients of CALQUENCE, permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 10% of patients, most frequently due to second primary malignancies followed by infection. Adverse reactions led to dosage interruptions of CALQUENCE in 34% of patients, most often due to respiratory tract infections followed by neutropenia, and dose reduction in 3.9% of patients.

Selected adverse reactions are described in Table 7 and non-hematologic laboratory abnormalities are described in Table 8. These tables reflect exposure to CALQUENCE with median duration of 15.7

months with 94% of patients on treatment for greater than 6 months and 86% of patients on treatment for greater than 12 months. The median duration of exposure to idelalisib was 11.5 months with 72% of patients on treatment for greater than 6 months and 48% of patients on treatment for greater than 12 months. Eighty-three percent of patients completed 6 cycles of bendamustine and rituximab product.

Table 7: Common Adverse Reactions (≥ 15% Any Grade) with CALQUENCE in Patients with CLL (ASCEND)

Body System Adverse Reaction *	CALQUENCE N=154		Idelalisib plus Rituximab Product N=118		Bendamustine plus Rituximab Product N=35	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections						
Infection [†]	56	15 [‡]	65	28 [‡]	49	11
Upper respiratory tract infection ^a	29	1.9	26	3.4	17	2.9
Lower respiratory tract infection ^b	23	6	26	15	14	6
Blood and lymphatic system disorders[§]						
Neutropenia ^c	48	23	79	53	80	40
Anemia ^d	47	15	45	8	57	17
Thrombocytopenia ^e	33	6	41	13	54	6
Lymphocytosis ^f	26	19	23	18	2.9	2.9
Nervous system disorders						
Headache	22	0.6	6	0	0	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea ^g	18	1.3	49	25	14	0
Vascular disorders						
Hemorrhage ^h	16	1.3	5	1.7	6	2.9
General disorders						
Fatigue ⁱ	15	1.9	13	0.8	31	6
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Musculoskeletal pain ⁱ	15	1.3	15	1.7	2.9	0

* Per NCI CTCAE version 4.03

[†] Includes any adverse reactions involving infection or febrile neutropenia

[‡] Includes 1 fatal case in the CALQUENCE monotherapy arm and 1 fatal case in the Idelalisib plus Rituximab arm

[§] Derived from adverse reaction and laboratory data

^a Upper respiratory tract infection, rhinitis and nasopharyngitis

^b Includes pneumonia, lower respiratory tract infection, bronchitis, bronchiolitis, tracheitis, and lung infection.

^c Includes neutropenia, neutrophil count decreased, and related laboratory data

^d Includes anemia, red blood cell decreased, and related laboratory data

^e Includes thrombocytopenia, platelet count decreased, and related laboratory data

^f Includes lymphocytosis, lymphocyte count increased and related laboratory data

^g Includes colitis, diarrhea, and enterocolitis

^h Includes hemorrhage, hematoma, hemoptysis, hematuria, menorrhagia, hemarthrosis, and epistaxis

ⁱ Includes asthenia, fatigue, and lethargy

^j Includes back pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, pain in extremity, myalgia, spinal pain and bone pain

Other clinically relevant adverse reactions (all grades incidence < 15%) in recipients of CALQUENCE included:

- *Skin and subcutaneous disorders*: bruising (10%), rash (9%)
- *Neoplasms*: second primary malignancy (12%), non-melanoma skin cancer (6%)
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders*: arthralgia (8%)
- *Cardiac disorders*: atrial fibrillation or flutter (5%), hypertension (3.2%)
- *Infection*: herpesvirus infection (4.5%)

Table 8: Select Non-Hematologic Laboratory Abnormalities (≥ 10% Any Grade), New or Worsening from Baseline in Patients Receiving CALQUENCE (ASCEND)

Laboratory Abnormality ^a	CALQUENCE N=154		Idelalisib plus Rituximab Product N=118		Bendamustine plus Rituximab Product N=35	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Uric acid increase	15	15	11	11	23	23
ALT increase	15	1.9	59	23	26	2.9
AST increase	13	0.6	48	13	31	2.9
Bilirubin increase	13	1.3	16	1.7	26	11

Per NCI CTCAE version 5

^a Excludes electrolytes

Increases in creatinine to 1.5 to 3 times ULN occurred in 1.3% of patients who received CALQUENCE.

7 DRUG INTERACTIONS

Strong CYP3A Inhibitors	
<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Co-administration of CALQUENCE with a strong CYP3A inhibitor (itraconazole) increased acalabrutinib plasma concentrations [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. • Increased acalabrutinib concentrations may result in increased toxicity.
<i>Prevention or Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid co-administration of strong CYP3A inhibitors with CALQUENCE. • Alternatively, if the inhibitor will be used short-term, interrupt CALQUENCE [<i>see Recommended Dosage for Drug Interactions (2.3)</i>].
Moderate CYP3A Inhibitors	

<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Co-administration of CALQUENCE with a moderate CYP3A inhibitor may increase acalabrutinib plasma concentrations [see Clinical Pharmacology (12.3)]. • Increased acalabrutinib concentrations may result in increased toxicity. 	
<i>Prevention or Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • When CALQUENCE is co-administered with moderate CYP3A inhibitors, reduce acalabrutinib dose to 100 mg once daily. 	
Strong CYP3A Inducers		
<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Co-administration of CALQUENCE with a strong CYP3A inducer (rifampin) decreased acalabrutinib plasma concentrations [see Clinical Pharmacology (12.3)]. • Decreased acalabrutinib concentrations may reduce CALQUENCE activity. 	
<i>Prevention or Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid co-administration of strong CYP3A inducers with CALQUENCE. • If a strong CYP3A inducer cannot be avoided, increase the acalabrutinib dose to 200 mg approximately every 12 hours. 	
Gastric Acid Reducing Agents		
<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Co-administration of CALQUENCE with a proton pump inhibitor, H2-receptor antagonist, or antacid may decrease acalabrutinib plasma concentrations [see Clinical Pharmacology (12.3)]. • Decreased acalabrutinib concentrations may reduce CALQUENCE activity. • If treatment with a gastric acid reducing agent is required, consider using a H2-receptor antagonist (e.g., ranitidine or famotidine) or an antacid (e.g., calcium carbonate). 	
<i>Prevention or Management</i>	Antacids	Separate dosing by at least 2 hours [see Recommended Dosage for Drug Interactions (2.3)].
	H2-receptor antagonists	Take CALQUENCE 2 hours before taking the H2-receptor antagonist [see Recommended Dosage for Drug Interactions (2.3)].
	Proton pump inhibitors	Avoid co-administration. Due to the long-lasting effect of proton pump inhibitors, separation of doses may not eliminate the interaction with CALQUENCE.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animals, CALQUENCE may cause fetal harm and dystocia when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of acalabrutinib to animals during organogenesis resulted in dystocia in rats and reduced fetal growth in rabbits at maternal exposures (AUC) 2 times exposures in patients at the recommended dose of 100 mg approximately every 12 hours (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In a combined fertility and embryo-fetal development study in female rats, acalabrutinib was administered orally at doses up to 200 mg/kg/day starting 14 days prior to mating through gestational day [GD] 17. No effects on embryo-fetal development and survival were observed. The AUC at 200 mg/kg/day in pregnant rats was approximately 9-times the AUC in patients at the recommended dose of 100 mg approximately every 12 hours. The presence of acalabrutinib and its active metabolite were confirmed in fetal rat plasma.

In an embryo-fetal development study in rabbits, pregnant animals were administered acalabrutinib orally at doses up to 200 mg/kg/day during the period of organogenesis (from GD 6-18). Administration of acalabrutinib at doses \geq 100 mg/kg/day produced maternal toxicity and 100 mg/kg/day resulted in decreased fetal body weights and delayed skeletal ossification. The AUC at 100 mg/kg/day in pregnant rabbits was approximately 2-times the AUC in patients at 100 mg approximately every 12 hours.

In a pre- and postnatal development study in rats, acalabrutinib was administered orally to pregnant animals during organogenesis, parturition and lactation, at doses of 50, 100, and 150 mg/kg/day. Dystocia (prolonged or difficult labor) and mortality of offspring were observed at doses \geq 100 mg/kg/day. The AUC at 100 mg/kg/day in pregnant rats was approximately 2-times the AUC in patients at 100 mg approximately every 12 hours. Underdeveloped renal papilla was also observed in F1 generation offspring at 150 mg/kg/day with an AUC approximately 5-times the AUC in patients at 100 mg approximately every 12 hours.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of acalabrutinib or its active metabolite in human milk, its effects on the breastfed child, or on milk production. Acalabrutinib and its active metabolite were present in the milk of lactating rats. Due to the potential for adverse reactions in a breastfed child from CALQUENCE, advise lactating women not to breastfeed while taking CALQUENCE and for at least 2 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating CALQUENCE therapy.

Contraception

Females

CALQUENCE may cause embryo-fetal harm and dystocia when administered to pregnant women [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CALQUENCE and for at least 1 week following the last dose of CALQUENCE. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to a fetus.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of CALQUENCE in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 929 patients with CLL or MCL in clinical trials of CALQUENCE, 68% were 65 years of age or older, and 24% were 75 years of age or older. Among patients 65 years of age or older, 59% had Grade 3 or higher adverse reactions and 39% had serious adverse reactions. Among patients younger than age 65, 45% had Grade 3 or higher adverse reactions and 25% had serious adverse reactions. No clinically relevant differences in efficacy were observed between patients \geq 65 years and younger.

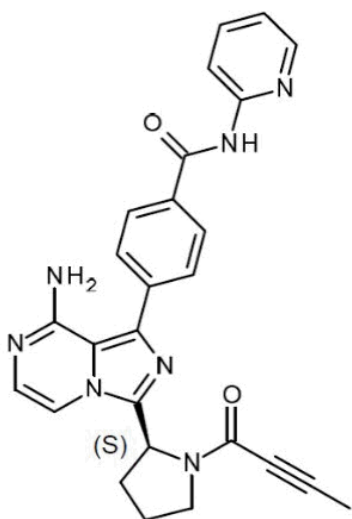
8.6 Hepatic Impairment

Avoid administration of CALQUENCE in patients with severe hepatic impairment. The safety of CALQUENCE has not been evaluated in patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Recommended Dosage for Hepatic Impairment (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

11 DESCRIPTION

CALQUENCE (acalabrutinib) is an inhibitor of Bruton tyrosine kinase (BTK). The molecular formula for acalabrutinib is $C_{26}H_{23}N_7O_2$, and the molecular weight is 465.51. The chemical name is 4-{8-amino-3-[(2S)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl}-N-(pyridine-2-yl)benzamide.

The chemical structure of acalabrutinib is shown below:



Acalabrutinib is a white to yellow powder with pH-dependent solubility. It is freely soluble in water at pH values below 3 and practically insoluble at pH values above 6.

CALQUENCE capsules for oral administration contains 100 mg acalabrutinib and the following inactive ingredients: silicified microcrystalline cellulose, partially pregelatinized starch, magnesium stearate, and sodium starch glycolate. The capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide, FD&C Blue 2 and is imprinted with edible black ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Acalabrutinib is a small-molecule inhibitor of BTK. Acalabrutinib and its active metabolite, ACP-5862, form a covalent bond with a cysteine residue in the BTK active site, leading to inhibition of BTK enzymatic activity. BTK is a signaling molecule of the B cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. In B cells, BTK signaling results in activation of pathways necessary for B-cell proliferation, trafficking, chemotaxis, and adhesion. In nonclinical studies, acalabrutinib inhibited BTK-mediated activation of downstream signaling proteins CD86 and CD69 and inhibited malignant B-cell proliferation and tumor growth in mouse xenograft models.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with B-cell malignancies dosed with 100 mg approximately every 12 hours, median steady state BTK occupancy of $\geq 95\%$ in peripheral blood was maintained over 12 hours, resulting in inactivation of BTK throughout the recommended dosing interval.

Cardiac Electrophysiology

The effect of acalabrutinib on the QTc interval was evaluated in a randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and positive-controlled, 4-way crossover thorough QTc study in 48 healthy adult subjects. Administration of a single dose of acalabrutinib that is the 4-fold maximum recommended single dose did not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent (i.e., ≥ 10 ms).

12.3 Pharmacokinetics

Acalabrutinib exhibits dose-proportionality, and both acalabrutinib and its active metabolite, ACP-5862, exposures increase with dose across a dose range of 75 to 250 mg (0.75 to 2.5 times the approved recommended single dose) in patients with B-cell malignancies. At the recommended dose of 100 mg twice daily, the geometric mean (% coefficient of variation [CV]) daily area under the plasma drug concentration over time curve (AUC_{24h}) and maximum plasma concentration (C_{max}) for acalabrutinib were 1843 (38%) ng•h/mL and 563 (29%) ng/mL, respectively, and for ACP-5862 were 3947 (43%) ng•h/mL and 451 (52%) ng/mL, respectively.

Absorption

The geometric mean absolute bioavailability of acalabrutinib was 25%. Median [min, max] time to peak acalabrutinib plasma concentrations (T_{max}) was 0.9 [0.5, 1.9] hours, and 1.6 [0.9, 2.7] hour for ACP-5862.

Effect of Food

In healthy subjects, administration of a single 75 mg dose of acalabrutinib (0.75 times the approved recommended single dose) with a high-fat, high-calorie meal (approximately 918 calories, 59 grams carbohydrate, 59 grams fat, and 39 grams protein) did not affect the mean AUC as compared to dosing under fasted conditions. Resulting C_{\max} decreased by 73% and T_{\max} was delayed 1-2 hours.

Distribution

Reversible binding to human plasma protein was 97.5% for acalabrutinib and 98.6% for ACP-5862. The in vitro mean blood-to-plasma ratio was 0.8 for acalabrutinib and 0.7 for ACP-5862. The geometric mean (% CV) steady-state volume of distribution (V_{ss}) was approximately 101 (52%) L for acalabrutinib and 67 (32%) L for ACP-5862.

Elimination

The geometric mean (% CV) terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) was 1 (59%) hour for acalabrutinib and 3.5 (24%) hours for ACP-5862. The geometric mean (%CV) apparent oral clearance (CL/F) was 71 (35%) L/hr for acalabrutinib and 13 (42%) L/hr for ACP-5862.

Metabolism

Acalabrutinib is predominantly metabolized by CYP3A enzymes, and to a minor extent, by glutathione conjugation and amide hydrolysis, based on in vitro studies. ACP-5862 was identified as the major active metabolite in plasma with a geometric mean exposure (AUC) that was approximately 2- to 3-fold higher than the exposure of acalabrutinib. ACP-5862 is approximately 50% less potent than acalabrutinib with regard to BTK inhibition.

Excretion

Following administration of a single 100 mg radiolabeled acalabrutinib dose in healthy subjects, 84% of the dose was recovered in the feces and 12% of the dose was recovered in the urine, with less than 2% of the dose excreted as unchanged acalabrutinib in urine and feces.

Specific Populations

Age, Race, and Body Weight

Age (32 to 90 years), sex, race (Caucasian, African American), and body weight (40 to 149 kg) did not have clinically meaningful effects on the PK of acalabrutinib and its active metabolite, ACP-5862.

Renal Impairment

No clinically relevant PK difference was observed in patients with mild or moderate renal impairment (eGFR \geq 30 mL/min/1.73m², as estimated by MDRD (modification of diet in renal disease equation)). Acalabrutinib PK has not been evaluated in patients with severe renal impairment (eGFR < 29 mL/min/1.73m², MDRD) or renal impairment requiring dialysis.

Hepatic Impairment

The AUC of acalabrutinib increased 1.9-fold in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A), 1.5-fold in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and 5.3-fold in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) compared to subjects with normal liver function. No clinically relevant PK difference in ACP-5862 was observed in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) compared to subjects with normal liver function. No clinically relevant PK differences in acalabrutinib and ACP-5862 were observed in patients with mild or moderate hepatic impairment (total bilirubin less and equal to upper limit of normal [ULN] and AST greater than ULN, or total bilirubin greater than ULN and any AST) relative to patients with normal hepatic function (total bilirubin and AST within ULN).

Drug Interaction Studies

Effect of CYP3A Inhibitors on Acalabrutinib

Co-administration with a strong CYP3A inhibitor (200 mg itraconazole once daily for 5 days) increased the acalabrutinib C_{max} by 3.9-fold and AUC by 5.1-fold in healthy subjects.

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) simulations with acalabrutinib and moderate CYP3A inhibitors (erythromycin, fluconazole, diltiazem) showed that co-administration increased acalabrutinib C_{max} and AUC approximately 2- to 3-fold.

Effect of CYP3A Inducers on Acalabrutinib

Co-administration with a strong CYP3A inducer (600 mg rifampin once daily for 9 days) decreased acalabrutinib C_{max} by 68% and AUC by 77% in healthy subjects.

Gastric Acid Reducing Agents

Acalabrutinib solubility decreases with increasing pH. Co-administration with an antacid (1 g calcium carbonate) decreased acalabrutinib AUC by 53% in healthy subjects. Co-administration with a proton pump inhibitor (40 mg omeprazole for 5 days) decreased acalabrutinib AUC by 43%.

In Vitro Studies

Metabolic Pathways

Acalabrutinib is a weak inhibitor of CYP3A4/5, CYP2C8 and CYP2C9, but does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, and UGT2B7. ACP-5862 is a weak inhibitor of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, but does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1, and UGT2B7.

Acalabrutinib is a weak inducer of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4; ACP-5862 weakly induces CYP3A4.

Based on in vitro data and PBPK modeling, no interaction with CYP substrates is expected at clinically relevant concentrations.

Drug Transporter Systems

Acalabrutinib and its active metabolite, ACP-5862, are substrates of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Acalabrutinib is not a substrate of renal uptake transporters OAT1, OAT3, and OCT2, or hepatic transporters OATP1B1, and OATP1B3. ACP-5862 is not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3.

Acalabrutinib and ACP-5862 do not inhibit P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, and MATE2-K at clinically relevant concentrations.

Acalabrutinib may increase exposure to co-administered BCRP substrates (e.g., methotrexate) by inhibition of intestinal BCRP. ACP-5862 does not inhibit BCRP at clinically relevant concentrations. Acalabrutinib does not inhibit MATE1, while ACP-5862 may increase exposure to co-administered MATE1 substrates (e.g., metformin) by inhibition of MATE1.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with acalabrutinib.

Acalabrutinib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (AMES) assay or clastogenic in an in vitro human lymphocyte chromosomal aberration assay or in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

In a fertility study in rats, there were no effects of acalabrutinib on fertility in male rats at exposures 11-times, or in female rats at exposures 9-times the AUC observed in patients at the recommended dose of 100 mg twice daily.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Mantle Cell Lymphoma

The efficacy of CALQUENCE was based upon Trial LY-004 titled “An Open-label, Phase 2 Study of ACP-196 in Subjects with Mantle Cell Lymphoma” (NCT02213926). Trial LY-004 enrolled a total of 124 patients with MCL who had received at least one prior therapy.

The median age was 68 (range 42 to 90) years, 80% were male, and 74% were Caucasian. At baseline, 93% of patients had an ECOG performance status of 0 or 1. The median time since diagnosis was 46.3 months and the median number of prior treatments was 2 (range 1 to 5), including 18% with prior stem cell transplant. Patients who received prior treatment with BTK inhibitors were excluded. The most common prior regimens were CHOP-based (52%) and ARA-C (34%). At baseline, 37% of patients had at least one tumor with a longest diameter ≥ 5 cm, 73% had extra nodal involvement including 51% with bone marrow involvement. The simplified MIPI score (which includes age, ECOG score, and baseline lactate dehydrogenase and white cell count) was intermediate in 44% and high in 17% of patients.

CALQUENCE was administered orally at 100 mg approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity. The median dose intensity was 98.5%. The major efficacy outcome of Trial LY-004 was overall response rate and the median follow-up was 15.2 months.

Table 9: Efficacy Results in Patients with MCL in Trial LY-004

	Investigator Assessed N=124	Independent Review Committee (IRC) Assessed N=124
Overall Response Rate (ORR)*		
ORR (%) [95% CI]	81 [73, 87]	80 [72, 87]
Complete Response (%) [95% CI]	40 [31, 49]	40 [31, 49]
Partial Response (%) [95% CI]	41 [32, 50]	40 [32, 50]
Duration of Response (DoR)		
Median DoR in months [range]	NE [1+ to 20+]	NE [0+ to 20+]

*Per 2014 Lugano Classification.

CI= Confidence Interval; NE=Not Estimable; + indicates censored observations.

The median time to best response was 1.9 months.

Lymphocytosis

Upon initiation of CALQUENCE, a temporary increase in lymphocyte counts (defined as absolute lymphocyte count (ALC) increased $\geq 50\%$ from baseline and a post baseline assessment $\geq 5 \times 10^9$) in 31.5% of patients in Trial LY-004. The median time to onset of lymphocytosis was 1.1 weeks and the median duration of lymphocytosis was 6.7 weeks.

14.2 Chronic Lymphocytic Leukemia

The efficacy of CALQUENCE in patients with CLL was demonstrated in two randomized, controlled trials. The indication for CALQUENCE includes patients with SLL because it is the same disease.

ELEVATE-TN

The efficacy of CALQUENCE was evaluated in the ELEVATE-TN trial, a randomized, multicenter, open-label, actively controlled, 3 arm trial of CALQUENCE in combination with obinutuzumab, CALQUENCE monotherapy, and obinutuzumab in combination with chlorambucil in 535 patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (NCT02475681). Patients 65 years of age or older or between 18 and 65 years of age with a total Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 or creatinine clearance of 30 to 69 mL/min were enrolled. The trial also required hepatic transaminases ≤ 3 times upper limit of normal (ULN) and total bilirubin ≤ 1.5 times ULN, and excluded patients with Richter's transformation.

Patients were randomized in a 1:1:1 ratio into 3 arms to receive:

- CALQUENCE plus obinutuzumab (CALQUENCE+G): CALQUENCE 100 mg was administered approximately every 12 hours starting on Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity. Obinutuzumab was administered starting on Cycle 2 Day 1 for a maximum of 6 treatment cycles. Obinutuzumab 1000 mg was administered on Days 1 and 2 (100 mg on Day 1 and 900 mg on

Day 2), 8 and 15 of Cycle 2 followed by 1000 mg on Day 1 of Cycles 3 up to 7. Each cycle was 28 days.

- CALQUENCE monotherapy: CALQUENCE 100 mg was administered approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity.
- Obinutuzumab plus chlorambucil (GClb): Obinutuzumab and chlorambucil were administered for a maximum of 6 treatment cycles. Obinutuzumab 1000 mg was administered intravenously on Days 1 and 2 (100 mg on Day 1 and 900 mg on Day 2), 8 and 15 of Cycle 1 followed by 1000 mg on Day 1 of Cycles 2 to 6. Chlorambucil 0.5 mg/kg was administered orally on Days 1 and 15 of Cycles 1 to 6. Each cycle was 28 days.

Randomization was stratified by 17p deletion mutation status, ECOG performance status (0 or 1 versus 2), and geographic region. A total of 535 patients were randomized, 179 to CALQUENCE+G, 179 to CALQUENCE monotherapy, and 177 to GClb. The overall median age was 70 years (range: 41 to 91 years), 47% had Rai stage III or IV disease, 14% had 17p deletion or TP53 mutation, 63% of patients had an unmutated IGVH, and 18% had 11q deletion. Baseline demographic and disease characteristics were similar between treatment arms.

Efficacy was based on progression-free survival (PFS) as assessed by an Independent Review Committee (IRC). The median duration of follow-up was 28.3 months (range: 0.0 to 40.8 months). Efficacy results are presented in Table 10. The Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 1.

Table 10. Efficacy Results per IRC in Patients with CLL -- ITT population (ELEVATE-TN)

	CALQUENCE plus Obinutuzumab N=179	CALQUENCE Monotherapy N=179	Obinutuzumab plus Chlorambucil N=177
Progression-Free Survival^a			
Number of events (%)	14 (8)	26 (15)	93 (53)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11)	82 (46)
Death events, n (%)	5 (3)	6 (3)	11 (6)
Median (95% CI), months ^b	NE	NE (34, NE)	22.6 (20, 28)
HR ^c (95% CI)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
p-value ^d	< 0.0001	< 0.0001	-
Overall Response Rate^a (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%)	168 (94)	153 (86)	139 (79)
(95% CI)	(89, 97)	(80, 90)	(72, 84)
p-value ^e	< 0.0001	0.0763	-
CR, n (%)	23 (13)	1 (1)	8 (5)
CRi, n (%)	1 (1)	0	0
nPR, n (%)	1 (1)	2 (1)	3 (2)
PR, n (%)	143 (80)	150 (84)	128 (72)

ITT=intent-to-treat; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimable; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; nPR=nodular partial response; PR=partial response.

^a Per 2008 International Workshop on CLL (IWCLL) criteria.

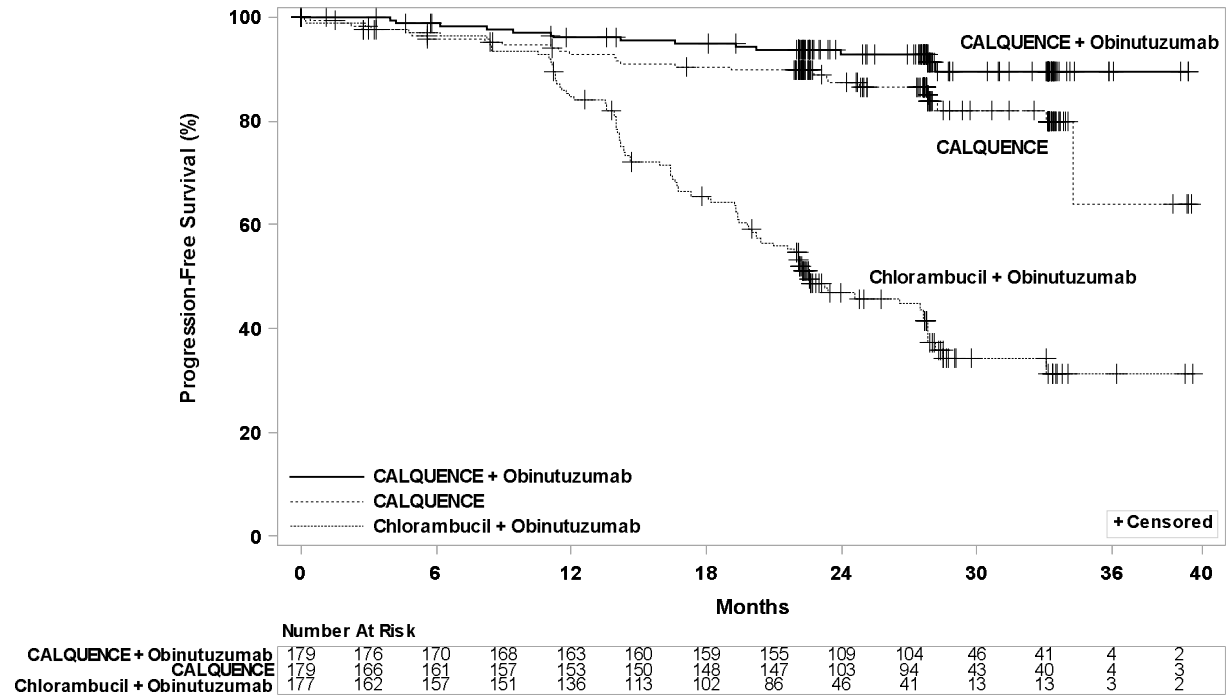
^b Kaplan-Meier estimate.

^c Based on a stratified Cox-Proportional-Hazards model. Both hazard ratios are compared with the obinutuzumab and chlorambucil arm.

^d Based on a stratified log-rank test, with an alpha level of 0.012 derived from alpha spending function by the O'Brien-Fleming method.

^e Based on a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test, for the comparison with the obinutuzumab and chlorambucil arm.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of IRC-Assessed PFS in Patients with CLL in ELEVATE-TN



With a median follow-up of 28.3 months, median overall survival was not reached in any arm, with fewer than 10% of patients experiencing an event.

ASCEND

The efficacy of CALQUENCE in patients with relapsed or refractory CLL was based upon a multicenter, randomized, open-label trial (ASCEND; NCT02970318). The trial enrolled 310 patients with relapsed or refractory CLL after at least 1 prior systemic therapy. The trial excluded patients with transformed disease, prolymphocytic leukemia, or previous treatment with venetoclax, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, or a phosphoinositide-3 kinase inhibitor.

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either:

- CALQUENCE 100 mg approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity, or
- Investigator's choice:

- Idelalisib plus a rituximab product (IR): Idelalisib 150 mg orally approximately every 12 hours until disease progression or unacceptable toxicity, in combination with 8 infusions of a rituximab product (375 mg/m² intravenously on Day 1 of Cycle 1, followed by 500 mg/m² every 2 weeks for 4 doses and then every 4 weeks for 3 doses), with a 28-day cycle length.
- Bendamustine plus a rituximab product (BR): Bendamustine 70 mg/m² intravenously (Day 1 and 2 of each 28-day cycle), in combination with a rituximab product (375 mg/m² intravenously on Day 1 of Cycle 1, then 500 mg/m² on Day 1 of subsequent cycles), for up to 6 cycles.

Randomization was stratified by 17p deletion mutation status, ECOG performance status (0 or 1 versus 2), and number of prior therapies (1 to 3 versus ≥ 4). Of 310 patients total, 155 were assigned to CALQUENCE monotherapy, 119 to IR, and 36 to BR. The median age overall was 67 years (range: 32 to 90 years), 42% had Rai stage III or IV disease, 28% had 17p deletion or TP53 mutation, 78% of patients had an unmutated IGVH, and 27% had a 11q deletion. The CALQUENCE arm had a median of 1 prior therapy (range 1-8), with 47% having at least 2 prior therapies. The investigator's choice arm had a median of 2 prior therapies (range 1-10), with 57% having at least 2 prior therapies.

In the CALQUENCE arm, the median treatment duration was 15.7 months, with 94% of patients treated for at least 6 months and 86% of patients treated for at least 1 year. In the investigator's choice arm, the median treatment duration was 8.4 months, with 59% of patients treated for at least 6 months and 37% treated for at least 1 year.

Efficacy was based on PFS as assessed by an IRC, with a median follow-up of 16.1 months (range 0.03 to 22.4 months). Efficacy results are presented in Table 11. The Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 2. There was no statistically significant difference in overall response rates between the two treatment arms.

Table 11: Efficacy Results per IRC in Patients with Relapsed or Refractory CLL – ITT Population (ASCEND)

	CALQUENCE Monotherapy N=155	Investigator's Choice of Idelalisib + Rituximab Product or Bendamustine + Rituximab Product N=155
Progression-Free Survival^a		
Number of events, n (%)	27 (17)	68 (44)
Disease progression, n	19	59
Death, n	8	9
Median (95% CI), months ^b	NE (NE, NE)	16.5 (14.0, 17.1)
HR (95% CI) ^c	0.31 (0.20, 0.49)	
P-value ^d	< 0.0001	
Overall Response Rate (CR + CRi + nPR + PR)^{a, e}		
ORR, n (%) ^e	126 (81)	117 (75)
(95% CI)	(74, 87)	(68, 82)
CR, n (%)	0	2 (1)
CRi, n (%)	0	0

	CALQUENCE Monotherapy N=155	Investigator's Choice of Idelalisib + Rituximab Product or Bendamustine + Rituximab Product N=155
nPR, n (%)	0	0
PR, n (%)	126 (81)	115 (74)

ITT=intent-to-treat; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; NE=not estimable; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; nPR=nodular partial response; PR=partial response

^a Per 2008 IWCLL criteria.

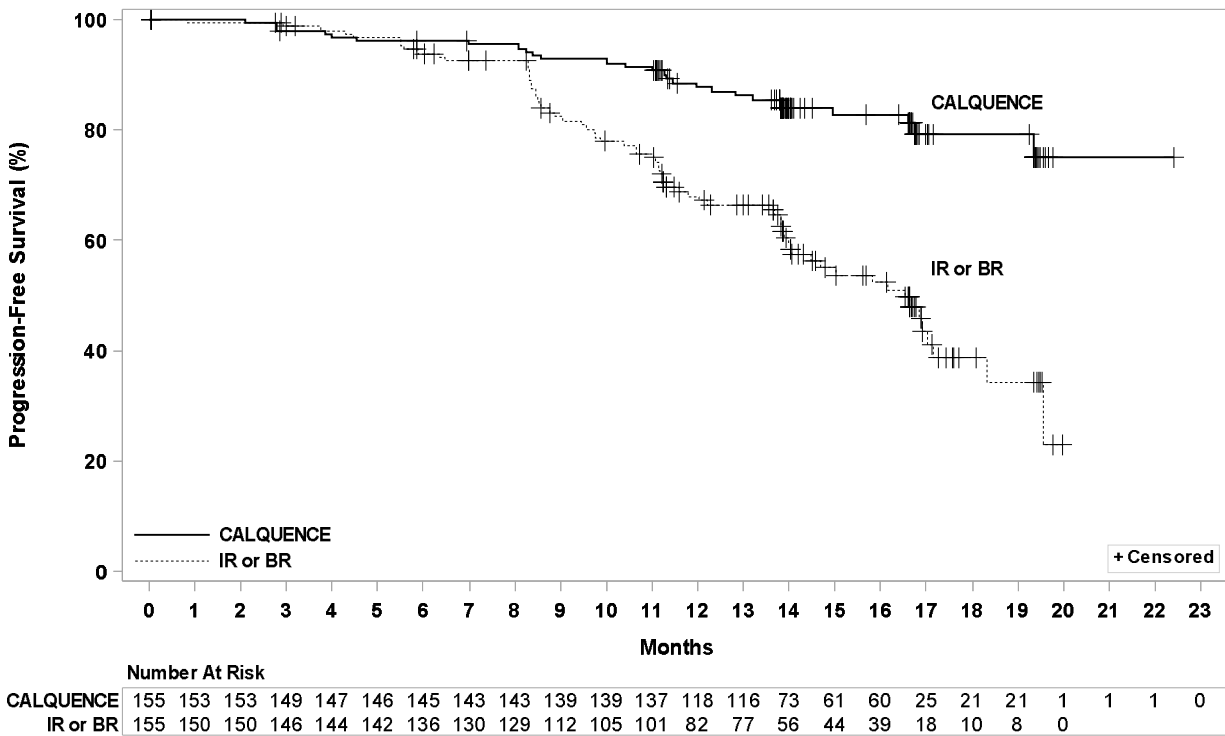
^b Kaplan-Meier estimate

^c Based on a stratified Cox-Proportional-Hazards model

^d Based on a stratified Log-rank test. The pre-specified type I error rate (α) for this interim analysis is 0.012 derived from a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien-Fleming boundary

^e Through a hierarchical testing procedure, the difference in ORR was not statistically significant, based on a Cochran-Mantel Haenzel test with adjustment for randomization stratification factors.

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of IRC-Assessed PFS in Patients with CLL in ASCEND



With a median follow up of 16.1 months, median overall survival was not reached in either arm, with fewer than 11% of patients experiencing an event.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Pack Size	Contents	NDC Number
60-count bottle	Bottle containing 60 capsules 100 mg, hard gelatin capsules with yellow body and blue cap, marked in black ink with 'ACA 100 mg'	0310-0512-60

Storage

Store at 20°C-25°C (68°F-77°F); excursions permitted to 15°C-30°C (59°F-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Serious and Opportunistic Infections

Inform patients of the possibility of serious infection and to report signs or symptoms suggestive of infection [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Hemorrhage

Inform patients to report signs or symptoms of bleeding. Inform patients that CALQUENCE may need to be interrupted for major surgeries [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

Cytopenias

Inform patients that they will need periodic blood tests to check blood counts during treatment with CALQUENCE [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Second Primary Malignancies

Inform patients that other malignancies have been reported in patients who have been treated with CALQUENCE, including skin cancer and other solid tumors. Advise patients to use sun protection [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

Atrial Fibrillation and Flutter

Counsel patients to report any signs of palpitations, dizziness, fainting, chest discomfort, and shortness of breath [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)].

Pregnancy Complication

CALQUENCE may cause fetal harm and dystocia. Advise women to avoid becoming pregnant during treatment and for at least 1 week after the last dose of CALQUENCE [see [Use in Specific Populations \(8.3\)](#)].

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with CALQUENCE and for at least 2 weeks after the final dose [see [Use in Specific Populations \(8.2\)](#)].

Dosing Instructions

Instruct patients to take CALQUENCE orally twice daily, about 12 hours apart. CALQUENCE may be taken with or without food. Advise patients that CALQUENCE capsules should be swallowed whole with a glass of water, without being opened, broken, or chewed [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Missed Dose

Advise patients that if they miss a dose of CALQUENCE, they may still take it up to 3 hours after the time they would normally take it. If more than 3 hours have elapsed, they should be instructed to skip that dose and take their next dose of CALQUENCE at the usual time. Warn patients they should not take extra capsules to make up for the dose that they missed [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including over-the-counter medications, vitamins and herbal products [*see Drug Interactions (7)*].

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

CALQUENCE is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies. ©AstraZeneca 2019

PATIENT INFORMATION
CALQUENCE® (KAL-kwens)
(acalabrutinib)
Capsules

What is CALQUENCE?

CALQUENCE is a prescription medicine used to treat adults with:

- Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior treatment for their cancer.
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).

It is not known if CALQUENCE is safe and effective in children.

Before taking CALQUENCE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have had recent surgery or plan to have surgery. Your healthcare provider may stop CALQUENCE for any planned medical, surgical, or dental procedure.
- have bleeding problems.
- have or had heart rhythm problems.
- have an infection.
- have or had liver problems, including hepatitis B virus (HBV) infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. CALQUENCE may harm your unborn baby and problems during childbirth (dystocia).
 - If you are able to become pregnant, your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with CALQUENCE
 - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with CALQUENCE and for at least 1 week after the last dose of CALQUENCE.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if CALQUENCE passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with CALQUENCE and for at least 2 weeks after your final dose of CALQUENCE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking CALQUENCE with certain other medications may affect how CALQUENCE works and can cause side effects. Especially tell your healthcare provider if you take a blood thinner medicine.

How should I take CALQUENCE?

- Take CALQUENCE exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose or stop taking CALQUENCE unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may tell you to decrease your dose, temporarily stop, or completely stop taking CALQUENCE if you develop certain side effects.
- Take CALQUENCE 2 times a day (about 12 hours apart).
- Take CALQUENCE with or without food.
- Swallow CALQUENCE capsules whole with a glass of water. Do not open, break, or chew capsules.
- If you need to take an antacid medicine, take it either 2 hours before or 2 hours after you take CALQUENCE.
- If you need to take certain other medicines called acid reducers (H-2 receptor blockers), take CALQUENCE 2 hours before the acid reducer medicine.
- If you miss a dose of CALQUENCE, take it as soon as you remember. If it is more than 3 hours past your usual dosing time, skip the missed dose and take your next dose of CALQUENCE at your regularly scheduled time. Do not take an extra dose to make up for a missed dose.

What are the possible side effects of CALQUENCE?

CALQUENCE may cause serious side effects, including:

- **Serious infections** can happen during treatment with CALQUENCE and may lead to death. Your healthcare provider may prescribe certain medicines if you have an increased risk of getting infections. Tell your healthcare provider right away if you have any signs or symptoms of an infection, including fever, chills, or flu-like symptoms.
- **Bleeding problems (hemorrhage)** can happen during treatment with CALQUENCE and can be serious and may lead to death. Your risk of bleeding may increase if you are also taking a blood thinner medicine. Tell your healthcare provider if you have any signs or symptoms of bleeding, including:
 - blood in your stools or black stools (looks like tar)
 - pink or brown urine
 - unexpected bleeding, or bleeding that is severe or you cannot control
 - vomit blood or vomit that looks like coffee grounds
 - cough up blood or blood clots
 - dizziness
 - weakness
 - confusion
 - changes in your speech
 - headache that lasts a long time
 - bruising or red or purple skin marks
- **Decrease in blood cell counts.** Decreased blood counts (white blood cells, platelets, and red blood cells) are common with CALQUENCE, but can also be severe. Your healthcare provider should do blood tests to check your blood counts regularly during treatment with CALQUENCE.
- **Second primary cancers.** New cancers have happened in people during treatment with CALQUENCE, including cancers of the skin or other organs. Your healthcare provider will check you for skin cancers during treatment with CALQUENCE. Use sun protection when you are outside in sunlight.
- **Heart rhythm problems (atrial fibrillation and atrial flutter)** have happened in people treated with CALQUENCE. Tell your healthcare provider if you have any of the following signs or symptoms:
 - fast or irregular heartbeat
 - dizziness
 - feeling faint
 - chest discomfort
 - shortness of breath

The most common side effects of CALQUENCE include:

<ul style="list-style-type: none">• headache• diarrhea• muscle and joint pain	<ul style="list-style-type: none">• upper respiratory tract infection• bruising
---	--

These are not all of the possible side effects of CALQUENCE.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store CALQUENCE?

- Store CALQUENCE at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep CALQUENCE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of CALQUENCE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use CALQUENCE for a condition for which it was not prescribed. Do not give CALQUENCE to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about CALQUENCE that is written for health professionals.

What are the ingredients in CALQUENCE?

Active ingredient: acalabrutinib

Inactive ingredients: silicified microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, magnesium stearate, and sodium starch glycolate.

Capsule shell contains: gelatin, titanium dioxide, yellow iron oxide, FD&C Blue 2, and black ink.

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

CALQUENCE is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies. ©AstraZeneca XXXX

For more information, go to www.CALQUENCE.com or call 1-800-236-9933.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 11/2019

CDS Version ■

Drug Substance: acalabrutinib

Date: ■

Supersedes: ■

Core Data Sheet

CALQUENCE[®], 100 mg capsules

2ページ~23ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アカラブルチニブ

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表
カルケンス®カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表	3

表目次

表 1 同種同効品一覧	4
-------------------	---

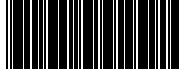
1.7.1 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、イムブルビカカプセルの情報を表 1 に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1 同種同効品一覧

販売名	カルケンスカプセル 100 mg	イムブルビカカプセル 140 mg
一般名	アカラブルチニブ	イブルチニブ
会社名	アストラゼネカ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
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）	○慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） ○再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
添付文書改訂日	2020年1月（承認申請時）	2019年8月改訂（第1版）



貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)

劇薬
処方箋医薬品*

イブルチニブカプセル

イムブルビカ[®]カプセル140mg

IMBRUVICA[®] Capsules

※注意- 医師等の処方箋により使用すること

承認番号 22800AMX00387000
販売開始 2016年5月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に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説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

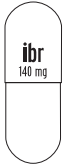
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.1参照]
- 2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者[10.1、16.7.1、16.7.7参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	(1カプセル中) イブルチニブ140mg
添加剤	(内容物) 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm 直径：7.6mm 重量：426mg
識別コード	ibr 140mg

4. 効能又は効果

- 慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

未治療の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の場合、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 Grade 3[※]以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0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	
	慢性リンパ性白血病	マンツル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

7.2 本剤と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。

7.3 ポリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。[10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、带状疱疹等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるため、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるため、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるため、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、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。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット：心血管系の奇形、ウサギ：胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3^(注)以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) イトリコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 ----- インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コピシタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンブレナビル ----- テラプレビル ----- ボリコナゾール [7.3、16.7.2参照] フルコナゾール ----- エリスロマイシン [16.7.3参照] シプロフロキサシン ----- ジルチアゼム [16.7.7参照] ペラパミル アミオダロン ----- アプレピタント	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品 [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン [16.7.4、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血(0.2%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

11.1.3 感染症

肺炎(8.8%)、敗血症(2.2%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.5 骨髄抑制

貧血(10.6%)、好中球減少症(14.0%)、血小板減少症(10.6%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

11.1.6 不整脈

心房細動(2.8%)、心房粗動(0.6%)、心室性不整脈(頻度不明)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.3参照]

11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.2%)

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。[8.5参照]

11.1.8 過敏症(0.2%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.11 間質性肺疾患(頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			上気道感染、皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎	
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			扁平上皮癌、基底細胞癌	前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群
血液及びリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝及び栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
* 神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害 ^{注)}			霧視、眼乾燥、流涙増加、視力低下、結膜炎	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血、咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、爪破損、紅斑、蕁麻疹、血管浮腫	脂肪織炎
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫、無力症、硬膜下血腫	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

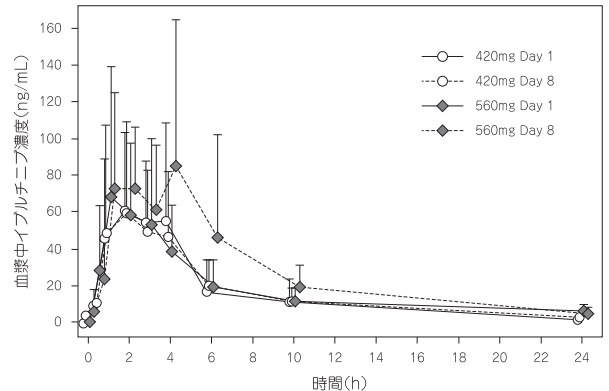
再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg^{注1)}～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブ

のC_{max}及びAUCは個体間変動が大きい、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。¹⁾

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

測定日	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99 ^{b)} ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、 5.33 ^{c)}
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60 ^{b)} ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、 4.23 ^{c)}

算術平均値±標準偏差、a)：中央値(範囲)、b)：n=6、c)：個別値(n=2)



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回(Day 1)又は反復(Day 8)経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時^{注2)}及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に¹³C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%(90%CI：2.1～3.9%)及び7.6%(90%CI：6.4～9.0%)であった²⁾。健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時^{注2)}にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した³⁾。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-24h}は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)したときと比較して絶食時^{注2)}にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した⁴⁾。(外国人データ)

16.3 分布

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域(*in vitro*、50～1000ng/mL)で概ね一定であった⁵⁾。健康成人に¹³C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L²⁾、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積(V_dz/F)は10837Lであった⁴⁾。(外国人データ)

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)^{6)、7)}。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、プルントロシチン型キナーゼ(BTK)に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す⁸⁾。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった¹⁾。

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg^{注1)}を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった⁹⁾。健康成人に¹³C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった²⁾。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス(CL/F)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった²⁾。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例にイブルチニブ140mg^{注1)}を単回経口投与したときのAUC_{last}の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、

8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される¹⁰⁾。(外国人データ) [2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)400mg(4～9日目に投与)とイブチニブ120mg及び40mg^{注1)}(それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した¹¹⁾。(外国人データ) [2.3、10.1参照]

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブチニブ140mg 1日1回^{注1)}を併用投与したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した¹²⁾。(外国人データ) [7.3、10.2参照]

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブチニブ140mg 1日1回^{注1)}を併用投与したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した¹²⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4～13日目に投与)とイブチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した¹³⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブチニブ140mg^{注1)}を併用投与(非絶食時)したとき、イブチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した²⁾。(外国人データ) [10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3～7日目に投与)とイブチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブチニブのC_{max}は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった¹⁴⁾。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブチニブ140mg^{注1)}とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブチニブのAUCはそれぞれ、約15、11及び4.4倍増加することが推定された。イブチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。イブチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファピレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。¹⁵⁾ [2.3、10.1、10.2参照]

注1)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

注2)一晩絶食後にイブチニブを経口投与し、その後4時間絶食。

17. 臨床成績

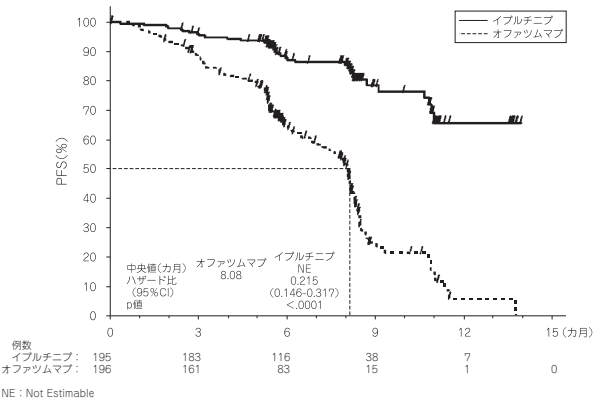
17.1 有効性及び安全性に関する試験

(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む))

17.1.1 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オフアツムマブを対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与(modified fasting投与)した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。¹⁶⁾

本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101試験)

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者(8例)では、7例がカットオフ時点^{注1)}で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%(5/8例)であった(95%CI: 24.5～91.5%)。¹⁾

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例(50.0%)、貧血4例(50.0%)、発疹3例(37.5%)、口内炎3例(37.5%)等であった。

注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点。

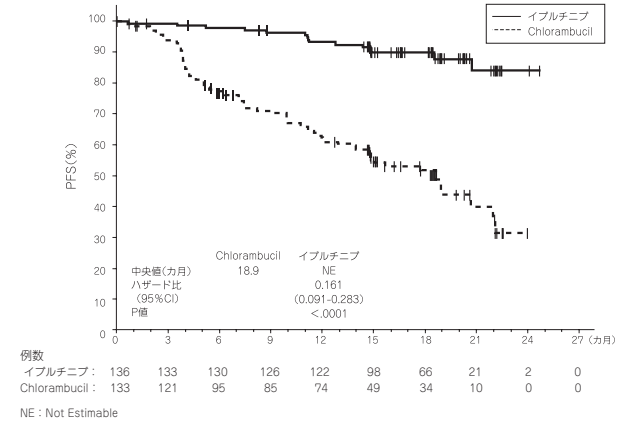
17.1.3 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者^{注1)}を対象とし、chlorambucil^{注2)}を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった¹⁷⁾。

本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。

注1)フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。

注2)本邦では、承認されていない。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.4 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：54179060LEU1001試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者^{注1)}を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95% CI: 34.9～96.8%)。¹⁸⁾

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。

注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

(再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫)

17.1.5 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス^{注1)}を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI: 10.4～NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI: 4.2～7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI: 0.32～0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)¹⁹⁾。

本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙攣14例(10.1%)等であった。

注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

17.1.6 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002試験)

1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI: 65.6～97.7%)²⁰⁾。本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基(Cys-481)と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病 (CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫 (MCL)由来細胞株 (Mino, Jeko-1等)の増殖を抑制した^{21), 22)}。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株 (Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した^{22), 23)}。

*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全 (SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した²¹⁾。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ (Ibrutinib)

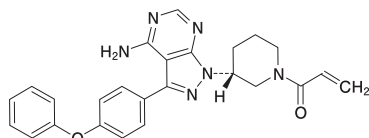
化学名：1-[(3*R*)-3-[4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-yl)ピペリジン-1-yl]プロプ-2-エン-1-オン

分子式：C₂₅H₂₄N₆O₂

分子量：440.50

性状：白色の固体

化学構造式：



融点：149~158℃

分配係数：3.97 (Log P, 1-オクタノール/pH7緩衝液)

溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(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)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫)

21.2 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。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：イブルチニブの国内第I相試験 (PCI-32765-JPN-101) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料：イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討 (PCI-32765CLL1011) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9)
- 3) 社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討 (PCI-32765CLL1001) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7)
- 4) 社内資料：イブルチニブの海外第Ib/II相試験 (PCYC-1102-CA) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討 (12-083-Hu-X-PB) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3)
- 6) 社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討 (12-013-Hu-X-MT) (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
- 7) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討 (12-014-Hu-X-MT) (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3)
- 8) 社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討 (13-047-Hu-X-ENZ) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 9) 社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討 (PCI-32765CLL1004) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6)
- 10) 社内資料：肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討 (PCI-32765CLL1006) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10)
- 11) 社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1002) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 12) 社内資料：イブルチニブとポリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討 (PCI-32765LYM1003)
- 13) 社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1010) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8)
- 14) 社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討 (PCI-32765CLL1005) (2018年7月2日承認、CTD2.7.6.3)
- 15) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2)
- 16) Byrd JC, et al.: *N Engl J Med.* 2014; 371: 213-223

- 17) 社内資料：イブルチニブの海外第III相試験 (PCYC-1115-CA) (2018年7月2日承認、CTD2.7.6.1)
- 18) 社内資料：イブルチニブの国内第I相試験 (54179060LEU1001) (2018年7月2日承認、CTD2.7.6.2)
- 19) 社内資料：イブルチニブの海外第III相試験 (PCI-32765-MCL3001) (2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3)
- 20) 社内資料：イブルチニブの国内第II相試験 (PCI-32765-MCL2002) (2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1)
- 21) Ponader S, et al.: *Blood.* 2012; 119: 1182-1189
- 22) 社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用 (2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 23) de Rooij MFM, et al.: *Blood.* 2012; 119: 2590-2594
- 24) 社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用 (2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発

Pharmacyclics LLC

JP503074GN

Janssen

pharmacyclics[®]
An AbbVie Company

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アカラブルチニブ

版番号：■

1.8 添付文書（案）
カルケンス®カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能又は効果（案）.....	4
1.8.1.2 設定根拠.....	4
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.2.1 用法及び用量（案）.....	5
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....	6
1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠.....	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.4 参考文献.....	13
1.8.5 添付文書（案）.....	14

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BCR	B 細胞受容体
BR	ベンダムスチン+リツキシマブ
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CLL	慢性リンパ性白血病
CI	信頼区間
CR	完全奏効
DCO	データカットオフ
DOR	奏効期間
IR	idelalisib+リツキシマブ
IRC	独立評価委員会
MCL	マントル細胞リンパ腫
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PRL	リンパ球増加を伴う部分奏効
R/R	再発／難治性
SLL	小リンパ球性リンパ腫

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した。

4. 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）

1.8.1.2 設定根拠

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（R/R CLL）患者においてアカラブルチニブと医師が選択する治療（Idelalisib + リツキシマブ [IR] 又はベンダムスチン + リツキシマブ [BR] のいずれか）を比較する無作為化、多施設共同、非盲検、2群、海外第 III 相試験である ACE-CL-309 試験（以下、309 試験）において、アカラブルチニブ単独療法群（A 群）は、主要評価項目である独立評価委員会（IRC）評価による無増悪生存期間（PFS）において、IR/BR 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、病勢進行又は死亡リスクは 69%減少した（ハザード比：0.31 [95% CI：0.20～0.49]、 $p < 0.0001$ ）。また、IRC 評価による奏効期間（DOR）（ハザード比：0.33 [95% CI：0.19～0.59]）及び治験担当医師評価による DOR（ハザード比：0.20 [95% CI：0.10～0.42]）のいずれにおいても、A 群では IR/BR 群と比較して臨床的に意義のある改善が示されており、アカラブルチニブの臨床的ベネフィットがさらに示された。

また、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者を対象としたアカラブルチニブの多施設共同非盲検国内第 I 相試験である D8220C00001 試験（以下、01 試験）において、R/R CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）コホートのパート 1+パート 2 におけるデータカットオフ（DCO）1（データカットオフ日 20■■年■■月■■日）時点での全奏効率（ORR）は 66.7%（6/9 例、80% CI：40.1%～87.1%）で、リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）を含む ORR は 100%（9/9 例、80% CI：77.4%～100.0%）であった。本試験の DCO1 時点での ORR（66.7%）は、309 試験の A 群及び IR/BR 群の ORR（81.3%、75.5%）より低く、80% CI の下限（40.1%）は事前に設定した閾値奏効率の 50%を下回った。DCO1 時点では、リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）症例が 3 例存在し、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤は投与期間の増加とともにリンパ球数が減少し、奏効率が改善することが報告されていることから、これらの症例においては部分奏効（PR）を確認するための十分な観察期間がなかった可能性が考えられる（Ahn et al 2018、Barrientos et al 2018、Byrd et al 2016）。また、BTK 阻害剤は、持続的なリンパ球増加を引き起こすが、このリンパ球増加は有害なものではないこと、PRL 患者の PFS は完全奏効（CR）/PR 患者の PFS と同程度又はわずかに改善傾向を示すことが報告されている（Woyach et al 2014）。さらに、Stilgenbauer は 2015 の ASH の Education program において、PRL を有効性の判定基準に加える必要性を指摘している

（Stilgenbauer et al 2015）。なお、R/R CLL/SLL コホートのパート 1+パート 2 における DCO2（データカットオフ日 20■■年■■月■■日）時点での ORR は 88.9（8/9 例、80% CI：63.2%～98.8%）で、PRL を含む ORR は 100%（9/9 例）（80% CI：77.4%～100.0%）であった。本試験における ORR は 88.9%、PRL を含む ORR は 100%であり、本剤の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた 309 試験の A 群及び対照群の ORR（81.3%、75.5%）及び PRL を含む ORR（88.4%、77.4%）よりも高いことを考慮すると、日本人 R/R CLL/SLL 患者においても、本剤の有効性が確認されたと考える。以上より、日本人 R/R CLL/SLL 患者の ORR は外国人 R/R CLL の ORR と同様であると結論付けた。

全造血器腫瘍試験のいずれかでアカラブルチニブ単独療法を1回以上受けた被験者（対照群からクロスオーバーした被験者を含む）からなるアカラブルチニブ単独療法の造血器腫瘍患者併合集団（以下、Mono HemMalig 集団）（1040例）において、アカラブルチニブ 100 mg 1日2回投与は許容可能な安全性プロファイルを示した。また、01試験において安全性上の懸念は認められず、日本人患者におけるアカラブルチニブの安全性は Mono HemMalig 集団の安全性データと同様であった。したがって、日本人患者における安全性のリスクプロファイルは外国人と概ね同様であると考えられる。

以上より、R/R CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブによる良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、効能又は効果（案）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。SLLは、末梢血や骨髄への浸潤がないCLLと同一の細胞の腫瘍と定義されており、世界保健機関（WHO）もCLLとSLLを同じ疾患とみなし、CLL/SLLとして分類していることから、SLLも効能又は効果（案）に含めることとした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意は以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアカラブルチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 Grade 3^{注)}以上の副作用が発現した場合には、以下の通り本剤の用量を調節すること。非血液学的副作用（Grade 3以上）、重大な出血を伴う血小板減少症（Grade 3）、血小板減少症（Grade 4）、又は7日以上持続する好中球減少症（Grade 4）が発現した場合は、Grade 1又はベースラインに回復するまで本剤を一時的に休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。[8.3、11.1.4 参照]

注) CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 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
1-2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

7.3 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、本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、アカラブルチニブとして1回200mgの1日2回への増量を考慮すること。[10.2、16.7.3 参照]

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

R/R CLL/SLL 患者に対するアカラブルチニブの推奨用法・用量は、1回 100 mg を 1日 2回経口投与である。

推奨 1日用量は頑健な非臨床及び臨床データパッケージに基づき評価されている。BTK は B 細胞受容体（BCR）シグナル伝達経路に不可欠なキナーゼであり、細胞の増殖及び生存の重要な調節因子として B 細胞性悪性腫瘍の形成を促進する（Hendriks et al 2014）。最大の有効性を得るには、ほぼ完全かつ持続的に BTK を阻害することが必要とされている。

これらの根拠に基づき、ほぼ完全かつ持続的な BTK 阻害が得られ、1日の投与間隔における個体間変動が最も小さく、忍容性が良好な用法・用量を特定した。

その結果、以下を根拠として、推奨用法・用量を 100 mg 1日 2回経口投与とした。

薬力学

- アカラブルチニブ及びその活性代謝物 ACP-5862 は、血漿中の消失半減期は短い、BTK に対して共有結合することによって、持続的な薬力学的作用を発現する。
- CLL 患者（ACE-CL-001 試験）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者（ACE-CL-001 試験の Pharmacodynamic Report 及び ACE-LY-004 試験の Pharmacodynamic Report）において、100 mg 1日 2回投与でほぼ完全で持続的な BTK 阻害が得られ、かつ薬力学的な個体間変動が小さかった。

臨床薬理

- アカラブルチニブ 100 mg 1日 2回を投与した未治療 CLL 患者（ACE-CL-007 試験）を対象として曝露量－有効性解析を実施したところ、アカラブルチニブ又は ACP-5862 の定常状態の曝露量と PFS、最良総合効果又は腫瘍縮小効果の間に相関性は認められなかった（臨床に関する概括評価 2.5.3 項参照）。
- B 細胞性腫瘍患者にアカラブルチニブ 100～400 mg/日を投与した 8 試験の併合データを用いて曝露量－安全性解析を実施したところ、アカラブルチニブ又は ACP-5862 の定常状態の曝露量と安全性の間に臨床的に意義のある関連性は認められなかった（臨床に関する概括評価 2.5.3 項参照）。
- 母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別、体重、民族又は人種、軽度又は中等度の腎機能障害、軽度又は中等度の肝機能障害、又は ECOG PS に基づく用量調節は必要ないことが示されたことから、アカラブルチニブは固定用量を使用することが妥当と考えられる（臨床に関する概括評価 2.5.3 項参照）。

臨床データ

- R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験で、アカラブルチニブ 100 mg 1日 2回投与により、標準治療と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められ、その有効性が確認された（臨床に関する概括評価 2.5.4.2.2 項参照）。
- R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者（Mono Pivotal 集団 [333 例]）を対象とした併合解析において、用量強度の中央値は 99.3% で、減量に至った有害事象の発現率（3.9%）及び投与中止に至った有害事象の発現率（9.9%）は低かったことから、アカラブルチニブの忍容性は良好であると考えられる。

- 最も高頻度で認められた有害事象は低グレードであり、概してアカラブルチニブの投与中止に至るものではなかった。

推奨用法・用量であるアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回は、R/R CLL/SLL 患者において十分な臨床活性を示し、かつ副作用の発現率及び重症度は低く減量例もほとんどなかったことから、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。本用法・用量は日本人被験者においても忍容性が良好であったことに加え、01 試験と他の試験において、薬力学、薬物動態、安全性及び有効性に大きな差異は認められなかったことから、日本人の R/R CLL/SLL 患者においても海外と同じ用法・用量が推奨される。

臨床薬物相互試験において、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$ は、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との併用により、単独投与と比較して 0.23 倍（23%）に低下した。加えて、PBPK モデル解析を行い、リファンピシンをアカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回反復投与）と併用した場合のアカラブルチニブ及び活性代謝物である ACP-5862 の曝露量への影響を予測したところ、活性成分の AUC（分子量、BTK 活性及び蛋白結合率で補正したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の AUC の総和）は 0.5 倍（50%）に低下すると予測された。このことから、強い CYP3A 誘導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、アカラブルチニブとして 1 回 200mg の 1 日 2 回投与への増量を考慮する必要があると考える。また、副作用発現時には、本剤投与の継続に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であると考えられる。

以上より、用法及び用量（案）を「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増減する。」と設定した。

なお、用法・用量は、承認審査の過程において「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。」となった。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）（1.8.2.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

- 7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は現時点では確立していないため、適正使用の観点から設定した。
- 7.2 副作用発現時に、本剤投与の継続に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから、国内外臨床試験の休薬・減量規定および CCDS に基づき設定した。
- 7.3 臨床薬物相互試験において、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$ は、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との併用により、単独投与と比較して 0.23 倍（23%）に低下した。また、PBPK モデル解析を行い、リファンピシンをアカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回反復投与）と併用した場合のアカラブルチニブ及び活性代謝物である ACP-5862 の曝露量への影響を予測したところ、活性成分の AUC（分子量、BTK 活性及び蛋白結合率で補正したアカラブルチニブ及び ACP-5862 の AUC の総和）は 0.5 倍（50%）に低下すると予測された。このことから、強い CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けること、やむを得ず強併用する場合には、アカラブルチニブとして 1 回 200mg の 1 日 2 回投与への増量を考慮することが推奨されるため、CCDS に基づき設定した。

なお、用法及び用量に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。

7.2 血液毒性（重大な出血を伴う Grade 3^{注）}の血小板減少症、Grade 4^{注）}の血小板減少症、又は7日以上持続する Grade^{注）}の好中球減少症）、又は Grade 3^{注）}以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1^{注）}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。[8.3、11.1.3 参照]

注）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

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告 本剤は、緊急時に十分に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説明し、同意を得てから投与すること。</p>	<p>本剤の投与に際し、造血器悪性腫瘍に対する十分な知識と経験が必要であるため、類薬の記載に準じて記載した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の有効成分及び添加物に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。[11.1.1 参照]</p> <p>8.2 感染症（アスペルギルス症等の日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.2、11.1.2 参照]</p> <p>8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[7.2、11.1.3 参照]</p> <p>8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査（十二誘導心電図検査等）を行うこと。[9.1.1、11.1.4 参照]</p>	<p>8.1 重篤な出血の発現を予防するため、CCDS を参考に設定した。</p> <p>8.2 重篤な感染症の発現または悪化を予防・早期検出するため、CCDS を参考に設定した。</p> <p>8.3 貧血、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制の早期検出・重症化防止のため、CCDS を参考に設定した。</p> <p>8.4 心房細動、心房粗動等の重篤な不整脈の早期検出・重症化</p>

<p>8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.6 参照]</p> <p>8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与に際しては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。 [11.1.7 参照]</p>	<p>の防止のため、CCDS を参考に設定した。</p> <p>8.5 腫瘍崩壊症候群の早期検出・重症化防止のため、承認審査の過程において設定した。</p> <p>8.6 間質性肺疾患の早期検出・重症化防止のため、承認審査の過程において設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 重度の心疾患（コントロール不能または症候性の不整脈、うっ血性心不全、心筋梗塞など）を有する患者 本剤の投与により不整脈があらわれることがある。 [8.4、11.1.4 参照]</p> <p>9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） 本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。 [8.2、11.1.2 参照]</p> <p>9.3. 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍以上） 可能な限り投与を避けること。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。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。 [16.6.1 参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児発生試験（ウサギ）において、臨床曝露量の約 1.8 倍の曝露に相当する用量で胎児体重の減少がみられた。また、生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量の 1.8 倍の曝露に相当する用量で分娩時間の延長や難産が報告されている [9.4 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p>	<p>9.1.1 重度の心疾患を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤の投与により不整脈があらわれることがあるため、承認審査の過程において設定した。</p> <p>9.1.2 本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるため、承認審査の過程において設定した。</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験結果に基づき、CCDS を参考に設定した。</p> <p>9.4 ヒトにおける影響については不明であるが、動物実験の結果より、胚・胎児毒性が認められているため、CCDS を参考に設定した。</p> <p>9.5 ヒトにおける影響については不明であるが、動物実験の結果より、胚・胎児毒性が認められているため、CCDS を参考に設定した。</p> <p>9.6 ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験において乳汁中への移行が認められているため、CCDS を参考に設定した。</p>

<p>授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、CCDSを参考に設定した</p>															
<p>10. 相互作用</p> <p>本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤の溶解度は pH の上昇により低下する。 [16.4 参照]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="240 590 980 1873"> <thead> <tr> <th data-bbox="240 590 526 642">薬剤名等</th> <th data-bbox="526 590 774 642">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="774 590 980 642">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="240 642 526 1098"> <p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [16.7.4、16.7.6 参照]</p> </td> <td data-bbox="526 642 774 1098"> <p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p> </td> <td data-bbox="774 642 980 1098"> <p>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1098 526 1409"> <p>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.6 参照]</p> </td> <td data-bbox="526 1098 774 1409"> <p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p> </td> <td data-bbox="774 1098 980 1409"> <p>これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1409 526 1570"> <p>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</p> </td> <td data-bbox="526 1409 774 1570"> <p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。</p> </td> <td data-bbox="774 1409 980 1570"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1570 526 1873"> <p>プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.1 参照]</p> </td> <td data-bbox="526 1570 774 1873"> <p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</p> </td> <td data-bbox="774 1570 980 1873"> <p>これらの薬剤による持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [16.7.4、16.7.6 参照]</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>	<p>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.6 参照]</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>	<p>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。</p>		<p>プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.1 参照]</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</p>	<p>これらの薬剤による持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>	<p>10.2 本剤の薬物相互作用臨床試験結果等に基づき、CCDS を参考に設定した。オレンジジュースとの併用については、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、承認審査の過程において設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
<p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [16.7.4、16.7.6 参照]</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>														
<p>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.6 参照]</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>														
<p>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。</p>															
<p>プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.1 参照]</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</p>	<p>これらの薬剤による持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>														

制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム 等 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	これらの薬剤による胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン シメチジン等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤を2時間前に投与すること。		
オレンジジュース [16.7.5 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤をオレンジジュースと共に投与することは避けること。	オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。	
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 出血</p> <p>頭蓋内血腫（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）、網膜出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがある。 [8.1 参照]</p> <p>11.1.2 感染症</p> <p>肺炎（4.9%）、アスペルギルス症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。 [8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.3 骨髄抑制</p> <p>貧血（6.7%）、好中球減少症（17.2%）、白血球減少症（17.2%）、血小板減少症（7.4%）等の骨髄抑制があらわれることがある。 [7.2、8.3 参照]</p> <p>11.1.4 不整脈</p> <p>心房細動（1.8%）、心房粗動（頻度不明）等の重篤な不整脈があらわれることがある。 [8.4、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.5 虚血性心疾患</p>			<p>本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS に基づき設定した。不整脈、虚血性心疾患及び間質性肺疾患については、臨床試験における発現状況を踏まえ、承認審査の過程において設定した。</p> <p>各事象の発現頻度は、309 試験及び 01 試験の R/R CLL/SLL コホートの副作用を合算して集計し、当該試験からの報告がない事象は頻度不明とした。</p>

<p>急性冠動脈症候群（0.6%）等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.6%）</p> <p>異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5 参照]</p> <p>11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）</p> <p>異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="237 737 976 1308"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満 5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td></td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸部及び縦隔障害</td> <td></td> <td></td> <td>鼻出血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>下痢</td> <td>悪心、便秘、腹痛、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>挫傷</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td></td> <td></td> <td>筋骨格痛、関節痛</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td></td> <td>疲労</td> <td>無力症</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	神経系障害	頭痛		浮動性めまい	呼吸器、胸部及び縦隔障害			鼻出血	胃腸障害		下痢	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	皮膚及び皮下組織障害		挫傷	発疹	筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛、関節痛	一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	無力症	
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満																										
神経系障害	頭痛		浮動性めまい																										
呼吸器、胸部及び縦隔障害			鼻出血																										
胃腸障害		下痢	悪心、便秘、腹痛、嘔吐																										
皮膚及び皮下組織障害		挫傷	発疹																										
筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛、関節痛																										
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	無力症																										
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p>	<p>平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。</p>																												
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、扁平上皮癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。</p>	<p>本剤との関連性は明確ではないものの、臨床試験における発現状況について情報提供を行う必要があると考え、設定した。</p>																												

1.8.4 参考文献

Ahn et al 2018

Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018 May 24;131(21):2357-2366.

Barrientos et al 2018

Barrientos JC, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Zhou C, Ninomoto J, et al. Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr;60(4):1000-1005.

Byrd et al 2016

Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):323-32.

Hendriks et al 2014

Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2014 Apr;14(4):219-32.

Stilgenbauer et al 2015

Stilgenbauer S. Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:368-77.

Woyach et al 2014

Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1810-7.

1.8.5 添付文書（案）

抗悪性腫瘍剤
(プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)
アカラブルチニブ日本標準商品分類番号
874291貯法：室温保存
有効期間：3年

カルケンス® カプセル100mg

CALQUENCE® capsules 100mg

規制区分：未定

承認番号
販売開始

1. 警告

本剤は、緊急時に十分に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説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カルケンスカプセル100mg
有効成分	1カプセル中 アカラブルチニブ 100mg
添加剤	内容物： 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、ステアリン酸マグネシウム カプセル： ゼラチン、黄色三酸化鉄、青色2号、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	カルケンスカプセル100mg
剤形	硬カプセル剤
色調	カプセル：キャップ部が青色、ボディ部が黄色
外形	 1号カプセル
大きさ	長径 約19.4mm 短径 約6.9mm
質量	約316mg
識別コード	ACA 100mg

4. 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)

6. 用法及び用量

通常、成人にはアカラブルチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 血液毒性(重大な出血を伴うGrade 3^注)の血小板減少症、Grade 4^注)の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade 4^注)の好中球減少症)、又はGrade 3^注)以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1^注)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。[8.3、11.1.3参照]

注)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

8. 重要な基本的注意

8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。[11.1.1参照]

8.2 感染症(アスペルギルス症等の日和見感染症を含む)の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[7.2、11.1.3参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.1、11.1.4参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.6 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与に際しては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の心疾患(コントロール不能または症候性の不整脈、うっ血性心不全、心筋梗塞など)を有する患者

本剤の投与により不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.4参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上)

可能な限り投与を避けること。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。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胚・胎児発生試験(ウサギ)において、臨床曝露量の約1.8倍の曝露に相当する用量で胎児体重の減少がみられた。また、生殖発生毒性試験(ラット)において、臨床曝露量の1.8倍の曝露に相当する用量で分娩時間の延長や難産が報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ポリコナゾール等 [16.7.4,16.7.6参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3,16.7.6参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール エソメプラゾール ボノプラザンフマル酸塩等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤による持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等 [16.7.2参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン シメチジン等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤を2時間前に投与すること。	
オレンジジュース [16.7.5参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤をオレンジジュースと共に投与することは避けること。	オレンジジュースにより、本剤の溶出率が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内血腫(頻度不明)、胃腸出血(頻度不明)、網膜出血(頻度不明)等の重篤な出血があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(4.9%)、アスペルギルス症(頻度不明)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2,9.1.2参照]

11.1.3 骨髄抑制

貧血(6.7%)、好中球減少症(17.2%)、白血球減少症(17.2%)、血小板減少症(7.4%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2,8.3参照]

11.1.4 不整脈

心房細動(1.8%)、心房粗動(頻度不明)等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4,9.1.1参照]

11.1.5 虚血性心疾患

急性冠動脈症候群(0.6%)等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがある。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群(0.6%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.7 間質性肺疾患(頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
神経系障害	頭痛		浮動性めまい
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻出血
胃腸障害		下痢	悪心、便秘、腹痛、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害		挫傷	発疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛、関節痛
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	無力症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

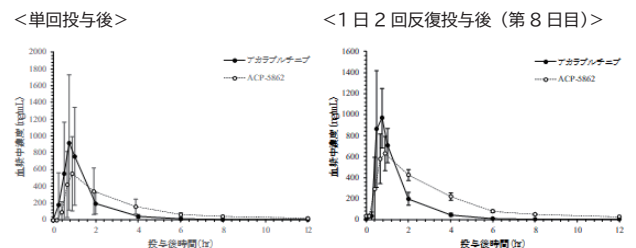
臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、扁平上皮癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行期B細胞性腫瘍患者6例に本剤100mgを経口投与し、2~7日間の休業後、本剤1回100mgを1日2回反復経口投与したときのアカラプルチニブ及び活性代謝物であるACP-5862の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、反復投与第8日目における、アカラプルチニブに対するACP-5862のC_{max}及びAUC_(0-12hr)の幾何平均値の比は、それぞれ0.56及び1.64であった¹⁾。



進行期B細胞性腫瘍患者に本剤100mgを単回経口投与及び1日2回8日間反復経口投与したときの血漿中アカラプルチニブ及びACP-5862濃度推移(算術平均値±標準偏差、6例)

進行期B細胞性腫瘍患者に本剤100mgを単回経口投与及び1日2回8日間反復経口投与したときのアカラブルチニブ及びACP-5862の薬物動態パラメータ(幾何平均値[%幾何変動係数]、6例)

測定日	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (hr)	AUC _(0-12hr) (ng・hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^b (h)
単回投与後	アカラブルチニブ	601.9 (173.8)	0.74 (0.52 ~1.02)	890.7 (95.4)	1109 (55.1)	9.4±12.5
	ACP-5862	316.5 (260.1)	0.97 (0.90 ~4.00)	1092 (123.8)	1557 (60.4)	10.2±8.0
1日2回 反復投与後 (第8日目)	アカラブルチニブ	1,120 (29.7)	0.62 (0.47 ~1.00)	1208 (25.3)	1211 (25.3)	1.8±0.7
	ACP-5862	629.7 (26.9)	0.94 (0.75 ~1.08)	1987 (7.7)	2099 (6.6)	3.2±0.4

a: 中央値(範囲)

b: 算術平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康被験者(8例)に本剤100mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは25.3%であった²⁾(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康被験者(12例)に本剤75mg^{注)}を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食投与におけるアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.31及び0.93であった³⁾(外国人データ)。

16.3 分布

アカラブルチニブ及びACP-5862の血漿蛋白結合率はそれぞれ97.5%及び98.6%であった。アカラブルチニブ及びACP-5862の血液/血漿中濃度比はそれぞれ0.79及び0.66であった²⁾(*in vitro*試験)。

16.4 代謝

アカラブルチニブの主代謝酵素はCYP3Aである(*in vitro*試験)⁴⁾。健康被験者(6例)に[¹⁴C]-アカラブルチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与120時間後までの血漿中に主にACP-5862が検出された(血漿中総放射能に対する割合は34.7%)²⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

健康被験者(6例)に[¹⁴C]-アカラブルチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ12.0%及び83.5%であった。投与168時間後までの未変化体の尿中排泄率は1%未満であり、糞中排泄率は1.2%であった²⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

本剤50mg^{注)}を単回経口投与したとき、肝機能正常者(6~8例)に対する軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類A、6例)、中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類B、6例)及び重度肝機能障害者(Child-Pugh分類C、8例)のアカラブルチニブのAUC_(0-t)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.90、1.48及び5.28であった⁵⁾(外国人データ)。^[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 オメプラゾール

健康被験者(24例)にオメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)40mgを1日1回、5日間投与し、投与5日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-t)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.21及び0.43であった⁶⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.2 炭酸カルシウム

健康被験者(24例)に本剤100mgを炭酸カルシウム(制酸剤)1gと併用投与したとき、本剤単独投与時に対する炭酸カルシウム併用

投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-t)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.25及び0.47であった⁷⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン

健康被験者(24例)にリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)600mgを1日1回、9日間投与し、投与9日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン反復併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.32及び0.21であった⁸⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 イトラコナゾール

健康被験者(17例)にイトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)200mgを1日1回、6日間投与し、投与6日目に本剤50mg^{注)}を併用投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ3.90及び4.97であった⁹⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.5 オレンジジュース

健康被験者(12例)に本剤100mgをオレンジジュースと共に経口投与したとき、本剤を水と共に投与時に対するオレンジジュースと共に投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.44及び0.62であった¹⁰⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.6 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

本剤100mg単独投与時に対するクラリスロマイシン(強いCYP3A阻害剤)、フルコナゾール、ジルチアゼム及びエリスロマイシン(中程度のCYP3A阻害剤)併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブのAUC_(0-24h)の幾何平均値の比は、それぞれ3.34、2.44、2.28及び2.76と推定された。本剤100mg単独投与時に対するカルバマゼピン(強いCYP3A誘導剤)及びエファピレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブのAUC_(0-24h)の幾何平均値の比はともに0.39と推定された¹¹⁾。^[10.2参照]

16.7.7 その他

- (1) 健康被験者(24例)にリファンピシン(P-gp及びBCRP阻害剤)600mgを1日1回、9日間投与し、投与1日目に本剤100mgを併用投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン初回併用投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.23及び1.29であった⁸⁾(外国人データ)。
- (2) 健康被験者(12例)に本剤100mgをグレープフルーツジュースと共に経口投与したとき、本剤を水と共に投与時に対するグレープフルーツジュースと共に投与時のアカラブルチニブのC_{max}及びAUC_(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.65及び0.84であった¹²⁾(外国人データ)。
- (3) 生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤100mg単独投与時に対するフルボキサミン(弱いCYP3A阻害剤)併用投与時の定常状態におけるアカラブルチニブのAUC_(0-24h)の幾何平均値の比は1.37と推定された¹¹⁾。
- (4) アカラブルチニブはCYP3A及びBCRPを阻害した。また、ACP-5862はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した¹³⁾(*in vitro*試験)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「1回100mgを1日2回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第III相試験(ASCEND試験)¹⁴⁾

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者310例を対象に、本剤1回100mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法(idelalisib^{注1)}+リツキシマブ^{注2)}[IR]又はベンダムスチン+リツキシマブ^{注3)}[BR])と比較する非盲検無作為化第III相試験を実施した。

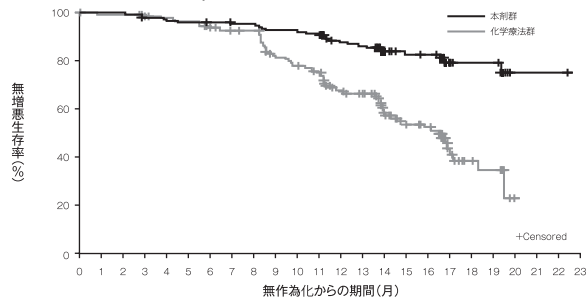
主要評価項目である独立評価委員会判定による無増悪生存期間の

中間解析の結果、本剤群は治験担当医師の選択した化学療法群と比較して、統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.31、95%信頼区間0.20~0.49、 $p<0.0001$)。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で未到達、対照群で16.5カ月であった(2019年1月15日データカットオフ)。

注1) idelalisibは本邦で未承認である。

注2) 28日間を1サイクルとし、idelalisib 1回150mgを1日2回病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与、リツキシマブは、375mg/m²をサイクル1のDay1に投与した後、500mg/m²を2週毎に4回、その後4週毎に3回、合計8回投与。

注3) 28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン70mg/m²を各サイクルのDay1及びDay2に最大6サイクル投与、リツキシマブ375mg/m²をDay1に投与した後、500mg/m²をサイクル2からサイクル6のDay1に投与。



At risk数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
本剤群	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	118	73	61	60	26	21	21	1	1	1	0
化学療法群	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	38	18	10	8	0	0	0	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ASCEND試験)

本剤群で154例中101例(65.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症14.9%(23/154例)、頭痛14.3%(22/154例)、下痢9.1%(14/154例)、挫傷7.1%(11/154例)、貧血5.8%(9/154例)、疲労5.8%(9/154例)、血小板減少症5.8%(9/154例)であった。

17.1.2 国内第I相試験(D8220C00001試験)¹⁵⁾

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者9例を対象に、本剤1回100mgを1日2回投与した。治験担当医師判定による奏効率は88.9%[80%信頼区間: 63.2~98.8%](8/9例)であった。

本剤が投与された9例中8例(88.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、紫斑4例(44.4%)、貧血、好中球減少症、頭痛、発熱、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各2例(22.2%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞に発現するB細胞受容体の下流シグナル伝達分子である¹⁶⁾。アカラブルチニブは、BTKと結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害することにより、B細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられている¹⁷⁾。

18.2 抗腫瘍効果

アカラブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来CLL細胞を尾静脈から移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アカラブルチニブ(Acalabrutinib)(JAN)

化学名

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

分子式

C₂₆H₂₃N₇O₂

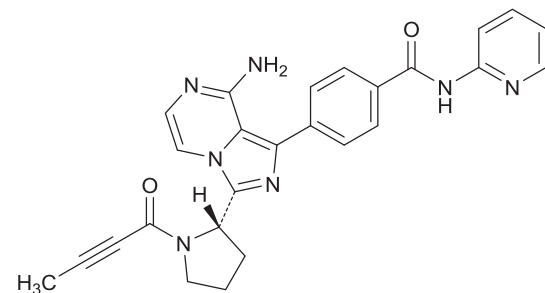
分子量

465.51

性状

白色～黄色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



22. 包装

14カプセル[7カプセル(PTP)×2]

23. 主要文献

- 社内資料：単回及び反復投与時の体内動態(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.2.3)
- Podoll T, et al.: Drug Metab Dispos. 2019;47(2):145-154.
- 社内資料：食事の影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.1.3.2)
- 社内資料：主代謝酵素(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.1.3.2)
- 社内資料：肝機能障害の影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.2.5)
- 社内資料：オメプラゾールの影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1)
- 社内資料：炭酸カルシウムの影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1)
- 社内資料：リファンピシンの影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.6.2.1)
- 社内資料：イトラコナゾールの影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.3.2.1)
- 社内資料：オレンジジュースの影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.7.2.1)
- 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.3.7.4)
- 社内資料：グレープフルーツジュースの影響(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.7.2.1)
- 社内資料：*In vitro* 相互作用試験(XXXX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.7)
- Ghia P, et al. J Clin Oncol. 2020;38(25):2849-61.
- 社内資料：アカラブルチニブの国内第I相試験(D8220C00001)(XXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.X)
- Hendriks RW, et al. Nat Rev Cancer. 2014;14(4):219-232.
- Herman SE, et al. Clin Cancer Res. 2017;23(11):2831-2841.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アカラブルチニブ

版番号：■

1.9 一般的名称に係る文書
カルケンス®カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1 JAN

(日本名) : アカラブルチニブ

(英名) : Acalabrutinib

1.9.2 INN

acalabrutinib

1.9.3 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

薬生薬審発 0509 第 4 号
平成 29 年 5 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

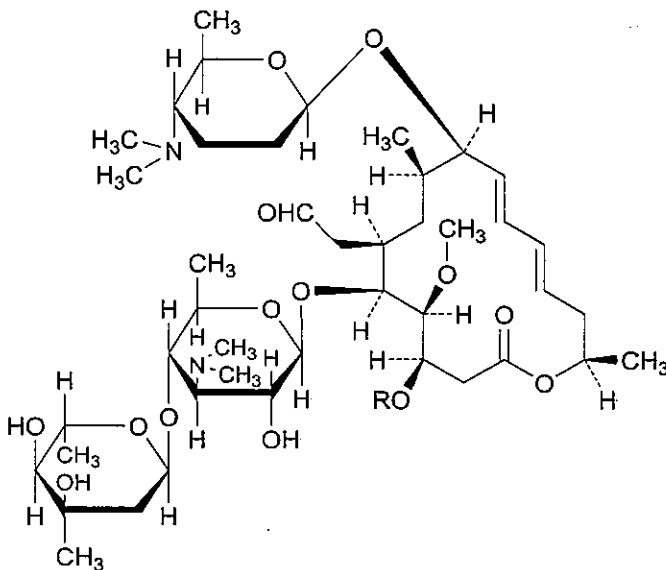
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 28-1-B8

JAN (日本名) : スピラマイシン

JAN (英名) : Spiramycin



スピラマイシンI : R = H

スピラマイシンII : R =

スピラマイシンIII : R =

スピラマイシンI : C₄₃H₇₄N₂O₁₄

スピラマイシンII : C₄₅H₇₆N₂O₁₅

スピラマイシンIII : C₄₆H₇₈N₂O₁₅

(スピラマイシンI)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-ribo-ヘキソピラノシル-(1→4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -*D*-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -*D*-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -*D*-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetraoxygen-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシンⅡ)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-3-アセトキシ-5-[2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-ribo-ヘキソピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -*D*-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -*D*-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-3-Acetoxy-5-[2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -*D*-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシンⅢ)

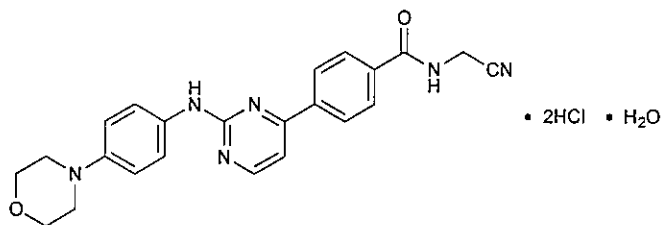
(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-ribo-ヘキソピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -*D*-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -*D*-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-4-メトキシ-8-メチル-3-プロパノイルオキシヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -*D*-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methyl-3-propanoyloxyhexadeca-10,12-dien-15-olide

登録番号 28-4-B3

JAN (日本名) : モメロチニブ塩酸塩水和物

JAN (英名) : Momelotinib Hydrochloride Hydrate



$C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

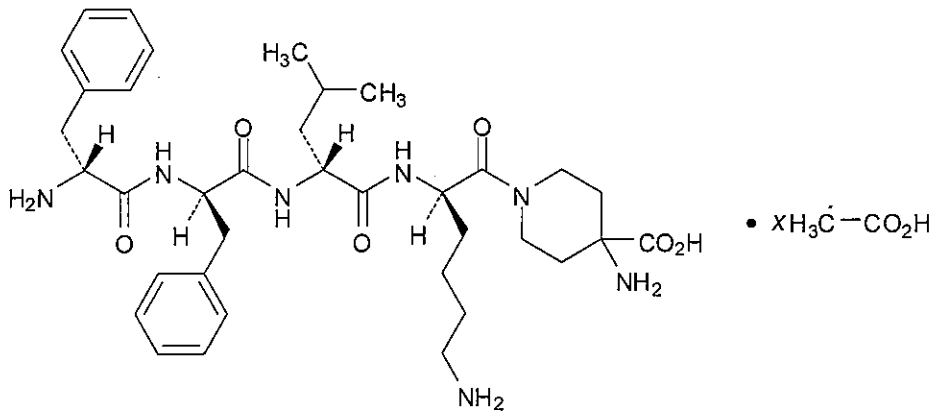
N-(シアノメチル)-4-{2-[4-(モルホリン-4-イル)アニリノ]ピリミジン-4-イル}ベンズアミド 二塩酸塩一水和物

N-(Cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

登録番号 28-4-B5

JAN (日本名) : ジフェリケファリン酢酸塩

JAN (英名) : Difelikefalin Acetate



$\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

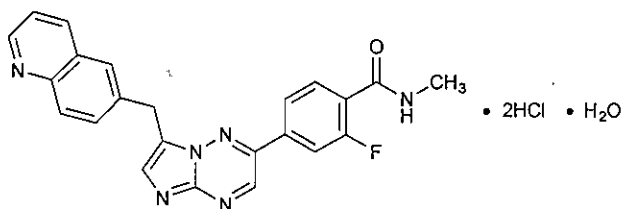
4-アミノ-1-(D-フェニルアラニル-D-フェニルアラニル-D-ロイシル-D-リシル)ピペリジン-4-カルボン酸 酢酸塩

4-Amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)piperidine-4-carboxylic acid acetate

登録番号 28-4-B6

JAN (日本名) : カプマチニブ塩酸塩水和物

JAN (英名) : Capmatinib Hydrochloride Hydrate



$C_{23}H_{17}FN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

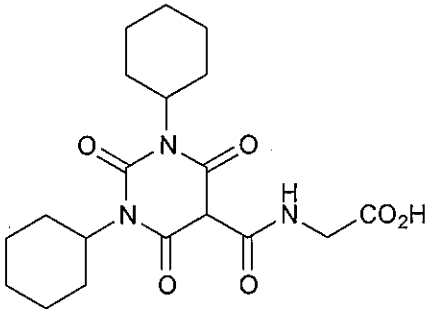
2-フルオロ-N-メチル-4-{7-[(キノリン-6-イル)メチル]イミダゾ[1,2-*b*][1,2,4]トリアジン-2-イル}
ベンズアミド 二塩酸塩一水和物

2-Fluoro-N-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)methyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide
dihydrochloride monohydrate

登録番号 28-4-B7

JAN (日本名) : ダプロデュスタット

JAN (英名) : Daprodustat



$C_{19}H_{27}N_3O_6$

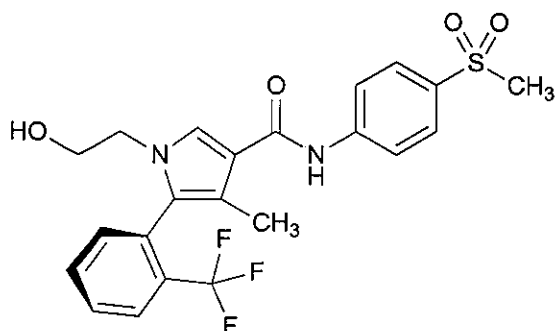
N-[(1,3-ジシクロヘキシルヘキサヒドロ-2,4,6-トリオキソピリミジン-5-イル)カルボニル]グリシン

N-[(1,3-Dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxypyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

登録番号 28-4-B8

JAN (日本名) : エサキセレノン

JAN (英名) : Esaxerenone



C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S

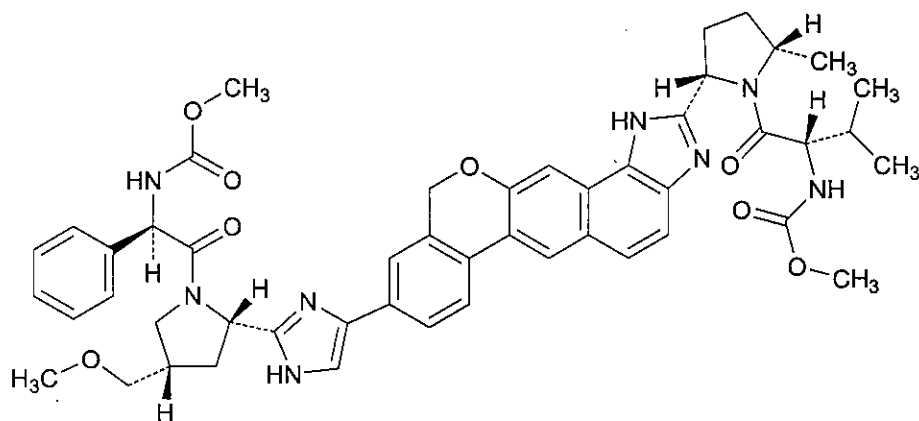
(5*P*)-1-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-[4-(メタンサルホニル)フェニル]-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1*H*-ピロール-3-カルボキサミド

(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

登録番号 28-5-B1

JAN (日本名) : ベルパタスビル

JAN (英名) : Velpatasvir



$C_{49}H_{54}N_8O_8$

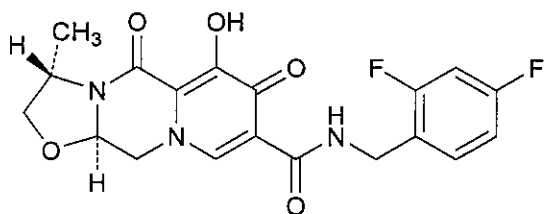
{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-イル}-1,11-ジヒドロ[2]ベンゾピラノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル

Methyl {(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

登録番号 28-5-B2

JAN (日本名) : カボテグラビル

JAN (英名) : Cabotegravir



C₁₉H₁₇F₂N₃O₅

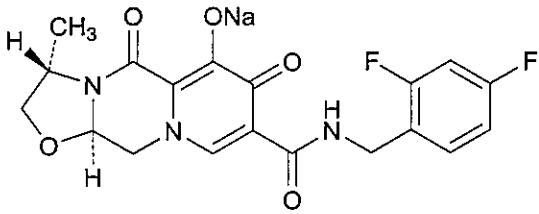
(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-6-ヒドロキシ-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11*a*-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-8-カルボキサミド

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-Difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

登録番号 28-5-B3

JAN (日本名) : カボテグラビルナトリウム

JAN (英名) : Cabotegravir Sodium



$C_{19}H_{16}F_2N_3NaO_5$

(3*S*,11*aR*)-8-{[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11*a*-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-6-オラーターナトリウム

Monosodium (3*S*,11*aR*)-8-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-6-olate

登録番号 28-5-B4

JAN (日本名) : ネシツムマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Necitumumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスフィド結合

L鎖

EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG
GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

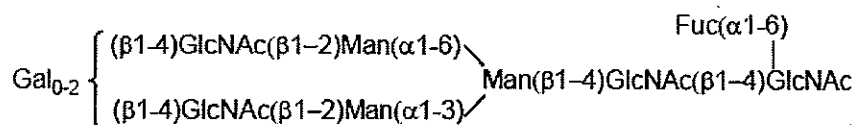
H鎖

QVQLQESGPG LVKPSQTLSSL TCTVSGGSIS SGDYYSWIR QPPGKGLEWI
GYIYYSGSTD YNPSLKRVT MSVDTSKNQF SLKVNSVTAA DTAVYYCARV
SIFGVGTFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVK PKSCDKHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

K

H鎖 Q1 : ピログルタミン酸 ; H鎖 N301 : 糖鎖結合 ; H鎖 K451 : 部分的プロセッシング
L鎖 C214-H鎖 C224, H鎖 C230-H鎖 C230, H鎖 C233-H鎖 C233 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₄₃₆H₉₉₅₂N₁₇₀₀O₂₀₂₀S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₉H₃₃₉₉N₅₇₅O₆₇₈S₁₅

L鎖 C₁₀₁₉H₁₅₈₁N₂₇₅O₃₃₂S₆

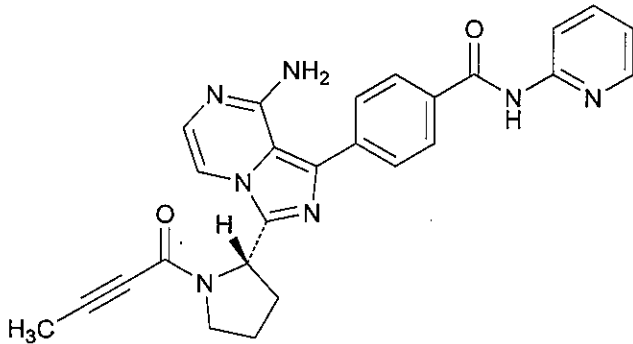
ネシツムマブは、ヒト上皮成長因子受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ネシツムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。ネシツムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

Necitumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor. Necitumumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Necitumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 28-5-B5

JAN (日本名) : アカラブルチニブ

JAN (英名) : Acalabrutinib



C₂₆H₂₃N₇O₂

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

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

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 75

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 75

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 75

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula;
Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular;
Fórmula desarrollada

acalabrutinibum

acalabrutinib

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

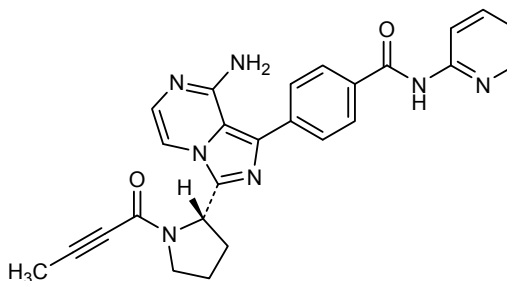
acalabrutinib

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

acalabrutinib

4-{8-amino-3-[(2S)-1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il]imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-N-(piridin-2-il)benzamida

C₂₆H₂₃N₇O₂



afasevikumabum #

afasevikumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A) and *Homo sapiens* IL17F (interleukin 17F, IL-17F)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide

afasévikumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A) et *Homo sapiens* IL17F (interleukine 17F, IL-17F)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アカラブルチニブ

版番号：■

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
カルケンス®カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-{8-Amino-3-[(2 <i>S</i>)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-1-yl}- <i>N</i> -(pyridin-2-yl)benzamide				
構造式					
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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	カルケンス®カプセル 100mg：アカラブルチニブ 100mg				
毒性	単回投与毒性				
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)	
ラット	経口 (14日間)	10、60、180、500	>500		
	静脈内	6、10	>10		
イヌ	経口 (7日間)	10、30	>30		
	経口 (7日間)	30、60、90/45	90評価不能*		
	静脈内	3、5	>5		
	静脈内 (7日間)	5	>5		
*：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					
毒性	反復投与毒性				
	動物種	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	Tgマウス	経口/28日間	0, 10, 30, 100	100	なし
ラット	経口/28日間	0, 30, 100, 300	100 (HNSTD)	30 mg/kg/日：腎臓リンパ球性炎症性細胞浸潤（雌）等 100 mg/kg/日：腎尿細管変性、尿細管拡張（雄）、腎臓リンパ球性炎症性細胞浸潤（雌）等 300 mg/kg/日：死亡、ALT、AST及びビリルビンの増加、肝細胞壊死、腎尿細管変性/拡張、	

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

					尿細管壊死/線維化（雌）、腎臓リンパ球性炎症性細胞浸潤（雌）等
ラット	経口/28日間	0, 2.5, 7.5, 30, 100	100		なし
ラット	経口/91日間	0, 10, 30, 100	100		なし
ラット	経口 26週間	0, 30, 100, 300/200	雄：100 雌：30		100 mg/kg/日：肝細胞単細胞変性/壊死（雌）、腎尿細管変性/壊死（雌） 300/200 mg/kg/日：GGT、AST、ALT、BUN、クレアチニン等の増加（雌）、肝細胞単細胞変性/壊死、腎尿細管変性/壊死（雌）
イヌ	経口/28日間	0, 3, 10, 30	30		なし
イヌ	経口/91日間	0, 5, 10, 30	30		なし
イヌ	経口/39週間	0, 10, 30	30		なし
Tg：遺伝子組換え HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量					

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む）															
	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者対象とした海外第 III 相試験 154 例中 101 例（65.6%）															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>23 例（14.9%）</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>22 例（14.3%）</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>14 例（9.1%）</td> </tr> <tr> <td>挫傷</td> <td>11 例（7.1%）</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>9 例（5.8%）</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>9 例（5.8%）</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数	好中球減少症	23 例（14.9%）	頭痛	22 例（14.3%）	下痢	14 例（9.1%）	挫傷	11 例（7.1%）	貧血	9 例（5.8%）	血小板減少症	9 例（5.8%）	
	副作用の種類	例数														
	好中球減少症	23 例（14.9%）														
	頭痛	22 例（14.3%）														
	下痢	14 例（9.1%）														
	挫傷	11 例（7.1%）														
	貧血	9 例（5.8%）														
	血小板減少症	9 例（5.8%）														
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患者を対象とした国内第 I 相試験 9 例中 8 例（88.9%）																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>紫斑</td> <td>4 例（44.4%）</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>2 例（22.2%）</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>2 例（22.2%）</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2 例（22.2%）</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>2 例（22.2%）</td> </tr> <tr> <td>アミラーゼ増加</td> <td>2 例（22.2%）</td> </tr> <tr> <td>リパーゼ増加</td> <td>2 例（22.2%）</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数	紫斑	4 例（44.4%）	貧血	2 例（22.2%）	好中球減少症	2 例（22.2%）	頭痛	2 例（22.2%）	発熱	2 例（22.2%）	アミラーゼ増加	2 例（22.2%）	リパーゼ増加	2 例（22.2%）
副作用の種類	例数															
紫斑	4 例（44.4%）															
貧血	2 例（22.2%）															
好中球減少症	2 例（22.2%）															
頭痛	2 例（22.2%）															
発熱	2 例（22.2%）															
アミラーゼ増加	2 例（22.2%）															
リパーゼ増加	2 例（22.2%）															
会社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入															

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ	20███ 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.1.1	AstraZeneca	原薬	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.1.2	AstraZeneca	製剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2.1	AstraZeneca	製剤設計	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2.2	AstraZeneca	過量仕込み	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2.3	AstraZeneca	物理的・化学的及び生物学的性質	—	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.6	AstraZeneca	新規添加剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のパリデーション	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	20■■■ 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備(品名、剤型)							
該当なし							
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価(品名、剤型、製造業者)							
該当なし							
3.2.A.3 添加剤							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
Friedel RR, Cundell AM. The Application of Water Activity Measurement to the Microbiological Attributes Testing of Nonsterile Over-Over-The-Counter Drug Products. Pharm Forum 1998:6087-6090.							
Galia E, Nicolaidis E, Hörter D, Löbenberg R, Reppas C, Dressman JB. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. Pharm Res. 1998 May;15(5):698-705.							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Gertz M, Harrison A, Houston JB, Galetin A. Prediction of human intestinal first-pass metabolism of 25 CYP3A substrates from in vitro clearance and permeability data. Drug Metab Dispos. 2010 Jul;38(7):1147-58.					
		Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman JB. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. Pharm Res. 2008 Jul;25(7):1663-76.					
		Teasdale A. Chap 9, Section 9.3.4.8. In: Genotoxic Impurities - Strategies for Identification and Control. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2011:236-237.					
		Teasdale A, Fenner S, Ray A, Ford A, Phillips A. A Tool for the Semiquantitative Assessment of Potentially Genotoxic Impurity (PGI) Carryover into API Using Physicochemical Parameters and Process Conditions. Org. Process Res. Dev. 2010, 14, 4, 943-945.					
		Teasdale A, Elder D, Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, et al. Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 2, 221-230.					
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Acerta Pharma	Biochemical Profiling of Acalabrutinib in Comparison to Ibrutinib, Ibrutinib Metabolite M37, and Spebrutinib on Potency for BTK and Kinase Selectivity	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	Acerta Pharma	Biochemical Profiling of Acalabrutinib in Comparison to its Metabolite M27 on Potency for BTK and Kinase Selectivity	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	Acerta Pharma	Cellular Profiling of Acalabrutinib, Ibrutinib, and Spebrutinib: Effects on B-cell, T-cell, and EGFR signaling pathways	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	Acerta Pharma	The Effects of Acalabrutinib and Metabolite M27 on BTK Occupancy and BCR Activation in Human B cells	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	AstraZeneca	Comparative Evaluation of Acalabrutinib vs Ibrutinib on Proliferation of Primary Hu and Mu CD8+ Cytotoxic T Cells and NK-ADCC Activity In Vitro	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6		BTK Inhibitor In Vitro Immune Assays	20 20	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.1.1.7	Acerta Pharma	In Vivo Activities of BTK Inhibitors Acalabrutinib, Ibrutinib, Spebrutinib, and ONO-4059 on B-cell Receptor Activation in Mice	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	Acerta Pharma	Return of Function of B-cell Receptor Signaling after Single Dose Oral Administration of Acalabrutinib, Ibrutinib, CC-292, and ONO-4059 in Mice	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.9	Acerta Pharma	The Novel Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, ACP-196, Inhibits Proliferation of Human Chronic Lymphocytic Leukemia Cells In Vivo in the NSG Xenograft Mouse Model	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.10	AstraZeneca	In Vivo Efficacy of Ibrutinib and Acalabrutinib in Human Diffuse Large B Cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma Subcutaneous Mouse Tumor Models	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.11	Acerta Pharma	In vitro and In vivo Activity of ACP-196 and Ibrutinib on Platelet Function and Thrombus Formation	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.12	███	Effects of ACP-196 Dosed PO, QD for 9 Days in Semi Established Lipoidal Amine (LA)-Induced Adjuvant	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.13	Acerta Pharma	Bruton tyrosine kinase (BTK) occupancy by acalabrutinib in a rat model of adjuvant-induced arthritis (Bolder BioPATH Study RAIA-LA-ACP-1)	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.14	Acerta Pharma	Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Evaluation of ACP-196 in Spontaneous Canine B cell Lymphoma	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	███	In Vitro Pharmacology: Binding Assays Study of O5245 RVDH 0596B and O5245 JGS 1803E	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.2.2	███	SPRI High-Throughput Profile Study of O5245 RVDH 0596B and O5245 JGS 1803E	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.2.3	███	In Vitro Pharmacology Study of Two Compounds	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.1.2.4		In Vitro Pharmacology Study of ACP-196 and ACP-5862	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1		The Effect of ACP-196 on the hERG Tail Current in Stably Transfected HEK-293 Cells	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.2		Effect of ACP-196 and AMG-319 on hERG Tail Currents Recorded from Stably Transfected CHO Cells	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3		Effects of Respiration by Means of Head Out Plethysmography in Male Sprague Dawley Rats after a Single Oral Dose	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.4		Modified Irwin Test with ACP-196 in Male Sprague Dawley Rats After a Single Oral Dose	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.5		Single dose cardiovascular telemetry study after oral administration of Org 300196-0 in male Beagle dogs (non-GLP)	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.6		Cardiovascular Assessment following Oral Gavage Administration to Conscious, Radiotelemetry-Instrumented Male Beagle Dogs	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.7		A Single Dose Oral Combination Cardiovascular Study of ACP-196 and ACP-319 in the Beagle Dog	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1		Validation of a LC-MS/MS Procedure for the Quantification of ACP-196 in Supernatant of Heparin Rat Blood	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2		Validation of a LC-MS/MS Procedure for the Quantification of ACP-196 in Supernatant of Heparin Dog Blood	20 20	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.2.1.3		FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR ACP-196 IN MOUSE PLASMA WITH SODIUM FLUORIDE/POTASSIUM OXALATE	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4		FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR ACP-196 IN RAT PLASMA WITH SODIUM FLUORIDE/POTASSIUM OXALATE	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5		FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR ACP-196 IN RABBIT PLASMA WITH K2EDTA	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.6		Full Validation of an LC-MS/MS Assay for ACP-196 in Dog Plasma with K2EDTA	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1		Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of ACP-196 Following Intravenous or Oral Administration to CD-1 Mice	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2		Absolute oral bioavailability of ACP-196-0-D in female BalbC mice	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3		Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of ACP-196 Following Intravenous or Oral Administration to Sprague-Dawley Rats	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4		Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of ACP-196 Following Intravenous or Oral Administration to Beagle Dogs	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.5		Collection of Samples for Determination of the Pharmacokinetics of ACP-196 Following Intravenous or Oral Administration to Sprague Cynomolgus Monkeys	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1		In vitro assessment of ACP-196 protein binding in mouse, rat, dog, monkey, and human plasma	20 20	国内	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.2.3.2		In vitro assessment of ACP-196 protein binding in mouse, rat, dog, monkey, human plasma, human serum albumin, and α -1 acid glycoprotein; and blood cell partitioning of ACP-196 in mouse, rat, dog, monkey and human blood	20 20	国内	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3		In vitro assessment of ACP-5862 protein binding in mouse, rat, dog, and human plasma	20 20	国内	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4		In vitro assessment of ACP-5862 blood cell partitioning in mouse, rat, dog, and human blood	20 20	国内	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5		In Vitro Stability and Protein Binding of ACP-196 (Acalabrutinib) in Human Plasma	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3.6		[¹⁴ C] Org 300196 Quantitative Whole-Body Autoradiography Distribution Study in the Rat after Single Oral Dosing	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.3.7		PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF ACALABRUTINIB AND METABOLITE ACP-5862 IN PILOT PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY 2219-109	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1		[¹⁴ C]Org 300196 In Vitro and Ex Vivo Metabolite Profiling and Characterisation Investigations	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.2		In Vitro Metabolite Biosynthesis, Isolation, and Identification by NMR	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3		In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of ACP-196 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	20 20	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.2.4.4		CYP Reaction Phenotyping of the Metabolism of ACP-196 to ACP-5862	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5		In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of ACP-5862 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.6		In Vitro Glutathione Transferase (GST) Reaction Phenotyping of ACP-196 in Human Liver Cytosol and Recombinant GST Enzymes	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.7		ACP-196 (Acalabrutinib) Metabolite Profiling and Identification in Rat, Dog, and Human Plasma	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.8		Metabolite Profiling and Identification in Rats and Dogs in Support of Covance Study Nos. 8338525 and 8338526	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.9		Identification of Metabolites of [¹⁴ C]ACP-196 (Acalabrutinib) in Selected Human Plasma, Urine, and Feces Samples	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1		Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]ACP-196 Following Oral Administration to Rats	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.5.2		Absorption, Metabolism, and Excretion of [¹⁴ C]ACP-196 Following Oral Administration to Dogs	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用 (非臨床)							
4.2.2.6.1		In Vitro Evaluation of ACP-196 as an Inhibitor of Aldehyde Oxidase (AO) in Human Liver Cytosol or S9	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2		In Vitro Evaluation of ACP-196 as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and a Substrate of P-gp Transporters	20███- 20███	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.2.6.3		In Vitro Evaluation of ACP-196 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4		In Vitro Evaluation of ACP-196 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.5		In Vitro Evaluation of ACP-196 as a Substrate of Human BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2 Transporters	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.6		In Vitro Evaluation of ACP-5862 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7		In Vitro Evaluation of ACP-5862 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.8		Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential of ACP-196 (AZ13829269) and metabolite ACP-5862 (AZ14028259) in human liver microsomes	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.9		In Vitro Evaluation of ACP-5862 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6.10		In vitro evaluation of ACP-196 and ACP-5862 as inhibitors of MATE1 and MATE2-K transporters	20 20	国内	社内資料	評価	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1		ACP-196: An Acute Intravenous Toxicity Study in Rats	20 20	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1		28-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study with ACP-196 in Mice	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2		A 14-Day Exploratory Drug Safety Study with Org 300196-0 in Male Sprague Dawley Rats	不明- 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3		7-Day Pilot Toxicity Study with acp-196 by Daily Oral Gavage in Male and Female Beagle Dogs	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.4		COLLECTION OF SAMPLES FOR DETERMINATION OF THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ACP-196 FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION TO MALE BEAGLE DOGS	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.5		28-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study with ACP-196 in CBYB6F1-TG(HRAS)2JIC (WILD TYPE) Mice with a 28-Day	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6		28-Day Oral Gavage Toxicity Study with ACP-196 Followed by a 4-Week Recovery Period in Male and Female Sprague Dawley Rats	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.7		ACP-196: A 28-Day Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats with a 28-Day Recovery Period	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.8		ACP-196: A 91-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28 Day Recovery Period	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9		A 26-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.10		28-Day Oral Gavage Toxicity Study with ACP-196 in Male and Female Beagle Dogs Followed By a 4-Week Recovery Period	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.11		ACP-196: A 91-Day Oral Capsule Toxicity Study in Dogs with a 28-Day Recovery Period	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.12		ACP-196: A 39-WEEK ORAL CAPSULE TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							
4.2.3.3.1.1	██████	Evaluation of the Mutagenic Activity of ACP-196 in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.3.1.2	██████	Evaluation of the Ability of ACP-196 to Induce Chromosome Aberrations in Cultured Peripheral Human Lymphocytes (with Repeat Experiment)	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2.1	██████	In Vivo Micronucleus Assay in Rats	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原生試験							
4.2.3.4.1 長期がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	██████	ACP-196: A Combination Study of Fertility and Embryo Fetal Developmental Toxicity in Rats with a Toxicokinetic Evaluation	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	██████	ACP-196: A Pilot Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	██████	ACP-196: A Pilot Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation and a Non-Pregnant Rabbit Phase	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.3	██████	ACP-196: A Study for Effects on Embryo Fetal Development in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3.1	██████	ACP-196: A Pilot Pre- And Postnatal Developmental Toxicity Study In Rats	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.5.3.2	██████	ACP-196: A Study of Toxic Effects on Pre and Post Natal Development, Including Maternal Function in Rats	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6.1	██████	Bacterial Reverse Mutation Assay	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.2	██████	Bacterial Reverse Mutation Assay	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.3	██████	Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-Well Plates	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.4	██████	Bacterial Reverse Mutation Assay	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.5	██████	Bacterial Reverse Mutation Assay	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
4.2.3.7.6.6		In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.7		ACP-196: LOT : A 14-Day Oral Toxicity Study in Wistar Han Rat	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1		Evaluation of the mutagenic activity of acp-196 in the salmonella typhimurium reverse mutation assay under the influence of uv-irradiation	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.2	Acerta Pharma	Preliminary In Vitro Evaluation of ACP-196 Phototoxicity Potential in 3T3 Cells	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.3		In Vitro Assessment of Photo Toxicity Using the Murine Balb/c 3T5 Cell Line	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.4		ACP-196: in Vitro Hemolysis Assay in Human Whole Blood	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.5		ACP-196: A 28-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.6		ACP-196: A 28-Day Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.7		ACP-196: A 91-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.8		ACP-196: A 91-Day Oral Toxicity study in Wistar Han Rats with a 28-Day Recovery Period	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.9		ACP-196: An Intravenous Toxicity Study in Dogs	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.10		28-DAY ORAL COMBINATION TOXICITY STUDY OF ACP-196 AND ACP-319 IN DOGS WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.11		ACP-196 and Ibrutinib: A 14 and 28 Day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.3 参考文献							
Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):88-94.							

1.12 添付資料一覧
 一般名: アカラブルチニブ

AstraZeneca

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
	Andreotti AH, Schwartzberg PL, Joseph RE, Berg LJ,	T-cell signaling regulated by the Tec family kinase, Itk. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010 Jul;2(7):a002287.					
	Atkinson BT, Ellmeier W, Watson SP.	Tec regulates platelet activation by GPVI in the absence of Btk. Blood. 2003 Nov 15;102(10):3592-9.					
	Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, Mannino M, Schmitt G, Guérard M, et al.	Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Transl Med. 2016 Dec;5(1):23.					
	Bao Y, Zheng J, Han C, Jin J, Han H, Liu Y, et al.	Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation. J Biol Chem. 2012 Jul 6;287(28):23769-78.					
	Barf T, Kaptein A.	Irreversible protein kinase inhibitors: balancing the benefits and risks. J Med Chem. 2012 Jul 26;55(14):6243-62.					
	Benson MJ, Rodriguez V, von Schack D, Keegan S, Cook TA, Edmonds J, et al.	Modeling the clinical phenotype of BTK inhibition in the mature murine immune system. J Immunol. 2014 Jul 1;193(1):185-97.					
	Boonnate P, Waraasawapati S, Hipkaso W, Pethlert S, Sharma A, Selmi C, et al.	Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic β -Cell Mass in Adult Wistar Rats. PLoS One. 2015 Jun 29;10(6):e0131595.					
	Buggy JJ, Elias L.	Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. Int Rev Immunol. 2012 Apr;31(2):119-32.					
	Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy, NM, et al.	Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med 2014; 371:213-223.					
	Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S et al.	Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jan 28;374(4):323-32.					
	Kaptein A, Podoll T, de Bruin G, Hoek ME, de Jong A, van Lith B, et al.	Preclinical pharmacological profiling of ACP-5862, the major metabolite of the covalent BTK inhibitor acalabrutinib, displays intrinsic BTK inhibitory activity. AACR Annual Meeting 2019; Abstract 2194.					
	Castillo JJ, Treon SP, Davids MS.	Inhibition of the Bruton Tyrosine Kinase Pathway in B-Cell Lymphoproliferative Disorders. Cancer J. 2016 Jan-Feb;22(1):34-9.					
	Chen J, Tan K, Zhou H, Lo HF, Tronik-Le Roux D, Liddington RC, et al.	Modifying murine von Willebrand factor A1 domain for in vivo assessment of human platelet therapies. Nat Biotechnol. 2008 Jan;26(1):114-9.					
	Da Roit F, Engelberts PJ, Taylor RP, Breij EC, Gritti G, Rambaldi A, et al.	Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. Haematologica. 2015 Jan;100(1):77-86.					
	de Bruijn MJ, Rip J, van der Ploeg EK, van Greuningen LW, Ta VT, Kil LP, et al.	Distinct and Overlapping Functions of TEC Kinase and BTK in B Cell Receptor Signaling. J Immunol. 2017 Apr 15;198(8):3058-3068.					
	Dillberger JE.	Age-related pancreatic islet changes in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 1994 Jan-Feb;22(1):48-55.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
	Ellmeier W, Abramova A, Schebesta A.	Tec family kinases: regulation of FcεRI-mediated mast-cell activation.			FEBS J.	2011 Jun;278(12):1990-2000.	
	European Medicines Agency (EMA).	Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*)				2012.	
	Erickson RI, Schutt LK, Tarrant JM, McDowell M, Liu L, Johnson AR, et al.	Bruton's Tyrosine Kinase Small Molecule Inhibitors Induce a Distinct Pancreatic Toxicity in Rats.			J Pharmacol Exp Ther.	2017 Jan;360(1):226-238.	
	Fabbri G, Dalla-Favera R.	The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia.			Nat Rev Cancer.	2016 Mar;16(3):145-62.	
	Food and Drug Administration (FDA).	Guidance for industry. In vitro metabolism- and transporter-mediated drug-drug interaction studies.			U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration;	October 2017.	
	Food and Drug Administration (FDA).	Guidance for industry: safety testing of drug metabolites.				November 2016, US	
	Food and Drug Administration (FDA).	Guidance for industry, Assessment of Male Mediated Developmental Risk for Pharmaceuticals				2015, June, MD, USA	
	Furie B, Furie BC.	Thrombus formation in vivo.			J Clin Invest.	2005 Dec;115(12):3355-62.	
	Gaidano G, Rossi D.	The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment.			Hematology Am Soc Hematol Educ Program.	2017 Dec 8;2017(1):329-337.	
	Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Treon SP, Castillo JJ.	Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia.			Am J Hematol.	2016 Jun;91(6):E312-3.	
	Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM.	A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease-implications for human risk assessment.			Crit Rev Toxicol.	2009;39(4):332-46.	
	Harrington BK, Gardner HL, Izumi R, Hamdy A, Rothbaum W, Coombes KR, et al.	Preclinical Evaluation of the Novel BTK Inhibitor Acalabrutinib in Canine Models of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.			PLoS One.	2016 Jul 19;11(7):e0159607.	
	Hata D, Kitaura J, Hartman SE, Kawakami Y, Yokota T, Kawakami T.	Bruton's tyrosine kinase-mediated interleukin-2 gene activation in mast cells. Dependence on the c-Jun N-terminal kinase activation pathway.			J Biol Chem.	1998 May 1;273(18):10979-87.	
	Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP.	Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies.			Nat Rev Cancer.	2014 Apr;14(4):219-32.	
	Herman SE, Sun X, McAuley EM, Hsieh MM, Pittaluga S, Raffeld M, et al.	Modeling tumor-host interactions of chronic lymphocytic leukemia in xenografted mice to study tumor biology and evaluate targeted therapy.			Leukemia.	2013 Dec;27(12):2311-21.	

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2017 Jun 1;23(11):2831-2841.					
		Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jul 20;107(29):13075-80.					
		Howard V, Greene JM, Pahwa S, Winkelstein JA, Boyle JM, Kocak M, et al. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. Clin Immunol. 2006 Feb-Mar;118(2-3):201-8.					
		Imaoka M, Satoh H, Furuhashi K. Age- and sex-related differences in spontaneous hemorrhage and fibrosis of the pancreatic islets in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2007 Apr;35(3):388-94.					
		Imaoka M, Sayama A, Suzuki T, Jindo T, Sanbuissho A. Effect of Hypertension on the Occurrence of Micro-hemorrhage in the Pancreatic Islet of Dahl Salt-sensitive Rats. J Toxicol Pathol. 2012 Jun;25(2):155-61.					
		Imbruvica: EPAR-product information, EMEA/H/C/003791, 2019					
		International Council on Harmonisation (ICH). Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A; 2000,					
		International Council on Harmonisation (ICH). The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) S7B; 2005,					
		International Conference on Harmonisation (ICH). Tripartite guideline: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals S9; 2009,					
		Kenny EF, Quinn SR, Doyle SL, Vink PM, van Eenennaam H, O'Neill LA. Bruton's tyrosine kinase mediates the synergistic signalling between TLR9 and the B cell receptor by regulating calcium and calmodulin. PLoS One. 2013 Aug 14;8(8):e74103.					
		Khurana D, Arneson LN, Schoon RA, Dick CJ, Leibson PJ. Differential regulation of human NK cell-mediated cytotoxicity by the tyrosine kinase Itk. J Immunol. 2007 Mar 15;178(6):3575-82.					
		Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S, Herman SE, Butchar JP, Cheney C, et al. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. Blood. 2014 Mar 20;123(12):1957-60.					
		Kokhaei P, Jadidi-Niaragh F, Sotoodeh Jahromi A, Osterborg A, Mellstedt H, Hojjat-Farsangi M. Ibrutinib-A double-edge sword in cancer and autoimmune disorders. J Drug Target. 2016;24(5):373-85.					
		Köprülü AD, Kastner R, Wienerroither S, Lassnig C, Putz EM, Majer O, et al. The tyrosine kinase Btk regulates the macrophage response to Listeria monocytogenes infection. PLoS One. 2013;8(3):e60476.					
		Krippendorff BF, Neuhaus R, Lienau P, Reichel A, Huisinga W. Mechanism-based inhibition: deriving K(I) and k(inact) directly from time-dependent IC(50) values. J Biomol Screen. 2009 Sep;14(8):913-23.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood</i> . 2016 Jul 7;128(1):138-40.					
		López-Herrera G, Vargas-Hernández A, González-Serrano ME, Berrón-Ruiz L, Rodríguez-Alba JC, Espinosa-Rosales F, et al. Bruton's tyrosine kinase--an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. <i>J Leukoc Biol</i> . 2014 Feb;95(2):243-50.					
		Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Cattalini M, Tassone L, et al. Bruton tyrosine kinase mediates TLR9-dependent human dendritic cell activation. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014 Jun;133(6):1644-50.e4.					
		Maas A, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development. <i>Dev Immunol</i> . 2001;8(3-4):171-81.					
		MacGlashan D Jr, Honigberg LA, Smith A, Buggy J, Schroeder JT. Inhibition of IgE-mediated secretion from human basophils with a highly selective Bruton's tyrosine kinase, Btk, inhibitor. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2011 Apr;11(4):475-9.					
		Manne BK, Badolia R, Dangelmaier C, Eble JA, Ellmeier W, Kahn M, et al. Distinct pathways regulate Syk protein activation downstream of immune tyrosine activation motif (ITAM) and hemITAM receptors in platelets. <i>J Biol Chem</i> . 2015 May 1;290(18):11557-68.					
		McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. <i>Blood</i> . 2014 Dec 11;124(25):3829-30.					
		Mueller H, Stadtmann A, Van Aken H, Hirsch E, Wang D, Ley K, et al. Tyrosine kinase Btk regulates E-selectin-mediated integrin activation and neutrophil recruitment by controlling phospholipase C (PLC) gamma2 and PI3Kgamma pathways. <i>Blood</i> . 2010 Apr 15;115(15):3118-27.					
		Podoll T, Pearson PG, Evarts J, Ingallinera T, Bibikova E, Sun H, et al. Bioavailability, Biotransformation, and Excretion of the Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Acalabrutinib in Rats, Dogs, and Humans. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2019 Feb;47(2):145-154.					
		Quek LS, Bolen J, Watson SP. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen. <i>Curr Biol</i> . 1998 Oct 8;8(20):1137-40.					
		Robinson NA, Robinson WF. Cardiovascular system. In: Maxie MG, editor. <i>Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals</i> , 6th edition, Vol 3. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier; 2016:1-101.					
		Roos-Weil D, Nguyen-Khac F, Bernard OA. Chronic lymphocytic leukemia: Time to go past genomics? <i>Am J Hematol</i> . 2016 May;91(5):518-28.					
		Scheers E, Leclercq L, de Jong J, Bode N, Bockx M, Laenen A, et al. Absorption, metabolism, and excretion of oral ¹⁴ C radiolabeled ibrutinib: an open-label, phase I, single-dose study in healthy men. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2015 Feb;43(2):289-97.					
		Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. <i>Nat Clin Pract Rheumatol</i> . 2005 Nov;1(1):47-54.					
		Shinohara M, Chang BY, Buggy JJ, Nagai Y, Kodama T, Asahara H5, et al. The orally available Btk inhibitor ibrutinib (PCI-32765) protects against osteoclast-mediated bone loss. <i>Bone</i> . 2014 Mar;60:8-15.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, et al. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. Cell. 2008 Mar 7;132(5):794-806.					
		Smith CI, Baskin B, Humire-Greiff P, Zhou JN, Olsson PG, Maniar HS, et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. J Immunol. 1994 Jan 15;152(2):557-65.					
		Tucker DL, Rule SA. A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Ther Clin Risk Manag. 2015 Jun 23;11:979-90.					
		Van Vleet JF, Ferrans VJ. Cardiovascular system. In: McGavin MD and Zachary J, editors. Pathological basis of veterinary disease, 4th edition. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier; 2007:559-611.					
		Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121):659-667.					
		Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16.					
		Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2015 Jul 27;6:368.					
		Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. Nat Med. 2015 Aug;21(8):922-6.					
		Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Adults with X-linked agammaglobulinemia: impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes. Medicine (Baltimore). 2008 Sep;87(5):253-8.					
		Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Status of Adults With X-Linked Agammaglobulinemia. Medicine (Baltimore). 2008 Sep; 87(5): 253-258.					
		Yamazoe Y, Murayama N, Shimada M, Yamauchi K, Nagata K, Imaoka S, et al. A sex-specific form of cytochrome P-450 catalyzing propoxycoumarin O-depropylation and its identity with testosterone 6 beta-hydroxylase in untreated rat livers: reconstitution of the activity with microsomal lipids. J Biochem. 1988 Nov;104(5):785-90.					
		Zhou D, Podoll T, Xu Y, Moorthy G, Vishwanathan K, Ware J, et al. Evaluation of the Drug-Drug Interaction Potential of Acalabrutinib and Its Active Metabolite, ACP-5862, Using a Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling Approach. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019 Jul;8(7):489-499.					
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	—	全臨床試験一覧表		—	—	—	-
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							

1.12 添付資料一覧
 一般名:アカラブルチニブ

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1.1	Acerta Pharma	ACE-HV-009試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	Acerta Pharma	ACE-HV-113試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Acerta Pharma	1000-131802-1試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	Acerta Pharma	1000-131802-2試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3		503604試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	Acerta Pharma	1000-141826-1試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	Acerta Pharma	1000-171974-1試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	Acerta Pharma	1000-171974-2試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	Acerta Pharma	1000-171974-3試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	Acerta Pharma	R2016011試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	Acerta Pharma	R2017004試験 報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	Acerta Pharma	R2016001試験 分析報告書	—	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
5.3.2.1.2	AstraZeneca	D8220C00003試験 分析報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	Acerta Pharma	ACE-HV-001試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	Acerta Pharma	ACE-HI-001試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3.2	Acerta Pharma	ACE-HI-102試験 治験総括報告書	2018.11- 2019.3	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	Acerta Pharma	ACE-HV-004試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4.2	Acerta Pharma	ACE-HV-112試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	D8223C00002試験 解析報告書	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	Acerta Pharma	ACE-HV-005試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.1.2	Acerta Pharma	ACE-HV-007試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.1.3	Acerta Pharma	ACE-HV-008試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧
 一般名:アカラブルチニブ

AstraZeneca

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
5.3.4.1.4	Acerta Pharma	ACE-HV-111試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	ACE-CL-309試験 治験総括報告書	2016.12- 2019.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.2	AstraZeneca	ACE-CL-007試験 治験総括報告書	2015.9- 2019.2	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AstraZeneca	15-H-0016試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.2	AstraZeneca	ACE-CL-001試験 治験総括報告書	2014.1- 20	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2.3	AstraZeneca	ACE-CL-003試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.4	AstraZeneca	ACE-LY-002試験 治験総括報告書	2014.8- 2017.10	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.5	AstraZeneca	ACE-LY-003試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.6	AstraZeneca	ACE-LY-004試験 治験総括報告書	2015.3- 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.7	AstraZeneca	ACE-MY-001試験 治験総括報告書	2015.2- 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.8	AstraZeneca	ACE-WM-001試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.9	AstraZeneca	D8220C00001試験 治験総括報告書	2017.6- 20	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	海外における申請資料ISS	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	D8223C00003試験 解析報告書	—	—	社内資料	—	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
5.3.5.3.3	AstraZeneca	D8223C00004試験 解析報告書	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	AstraZeneca	定期的ベネフィット・リスク評価報告	—	—	社内資料	—	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.5	AstraZeneca	臨床検査値変動図	—	—	社内資料	—	無
5.4 参考文献							
Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):88-94.							
Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018 May 24;131(21):2357-2366.							
Atkinson BT, Ellmeier W, Watson SP. Tec regulates platelet activation by GPVI in the absence of Btk. Blood. 2003 Nov 15;102(10):3592-9.							
Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv. 2019 May 14;3(9):1553-1562.							
Barf T, Kaptein A. Irreversible protein kinase inhibitors: balancing the benefits and risks. J Med Chem. 2012 Jul 26;55(14):6243-62.							
Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Nov;363(2):240-252.							
Barr PM, Munir T, Brown JR, O'Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: six-year follow-up in patients (pts) with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) on ibrutinib. J Clin Oncol 2019;37(18 suppl).							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
	Barrientos JC, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Zhou C, Ninomoto J, et al.	Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2019 Apr;60(4):1000-1005.					
	Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA.	Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. <i>JAMA</i> . 1994 Mar 16;271(11):840-4.					
	Benson MJ, Rodriguez V, von Schack D, Keegan S, Cook TA, Edmonds J, et al.	Modeling the clinical phenotype of BTK inhibition in the mature murine immune system. <i>J Immunol</i> . 2014 Jul 1;193(1):185-97.					
	Bressler R.	Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. <i>Geriatrics</i> . 2006 Nov;61(11):12-8.					
	Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al.	Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. <i>Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol</i> . 1997 Mar;15(3):1110-7.					
	Buggy JJ, Elias L.	Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. <i>Int Rev Immunol</i> . 2012 Apr;31(2):119-32.					
	Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al.	Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. <i>Nat Commun</i> . 2016 May 20;7:11589.					
	Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al.	Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Dec 17;373(25):2425-37.					
	Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al.	Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Jul 4;369(1):32-42.					
	Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al.	Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Jul 17;371(3):213-23.					
	Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al.	Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Jan 28;374(4):323-32.					
	Cairo MS, Bishop M.	Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. <i>Br J Haematol</i> . 2004 Oct;127(1):3-11.					
	Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Roger VL.	Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. <i>Circ Heart Fail</i> . 2011 Nov;4(6):740-6.					
	Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al.	Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Aug 10;30(23):2820-2.					
	Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D, et al.	Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2010 Feb;10(1):21-7.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. <i>Br J Haematol.</i> 2014 Feb;164(4):536-45.					
		Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. <i>Clin Cancer Res.</i> 2009 Sep 1;15(17):5494-502.					
		Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. <i>Pharm Res.</i> 1990 Jul;7(7):756-61.					
		Dzeshka MS, Lane DA, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS2 , CHA2 DS2 -VASc, R2 CHADS2 , HAS-BLED, ATRIA, and more). <i>Clin Cardiol.</i> 2014 Oct;37(10):634-44.					
		Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood.</i> 2009 Oct 15;114(16):3382-91.					
		El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. <i>Gastroenterology.</i> 1997 Jul;113(1):15-24.					
		El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA):Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. <i>World Allergy Organ J.</i> 2019 Mar 22;12(3):100018.					
		Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. <i>J Infect Dis.</i> 2000 Apr;181(4):1359-63.					
		Falchi L, Baron JM, Orlikowski CA, Ferrajoli A. BCR Signaling Inhibitors: an Overview of Toxicities Associated with Ibrutinib and Idelalisib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Mediterr J Hematol Infect Dis.</i> 2016 Feb 10;8(1):e2016011.					
		Farkas D, Greenblatt DJ. Influence of fruit juices on drug disposition: discrepancies between in vitro and clinical studies. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol.</i> 2008 Apr;4(4):381-93.					
		Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. <i>Arq Bras Cardiol.</i> 2015 Nov;105(5):519-26.					
		Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2011 Sep 10;29(26):3559-66.					
		UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. <i>Haematologica.</i> 2016 Dec;101(12):1563-1572.					
		Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Mar 13;370(11):997-1007.					
		Galia E, Nicolaidis E, Hörter D, Löbenberg R, Reppas C, Dressman JB. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. <i>Pharm Res.</i> 1998 May;15(5):698-705.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Gertz M, Harrison A, Houston JB, Galetin A. Prediction of human intestinal first-pass metabolism of 25 CYP3A substrates from in vitro clearance and permeability data. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2010 Jul;38(7):1147-58.					
		Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. <i>Leukemia.</i> 2015 Jul;29(7):1602-4.					
		Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Mar 20;370(12):1101-10.					
		Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. <i>Blood.</i> 2008 Jun 15;111(12):5446-56. Erratum in: <i>Blood.</i> 2008 Dec 15;112(13):5259.					
		Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. <i>Blood.</i> 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.					
		Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. <i>Lancet.</i> 2018 Apr 14;391(10129):1524-1537.					
		Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. <i>Cancer.</i> 1973 Mar;31(3):502-8.					
		Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol.</i> 2011 Mar;7(3):267-86.					
		Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. <i>Blood.</i> 2004 Jan 1;103(1):275-82.					
		Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. <i>Eur Heart J.</i> 2006 Apr;27(8):949-53.					
		Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. <i>Nat Rev Cancer.</i> 2014 Apr;14(4):219-32.					
		Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. <i>N Engl J Med.</i> 2011 May 12;364(19):1844-54.					
		Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman JB. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. <i>Pharm Res.</i> 2008 Jul;25(7):1663-76.					
		Knospe WH, Loeb V Jr. Biweekly chlorambucil treatment of lymphocytic lymphoma. <i>Cancer Clin Trials.</i> 1980;3(4):329-36.					
		Koehrer S, Burger JA. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia and other B-cell malignancies. <i>Clin Adv Hematol Oncol.</i> 2016 Jan;14(1):55-65.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S, Herman SE, Butchar JP, Cheney C, et al. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. <i>Blood</i> . 2014 Mar 20;123(12):1957-60.					
		Krivoy N, Zuckerman T, Elkin H, Froymovich L, Rowe JM, Efrati E. Pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of oral busulfan in stem cell transplantation: prediction of poor drug metabolism to prevent drug toxicity. <i>Curr Drug Saf</i> . 2012 Jul;7(3):211-7.					
		Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. <i>World J Gastroenterol</i> . 2014 Aug 14;20(30):10331-7.					
		Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers. <i>J Clin Pharmacol</i> . 1997 Jun;37(6):535-40.					
		Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. <i>Blood</i> . 2016 Sep 8;128(10):1321-8.					
		Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, Galetin A, Cook JA, Ragueneau-Majlessi I, et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2015 Apr;43(4):490-509.					
		Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood</i> . 2016 Jul 7;128(1):138-40.					
		López-Herrera G, Vargas-Hernández A, González-Serrano ME, Berrón-Ruiz L, Rodríguez-Alba JC, Espinosa-Rosales F, et al. Bruton's tyrosine kinase--an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. <i>J Leukoc Biol</i> . 2014 Feb;95(2):243-50.					
		Lowell CA. Src-family and Syk kinases in activating and inhibitory pathways in innate immune cells: signaling cross talk. <i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i> . 2011 Mar 1;3(3).					
		Manne BK, Badolia R, Dangelmaier C, Eble JA, Ellmeier W, Kahn M, et al. Distinct pathways regulate Syk protein activation downstream of immune tyrosine activation motif (ITAM) and hemITAM receptors in platelets. <i>J Biol Chem</i> . 2015 May 1;290(18):11557-68.					
		Mato AR, Roeker LE, Allan JN, Pagel JM, Brander DM, Hill BT, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. <i>Am J Hematol</i> . 2018 Nov;93(11):1394-1401.					
		Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. <i>Haematologica</i> . 2018 May;103(5):874-879.					
		Mitra A, Kesisoglou F. Impaired drug absorption due to high stomach pH: a review of strategies for mitigation of such effect to enable pharmaceutical product development. <i>Mol Pharm</i> . 2013 Nov 4;10(11):3970-9.					
		Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2019 Jan;20(1):43-56.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
		Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ , based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.					
		O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Oct;17(10):1409-1418.					
		Pepin XJH, Moir AJ, Mann JC, Sanderson NJ, Barker R, Meehan E, et al. Bridging in vitro dissolution and in vivo exposure for acalabrutinib. Part II. A mechanistic PBPK model for IR formulation comparison, proton pump inhibitor drug interactions, and administration with acidic juices. <i>Eur J Pharm Biopharm.</i> 2019 Sep;142:435-448.					
		Quek LS, Bolen J, Watson SP. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen. <i>Curr Biol.</i> 1998 Oct 8;8(20):1137-40.					
		Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Jan 28;374(4):311-22.					
		Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman PJ, Cheson BD, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib (IBR)-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37, no.15_suppl (May 20, 2019) 7530-7530.					
		Russell TL, Berardi RR, Barnett JL, Dermentzoglou LC, Jarvenpaa KM, Schmaltz SP, et al. Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, North American men and women. <i>Pharm Res.</i> 1993 Feb;10(2):187-96.					
		Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2007 Jul;41 Suppl 2:S226-42.					
		Scheers E, Leclercq L, de Jong J, Bode N, Bockx M, Laenen A, et al. Absorption, metabolism, and excretion of oral ¹⁴ C radiolabeled ibrutinib: an open-label, phase I, single-dose study in healthy men. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2015 Feb;43(2):289-97.					
		Senis YA, Mazharian A, Mori J. Src family kinases: at the forefront of platelet activation. <i>Blood.</i> 2014 Sep 25;124(13):2013-24.					
		Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Mar 22;378(12):1107-1120.					
		Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). <i>Blood</i> (2018) 132 (Supplement 1): LBA-4.					
		Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Jun 1;37(16):1391-1402.					

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・ その他	評価/参考 の別	電子 データ
Zhang L, Wu F, Lee SC, Zhao H, Zhang L. pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development. Clin Pharmacol Ther. 2014 Aug;96(2):266-77.							