第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
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 4
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 緒言 6
2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ 6
2.5.1.2.1 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫 6
2.5.1.2.2 再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対する現在の治療法 6
2.5.1.2.3 予定している効能・効果におけるアンメットメディカルニーズ 8
2.5.1.3 科学的根拠 8
2.5.1.3.1 CLL 発症における BTK の役割 8
2.5.1.3.2 アカラブルチニブの作用機序 9
2.5.1.4 臨床開発プログラム 9
2.5.1.4.1 予定している効能・効果に関する試験 9
2.5.1.4.2 日本における試験 11
2.5.1.4.3 参考資料として提出する臨床薬理試験 11
2.5.1.4.4 本申請に関わる規制当局によるこれまでの助言 12
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 日本人と外国人の薬物動態の類似性 15
2.5.3.3 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす他剤の影響 16
2.5.3.4 他剤の体内動態に及ぼすアカラブルチニブ又は ACP-5862 の影響 16
2.5.3.5 母集団薬物動態解析 16
2.5.3.6 薬力学 17
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 CLL 治療におけるアカラブルチニブの有効性を裏付ける試験の試験デザイン 18
2.5.4.1.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験デザイン 18
2.5.4.1.2 国内第 I 相試験の試験デザイン 19
2.5.4.1.3 R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験の試験デザイン 20
2.5.4.1.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験デザイン 20
2.5.4.2 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験結果 20
2.5.4.2.1 対象集団 20
2.5.4.2.2 R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性 21
2.5.4.2.3 部分集団における結果の比較検討 21
2.5.4.3 国内第 I 相試験の結果 22
2.5.4.3.1 対象集団 22
2.5.4.3.2 日本人 R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性 22

2.5.4.4 R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験の結果 23
2.5.4.4.1 対象集団 23
2.5.4.4.2 R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性 23
2.5.4.4.3 部分集団における結果の比較検討 23
2.5.4.5 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験結果 24
2.5.4.5.1 対象集団 24
2.5.4.5.2 未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性 24
2.5.4.5.3 部分集団における結果の比較検討 25
2.5.5 安全性の概括評価 25
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 25
2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性 27
2.5.5.3 有害事象の評価 27
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 28
2.5.5.3.2 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 28
2.5.5.3.3 予定している効能・効果において特に注目すべき有害事象 30
2.5.5.3.4 BTK 阻害薬のクラスエフェクト 30
2.5.5.3.5 日本人における有害事象 33
2.5.5.4 患者サブグループにおけるアカラブルチニブの評価 33
2.5.5.5 臨床検査値異常及びその他の安全性情報 34
2.5.5.5.1 血液学的検査 34
2.5.5.5.2 血液生化学検査 35
2.5.5.5.3 QTc 間隔延長 35
2.5.5.6 安全性所見と投与期間との関連性 35
2.5.5.7 生殖・発生毒性 35
2.5.5.8 過量投与時のアカラブルチニブの安全性及び依存性が生じる可能性 36
2.5.5.9 市販後安全性報告 37
2.5.5.10 結論：R/R CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの安全性プロファイル 37
2.5.6 推奨用法・用量 38
2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.7.1 アカラブルチニブのベネフィット 39
2.5.7.2 アカラブルチニブのリスク 40
2.5.7.3 ベネフィット・リスク評価 41
2.5.7.4 全体的結論 41
2.5.8 参考文献 42

表目次

表 1 造血器腫瘍患者を対象とした試験 10
表 2 臨床薬理試験 11
表 3 併合集団におけるアカラブルチニブの曝露量の要約 27

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	絶対好中球数
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,\ (0-24)}$	定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCR	B 細胞受容体
BCRP	Breast cancer resistance protein
BCS	Biopharmaceutical classification system
BID	1 日 2 回
BMX	X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子
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
CI	信頼区間
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Score-Geriatric
CL	クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
C_{max}	最高血漿中濃度
CR	完全奏効
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
CYP	シトクロム P450
DCO1	D8220C00001 試験における 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ
DCO2	D8220C00001 試験における 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DMC	データモニタリング委員会
DOR	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	糸球体濾過速度
EGFR	上皮成長因子受容体
ERBB	erb-b2 受容体チロシンキナーゼ
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR	フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ
FDA	米国食品医薬品局
FL	濾胞性リンパ腫
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準

略語及び専門用語	用語の説明
IC_{50}	50%阻害濃度
IgHV	免疫グロブリン重鎖可変部
IR	idelalisib+リツキシマブ
IRC	独立評価委員会
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter
MCL	マントル細胞リンパ腫
MDRD	Modification of diet in renal disease
MedDRA	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
Mono CLL 集団	アカラブルチニブ単独療法 CLL 患者併合集団
Mono HemMalig 集団	アカラブルチニブ単独療法の造血器腫瘍患者併合集団
Mono Pivotal 集団	アカラブルチニブ単独療法の海外第 III 相試験併合集団
NCCN	米国総合がんネットワーク
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PFS	無増悪生存期間
PI3K	ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ
PK	薬物動態
PPI	プロトンポンプ阻害剤
PR	部分奏効
PRL	リンパ球増加を伴う部分奏効
QTc	補正 QT 間隔
R/R	再発／難治性
SAP	統計解析計画書
SLL	小リンパ球性リンパ腫
$t_{½}$	終末相における消失半減期
TEC	肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ
TLS	腫瘍崩壊症候群
Total CLL 集団	全アカラブルチニブ療法 CLL 患者併合集団
TTNT	次治療開始までの期間
WM	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

臨床に関する概括評価は、本申請における重要な臨床データの解析結果を示すことを目的としている。このため、本概括評価に要約する臨床成績、並びに臨床に関連する非臨床試験成績及び品質データに基づき、目的とする効能・効果における本剤のベネフィットとリスクについて厳格に評価を行っている。

申請効能・効果：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

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

2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

2.5.1.2.1 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫

慢性リンパ性白血病（CLL）は、主に高齢者にみられる B 細胞性腫瘍である。年齢調整罹患率は 10 万人年あたり男性 6.4 人、女性 3.3 人、診断時の年齢の中央値は 70 歳で、最も多くみられる成人白血病である（Noone et al 2018）。CLL の診断は、末梢血イムノフェノタイピングを用いる方法が確立されており、細胞表面抗原（CD5、CD19、CD20 及び CD23）を共発現する単クローン性 B 細胞が 5×10^9/L 以上の場合に CLL と診断される。CLL の早期段階での治療介入による生存期間向上は示されていないが、多くの患者は経過とともに症状や血球減少症が出現し、最終的には治療が必要となる。そのため、早期の無症候性 CLL 患者に対しては治療を行わずに経過観察し、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）ガイドラインに基づく進行又は症状が進行/活動性疾患のエビデンスが認められた場合に治療を開始することが多い（Hallek et al 2008、Hallek et al 2018a）。早期段階では比較的長期の生存が見込めるが、CLL は依然として治癒が望めない疾患である。

小リンパ球性リンパ腫（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いる。SLL はリンパ節腫脹及び／又は脾腫を伴うが、末梢血中のリンパ球に 5×10^9/L 以上の増加は認められない。CLL と SLL は本質的には同じ疾患であり、同様に治療される。また、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。

CLL/SLL は日本では稀な疾患であり、年齢で調整した発症率は米国と比較して日本では低い（10 万人あたり 0.2 人）（Chihara et al 2014）。厚生労働省の患者調査では、日本における CLL の患者数は 2000 人と報告されている（厚生労働省 2017）。

2.5.1.2.2 再発又は難治性 CLL/SLL 患者に対する現在の治療法

CLL は化学免疫療法を行うことで、奏効が得られ、無増悪生存期間（PFS）も延長する可能性はあるが、再発が避けられず、ほとんどの場合、複数のレジメンによる治療が必要となる難治性の疾患である。再発後の治療を決定する際は、前治療の強度、治療に対して反応した期間及び併存疾患を評価する必要がある。

再発／難治性（R/R）CLL に対する標準的な治療選択肢には、ベンダムスチン+リツキシマブ（BR）及び idelalisib+リツキシマブ（IR）の併用化学療法レジメン等がある（Eichhorst et al 2015、NCCN 2019、Hallek et al 2018b、Fischer et al 2011、Cheson et al 2010、Furman et al 2014）。ベンダムスチン+リツキシマブの試験における無増悪生存期間又はイベントフリー生存期間の中央値は

14～17 カ月であった（Seymour et al 2018、Zelenetz et al 2017）。German Chronic Lymphocytic Group が実施した本レジメンの多施設共同第 II 相試験の結果から、R/R CLL 患者における BR の有効性に関するエビデンスが得られた（Fischer et al 2011）。この試験は非盲検単群試験で、78 例が組み入れられた。これらのうち 22 例はフルダラビン抵抗性例、14 例は 17p 欠失例であった。全奏効率（ORR）は 59%（95%信頼区間［CI］：47.3%～70.0%）であった。追跡調査期間の中央値が 24 カ月時点の PFS の中央値は 15.2 カ月（95%CI：12.5～17.9 カ月）であった。フルダラビン抵抗性 CLL 患者では顕著な改善が認められたが、17p 欠失患者ではみられなかった。米国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）ガイドラインでは、R/R CLL に対する三次治療として BR を含む化学免疫療法が推奨されているが、17p 欠失を有する患者に対してはこれらの治療は推奨されていない。また、European Society for Medical Oncology（ESMO）ガイドラインでも、17p 欠失又は *TP53* 変異を有する患者に対して BR は推奨されていない。一方、一次化学療法の 24～36 カ月以降に再発又は進行が認められた場合は、一次治療で使用した化学療法（BR を含む）を再度実施することが推奨されている。高齢者にとって BR は実施可能な治療選択肢ではあるが、血液毒性や感染症が認められる。

Idelalisib+リツキシマブ（110 例）とプラセボ＋リツキシマブ（110 例）を比較検討した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験の結果に基づき、idelalisib+リツキシマブが R/R CLL 治療薬として海外で承認された（Furman et al 2014）。本試験には併存疾患（即ち、腎機能低下、前治療による骨髄抑制又は重大な併存疾患）のために化学療法を実施できない被験者が組入れられた。本試験では、idelalisib+リツキシマブ群において 12 カ月時点で PFS（ハザード比 0.15、$p < 0.001$）、ORR（81% vs 13%、$p<0.001$）及び全生存期間（OS）（92% vs 80%、ハザード比 0.28、$p=0.02$）の有意な改善が示された。追跡調査期間の中央値が 18 カ月となった後も、プラセボ+リツキシマブ群と比較して奏効率（84% vs 16%）及び PFS の改善（19.4 カ月 vs 6.5 カ月）は持続したものの、肝毒性や重度の胃腸症状等の治療を制限する有害事象が認められた（Sharman et al 2019）。

単群第 II 相試験（PCYC-1102/1103 試験）及び無作為化第 III 相試験（RESONATE 試験）の結果から R/R CLL 患者におけるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬イブルチニブの有効性が示された（イブルチニブ米国添付文書及び欧州製品概要 2019、Byrd et al 2014）。RESONATE 試験の追跡調査期間の中央値が 9.4 カ月の時点で、イブルチニブはオファツムマブと比較して PFS（ハザード比 0.22［95% CI：0.15～0.32］、$p<0.0001$）、OS（ハザード比 0.43［95% CI：0.24～0.79］、$p=0.005$）及び ORR（独立評価委員会［IRC］評価による ORR：42.6% vs 4.1%、治験担当医師評価による ORR 69.7% vs 21.4%）の改善を示した。追跡調査期間 6 年の時点で実施した RESONATE 試験の最終解析では、イブルチニブはオファツムマブと比較して、持続的な PFS（ハザード比 0.15［95% CI：0.11～0.20］、$p<0.0001$）及び OS（クロスオーバーで打切りした場合のハザード比 0.64［95% CI：0.42～0.98］）の改善を示した（Barr et al 2019）。さらなる追跡調査を行ったところ、グレード 3 超の高血圧及び大出血の発現割合が 1 年後に増加したものの、新たな安全性シグナルは報告されなかった。同様の傾向が RESONATE-2 試験でも認められている（Burger et al 2015）。

MURANO 試験の結果に基づき、R/R CLL に対してベネトクラクス+リツキシマブが承認された（Seymour et al 2018）。この無作為化第 III 相試験では、ベネトクラクス+リツキシマブをベンダムスチン+リツキシマブと比較検討し、追跡調査期間の中央値が 23.8 カ月に達した時点で病勢進行又は死亡リスクは 83%減少することが示された。治験担当医師評価による PFS イベント数は、ベネトクラクス+リツキシマブ群（194 例中、病勢進行又は死亡イベントは 32 件）では、ベンダムスチン+リツキシマブ群（195 例中 114 件）と比較して有意に少なかった。2 年の無増悪生存割合はそれぞれ 84.9%及び 36.3%であった（層別ログランク検定によるハザード比 0.17［95% CI：0.11～0.25］、$p<0.001$）。

NCCN 及び ESMO ガイドラインにおいては、17p 欠失又は *TP53* 変異の有無にかかわらず、イブルチニブ、idelalisib 及びベネトクラクス等の分子標的薬を用いた新規レジメンが R/R CLL の治療選択肢として記載されている。

日本においては、R/R CLL に対してオファツムマブが 2013 年、イブルチニブが 2016 年、ベネトクラクスが 2019 年に承認された。R/R CLL に対する現在の化学免疫療法の有効性に限界があるため、プリンアナログ抵抗性患者やフルダラビン＋シクロホスファミド＋リツキシマブ（FCR）/FCR 類似療法に対して早期の再発が認められた患者に対しては、同種造血幹細胞移植が推奨される（カテゴリー2B）。再発後の治療選択肢に関しては、前治療に対する反応性、奏効期間及び併存疾患の評価が必要とされている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018）

2.5.1.2.3 予定している効能・効果におけるアンメットメディカルニーズ

イブルチニブや idelalisib 等の B 細胞マーカー／抗原又は B 細胞受容体（BCR）シグナル伝達経路を標的とする治療法が開発され、CLL に対する有効性が示されると共に、化学免疫療法と比較して毒性の低減が確認されている（Wiestner 2015）。

BTK 阻害薬のイブルチニブは、臨床転帰について、標準治療に対する優越性を示したことで未治療及び R/R CLL の治療薬として承認されている（イブルチニブ米国添付文書及び欧州製品概要 2019）。一方で、イブルチニブは治療の中止に至ることもある特有の毒性プロファイルを有している（Burger et al 2015、Byrd et al 2013、Woyach et al 2014）。実臨床におけるイブルチニブの投与中止率は 11%～41%、投与中止までの期間の中央値は 7 カ月であり、中止例の 43%～60%は有害事象によるものである（Mato et al 2018a、Mato et al 2018b、UK CLL Forum 2016、Winqvist et al 2016）。投与中止に関連する毒性は、心房細動、関節痛、発疹、感染、肺臓炎、出血及び下痢等である（Mato et al 2018a、Mato et al 2018b）。

BCR シグナル伝達経路を標的とする他の薬剤（PI3Kδ 阻害薬の idelalisib［日本では未承認］等）による治療でも有効性は示されているが、これらの薬剤でも肝毒性、重度の下痢又は大腸炎、肺臓炎、重度の皮膚反応及び腸管穿孔等の臨床的に重要な安全性のリスクがある（idelalisib 米国添付文書及び欧州製品概要 2018）。BCR シグナル伝達経路阻害薬の安全性プロファイルを考えると、忍容性がより良好で、ベネフィット・リスクバランスも改善すると考えられる治療に対するアンメットニーズは存在する。日本では、BCR シグナル伝達経路を標的とした治療選択肢はイブルチニブのみであり、米国や EU に比べ、より高いアンメットニーズが存在するといえる。

アカラブルチニブは強力かつ選択性の高い経口投与可能な共有結合型 BTK 阻害薬であり、CLL 患者にとって既存治療に代わる治療選択肢となり得る。また、アカラブルチニブはイブルチニブ不耐容の患者に対して有効である可能性も報告されている（Awan et al 2019、Rogers et al 2019）。ACE-CL-309 試験では、アカラブルチニブ単独療法が、併用化学免疫療法及び BCR シグナル伝達経路の標的薬（idelalisib+リツキシマブ）を含むレジメンと比較して、病勢進行又は死亡リスクの有意な減少、持続的な奏効、及び他剤とは異なる安全性プロファイルが示され、本剤の臨床的ベネフィットを裏付ける有力なエビデンスが得られた。

2.5.1.3 科学的根拠

2.5.1.3.1 CLL 発症における BTK の役割

BTK は、TEC キナーゼファミリーに属する非受容体型蛋白質チロシンキナーゼである。造血器系由来の細胞（T リンパ球以外）に発現し、B 細胞性腫瘍の治療標的として臨床的に認められている（イブルチニブ米国添付文書及び欧州製品概要 2019、Calquence 米国添付文書 2019）。

BTK は、B 細胞、骨髄細胞及び血小板において増殖、アポトーシス、分化及び遊走をはじめとする多数の細胞機能を調節している（Hendriks et al 2014、López-Herrera et al 2014）。BCR 刺激後、活性化された BTK は細胞膜に移行してシグナルを伝達し、細胞の増殖及び生存に重要な役割を果たしている（Koehrer and Burger 2016）。BCR 経路の慢性的な活性化は、様々な B 細胞性腫瘍の病因に関与している（Buggy and Elias 2012）。

2.5.1.3.2 アカラブルチニブの作用機序

アカラブルチニブ（化学名：4-{8-Amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*α*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide）は、高選択性の経口投与可能な共有結合型 BTK 阻害薬である。アカラブルチニブは BTK アデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットに位置する Cys481 残基と共有結合し、BTK を不活化することで B 細胞性腫瘍の増殖及び生存シグナルを阻害する。アカラブルチニブの活性代謝物 ACP-5862 も共有結合により BTK を阻害する。生化学的試験から、ACP-5862 の薬理活性及びキナーゼ選択性はアカラブルチニブと同程度であることが示された。

アカラブルチニブは BTK に対する選択性が高く、50%阻害濃度（IC_{50}）は、5.1 nM であった。検討した他の全てのキナーゼの中で阻害活性を示すのは、構造的に関連するキナーゼである非受容体型チロシンキナーゼ BMX（X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子）、erb-b2 受容体チロシンキナーゼ（ERBB）-4、及び肝細胞癌に発現するチロシンキナーゼ（TEC）のみであり、これらのキナーゼに対する IC_{50} は 150 nM 未満であった（Byrd et al 2016）。BTK に対する選択性が高いことで、標的外作用が最小限に抑えられる可能性がある。

アカラブルチニブの選択性と、非臨床安全性及び *in vivo* 活性を評価した実験結果を考え合わせると、アカラブルチニブを臨床候補薬とすることは妥当と考えられる。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

本申請の臨床データパッケージには 3 本の評価資料（ACE-CL-309 試験、D8220C00001 試験及び ACE-CL-001 試験）及び 19 本の参考資料を含む。造血器腫瘍患者を対象とした試験を表 1 に、その他の臨床薬理試験を表 2 に示す。

2.5.1.4.1 予定している効能・効果に関する試験

アカラブルチニブの臨床開発プログラムから、R/R CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの安全性及び有効性を裏付けるエビデンスが得られている。CLL 治療において、BTK 阻害は確立済みの治療法である。検証試験である ACE-CL-309 試験において、成人 CLL 患者を対象としてアカラブルチニブの予定している用法・用量 100 mg 1 日 2 回の有効性を評価した（R/R CLL 患者を対象とする ACE-CL-309 試験［ASCEND 試験］）。R/R CLL/SLL を含む日本人の成人進行期 B 細胞性腫瘍患者におけるアカラブルチニブの安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍効果は評価資料である D8220C00001 試験において評価した（詳細は 2.5.1.4.2 項参照）。また、現在進行中の CLL 患者を対象とする 2 試験（R/R 及び未治療 CLL 患者を対象とする ACE-CL-001 試験［評価資料］及び 15-H-0016 試験［参考資料］）から追加の裏付けデータが得られている。さらに、参考資料の ACE-CL-007 試験においても、未治療 CLL 患者を対象として同用法・用量の有効性を評価している（未治療 CLL 患者を対象とする ACE-CL-007 試験［ELEVATE-TN 試験］）。

ACE-CL-309 試験は、CLL 患者を対象としてアカラブルチニブの有効性及び安全性を既承認の CLL 治療（ただし idelalisib は日本では未承認）と比較検討するようデザインされた非盲検、無作為化、多施設共同試験であった。IRC 評価に基づいて主要評価項目である PFS の有効性解析を実施した。ACE-CL-309 試験には 310 例が組み入れられた。本申請資料では、予め規定した中間解

析からの安全性及び有効性データを要約する。ACE-CL-309 試験の中間解析のデータカットオフ日は 2019 年 1 月 15 日（追跡調査期間の中央値：16.1 カ月）であった。

上述の試験、並びに他の参考資料である造血器腫瘍（CLL を含む）患者を対象とする第 I 相及び第 II 相試験 6 試験におけるアカラブルチニブの安全性及び忍容性データ（2.5.5 項参照）から、R/R CLL/SLL 患者に対するアカラブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルを特徴づける十分な情報が得られている。

表 1　　造血器腫瘍患者を対象とした試験

試験コード	試験名	目的	例数
ACE-CL-309（評価資料）	再発又は難治性慢性リンパ性白血病患者を対象としてアカラブルチニブと医師が選択する治療（Idelalisib+リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブ）を比較する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相試験	安全性、有効性	310
D8220C00001（評価資料）	進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者を対象とした、選択的かつ不可逆的なブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬アカラブルチニブの安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を検討する第 I 相試験	有効性、安全性、PD、PK	25（日本人）
ACE-CL-001（評価資料）	慢性リンパ性白血病、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者を対象としたアカラブルチニブの第 I/II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験	有効性、安全性、PD、PK	306
ACE-CL-007（参考資料）	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	安全性、PK、有効性	535
15-H-0016（参考資料）	再発／難治性及び未治療の 17p 欠失慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫患者を対象としたアカラブルチニブの第 II 相試験：ブルトン型チロシンキナーゼ阻害及び抗腫瘍効果の薬力学的評価	安全性、PD、有効性	48
ACE-CL-003（参考資料）	再発／難治性又は未治療の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫／前リンパ球性白血病患者を対象としたアカラブルチニブとオビヌツズマブとの併用療法に関する第 Ib 相試験	有効性、安全性、PD、PK	45
ACE-LY-002（参考資料）	再発又は難治性 de novo 活性 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 Ib 相試験	安全性、PK、PD、有効性	21
ACE-LY-003（参考資料）	B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象としてアカラブルチニブ単独療法及び併用療法を検討する非盲検第 Ib/II 相試験	安全性、PK、PD、有効性	40
ACE-LY-004（参考資料）	マントル細胞リンパ腫患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 II 相試験	有効性、安全性、PK、PD	124
ACE-MY-001（参考資料）	多発性骨髄腫患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 Ib 相試験	有効性、PK、PD、安全性	27

表 1　　造血器腫瘍患者を対象とした試験

試験コード	試験名	目的	例数
ACE-WM-001 （参考資料）	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者を対象としたアカラブルチニブの非盲検、第 II 相試験	有効性、PK、PD、安全性	106

PD：薬力学、PK：薬物動態

2.5.1.4.2　　日本における試験

評価資料の D8220C00001 試験は多施設共同、非盲検、第 I 相、用量確認、用量拡大試験であった。本試験は、パート 1（単独療法の用量確認期）、パート 2（再発／難治性疾患に対する単独療法の用量拡大期）及びパート 3（併用療法の用量確認期）の 3 つのパートから構成される。試験対象集団には、非 GCB 型びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、CLL/SLL 及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）の疾患が含まれている。本申請の申請時には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ（DCO1）とした中間解析で得られたパート 1 及びパート 2 の結果のみを要約し、申請後に、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ（DCO2）とした新しいデータに基づき、申請資料を改訂した。

2.5.1.4.3　　参考資料として提出する臨床薬理試験

健康被験者を対象とする臨床薬理試験 11 試験及び海外第 III 相試験を除く造血器腫瘍患者を対象とする 9 試験のデータから、アカラブルチニブ及びその活性代謝物 ACP-5862 の主要な生物薬剤学的、薬物動態及び薬力学的特性を把握できる（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 及び臨床薬理試験 2.7.2 参照）。

表 2　　臨床薬理試験

試験コード	試験名	目的	例数
ACE-HV-009 （参考資料）	健康被験者を対象に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内及び経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ、薬物動態、代謝及び排泄を検討する試験	PK、安全性	14
ACE-HV-001 （参考資料）	健康被験者を対象にアカラブルチニブの安全性、薬物動態、薬力学、食事の影響及び薬物相互作用を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、逐次用量漸増試験	PK、PD、安全性	59
ACE-HV-004 （参考資料）	健康成人被験者を対象にアカラブルチニブに対する炭酸カルシウム、オメプラゾール又はリファンピシン併用の影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期、3 パート試験	PK、安全性	72
ACE-HV-112 （参考資料）	健康成人被験者を対象に、アカラブルチニブを単独投与又はオメプラゾールと併用投与したときの薬物動態に及ぼすアカラブルチニブの製剤、酸性飲料又はグレープフルーツジュースの影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、4 期、3 パート試験	PK、安全性	36

表 2　　臨床薬理試験

試験コード	試験名	目的	例数
ACE-HV-008 （参考資料）	健康成人被験者を対象にアカラブルチニブの体内動態及び薬力学における個体内変動及び個体間変動を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験	PD、PK、安全性	40
ACE-HI-001 （参考資料）	アカラブルチニブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討する、2 パート、非盲検、単回投与試験	PK、安全性	18
ACE-HI-102 （参考資料）	アカラブルチニブ及び代謝物 ACP-5862 の体内動態に及ぼす重度肝機能障害の影響を検討する第 I 相、非盲検、単回投与試験	PK、安全性	16
ACE-HV-007 （参考資料）	健康成人被験者を対象に空腹条件下で反復投与したときのアカラブルチニブのブルトン型チロシンキナーゼ占有率を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、単独投与試験	PD、PK、安全性	40
ACE-HV-111 （参考資料）	健康成人被験者を対象に、アカラブルチニブを空腹時に反復投与したときの薬力学を評価する、第 I 相、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	PD、PK、安全性	48
ACE-HV-005 （参考資料）	健康成人被験者を対象にアカラブルチニブ単回経口投与後の QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験	QT/QTc、安全性、PK	48
ACE-HV-113 （参考資料）	健康成人被験者を対象にアカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内 pH の影響を評価する、第 I 相、単一施設、非盲検、固定順序、2 期試験	PK、安全性	12

PD：薬力学、PK：薬物動態

2.5.1.4.4　　本申請に関わる規制当局によるこれまでの助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の[redacted]相談（[redacted]）において、申請者は[redacted]について、相談を実施し、助言を得た。その結果、[redacted]は受け入れ可能であるとの見解を得た。当該相談の議事録は第 1 部の 13.2.1 項に添付している。

[redacted]、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州連合（EU）のヒト用医薬品委員会（CHMP）と相談を実施した。

2.5.1.5　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

弊社は、社内手順、社内における品質管理方法、及び監査プログラムにより、本剤の臨床試験プログラムが ICH ガイドラインに記載されている通り、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守して実施されたことを再確認している。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

アカラブルチニブは、Biopharmaceutics classification system（BCS）クラス 2（低溶解性及び高膜透過性）に分類される。しかし、pH 4 以下の酸性条件下（正常胃内 pH）ではアカラブルチニブの溶解度は高く、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で pH を変化させても、アカラブルチニブは 100 mg の用量では一度溶解すると析出しないことが示唆されたことから、市販用製剤は BCS クラス 1 様の挙動を有すると考えられた。アカラブルチニブが高い膜透過性を示すことを考慮すると、アカラブルチニブは高溶解性及び高膜透過性の化合物と同様に、生物薬剤学的リスクの低い化合物と考えられる。（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1.2 項参照）

初期の臨床試験では、アカラブルチニブを 2.5、15、25 及び 100 mg 含有する即放性カプセル剤（以下、初期製剤）を使用した。アカラブルチニブの市販用製剤は、青色と黄色の即放性硬ゼラチンカプセル（1 号カプセル）にアカラブルチニブを 100 mg 含有する経口製剤である。第 II/III 相臨床試験では市販用製剤を使用した。市販用製剤は適切な生物薬剤学的特性を有し、当該製剤を用いた臨床試験においてアカラブルチニブの有効性及び忍容性を裏付ける一貫した成績が得られている（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.1.2 項及び 2.7.1.1.2 項参照）。

健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者において、アカラブルチニブ 100 mg 投与時の曝露量は初期製剤と市販用製剤との間で同程度であった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1.3.1 項参照）。そのため、初期の臨床試験で初期製剤を用いて得られた結果は市販用製剤にも当てはまると考えられる。有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験で用いた市販用製剤と実際に市販される製剤との間で処方及び製造方法は同一であり、唯一の変更はカプセルの印字のみである（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2.3 項参照）。

健康被験者に[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内及び経口投与したマスバランス試験（ACE-HV-009 試験）において、アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティは 25.3%（範囲：20.7%～31.3%）であった。マスバランス試験及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析の結果から、アカラブルチニブは消化管より速やかかつ完全に吸収されることが示唆され、低いバイオアベイラビリティは主に消化管及び肝臓における初回通過効果に起因すると考えられる。さらに、アカラブルチニブを 75～250 mg の用量範囲で単回及び反復投与したとき、アカラブルチニブの体内動態は線形で曝露量は用量に比例して増加し、アカラブルチニブの吸収は *in vivo* における溶解度に制限されないことが示唆された（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.3.1 項、2.7.1.3.1 項及び臨床薬理試験 2.7.2.3.1.4 項参照）。

食事の影響は初期製剤 75 mg を用いて評価した（ACE-HV-001 試験）。その結果、食後投与の最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何最小二乗平均は空腹時投与の 30.9%であるが、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何最小二乗平均は空腹時及び食後投与間でほとんど違いが認められなかった。このことから、アカラブルチニブは空腹時及び食後のいずれにおいても投与可能と考えられる（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 9 参照）。75～250 mg の用量範囲で薬物動態は線形であること、及びアカラブルチニブの吸収は製剤の溶出速度により制限されないことを考慮すると、100 mg 投与時と 75 mg 投与時の食事の影響は同様であると考えられる。

アカラブルチニブは pH 依存的な溶出挙動を示すことから、胃内 pH の変動に応じて一部の患者では吸収に影響する可能性がある。プロトンポンプ阻害剤（PPI、オメプラゾール等）、H_2受容体拮抗剤（ファモチジン等）及び制酸剤（炭酸カルシウム等）を服用している場合など、胃内 pH が高い被験者では、アカラブルチニブの吸収が低下する可能性がある。健康被験者にアカラブルチニブ 100 mg（初期製剤）を炭酸カルシウムと併用投与したとき、アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max}（幾何最小二乗平均）はアカラブルチニブ単独投与と比較してそれぞれ 47%及び 25%に低下した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 10 参照）。また、アカラブル

チニブ 100 mg（初期製剤）とオメプラゾールの併用投与では、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max}（幾何最小二乗平均）は単独投与と比較してそれぞれ 43%及び 21%に低下した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 11 参照）（ACE-HV-004 試験）。同様に、アカラブルチニブ 100 mg（市販用製剤）をオメプラゾールと併用投与したとき、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$及び C_{max}（幾何最小二乗平均）は単独投与と比較してそれぞれ 57%及び 28%に低下した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 12 参照）。

制酸剤の作用持続時間は通常 1 時間程度であること及びアカラブルチニブは投与後 2 時間以内にほぼ完全に吸収されることを考慮し、アカラブルチニブの投与前後 2 時間は、炭酸カルシウムを含有する薬剤又はサプリメントの投与を避けることが推奨される。アカラブルチニブの吸収に及ぼす H_2 受容体拮抗剤の影響は検討していないものの、H_2 受容体拮抗剤の作用発現が投与後約 1 時間以降であること及びアカラブルチニブは投与後 2 時間までにほぼ完全に吸収されることを考慮して、H_2 受容体拮抗剤の投与が必要な場合は、アカラブルチニブ投与から 2 時間以降に投与することが推奨される。オメプラゾール又はエソメプラゾール等の PPI では胃酸分泌抑制作用が長時間持続するため、アカラブルチニブと PPI との併用は避けるべきである。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

一連の臨床薬理試験において、CLL 患者を含む B 細胞性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブ及び主代謝物であり活性代謝物の ACP-5862 の体内動態を評価し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量に変動を生じさせる主な因子について検討した（臨床薬理試験 2.7.2 の表 2 参照）。健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者に単回及び反復投与後のアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を評価したところ、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態は健康被験者と B 細胞性腫瘍患者との間で同様であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.2.1 項参照）。

健康被験者及び B 細胞性腫瘍患者へアカラブルチニブを経口投与したとき、検討した用量範囲（最高 400 mg）において、アカラブルチニブは速やかかつほぼ完全に吸収されることが示唆された。アカラブルチニブの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 0.5～1.5 時間であった。アカラブルチニブを静脈内投与したときのクリアランス（CL）は 39.4 L/hr であり、ヒトにおける肝血流量との比較によりアカラブルチニブの肝抽出率は中程度であると考えられた。分布容積は小さかった（静脈内投与時の終末相における分布容積［V_z］は 98.0 L であり、定常状態における分布容積［V_{ss}］は 34.2 L であった）。単回及び反復投与時のアカラブルチニブの終末相における消失半減期（$t_{½}$）は健康被験者、B 細胞性腫瘍患者ともに約 1 時間と短く、血漿中アカラブルチニブ濃度に反復投与による累積は認められなかった。アカラブルチニブと比較して ACP-5862 の方が $t_{½}$ は長く（約 7 時間）、AUC は 2～3 倍高かった。血漿中 ACP-5862 濃度にも反復投与による累積は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項参照）。

ヒトに[^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したとき、放射能回収率は約 96%であり、放射能の糞便中及び尿中排泄率はそれぞれ 83.5%及び 12.0%であった。血漿中の主代謝物は ACP-5862 であり、シトクロム P450（CYP）3A を介した酸化により生成する。ヒトの血漿中放射能を分析したところ、アカラブルチニブ及び ACP-5862 はそれぞれ血漿中放射能の 8.63%及び 34.7%を占めた。アカラブルチニブの尿中及び糞便中排泄率はいずれも 2%未満であった。ACP-5862 以外に、血漿中放射能に占める割合が 10%を超える代謝物は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.3 項参照）。

アカラブルチニブは主に肝代謝により消失するため、肝機能障害がアカラブルチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性がある。アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-t)}$）は、肝機能正常者と比較して軽度、中等度及び重度肝機能障害者（それぞれ Child-Pugh 分類 A、B 及び C）の方がそれぞれ 1.9 倍、1.5 倍及び 5.3 倍高かった（臨床薬理試験 2.7.2 の表 6 参照）。また、母集団薬物動態解析の結果、軽度（「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］が基準値上限超で、総ビリルビンが基準値上限未満」又は「AST に関わらず、総ビリルビンが基準値上限の 1 倍超で 1.5 倍以下」）及び中等度（AST に関わらず、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超で 3 倍以下）の肝機能障害者（それぞれ 79 例及び 6 例）と肝機能正常者（AST 及び総ビリルビンが基準値上限以下）（613 例）との間でアカラブルチニブの体内動態を比較したところ、アカラブルチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。以上を踏まえ、軽度又は中等度肝機能障害者にアカラブルチニブを投与する際、用量調節は不要であると判断した。一方、重度肝機能障害者へのアカラブルチニブの投与は推奨しない（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.5 項参照）。

アカラブルチニブの消失に対する腎排泄の寄与は僅かであるため（放射能の尿中排泄率は 12.0%であり、アカラブルチニブの CL に対する腎クリアランス［CL_R］は 1%未満）、腎機能障害がアカラブルチニブの曝露量に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。したがって、腎機能障害の影響を評価する臨床薬理試験は実施していない。また、母集団薬物動態解析において、軽度（modification of diet in renal disease［MDRD］の推算式を用いて求めた糸球体濾過速度［eGFR］：60～89 mL/min/1.73m^2）及び中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73m^2）の腎機能障害者（それぞれ 408 例及び 109 例）と腎機能正常者（eGFR：90 mL/min/1.73m^2 以上）（192 例）との間でアカラブルチニブの曝露量に臨床上問題となる差異は認められなかった。以上を踏まえ、軽度又は中等度腎機能障害者にアカラブルチニブを投与する際、用量調節は不要であると判断した。一方、重度腎機能障害者（eGFR：30 mL/min/1.73m^2 未満）及び末期腎不全患者におけるアカラブルチニブの体内動態及び安全性は評価されていない（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.4 項参照）。

2.5.3.2 日本人と外国人の薬物動態の類似性

日本人の進行期 B 細胞性腫瘍患者（D8220C00001 試験）及び外国人の CLL、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者（ACE-CL-001 試験）にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのアカラブルチニブの血漿中濃度推移及び曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）を日本人と外国人との間で比較した。

アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、投与 1 日目、投与 8 日目ともに、日本人患者における血漿中アカラブルチニブ濃度（算術平均値）は、投与後 1 時間まで外国人患者よりも高く推移したが、ばらつきの範囲には重なりがみられ、投与後 2 時間からの血漿中濃度推移には明らかな違いは認められなかった。

また、日本人患者の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$（幾何平均値）は外国人患者のそれぞれ 0.9～3.5 倍及び 1.4～2.5 倍であったが、日本人患者の個体値は外国人患者における個体値の範囲にほぼ完全に含まれていた。R/R CLL/SLL 患者にアカラブルチニブを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの BTK 占有率（中央値）は 100 mg 以上の用量でほぼ飽和していると考えられる（2.5.3.6 項参照）。このことは、CLL 患者に 100 mg 1 日 2 回投与したときの曝露量－反応解析において、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の定常状態における投与後 0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{ss,(0-24)}$）と有効性評価項目との間に明確な関連性が認められなかったことと合致していた。さらに、日本人患者にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は、外国人患者と同様に良好であることが確認された。

これらのことから、日本人患者における血漿中アカラブルチニブ濃度は、外国人患者よりも高い傾向にあると考えられたが、この差は臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.3.3 アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に及ぼす他剤の影響

In vitro 試験において、CYP3A4 はアカラブルチニブ及び ACP-5862 代謝に関与する主な CYP 分子種であることが示された。そのため、アカラブルチニブを強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用した場合、アカラブルチニブの曝露量が増加又は減少する可能性がある。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、単独投与と比較して、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用により 5.1 倍（510%）に増加し、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）併用により 0.23 倍（23%）に低下した。PBPK モデル解析を行って、強い、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤によるアカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量への影響を予測したところ、これら薬剤をアカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回反復投与）と併用しても、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）に明らかな影響はないことが示唆された。一方、アカラブルチニブ単独投与と比較して、リファンピシンと併用した場合、活性成分の AUC は 0.5 倍（50%）に低下すると予測された。その他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP2E1）又はトランスポーター（P-糖蛋白質［P-gp］、breast cancer resistance protein［BCRP］、organic anion transporter［OAT］1、OAT3、organic cation transporter［OCT］2、organic anion transporting polypeptide［OATP］1B1 及び OATP1B3 等）が阻害又は誘導された場合も、アカラブルチニブ又は ACP-5862 の体内動態に臨床上問題となる影響は生じないと考えられる。

以上から、強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避けるか、併用が避けられない場合には慎重に投与することが推奨される。活性成分の曝露量が低下する可能性があるため、強い CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けることが推奨される（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.7 項参照）。

2.5.3.4 他剤の体内動態に及ぼすアカラブルチニブ又は ACP-5862 の影響

In vitro 試験の結果、アカラブルチニブは 100 mg の用量で、消化管内の BCRP を阻害し、ACP-5862 は multidrug and toxin extrusion transporter（MATE）1 を阻害する可能性が示唆された。BCRP の基質となり、かつ、治療域の狭い経口剤（メトトレキサート等）とアカラブルチニブを併用する際には注意が必要であり、アカラブルチニブを投与してから 2 時間以上の間隔を空けて投与することが推奨される。ACP-5862 の腎排泄率は低いことから（投与量の 0.5%）、MATE1 を介した臨床上問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。各種 CYP（CYP1A2、CYP2B6、2C8、2C9、2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5）、UGT（UGT1A1、UGT2B7）、アルデヒドオキシダーゼ又はトランスポーター（P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE2-K）について、アカラブルチニブ及び ACP-5862 との薬物相互作用を *in vitro* で検討した結果、臨床上問題となる薬物相互作用は生じないと予測された。また、推奨用量投与時の C_{max} との比較から、アカラブルチニブは MATE1 を阻害せず、ACP-5862 は BCRP を阻害しないと予測される（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.7 項参照）。

2.5.3.5 母集団薬物動態解析

健康被験者（138 例）及び B 細胞性腫瘍患者（575 例）から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{ss,(0-24)}$の個体間変動はそれぞれ 26%及び 16%、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）の個体間変動はそれぞれ 35%及び 29%と推定された。

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を同時に記述できる最終モデルには、アカラブルチニブの相対バイオアベイラビリティ（F1）に対して PPI 併用の有無が、またアカラブルチニブの経口クリアランス（CL/F）に対して Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）及び健康状態（健康被験者あるいは B 細胞性腫瘍患者）が、さらにアカラブルチニブの末梢コンパートメント容積（V_p/F）に対する健康状態が共変量として組み込まれた。当該最終モデルを用いてシミュレーションを行い、上記共変量の影響を予測した。なお、ECOG PS が 1 以下、PPI 非併用の標準的な B 細胞性腫瘍患者（以下、標準的な患者）を比較対象とした。標準的な患者と比較して、アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$及び $C_{ss,max}$）は PPI 併用例では最大 36%低かった。また、健康被験者では最大 32%低かったが、ECOG PS が 2 以上の患者では最大 21%高かった。標準的な患者と比較して、ACP-5862 の曝露量は PPI 併用例では最大 36%低下した。健康状態及び ECOG PS による ACP-5862 の曝露量への影響は小さかった（$AUC_{ss,(0\text{-}24)}$は変化せず、$C_{ss,max}$ は 7%以下の変化）。これらの曝露量の変化は、アカラブルチニブの体内動態における個体間変動及び曝露量－反応関係を考慮すると、臨床上問題にならないと考えられたことから、アカラブルチニブの用量を調節する必要はないと判断した。概して、年齢、性別、体重、民族、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、及び ECOG PS に基づく用量調節の必要性はないと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.7.3 項及び 2.7.2.3.2 項及び D8223C00002 解析報告書参照）。

2.5.3.6 薬力学

アカラブルチニブは BTK に共有結合するため、アカラブルチニブ投与による薬理学的作用は長時間持続することが示されている。ACP-5862 の BTK 不活化作用はアカラブルチニブの約 0.5 倍であり、*in vitro* におけるキナーゼに対する特異性は概ね同様である。アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与することにより、ほぼ完全な BTK 占有率が得られ、12 時間の投与間隔終了時点まで BTK 占有率の個体間変動は小さかった。B 細胞悪性腫瘍患者を対象にアカラブルチニブの薬力学を検討した全試験において、定常状態時（8 日目）の BTK 占有率を評価した（ACE-CL-001、15-H-0016、ACE-WM-001、ACE-MY-001、ACE-LY-002、ACE-LY-003 及び ACE-LY-004 試験）。100 mg 1 日 2 回投与の BTK 占有率は、複数の B 細胞悪性腫瘍を通じて一貫して高値（≥95%）であったため、より高い用量（例：200 mg 1 日 2 回投与）での BTK 占有率がそれを上回ることはなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.2.2 項参照）。さらに日本人患者においても外国人患者と同様に、血液腫瘍の種類に関わらず 100 mg 1 日 2 回投与によりほぼ完全な BTK 占有率が得られた（D8220C00001 試験）。

母集団薬物動態解析において得られた最終モデルによりアカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{ss,(0\text{-}24)}$を個体別に予測し、有効性及び安全性との関連性を評価した。さらに、有効性及び安全性に対する ACP-5862 の寄与を考慮し、活性成分の $AUC_{ss,(0\text{-}24)}$及び $C_{ss,max}$ を算出し、曝露量－反応解析を実施した。

ACE-CL-007 試験においてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与された未治療の CLL 患者 274 例のデータを用いて曝露量－有効性解析を実施した。アカラブルチニブ単独投与時のデータ、アカラブルチニブ及びオビヌツズマブの併用投与時のデータ及びそれらの併合データを用いて解析を行った。その結果、いずれのデータを解析対象としても、活性成分の $AUC_{ss,(0\text{-}24)}$又は $C_{ss,max}$ と PFS、最良奏効率又は腫瘍縮小効果の間に関連性はみられなかった。（D8223C00003 解析報告書及び臨床薬理試験 2.7.2.3.4.3.1 項参照）。

アカラブルチニブ単独及び他剤併用投与の B 細胞性腫瘍患者 573 例（計 8 試験）から得られたデータを併合して曝露量－安全性解析を実施した。これらの試験におけるアカラブルチニブの用量は 100、175、200 及び 250 mg の 1 日 1 回又は 100 mg 及び 200 mg の 1 日 2 回投与であった。

グレード 2 以上の感染症と $AUC_{ss,(0-24)}$との間を除き、アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$又は $C_{ss,max}$ と有害事象の間に関連性は認められなかった。モデル解析の結果、アカラブルチニブの $AUC_{ss,(0-24)}$はグレード 2 以上の感染症の鋭敏な予測因子ではなく（p=0.12）、グレード 2 以上の感染症とアカラブルチニブの曝露量との間に明確な関連性はないと考えられた（D8223C00004 解析報告書及び臨床薬理試験 2.7.2.3.4.3.2 項参照）。なお、曝露量－反応解析において、曝露量としてアカラブルチニブ、ACP-5862 及び活性成分のいずれの $AUC_{ss,(0-24)}$及び $C_{ss,max}$ を用いても概ね一貫した結果が得られた。

以上、本申請で提出する臨床薬理試験のデータパッケージから、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態学的特性及び薬力学的特性が明らかになった。主要な臨床試験で評価された有効性及び安全性データに加え、臨床薬理試験から得られた薬物動態及び薬力学データに基づき、CLL 患者に対するアカラブルチニブの推奨用量・用法は 100 mg 1 日 2 回投与であると判断された。また、上記臨床薬理試験に加え、*in vitro* 代謝及び *in vitro* 相互作用試験の成績を考慮することにより、特別な背景を有する患者集団に対する用量及び他剤併用時の用量の設定根拠となるデータが得られた。

2.5.4 有効性の概括評価

R/R CLL 患者を対象にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した評価資料の海外第 III 相試験 ACE-CL-309 試験の中間解析データより、R/R CLL 治療としてのアカラブルチニブの有効性が示された。また、D8220C00001 試験の DCO1 時点において、R/R CLL/SLL コホートの ORR は 66.7%、リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）を含む ORR は 100%、DCO2 時点において R/R CLL/SLL コホートの ORR は 88.9%、PRL を含む ORR は 100%であり、日本人の R/R CLL/SLL 患者においても外国人患者と同様の有効性が認められた。さらに、現在実施中の 3 試験（R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験の ACE-CL-001 試験［評価資料］及び 15-H-0016 試験［参考資料］、未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の ACE-CL-007 試験［参考資料］）からのデータも本申請の有効性データに含めた。

2.5.4.1 CLL 治療におけるアカラブルチニブの有効性を裏付ける試験の試験デザイン

2.5.4.1.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験デザイン

評価資料である ACE-CL-309 試験は CLL 治療としてのアカラブルチニブの有効性及び安全性を既承認の CLL 治療（ただし idelalisib は日本では未承認）と比較検討するようデザインされた無作為化、多施設共同、非盲検試験であった。独立データモニタリング委員会（DMC）を設置し、定期的な安全性データの評価並びに予め規定した有効性の中間解析の評価を行った。

本試験は非盲検試験であり、被験者及び治験担当医師のいずれも治療に対する盲検化はされなかった。一方、治験依頼者の臨床試験実施チームのスタッフは個々の被験者レベルでは被験者の割付けられた治療内容を知っていたものの、DMC の勧告に従って無作為割付け群別の要約データの「開鍵」がなされるまで、治験依頼者による投与群別のデータの要約は行わなかった。開鍵前の統計解析プログラミングの作成時にはダミーのキーコードを用いた。

本試験には、IWCLL 2008 基準（Hallek et al 2008）の診断及び治療基準を満たし、CD20 陽性の CLL であることが確認できる、成人男性及び女性患者を組み入れた。本試験は R/R CLL 患者を対象とし、CLL に対する前治療として全身療法を 1 レジメン以上受けている患者を組み入れた。

被験者（R/R CLL 患者）は、17p 欠失の有無、ECOG PS（0 又は 1 vs 2）及び前治療の数（1、2 又は 3 vs 4 以上）を層別因子として無作為割付けされた。

R/R CLL 患者を対象とした本試験では、アカラブルチニブ単独療法を治験担当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］）と比較検討した。対照薬の選択根拠は臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.4 項に示す。

試験デザインの詳細は、治験総括報告書及び臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.2 項に示す。

有効性の主要評価項目：IRC 評価による PFS

本試験の有効性の主要評価項目は IRC 評価による PFS であった。PFS は無作為割付け日から IRC 評価による病勢進行が認められた日又は原因を問わない死亡日までの期間と定義した。

有効性の副次評価項目

本試験の有効性の副次評価項目は以下のとおりであり、詳細は治験総括報告書及び臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.5 項に示す。

- 治験担当医師評価による PFS
- IRC 評価による ORR
- 治験担当医師評価による ORR
- OS
- 次治療開始までの期間（TTNT）
- IRC 評価及び治験担当医師評価による奏効期間（DOR）

検出力及び症例数の設定、統計解析及び感度解析の詳細は統計解析計画書（SAP）に示し、臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.6 項に要約を示す。

本試験では、中間解析を予め設定していた。本申請の有効性データは、予め設定した中間解析に基づくものである。

2.5.4.1.2 国内第 I 相試験の試験デザイン

国内第 I 相試験である D8220C00001 試験は、日本人進行期 B 細胞性腫瘍患者における BTK 阻害薬のアカラブルチニブの安全性、忍容性、薬物動態、抗腫瘍効果及び薬力学を評価する最初の試験であった。

パート 1 では、組み入れ基準を満たす非 GCB 型 DLBCL、MCL 又は低悪性度非ホジキンリンパ腫（FL、CLL/SLL、WM）が確認できる成人日本人患者を組み入れた。被験者は標準治療の選択肢がないことを必須とした。

パート 2 では、 1 レジメン以上の前治療歴がある、再発又は難治性の CLL/SLL 又は MCL の患者を組み入れた。

パート 3 では、IWCLL 2008（Hallek et al 2008）の基準を満たす CD20 陽性の CLL と診断された未治療の CLL 患者を組み入れ中である。20 歳以上、65 歳未満の被験者は、Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 30～69 mL/min かつ Cumulative Illness Rating Score-Geriatric（CIRS-G）スコアが 6 超であることを必須とした。

各パートを通しての主要目的は安全性評価であった。副次目的は、薬物動態及び抗腫瘍効果（ORR、奏効期間及び PFS）、並びに薬力学（BTK 占有率）であった。

統計解析の詳細は SAP（第 5 部 3.5.2.9 項）及び臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.6 項に要約している。

本申請の D8220C00001 試験のデータはあらかじめ計画していた中間解析及び追加の中間解析結果に基づくものである。

2.5.4.1.3 R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験の試験デザイン

海外第 I/II 相試験である ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の奏効及び病勢進行の評価は、CLL に関する IWCLL 2008 基準（Hallek et al 2008）に基づく治験担当医師評価を用いて評価した。各試験デザインの関連する項目は臨床的有効性の概要 2.7.3.2.2.3 項及び第 5 部 3.5.2 項の各試験の治験総括報告書に示す。

2.5.4.1.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験デザイン

海外第 III 相試験である ACE-CL-007 試験は未治療 CLL 患者を対象とし、65 歳以上の高齢者、若しくは 65 歳未満で 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 式）の患者を組み入れた。

本試験の被験者（未治療 CLL 患者）は、17p 欠失の有無、ECOG PS（0 又は 1 vs 2）及び地域（北米及び西欧 vs その他）を層別因子として無作為割付けされた。

未治療 CLL 患者を対象とした本試験では、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法及びアカラブルチニブ単独療法をオビヌツズマブ+chlorambucil 併用療法と比較検討した。

本試験の有効性の主要評価項目は IRC 評価による PFS、副次評価項目は、IRC 評価による ORR、OS、TTNT、探索的評価項目は治験担当医師評価による PFS、治験担当医師評価による ORR であった。検出力及び症例数の設定、統計解析及び感度解析の詳細は SAP に示した（第 5 部 3.5.1.2 項）。本試験では、中間解析を予め設定しており、本申請資料の有効性データは、予め設定した中間解析の結果に基づくものである。

2.5.4.2 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験結果

2.5.4.2.1 対象集団

ACE-CL-309 試験では、R/R CLL 患者合計 310 例が無作為割付けされ、全例を有効性解析の対象とした。人口統計学的特性及びベースライン特性は、想定される患者集団（治療を要する R/R CLL 患者）を代表するものであると考えられた。大部分は非ヒスパニック／ラテン系の白人男性であった。ベースライン時の予後不良特性には、17p 欠失、11q 欠失、免疫グロブリン重鎖可変部（*IgHV*）遺伝子変異陰性又は *TP53* 変異が含まれた。約半数の被験者がベースライン時に血球減少症を有していた。

R/R CLL 患者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：32～90 歳）であり、被験者の 62.9%は 65 歳以上であった。最初の CLL 診断から無作為割付けまでの期間の中央値は、79.0 カ月（範囲：3.1～314.4 カ月）であった。被験者の CLL に対する前治療数の中央値は 2 回（範囲：1～10 回）、ベースライン Rai 病期分類が高リスク（III～IV 期）の被験者は 41.6%、ベースラインの β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超の被験者は 79.4%であった。

感度解析の結果、重要な治験実施計画書からの逸脱は試験の安全性及び有効性結果の全般的な解釈に重大な影響を与えないことが示されたため、重要な治験実施計画書からの逸脱が認められ

た被験者はいずれの解析集団からも除外しなかった。試験対象集団のさらなる詳細は臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.1 項及び第 5 部 3.5.1.1 項の治験総括報告書に示す。

2.5.4.2.2 R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性

本試験の有効性の結果の詳細は、臨床的有効性の概要 2.7.3.3.2 項に示し、以下に要約を示す。

R/R CLL 患者（ACE-CL-309 試験）

- 追跡調査期間の中央値は、アカラブルチニブ単独療法群（A 群）及び IR/BR 群でそれぞれ 16.1 カ月及び 15.7 カ月であった。この追跡調査期間において、IRC 評価による PFS は A 群で、IR/BR 群と比較して統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善が認められ、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）。打切り例における主な打切りの理由はデータカットオフ時点での管理上の打切りであり、ベースライン以降の評価欠損、脱落又は後治療開始による打切りはほとんどなかった。予め規定した感度解析として後治療開始による打切り例をなしとした場合の解析を実施したところ、主要解析結果の頑健性が示された（ハザード比 0.33［95% CI：0.22～0.52］、p<0.0001）。アカラブルチニブの PFS に対するベネフィットは、17p 欠失、11q 欠失、*TP53* 変異、*IgHV* 遺伝子変異陰性、Rai 病期分類 III～IV 期、β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変等の事前に規定したサブグループにおいて一貫していた。
- IRC 評価による 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。
- ORR は、IRC 評価（A 群及び IR/BR 群それぞれ 81.3%及び 75.5%）と治験担当医師評価（それぞれ 79.4%及び 83.2%）で同程度であった。IRC 評価による PRL を含む ORR は A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 88.4%及び 77.4%、治験担当医師評価による PRL を含む ORR はそれぞれ 92.9%及び 87.1%であった。

OS のデータは未だ既定のイベント数に達しておらず、いずれの投与群でも OS は中央値に達していなかった。

2.5.4.2.3 部分集団における結果の比較検討

R/R CLL 患者を対象とした ACE-CL-309 試験において、対照群と比較した A 群の PFS に対するベネフィットは、年齢、人種、性別、地域、染色体異常の有無、前治療数及びベースラインの疾患状態等の事前に規定した全てのサブグループにおいて一貫していた。予後不良の特性、すなわち、17p 欠失、11q 欠失、*TP53* 変異、*IgHV* 遺伝子変異陰性、Rai 病期分類 III～IV 期、ベースラインのβ2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変を有する被験者でも、A 群において PFS の顕著な改善が認められた。A 群の IRC 評価による ORR は、事前に規定したほとんどのサブグループで同程度であった（臨床的有効性の概要 2.7.3.3.3.1 項参照）。

2.5.4.3 国内第 I 相試験の結果

2.5.4.3.1 対象集団

D8220C00001 試験には、全体として、28 例の被験者が組み入れられ、このうち、25 例が治療を受けた。治療を受けた 25 例全例が安全性解析対象集団及び抗腫瘍効果解析対象集団に含まれた。6 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

全体で、年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：51～82 歳）で、半数以上が男性（19 例［76.0%］）、全例がアジア人（日本人）であった。25 例全例が前治療を受けていた。半数以上の腫瘍サブタイプは MCL（13 例［52.0%］）であり、次いで CLL（5 例［20.0%］）及び SLL（4 例［16.0%］）であった。ベースラインの ECOG PS は大半の被験者が 0（19 例［76.0%］）で、半数程度の被験者の Ann Arbor の病期分類は IV 期であった（11 例［44.0%］）。

2.5.4.3.2 日本人 R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性

本試験における有効性は、臨床的有効性の概要 2.7.3.3.2.3 項に詳細を示した。以下に要約を示す。

<u>データカットオフ 1（DCO1：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）</u>

R/R CLL/SLL コホートのパート 1＋パート 2 における ORR は 66.7%（6/9 例）（80%CI: 40.1%～87.1%）で、PRL を含む ORR は 100%（9/9 例）（80%CI: 77.4%～100.0%）であった。

最良効果について、パート 1 の CLL 患者において、1 例中 1 例に部分奏効（PR）が認められ、パート 1 ＋パート 2 では、5 例中 2 例に PR が認められた。SLL 患者においては、パート 1＋パート 2 で 4 例中 4 例に PR が認められた。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）における奏効例は 9 例中 6 例で、DCO1 時点で DOR は中央値に達していなかった。

PFS は、R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）において、DCO1 時点で中央値に達していなかった。

DCO1 時点において、R/R CLL/SLL コホートの全 9 例が投与継続中（観察期間中央値 9.99 カ月）であった。本試験では PRL を ORR に含めるかは事前に定めていなかったものの、より保守的な評価を行うため、ORR の算出には PRL を含めないこととし、別途 PRL を含む ORR も算出することとした。本試験の ORR（66.7%）は、ACE-CL-309 試験の A 群及び対照群の 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、PRL 症例が 3 例存在し、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 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（Barrientos et al 2019、Ahn 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おこすが、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）。本試験における 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 ACE-CL-309 試験の A 群及び対照群の PRL を含む ORR（88.4%、77.4%）よりも高いことを考慮すると、DCO1 時点においても日本人 R/R CLL/SLL 患者における本剤の有効性が確認されたと考える。

データカットオフ 2（DCO2：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

R/R CLL/SLL コホートのパート 1＋パート 2 における 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。

最良効果について、パート 1 の CLL 患者において、1 例中 1 例に部分奏効（PR）が認められ、パート 1 ＋パート 2 では、5 例中 2 例に骨髄不完全回復の完全奏効が、5 例中 2 例に PR が認められた。SLL 患者においては、パート 1＋パート 2 で 4 例中 4 例に PR が認められた。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）における奏効例は 9 例中 8 例で、DCO2 時点で DOR は中央値に達していなかった。

PFS は、R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）において、DCO2 時点で中央値に達していなかった。

DCO2 時点において、R/R CLL/SLL コホートの全 9 例が投与継続中（観察期間中央値 19.84 カ月）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 ACE-CL-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 患者の ORR と同様であると結論付けた。

2.5.4.4 R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験の結果

2.5.4.4.1 対象集団

合計 281 例が ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の 2 試験でアカラブルチニブの投与を受けた。このうち R/R CLL 患者は 166 例及び未治療 CLL 患者は 115 例であった。海外第 I/II 相試験 2 試験の R/R CLL 患者における人口統計学的及びベースライン特性は ACE-CL-309 試験と概ね同様であった（臨床的有効性の概要 2.7.3.3.1.5.3 項参照）。

2.5.4.4.2 R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の 2 試験における R/R CLL 患者（166 例）の有効性の結果は ACE-CL-309 試験の結果と同様であった（臨床的有効性の概要 2.7.3.3.2.4 項参照）。データカットオフ時点で大部分の被験者が治験薬の投与を継続していた（2 試験の各患者グループで 56.0%～88.9%）。試験参加期間の中央値は、各患者グループで 25.0～45.6 カ月（範囲：0.56～58.5 カ月）であった。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の各患者グループのアカラブルチニブの曝露期間の中央値は 22.1～44.2 カ月（範囲：0.23～58.5 カ月）であった。いずれの試験においても治験担当医師評価による PFS は中央値に達していなかった（範囲：0.4+～55.2+カ月）。各試験の治験担当医師評価による ORR は 87.5%～97.0%であった。いずれの患者グループでも DOR（PR 以上）は中央値に達していなかった（範囲：0.07+～51.3+カ月）。

2.5.4.4.3 部分集団における結果の比較検討

ACE-CL-001 試験では、ORR のサブグループ解析を実施した。R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者共に、年齢、人種、前治療数（3 未満又は 3 以上）又は染色体異常の有無に基づく全てのサブグループ解析対象集団で高い ORR が認められた。R/R CLL 患者では、年齢（65 歳未満及び 65

歳以上）、前治療としての全身療法数（3 回未満及び 3 回以上）、*IgHV* 遺伝子変異状態（変異あり及び変異なし）で層別した被験者集団間で ORR に数値上の差が認められた。更に、Rai 病期分類（スクリーニング時のデータに基づき計算）のリスクが高い集団ほど、また、ECOG PS が高スコアの集団ほど ORR は低値を示した。未治療 CLL 患者では、サブグループ間で ORR に顕著な数値上の差は認められなかった（臨床的有効性の概要 2.7.3.3.3.3 項参照）。

2.5.4.5 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の試験結果

2.5.4.5.1 対象集団

ACE-CL-007 試験では、未治療 CLL 患者 535 例が無作為割付けされ、全例を有効性解析の対象とした。本試験の人口統計学的特性及びベースライン特性は、治療を要する未治療 CLL 患者を代表するものであると考えられた。大部分は白人男性で、非ヒスパニック／ラテン系であった。ベースライン時の予後不良特性には、17p 欠失、11q 欠失、*IgHV* 遺伝子変異陰性又は *TP53* 変異が含まれた。約半数の被験者がベースライン時に血球減少症を有していた。

被験者の年齢の中央値は 70 歳（範囲：41～91 歳）であり、被験者の 83.7%は 65 歳以上であった。CLL の初回診断から無作為割付けまでの期間の中央値は 27.6 カ月（範囲：0.3～284.5 カ月）、Rai 病期分類の高リスク（III～IV 期）は 46.9%、ベースラインのβ2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超は 75.5%であった。

感度解析の結果、重要な治験実施計画書からの逸脱は試験の安全性及び有効性結果の全般的な解釈に重大な影響を与えないことが示されたため、重要な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者はいずれの解析集団からも除外しなかった。試験対象集団のさらなる詳細は臨床的有効性の概要 2.7.3.1.2.1 項及び第 5 部 3.5.1 項の治験総括報告書に示す。

2.5.4.5.2 未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブの有効性

本試験の有効性の結果の詳細は、臨床的有効性の概要 2.7.3.3.2.5 項に示し、以下に要約を示す。

未治療 CLL 患者（ACE-CL-007 試験）

- 追跡調査期間の中央値はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（AO 群）、アカラブルチニブ単独療法群（A 群）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群（OC 群）でそれぞれ 28.5 カ月、28.4 カ月及び 28.0 カ月であった。この追跡調査期間で、AO 群及び A 群では、OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。病勢進行又は死亡のリスクは OC 群と比較して、AO 群では 90%低下し（ハザード比 0.10［95% CI：0.06～0.17］、p<0.0001）、A 群では 80%低下した（ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.30］、p<0.0001）。打切り例における主な打切りの理由はデータカットオフ時点での管理上の打切りであり、ベースライン以降の評価欠損、脱落、後治療開始後の PFS イベント、又は来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントによる打切りはほとんどなかった。予め規定した感度解析として後治療開始による打切り例をなしとした場合の解析を実施したところ、主要解析結果の頑健性が示された（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.11［95% CI：0.06～0.18］、p<0.0001）。OC 群と比較した AO 群の PFS に対するベネフィットは、17p 欠失、11q 欠失、*TP53* 変異、*IgHV* 遺伝子変異陰性、Rai 病期分類 III～IV 期、β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変等の事前に規定したサブグループにおいて一貫していた。

- AO 群及び A 群では、いずれも OC 群と比較して TTNT の名目上有意な延長が示された（AO 群のハザード比 0.14［95%CI：0.08～0.26］、p<0.0001、A 群のハザード比 0.24［95%CI：0.15～0.40］、p<0.0001）。
- AO 群及び OC 群における IRC 評価による ORR はそれぞれ 93.9%及び 78.5%であり、投与群間の差は 15.3%であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。A 群の IRC 評価による ORR は 85.5%であった。PRL を含む ORR は、AO 群及び A 群でそれぞれ 93.9%及び 86.6%であった。

OS のデータは未だ既定のイベント数に達しておらず、いずれの投与群でも OS は中央値に達していなかった。本試験では、OC 群に対する AO 群の OS のハザード比は 0.47（95%CI：0.21～1.06、p=0.0577）、OC 群に対する A 群の OS のハザード比は 0.60（95%CI：0.28～1.27、p=0.1556）であった。

2.5.4.5.3 部分集団における結果の比較検討

本試験において、対照群と比較したアカラブルチニブを含む投与群の PFS に対するベネフィットは、年齢、人種、性別、地域、染色体異常、前治療数及びベースラインの疾患状態等の事前に規定した全てのサブグループにおいて一貫していた。予後不良の特性、すなわち、17p 欠失、11q 欠失、*TP53* 変異、*IgHV* 遺伝子変異陰性、Rai 病期分類 III～IV 期、ベースラインのβ2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変を有する被験者でも、アカラブルチニブを含む投与群において PFS の顕著な延長が認められた。アカラブルチニブを含む投与群の IRC 評価による ORR は、事前に規定したほとんどのサブグループで同程度であった（臨床的有効性の概要 2.7.3.3.3.4 項参照）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

アカラブルチニブの安全性は、造血器腫瘍患者を対象にアカラブルチニブの有効性及び安全性を評価した非盲検試験 10 試験の併合安全性データ（以下、海外安全性解析対象集団）の統合解析及び国内第 I 相試験である D8220C00001 試験に基づいて評価した。併合した試験の詳細は臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 1 に示す。併合解析に含めた 10 試験は以下のとおりである。

- 海外第 III 相試験 2 試験：R/R CLL 患者を対象とした試験（ACE-CL-309 試験）及び未治療 CLL 患者を対象とした試験（ACE-CL-007 試験）
- CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 3 試験：アカラブルチニブ単独療法を検討した試験（15-H-0016 試験及び ACE-CL-001 試験）及びアカラブルチニブとオビヌツズマブの併用療法を検討した試験（ACE-CL-003 試験）
- その他の造血器腫瘍患者を対象としてアカラブルチニブ単独療法を評価した海外第 I/II 相試験 5 試験：ACE-LY-002 試験（活性化 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）、ACE-LY-003 試験（濾胞性リンパ腫）、ACE-LY-004 試験（マントル細胞リンパ腫）、ACE-MY-001 試験（多発性骨髄腫）及び ACE-WM-001 試験（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）

上述の 10 試験のデータを以下の 5 つの併合集団に分類して解析を行った。

- アカラブルチニブ単独療法の海外第 III 相試験併合集団（以下、Mono Pivotals 集団）（333 例）：本集団には CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-007 試験及

び ACE-CL-309 試験）でアカラブルチニブ単独療法を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれる。

- アカラブルチニブ単独療法 CLL 患者併合集団（以下、Mono CLL 集団）（762 例）：本集団には CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-007 試験及び ACE-CL-309 試験）及び CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験）でアカラブルチニブ単独療法を 1 回以上受けたすべての被験者（対照群からクロスオーバーした被験者を含む）が含まれる。
- 併用療法 CLL 患者併合集団（以下、Combo CLL 集団）（223 例）：本集団には ACE-CL-007 試験及び ACE-CL-003 試験でアカラブルチニブ+オビヌツズマブの併用療法を 1 回以上受けた被験者が含まれる。
- 全アカラブルチニブ療法 CLL 患者併合集団（以下、Total CLL 集団）（985 例）：本集団には Mono CLL 集団及び Combo CLL 集団の被験者が含まれる。
- 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）：本集団には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）が含まれる。

なお、本申請の申請効能・効果及び用法・用量は R/R CLL/SLL に対するアカラブルチニブの単独療法のみであることから、本概括評価及び臨床概要において Combo CLL 集団のデータについては示していない（第 5 部 3.5.3.1 項 ISS 参照）。

安全性の評価は、海外安全性解析対象集団を用いて、有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象、減量又は投与遅延に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った／グレード 5 の有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査データ（血液学的検査、血液生化学検査）及びバイタルサインの標準的な項目について行った。

併合解析では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を用いて有害事象をコード化し、有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 に従ってグレード分類した。国内第 I 相試験の D8220C00001 試験では、MedDRA version 22.0（DCO1）又は 22.1（DCO2）を用いて有害事象をコード化し、パート 1 及びパート 2 の CLL 患者の血液毒性の有害事象（MedDRA 基本語：貧血、好中球減少症、血小板減少症）については、IWCLL 2008 基準（Hallek et al 2008）に従ってグレード分類した。

非臨床所見、アカラブルチニブの臨床試験で得られた新たなデータ及び既承認の BTK 阻害薬（イブルチニブ）の薬理作用に基づいて注目すべき有害事象を特定した。本解析では、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、可能な限り器官別大分類別又は治験依頼者が規定した MedDRA 有害事象グループ化用語別に集計を行った。注目すべき有害事象は、解析前に規定した。注目すべき有害事象は、心血管系事象（心房細動及び心室性頻脈性不整脈のサブセットを含む）、血球減少症関連事象（貧血、白血球減少症［好中球減少症及びその他の白血球減少症を含む］及び血小板減少症）、出血関連事象（重大な出血関連事象のサブセットを含む）、肝毒性関連事象、高血圧関連事象、感染関連事象、間質性肺疾患／肺臓炎関連事象、二次性悪性腫瘍関連事象（黒色腫以外の皮膚新生物を除く二次性悪性腫瘍のサブセットを含む）及び腫瘍崩壊症候群（TLS）とした（注目すべき有害事象の特定に関する詳細は第 5 部 3.5.3.1 項 ISS SAP 参照、D8220C00001 試験については第 5 部 3.5.2.9 項 D8220C00001 試験の SAP 参照）。

併合解析に加え、本項には D8220C00001 試験の安全性データも示した。

臨床評価を通して安全性プロファイルが十分に解明され、CLL 治療におけるアカラブルチニブの全般的な安全性を適切に評価することができた。

2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性

各併合集団の曝露期間の中央値は 19.3～27.1 カ月であった（表 3）。アカラブルチニブを投与した CLL 患者（985 例）における、アカラブルチニブ単独療法又は他剤との併用療法としての曝露期間の中央値は 27.1 カ月（範囲：0～58.5 カ月）であり、Mono HemMalig 集団（1040 例）における結果（24.6 カ月）と同程度であった。

表 3　併合集団におけるアカラブルチニブの曝露量の要約

	Pooled Population			
	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Duration of exposure (months)				
n	333	760	983	1038
Mean (SD)	21.0 (9.48)	24.9 (15.35)	25.8 (14.29)	23.6 (15.20)
Median	19.3	24.9	27.1	24.6
Min, Max	0.3, 40.2	0.0, 58.5	0.0, 58.5	0.0, 58.5
Patient Year	581.9	1579.3	2109.4	2037.7
≤6 months	24 (7.2%)	107 (14.0%)	117 (11.9%)	188 (18.1%)
>6 to ≤12 months	23 (6.9%)	68 (8.9%)	79 (8.0%)	96 (9.2%)
>12 to ≤24 months	141 (42.3%)	191 (25.1%)	205 (20.8%)	226 (21.7%)
> 24 to ≤36 months	132 (39.6%)	177 (23.2%)	327 (33.2%)	273 (26.3%)
>36 months	13 (3.9%)	217 (28.5%)	255 (25.9%)	255 (24.5%)

SD=standard deviation.
Source: ISS Table 4.1.

本申請のデータカットオフ日時点で試験を継続している被験者の割合は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団でそれぞれ 88.0%、77.1%、79.9%及び 72.3%であった。人口統計学的特性及びその他の基準値特性は 4 つの併合集団で概ね類似しており、CLL 患者集団を代表するものであった。人口統計学的特性については臨床的安全性の概要 2.7.4.1.3 項で詳細に考察する。

国内第 I 相試験である D8220C00001 試験（DCO2）において、パート 1、R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）、R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）における曝露期間の中央値は 31.0 カ月（6 例）、19.8 カ月（9 例）、7.4 カ月（13 例）であった。R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）の曝露期間は、安全性の併合解析の集団の曝露期間よりも短かったが、パート 1 及び R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）では同程度であった。DCO2 時点で、全体の 64.0%、R/R CLL/SLL コホートの 100.0%の被験者が試験を継続していた。詳細なデータは臨床的安全性の概要 2.7.4.1.2 項に記載している。

2.5.5.3 有害事象の評価

いずれの有害事象カテゴリーについても、発現率は 4 つの併合集団間で概ね同程度であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 7 参照）。

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

最も高頻度に認められた有害事象は、4 つの併合集団で類似していた（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 11 参照）。Mono HemMalig 集団で最も高頻度（発現率≥20%）に認められた有害事象は、頭痛（37.8%）、下痢（36.7%）、上気道感染（22.0%）、悪心及び挫傷（各 21.7%）、疲労（21.3%）、並びに咳嗽（21.0%）であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 11 参照）。これらの有害事象の重症度は低く（グレード 3 以上の有害事象の発現率はいずれも 3%未満）、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（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 19 参照）。

比較的よくみられる有害事象については、臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1 項で詳細に考察する。

グレード 3 以上の有害事象

Mono HemMalig 集団で最も高頻度（発現率≥5%）に認められたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（11.2%）、貧血（7.8%）及び肺炎（5.1%）であり、4 つの併合集団で同様であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 12 参照）。

Mono HemMalig 集団において、47 例（4.5%）が死亡に至った／グレード 5 の有害事象により死亡した（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 16 参照）。Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団では、それぞれ 3.6%、4.5%及び 4.0%の被験者が死亡に至った／グレード 5 の有害事象により死亡した。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたグレード 5 の有害事象は肺炎（8 例［0.8%］）であり、次いで敗血症（3 例［0.3%］）、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群及び呼吸不全（各 2 例［0.2%］）であり、その他の死亡に至った有害事象はいずれも 1 例のみの報告であった。

グレード 3 以上の有害事象については、臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1 項で詳細に考察する。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、アカラブルチニブ単独投与集団である Mono Pivotals 集団（65.8%）、Mono CLL 集団（68.4%）、及び Mono HemMalig 集団（71.3%）で同程度であった。Total CLL 集団の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は 71.4%であった。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度（発現率≥10%）に認められたアカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象は、頭痛（26.0%）、下痢（17.4%）及び挫傷（14.0%）であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 13 参照）。これらの有害事象は概して低グレードで、再発しない傾向があり、また、アカラブルチニブの投与中止に至るものではなかった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 19 参照）。本集団で認められた治験薬と関連ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象のうち、発現率が 2%以上であったのは好中球減少症（7.9%）のみであった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 14 参照）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象については、臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1.2 項で詳細に考察する。

2.5.5.3.2 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡

Mono HemMalig 集団において合計 139 例（13.4%）の死亡が報告された（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 15 参照）。Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団における死亡した被験者の割合は、それぞれ 8.1%、9.2%及び 8.3%であった。Mono HemMalig 集団における最も多

い死因は病勢進行であった（62/1040 例［6.0%］）。Mono HemMalig 集団の死亡例のうち、47 例（4.5%）は死亡に至った／グレード 5 の有害事象により死亡した（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 16 参照）。

アカラブルチニブ最終投与後 30 日以内の死亡

Mono HemMalig 集団で治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 59 例（5.7%）であり、主たる死因は、ほとんどが有害事象（34/59 例［58%］）又は病勢進行（22/59 例［37%］）であった。有害事象による死亡のうち、最も高頻度に認められたのは肺炎（8 例）であり、次いで敗血症（3 例）、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群及び呼吸不全（各 2 例）であった（臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.2 項参照）。

アカラブルチニブ最終投与後 31 日以降の死亡

Mono HemMalig 集団の 80 例（7.7%）が最終投与後の 31 日以降に死亡し、その半数の被験者（40/80 例［50%］）の死因が病勢進行であった。Mono HemMalig 集団の 18 例（1.7%）が有害事象により最終投与の 31 日後以降に死亡した（臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.2 項参照）。

重篤な有害事象

Mono HemMalig 集団では、38.9%の被験者に重篤な有害事象が認められた。4 つの併合集団間で発現率に顕著な差はなかった（Mono Pivotals 集団：30.3%、Mono CLL 集団：36.4%及び Total CLL 集団：36.5%）（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 17 参照）。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた重篤な有害事象は肺炎（4.9%）であり、その他の重篤な有害事象の発現率はいずれも 2%未満であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたグレード 3 以上の重篤な有害事象も肺炎（4.8%）であり、その他のグレード 3 以上の重篤な有害事象の発現率はいずれも各集団で 2%未満であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 18 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は併合集団を通して低かった。アカラブルチニブの投与中止に至った有害事象の発現率は Mono HemMalig 集団で 9.3%であり、これは、Mono Pivotals 集団（9.9%）、Mono CLL 集団（9.3%）及び Total CLL 集団（9.6%）の発現率と同程度であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 19 参照）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたアカラブルチニブの投与中止に至った有害事象は肺炎（5 例［0.5%］）であり、次いで血小板減少症（4 例［0.4%］）、肺腺癌、好中球減少症、骨髄異形成症候群、多形性神経膠芽細胞腫、呼吸困難、下痢、貧血、肺の悪性新生物、うっ血性心不全、急性心筋梗塞、腹痛及び脳新生物（各 2 例［0.2%］）であった。その他のアカラブルチニブの投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例（0.1%）の報告であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 19 参照）。

投与中止に至った有害事象の詳細は、臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.4.1 項を参照のこと。

減量に至った有害事象

アカラブルチニブの減量に至った有害事象は、Mono HemMalig 集団では 44 例（4.2%）に認められた。そのうち最も高頻度に認められた有害事象は下痢（0.5%）であり、次いで頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び AST 増加（各 0.4%）、好中球減少症（0.3%）であった。他の併合集団におけるアカラブルチニブの減量に至った有害事象の発現率も同様に低く、Mono Pivotals 集団（3.9%）、Mono CLL 集団（4.5%）及び Total CLL 集団（5.0%）であった（臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

投与遅延に至った有害事象

アカラブルチニブの投与遅延に至った有害事象が Mono HemMalig 集団で 37.5%の被験者に認められ、この発現率は、Mono CLL 集団（37.5%）及び Total CLL 集団（39.7%）と同程度であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたアカラブルチニブの投与遅延に至った有害事象は好中球減少症（3.9%）であり、次いで肺炎（3.4%）、下痢（3.1%）、嘔吐（2.8%）であった。その他の有害事象の発現率はいずれも 2%未満であった（臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.4.3 項参照）。

2.5.5.3.3 予定している効能・効果において特に注目すべき有害事象

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象については、臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 21 に要約する。注目すべき有害事象の発現率は、4 つの併合集団を通して同程度であった。

Mono HemMalig 集団で認められた注目すべき有害事象で特筆すべきものは以下の通りであった。

- 心房細動関連事象（全グレード）は 46 例（4.4%）に認められた。グレード 3 以上の心房細動関連事象は 13 例（1.3%）に認められた。
- 血球減少症関連事象（貧血関連事象、好中球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象）はそれぞれ 13.8%、15.7%及び 8.9%の被験者に認められた。発熱性好中球減少症は 20 例（1.9%）で認められた。グレード 3 以上の血球減少症関連事象（貧血関連事象、好中球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象）はそれぞれ 7.8%、14.2%及び 4.8%の被験者に認められた。臨床検査値に基づくグレード 3 以上の血球減少は、ヘモグロビン減少（10.1%）、絶対好中球数減少（20.7%）、及び血小板減少（6.9%）であった。
- 出血関連事象は 46.3%の被験者に認められた。最も高頻度で認められた出血関連事象は、粘膜出血（挫傷、点状出血、斑状出血、鼻出血及び内出血発生の増加傾向）であった。重大な出血関連事象（グレード 3 以上、重篤な有害事象、及び／又はグレード又は重篤性を問わない中枢神経系の出血と定義）は 3.6%の被験者に認められた。
- 感染関連事象（全グレード）は 66.7%の被験者に認められた。グレード 3 以上の感染関連事象は 17.6%の被験者に認められ、最も高頻度で認められたグレード 3 以上の感染関連事象は肺炎（基本語）で 5.1%の被験者に認められた。肺炎は最も高頻度で認められた死亡に至った感染関連事象でもあった（8 例［0.8%］）。
- 肝毒性関連事象（全グレード）は 3.7%の被験者に認められた。グレード 3 以上の肝毒性関連事象は 1.7%の被験者に認められた。
- 二次性悪性腫瘍関連事象は 12.2%の被験者に認められた。最も高頻度で認められた二次性悪性腫瘍関連事象は皮膚新生物に分類される基底細胞癌（3.8%）及び皮膚有棘細胞癌（2.9%）であった。

注目すべき有害事象については、臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.5 項で詳細に考察する。

2.5.5.3.4 BTK 阻害薬のクラスエフェクト

イブルチニブ投与後に比較的よくみられる有害事象には、胃腸障害（下痢、悪心及び嘔吐）、出血、血球減少症及び感染がある。イブルチニブに関連するその他の毒性は、心房細動（6%～9%）及び高血圧（6%～16%）がある（IMBRUVICA®米国添付文書 2019）。*In vit*ro 試験におい

て、イブルチニブは、すべての TEC ファミリーキナーゼ、すべての哺乳類の Src ファミリーキナーゼ、並びに BTK に構造的に関係する JAK3、上皮成長因子受容体（EGFR）、ERBB2、ERBB4 及び B リンパ球チロシンキナーゼ（BLK）に対して活性を示すことが示されており（Byrd et al 2016、薬理試験の概要文 2.6.2 参照）、この標的外キナーゼ活性は報告されている薬理作用の一部に関与している可能性がある。

消化管関連事象

BTK 阻害薬による胃腸障害の原因は不明であるが、イブルチニブ投与に関連する下痢は、EGFR 等の他のチロシンキナーゼを阻害する標的外作用の結果である可能性が考えられる（Falchi et al 2016）。既治療及び未治療 CLL/SLL 患者を対象としてイブルチニブ単剤を評価した単群非盲検試験 1 試験及び無作為化対照試験 2 試験（RESONATE 試験、RESONATE-2 試験）（381 例にイブルチニブを投与）では、イブルチニブ投与例における下痢の発現率は 42%～59%であった（グレード 3 以上の下痢の発現率は 2%～4%）（IMBRUVICA®米国添付文書 2019）。Mono HemMalig 集団及び Total CLL 集団における下痢の発現率はそれぞれ 36.7%及び 38.3%であり、ほとんどが低グレードであった（グレード 3 以上の事象は Mono HemMalig 集団及び Total CLL 集団でそれぞれ 2.6%及び 3.0%）。

出血関連事象

BTK 阻害薬による出血関連事象の発現機序は詳細に解明されていない。出血関連事象の原因としては、イブルチニブのいくつかの薬理学的標的を含む複数のシグナル伝達分子の阻害が関与している可能性が考えられる。BTK 及び TEC は、血小板の活性化に必要な幾つかの血小板膜貫通型受容体（血小板コラーゲン受容体糖蛋白質 VI 及び C 型レクチン様受容体 2［CLEC-2］等）の下流シグナル伝達に関与している（Manne et al 2015、Quek et al 1998）。BTK が不活化されると、TEC キナーゼが血小板凝集において重要な役割を果たす（Atkinson et al 2003）。イブルチニブは TEC を不可逆的に阻害し、その IC_{50} は約 10 nM であった。また、同じ定量法で測定したときのアカラブルチニブの TEC に対する IC_{50} は約 130 nM であった（試験 R20[redacted]002A、薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。イブルチニブは、多くの血小板活性経路のシグナル伝達を開始する Src ファミリーキナーゼを含む、その他の重要と考えられるキナーゼも阻害する（Senis et al 2014）。アカラブルチニブは、哺乳類 Src ファミリーキナーゼのいずれも阻害しない（薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。

イブルチニブ投与例における内出血及び点状出血を含む出血関連事象（全グレード）の発現率は 39%であった（IMBRUVICA®米国添付文書 2019）。アカラブルチニブによる出血関連事象（全グレード）の発現率は、Mono CLL 集団（47.2%）、Total CLL 集団（47.5%）及び Mono HemMalig 集団（46.3%）と比較して Mono Pivotals 集団（33.0%）で低かった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度（発現率≥5%）に認められた出血関連事象（全グレード）は粘膜出血に関係するものであり、具体的には、挫傷、点状出血、鼻出血、斑状出血及び内出血発生の増加傾向であった。

イブルチニブでは、27 試験でイブルチニブが投与された 2838 例のうち、4%に重大な出血関連事象（グレード 3 以上、重篤、又はグレード又は重篤性を問わない中枢神経系の出血と定義。例：頭蓋内出血［硬膜下血腫を含む］、胃腸出血、血尿、及び処置後出血）が認められた（IMBRUVICA®米国添付文書 2019）。アカラブルチニブ投与による重大な出血関連事象（全グレード）の発現率は Mono HemMalig 集団（1040 例）及び Total CLL 集団（985 例）の両集団で 3.6%であった。Mono HemMalig 集団において、最も高頻度で重大な出血関連事象が認められた部位は、消化管（胃腸出血、胃出血、吐血、直腸出血及び上部消化管出血［合計 8 例］）及び中枢

神経系（頭蓋内出血、脳微小出血、頭蓋内血腫、くも膜下出血及び外傷性頭蓋内出血［合計 6 例］）であり、次いで鼻（鼻出血［合計 4 例］）であった。

感染関連事象

感染発現の要因には、基礎疾患の存在や免疫機能を低下させる可能性のある前治療が複雑に関与している。BTK 阻害により抗体産生が低下することが知られており、選択的 BTK 阻害薬を投与したマウスで、特定の抗原に対する抗体産生細胞の活性も阻害された（Benson et al 2014）。BTK 阻害による B 細胞機能への直接的な影響以外に、イブルチニブの標的外作用によるキナーゼ活性への影響により感染リスクも増加する可能性がある。標的外キナーゼのプロファイリングを行ったところ、イブルチニブは T 細胞の発生及び機能に重要な複数のキナーゼ（BMX、ITK、TXK［IC_{50} ≤10 nM］及び JAK3［IC_{50}=32 nM］等）及び全ての哺乳類 Src ファミリーキナーゼ（IC_{50}<30 nM）を阻害することが示された（試験 R20[redacted]002A、薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。この標的外キナーゼ活性は、T 細胞機能の分化及び活性化の障害、B 細胞の関与低下、並びに自然免疫細胞による免疫監視機構の変化を引き起こす可能性がある。なお、細胞を用いた試験では、アカラブルチニブは T 細胞活性化マーカー、IL-2 産生又は濃縮 CD8+T 細胞の生存に影響を与えなかったが、イブルチニブはこれらの機能をすべて阻害した（R20[redacted]003A 試験、薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。

イブルチニブを投与した患者で感染が認められており、臨床試験でイブルチニブを投与された 1124 例のうち、24%でグレード 3 以上の感染が認められている（IMBRUVICA®米国添付文書 2019）。アカラブルチニブでは、感染関連事象（全グレード）の発現率は、Mono Pivotals 集団（61.3%）、Mono CLL 集団（67.2%）、Total CLL 集団（68.7%）及び Mono HemMalig 集団（66.7%）で同程度であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた感染関連事象（全グレード）は上気道感染（22.0%）であり、次いで副鼻腔炎（10.7%）、肺炎（8.7%）、尿路感染（8.5%）、気管支炎（7.6%）、上咽頭炎（7.4%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は、Mono HemMalig 集団（17.6%）及び Total CLL 集団（18.2%）で同程度であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度で認められたグレード 3 以上の感染関連事象は肺炎（5.1%）であった。

心房細動関連事象

不整脈の中で最も高頻度で認められる心房細動は、脳卒中、全身性塞栓症及び心不全のリスク増加に関連があり、心房細動の発現により、これらのリスクは 5 倍に増加する（Ferreira et al 2015）。心房細動を有する患者では心房細動を有しない患者と比較して死亡リスクが 2 倍に増加する（Chamberlain et al 2011）。Framingham study では、34 年間の追跡調査期間中に、心房細動を有する患者で脳卒中のリスクが 5 倍に増加し（Wolf et al 1991）、非弁膜性心房細動患者では脳卒中のリスクが 5 倍以上に増加することが示された（Dzeshka et al 2014）。

一般集団を対象として、平均 6.9 年の期間中に心電図スクリーニングを 2 回実施したところ、60~64 歳の成人における心房細動の発現率は 100 人・年あたり 0.55（95% CI：0.42～0.71）と推定された（Heeringa et al 2006）。さらに、Framingham study では、65～74 歳の成人における発現率は 100 人・年あたり 1.8（男性）及び 1.0（女性）であった（Benjamin et al 1994）。

心房細動はイブルチニブの治療を制限すると考えられる有害事象の 1 つであり、臨床試験でイブルチニブを投与された 1124 例において、グレード 3 以上の心房細動の発現率は 4%であった（IMBRUVICA®米国添付文書 2019）。20 試験の系統的レビュー及びメタアナリシス（Leong et al 2016）により、追跡調査期間の中央値 26 カ月にわたり、心房細動の併合発現割合は 100 人・年あたり 3.3（95% CI：2.5～4.1）であることが示されている。イブルチニブの無作為化試験 4 試験

の対照群被験者における心房細動の併合発現割合は 100 人・年あたり 0.84（95% CI：0.32～1.6）であった。

アカラブルチニブでは、心房細動関連事象（全グレード）の発現率は Mono HemMalig 集団で 4.4%及び Total CLL 集団で 4.6%であった。グレード 3 以上の心房細動関連事象の発現率は Mono HemMalig 集団及び Total CLL 集団で同様であった（各 1.3%）。グレード 4 又は 5 の心房細動関連事象は認められなかった。アカラブルチニブに関する薬剤誘発性心房細動の機序については詳しく解明されていない。

2.5.5.3.5 日本人における有害事象

国内第 I 相試験の DCO2 時点における有害事象を本項に要約した。詳細は臨床的安全性 2.7.4.2 項に示している。

全体として、25 例（100%）の被験者に 251 件の有害事象が認められた。発現頻度の高かった有害事象（発現率>20%）は、基本語で上咽頭炎（9 例［36.0%］）、頭痛（8 例［32.0%］）、発疹（7 例［28.0%］）、貧血及び紫斑（各 6 例［24.0%］）であった。グレード 3 の有害事象は 9 例（36.0%）で報告された。グレード 4 の有害事象は 5 例（20.0%）で報告された。アカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象で発現頻度（発現率>20%）が高かったのは、頭痛（7 例［28.0%］）、紫斑（6 例［24.0%］）であった。

有害事象による死亡例は報告されなかった。試験期間中に 2 例が死亡し、ともに MCL の悪化が死因であった。

全体で、6 例（24.0%）に 6 件の重篤な有害事象が認められた（肺炎 3 例、貧血、結腸癌、上腹部痛、各 1 例）。このうち肺炎 2 例、貧血及び上腹部痛は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

本試験において、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。また、投与遅延に至った有害事象は 9 例（36.0%）に認められた。

クラスエフェクトである下痢の発現は、3 例（12.0%）に認められ、このうちグレード 3 以上の下痢が 1 例（グレード 3）に認められた。出血関連事象は 8 例（32.0%）に認められたが、いずれもグレード 1 であり重大な出血関連事象はなかった。感染関連事象は 16 例（64.0%）に認められ、このうちグレード 3 以上の感染関連事象が 3 例（いずれもグレード 3）に認められた。また、心房細動関連事象は 1 例（グレード 1、4.0%）で認められた。

アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与は、日本人 R/R CLL/SLL 患者において、概して安全で良好な忍容性を示し、安全性は併合集団でみられた結果と同様であった。

2.5.5.4 患者サブグループにおけるアカラブルチニブの評価

患者サブグループにおけるアカラブルチニブの安全性評価を行った結果、アカラブルチニブは、性別、年齢、人種又は地域（米国、米国以外）に関わらず許容可能な安全性プロファイルを示すことが確認された。全体として、性別、年齢、人種又は地域別の安全性所見は、全体のデータセットと一貫性が認められた。

被験者の性別

有害事象の発現率は性別間で概ね同程度であった。最も高頻度に認められた有害事象（全グレード）のうち、発現率が男性よりも女性で 5%以上高かった事象は、貧血（女性 vs 男性：

16.7% vs 11.6%［以下同順］）、好中球減少症（16.4% vs 10.4%）、点状出血（14.3% vs 8.9%）及び尿路感染（14.9% vs 5.4%）であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 32 参照）。

被験者の年齢

有害事象の発現率は若年者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）で同程度であったが、頭痛の発現率は、高齢者（65 歳以上 75 歳未満で 35.8%及び 75 歳以上で 26.3%）と比較して若年者（65 歳未満で 46.6%）で 10%以上高かった。副鼻腔炎の発現率についても、65 歳以上 75 歳未満（8.5%）及び 75 歳以上（5.7%）と比較して 65 歳未満（16.0%）で高かった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 33 参照）。

被験者の人種

高頻度で認められた有害事象のうち、頭痛の発現率は、アジア人（25.0%）と比較して白人（37.6%）及び白人以外（アジア人を除く、41.6%）で 10%以上高かった。咳嗽の発現率はアジア人（12.5%）と比較して白人以外（アジア人を除く、22.8%）で 10%以上高かった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 34 参照）。

地域

Mono HemMalig 集団には、北米で 512 例（48.9%）、西欧で 286 例（27.3%）及び中東欧で 200 例（19.1%）が組み入れられた。有害事象の発現率は、地域間で概ね同程度であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 37 参照）。最も高頻度に認められた有害事象（全グレード）のうち、他の地域と比較して北米で発現率が 10%以上高かった有害事象は、頭痛、上気道感染、挫傷、悪心、疲労、関節痛、筋肉痛、副鼻腔炎、体重増加及び鼻閉であった。北米と比較して他の地域で発現率が 10%以上高かった有害事象は下気道感染であった。

評価した全てのサブグループにおいてアカラブルチニブの忍容性は良好であり、用量調節は必要ないと考えられた。そのため、添付文書案では、いずれの患者サブグループに対しても用量調節を推奨していない。これらの安全性データの評価からは、添付文書案に示した安全性モニタリング以外の追加の安全性モニタリングの必要性は示されなかった。

2.5.5.5 臨床検査値異常及びその他の安全性情報

2.5.5.5.1 血液学的検査

最終測定時点において、血液学的検査値の臨床的に重要なベースラインからの平均変化は認められなかった。個々のグレードの変化を解析した結果、Mono HemMalig 集団では絶対好中球数（ANC）減少による 1、2、3 及び 4 段階のグレードの変化を示した被験者の割合はそれぞれ 13.8%、13.0%、8.0%及び 7.5%であった。ヘモグロビン値の減少により 1、2 及び 3 段階のグレード変化を示した被験者の割合はそれぞれ 37.5%、4.8%及び 0.6%、血小板減少による 1、2、3 及び 4 段階のグレードの変化を示した被験者の割合はそれぞれ 26.6%、2.7%、1.7%及び 0.5%であった（第 5 部 3.5.3.1 項 ISS Table 52）。他の併合集団においても、概ね同様の変化が認められた。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、リンパ球増加症の発現率はそれぞれ 66.7%、62.6%、61.7%及び 50.3%であり、本事象の持続期間中央値はそれぞれ 11.1 週間、11.4 週間、8.1 週間及び 11.1 週間であった。本事象の初回発現までの期間の中央値は、いずれの併合集団も 1.1 週間であった（臨床的安全性の概要 2.7.4.3.1 項参照）。

血液学的検査値の異常（減少）の発現率は、臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 25（全グレード）及び臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 26（グレード 3 以上）に示す。Mono HemMalig 集団における

ANC、ヘモグロビン及び血小板の異常（減少）（全グレード）の発現率はそれぞれ 41.8%、42.6%及び 31.1%であった。

2.5.5.5.2 血液生化学検査

臨床検査値の増加による 1、2、3 又は 4 段階のグレード変化がみられた被験者はほとんどいなかった。概して、血液生化学検査値異常（全グレード）の発現率は併合集団間で同程度であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 30 参照）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたグレード 3 以上の臨床検査値異常は尿酸増加（18.3%）であり、次いでナトリウム減少（5.3%）、グルコース増加（3.0%）、リン酸塩減少（2.7%）であった。本集団におけるその他のグレード 3 以上の臨床検査値異常の発現率はいずれも 2%未満であった（臨床的安全性の概要 2.7.4 の表 31 参照）。尿酸増加のグレードは、保守的な評価を行うため、臨床的評価は考慮せず、臨床検査値のみに基づいてグレード判定し、異常値が認められた場合は重度のグレード分類（グレード 3）を適用した。

ALT 値又は AST 値が基準値上限の 5 倍以上を示した被験者の割合は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団でそれぞれ 2.1%、2.1%、2.9%及び 2.5%であった。また、ALT 値又は AST 値が基準値上限の 8 倍以上及び基準値上限の 10 倍以上を示した被験者の割合は、以下の通りであった：Mono Pivotals 集団（8 倍以上：0.3%、10 倍以上：0.3%［以下同順］）、Mono CLL 集団（0.9%、0.8%）、Total CLL 集団（1.6%、1.1%）及び Mono HemMalig 集団（1.1%、1.0%）。ALT 値又は AST 値が基準値上限の 20 倍以上を示した被験者の割合は、Mono CLL 集団で 0.4%、Total CLL 集団で 0.3%及び Mono HemMalig 集団で 0.5%であったが、Mono Pivotals 集団では該当する被験者はいなかった（第 5 部 3.5.3.1 項 ISS Table 56 参照）。肝毒性及び肝機能に関する血液生化学検査値の考察については、臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.5.4 項を参照のこと。

2.5.5.5.3 QTc 間隔延長

健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（ACE-HV-005 試験）では、健康被験者に治療用量 100 mg 投与後の血漿中アカラブルチニブ濃度及び治療用量を超える 400 mg 投与後の血漿中アカラブルチニブ濃度のいずれにおいても QTc 間隔は延長しないことが示された。

2.5.5.6 安全性所見と投与期間との関連性

Mono HemMalig 集団では、6、12、24 及び 36 カ月を超えるアカラブルチニブの投与を完了した被験者はそれぞれ 81.7%、72.5%、50.8%及び 24.5%であり、曝露期間の中央値は 24.6 カ月であった（2.5.5.2 項参照）。最も高頻度で認められた有害事象である頭痛及び下痢はほとんど最初の 2 カ月以内に発現しており、概ね軽度で、投与中止に至ることは稀であった（2.5.5.3.2 項参照）。アカラブルチニブの曝露期間が長くなっても、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

ACE-CL-309 試験の期間別有害事象の発現の要約は臨床的安全性の付録 2.7.4.7 項に添付している。

2.5.5.7 生殖・発生毒性

妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされたアカラブルチニブの試験は実施されていない。一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験においてアカラブルチニブは、遺伝毒性を示さなかった。アカラブルチニブの生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて実施した。ラットを用いて雌雄の受胎能及び胚・胎児発生に及ぼす影響を検討する試験を実施し、妊娠ウサギを用

いて胚・胎児発生に関する毒性試験を実施した。ラットを用いた生殖発生毒性試験で、雌には200 mg/kgまで、雄には300 mg/kgまでのアカラブルチニブを投与したが、雌及び雄のいずれでも受胎能に有害な作用はみられなかった。これらの用量を投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、ヒトにおける$AUC_{ss,(0-24)}$と比較してそれぞれ16倍及び18倍高かった。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、200 mg/kg/日までのアカラブルチニブ（ヒトにおける$AUC_{ss,(0-24)}$の16倍の曝露量）を投与したが、妊娠、母体パラメータ、胎児の成長、発達及び生存への有害作用は認められなかった。妊娠ウサギでは、胚・胎児発生毒性試験においてアカラブルチニブ100 mg/kg（母動物毒性が認められる用量）を投与したところ、一部の同腹子において、胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。この用量でのアカラブルチニブの曝露量は、ヒトの$AUC_{ss,(0-24)}$と比較して4.1倍であった。

本申請時点で、妊娠初期の胎児へのアカラブルチニブ曝露が1件報告されている。3[redacted]歳の女性被験者（被験者[redacted]）より予定外の妊娠の報告を投与130日目に受け、妊娠を理由として治験薬の投与を中止した。アカラブルチニブの最終投与日は投与129日目であった。被験者は避妊法としてコンドーム（経口避妊薬なし）を使用することとしていたが、当該被験者のパートナーがコンドームを一度使用しなかったことが報告された。投与130日目にヒト絨毛性ゴナドトロピンβ（β-hCG）妊娠検査を実施し、妊娠が確認された。投与136日目のソノグラムでは在胎期間7週+1日の生存胎児が確認された。本妊娠を受けて投与163日目に本治験の安全性追跡調査を完了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与の241日後）に妊娠満期で帝王切開により生産児を出産した。合併症は報告されなかった。追加情報は得られていない。

アカラブルチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。ラットを用いて胎盤通過性及び乳汁移行を評価した（試験R2017011）。高速液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析（LC-MS/MS）において、妊娠18日目の時点でラット胎児の血漿中にアカラブルチニブ及びその代謝物ACP-5862が存在し、授乳ラットの乳汁中に移行することが示された（試験R2017011及び薬物動態試験の概要文2.6.4参照）。

妊娠可能な女性は、アカラブルチニブ投与中は妊娠を避けるべきである。また、アカラブルチニブ服用中は授乳も控えるべきである（Calquence米国添付文書2019）。

2.5.5.8 過量投与時のアカラブルチニブの安全性及び依存性が生じる可能性

治験実施計画書で過量投与と規定した用量（申請用法・用量は100 mg 1日2回）を超えて投与された用量を過量投与と定義する。ACE-CL-001試験では、400 mg 1日1回までの用量を検討したが、最大耐量には到達しなかった（400 mg/日で用量制限毒性は報告されておらず、許容できない毒性を発現した被験者はいなかった）。これまで海外で実施した試験においては、本定義において、過量投与の報告はなかった。国内第I相試験（D8220C00001試験）のDCO2時点において過量投与が3例で報告されたが、いずれの被験者にも過量投与に伴う有害事象は認められなかった（第5部3.5.2.9項D8220C00001試験の治験総括報告書Addendum 10.2項、Table 16.2.5.1及びTable 16.2.7.1）。

アカラブルチニブの作用機序から、本薬が薬物乱用又は薬物依存を引き起こす可能性は低いと予想される。また、臨床開発プログラム内で、アカラブルチニブの意図的な薬物乱用の事例は報告されていない。

2.5.5.9 市販後安全性報告

アカラブルチニブ（カルケンス）は、米国及びその他の市場で前治療を 1 レジメン以上受けた成人 MCL を対象として承認されている。上市から 2019 年 4 月 30 日までの期間における世界各国でのアカラブルチニブ 100 mg カプセル剤の累積総曝露量は約 735 患者・年と推定される。市販後使用経験において、本概括評価に示すアカラブルチニブの安全性プロファイルに影響を及ぼすような安全性所見は特定されていない。

2.5.5.10 結論：R/R CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの安全性プロファイル

予定される CLL 患者集団において、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。4 つの解析対象集団の有害事象の発現率及び重症度、投与中止率及び減量率の解析結果は同様であったことから、各解析対象集団における所見は一貫しており、臨床的に意義のある差は認められないことが示唆された。Mono HemMalig 集団では多くの患者にアカラブルチニブが投与され、投与期間も長いことから、本安全性プロファイルの信頼性は高いと言える。Mono HemMalig 集団（1040 例）における安全性所見を以下に要約する。

- 12 及び 24 カ月以上アカラブルチニブを投与した被験者はそれぞれ 72.5%及び 50.8%であり、曝露期間の中央値は 24.6 カ月（範囲：0.0～58.5 カ月）であった。
- 最も高頻度に認められた有害事象（発現率≥20%）は、頭痛（37.8%）、下痢（36.7%）、上気道感染（22.0%）、悪心及び挫傷（各 21.7%）、疲労（21.3%）、並びに咳嗽（21.0%）であった。
- グレード 3 以上の有害事象の発現率は 54.1%であった。最も高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象（発現率≥5%）は、好中球減少症（11.2%）、貧血（7.8%）及び肺炎（5.1%）であった。
- 重篤な有害事象の発現率は 38.9%であった。最も高頻度に認められた重篤な有害事象は肺炎（4.9%）で、死亡に至った／グレード 5 の有害事象の発現率は 4.5%であった。
- アカラブルチニブの投与遅延、減量及び投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 37.5%、4.2%及び 9.3%であった。投与遅延に至った有害事象は好中球減少症（3.9%）、肺炎（3.4%）、下痢（3.1%）、嘔吐（2.8%）等であった。最も高頻度で認められた減量に至った有害事象は下痢（5 例［0.5%］）であった。最も高頻度で認められたアカラブルチニブの投与中止に至った有害事象は肺炎（5 例［0.5%］）及び血小板減少症（4 例［0.4%］）であった。

解析前に規定された注目すべき有害事象は、非臨床所見、アカラブルチニブの臨床試験で得られたデータ及び既承認の BTK 阻害薬の薬理作用に基づいて特定した。注目すべき有害事象の発現率は 4 つの併合集団で同程度であった。

QT/QTc 評価試験において、アカラブルチニブ（100 mg 又は 400 mg の単回投与）は健康被験者で QTc 間隔を延長しないことが示された。

アカラブルチニブ 100◦mg 1 日 2 回投与は、日本人 R/R CLL/SLL 患者において、概して安全で良好な忍容性を示し、安全性は併合集団でみられた結果と同様であった。

以上より、アカラブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり、本剤が使用可能になれば、成人 R/R CLL/SLL 患者に対して BTK 阻害薬の新たな選択肢を提供できると考える。

2.5.6 推奨用法・用量

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 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が、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 MCL 患者（第 5 部 3.5.2.2 項 ACE-CL-001 試験の Pharmacodynamic Report 及び第 5 部 3.5.2.6 項 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（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（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（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（2.5.4.2.2 項参照）。
- R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者（Mono Pivotals 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。

アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与は日本人被験者においても忍容性は良好であった。D8220C00001 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。

推奨用法・用量 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・用量の妥当性を示すデータについては臨床薬理試験 2.7.2 に詳述する。

2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7.1 アカラブルチニブのベネフィット

評価資料である R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-309 試験）から、重要なベネフィットを裏付ける以下の有力なデータが得られている。

- R/R CLL 患者において、アカラブルチニブ単独療法では、IR/BR と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた（ハザード比 0.31、p<0.0001）。
- PFS に対するベネフィットは、17p 欠失、11q 欠失、*TP53* 変異、*IgHV* 遺伝子変異陰性、Rai 病期分類 III～IV 期、ベースラインの β2 マイクログロブリン値が 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変等の事前に規定したサブグループにおいて一貫していた。
- IRC 評価による DOR（ハザード比 0.33）及び治験担当医師評価による DOR（ハザード比 0.20）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認められ、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。
- R/R CLL 患者において、アカラブルチニブは、IR/BR と比較して TTNT を名目上有意に延長した（ハザード比 0.35、p<0.0001）。
- IWCLL 基準に基づく IRC 評価による ORR は R/R CLL 患者では 81.3%であった。
- Mono Pivotals 集団（海外第 III 相試験に組み入れられた R/R CLL 又は未治療 CLL 患者 333 例）の安全性データから、アカラブルチニブは、対照群と比較して良好な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。大半の有害事象は低グレードであり、非重篤であった。アカラブルチニブの投与遅延、減量及び投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 33.9%、3.9%及び 9.9%であった。治験薬と関連ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象の発現率は低く、いずれの集団でも同様であった。

D8220C00001 試験において、R/R CLL/SLL コホートの ORR は DCO1 時点で 66.7%、DCO2 時点で 88.9%で他の試験で報告されている ORR と大きな差異は認められなかった。また、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与は日本人 R/R CLL/SLL 患者において、概して安全かつ忍容性良好であった。

2.5.7.2 アカラブルチニブのリスク

Mono HemMalig 集団（1040 例）で認められた安全性プロファイルに基づくと、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与に伴うリスクは以下のとおりであり、これらは評価資料である海外第 III 相試験の所見と一致するものである。

- Mono HemMalig 集団における心房細動関連事象（全グレード）の発現率は 4.4%、グレード 3 以上の心房細動関連事象の発現率は 1.3%であった。
- Mono HemMalig 集団における貧血関連事象、好中球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 13.8%、15.7%及び 8.9%であった。発熱性好中球減少症は 1.9%で認められた。臨床検査値に基づくグレード 3 以上の血球減少症は、ヘモグロビン減少（10.1%）、絶対好中球数減少（20.7%）及び血小板数減少（6.9%）が認められた。貧血関連事象の重篤な有害事象は 19 例（1.8%）に認められた。好中球減少症関連事象の重篤な有害事象は 20 例（1.9%）に認められ、これらのうち 16 例は発熱性好中球減少症、3 例は好中球減少性敗血症であった。血小板減少症の重篤な有害事象は 4 例（0.4%）に認められた。
- 重大な出血関連事象（グレード 3 以上、重篤な有害事象及び／又はグレード又は重篤性を問わない中枢神経系出血と定義）の発現率は 3.6%であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度で重大な出血が認められた部位は、消化管（胃腸出血、胃出血、吐血、直腸出血及び上部消化管出血［合計 8 例］）及び中枢神経系（頭蓋内出血、脳微小出血、頭蓋内血腫、くも膜下出血及び外傷性頭蓋内出血［合計 6 例］）であり、次いで鼻（鼻出血［合計 4 例］）であった。
- Mono HemMalig 集団におけるグレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 17.6%、最も高頻度で認められたグレード 3 以上の感染関連事象は肺炎（5.1%）であった。死亡に至った感染関連事象は 18 例（1.7%）に認められた。
- Mono HemMalig 集団における二次性悪性腫瘍関連事象の発現率は 12.2%であった。最も高頻度で認められた二次性悪性腫瘍関連事象は、皮膚新生物に分類される基底細胞癌（3.8%）及び皮膚有棘細胞癌（2.9%）であった。Mono HemMalig 集団における二次性悪性腫瘍（非黒色腫以外皮膚新生物以外）の発現率は 6.5%であった。
- 最も高頻度で認められた副作用のグレードは 1 又は 2 であった。これらの副作用は、頭痛、下痢、悪心、便秘、嘔吐、出血関連事象（血尿、鼻出血、挫傷）、発疹、筋骨格痛、疲労及び無力症、浮動性めまい、並びに関節痛であった。Howard’s criteria（Howard et al 2011）に該当する薬剤誘発性の TLS が 1 例に認められた。

D8220C00001 試験の DCO2 時点において、貧血関連事象、好中球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象はそれぞれ 6 例（24.0%）、6 例（24.0%）、5 例（20.0%）に認められた。グレード 3 以上の血球減少症関連事象は、貧血関連事象（2 例）、好中球減少症関連事象（5 例）、血小板減少症関連事象（2 例）、その他の白血球減少症関連事象（2 例）であった。グレード 3 以上の感染関連事象は、肺炎（3 例）であった。心房細動関連事象及び間質性肺疾患は各 1 例（ともにグレード 1）で認められた。TLS は 1 例（グレード 3）で認められ、二次性悪性腫瘍関連事象は結腸癌 1 例が認められた。高頻度で認められた有害事象は Mono HemMalig 集団と同様であり、上咽頭炎、頭痛、発疹、貧血及び紫斑が含まれた。紫斑の事象を含む出血関連事象は 8 例（32.0%）で認められたが、重大な出血関連事象に該当する事象は日本人では認められなかった。

D8220C00001 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。

アカラブルチニブの投与に関わるリスクは存在するが、積極的なモニタリング及び予防法によりリスク軽減は可能である。リスク軽減については添付文書（案）に示す。

2.5.7.3 ベネフィット・リスク評価

CLL は重篤で生命を脅かす疾患であるが、アカラブルチニブはこの疾患に対し、臨床的に意義のある有効性を示した。早期 CLL に対する治療介入による生存期間向上は示されていないが、多くの患者は経過とともに症状や血球減少症が出現し、最終的には CLL に対する治療が必要となる。その治療法は、臨床転帰の大幅な改善をもたらす新しい標的薬の開発等、急速に進化している。一方で、新たな標的薬を含む現在使用可能な治療選択肢は、重大及び／又は生命を脅かす毒性を伴い、投与中止に至ることも多い。このように、疾患をコントロールできるだけでなく、重要な特性として許容可能な安全性プロファイルを示す治療薬へのアンメットメディカルニーズが存在する。

強力で選択性が高い BTK 阻害薬であるアカラブルチニブは、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらし、許容可能な安全性プロファイルを持つ新たな治療選択肢となる。R/R CLL/SLL 患者において、アカラブルチニブの投与により、現在利用可能な治療法と比較して、病勢進行又は死亡リスクに統計学的有意かつ臨床的意義のある減少がみられ、その効果は持続的かつ許容可能な安全性プロファイルを示したことから、アカラブルチニブは併用化学免疫療法を上回る臨床的ベネフィットをもたらすと言える。大半の患者でアカラブルチニブの忍容性は良好であり、投与中止及び減量に至った有害事象の発現率は低かった。

日本人患者について、日本人 R/R CLL/SLL 患者と外国人 R/R CLL 患者間で薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に大きな差異が認められなかったことから、外国人 R/R CLL 患者と同様のベネフィット・リスクプロファイルが期待される。

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験において、統計学的有意かつ臨床的に意義のある結果が認められ、併用化学免疫療法又は新たな標的薬剤とリツキシマブの併用療法に対するアカラブルチニブ単独療法の優越性が示されたことから、弊社は R/R CLL/SLL 患者の治療選択肢を増やし、リスクベネフィット・プロファイルに優れた新たな治療を提供するため、本申請を行うこととした。

2.5.7.4 全体的結論

R/R CLL/SLL 患者において、アカラブルチニブによる奏効率は高くかつ持続的で、安全性も許容可能なものであることから、そのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。これまでに得られているデータから、この重篤かつ生命を脅かす疾患を有する患者に対し、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与は重要な治療選択肢となると考える。

2.5.8 参考文献

Atkinson et al 2003

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.

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.

Awan et al 2019

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.

Barr et al 2019

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).

Barrientos et al 2019

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.

Benjamin et al 1994

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. JAMA. 1994 Mar 16;271(11):840-4.

Benson et al 2014

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.

Buggy and Elias 2012

Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. Int Rev Immunol. 2012 Apr;31(2):119-32. Erratum in: Int Rev Immunol. 2012 Oct;31(5):428.

Burger et al 2015

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2425-37.

Byrd et al 2013

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013 Jul 4;369(1):32-42.

Byrd et al 2014

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 Jul 17;371(3):213-23.

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.

Chamberlain et al 2011

Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. Circ Heart Fail. 2011 Nov;4(6):740-6.

Cheson et al 2010

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. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Feb;10(1):21-7.

Chihara et al 2014

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. Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.

Dzeshka et al 2014

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). Clin Cardiol. 2014 Oct;37(10):634-44.

Eichhorst et al 2015

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 (Suppl 5):v78-84. eUpdate 27 June 2017. https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations. Accessed 24 April 2019.

Falchi et al 2016

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. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 Feb 10;8(1):e2016011.

Ferreira et al 2015

Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Arq Bras Cardiol. 2015 Nov;105(5):519-26.

Fischer et al 2011

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. J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(26):3559-66.

Furman et al 2014

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):997-1007.

Hallek et al 2008

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. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. Erratum in: Blood. 2008 Dec 15;112(13):5259.

Hallek et al 2018a

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. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.

Hallek et al 2018b

Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2018 Apr 14;391(10129):1524-1537.

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.

Heeringa et al 2006

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. Eur Heart J. 2006 Apr;27(8):949-53.

Howard et al 2011

Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844-54.

Koehrer and Burger 2016

Koehrer S, Burger JA. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia and other B-cell malignancies. Clin Adv Hematol Oncol. 2016 Jan;14(1):55-65.

Leong et al 2016

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. Blood. 2016 Jul 7;128(1):138-40.

López-Herrera et al 2014

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. J Leukoc Biol. 2014 Feb;95(2):243-50.

Manne et al 2015

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. J Biol Chem. 2015 May 1;290(18):11557-68.

Mato et al 2018a

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. Am J Hematol. 2018 Nov;93(11):1394-1401.

Mato et al 2018b

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. Haematologica. 2018 May;103(5):874-879.

NCCN 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 4.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Accessed 24 April 2019.

Noone et al 2018

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.

Quek et al 1998

Quek LS, Bolen J, Watson SP. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen. Curr Biol. 1998 Oct 8;8(20):1137-40.

Rogers et al 2019

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). Journal of Clinical Oncology 37, no.15_suppl (May 20, 2019) 7530-7530.

Senis et al 2014

Senis YA, Mazharian A, Mori J. Src family kinases: at the forefront of platelet activation. Blood. 2014 Sep 25;124(13):2013-24.

Seymour et al 2018

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1107-1120.

Sharman et al 2019

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. J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1391-1402.

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.

UK CLL Forum 2016

UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. Haematologica. 2016 Dec;101(12):1563-1572.

Wiestner 2015

Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2015 Dec;100(12):1495-507.

Winqvist et al 2016

Winqvist M, Asklid A, Andersson PO, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. Haematologica. 2016 Dec;101(12):1573-1580.

Wolf et al 1991

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.

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.

Zelenetz et al 2017

Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):297-311.

厚生労働省 2017

平成 29 年患者調査、厚生労働省 https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902

造血器腫瘍診療ガイドライン 2018

造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版、日本血液学会 http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html