第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
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 6
臨床的有効性で引用した試験一覧 7
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 背景 8
2.7.3.1.1.1 慢性リンパ性白血病 8
2.7.3.1.1.2 CLL 治療における BTK 阻害及びアカラブルチニブ 9
2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法 10
2.7.3.1.2.1 対象集団の選択 10
2.7.3.1.2.2 試験デザインの概要 14
2.7.3.1.2.3 用法・用量の設定 17
2.7.3.1.2.4 対照薬の選択 17
2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目の定義及び解析 18
2.7.3.1.2.6 統計解析方法 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表 22
2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述 26
2.7.3.2.2.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 26
2.7.3.2.2.1.1 ACE-CL-309 試験（ASCEND 試験） 26
2.7.3.2.2.2 国内第 I 相試験 29
2.7.3.2.2.2.1 D8220C00001 試験 29
2.7.3.2.2.3 海外第 I/II 相試験 32
2.7.3.2.2.3.1 ACE-CL-001 試験 32
2.7.3.2.2.3.2 15-H-0016 試験 35
2.7.3.2.2.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 38
2.7.3.2.2.4.1 ACE-CL-007 試験（ELEVATE-TN 試験） 38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.3.3.1 試験対象集団 42
2.7.3.3.1.1 対象集団の要約 42
2.7.3.3.1.2 患者の内訳 43
2.7.3.3.1.2.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 43
2.7.3.3.1.2.2 国内第 I 相試験 44
2.7.3.3.1.2.3 海外第 I/II 相試験 45
2.7.3.3.1.2.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 46
2.7.3.3.1.3 治験実施計画書からの逸脱 48
2.7.3.3.1.3.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 48
2.7.3.3.1.3.2 国内第 I 相試験 48
2.7.3.3.1.3.3 海外第 I/II 相試験 48
2.7.3.3.1.3.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 48
2.7.3.3.1.4 解析対象集団 49
2.7.3.3.1.4.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 49

2.7.3.3.1.4.2 国内第 I 相試験 49
2.7.3.3.1.4.3 海外第 I/II 相試験 50
2.7.3.3.1.4.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 50
2.7.3.3.1.5 人口統計学的特性及び疾患特性 50
2.7.3.3.1.5.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 50
2.7.3.3.1.5.2 国内第 I 相試験 54
2.7.3.3.1.5.3 海外第 I/II 相試験 55
2.7.3.3.1.5.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 58
2.7.3.3.1.6 CLL に対する前治療 61
2.7.3.3.1.6.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 61
2.7.3.3.1.6.2 国内第 I 相試験 61
2.7.3.3.1.6.3 海外第 I/II 相試験 62
2.7.3.3.1.6.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 62
2.7.3.3.1.7 治験薬の服薬遵守 62
2.7.3.3.1.7.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 62
2.7.3.3.1.7.2 国内第 I 相試験 62
2.7.3.3.1.7.3 海外第 I/II 相試験 62
2.7.3.3.1.7.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 62
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 63
2.7.3.3.2.1 有効性の結果の要約 63
2.7.3.3.2.2 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の有効性の結果 67
2.7.3.3.2.2.1 有効性の主要評価項目：IRC 評価による無増悪生存期間 67
2.7.3.3.2.2.2 有効性の副次評価項目 69
2.7.3.3.2.2.3 IRC 評価及び治験担当医師評価の一致率 73
2.7.3.3.2.3 国内第 I 相試験の有効性の結果 74
2.7.3.3.2.4 海外第 I/II 相試験の有効性の結果 76
2.7.3.3.2.5 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の有効性の結果 78
2.7.3.3.2.5.1 有効性の主要評価項目：IRC 評価による無増悪生存期間 78
2.7.3.3.2.5.2 有効性の副次評価項目 80
2.7.3.3.2.5.3 IRC 評価及び治験担当医師評価の一致率 84
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 84
2.7.3.3.3.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 84
2.7.3.3.3.2 国内第 I 相試験 85
2.7.3.3.3.3 海外第 I/II 相試験 85
2.7.3.3.3.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 85
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 86
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 87
2.7.3.5.1 有効性の評価を目的とする試験におけるアカラブルチニブの長期曝露 87
2.7.3.5.1.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 87
2.7.3.5.1.2 国内第 I 相試験 87
2.7.3.5.1.3 海外第 I/II 相試験 88
2.7.3.5.1.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 89
2.7.3.5.2 長期試験における有効性の解析 89
2.7.3.5.2.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 89
2.7.3.5.2.2 国内第 I 相試験 90

2.7.3.5.2.3 海外第 I/II 相試験 90
2.7.3.5.2.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験 90

表目次

表 1 本申請において有効性評価に用いた臨床試験 23
表 2 ACE-CL-309 試験における被験者の内訳（ITT 集団） 44
表 3 D8220C00001 試験における被験者の内訳（治験薬の投与を受けた全被験者） 45
表 4 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における被験者の内訳（All-Treated 集団） 46
表 5 ACE-CL-007 試験における被験者の内訳（ITT 集団） 47
表 6 ACE-CL-309 試験における解析対象集団の被験者数 49
表 7 D8220C00001 試験における解析対象集団の被験者数 49
表 8 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における解析対象集団の被験者数 50
表 9 ACE-CL-007 試験における解析対象集団の被験者数 50
表 10 ACE-CL-309 試験における人口統計学的特性（ITT 集団） 51
表 11 ACE-CL-309 試験におけるベースライン時の疾患特性（ITT 集団） 52
表 12 D8220C00001 試験における人口統計学的特性（抗腫瘍効果解析対象集団及び安全性解析対象集団） 54
表 13 D8220C00001 試験におけるにおけるベースライン時の疾病特性（抗腫瘍効果解析対象集団及び安全性解析対象集団） 55
表 14 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における人口統計学的特性（All-Treated 集団） 56
表 15 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験におけるベースライン時の疾患特性（All-Treated 集団） 57
表 16 ACE-CL-007 試験における人口統計学的特性（ITT 集団） 59
表 17 ACE-CL-007 試験におけるベースライン時の疾患特性（ITT 集団） 60
表 18 ACE-CL-309 試験における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の概要（ITT 集団） 64
表 19 ACE-CL-007 における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の概要（ITT 集団） 66
表 20 ACE-CL-309 試験における IRC 評価による無増悪生存期間（ITT 集団） 67
表 21 ACE-CL-309 試験における治験担当医師評価による無増悪生存期間（ITT 集団） 69
表 22 ACE-CL-309 試験における IRC 評価による全奏効率（ITT 集団） 70

表 23 ACE-CL-309 試験における IRC 及び治験担当医師評価による奏効期間（ITT 集団）.... 72
表 24 ACE-CL-309 試験における次治療開始までの期間（ITT 集団）.... 73
表 25 ACE-CL-309 試験における IRC 評価と治験担当医師評価による PD の一致率（ITT 集団）.... 74
表 26 D8220C00001 試験における治験担当医師評価による最良効果及び全奏効率（抗腫瘍効果解析対象集団）.... 75
表 27 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における治験担当医師評価による最良効果及び全奏効率（All-Treated 集団）.... 76
表 28 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における治験担当医師評価による無増悪生存期間（All-Treated 集団）.... 77
表 29 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における治験担当医師評価による奏効期間（PR 以上）（All-Treated 集団）.... 78
表 30 ACE-CL-007 試験における IRC 評価による無増悪生存期間（ITT 集団）.... 79
表 31 ACE-CL-007 試験における治験担当医師評価による無増悪生存期間（ITT 集団）.... 81
表 32 ACE-CL-007 試験における IRC 評価による全奏効率（ITT 集団）.... 82
表 33 ACE-CL-007 試験における次治療開始までの期間（ITT 集団）.... 83
表 34 ACE-CL-007 試験における IRC 評価と治験担当医師評価による PD の一致率（ITT 集団）.... 84
表 35 ACE-CL-309 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（安全性解析対象集団）.... 87
表 36 D8220C00001 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（抗腫瘍効果解析対象集団及び安全性解析対象集団）.... 88
表 37 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（All-Treated 集団）.... 88
表 38 ACE-CL-007 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（安全性解析対象集団）.... 89

図目次

図 1 ACE-CL-309 試験における IRC 評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.... 68
図 2 ACE-CL-007 試験における IRC 評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）.... 80

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
A 群	アカラブルチニブ単独療法群
AO	アカラブルチニブ+オビヌツズマブ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
CI	信頼区間
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric
CLL	慢性リンパ性白血病
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	完全奏効
CRi	骨髄回復が不完全な完全奏効
CT	コンピュータ断層撮影
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
DOR	奏効期間
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
eCRF	電子症例報告書
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ
EEP6	有効性評価可能集団 6m
EGFR	上皮成長因子受容体
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FL	濾胞性リンパ腫
GFS	Global Fatigue Score
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
ITK	誘導型 T 細胞キナーゼ
ITT	intent-to-treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IXRS	自動音声/ウェブ応答システム
MCL	マントル細胞リンパ腫
NCCN	米国総合がんネットワーク
NK	ナチュラルキラー
nPR	結節性部分寛解
OC	オビヌツズマブ+chlorambucil
ORR	全奏効率

略語及び専門用語	用語の説明
OS	全生存期間
PD	病勢進行
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
PLL	前リンパ球性白血病
PR	部分奏効
PRL	リンパ球増加を伴う部分奏効
PRO	患者報告アウトカム
R/R	再発／難治性
RS	リヒター症候群
SLL	小リンパ球性リンパ腫
SD	安定又は標準偏差
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

臨床的有効性で引用した試験一覧

試験番号	第 5 部における治験総括報告書の記載箇所	データカットオフ日
ACE-CL-309 (ASCEND)	第 5 部 3.5.1.1 項	2019 年 1 月 15 日
ACE-CL-007 (ELEVATE-TN)	第 5 部 3.5.1.2 項	2019 年 2 月 8 日
15-H-0016	第 5 部 3.5.2.1 項	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-CL-001	第 5 部 3.5.2.2 項	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D8220C00001	第 5 部 3.5.2.9 項	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（DCO1） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（DCO2）

DCO1：データカットオフ 1、DCO2：データカットオフ 2

2.7.3.1 背景及び概観

本臨床的有効性の概要には、これまでに得られている再発／難治性（R/R）慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-309 試験［データカットオフ日：2019 年 1 月 15 日］）、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人患者を対象とした国内第 I 相試験（D8220C00001 試験［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）並びに CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験の 2 試験（ACE-CL-001 試験［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］及び 15-H-0016 試験［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）から得られたアカラブルチニブ単独療法（100 mg 1 日 2 回投与）の有効性データを示した。また、未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-007 試験［データカットオフ日：2019 年 2 月 8 日］）の有効性データについても提示した。なお、上記 5 試験（ACE-CL-309 試験、D8220C00001 試験、ACE-CL-001 試験、15-H-0016 試験及び ACE-CL-007 試験）は、いずれもデータカットオフ時点において進行中であった。

2.7.3.1.1 背景

2.7.3.1.1.1 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／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。

高齢者及び併存疾患を有する CLL 患者に対しては、chlorambucil が標準治療として用いられてきた（Han et al 1973、Knospe and Loeb 1980、Eichhorst et al 2009）。その後、抗 CD20 モノクローナル抗体を chlorambucil に追加することで併存疾患を有する高齢者の生存期間を延長させることが確認された。CLL11 試験では、重大な併存疾患を有する未治療の高齢 CLL 患者 781 例を対象として、chlorambucil と 2 種類の抗 CD20 モノクローナル抗体（オビヌツズマブ又はリツキシマブ）のいずれかとの併用療法が chlorambucil 単独療法と比較検討された（Goede et al 2015、Goede et al 2014）。その結果、オビヌツズマブ+chlorambucil（OC）群（全奏効率［ORR］：77%、完全奏効［CR］：22%）では、リツキシマブ+chlorambucil 群（ORR：66%、CR：7%）及び chlorambucil 単独療法群（ORR：31%、CR：0%）と比較して ORR 及び CR であった被験者の割合が高かった。また、OC 群では、リツキシマブ+chlorambucil 群と比較して無増悪生存期間（PFS）の中央値の延長がみられた（26.7 カ月 vs 15.2 カ月、p<0.0001）（Goede et al 2014）。さらに、OC 群では chlorambucil 単独療法群と比較して全生存期間（OS）の中央値の延長がみられた（p=0.0022）。これらのデータに基づき、OC の併用療法は、米国及び欧州において CLL 患者に対する一次治療として承認されている。

新規の分子標的薬、特にブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬であるイブルチニブ、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ（PI3K）δ 阻害薬である idelalisib 及びアポトーシスを抑制する BCL-2 阻害薬であるベネトクラクスの開発は、CLL 患者における治療パラダイムに変化を

もたらしたが、特に化学療法レジメンに予後不良な高リスク CLL 患者で顕著である。これらの薬剤は、高リスク CLL 患者に対して有効であり、安全性プロファイルは概ね良好で、特に骨髄抑制の発現率の低いことが報告されている（Mato et al 2018a、Mato et al 2018b、Moreno et al 2019、O'Brien et al 2016、Roberts et al 2016、Seymour et al 2018、Sharman et al 2019、Shanafelt et al 2018、Stilgenbauer et al 2016、UK CLL Forum 2016）。

現在、CLL は再発が避けられない難治性疾患であり、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。再発後の治療を決定する際は、前治療に対する反応性、治療に反応した期間、並びに併存疾患を評価する必要がある。R/R CLL に対する治療選択肢には、ベンダムスチン+リツキシマブ（BR）及び PI3Kδ 阻害薬 idelalisib+リツキシマブ（IR）等の併用化学免疫療法レジメンがある（Eichhorst et al 2015、NCCN 2019、Hallek et al 2018b、Fischer et al 2011、Cheson et al 2010、Furman et al 2014）。

BR の試験における PFS 又はイベントフリー生存期間の中央値は 11～17 カ月であった（Fischer et al 2011、Seymour et al 2018、Zelenetz et al 2017）。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、一次化学免疫療法の 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免疫療法（BR を含む）を再度実施することが推奨されている。

IR（110 例）とリツキシマブ+プラセボ（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、IR は米国及び欧州において R/R CLL 治療薬として承認された（Furman et al 2014）。本試験には併存疾患のために化学療法を実施できない被験者が組み入れられた。本試験では、IR 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 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（Furman et al 2014）。追跡調査期間の中央値が 18 カ月の時点においても、リツキシマブ+プラセボ群と比較した ORR の改善（84% vs 15%）及び PFS の改善（19.4 カ月 vs 6.5 カ月）は維持されたものの、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）。

日本においては、オファツムマブ（2013 年承認）、イブルチニブ（2016 年承認）及びベネトクラクス（2019 年承認）が R/R CLL 患者の治療薬として承認されているものの、CLL 患者に対する治療選択肢は限られているのが現状である。

2.7.3.1.1.2　CLL 治療における BTK 阻害及びアカラブルチニブ

BTK 阻害は、CLL 治療において確立された治療的介入方法である。B 細胞では、BTK シグナル伝達により B 細胞の増殖、トラフィッキング、化学遊走及び接着に必要な経路が活性化される。共有結合型 BTK 阻害薬であるイブルチニブ（イムブルビカ®）では、従来の治療と比較して既治療及び未治療 CLL 患者における PFS を改善することが示されている（イムブルビカ添付文書）。イブルチニブの BTK 阻害は非常に強力であるが、*in vitro* 試験では他のキナーゼ（上皮成長因子受容体［EGFR］等）に対する活性も示すことから（Honigberg et al 2010）、これらが関連する毒性の発現に関与している可能性がある。さらに、イブルチニブはシトクロム P450 酵素 3A4/5 の基質であることから、薬物相互作用の可能性が増加する。また、イブルチニブで認められるインターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）の阻害は、ナチュラルキラー（NK）細胞抗体依存性細胞介在性細胞傷害による免疫防御機構の働きを減弱させ（Kohrt et al 2014）、その結果としてモノクローナル抗体との併用効果を低下させる可能性がある。

カルケンス®（アカラブルチニブ、ACP-196）は、強力で選択的な BTK 阻害剤である。アカラブルチニブ及びその主要代謝物 ACP-5862 は、BTK のキナーゼ活性部位のシステイン残基と共有結合することで BTK を不活性化する。その結果、感受性のある細胞中の B 細胞受容体（BCR）を介したシグナル伝達が阻害される。非臨床及び臨床試験において、アカラブルチニブは BTK を介した下流のシグナル伝達タンパク CD86 及び CD69 の活性化を阻害し、B 細胞性腫瘍の増殖及び生存を抑制した。アカラブルチニブは、他の BTK 阻害薬と比較して BTK に対する選択性が高いことから、EGFR や ITK 等の標的外キナーゼに対する阻害作用は制限される（Barf et al 2017）。

2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法

2.7.3.1.2.1 対象集団の選択

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験では、CLL に対する前治療として全身療法を 1 レジメン以上受けたことのある R/R CLL 患者を組み入れた。

ACE-CL-309 試験では、以下の IWCLL 2008 ガイドライン（Hallek et al 2008）の診断基準を満たす CD20 陽性の成人男性及び女性 CLL 患者を対象とした。

(a) 1 つ以上の B 細胞マーカー（CD19、CD20 又は CD23）及び CD5 をクローン的に同時発現している単クローン性 B 細胞（kappa 又は lambda の軽鎖制限）が確認されている

(b) 血中リンパ球のうち前リンパ球数が 55%以下である

(c) 末梢血 B リンパ球数が 5 x 10^9/L 以上（診断時からのいずれかの時点において）である

また、IWCLL 2008 ガイドラインに示された以下の治療開始基準のいずれかに該当する患者であることも条件とした。

(a) 進行性の骨髄機能低下による貧血（ヘモグロビン 10 g/dL 未満）や血小板減少（血小板数 100 x 10^9/L 未満）の進行又は悪化

(b) 左肋骨弓下 6 cm 以上の脾腫、進行性又は症候性の脾腫

(c) 長径 10 cm 以上のリンパ節塊、進行性又は症候性のリンパ節腫脹

(d) 2 カ月以内に 50%を超える進行性リンパ球増加、6 カ月以下のリンパ球倍加時間。最初の血中リンパ球数が 30 x 10^9/L 未満の被験者では、治療の適応をリンパ球倍加時間のみで決定しない。また、CLL 以外によるリンパ球増加症又はリンパ節腫脹に寄与する因子（感染等）を除外すること

(e) 標準治療に反応の悪い自己免疫性貧血や血小板減少症

(f) 患者の診療記録に全身症状が記録されている。必要に応じ、客観的指標として CLL に起因する以下の症状又は徴候を 1 つ以上有する場合と定義する

  (i) 減量によらないスクリーニング前 6 カ月以内の 10%以上の体重減少

  (ii) 労働や日常生活が困難である（米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法［ECOG performance status］2 以上）倦怠感

  (iii) 感染症の所見なしにスクリーニング前に 2 週間以上続く 38℃以上の発熱

(iv) スクリーニング前に 1 カ月を超えて継続する感染症徴候のない寝汗

臨床検査値については、以下の基準を満たすことを条件とした。

(a) 絶対好中球数 0.75 x 10^9/L 以上。骨髄浸潤がある患者では、絶対好中球数 0.50 x 10^9/L 以上であり、評価前 7 日間に成長因子の投与を受けていないこと

(b) 血小板数 50 x 10^9/L 以上。骨髄浸潤がある患者では、血小板数 30 x 10^9/L 以上であり、評価前 7 日間に輸血を受けていないこと。輸血を必要とする血小板減少症の患者は除外した。BR の投与を受ける患者（IR/BR 群）は、血小板数 75 x 10^9/L 以上であることとした

(c) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の 2.0 倍以下

(d) 総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍以下

(e) Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上

ベースラインの ECOG performance status は 2 以下とした。

国内第 I 相試験

D8220C00001 試験では、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者を組み入れた。本試験の対象は、非 GCB 型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、CLL／小リンパ球性リンパ腫（SLL）及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）の患者であった。

D8220C00001 試験では、以下の基準を満たす被験者を組み入れた。

パート 1、パート 2 及びパート 3 の共通基準

- 放射線画像上で測定可能なリンパ節腫大又は節外性リンパ系腫瘍がある患者（コンピュータ断層撮影［CT］スキャンで測定した最長径が 2.0 cm 以上の病変があること）。ただし、本基準は CLL 及び WM 患者には適用されない
- ECOG performance status が 2 以下の患者
- 以下に定義する十分な血液学的機能を有する患者
  - 絶対好中球数 750/μL 以上
  - 血小板数 50,000/μL 以上
  - 骨髄浸潤がある患者では、絶対好中球数 500/μL 以上、かつ血小板数 30,000/μL 以上。なお、評価前 7 日間に成長因子投与及び血小板輸血を受けていないこと
- 以下に定義する十分な臓器機能を有する患者（本基準はパート 1 及び 2 に適用）
  - AST 値及び ALT 値が基準値上限の 2 倍以下
  - 総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍以下（ジルベール病を有する場合は基準値上限の 2.5 倍以下）

パート 1（単独療法用量確認期）

- 診療録に非 GCB 型 DLBCL、MCL 又は低悪性度非ホジキンリンパ腫（FL、CLL/SLL 及び WM）と診断された記録があり、確立された基準に基づき組織学的にも確認されている患者

- DLBCL の場合は以下の基準を満たしていること
  - 新規非 GCB 型 DLBCL（Choi et al 2009 又は Hans et al 2004）の特徴を示す。ただし、本試験では原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者は除外する
- MCL の場合は以下の基準を満たしていること
  - 染色体転座 t(11;14)(q13;q32)及び／又はサイクリン D1 過剰発現を有する単クローン性 B 細胞が確認されている
- 低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合は以下の基準を満たしていること
  - 組織学的に以下のいずれかのサブタイプである
    - FL グレード 1、2 又は 3a
    - WM
    - CLL/SLL
  - 全身治療を必要とする病勢であること（WM の場合は International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia-8 勧告［Leblond et al 2016］、CLL/SLL の場合は IWCLL 2008 ガイドラインの基準に従う。FL の場合は Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 基準を参照した治験担当医師の判断に基づく［Brice et al 1997］）
- 一般に認められた標準的治療法がない患者

<u>パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）</u>

- R/R CLL/SLL の患者：CLL/SLL に対し 1 つ以上の前治療を受けた後で再発した又は治療に抵抗性があり、IWCLL 2008 ガイドラインに示された活動性疾患に該当する CLL/SLL の診断が確認された患者。ステロイド単剤による治療は前治療とは見なさない
- R/R MCL の患者：MCL に対し 1 つ以上の前治療を受けた後で再発した又は治療に抵抗性があり、直近の治療レジメンで部分奏効（PR）以上を達成できなかった、又は直近の治療レジメン施行後に病勢進行が確認された MCL との診断が確認された患者。ステロイド単剤による治療は前治療とは見なさない

<u>パート 3（併用療法用量確認期）</u>

- 年齢
  - 65 歳以上又は
  - 20 歳以上 65 歳未満で下記の基準のうち少なくとも 1 つに合致する
    - Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 30～69 mL/min
    - Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric（CIRS-G）スコアが 6 を超える
- IWCLL 2008 ガイドラインの診断基準に合致する CD20 陽性の CLL 患者
  - 1 つ以上の B 細胞マーカー（CD19、CD20 又は CD23）及び CD5 をクローン的に同時発現している単クローン性 B 細胞（kappa 又は lambda の軽鎖制限）が確認されている
  - 血中リンパ球のうち前リンパ球数が 55%以下である

– 末梢血 B リンパ球数が 5,000 μL 以上（診断時からのいずれかの時点において）である

- IWCLL 2018 ガイドラインに示された治療開始基準（Hallek et al 2018a）のいずれかに該当する活動性疾患の患者

海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験では、CLL/SLL と確定診断され、測定可能な病変（最長径 2 cm 以上のリンパ節が 1 つ以上）及び IWCLL 2008 ガイドラインに示された治療開始基準のいずれかに該当する活動性疾患を有する成人男性及び女性患者を組み入れた。R/R 患者グループには、CLL/SLL に対する 2 レジメン以上の前治療の後に再発又は難治性を示している CLL/SLL 患者を組み入れた。未治療患者グループには、米国国立がん研究所又は IWCLL 2008 ガイドラインに示された治療が必要な CLL/SLL であることが確認され、化学免疫療法を希望しない又は化学免疫療法を受けることができない併存疾患を有する患者を組み入れた。

15-H-0016 試験では、組織学的に CLL と確定診断され、IWCLL 2008 ガイドラインに示された治療開始基準のいずれかに該当する 17p 欠失、*TP53* 変異又は NOTCH-1 変異を有する成人男性及び女性 R/R 又は未治療 CLL 患者を組み入れた。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験では、65 歳以上の未治療 CLL 患者、若しくは 65 歳未満で CIRS-G スコアが 6 超又は Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 30～69 mL/min の未治療 CLL 患者を組み入れた。

ACE-CL-007 試験では、以下の IWCLL 2008 ガイドライン（Hallek et al 2008）の診断基準を満たす CD20 陽性の成人男性及び女性 CLL 患者を対象とした。

(a) 1 つ以上の B 細胞マーカー（CD19、CD20 又は CD23）及び CD5 をクローン的に同時発現している単クローン性 B 細胞（kappa 又は lambda の軽鎖制限）が確認されている

(b) 血中リンパ球のうち前リンパ球数が 55%以下である

(c) 末梢血 B リンパ球数が 5 x 10^9/L 以上（診断時からのいずれかの時点において）である

また、IWCLL 2008 ガイドラインに示された以下の治療開始基準のいずれかに該当する患者であることも条件とした。

(a) 進行性の骨髄機能低下による貧血（ヘモグロビン 10 g/dL 未満）や血小板減少（血小板数 100 x 10^9/L 未満）の進行又は悪化

(b) 左肋骨弓下 6 cm 以上の脾腫、進行性又は症候性の脾腫

(c) 長径 10 cm 以上のリンパ節塊、進行性又は症候性のリンパ節腫脹

(d) 2 カ月以内に 50%を超える進行性リンパ球増加、6 カ月以下のリンパ球倍加時間。最初の血中リンパ球数が 30 x 10^9/L 未満の被験者では、治療の適応をリンパ球倍加時間のみで決定しない。また、CLL 以外によるリンパ球増加症又はリンパ節腫脹に寄与する因子（感染等）を除外すること

(e) 標準治療に反応の悪い自己免疫性貧血や血小板減少症

(f) 患者の診療記録に全身症状が記録されている。必要に応じ、客観的指標として CLL に起因する以下の症状又は徴候を 1 つ以上有する場合と定義する

(i) 減量によらないスクリーニング前 6 カ月以内の 10%以上の体重減少

(ii) 労働や日常生活が困難である（ECOG performance status 2 以上）倦怠感

(iii) 感染症の所見なしにスクリーニング前に 2 週間以上続く 38℃以上の発熱

(iv) スクリーニング前に 1 カ月を超えて継続する感染症徴候のない寝汗

臨床検査値については、以下の基準を満たすことを条件とした。

(a) 絶対好中球数 0.75 x 10^9/L 以上。骨髄浸潤がある患者では、絶対好中球数 0.50 x 10^9/L 以上であり、評価前 7 日間に成長因子の投与を受けていないこと

(b) 血小板数 50 x 10^9/L 以上。骨髄浸潤がある患者では、血小板数 30 x 10^9/L 以上であり、評価前 7 日間に輸血を受けていないこと。輸血を必要とする血小板減少症の患者は除外した

(c) AST 値及び ALT 値が基準値上限の 3.0 倍以下

(d) 総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍以下

(e) Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上

ベースラインの ECOG performance status は 2 以下とした。

2.7.3.1.2.2 試験デザインの概要

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験は、CLL 治療薬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）と比較検討する非盲検、無作為化、多施設共同試験である。被験者（R/R CLL 患者）は、17p 欠失の有無、ECOG performance status（0 又は 1 vs 2）及び前治療の回数（1、2 又は 3 vs 4）を層別因子として無作為割付けされた。

ACE-CL-309 試験は非盲検試験であり、被験者及び治験担当医師に対する盲検化はされていなかった。ただし、治験依頼者のデータ解析担当を含む関連スタッフが、開鍵前に無作為割付け群別の集計結果を確認することがないよう、自動音声／ウェブ応答システム（IXRS）を用いて無作為割付けへのアクセスはコントロールされていた。統計解析用のプログラミングは、ダミーのキーコードを用いて実施した。

治験薬投与は、28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。アカラブルチニブ単独療法群（A 群）に無作為割付けされた被験者には、サイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブを投与した。対照薬（idelalisib を除く）の投与期間は 6 サイクルであった（idelalisib は病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した）。対照群の被験者に病勢進行が確認された場合には、アカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーすることを可とした。

すべての治験薬の薬物関連毒性に関わる用量変更基準については、治験実施計画書で定義した。

奏効及び進行は、IWCLL 2008 ガイドライン（Hallek et al 2008）に病勢進行の他の徴候又は症状が認められない場合は治療により誘発されたリンパ球増加を病勢進行（PD）とみなさない旨を追加した改定基準（Cheson et al 2012）に基づき評価した。治験担当医師は、画像検査、診察所

見、血液学的検査値及び疾患関連症状に基づき疾患の評価を行った。治験期間を通じて、ベースラインと同じ方法を用いて疾患の評価を行うこととした。主要評価項目の解析に関する血液学的検査の測定は中央検査機関で実施した。治療効果の評価は、サイクル 4 からサイクル 25 までは 12 週毎、その後は 24 週毎に病勢進行又は死亡が確認されるまで実施した。有効性の主要解析は独立評価委員会（IRC）による評価に基づいて実施した。IRC 評価では、独立中央放射線専門医による画像評価及び中央検査機関の腫瘍学的評価が用いられた。

病勢進行以外の理由により治験薬投与を中止した被験者は、約 3 カ月毎に病勢進行の追跡調査を行った。病勢進行が確認された後は、後治療、他の悪性腫瘍の発現状況及び生存状況について追跡調査を実施した。

ACE-CL-309 試験では、事前に中間解析の実施を計画した。ACE-CL-309 試験の中間解析のためのデータカットオフは、IRC 評価による PFS イベント数が約 79 件に達した時点とした。最後の被験者の無作為割付けの 24 カ月後までに中間解析に必要なイベント数に達しなかった場合、時間に基づく中間解析を実施することとした。その際のデータカットオフは、最後の被験者の無作為割付けの 24 カ月後とした。本臨床的有効性の概要に示す ACE-CL-309 試験の有効性データは、事前に計画した中間解析に基づくものである。

国内第 I 相試験

D8220C00001 試験は、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、第 I 相試験である。本試験は、パート 1（単独療法用量確認期）、パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）及びパート 3（併用療法用量確認期）の 3 つのパートで構成されている。データカットオフ 1 時点において、パート 3 の被験者は組入れられていなかった。

パート 1（単独療法用量確認期）

パート 1 では 6 例の評価可能な進行期 B 細胞性腫瘍患者を組み入れることとした。被験者は 1 日目に単回投与を受け、最短 2 日間から最長 7 日間の休薬期間の後、反復投与（28 日間を 1 サイクルとして 1 日 2 回）を開始した。アカラブルチニブは病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、サイクル 2 以降も 1 日 2 回投与を継続した。

1 日目の単回投与時には、アカラブルチニブ 100 mg を朝に投与した。反復投与期には、約 12 時間あけて毎日ほぼ同時刻に 1 日 2 回（朝夕）投与した。

反復投与の用量は 100 mg 1 日 2 回とした。この用量は、海外臨床試験において安全で忍容性があり、潜在的に有効であることが確認された用量である。パート 1（単独療法用量確認期）において、100 mg 1 日 2 回投与が安全かつ忍容性ありと判断された場合は、パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）に進むこととした。

パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）

再発／難治性疾患規模拡大期では、以下の 2 つの疾患コホートで 100 mg 1 日 2 回投与の安全性をより詳細に検討するため、この用量で最大 22 例の被験者を追加組入れすることとした。

- R/R CLL/SLL コホート（6～9 例）
- R/R MCL コホート（10～13 例）

いずれのコホートでも、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、アカラブルチニブを継続投与した。治験薬の投与を中止した被験者全例について、治験薬の最終投与 30 日後に安全性追跡調査を実施した。なお、治験薬の投与は、28 日間を 1 サイクルとした。

パート 3（併用療法用量確認期）

パート 3 では、未治療 CLL 患者を組み入れることとした。被験者はアカラブルチニブとオビヌツズマブの併用投与を受けることとした。

アカラブルチニブは 100 mg 1 日 2 回を経口投与することとした。投与はサイクル 1 の 1 日目から開始し、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで継続投与することとした。なお、治験薬の投与は、28 日間を 1 サイクルとした。

オビヌツズマブは最大で 6 サイクル静脈内投与することとした。投与量は、サイクル 2 の 1 日目が 100 mg、サイクル 2 の 2 日目が 900 mg、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目が 1000 mg、サイクル 3～7 の 1 日目が 1000 mg とした。

海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における奏効及び進行は、IWCLL 2008 ガイドライン（Hallek et al 2008）の基準に基づく治験担当医師の評価を用いて評価した。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の試験デザインの概略については、本概要の 2.7.3.2.2.3.1 項及び 2.7.3.2.2.3.2 項に示した。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験は、CLL 治療薬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、chlorambucil は日本では未承認）と比較検討する非盲検、無作為化、多施設共同試験である。被験者（未治療 CLL 患者）は、17p 欠失の有無、ECOG performance status（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。

ACE-CL-007 試験は非盲検試験であり、被験者及び治験担当医師に対する盲検化はされていなかった。ただし、治験依頼者のデータ解析担当を含む関連スタッフが、開鍵前に無作為割付け群別の集計結果を確認することがないよう、IXRS を用いて無作為割付けへのアクセスはコントロールされていた。統計解析用のプログラミングは、ダミーのキーコードを用いて実施した。

治験薬投与は、28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。アカラブルチニブを含む投与群（単独療法群又は併用療法群）に無作為割付けされた被験者には、サイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブを投与した。対照薬及びアカラブルチニブと併用投与した治験薬の投与期間は 6 サイクルであった。対照群の被験者に病勢進行が確認された場合には、アカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーすることを可とした。

すべての治験薬の薬物関連毒性に関わる用量変更基準については、治験実施計画書で定義した。

奏効及び進行は、IWCLL 2008 ガイドライン（Hallek et al 2008）に病勢進行の他の徴候又は症状が認められない場合は治療により誘発されたリンパ球増加を PD とみなさない旨を追加した改定基準（Cheson et al 2012）に基づき評価した。治験担当医師は、画像検査、診察所見、血液学的検査値及び疾患関連症状に基づき疾患の評価を行った。治験期間を通じて、ベースラインと同じ方法を用いて疾患の評価を行うこととした。主要評価項目の解析に関する血液学的検査の測定は中央検査機関で実施した。治療効果の評価は、サイクル 4 からサイクル 25 までは 12 週毎、その後は 24 週毎に病勢進行又は死亡が確認されるまで実施した。有効性の主要解析は IRC による評価に基づいて実施した。IRC 評価では、独立中央放射線専門医による画像評価及び中央検査機関の腫瘍学的評価が用いられた。

病勢進行以外の理由により治験薬投与を中止した被験者は、約 3 カ月毎に病勢進行の追跡調査を行った。病勢進行が確認された後は、後治療、他の悪性腫瘍の発現状況及び生存状況について追跡調査を実施した。

ACE-CL-007 試験では、事前に中間解析の実施を計画した。ACE-CL-007 試験の中間解析のためのデータカットオフは、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ（AO）群と OC 群の合計 PFS イベント数が約 111 件（PFS イベント数が最終解析の約 2/3）に達した時点とした。最後の被験者の無作為割付けの 24 カ月後までに中間解析に必要なイベント数に達しなかった場合、時間に基づく中間解析を実施することとした。その際のデータカットオフは、最後の被験者の無作為割付けの 24 カ月後とした。本臨床的有効性の概要に示す ACE-CL-007 試験の有効性データは、事前に計画した中間解析に基づくものである。

2.7.3.1.2.3 用法・用量の設定

本臨床的有効性の概要に示したすべての試験においてアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与が用いられた。100 mg 1 日 2 回投与の設定根拠については、本概要の 2.7.3.4 項及び臨床薬理試験 2.7.2.3.4.3.4 項を参照のこと。

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験では、一部の被験者においてアカラブルチニブを他の用量で 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与した。両試験で投与されたアカラブルチニブの用法・用量については、本概要の 2.7.3.2.2.3.1 項（ACE-CL-001 試験）及び 2.7.3.2.2.3.2 項（15-H-0016 試験）を参照のこと。

2.7.3.1.2.4 対照薬の選択

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験では、R/R CLL 患者を対象としてアカラブルチニブ単独療法の有効性を治験担当医師が選択する治療（IR 又は BR）と比較検討した。

Idelalisib は PI3Kδ 阻害薬である。PI3Kδ は B 細胞性腫瘍で過剰に活性化され、BCR 経路において重要な役割を担っている。IR とリツキシマブ+プラセボ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 12 カ月時点において、IR 群ではリツキシマブ+プラセボ群と比較して PFS、ORR 及び OS に有意な改善が示された（Furman et al 2014）。本試験の結果に基づき、IR の併用療法は、米国及び欧州において R/R CLL 治療薬として承認された。NCCN ガイドライン（NCCN 2019）では、IR の併用療法を R/R CLL 患者に対する化学免疫療法開始前の二次治療として推奨している。BR はフルダラビン抵抗性の CLL 患者を対象とした第 II 相試験で顕著な有効性を示したが（Fischer et al 2011）、17p 欠失の患者での有効性は確認できなかったことから、再発患者における治療選択肢の 1 つと位置付けられている。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験では、未治療 CLL 患者を対象として AO 併用療法及びアカラブルチニブ単独療法の有効性を OC 併用療法と比較検討した。

オビヌツズマブは、タイプ II ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体である。併存疾患を有する未治療 CLL 患者を対象とした BO21004/CLL11 試験では、OC の安全性は良好であり、chlorambucil 単独療法又はリツキシマブ+chlorambucil 併用療法と比較して ORR 及び PFS を著しく改善することが示された（Goede et al 2014）。OC 群では、リツキシマブ+chlorambucil 群と比較して、治療終了時の血液検査で微小残存病変陰性患者の割合が 10 倍以上高かった。さらに、オビヌツズマブを chlorambucil と併用することで chlorambucil 単独療法と比較して OS の有意な延長が確認され

た。2013 年 11 月、オビヌツズマブは本試験の主要解析に基づき未治療 CLL 患者の治療薬として米国食品医薬品局から承認を得た。また、2014 年 7 月には、chlorambucil との併用で強化療法（最大投与量のフルダラビン治療）が適さない併存疾患を有する未治療成人 CLL 患者の治療薬として欧州医薬局庁からも承認を得ている。

BTK 阻害薬に抗 CD20 モノクローナル抗体を追加することで、抗体の効果により末梢リンパ球増加症が速やかに消失し、BTK 阻害薬に対する反応までの期間が短縮する可能性がある。本試験では、AO 群を用いて BTK 阻害及び抗 CD20 治療の相乗効果を評価した。

2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目の定義及び解析

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

有効性の主要評価項目：IRC 評価による無増悪生存期間

ACE-CL-309 試験における有効性の主要評価項目は、IRC 評価による PFS（無作為割付け日から IRC 評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間）とし、A 群と IR/BR 群の比較を有効性の主要解析とした。PFS の打切り方法については、統計解析計画書を参照のこと。

層別割付け因子で調整した層別ログランク検定にて PFS の解析を実施した。層別割付け因子で調整した層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比の推定値及び 95%信頼区間（CI）を求めた。層別割付け因子は IXRS により収集した情報を用いた。PFS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

スクリーニング又はベースライン時の潜在的な予後因子に基づく層別解析を実施し、主要解析の一貫性及び頑健性を評価した。評価したサブグループは、「17p 欠失」、「ECOG performance status」、「前治療の回数」、「年齢層（65 歳未満 vs 65 歳以上 75 歳未満 vs 75 歳以上）」、「性別」、「人種」、「地域」、「スクリーニング時の Rai 病期分類」、「巨大病変」、「ベースラインの β2-マイクログロブリン値」、「11q 欠失」、「*TP53* 変異」、「17p 欠失と *TP53* 変異の両方」、「17p 欠失又は *TP53* 変異のいずれか」、「免疫グロブリン重鎖可変部（*IgHV*）（遺伝子変異陽性 vs 陰性）」、「17p 欠失、*TP53* 変異又は 11q 欠失のいずれか」、「17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性のいずれか」であった。Cox 回帰モデルを用いて各サブグループのハザード比及び両側 95% CI を算出した。

有効性の副次評価項目

ACE-CL-309 試験で評価した有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

治験担当医師評価による無増悪生存期間

治験担当医師評価による PFS は、無作為割付け日から治験担当医師評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。

全奏効率

最良効果は、後治療開始時までに得られた最良の抗腫瘍効果と定義した。最良効果のカテゴリーは、CR、骨髄回復が不完全な完全奏効（CRi）、結節性部分寛解（nPR）、PR、安定（SD）及び PD とした。ORR は後治療開始時までに得られた最良効果が CR、CRi、nPR 又は PR であった被験者の割合と定義した。リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）を含めた ORR は、ORR と同様の方法で解析した。ACE-CL-309 試験では、IRC 及び治験担当医師評価による ORR をいずれも副次評価項目とした。

ORR は被験者の例数及び割合を要約し、その 95% CI は正規近似（Wilson のスコア法）に基づいて算出した。ORR は層別割付け因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

全生存期間

OS は、無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。なお、データカットオフ日前の生存状況が不明の被験者については、統計解析計画書の記載に従い右側打切り例として扱った。

次治療開始までの期間

次治療開始までの期間（TTNT）は、無作為割り付けから治験実施計画書に規定されていない次の CLL 治療の開始（アカラブルチニブにクロスオーバーした患者についてはアカラブルチニブの初回投与日）又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。データカットオフ日までに該当する事象が認められなかった被験者は最終来院日で打切りとした。TTNT は有効性の主要評価項目と同様の方法で解析した。

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue による患者報告アウトカム

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）Global Fatigue Score（GFS）は、David Cella による FACIT 評価システムに関するマニュアル（第 4 版、1997 年 11 月）を用いて算出した。FACIT-Fatigue による患者報告アウトカム（PRO）は、24 週目及び 48 週目における GFS のベースラインからの変化量、GFS が改善／不変／悪化であった被験者の割合、及び GFS に最初の臨床的に意義のある改善が認められるまでの期間を評価した。なお、PRO 解析結果については、別途作成した PRO Study Report に示しており、本概要中には示していない。

奏効期間

ACE-CL-309 試験では、IRC 及び治験担当医師評価による奏効期間（DOR）を副次評価項目とした。DOR は、最初に奏効が記録された日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。

ACE-CL-309 試験における有効性の探索的評価項目については、治験総括報告書を参照のこと。

国内第 I 相試験

D8220C00001 試験では、治験担当医師評価による ORR、DOR 及び PFS を副次評価項目とした。

全奏効率

ORR は、治験担当医師評価により奏効に達した被験者の割合と定義した。ORR の算出において、ベースライン以降の腫瘍評価データのない被験者は、非奏効例として取り扱った。パート 1（単独療法用量確認期）、パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）の R/R CLL/SLL 及び R/R MCL コホートでは、パート 2 の最後の被験者の 6 カ月及び 15 カ月追跡調査後のデータカットオフ時点において、最良効果の評価を行った。

奏効期間

DOR は、最初に奏効が記録された日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。

無増悪生存期間

PFS は初回投与日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。

海外第 I/II 相試験

ヒトでの最初の試験である ACE-CL-001 試験の主要目的は、CLL/SLL 患者にアカラブルチニブを経口投与したときの安全性及び最大耐量の評価、アカラブルチニブの体内動態の評価、及び主要代謝物の特定であった。本試験の副次目的は抗腫瘍効果の評価であり、副次評価項目は治験担当医師評価による ORR、DOR 及び PFS であった。PFS は初回投与日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。その他の有効性評価項目の定義については、第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 9.8.1.2 項を参照のこと。

15-H-0016 試験の主要目的は、治験担当医師評価による最良効果及び ORR（他の抗癌療法又は幹細胞移植を開始する前の最良効果が CR、CRi 又は PR であった患者の割合）を評価項目とし、CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの治療効果を評価することであった。有効性の副次目的は治験担当医師評価による DOR、進行までの期間、最初の奏効までの期間、PFS 及び OS を評価することであった。PFS は初回投与日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。その他の有効性評価項目の定義については、第 5 部 3.5.2.1 項の 15-H-0016 試験の治験総括報告書 9.8.1.2 項を参照のこと。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

有効性の主要評価項目：IRC 評価による無増悪生存期間

ACE-CL-007 試験における有効性の主要評価項目は、IRC 評価による PFS（無作為割付け日から IRC 評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間）とし、OC 群と AO 群の比較を有効性の主要解析とした。また、OC 群と A 群の比較を有効性の重要な副次解析とした。PFS の打切り方法については、統計解析計画書を参照のこと。

層別割付け因子で調整した層別ログランク検定にて PFS の解析を実施した。層別割付け因子で調整した層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比の推定値及び 95% CI を求めた。層別割付け因子は IXRS により収集した情報を用いた。PFS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

スクリーニング又はベースライン時の潜在的な予後因子に基づく層別解析を実施し、主要解析の一貫性及び頑健性を評価した。評価したサブグループは、「17p 欠失」、「ECOG performance status」、「年齢層（65 歳未満 vs 65 歳以上 75 歳未満 vs 75 歳以上）」、「性別」、「人種」、「地域」、「スクリーニング時の Rai 病期分類」、「巨大病変」、「ベースラインの β2-マイクログロブリン値」、「11q 欠失」、「*TP53* 変異」、「17p 欠失と *TP53* 変異の両方」、「17p 欠失又は *TP53* 変異のいずれか」、「*IgHV*（遺伝子変異陽性 vs 陰性）」、「17p 欠失、*TP53* 変異又は 11q 欠失のいずれか」、「17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性のいずれか」であった。Cox 回帰モデルを用いて各サブグループのハザード比及び両側 95% CI を算出した。

有効性の副次評価項目

ACE-CL-007 試験で評価した有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

全奏効率

最良効果は、後治療開始時までに得られた最良の抗腫瘍効果と定義した。最良効果のカテゴリーは、CR、CRi、nPR、PR、SD 及び PD とした。ORR は後治療開始時までに得られた最良効果が CR、CRi、nPR 又は PR であった被験者の割合と定義した。PRL を含めた ORR は、ORR と同様の方法で解析した。ACE-CL-007 試験では、IRC 評価による ORR を副次評価項目、治験担当医師評価による ORR を探索的評価項目とした。

ORR は被験者の例数及び割合を要約し、その 95% CI は正規近似（Wilson のスコア法）に基づいて算出した。ORR は層別割付け因子で調整した CMH 検定を用いて解析した。

全生存期間

OS は、無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。なお、データカットオフ日前の生存状況が不明の被験者については、統計解析計画書の記載に従い右側打切り例として扱った。

次治療開始までの期間

TTNT は、無作為割り付けから治験実施計画書に規定されていない次の CLL 治療の開始（アカラブルチニブにクロスオーバーした患者についてはアカラブルチニブの初回投与日）又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。データカットオフ日までに該当する事象が認められなかった被験者は最終来院日で打切りとした。TTNT は有効性の主要評価項目と同様の方法で解析した。

ACE-CL-007 試験における有効性の探索的評価項目については、治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.2.6 統計解析方法

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

Intent-to-treat（ITT）集団は、無作為割付けされた全被験者と定義し、無作為割付けされた投与群に基づいて解析を実施した。ACE-CL-309 試験の有効性の解析（ただし、OS を除く）においては、ITT 集団を対象として主要な試験期間（対照群からアカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーした被験者についてはクロスオーバー前までの期間）のデータを用いて解析を実施した。OS については、ITT 集団を対象としてクロスオーバー期間を含めた全試験期間のデータを用いて解析を実施した。

安全性の解析は、治験薬の投与を受けた全被験者を含む安全性解析対象集団を用いて実施した。

有効性の解析では、いずれも両側有意水準を用いた。

主要評価項目（IRC 評価による PFS）に関する感度解析として、後治療開始を打切りとしない場合の PFS に関する解析、来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントを含めた解析、重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析を実施した。これらに加え、電子症例報告書（eCRF）に記録された層別因子を用いた感度解析も実施した。

検出力及び症例数の設定については、第 5 部 3.5.1.1 項の ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 9.8.3 項を参照のこと。

国内第 I 相試験

データ解析は、解析の目的に従って異なる部分集団を用いて実施した。D8220C00001 試験では、以下の解析対象集団を用いた。

- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回アカラブルチニブの投与を受けた全ての被験者
- 薬物動態解析対象集団：アカラブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータのデータが得られ、かつ薬物動態に影響を与える有害事象や治験実施計画書からの逸脱がなかったアカラブルチニブの投与を受けた被験者
- 薬力学解析対象集団：ベースライン時の薬力学データがあり、アカラブルチニブの投与を受けた被験者
- 抗腫瘍効果解析対象集団：ベースライン時の腫瘍評価データがあり、アカラブルチニブの投与を受けた被験者

原則として、いずれのデータもパート別並びにコホート別に要約した。ただし、パート 1 とパート 2 における抗腫瘍効果は同じ基準で判定されていることから、R/R CLL/SLL 患者及び R/R MCL 患者の抗腫瘍効果については、それぞれパート 1 とパート 2 のデータを統合して評価した。

本試験では、正式な統計学的仮説検定は行わなかった。全てのデータについて、一覧表を作成し、記述統計量を用いて要約した。ORR 及びその 80%、90%及び 95% CI を算出した。

海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験で用いた統計解析方法については、それぞれ第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 9.8.1 項及び第 5 部 3.5.2.1 項の 15-H-0016 試験の治験総括報告書 9.8.1 項を参照のこと。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ITT 集団は、無作為割付けされた全被験者と定義し、無作為割付けされた投与群に基づいて解析を実施した。ACE-CL-007 試験の有効性の解析（ただし、OS を除く）においては、ITT 集団を対象として主要な試験期間（対照群からアカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーした被験者についてはクロスオーバー前までの期間）のデータを用いて解析を実施した。OS については、ITT 集団を対象としてクロスオーバー期間を含めた全試験期間のデータを用いて解析を実施した。

安全性の解析は、治験薬の投与を受けた全被験者を含む安全性解析対象集団を用いて実施した。

有効性の解析では、いずれも両側有意水準を用いた。

主要評価項目（IRC 評価による PFS）に関する感度解析として、後治療開始を打切りとしない場合の PFS に関する解析、来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントを含めた解析、及び重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析を実施した。また、感度解析として非層別解析も実施した。

検出力及び症例数の設定については、第 5 部 3.5.1.2 項の ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 9.8.3 項を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表

本申請の有効性の評価に用いた臨床試験の要約を表 1 に示す。すべての試験が進行中である。

表 1　本申請において有効性評価に用いた臨床試験

試験番号 実施施設数 実施国 評価／参考別	実施期間 被験者数 (組入れ／計画時)	試験デザイン 試験目的	診断名	治験薬	アカラブルチニブの投与期間 中央値(範囲)	被験者数 (投与例／継続例) 性別：(男性／女性) 年齢：中央値(範囲)	有効性の評価項目
海外第 III 相試験							
ACE-CL-309 102 施設 25 カ国 評価資料	2016 年 12 月 1 日 ～2019 年 1 月 15 日 (データカットオフ) 310 例／306 例	第 III 相 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照 有効性及び安全性	R/R CLL (CLL に対する全身療法の治療歴のある被験者)	A 群： アカラブルチニブ 100 mg BID IR/BR 群： 医師が選択する Idelalisib+リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブ	A 群： 15.7 カ月(1.1～22.4 カ月)	A 群： 154 例／124 例 108M／47F 68 歳(32～89 歳) IR/BR 群： 153 例／42 例[注] 100M／55F 67 歳(34～90 歳)	主要評価項目： • IRC 評価による PFS（A 群 vs IR/BR 群） 副次評価項目： 下記の項目における A 群と IR/BR 群の比較 • INV 評価による PFS • IRC 及び INV 評価による ORR • OS • PROs（ただし、本概要中に結果は記載していない） • IRC 及び INV 評価による DOR • TTNT
ACE-CL-007 142 施設 18 カ国 参考資料	2015 年 9 月 14 日 ～2019 年 2 月 8 日 (データカットオフ) 535 例／510 例	第 III 相 多施設共同 非盲検 無作為化 実薬対照 有効性及び安全性	未治療 CLL	OC 群： オビヌツズマブ+chlorambucil AO 群： アカラブルチニブ 100 mg BID＋ オビヌツズマブ A 群： アカラブルチニブ 100 mg BID	AO 群： 27.7 カ月(0.7～40.3 カ月) A 群： 27.7 カ月(0.3～40.2 カ月)	OC 群： 169 例／0 例 106M／71F 71 歳(46～91 歳) AO 群： 179 例／146 例 111M／68F 70 歳(41～88 歳) A 群： 178 例／142 例 111M／68F 70 歳(44～87 歳)	主要評価項目： • IRC 評価による PFS（OC 群 vs AO 群） 副次評価項目： • IRC 評価による PFS（OC 群 vs A 群） • IRC 評価による ORR（OC 群 vs AO 群及び OC 群 vs A 群） • OS（OC 群 vs AO 群及び OC 群 vs A 群） • TTNT（OC 群 vs AO 群及び OC 群 vs A 群）

試験番号 実施施設数 実施国 評価／参考別	実施期間 被験者数 (組入れ／計画時)	試験デザイン 試験目的	診断名	治験薬	アカラブルチニブの投与期間 中央値(範囲)	被験者数 (投与例／継続例) 性別：(男性／女性) 年齢：中央値(範囲)	有効性の評価項目
国内第 I 相試験							
D8220C00001 14 施設 日本 評価資料	2017 年 6 月 27 日 ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (データカットオフ 1) ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (データカットオフ 2) パート 1： 6 例／6 例 パート 1+2 (R/R CLL/SLL コホート)： 9 例／6～9 例 パート 1+2 (R/R MCL コホート)： 13 例／10～13 例 パート 3：0 例／9 例 (パート 3 については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の組入れ例数)	第 I 相 多施設共同 非盲検 単独療法用量確認(パート 1) R/R 疾患規模拡大(パート 2) 併用療法用量確認(パート 3) [本申請ではパート 1 及び 2 のみを提出] 安全性、薬物動態、抗腫瘍効果及び薬力学	パート 1： 進行期 B 細胞性腫瘍 パート 2： R/R CLL/SLL 及び R/R MCL パート 3： 未治療 CLL	パート 1 及び 2 アカラブルチニブ 100 mg BID パート 3 アカラブルチニブ 100 mg BID＋ オビヌツズマブ	パート 1： 30.97 カ月(7.4～32.0 カ月) パート 1+2 (R/R CLL/SLL コホート)： 19.84 カ月 (13.8～31.1 カ月) パート 1+2 (R/R MCL コホート)： 7.43 カ月(0.1～32.0 カ月) (20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の投与期間)	パート 1： 6 例／4 例 5M／1F 69.5 歳(52～79 歳) パート 1+2 (R/R CLL/SLL コホート)： 9 例／9 例 5M／4F 57.0 歳(51～79 歳) パート 1+2 (R/R MCL コホート)： 13 例／5 例 12M／1F 74.0 歳(55～82 歳)	副次評価項目： • INV 評価による ORR、DOR 及び PFS
海外第 I/II 相試験							
ACE-CL-001 12 施設 米国、英国及びイタリア 評価資料	2014 年 1 月 [redacted] 日 ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (データカットオフ) 306 例／286 例	第 I/II 相 多施設共同 非盲検 逐次群 用量漸増 有効性、安全性、薬物動態及び薬力学	コホート 1, 2a, 2b, 3, 4a 及び 4b： R/R CLL/SLL コホート 7 及び 11： 未治療 CLL/SLL	アカラブルチニブ 100 mg BID 又は 200 mg QD	R/R CLL/SLL： 40.8 カ月(0.2～58.5 カ月) 未治療 CLL/SLL： 44.2 カ月(0.2～52.1 カ月)	R/R CLL/SLL： 134 例／75 例 99M／35F 66 歳(42～85 歳) 未治療 CLL/SLL： 99 例／88 例 66M／33F 64 歳(33～85 歳)	副次評価項目： • INV 評価による ORR、DOR 及び PFS

試験番号 実施施設数 実施国 評価／参考別	実施期間 被験者数 (組入れ／計画時)	試験デザイン 試験目的	診断名	治験薬	アカラブルチニブの投与期間 中央値(範囲)	被験者数 (投与例／継続例) 性別：(男性／女性) 年齢：中央値(範囲)	有効性の評価項目
15-H-0016 1 施設 米国 参考資料	2015 年 1 月 12 日 ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (データカットオフ) 48 例／48 例	第 II 相 単一施設 非盲検 無作為化 有効性、安全性及び薬力学	17p 欠失、*TP53* 変異又は NOTCH-1 変異を有する R/R 又は未治療 CLL/SLL	アカラブルチニブ 100 mg BID 又は 200 mg QD	R/R CLL/SLL： 25.0 カ月(1.8～46.4 カ月) 未治療 CLL/SLL： 26.4 カ月(5.5～42.1 カ月)	R/R CLL/SLL： 32 例／24 例 23M／9F 64 歳(48～83 歳) 未治療 CLL/SLL： 16 例／12 例 10M／6F 63.5 歳(45～81 歳)	主要評価項目： • INV 評価による ORR（PR 以上） 副次評価項目： • INV 評価による DOR、増悪までの期間、初回奏効までの期間及び PFS • OS

BID：1 日 2 回、CLL：慢性リンパ性白血病、CR：完全奏効、DOR：奏効期間、F：女性、INV：治験担当医師、IRC：独立評価委員会、M：男性、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PR：部分奏効、PRO：患者報告アウトカム、QD：1 日 1 回、R/R：再発／難治性、SLL：小リンパ球性リンパ腫、TTNT：次治療開始までの期間

注：いずれも idelalisib の投与継続例

2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述

個々の試験の治験総括報告書の概要については、個々の試験のまとめ 2.7.6 に示した。

2.7.3.2.2.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

2.7.3.2.2.1.1 ACE-CL-309 試験（ASCEND 試験）

試験の標題

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

試験デザイン

本試験は、1 レジメン以上の前治療歴のある CD20 陽性 CLL が確認された患者を対象とした非盲検、無作為化、第 III 相試験である。本試験は現在進行中である。本試験では 2016 年 12 月 1 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間に 25 カ国の 102 施設で 310 例が組み入れ及び無作為割付けされた。これらのうち、治験薬の投与を受けた被験者は 307 例であった。本試験は、主要評価項目とした IRC 評価による PFS に基づき、アカラブルチニブ単独療法の有効性を IR 併用療法又は BR 併用療法と比較検討するデザインである。有効性の副次評価項目は、治験担当医師評価による PFS、IRC 及び治験担当医師評価による ORR 及び DOR、OS、TTNT 並びに PRO であった。

被験者は 1:1 の比率で以下の 2 群に無作為割付けされた。

- A 群（155 例）：アカラブルチニブ単独療法（100 mg 1 日 2 回）
- IR/BR 群（155 例）：治験担当医師が選択する治療（idelalisib とリツキシマブの併用療法又はベンダムスチンとリツキシマブの併用療法）

治験薬投与は、28 日間を 1 サイクルとした。A 群の被験者には、サイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した。IR/BR 群の IR 投与例の被験者には、idelalisib をサイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで経口投与し、更にリツキシマブをサイクル 1 の 1 日目、その後は 2 週間毎に 4 回、更にその後は 4 週毎に 3 回の計 8 回静脈内投与した。IR/BR 群の BR 投与例の被験者には、ベンダムスチンを各サイクルの 1 日目及び 2 日目に最大 6 サイクルまで静脈内投与し、更にリツキシマブをサイクル 1～6 の 1 日目に静脈内投与した。被験者は、17p 欠失の有無、ECOG performance status（0 又は 1 vs 2）及び前治療の回数（1、2 又は 3 vs ≥4）を層別因子として無作為割付けされた。

なお、IR/BR 群の被験者に病勢進行が確認された場合には、治験担当医師の判断でアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独療法にクロスオーバーし、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブの投与を継続することを可とした。

治療効果の評価方法は本概要の 2.7.3.1.2.2 項に示した。安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化、リンパ球増加症の解析、心電図及び ECOG performance status に基づいて評価した。

有効性の解析は ITT 集団（無作為割付けされた全被験者と定義）を対象に、ITT の原則に従い、無作為割付けされた投与群に基づいて行った。OS 以外の有効性の解析は、ITT 集団を対象として主要な試験期間（IR/BR 群からアカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーした被験者につ

いてはクロスオーバー以前までの期間）のデータを用いて実施した。OS については、ITT 集団を対象として全試験期間（主要な試験期間+クロスオーバー期間）のデータを用いて解析を実施した。安全性解析対象集団には、投与量を問わず治験薬の投与を受けた全被験者を含めた。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として、実際に投与された治験薬に基づいて実施した。

結果

被験者の約 2/3（62.9%）は 65 歳以上であり、75 歳以上であった被験者は 21.0%であった。被験者の約 2/3（67.1%）は男性、92.3%は白人、89.0%は非ヒスパニック／ラテン系であった。ほとんどの被験者は、中欧及び東欧（63.9%）又は西欧（21.0%）で組み入れられた。年齢の中央値は 67 歳（範囲：32～90 歳）であった。全例の追跡調査期間の中央値は 15.5 カ月（範囲：0.5～20.8 カ月）であった。

有効性

A 群では IR/BR 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 69%減少した（ハザード比 0.31［95% CI：0.20～0.49］、p<0.0001）。A 群において PFS は中央値に達していなかった。IR/BR 群における PFS の中央値は 16.5 カ月（95% CI：14.0～17.1 カ月）であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、A 群で 87.8%、IR/BR 群で 68.0%であった。同様に、18 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、A 群で 79.0%、IR/BR 群で 38.6%であった。IR/BR 群と比較した A 群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループのうち、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 以上の巨大病変におけるハザード比は 0.21～0.33 の範囲であった。予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者での A 群の PFS に対するベネフィットは、IR/BR 群と比較して大きかった（ハザード比 0.27［95% CI：0.17～0.44］）。

主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、A 群では IR/BR 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.33［95% CI：0.22～0.52］、p<0.0001）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.29～0.31 の範囲であり、いずれも名目上有意であった（p<0.0001）。

治験担当医師評価による PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、A 群では IR/BR 群と比較して PFS を名目上有意に延長した（ハザード比 0.28［95% CI：0.18～0.45］、p<0.0001）。IRC 及び治験担当医師評価による PD の一致率は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 93.5%及び 81.3%であった。

IRC 評価による ORR（CR+CRi+nPR+PR）は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 81.3%及び 75.5%であった。PRL を含む ORR は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 88.4%及び 77.4%であった。治験担当医師評価による ORR（CR+CRi+nPR+PR）は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 79.4%及び 83.2%であり、PRL を含む ORR はそれぞれ 92.9%及び 87.1%であった。

A 群及び IR/BR 群のいずれにおいても OS は中央値に達していなかった。OS のハザード比は 0.84（95% CI：0.42～1.66、p=0.6089）であった。

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た。IRC 評価による病勢進行が認められた被験者の割合

は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 9.5%及び 35.9%であり、治験担当医師評価による病勢進行が認められた被験者の割合は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 5.7%及び 34.1%であった。Kaplan-Meier 法により推定した A 群及び IR/BR 群における 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった奏効例の割合は、IRC 評価でそれぞれ 85.0%及び 59.5%、治験担当医師評価でそれぞれ 90.0%及び 57.2%であった。

A 群では、IR/BR 群と比較して TTNT を名目上有意に延長した（ハザード比 0.35［95% CI：0.21～0.58］、p<0.0001）。Kaplan-Meier 法により推定した A 群及び IR/BR 群で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、12 カ月時点ではそれぞれ 88.9%及び 79.7%、21 カ月時点ではそれぞれ 84.9%及び 54.7%であった。

<u>安全性</u>

A 群におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は 15.7 カ月（範囲：1.1～22.4 カ月）であり、1 年以上治療を継続した被験者の割合は 85.7%であった。IR/BR 群の IR 投与例における idelalisib の曝露期間の中央値は 11.5 カ月（範囲：0.1～21.1 カ月）、リツキシマブの曝露期間の中央値は 5.5 カ月（範囲：0.9～8.5 カ月）であった。IR/BR 群の BR 投与例におけるベンダムスチンの曝露期間の中央値は 5.6 カ月（範囲：1.0～7.1 カ月）、リツキシマブの曝露期間の中央値は 5.5 カ月（範囲：0.9～7.1 カ月）であった。

A 群で発現率 10%以上であった有害事象は、頭痛（22.1%）、好中球減少症（19.5%）、下痢（18.2%）、貧血及び咳嗽（いずれも 14.9%）、上気道感染（14.3%）、発熱（12.3%）、血小板減少症（11.0%）、肺炎及び気道感染（いずれも 10.4%）であった。これらの有害事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。A 群において最も高頻度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（15.6%）であり、次いで貧血（11.7%）及び肺炎（5.2%）であった。IR/BR 群の IR 投与例と比較して A 群で発現率が著しく低かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（15.6% vs 39.8%）、下痢（1.3% vs 23.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.3% vs 8.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.6% vs 5.1%）及びトランスアミナーゼ上昇（0% vs 5.1%）であった。アカラブルチニブと関連ありと判断された主な有害事象は、好中球減少症（14.9%）、頭痛（14.3%）、下痢（9.1%）、挫傷（7.1%）、貧血、疲労及び血小板減少症（いずれも 5.8%）であった。アカラブルチニブと関連ありと判断された主なグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（11.7%）、貧血（4.5%）、心房細動及び好中球数減少（いずれも 1.3%）であった。グレード 5（死亡）の有害事象は、A 群で 6 例（3.9%）、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 5 例（4.2%）及び 2 例（5.7%）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グレード 5 の有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、A 群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 28.6%、55.9%及び 25.7%に認められた。グレード 3 以上の重篤な有害事象は、A 群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 26.6%、50.8%及び 25.7%に認められた。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の治験薬別の内訳は、アカラブルチニブ、idelalisib、ベンダムスチン、IR 投与例でのリツキシマブ及び BR 投与例でのリツキシマブでそれぞれ 9.1%、39.0%、8.6%、12.7%及び 5.7%であった。アカラブルチニブとの関連ありと判断された重篤な有害事象のうち、2 例以上で報告された事象は心房細動のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 10.4%、52.5%及び 17.1%に認められた。減量に至った有害事象は、A 群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 3.9%、12.7%及び 14.3%に認められた。治験薬投与遅延に至った有害事象は、A 群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 33.8%、64.4%及び 20.0%に認められた。

アカラブルチニブの投与を受けた被験者の血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した結果、以下の特性が明らかとなった。A 群では、絶対リンパ球数増加、絶対好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板減少及び白血球増加を含む一部の血液学的検査項目では、ベースライン時と比較して毒性グレードの悪化傾向が認められた。しかしながら、A 群では IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例と比較して、絶対好中球数減少（46.8% vs 78.8%及び 80.0%）、絶対リンパ球数減少（5.2% vs 15.3%及び 71.4%）及び白血球数減少（15.6% vs 42.4%及び 74.3%）の血液学的検査値異常の発現率は顕著に低かった。また、A 群では IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例と比較して、ALT 増加（14.9%、59.3%及び 25.7%）、アルブミン減少（4.5%、9.3%及び 5.7%）、アルカリホスファターゼ増加（9.1% vs 27.1%及び 22.9%）、AST 増加（13.0%、47.5%及び 31.4%）及びカルシウム減少（4.5% vs 13.6%及び 11.4%）の血液生化学検査値異常の発現率が顕著に低かった。リンパ球増加症の発現率は、A 群（70.8%）で IR/BR 群の IR 投与例（50.9%）及び BR 投与例（2.9%）と比較して高かった。A 群で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者は報告されなかった。

結論

R/R CLL 患者を対象とした本試験において、A 群では IR/BR 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、病勢進行又は死亡のリスクが 69%減少した（ハザード比 0.31、p<0.0001）。アカラブルチニブの PFS に対するベネフィットは、高リスクの細胞遺伝学的特性を有するサブグループを含む予め規定された全サブグループで一貫しており、後治療を開始した後の進行を含めて評価した場合でも認められた。他のアカラブルチニブ単独療法の臨床試験と同様に、アカラブルチニブは許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

2.7.3.2.2.2 国内第 I 相試験

2.7.3.2.2.2.1 D8220C00001 試験

試験の標題

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

試験デザイン

本試験は、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 BTK 阻害薬であるアカラブルチニブの多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、パート 1（単独療法用量確認期）、パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）及びパート 3（併用療法用量確認期）の 3 つのパートで構成されている。

パート 1（単独療法用量確認期）

パート 1 では、6 例の評価可能な進行期 B 細胞性腫瘍患者を組み入れた。被験者は 1 日目に単回投与を受け、2～7 日間の休薬期間の後、28 日間を 1 サイクルとして 1 日 2 回反復経口投与を開始した。アカラブルチニブは病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、サイクル 2 以降も 1 日 2 回投与を継続した。

投与 1 日目の単回投与時には、アカラブルチニブ 100 mg を朝に投与した。反復投与期には、約 12 時間の間隔で毎日ほぼ同時刻にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与した。

パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）

パート 2 では、100 mg 1 日 2 回投与の安全性をより詳細に探索するため、新たに 2 つの疾患コホートを設け、最大 22 例の被験者を組み入れた。

- R/R CLL/SLL コホート（6～9 例）
- R/R MCL コホート（10～13 例）

いずれの疾患コホートでも、アカラブルチニブを 28 日間（即ち、1 サイクル）投与し、その後は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。治験薬の投与を中止した被験者全例について、治験薬の最終投与 30 日後に安全性追跡調査のための来院を実施することとした。

パート 3（併用療法用量確認期）

パート 3 では、未治療 CLL 患者を組み入れることとした。被験者にはアカラブルチニブとオビヌツズマブを併用投与することとした。アカラブルチニブは、サイクル 1 の 1 日目から 100 mg の用量で 1 日 2 回経口投与することとした。アカラブルチニブの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こととした。1 サイクルは 28 日間とした。

オビヌツズマブは合計 6 サイクルにわたり静脈内投与することとした。サイクル 2 の 1 日目は 100 mg を、サイクル 2 の 2 日目には 900 mg を、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目には 1000 mg を投与することとした。サイクル 3～7 では、それぞれのサイクルの 1 日目に 1000 mg を投与することとした。

結果

本臨床的有効性の概要では、パート 1 及び 2 の結果を示す。

本試験のパート 1 及び 2 に組み入れられた被験者は 28 例であり、それらのうちの 25 例が治験薬の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で 16 例（64.0%）が投与継続中であった。試験を中止した被験者は 9 例（36.0%）であり、その中止理由は、死亡が 2 例（8.0%）、病勢進行が 7 例（28.0%）であった。

全被験者の年齢の中央値は 71.0 歳であり、半数以上が男性（19 例［76.0%］）、全例がアジア人であった。BMI の中央値は 21.3 kg/m^2 であった。腫瘍の種類は、MCL 13 例（52.0%）、CLL 5 例（20.0%）、SLL 4 例（16.0%）、FL 2 例（8.0%）及び WM 1 例（4.0%）であった。ベースライン時の ECOG performance status は 19 例（76.0%）が 0 であり、Ann-Arbor リンパ腫病期分類は 11 例（44.0%）が IV 期に分類されていた。

有効性

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）

R/R CLL/SLL コホート（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%）、PRL を含む ORR は 100%（9/9 例）（80% CI：77.4%～100.0%）であった。R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）における ORR は 61.5%（8/13 例）（80% CI：40.2%～79.9%）であった。

R/R CLL 患者の最良効果は、パート 1 では PR が 1 例中 1 例、パート 1+パート 2 では PR が 5 例中 2 例であった。R/R MCL 患者の最良効果は、パート 1 では CR が 2 例中 1 例、PR が 2 例中 1 例、パート 1+パート 2 では CR が 13 例中 4 例、PR が 13 例中 4 例であった。SLL 患者の最良効

果は、パート 1+パート 2 では PR が 4 例中 4 例、FL 患者の最良効果は、パート 1 で PR が 2 例中 2 例であった。WM 患者の最良効果は、パート 1 で小奏効が 1 例中 1 例であった。

DOR の中央値はパート 1 についてのみ算出可能であった。パート 1 での奏効例は 6 例中 6 例で、DOR の中央値は 9.46 カ月であった。

PFS の中央値は R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）についてのみ算出可能であった。R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）における PFS の中央値は 7.46 カ月であった。

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（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%）、PRL を含む ORR は 100%（9/9 例）（80% CI：77.4%～100.0%）であった。R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）における ORR は 61.5%（8/13 例）（80% CI：40.2%～79.9%）であった。

R/R CLL 患者の最良効果は、パート 1 では PR が 1 例中 1 例、パート 1+パート 2 では CRi が 5 例中 2 例、PR が 5 例中 2 例であった。R/R MCL 患者の最良効果は、パート 1 では CR が 2 例中 1 例、PR が 2 例中 1 例、パート 1+パート 2 では CR が 13 例中 5 例、PR が 13 例中 3 例であった。SLL 患者の最良効果は、パート 1+パート 2 では PR が 4 例中 4 例、FL 患者の最良効果は、パート 1 で PR が 2 例中 2 例であった。WM 患者の最良効果は、パート 1 で小奏効が 1 例中 1 例であった。

DOR の中央値はパート 1 及びパート 1＋パート 2 のいずれのコホートにおいても算出できなかった。

PFS の中央値は R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）についてのみ算出可能であった。R/R MCL コホート（パート 1＋パート 2）における PFS の中央値は 6.83 カ月であった。

安全性

DCO2 時点において、安全性解析対象集団の全被験者 25 例中 25 例で有害事象が認められた。これらのうち治験薬と関連ありと判断された有害事象は 22 例（88.0%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 14 例（56.0%）に認められ、これらのうち 9 例（36.0%）は治験薬と関連ありと判断された。

最も高頻度に認められた有害事象は上咽頭炎 9 例（36.0%）であり、次いで頭痛 8 例（32.0%）、発疹 7 例（28.0%）、貧血 6 例（24.0%）及び紫斑 6 例（24.0%）であった。

最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は頭痛 7 例（28.0%）であり、次いで紫斑 6 例（24.0%）であった。

死亡に至った有害事象はなかった。本試験において合計 6 例（24.0%）に 6 件の重篤な有害事象が認められ、このうち 4 例（16.0%）に認められた 4 件の重篤な有害事象は、治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象はなかった。全被験者で 22 例（88.0%）に合計 95 件の注目すべき有害事象が認められた。

臨床検査及びその他の安全性評価の結果は、これまでに報告されているアカラブルチニブの安全性プロファイル及び患者集団（進行期 B 細胞性腫瘍の成人患者）に合致するものであった。

結論

本試験において、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者にアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与した時の安全性及び忍容性は概ね良好であった。本試験でみられた安全性はこれまでに報告

されているものと変わらず、新たな安全性の懸念は認められなかった。R/R CLL/SLL コホートの ORR 及び PRL を含めた ORR、並びに R/R MCL コホートの ORR は、これまでに報告されている ORR と同程度であったが、被験者数が少なく、追跡調査期間が短いため、解釈には注意が必要である。

2.7.3.2.2.3 海外第 I/II 相試験

2.7.3.2.2.3.1 ACE-CL-001 試験

試験の標題

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

試験デザイン

本試験は、CLL/SLL 患者、リヒター症候群（RS）患者及び前リンパ球性白血病（PLL）患者を対象としてアカラブルチニブの安全性、薬物動態及び薬力学を検討する多施設共同、非盲検、非無作為化、逐次群、用量漸増試験である。本試験は現在進行中である。本試験では、米国、英国及びイタリアの 12 施設で 306 例を組み入れ、これらのうち 301 例が治験薬の投与を受けた。主要目的は、CLL/SLL 患者にアカラブルチニブを経口投与したときの安全性及び最大耐量の評価、アカラブルチニブの体内動態の評価、及び主要代謝物の特定であった。副次目的は ORR、DOR 及び PFS により抗腫瘍効果を評価することであった。

本試験の第 I 相パート（用量漸増期）では、CLL 及び SLL 患者にアカラブルチニブ 100 mg、175 mg、250 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回、並びに 100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回で 28 日間（1 サイクル）投与した。本試験の第 II 相パート（拡大投与期）では、28 日間を 1 サイクルとし、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで以下の用法・用量でアカラブルチニブを継続投与した。第 II 相パートには以下の疾患グループを含めた。

- R/R 患者グループ（134 例）：CLL/SLL に対して 2 レジメン以上の前治療を受けた後に再発又は難治性を示した CLL/SLL 患者
  - コホート 2b：用量漸増期の被験者が 100 mg 1 日 2 回投与を継続
  - コホート 2c：当初は 200 mg 1 日 1 回投与であったが、治験実施計画書の改訂 6 にて 100 mg 1 日 2 回投与に変更
- 未治療患者グループ（99 例）：CLL/SLL と診断され治療を要する患者のうち、化学免疫療法を希望しない又は化学免疫療法を受けることができない併存疾患を有する患者
  - コホート 7：当初は 200 mg 1 日 1 回投与であったが、治験実施計画書の改訂 6 にて 100 mg 1 日 2 回投与に変更
  - コホート 11：100 mg 1 日 2 回投与
- イブルチニブ不耐容患者グループ（33 例）：CLL/SLL と診断され、イブルチニブに関連ありと判断された有害事象の発現によりイブルチニブ不耐容と判断された患者
  - コホート 8a：当初は 200 mg 1 日 1 回投与であったが、治験実施計画書の改訂 4 にて 100 mg 1 日 2 回に変更
  - コホート 8b：100 mg 1 日 2 回投与

- RS/PLL 転化患者グループ（29 例）：DLBCL への転化（Richter's transformation）又は PLL transformation が生検で確認された患者
  - コホート 9：200 mg 1 日 2 回投与
- イブルチニブ投与後の R/R 患者グループ（6 例）：CLL/SLL と診断され、イブルチニブ治療 2 サイクル後の最良効果が SD であった患者、或いは治療に反応を示さなかった患者、又は当初イブルチニブに反応性であったが臨床的進行の徴候がみられた患者
  - コホート 10：200 mg 1 日 2 回投与

評価スケジュールは全コホートで同一とした。安全性の評価（血液生化学検査及び血液学的検査を含む）は、投与を開始（サイクル 1 の 1 日目）した全例を対象に、最初の 4 週間は週 1 回、サイクル 2 では 2 週間に 1 回、その後は月 1 回の頻度で行った。薬物動態及び薬力学評価用の採血時点については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.2 項に示した。

本臨床的有効性の概要では、R/R 患者グループ（コホート 1、2a、2b、2c、3、4a 及び 4b）及び未治療患者グループ（コホート 7 及び 11）の有効性の結果を示す。腫瘍の画像検査は、スクリーニング時及びサイクル 2、4、6 の終了時、その後サイクル 36 までは 6 サイクル毎、その後は 12 サイクル毎に実施した。抗腫瘍効果は、IWCLL 2008 ガイドラインの基準（Hallek et al 2008）及びその改定（治療により誘発されたリンパ球増加の取り扱いを追加した改定基準）（Cheson et al 2012）に基づき治験担当医師が評価した。CR の確定には骨髄検査及び画像による腫瘍評価を必要とした。

安全性の解析は All-Treated 集団（投与量を問わず治験薬の投与を受けた全被験者）を対象として実施した。ORR 及び DOR に関する有効性の主要解析は有効性評価可能集団（All-Treated 集団のうち治験薬投与後に少なくとも 1 回の治療効果評価がある全被験者）を対象として実施した。PFS 及び最初の奏効までの期間の解析は、All-Treated 集団を対象として実施した。

結果

R/R 患者グループ（134 例）及び未治療患者グループ（99 例）のうち、ほとんどの被験者は男性（70.8%）及び白人（89.3%）であった。R/R 患者グループにおける年齢の中央値は 66 歳（範囲 42～85 歳）であり、65 歳以上は 57.5%、70 歳以上は 34.3%であった。未治療患者グループにおける年齢の中央値は 64 歳（範囲：33～85 歳）であり、65 歳以上は 45.5%、70 歳以上は 24.2%であった。試験参加期間の中央値は、R/R 患者グループでは 41.7 カ月（範囲：0.56～58.48 カ月）、未治療患者グループでは 45.6 カ月（範囲：0.92～52.34 カ月）であった。

本試験の第 I 相パート（用量漸増期）では用量制限毒性は認められず、400 mg 1 日 1 回投与まで評価したが最大耐量に達しなかった。

有効性

R/R 患者グループの有効性評価可能集団（130 例）において、治験担当医師評価による ORR は 90.8%（95% CI：84.4%～95.1%）であり、このうち CR は 6 例（4.6%）、PR は 112 例（86.2%）であった。ORR は全てのコホートで一貫して高かった（75.0%以上）。17p 欠失患者における ORR は 92.3%（95% CI：74.9%～99.1%）であった。未治療患者グループの有効性評価可能集団（97 例）において、治験担当医師評価による ORR は 99.0%（95% CI：94.4%～100%）であり、このうち CR は 5 例（5.2%）、PR は 91 例（93.8%）であった。17p 欠失患者における ORR は 100%（95% CI：66.4%～100%）であった。R/R 患者グループ及び未治療患者グループの奏効例における最初の奏効までの期間の中央値は、それぞれ 4.7 カ月（範囲：1.6～43.7 カ月）及び 3.7 カ月（範囲：1.7～22.1 カ月）であった。

R/R 患者グループ及び未治療患者グループのいずれにおいても、年齢、性別、人種、前治療としての全身療法の回数（3 回未満又は 3 回以上［R/R 患者のみ］）及び染色体異常の有無に基づく全てのサブグループで高い ORR が認められた。R/R 患者グループでは、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、前治療としての全身療法の回数（3 回未満及び 3 回以上）、*IgHV* 遺伝子変異（陽性及び陰性）によるサブグループ間で ORR に数値的な差が認められた。さらに、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 performance status が高い集団ほど ORR は低値を示した。

有効性評価可能集団において、R/R 患者グループ及び未治療患者グループのいずれにおいても DOR は中央値に達していなかった。Kaplan-Meier 法により推定した 48 カ月時点で PFS イベントが認められなかった奏効例の割合は、R/R 患者グループで 58.1%、未治療患者グループで 92.3%であった。

All Treated 集団における追跡調査期間の中央値は、R/R 患者グループで 41.7 カ月（範囲：0.56～58.48 カ月）、未治療患者グループで 45.6 カ月（範囲：0.92～52.34 カ月）であった。この追跡調査期間で、R/R 患者グループ及び未治療患者グループのいずれにおいても PFS は中央値に達していなかった。Kaplan-Meier 法により推定した 48 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、R/R 患者グループで 61.8%、未治療患者グループで 93.6%であった。

安全性

All-Treated 集団（301 例）の曝露期間の中央値は 39.0 カ月（範囲：0.03～58.48 カ月）であった。

ほとんどの被験者（99%超）で試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は下痢（51.5%）であり、次いで頭痛（46.2%）であった。合計 64.8%にグレード 3 以上の有害事象が認められ、そのうち最も高頻度に認められたのは好中球減少症（13.0%）であり、次いで肺炎（8.0%）及び高血圧（6.6%）であった。RS/PLL 転化患者グループで貧血（31.0%）及び好中球減少症（24.1%）の発現率が他の患者グループに比べて高かったことを除き、有害事象の発現傾向は患者グループ間で概ね類似していた。重篤な有害事象は被験者の 48.2%に認められ、投与中止に至った有害事象は被験者の 9.0%に認められた。

死亡の報告は 37 例（12.3%）であり、最も多い死因は病勢進行（6.3%）であった。次いで多かった死因は有害事象（6.0%）であり、そのうち最も高頻度にみられた有害事象は肺炎（2.0%）であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。死亡した被験者の割合は、RS/PLL 転化患者グループ（48.3%）で高かったことを除き、死亡の頻度及び死因については患者グループ間で概ね類似していた。なお、RS/PLL 転化患者グループで最も多い死因は病勢進行（37.9%）であった。

臨床検査値、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／NK 細胞数又はバイタルサインに臨床的に重要な経時的変動はみられなかった。一部の血液学的検査値（絶対リンパ球数、絶対好中球数及び白血球数の減少等）及び一部の血液生化学検査値（リン酸塩の減少及び尿酸の増加等）では、毒性グレードのベースラインからの悪化傾向がみられた。ベースラインの ECOG performance status が 0 又は 1 であった被験者のうち、30 例はベースライン後に 2 又は 3 に悪化した。1 例は 1 から 4 へ、2 例は 2 から 3 へ悪化した。

試験期間中に妊娠 1 件が認められ出産に至った。合併症の報告はなかった。

薬物動態及び薬力学

検討した様々なコホートで BTK 占有率を達成及び維持でき、かつ投与間隔時の個体間変動が最も小さい最適なアカラブルチニブの用法・用量は 100 mg 1 日 2 回であることが示された。薬物動態及び薬力学評価の結果については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.2 項を参照のこと。

結論

本試験に組み入れられた CLL/SLL 患者及び様々な疾患サブタイプの患者において、アカラブルチニブの忍容性は良好であり、許容可能なベネフィット・リスクプロファイルを示した。安全性の本中間解析結果において、CLL/SLL 患者に対するアカラブルチニブ投与の新たな安全性の懸念は特定されなかった。R/R 又は未治療 CLL/SLL 患者においてアカラブルチニブは高い ORR を示し、奏効の発現は速やかかつ持続的であった。

2.7.3.2.2.3.2 15-H-0016 試験

試験の標題

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

試験デザイン

本試験は、R/R 又は未治療の CLL 又は SLL 患者を対象にアカラブルチニブの治療効果を評価する第 II 相、単一施設、非盲検、無作為化試験である。本試験は現在進行中である。本試験に

は、米国の 1 施設において合計 32 例の R/R 患者（100 mg 1 日 2 回投与 18 例、200 mg 1 日 1 回投与 14 例）及び合計 16 例の未治療患者（100 mg 1 日 2 回投与 6 例、200 mg 1 日 1 回投与 10 例）が組み入れられ、その全例（48 例）が治験薬の投与を受けた。主要目的は、CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの治療効果を ORR 及び CR であった被験者の割合により評価することであった。有効性の副次評価項目は PFS、進行までの期間、DOR、OS 及び最初の奏効までの期間であった。また、薬力学及び安全性も評価した。

被験者は 28 日間を 1 サイクルとして治験薬の継続投与を受けた。1 日 1 回投与の被験者は、治験担当医師の判断により、6 サイクル投与以降であれば 1 日 2 回投与への移行を可とした。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び診察所見により評価した。薬力学評価用採血に関する詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.11 項を参照のこと。

腫瘍の画像検査は、スクリーニング時及びサイクル 2 及び 6 の終了時、12 カ月時点及びその後は年 1 回、或いは病勢進行時又は病勢進行が疑われた時点、更に安全性追跡調査来院時（治験薬最終投与から 30 日後）に実施した。抗腫瘍効果は、IWCLL 2008 ガイドラインの基準（Hallek et al 2008）及びその改定（治療により誘発されたリンパ球増加の取り扱いを追加した改定基準）（Cheson et al 2012）に基づき治験担当医師が評価した。CR の確定には骨髄検査を必要とした。病勢進行又は他の抗癌治療開始以外の理由により治験薬投与を中止した被験者は、病勢進行又はその後の抗癌治療開始のいずれか早い時点まで、約 3 カ月毎に追跡調査を行った。病勢進行又はその後の抗癌治療開始後は生存状況の追跡調査を行わなかった。

安全性の解析は All-Treated 集団（投与量を問わず治験薬の投与を受けた全被験者と定義した）を対象として実施した。有効性の主要評価項目とした ORR 及び副次評価項目とした DOR に関する主要解析は、有効性評価可能集団 6m（EEP6：治験薬の投与を 6 カ月以上受けた全被験者）を対象として実施した。その他の有効性の解析は、All-Treated 集団を対象として実施した。

結果

R/R 患者及び未治療患者の大部分は非ヒスパニック／ラテン系の白人男性であった。年齢の中央値は、R/R 患者で 64.0 歳（範囲：48.0～83.0 歳）及び未治療患者で 63.5 歳（範囲：45.0～81.0 歳）であった。試験参加期間の中央値は、R/R 患者で 25.0 カ月（範囲：4.1～46.4 カ月）、未治療患者で 26.4 カ月（範囲：5.8～42.1 カ月）であった。

有効性

EEP6 集団の R/R 患者（31 例）における ORR は 90.3%（95% CI：74.3%～98.0%）であった。これらのうち、CR を達成した被験者は 1 例（3.2%）、PR を達成した被験者は 27 例（87.1%）であった。EEP6 集団の未治療患者（16 例）における ORR は、87.5%（95% CI：61.7%～98.5%）であった。これらのうち、CR を達成した被験者はなく、PR を達成した被験者は 14 例（87.5%）であった。

最良効果が PRL であった被験者はいなかったため、PRL を含む ORR と含まない ORR は同一であった。最初の奏効（PR 以上）までの期間の中央値は、R/R 患者で 5.7 カ月（範囲：0.9～35.9 カ月）、未治療患者で 3.7 カ月（範囲：0.9～23.9 カ月）であった。データカットオフ時点で病勢進行が認められた被験者は R/R 患者の 4 例のみで、未治療患者では認められなかったため、DOR 及び進行までの期間の中央値は算出できなかった。また、R/R 患者と未治療患者のいずれにおいても PFS は中央値に達していなかった。

データカットオフ時点において、R/R 患者 1 例を除く全例の生存が確認されていた。

安全性

R/R 患者

R/R 患者における曝露期間の中央値は 25.0 カ月（範囲：1.8～46.4 カ月）であった。

R/R 患者全例（32 例）に有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は、頭痛（68.8%）、挫傷（53.1%）、下痢、筋肉痛及び上気道感染（それぞれ 43.8%）、斑状丘疹状発疹（40.6%）、インフルエンザ様疾患（37.5%）、点状出血（28.1%）、関節痛、咳嗽及び悪心（それぞれ 25.0%）であった。グレード 3 以上の有害事象は 13 例（40.6%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少（4 例）、肺感染（3 例）及び発熱性好中球減少症（2 例）のみであった。最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、頭痛（56.3%）、挫傷（46.9%）、下痢及び筋肉痛（それぞれ 37.5%）であった。

1 例で B 型肝炎再活性化（グレード 4 の重篤な有害事象）が認められた後に、グレード 5 の肝不全（アカラブルチニブと関連あり）が発現した。重篤な有害事象は 13 例（40.6%）に認められた。2 例に認められた重篤な有害事象は肺感染のみであり、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、その内容はグレード 3 の重篤な有害事象である肺腺癌（アカラブルチニブとの関連なし）及びグレード 4 の重篤な有害事象でない肝細胞損傷（アカラブルチニブとの関連あり）であった。

血液学的検査値、血液生化学検査値、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／NK 細胞数及びバイタルサインに臨床的に重要な傾向又は変動はみられなかった。

未治療患者

未治療患者における曝露期間の中央値は 22.1 カ月（範囲：5.5～42.1 カ月）であった。

未治療患者全例（16 例）に有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は、挫傷及び頭痛（それぞれ 62.5%）、関節痛（50.0%）、下痢（43.8%）、インフルエンザ様疾患、鼻閉及び上気道感染（それぞれ 37.5%）、悪心、末梢浮腫及び点状出血（それぞれ 31.3%）、浮動性めまい、呼吸困難、疲労、肺感染、筋肉痛、口腔咽頭痛、四肢痛、頻尿、発熱及び体重増加（それぞれ 25.0%）であった。グレード 3 以上の有害事象は 9 例（56.3%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 以上の有害事象は、血小板数減少及び失神（それぞれ 2 例）のみであった。最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、頭痛（62.5%）、挫傷（56.3%）、関節痛及び下痢（それぞれ 31.3%）、点状出血及び上気道感染（それぞれ 25.0%）であった。

グレード 5（死亡）の有害事象はなかった。重篤な有害事象は 7 例（43.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例に認められ、その内容はグレード 3 の重篤な有害事象である転移性前立腺癌、グレード 3 の重篤な有害事象でない溶血及びグレード 4 の重篤な有害事象である骨髄異形成症候群（いずれもアカラブルチニブとの関連なし）であった。

血液学的検査値、血液生化学検査値、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／NK 細胞数及びバイタルサインに臨床的に重要な傾向又は変動はみられなかった。

薬力学

薬力学の解析結果については、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.11 項を参照のこと。

結論

R/R 及び未治療の CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 1 回単独投与の有効性が示された。ORR は、R/R 患者で 90.3%、未治療患者で 87.5%であった。R/R 及び未治療の CLL/SLL 患者のいずれにおいても、アカラブルチニブの安全性は許容可能であり、忍容性は良好であった。

2.7.3.2.2.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

2.7.3.2.2.4.1 ACE-CL-007 試験（ELEVATE-TN 試験）

試験の標題

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

試験デザイン

本試験は、未治療 CLL 患者を対象とした非盲検、無作為化、第 III 相試験である。本試験は現在進行中である。本試験では 2015 年 9 月 14 日から 2017 年 2 月 8 日までの期間に 18 カ国の 142 施設で 535 例が組み入れられ、これらのうち 526 例が治験薬の投与を受けた。本試験は、未治療 CLL 患者を対象に、OC 併用療法、AO 併用療法及びアカラブルチニブ単独療法の有効性及び安全性を評価するデザインである。主要目的は、IRC 評価による PFS に基づき、AO 併用療法と OC 併用療法の有効性を比較検討することであった。重要な副次目的は、IRC 評価による PFS に基づき、アカラブルチニブ単独療法と OC 併用療法の有効性を比較検討することであった。また、その他の副次目的は、IRC 評価による ORR、OS 及び TTNT を評価することであった。

被験者は 1:1:1 の比率で以下の 3 群に無作為割付けされた。

- OC 群（177 例）：オビヌツズマブと chlorambucil の併用療法
- AO 群（179 例）：アカラブルチニブ（100 mg 1 日 2 回）とオビヌツズマブの併用療法
- A 群（179 例）：アカラブルチニブ単独療法（100 mg 1 日 2 回）

治験薬投与は、28 日間を 1 サイクルとした。AO 群及び A 群の被験者には、サイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与した。OC 群及び AO 群の被験者には、オビヌツズマブを合計 6 サイクルにわたり静脈内投与した。OC 群ではオビヌツズマブをサイクル 1 の 1 日目に 100 mg、サイクル 1 の 2 日目に 900 mg、サイクル 1 の 8 日目及び 15 日目に 1000 mg、サイクル 2～6 の 1 日目に 1000 mg を投与した。AO 群ではオビヌツズマブをサイクル 2 の 1 日目に 100 mg、サイクル 2 の 2 日目に 900 mg、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目に 1000 mg、サイクル 3～7 の 1 日目に 1000 mg を投与した。OC 群の被験者には chlorambucil 0.5 mg/kg をサイクル 1～6 の 1 日目及び 15 日目に経口投与した。被験者は、17p 欠失の有無、ECOG performance status（0 又は 1 vs 2）及び地域（北米、西欧及びその他）を層別因子として無作為割付けされた。

なお、OC 群の被験者に IRC 評価で病勢進行が確認された場合には、治験担当医師の判断でアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独療法にクロスオーバーし、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブの投与を継続することを可とした。

治療効果の評価方法は本概要の 2.7.3.1.2.2 項に示した。安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化及び ECOG performance status に基づいて評価した。

有効性の解析は ITT 集団（無作為割付けされた全被験者と定義）を対象に、ITT の原則に従い、無作為割付けされた投与群に基づいて行った。有効性の解析は、ITT 集団を対象とし、OC 群からアカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーした被験者についてはクロスオーバー以前のデータのみを用いて実施した。安全性解析対象集団には、投与量を問わず治験薬の投与を受けた全被験者を含めた。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として、実際に投与された治験薬に基づいて実施した。

結果

ほとんどの被験者（83.7%）は 65 歳以上であり、75 歳以上であった被験者は 29.0%であった。被験者の約 2/3（61.3%）は男性、93.3%は白人、89.9%は非ヒスパニック／ラテン系であった。ほとんどの被験者は、北米（36.4%）、西欧（26.7%）又は中欧及び東欧（25.0%）で組み入れられた。年齢の中央値は 70.0 歳（範囲：41～91 歳）であった。全例の追跡調査期間の中央値は 28.3 カ月（範囲：0.0～40.8 カ月）であった。

有効性

AO 群では OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 90%減少した（ハザード比 0.10［95% CI：0.06～0.17］、p<0.0001）。AO 群の PFS は中央値に達していなかった。OC 群における PFS の中央値は 22.6 カ月（95% CI：20.2～27.6 カ月）であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、AO 群で 95.9%（95% CI：91.7%～98.0%）、OC 群で 84.6%（95% CI：78.0%～89.3%）であった。同様に、36 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、AO 群で 89.6%（95% CI：82.0%～94.1%）、OC 群で 31.3%（95% CI：21.8%～41.3%）であった。OC 群と比較した AO 群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループのうち、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 以上の巨大病変におけるハザード比は 0.04～0.18 の範囲であった。予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者での AO 群の PFS に対するベネフィットは、OC 群と比較して大きかった（ハザード比 0.08［95% CI：0.04～0.15］）。

主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、AO 群では OC 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.11［95% CI：0.06～0.18］、p<0.0001）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.08～0.11 の範囲であり、いずれも名目上有意であった（p<0.0001）。

A 群では OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 80%減少した（ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.30］、p<0.0001）。A 群の PFS は中央値に達していなかった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、A 群で 92.9%（95% CI：87.8%～95.9%）、OC 群で 84.6%（95% CI：78.0%～89.3%）であった。同様に、36 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、A 群で 63.9%（95% CI：29.4%～84.9%）、OC 群で 31.3%（95% CI：21.8%～41.3%）であった。

OC 群と比較した A 群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループのうち、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 以上の巨大病変におけるハザード比は 0.07～0.34 の範囲であった。予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者での A 群の PFS に対するベネフィットは、OC 群と比較して大きかった（ハザード比 0.13［95% CI：0.08～0.21］）。

IRC 評価による ORR（CR+CRi+nPR+PR）は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 93.9%、85.5%及び 78.5%であった。AO 群と OC 群の IRC 評価による ORR の差は 15.3%（p<0.0001）であった。IRC 評価による PRL を含む ORR（CR+CRi+nPR+PR+PRL）は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 93.9%、86.6%及び 78.5%であった。AO 群と OC 群の IRC 評価による PRL を含む ORR の差は 15.3%（p<0.0001）であった。A 群と OC 群の IRC 評価による PRL を含む ORR の差は 8.1%（p<0.0376）であった。

AO 群、A 群及び OC 群のいずれにおいても OS は中央値に達していなかった。OC 群に対する OS のハザード比は AO 群で 0.47（95% CI：0.21～1.06、p=0.0577）、A 群で 0.60（95% CI：0.28～1.27、p=0.1556）であった。

AO 群及び A 群では、OC 群と比較して TTNT を名目上有意に延長した（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.14［95% CI：0.08～0.26］、p<0.0001、A 群 vs OC 群：ハザード比 0.24［95% CI：0.15～0.40］、p<0.0001）。Kaplan-Meier 法により推定した 18 カ月時点で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 93.2%、92.6%及び 78.5%であった。同様に、36 カ月時点で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 90.0%、86.3%及び 50.2%であった。

安全性

AO 群及び A 群におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は、それぞれ 27.7 カ月（範囲：0.7～40.3 カ月）及び 27.7 カ月（範囲：0.3～40.2 カ月）あった。アカラブルチニブの投与を 1 年以上継続した被験者の割合は AO 群及び A 群でそれぞれ 88.8%及び 86.0%、アカラブルチニブの投与を 2 年以上継続した被験者の割合は AO 群及び A 群でそれぞれ 83.1%及び 81.0%であった。AO 群及び OC 群におけるオビヌツズマブの曝露期間の中央値は、それぞれ 5.5 カ月（範囲：0.9～7.1 カ月）及び 5.6 カ月（範囲：0.9～7.4 カ月）であった。OC 群における chlorambucil の曝露期間の中央値は、5.5 カ月（範囲：0.5～7.2 カ月）であった。

AO 群で発現率 20%以上であった有害事象は、頭痛（39.9%）、下痢（38.8%）、好中球減少症（31.5%）、疲労（28.1%）、挫傷（23.6%）、関節痛（21.9%）、咳嗽（21.9%）、上気道感染（21.3%）及び悪心（20.2%）であった。A 群で発現率 20%以上であった有害事象は、頭痛（36.9%）、下痢（34.6%）及び悪心（22.3%）であった。OC 群で発現率 20%以上であった有害事象は、好中球減少症（45.0%）、注入に伴う反応（39.6%）、悪心（31.4%）、下痢（21.3%）及び発熱（20.7%）であった。これらの有害事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。AO 群、A 群及び OC 群におけるグレード 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症（29.8%、9.5%及び 41.4%）、血小板減少症（8.4%、2.8%及び 11.8%）及び貧血（5.6%、6.7%及び 7.1%）であった。グレード 5（死亡）の有害事象は、AO 群の 5 例（2.8%）、A 群の 6 例（3.4%）及び OC 群の 4 例（2.4%）に認められた。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、AO 群（80.9%）及び OC 群（91.1%）と比較して、A 群（65.7%）で低かった。AO 群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は好中球減少症（27.5%）であり、次いで頭痛（24.2%）、下痢（22.5%）、挫傷

（15.2%）及び悪心（14.0%）であった。A 群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は頭痛（24.0%）であり、次いで下痢（19.6%）、挫傷（10.1%）、悪心（10.1%）、疲労（9.5%）及び好中球減少症（9.5%）であった。AO 群及び A 群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 以上の主な有害事象は、好中球減少症（25.8%及び 8.9%）、血小板減少症（7.9%及び 1.1%）及び下痢（2.8%及び 0.6%）であった。A 群の 1 例に、治験薬最終投与後 30 日以降にアカラブルチニブと関連ありと判断されたグレード 5 の有害事象（発熱性好中球減少症）が認められた。

重篤な有害事象は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 38.8%、31.8%及び 21.9%に認められた。グレート 3 以上の重篤な有害事象は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 32.6%、29.6%及び 19.5%に認められた。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 15.7%、8.9%及び 13.6%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、AO 群及び A 群でそれぞれ 10.7%及び 9.5%に認められた。オビヌツズマブの投与中止に至った有害事象は、AO 群及び OC 群でそれぞれ 6.2%及び 5.9%に認められた。Chlorambucil の投与中止に至った有害事象は、OC 群で 14.2%に認められた。アカラブルチニブの減量に至った有害事象は、AO 群及び A 群でそれぞれ 6.7%及び 3.9%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、AO 群及び A 群でそれぞれ 43.8%及び 34.1%に認められた。

アカラブルチニブの投与を受けた被験者の血液学的検査値及び血液生化学検査値を評価した結果、以下の特性が明らかとなった。アカラブルチニブが投与された AO 群及び A 群では、ベースライン時と比較して絶対好中球数減少、血小板数減少及び白血球数増加の毒性グレードの悪化傾向が認められた。しかしながら、IWCLL 2008 ガイドラインの基準に基づきグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常と判断された絶対好中球数減少及び血小板数減少の発現率は、AO 群（それぞれ 34.3%及び 15.2%）及び OC 群（それぞれ 46.7%及び 29.0%）と比較して A 群（それぞれ 11.7%及び 7.3%）で顕著に低かった。A 群（63.1%）におけるリンパ球増加症の発現率は、AO 群（57.9%）と比較してやや高く、OC 群（0%）と比較して高かった。合計 6 例（AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 2 例）が Hy’s Law の生化学的基準（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上増加）に該当した。これら 6 例のトランスアミナーゼ及びビリルビン上昇の原因を評価した詳細な結果については、第 5 部 3.5.1.2 項の ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 12.4.2.4 項を参照のこと。

結論

未治療 CLL 患者を対象とした本試験において、AO 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、病勢進行又は死亡のリスクが 90%減少した（ハザード比 0.10、p<0.0001）。A 群でも 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、病勢進行又は死亡のリスクが 80%減少した（ハザード比 0.20、p<0.0001）。OC 群と比較した AO 群及び A 群の PFS に対するベネフィットは、高リスクの細胞遺伝学的特性を有するサブグループを含む予め規定された全サブグループで一貫しており、後治療を開始した後の進行を含めて評価した場合でも認められた。アカラブルチニブ（オビヌツズマブとの併用又は単独療法）は許容可能な安全性及び良好な忍容性プロファイルを示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象集団の要約

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-309 試験）で無作為割付けされた被験者は 310 例であり、全例が有効性の解析対象となった。

ACE-CL-309 試験の年齢の中央値は 67 歳（範囲：32～90 歳）で、65 歳以上は 62.9%であった。大部分は非ヒスパニック／ラテン系の白人男性であった。CLL の初回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。CLL に対する前治療の回数の中央値は 2 回（範囲：1～10 回）であった。ベースライン時に 17p 欠失、11q 欠失、*IgHV* 遺伝子変異陰性又は *TP53* 変異のいずれかの予後不良特性を有していた被験者は 87.7%であり、Rai 病期分類が高リスク（III 又は IV 期）であった被験者は 41.6%、β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超であった被験者は 79.4%であった。過半数を超える被験者（53.2%）は、ベースライン時に血球減少症（絶対好中球数、ヘモグロビン又は血小板数の減少）を有していた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 10.4 項参照）。

ACE-CL-309 試験の人口統計学的及びベースライン特性は、予定される対象患者集団（R/R CLL 患者）を代表するものであると考えられた。

国内第 I 相試験

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）では、合計 25 例にアカラブルチニブが投与され、その内訳は MCL 患者 13 例、CLL 患者 5 例、SLL 患者 4 例、FL 患者 2 例及び WM 患者 1 例であった。全ての被験者が有効性の解析対象となった。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：51～79 歳）であった。全ての被験者はアジア人（日本人）であり、半数以上は男性（55.6%）であった。ベースライン時の ECOG performance status が 0 であった被験者は 66.7%であり、ベースライン時の Rai 病期分類が中間リスク（I 又は II）であった被験者は 33.1%であった。また、ベースライン時の Binet 病期分類が B であった被験者は 44.4%であった。

海外第 I/II 相試験

海外第 I/II 相試験の 2 試験（ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験）でアカラブルチニブの投与を受けた R/R 又は未治療患者は合計 281 例であった。これらのうち R/R 患者は 166 例であった。海外第 I/II 相試験の 2 試験の R/R 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。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-007 試験）で無作為割付けされた被験者は 535 例であり、全例が有効性の解析対象となった。

ACE-CL-007 試験の年齢の中央値は 70 歳（範囲：41～91 歳）で、65 歳以上は 83.7%であった。大部分は非ヒスパニック／ラテン系の白人男性であった。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）であった。ベースライン時に 17p 欠失、11q 欠失、*IgHV* 遺伝子変異陰性又は *TP53* 変異のいずれかの予後不良特性を有していた被験者は 70.1%であり、Rai 病期分類が高リスク（III 又は IV 期）であった被験者は 46.9%、β2-マイ

クログロブリン値 3.5 mg/L 超であった被験者は 75.5%であった。約半数の被験者（47.7%）は、ベースライン時に血球減少症（絶対好中球数、ヘモグロビン又は血小板数の減少）を有していた（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 10.4 項参照）。

ACE-CL-007 試験の人口統計学的及びベースライン特性は、予定される対象患者集団（未治療 CLL 患者）を代表するものであると考えられた。

2.7.3.3.1.2 患者の内訳

2.7.3.3.1.2.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験は多施設共同試験であり 25 カ国の 102 施設で実施した。組入れ例数が多かった実施国は、ポーランド（22.3%）、チェコ共和国（19.4%）、ウクライナ（8.1%）、ロシア連邦（5.2%）、イタリア（4.8%）、スペイン（4.5%）、カナダ（4.2%）及びオーストラリア（3.9%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.1.1.1 参照）。

本試験の組入れ例数及び無作為割付け例数は、いずれも 310 例（A 群 155 例及び IR/BR 群 155 例）であった（表 2）。これらのうち 3 例（A 群 1 例及び IR/BR 群 2 例）を除く全例が治験薬の投与を受けた。IR/BR 群において治験担当医師が選択した治療薬は、IR が 119 例、BR が 36 例であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 12 参照）。データカットオフ（2019 年 1 月 15 日）時点で、無作為割付けされた治験薬の投与を中止していた被験者は、A 群で 19.4%、IR/BR 群で 71.6%であった。主な中止理由は、A 群のアカラブルチニブ及び IR/BR 群の idelalisib では有害事象（それぞれ 11.0%及び 37.4%）、IR/BR 群のベンダムスチン及びリツキシマブでは治療完了（それぞれ 19.4%及び 79.4%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 12 参照）。

データカットオフ時点で、試験を継続していた被験者は 85.2%であり、試験を中止した被験者は 14.8%であった。主な試験中止理由は、死亡（A 群 9.7%、IR/BR 群 11.6%）であった。A 群及び IR/BR 群の試験参加期間の中央値は、それぞれ 16.1 カ月（範囲：0.5～22.4 カ月）及び 15.7 カ月（範囲：0.0～22.1 カ月）であった（表 2）。

表 2　　ACE-CL-309 試験における被験者の内訳（ITT 集団）

	No. (%) of Subjects	
	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
Randomized (ITT Population)	155 (100%)	155 (100%)
Treated with any study drug	154 (99.4%)	153 (98.7%)
Randomized but not treated[b]	1 (0.6%)	2 (1.3%)
Acalabrutinib		
Subjects treated	154 (99.4%)	N/A
Subjects who discontinued study drug	30 (19.4%)	N/A
Primary reason for study drug discontinuation		
Adverse event	17 (11.0%)	N/A
Death	1 (0.6%)	N/A
Investigator discretion	1 (0.6%)	N/A
Progressive disease	10 (6.5%)	N/A
Lost to follow-up	0	N/A
Withdrawal of consent	0	N/A
Other	1 (0.6%)	N/A
Subjects who discontinued all study treatment[c]	30 (19.4%)	111 (71.6%)
Subjects who exited study[d]	18 (11.6%)	28 (18.1%)
Primary reason for study exit		
Death	15 (9.7%)	18 (11.6%)
Withdrawal of consent	3 (1.9%)	10 (6.5%)
Lost to follow-up	0	0
Investigator’s discretion	0	0
Other	0	0
Time on study (months)[d]		
Mean (SD)	15.81 (3.54)	15.05 (4.45)
Median	16.1	15.7
Min, Max	0.5, 22.4	0.0, 22.1

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

[b] Subjects randomized but without exposure data were assumed to be not treated.

[c] Discontinued all study treatment per randomization assignment.

[d] Study exit and time on study were based on the whole study period - that is, main study period + crossover period.

BR=bendamustine+rituximab; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IR=idelalisib+rituximab; ITT=intent-to-treat; R/R=relapsed/refractory; Max=maximum; Min=minimum; N/A=not applicable; SD=standard deviation.
Source: ACE-CL-309 CSR Table 12.

2.7.3.3.1.2.2　国内第 I 相試験

D8220C00001 試験における被験者の内訳を表 3 に示す。

合計 25 例にアカラブルチニブが投与された。データカットオフ時点において 16 例が試験継続中であり、試験中止例は 9 例であった。試験中止理由は、死亡 2 例及び病勢進行 7 例であった。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）においては、データカットオフ時点においてすべての被験者が試験継続中であった。

表 3　　D8220C00001 試験における被験者の内訳（治験薬の投与を受けた全被験者）

	No. (%) of Subjects			
	D8220C00001[a]			
		Part 1 + Part 2		
	Part 1 (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	Total (N=25)
Patients who received treatment	6 (100.0%)	9 (100.0%)	13 (100.0%)	25 (100.0%)
Patients ongoing treatment at data cut-off	4 (66.7%)	9 (100.0%)	5 (38.5%)	16 (64.0%)
Patients who discontinued study treatment	2 (33.3%)	0	8 (61.5%)	9 (36.0%)
Treatment (Acalabrutinib) stopped due to Condition under investigation worsened	2 (33.3%)	0	8 (61.5%)	9 (36.0%)
Patients ongoing study at data cut-off	4 (66.7%)	9 (100.0%)	5 (38.5%)	16 (64.0%)
Patients who terminated study	2 (33.3%)	0	8 (61.5%)	9 (36.0%)
Death	0	0	2 (15.4%)	2 (8.0%)
Other (Progression Disease)	2 (33.3%)	0	6 (46.2%)	7 (28.0%)

[a] Data shown are through the data cutoff date of [redacted] 20[redacted].

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; R/R=relapsed/refractory

Source: D8220C00001 Addendum CSR Table 10.

2.7.3.3.1.2.3　海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における被験者の内訳を表 4 に示す。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験でアカラブルチニブの投与を受けた被験者は合計 281 例であった。これらのうち R/R 患者は 166 例、未治療患者は 115 例であった。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（ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループで 56.0%～88.9%）。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験を統合したときのアカラブルチニブの主な中止理由は、病勢進行（R/R 患者 18.1%及び未治療患者 1.7%）及び有害事象（R/R 患者 10.2%及び未治療患者 7.0%）であった。試験参加期間の中央値は、ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループで 25.0～45.6 カ月（範囲：0.56～58.48 カ月）であった。

表 4　　ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における被験者の内訳（All-Treated 集団）

	No. (%) of Subjects			
	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Subjects on treatment, n (%)	75 (56.0%)	88 (88.9%)	24 (75.0%)	12 (75.0%)
Subjects who discontinued acalabrutinib treatment, n (%)	59 (44.0%)	11 (11.1%)	8 (25.0%)	4 (25.0%)
Adverse event	15 (11.2%)	5 (5.1%)	2 (6.3%)	3 (18.8%)
Death	6 (4.5%)	0	0	0
Physician decision	6 (4.5%)	0	0	1 (6.3%)
Pregnancy	0	1 (1.0%)	0	0
Progressive disease	28 (20.9%)	2 (2.0%)	2 (6.3%)	0
Withdrawal by subject	3 (2.2%)	2 (2.0%)	0	0
Other	1 (0.7%)	1 (1.0%)	4 (12.5%)	0
Subjects who discontinued the study, n (%)	54 (40.3%)	10 (10.1%)	8 (25.0%)	2 (12.5%)
Death	11 (8.2%)	1 (1.0%)	1 (3.1%)	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal of consent	3 (2.2%)	1 (1.0%)	0	0
Completed 30-day SFU	27 (20.1%)	6 (6.1%)	N/A	N/A
Started other anticancer therapy	11 (8.2%)	1 (1.0%)	N/A	N/A
Other	2 (1.5%)	1 (1.0%)	7 (21.9%)	2 (12.5%)
Time on study (months)				
Mean (SD)	37.5 (15.26)	43.1 (9.90)	24.3 (13.79)	24.0 (11.90)
Median	41.7	45.6	25.0	26.4
Min, Max	0.56, 58.48	0.92, 52.34	4.1, 46.4	5.8, 42.1

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

Max=maximum; Min=minimum; N/A=not applicable; PrevUnt=previously untreated; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation; SFU=safety follow-up visit.

Source: ACE-CL-001 CSR Table 8, 15-H-0016 CSR, Table 7, 15-H-0016 CSR Table 8.

2.7.3.3.1.2.4　未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験は多施設共同試験であり 18 カ国の 142 施設で実施した。組入れ例数が多かった地域は、北米（36.4%）、西欧（26.7%）、中欧及び東欧（25.0%）、オーストラリア及びニュージーランド（8.0%）、並びに南米（3.7%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.1.1.1 参照）。

本試験の組入れ例数及び無作為割付け例数は、いずれも 535 例（AO 群 179 例、A 群 179 例及び OC 群 177 例）であった（表 5）。これらのうち治験薬の投与を受けた被験者は、526 例（98.3%）であった。データカットオフ（2019 年 2 月 8 日）時点で、全ての治験薬の投与を中止していた被験者は 44.3%（AO 群 18.4%、A 群 20.1%及び OC 群で 94.9%）であった。アカラブルチニブの主な中止理由は有害事象（AO 群 10.1%及び A 群 8.9%）であった。また、chlorambucil 及びオビヌツズマブの主な治療完了前の中止理由も有害事象（Chlorambucil：OC 群 13.6%、オビ

ヌツズマブ：AO 群 6.1%及び OC 群 5.6%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 9 参照）。

データカットオフ時点で、試験を継続していた被験者は 86.9%、試験を中止した被験者は 13.1%であった。主な試験中止理由は、死亡（5.8%）及び同意撤回（5.0%）であった。AO 群、A 群及び OC 群の試験参加期間の中央値は、それぞれ 28.5 カ月（範囲：1.7～40.3 カ月）、28.4 カ月（範囲：0.1～40.8 カ月）及び 28.0 カ月（範囲：0.0～40.4 カ月）であった（表 5）。

表 5　　ACE-CL-007 試験における被験者の内訳（ITT 集団）

	No. (%) of Subjects		
	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
Randomized (ITT Population)	179 (100%)	179 (100%)	177 (100%)
Treated with any study drug	179 (100%)	178 (99.4%)	169 (95.5%)
Randomized but not treated[b]	0	1 (0.6%)	8 (4.5%)
Acalabrutinib			
Subjects treated	179 (100%)	178 (99.4%)	N/A
Subjects who discontinued study drug	33 (18.4%)	36 (20.1%)	N/A
Primary reason for study drug discontinuation			
Adverse event	18 (10.1%)	16 (8.9%)	N/A
Death	1 (0.6%)	3 (1.7%)	N/A
Investigator discretion	3 (1.7%)	5 (2.8%)	N/A
Progressive disease	6 (3.4%)	7 (3.9%)	N/A
Lost to follow-up	0	1 (0.6%)	N/A
Withdrawal of consent	1 (0.6%)	1 (0.6%)	N/A
Other	4 (2.2%)	3 (1.7%)	N/A
Subjects who discontinued all study treatment[c]	33 (18.4%)	36 (20.1%)	168 (94.9%)
Subjects who exited study[d]	16 (8.9%)	22 (12.3%)	32 (18.1%)
Primary reason for study exit			
Death	6 (3.4%)	9 (5.0%)	16 (9.0%)
Withdrawal of consent	6 (3.4%)	9 (5.0%)	12 (6.8%)
Lost to follow-up	1 (0.6%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)
Investigator’s discretion	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0
Other	0	0	2 (1.1%)
Time on study (months)[d]			
Mean (SD)	28.2 (7.18)	28.0 (7.75)	26.5 (9.40)
Median	28.5	28.4	28.0
Min, Max	1.7, 40.3	0.1, 40.8	0.0, 40.4

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] Subjects randomized but without exposure data were assumed to be not treated.

[c] Discontinued all study treatment per randomization assignment.

[d] Time on study did not include the crossover period.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ITT=intent-to-treat; obin=obinutuzumab; Max=maximum; Min=minimum; N/A=not applicable; PrevUnt=previously untreated; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 9.

2.7.3.3.1.3 治験実施計画書からの逸脱

重要な治験実施計画書からの逸脱を定義し、試験期間中に認められた逸脱を記録した。

2.7.3.3.1.3.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験では、重要な治験実施計画書からの逸脱が 23 例（7.4%）の被験者に認められた。これらのうち、18 例（5.8%）は「治験実施計画書に従って管理されず」に分類される逸脱（安全性又は有効性の評価の欠損、毒性管理及び中止基準に関連する逸脱）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 13 参照）。感度解析として重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した PFS に関する解析を実施したが、本試験の有効性の結果の全般的な解釈に重大な影響はみられなかった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.3 参照）。重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者のうち、解析対象集団から除外されたものはなかった。

2.7.3.3.1.3.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験において、治験実施計画書からの重要な逸脱が 10 例の被験者に認められた。主な逸脱内容は、「アカラブルチニブの過量投与」、「アカラブルチニブを誤った用量・用量での投与」及び「重篤な有害事象の報告遅延」（それぞれ 3 例）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum 10.2 項参照）。治験実施計画書からの重要な逸脱が報告された被験者のうち、解析対象集団から除外されたものはなかった。

2.7.3.3.1.3.3 海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験の R/R 及び未治療患者では、重要な治験実施計画書からの逸脱が 18.5%の被験者に認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 Table 9 参照）。これらのうち 13.7%は選択・除外基準の逸脱であった。15-H-0016 試験の R/R 及び未治療患者では、重要な治験実施計画書からの逸脱が 12.5%の被験者に認められた（第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書 Table 14.1.1.4.1 及び Table 14.1.1.4.2 参照）。これらの治験実施計画書からの逸脱は、これらの試験の安全性及び有効性の結果の全般的な解釈に重大な影響を与えないと考えられた。重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者のうち、解析対象集団から除外されたものはなかった。

2.7.3.3.1.3.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験では、重要な治験実施計画書からの逸脱が 78 例（14.6%）の被験者に認められた。これらのうち、主な逸脱は「同意文書に関連する逸脱」（22 例［4.1%］）及び「治験薬の投与／交付に関連する逸脱」（22 例［4.1%］）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 10 参照）。また、「試験手順及び評価に関連する逸脱」は 17 例（3.2%）、「選択基準に関連する逸脱」は 14 例（2.6%）（これらのうち 11 例は 65 歳未満でクレアチニンクリアランスが 30～69 mL/分又は CIRS-G スコア 6 超のいずれかの基準を満たさなかった）であった。感度解析として重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した PFS に関する解析を実施したが、本試験の有効性の結果の全般的な解釈に重大な影響はみられなかった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.3 参照）。重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者のうち、解析対象集団から除外されたものはなかった。

2.7.3.3.1.4 解析対象集団

2.7.3.3.1.4.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験における各解析対象集団の被験者数を表 6 に示す。解析対象集団の定義については、本概要の 2.7.3.1.2.6 項を参照のこと。

表 6 ACE-CL-309 試験における解析対象集団の被験者数

	No. (%) of Subjects	
	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
ITT Population	155 (100%)	155 (100%)
Safety Population	154 (99.4%)	153 (98.7%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

BR=bendamustine+rituximab; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IR=idelalisib+rituximab; ITT=intent-to-treat; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 14.

2.7.3.3.1.4.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験における各解析対象集団の被験者数を表 7 に示す。各解析対象集団の定義については、本概要の 2.7.3.1.2.6 項を参照のこと。

表 7 D8220C00001 試験における解析対象集団の被験者数

	No. (%) of Subjects			
	D8220C00001[a]			
		Part 1 + Part 2		
	Part 1 (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	Total (N=25)
Patients assigned treatment	6	9	13	25
Safety analysis set	6	9	13	25
Pharmacokinetics analysis set	6	1	2	6
Pharmacodynamics analysis set	6	9	9	21
Patients excluded from pharmacodynamics analysis set	0	0	4	4
Did not have baseline pharmacodynamics data	0	0	4	4
Tumour response analysis set	6	9	13	25

[a] Data shown are through the data cutoff date of [redacted] 20[redacted].

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; R/R=relapsed/refractory

Source: D8220C00001 CSR Addendum Table 12.

2.7.3.3.1.4.3 海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における各解析対象集団の被験者数を表 8 に示す。それぞれの試験での解析対象集団の定義については、本概要の 2.7.3.2.2.3 項を参照のこと。

表 8 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における解析対象集団の被験者数

	No. (%) of Subjects			
	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=135)	PrevUnt (N=101)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Enrolled Population	135 (100%)	101 (100%)	32 (100%)	16 (100%)
All-Treated Population	134 (99.3%)	99 (98.0%)	32 (100%)	16 (100%)
Efficacy Evaluable Population	130 (96.3%)	97 (96.0%)	32 (100%)	16 (100%)
Efficacy Evaluable Population with 6M Assessment (EEP6)	N/A	N/A	31 (96.9%)	16 (100%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

N/A=not applicable; PrevUnt=previously untreated; R/R=relapsed/refractory.
Source: ACE-CL-001 CSR Table 10, 15-H-0016 CSR Table 9, 15-H-0016 CSR Table 10.

2.7.3.3.1.4.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験における各解析対象集団の被験者数を表 9 に示す。解析対象集団の定義については、本概要の 2.7.3.1.2.6 項を参照のこと。

表 9 ACE-CL-007 試験における解析対象集団の被験者数

	No. (%) of Subjects		
	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
ITT Population	179 (100%)	179 (100%)	177 (100%)
Safety Population	178 (99.4%)	179 (100%)	169 (95.5%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ITT=intent-to-treat; obin=obinutuzumab; PrevUnt=previously untreated.
Source: ACE-CL-007 CSR Table 11.

2.7.3.3.1.5 人口統計学的特性及び疾患特性

2.7.3.3.1.5.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験の被験者の年齢の中央値は、67 歳（範囲：32～90 歳）であった（表 10）。被験者の約 2/3（62.9%）は 65 歳以上であり、75 歳以上であった被験者は 21.0%であった。被験者の約 2/3（67.1%）は男性、92.3%は白人、89.0%は非ヒスパニック／ラテン系であった。ほとんどの被験者は、中欧及び東欧（63.9%）又は西欧（21.0%）で組み入れられた。A 群及び IR/BR 群の人口統計学的特性に顕著な差は認められなかった。

CLL の初回診断から無作為割付けまでの期間の中央値は、79.0 カ月（範囲：3.1～314.4 カ月）であった（表 11）。ほとんどの被験者（87.1%）のベースラインの ECOG performance status は 1 以下であった。約半数の被験者（48.7%）では 5 cm 以上の巨大病変を有していた。ベースラインの Rai 病期分類が中間リスク（I 又は II 期）の被験者は 56.1%、高リスク（III 又は IV 期）は 41.6%であった。予後不良の染色体特性である 17p 欠失、11q 欠失、*IgHV* 遺伝子変異陰性及び *TP53* 変異を有していた被験者は、それぞれ 15.8%、26.8%、78.4%及び 23.5%であり、これらのいずれかの予後不良特性を 1 つ以上有していた被験者は 87.7%であった。β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超は 79.4%であった。ベースライン時に体重減少、発熱、寝汗及び疲労等の全身症状が認められた被験者は 60.6%であった。過半数（53.2%）を超える被験者がベースライン時に血球減少症を有していた。その内訳は、血小板数減少（36.8%）、ヘモグロビン減少（30.6%）及び絶対好中球数減少（7.4%）であった。A 群及び IR/BR 群のベースライン時の疾患特性に顕著な差は認められなかった。

表 10　ACE-CL-309 試験における人口統計学的特性（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)		
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)	Total (N=310)
Age (years)			
Mean (SD)	66.9 (9.9)	66.7 (9.6)	66.8 (9.7)
Median	68	67	67
Min, Max	32, 89	34, 90	32, 90
Age group, n (%)			
<65 years	58 (37.4%)	57 (36.8%)	115 (37.1%)
≥65 years	97 (62.6%)	98 (63.2%)	195 (62.9%)
<75 years	121 (78.1%)	124 (80.0%)	245 (79.0%)
≥75 years	34 (21.9%)	31 (20.0%)	65 (21.0%)
Sex, n (%)			
Male	108 (69.7%)	100 (64.5%)	208 (67.1%)
Female	47 (30.3%)	55 (35.5%)	102 (32.9%)
Race, n (%)			
Asian	7 (4.5%)	7 (4.5%)	14 (4.5%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
White	145 (93.5%)	141 (91.0%)	286 (92.3%)
Not reported	3 (1.9%)	6 (3.9%)	9 (2.9%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (1.3%)	6 (3.9%)	8 (2.6%)
Not Hispanic or Latino	147 (94.8%)	129 (83.2%)	276 (89.0%)
Not reported	6 (3.9%)	20 (12.9%)	26 (8.4%)
Region, n (%)			
North America	8 (5.2%)	9 (5.8%)	17 (5.5%)
Australia, New Zealand	9 (5.8%)	7 (4.5%)	16 (5.2%)
Western Europe	32 (20.6%)	33 (21.3%)	65 (21.0%)
Central and Eastern Europe	99 (63.9%)	99 (63.9%)	198 (63.9%)
Asia	7 (4.5%)	7 (4.5%)	14 (4.5%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

BR=bendamustine+rituximab; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IR=idelalisib+rituximab; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 15.

表 11　ACE-CL-309 試験におけるベースライン時の疾患特性（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)		
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)	Total (N=310)
ECOG performance status, n (%)			
0-1	136 (87.7%)	134 (86.5%)	270 (87.1%)
2	19 (12.3%)	21 (13.5%)	40 (12.9%)
Time from diagnosis to randomization (months)			
Mean (SD)	88.48 (54.52)	87.09 (51.57)	87.78 (52.99)
Median	85.3	79.0	79.0
Min, Max	3.1, 314.4	5.0, 254.2	3.1, 314.4
Bulky disease, n (%)			
<5 cm	79 (51.0%)	80 (51.6%)	159 (51.3%)
≥5 cm	76 (49.0%)	75 (48.4%)	151 (48.7%)
Rai stage, n (%)			
0	2 (1.3%)	4 (2.6%)	6 (1.9%)
I	39 (25.2%)	32 (20.6%)	71 (22.9%)
II	49 (31.6%)	54 (34.8%)	103 (33.2%)
III	21 (13.5%)	18 (11.6%)	39 (12.6%)
IV	44 (28.4%)	46 (29.7%)	90 (29.0%)
Binet stage, n (%)			
A	24 (15.5%)	25 (16.1%)	49 (15.8%)
B	67 (43.2%)	61 (39.4%)	128 (41.3%)
C	54 (34.8%)	53 (34.2%)	107 (34.5%)
Missing	10 (6.5%)	16 (10.3%)	26 (8.4%)
17p deletion, n (%)			
Yes	28 (18.1%)	21 (13.5%)	49 (15.8%)
No	127 (81.9%)	133 (85.8%)	260 (83.9%)
11q deletion, n (%)			
Yes	39 (25.2%)	44 (28.4%)	83 (26.8%)
No	116 (74.8%)	110 (71.0%)	226 (72.9%)
IgHV, n (%)			
Mutated	33 (21.3%)	26 (16.8%)	59 (19.0%)
Unmutated	118 (76.1%)	125 (80.6%)	243 (78.4%)
Undetermined	3 (1.9%)	2 (1.3%)	5 (1.6%)
TP53 mutation, n (%)			
Yes	39 (25.2%)	34 (21.9%)	73 (23.5%)
No	113 (72.9%)	119 (76.8%)	232 (74.8%)
17p deletion, *TP53* mutation, 11q deletion, or unmutated *IgHV*, n (%)			
Yes	135 (87.1%)	137 (88.4%)	272 (87.7%)
No	19 (12.3%)	15 (9.7%)	34 (11.0%)

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)		
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)	Total (N=310)
B2-microglobulin, n (%)			
>3.5 mg/L	120 (77.4%)	126 (81.3%)	246 (79.4%)
≤3.5 mg/L	32 (20.6%)	25 (16.1%)	57 (18.4%)
Missing	3 (1.9%)	4 (2.6%)	7 (2.3%)
Cytopenia, n (%)			
ANC $\leq 1.5 \times 10^9$/L	14 (9.0%)	9 (5.8%)	23 (7.4%)
Hemoglobin ≤11 g/dL	49 (31.6%)	46 (29.7%)	95 (30.6%)
Platelets $\leq 100 \times 10^9$/L	57 (36.8%)	57 (36.8%)	114 (36.8%)
All of the above	4 (2.6%)	4 (2.6%)	8 (2.6%)
Any of the above	85 (54.8%)	80 (51.6%)	165 (53.2%)
Constitutional symptoms, n (%)			
Any constitutional symptom	91 (58.7%)	97 (62.6%)	188 (60.6%)
Weight loss	8 (5.2%)	15 (9.7%)	23 (7.4%)
Fever	8 (5.2%)	8 (5.2%)	16 (5.2%)
Night sweats	81 (52.3%)	84 (54.2%)	165 (53.2%)
Fatigue	20 (12.9%)	25 (16.1%)	45 (14.5%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

ANC=absolute neutrophil count; BR=bendamustine+rituximab; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; *IgHV*=immunoglobulin heavy-chain variable; IR=idelalisib+rituximab; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 16.

2.7.3.3.1.5.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験では、合計 25 例にアカラブルチニブが投与され、その内訳は MCL 患者 13 例、CLL 患者 5 例、SLL 患者 4 例、FL 患者 2 例及び WM 患者 1 例であった（表 13）。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：51～79 歳）であった。全ての被験者はアジア人（日本人）であり、半数以上は男性（55.6%）であった（表 12）。ベースライン時の ECOG performance status が 0 であった被験者は 66.7%であり、ベースライン時の Rai 病期分類が中間リスク（I 又は II）であった被験者は 33.3%であった。また、ベースライン時の Binet 病期分類が A 又は B であった被験者は 44.4%であった（表 13）。

表 12 D8220C00001 試験における人口統計学的特性（抗腫瘍効果解析対象集団及び安全性解析対象集団）

	D8220C00001[a]			
		Part 1 + Part 2		
	Part 1 (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	Total (N=25)
Age (years)				
Mean (SD)	69.2 (9.7)	63.7 (11.1)	72.9 (7.0)	68.4 (9.8)
Median	69.5	57.0	74.0	71.0
Min, Max	52, 79	51, 79	55, 82	51, 82
Sex, n (%)				
Male	5 (83.3)	5 (55.6)	12 (92.3)	19 (76.0)
Female	1 (16.7)	4 (44.4)	1 (7.7)	6 (24.0)
Race, n (%)				
Asian	6 (100.0)	9 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	9 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)

[a] Data shown are through the data cutoff date of [redacted] 20[redacted].

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; R/R=relapsed/refractory; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

Source: D8220C00001 CSR Addendum Table 13.

表 13　D8220C00001 試験におけるにおけるベースライン時の疾病特性（抗腫瘍効果解析対象集団及び安全性解析対象集団）

	D8220C00001[a]			
		Part 1 + Part 2		
	Part 1 (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	Total (N=25)
ECOG performance status, n (%)				
0	6 (100.0)	6 (66.7)	10 (76.9)	19 (76.0)
1	0	3 (33.3)	3 (23.1)	6 (24.0)
Histology type, n (%)				
Chronic Lymphocytic Leukaemia	1 (16.7)	5 (55.6)	0	5 (20.0)
Follicular lymphoma Grade 1	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Follicular lymphoma Grade 2	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Mantle Cell Lymphoma	2 (33.3)	0	13 (100.0)	13 (52.0)
Small lymphocytic lymphoma	0	4 (44.4)	0	4 (16.0)
Waldenström Macroglobulinemia	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Ann Arbor Lymphoma Staging, n (%)				
Stage II	2 (33.3)	0	2 (15.4)	3 (12.0)
Stage IIE	1 (16.7)	0	1 (7.7)	2 (8.0)
Stage III	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Stage IV	1 (16.7)	4 (44.4)	9 (69.2)	13 (52.0)
Missing	2 (33.3)	5 (55.6)	0	6 (24.0)
Ann Arbor Lymphoma Symptoms, n (%)				
A	4 (66.7)	4 (44.4)	13 (100.0)	19 (76.0)
Missing	2 (33.3)	5 (55.6)	0	6 (24.0)
Rai Staging, n (%)				
Lymphocytosis only (Stage 0)	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Lymphocytosis with lymphadenopathy (Stage I)	1 (16.7)	3 (33.3)	0	3 (12.0)
Lymphocytosis with anaemia (Stage III)	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Missing	5 (83.3)	4 (44.4)	13 (100.0)	20 (80.0)
Binet Stage, n (%)				
A	0	3 (33.3)	0	3 (12.0)
B	1 (16.7)	1 (11.1)	0	1 (4.0)
C	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Missing	5 (83.3)	4 (44.4)	13 (100.0)	20 (80.0)

[a] Data shown are through the data cutoff date of [redacted] 20[redacted].

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; R/R=relapsed/refractory; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Source: D8220C00001 CSR Addendum Table 14.

2.7.3.3.1.5.3　海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループの年齢の中央値は 63.5～66.0 歳（範囲：33～85 歳）であった（表 14）。全被験者の半数（49.1%）は 65 歳未満であった。約 2/3 の被験者（70.5%）は男性であり、ほとんどの被験者は非ヒスパニック／ラテン系の白人であった。

対象被験者は、CLL 患者が 276 例（98.2%）及び SLL 患者が 5 例（1.8%）であった（表 15）。CLL/SLL の初回診断から初回投与までの期間の中央値は、R/R 患者で 5.7～8.1 年（範囲：0.19～25.51 年）、未治療患者で 2.7～3.4 年（範囲：0.06～16.46 年）であり、治験実施計画書に規定する前治療基準と整合するものであった。ほとんどの被験者（98.6%）の ECOG performance status は 1 以下であった。Rai 病期分類（スクリーニング時のデータに基づき計算）が低リスク、中間リスク及び高リスクであった被験者は、それぞれ 0.0%、38.1%及び 46.3%であった。ベースライン時に体重減少、発熱及び寝汗等の B 症状が認められた被験者は 21.4%であった。約半数の被験者（41.4%）では 5 cm 以上の巨大病変を有していた。全被験者で 17p 欠失、11q 欠失及び *IgHV* 遺伝子変異陰性が認められた被験者は、それぞれ 17.7%（44/248 例）、19.8%（49/248 例）及び 27.9%（70/251 例）であった。過半数を超える被験者（59.1%）がベースライン時に血球減少症を有していた。

表 14　　ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における人口統計学的特性（All-Treated 集団）

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Age (years)				
Mean (SD)	65.6 (9.21)	63.5 (9.65)	62.8 (8.52)	64.4 (9.76)
Median	66.0	64.0	64.0	63.5
Min, max	42, 85	33, 85	48, 83	45, 81
Age group, n (%)				
<65 years	57 (42.5%)	54 (54.5%)	17 (53.1%)	10 (62.5%)
≥65 years	77 (57.5%)	45 (45.5%)	15 (46.9%)	6 (37.5%)
<70 years	88 (65.7%)	75 (75.8%)	27 (84.4%)	13 (81.3%)
≥70 years	46 (34.3%)	24 (24.2%)	5 (15.6%)	3 (18.8%)
Sex, n (%)				
Male	99 (73.9%)	66 (66.7%)	23 (71.9%)	10 (62.5%)
Female	35 (26.1%)	33 (33.3%)	9 (28.1%)	6 (37.5%)
Region, n (%)				
United States	107 (79.9%)	94 (94.9%)	32 (100%)	16 (100%)
Ex-United States	27 (20.1%)	5 (5.1%)	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (1.5%)	3 (3.0%)	0	1 (6.3%)
Not Hispanic or Latino	129 (96.3%)	94 (94.9%)	32 (100%)	15 (93.8%)
Unknown	3 (2.2%)	2 (2.0%)	0	0
Race, n (%)				
White	120 (89.6%)	88 (88.9%)	28 (87.5%)	11 (68.8%)
Asian	1 (0.7%)	2 (2.0%)	2 (6.3%)	0
Black	6 (4.5%)	5 (5.1%)	2 (6.3%)	3 (18.8%)
American Indian or Alaska Native	1 (0.7%)	0	0	0
Other	6 (4.5%)	4 (4.0%)	0	0

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

Max=maximum; min=minimum; PrevUnt=previously untreated; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation.
Source: ACE-CL-001 CSR Table 11, 15-H-0016 CSR Table 11, 15-H-0016 CSR Table 12.

表 15　ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験におけるベースライン時の疾患特性（All-Treated 集団）

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
ECOG performance status, n (%)				
0	48 (35.8%)	34 (34.3%)	17 (53.1%)	8 (50.0%)
1	82 (61.2%)	65 (65.7%)	15 (46.9%)	8 (50.0%)
2	4 (3.0%)	0	0	0
Histology, n (%)				
CLL	132 (98.5%)	98 (99.0%)	31 (96.9%)	15 (93.8%)
SLL	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (3.1%)	1 (6.3%)
Time since initial CLL diagnosis to first dose (years)				
Mean (SD)	8.3 (4.85)	4.4 (3.80)	7.4 (4.68)	3.6 (2.68)
Median	8.1	3.4	5.7	2.7
Min, Max	0.19, 25.51	0.06, 16.46	1.1, 21.3	0.1, 8.1
Baseline Rai stage (Derived)[b], n (%)				
0 (Low risk)	0	0	0	0
I-II (Intermediate risk)	38 (28.4%)	43 (43.4%)	18 (56.3%)	8 (50.0%)
III-IV (High risk)	65 (48.5%)	47 (47.5%)	10 (31.3%)	8 (50.0%)
Missing	31 (23.1%)	9 (9.1%)	4 (12.5%)	0
B Symptoms, n (%)				
Subjects with any B symptom	23 (17.2%)	21 (21.2%)	9 (28.1%)	7 (43.8%)
Weight loss	3 (2.2%)	6 (6.1%)	4 (12.5%)	0
Fever	1 (0.7%)	2 (2.0%)	1 (3.1%)	0
Night sweats	22 (16.4%)	19 (19.2%)	5 (15.6%)	7 (43.8%)
Fatigue	N/A	N/A	1 (3.1%)	1 (6.3%)
Bulky disease				
Subjects with measurable lymph nodes, n (%)	133 (99.3%)	99 (100%)	32 (100%)	16 (100%)
≥5 cm, n/N (%)	52/133 (39.1%)	46/99 (46.5%)	14 (43.8%)	4 (25.0%)
≥10 cm, n/N (%)	10/133 (7.5%)	6/99 (6.1%)	0	0
Chromosomal abnormalities, n/N (%)				
NOTCH 1 positive	N/A	N/A	10/26 (38.5%)	9/16 (56.3%)
NOTCH 1 negative	N/A	N/A	16/26 (61.5%)	7/16 (43.8%)
TP53 positive	16/57 (28.1%)	9/65 (13.8%)	6/26 (23.1%)	5/16 (31.3%)
TP53 negative	41/57 (71.9%)	56/65 (86.2%)	20/26 (76.9%)	11/16 (68.8%)
17p deletion with or without 11q deletion	27/116 (23.3%)	9/91 (9.9%)	2/26 (7.7%)	6/15 (40.0%)
11q deletion without or missing 17p deletion status	21/116 (18.1%)	19/91 (20.9%)	5/26 (19.2%)	4/15 (26.7%)
17p deletion or 11q deletion	N/A	N/A	6/26 (23.1%)	9/15 (60.0%)
Neither	68/116 (58.6%)	63/91 (69.2%)	20/26 (76.9%)	6/15 (40.0%)
Unmutated *IgHV*	81/111 (73.0%)	57/92 (62.0%)	23 (71.9%)	14 (87.5%)
Mutated *IgHV*	30/111 (27.0%)	35/92 (38.0%)	3 (9.4%)	2 (12.5%)

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
B2-microglobulin, n/N (%)				
>3.5 mg/L	76/101 (75.2%)	72/93 (77.4%)	13 (40.6%)	7 (43.8%)
≤3.5 mg/L	25/101 (24.8%)	21/93 (22.6%)	19 (59.4%)	9 (56.3%)
Cytopenias, n (%)				
Subjects with cytopenia	92 (68.7%)	52 (52.5%)	13 (40.6%)	9 (56.3%)
ANC ≤1.5x10^9/L	28 (20.9%)	10 (10.1%)	4 (12.5%)	2 (12.5%)
Hemoglobin ≤11 g/dL	43 (32.1%)	38 (38.4%)	8 (25.0%)	6 (37.5%)
Platelets ≤100x10^9/L	65 (48.5%)	28 (28.3%)	7 (21.9%)	1 (6.3%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

[b] Baseline Rai stage is derived based on data collected at screening. Subjects with ALC <5 x10^9/L at screening are set to missing.

ANC=absolute neutrophil count; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; *IgHV*=immunoglobulin heavy-chain variable; Max=maximum; Min=minimum; N/A=not available; PrevUnt=previously untreated; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation; SLL=small lymphocytic lymphoma.

Source: ACE-CL-001 CSR Table 14.1.1.4.3, ACE-CL-001 CSR Table 12, 15-H-0016 CSR Table 13, 15-H-0016 CSR Table 14.

2.7.3.3.1.5.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験の被験者の年齢の中央値は、70 歳（範囲：41～91 歳）であった（表 16）。ほとんどの被験者（83.7%）は 65 歳以上であり、75 歳以上であった被験者は 29.0%であった。過半数以上（61.3%）の被験者は男性、93.3%は白人、89.9%は非ヒスパニック／ラテン系であった。ほとんどの被験者は、北米（36.4%）、西欧（26.7%）又は中央／東欧（25.0%）で組み入れられた。AO 群、A 群及び OC 群の人口統計学的特性に顕著な差は認められなかった。

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）であった（表 17）。ほとんどの被験者（93.6%）のベースラインの ECOG performance status は 1 以下であった。約 1/3 の被験者（31.6%）では 5 cm 以上の巨大病変を有していた。ベースラインの Rai 病期分類が中間リスク（I 又は II 期）の被験者は 52.3%、高リスク（III 又は IV 期）は 46.9%であった。予後不良の染色体特性である 17p 欠失、11q 欠失、*IgHV* 遺伝子変異陰性及び *TP53* 変異を有していた被験者は、それぞれ 9.2%、17.8%、63.2%及び 11.4%であり、これらのいずれかの予後不良特性を 1 つ以上有していた被験者は 70.1%であった。β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超は 75.5%であった。ベースライン時に体重減少、発熱、寝汗及び疲労等の全身症状が認められた被験者は 53.8%であった。約半数（47.7%）の被験者がベースライン時に血球減少症を有していた。その内訳は、血小板数減少（20.7%）、ヘモグロビン減少（38.1%）及び絶対好中球数減少（4.5%）であった。AO 群、A 群及び OC 群のベースライン時の疾患特性に顕著な差は認められなかった。

表 16　ACE-CL-007 試験における人口統計学的特性（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)			
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)	Total (N=535)
Age (years)				
Mean (SD)	70.2 (8.02)	69.8 (7.57)	70.8 (7.56)	70.3 (7.72)
Median	70	70	71	70
Min, Max	41, 88	44, 87	46, 91	41, 91
Age group, n (%)				
<65 years	35 (19.6%)	28 (15.6%)	24 (13.6%)	87 (16.3%)
≥65 years	144 (80.4%)	151 (84.4%)	153 (86.4%)	448 (83.7%)
<75 years	126 (70.4%)	129 (72.1%)	125 (70.6%)	380 (71.0%)
≥75 years	53 (29.6%)	50 (27.9%)	52 (29.4%)	155 (29.0%)
Sex, n (%)				
Male	111 (62.0%)	111 (62.0%)	106 (59.9%)	328 (61.3%)
Female	68 (38.0%)	68 (38.0%)	71 (40.1%)	207 (38.7%)
Race, n (%)				
Asian	3 (1.7%)	0	0	3 (0.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
White	164 (91.6%)	170 (95.0%)	165 (93.2%)	499 (93.3%)
Black or African American	5 (2.8%)	4 (2.2%)	4 (2.3%)	13 (2.4%)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Not reported	7 (3.9%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)	18 (3.4%)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (1.1%)	11 (6.1%)	11 (6.2%)	24 (4.5%)
Not Hispanic or Latino	169 (94.4%)	156 (87.2%)	156 (88.1%)	481 (89.9%)
Not reported	8 (4.5%)	12 (6.7%)	10 (5.6%)	30 (5.6%)
Region, n (%)				
North America	64 (35.8%)	70 (39.1%)	61 (34.5%)	195 (36.4%)
Australia, New Zealand	13 (7.3%)	13 (7.3%)	17 (9.6%)	43 (8.0%)
Western Europe	49 (27.4%)	42 (23.5%)	52 (29.4%)	143 (26.7%)
Central and Eastern Europe	48 (26.8%)	46 (25.7%)	40 (22.6%)	134 (25.0%)
Asia	N/A	N/A	N/A	N/A
South America	5 (2.8%)	8 (4.5%)	7 (4.0%)	20 (3.7%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; N/A=not applicable; obin=obinutuzumab; PrevUnt=previously untreated; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 12.

表 17　　ACE-CL-007 試験におけるベースライン時の疾患特性（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)			
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)	Total (N=535)
ECOG performance status, n (%)				
0-1	169 (94.4%)	165 (92.2%)	167 (94.4%)	501 (93.6%)
2	10 (5.6%)	14 (7.8%)	10 (5.6%)	34 (6.4%)
Time from diagnosis to randomization (months)				
Mean (SD)	47.5 (51.93)	42.1 (45.10)	46.3 (48.67)	45.3 (48.61)
Median	30.5	24.4	30.7	27.6
Min, Max	0.4, 284.5	0.4, 242.6	0.3, 247.0	0.3, 284.5
Bulky disease, n (%)				
<5 cm	131 (73.2%)	107 (59.8%)	116 (65.5%)	354 (66.2%)
≥5 cm	46 (25.7%)	68 (38.0%)	55 (31.1%)	169 (31.6%)
Rai stage, n (%)				
0	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	4 (0.7%)
I	54 (30.2%)	48 (26.8%)	50 (28.2%)	152 (28.4%)
II	36 (20.1%)	44 (24.6%)	48 (27.1%)	128 (23.9%)
III	48 (26.8%)	50 (27.9%)	40 (22.6%)	138 (25.8%)
IV	38 (21.2%)	37 (20.7%)	38 (21.5%)	113 (21.1%)
17p deletion, n (%)				
Yes	17 (9.5%)	16 (8.9%)	16 (9.0%)	49 (9.2%)
No	162 (90.5%)	163 (91.1%)	160 (90.4%)	485 (90.7%)
Missing	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
11q deletion, n (%)				
Yes	31 (17.3%)	31 (17.3%)	33 (18.6%)	95 (17.8%)
No	148 (82.7%)	148 (82.7%)	143 (80.8%)	439 (82.1%)
Missing	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
IgHV, n (%)				
Mutated	74 (41.3%)	58 (32.4%)	59 (33.3%)	191 (35.7%)
Unmutated	103 (57.5%)	119 (66.5%)	116 (65.5%)	338 (63.2%)
Missing	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (1.1%)
TP53 mutation, n (%)				
Yes	21 (11.7%)	19 (10.6%)	21 (11.9%)	61 (11.4%)
No	158 (88.3%)	160 (89.4%)	155 (87.6%)	473 (88.4%)
Missing	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
17p deletion, *TP53* mutation, 11q deletion, or unmutated *IgHV*, n (%)				
Yes	117 (65.4%)	129 (72.1%)	129 (72.9%)	375 (70.1%)
No	62 (34.6%)	50 (27.9%)	48 (27.1%)	160 (29.9%)
B2-microglobulin, n (%)				
>3.5 mg/L	132 (73.7%)	140 (78.2%)	132 (74.6%)	404 (75.5%)
≤3.5 mg/L	44 (24.6%)	38 (21.2%)	42 (23.7%)	124 (23.2%)
Missing	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	7 (1.3%)

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)			
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)	Total (N=535)
Cytopenia, n (%)				
ANC ≤1.5x10^9/L	9 (5.0%)	10 (5.6%)	5 (2.8%)	24 (4.5%)
Hemoglobin ≤11 g/dL	67 (37.4%)	68 (38.0%)	69 (39.0%)	204 (38.1%)
Platelets ≤100x10^9/L	44 (24.6%)	33 (18.4%)	34 (19.2%)	111 (20.7%)
All of the above	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (1.1%)
Any of the above	93 (52.0%)	85 (47.5%)	77 (43.5%)	255 (47.7%)
Constitutional symptoms, n (%)				
Any constitutional symptom	96 (53.6%)	104 (58.1%)	88 (49.7%)	288 (53.8%)
Weight loss	19 (10.6%)	26 (14.5%)	23 (13.0%)	68 (12.7%)
Fever	9 (5.0%)	8 (4.5%)	2 (1.1%)	19 (3.6%)
Night sweats	79 (44.1%)	82 (45.8%)	71 (40.1%)	232 (43.4%)
Fatigue	29 (16.2%)	36 (20.1%)	26 (14.7%)	91 (17.0%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

Acala=acalabrutinib; ANC=absolute neutrophil count; chlb=chlorambucil; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; *IgHV*=immunoglobulin heavy-chain variable; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; obin=obinutuzumab; PrevUnt=previously untreated; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 13.

2.7.3.3.1.6 CLL に対する前治療

2.7.3.3.1.6.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験の CLL に対する前治療の回数の中央値は 2 回（範囲：1～10 回）であり、直前の治療の治療期間の中央値は 24.1 カ月（範囲：1.0～158.9 カ月）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 17 参照）。CLL に対し 4 レジメン以上の前治療を受けていた被験者は 34 例（11.0%）であった。CLL に対する主な前治療は、ベンダムスチン以外のアルキル化剤（85.2%）、抗 CD20 モノクローナル抗体（80.3%）及びプリンアナログ（68.7%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 17 参照）。

2.7.3.3.1.6.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における CLL/SLL に対する前治療の回数の中央値は 1 回（範囲：1～4 回）であり、1 回であった被験者の割合は 66.7%であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.1.8 参照）。CLL/SLL に対する主な前治療は、リツキシマブ（66.7%）、シクロホスファミド及びビンクリスチン硫酸塩（それぞれ 55.6%）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.1.7 参照）。

2.7.3.3.1.6.3 海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験の R/R 患者グループの被験者の CLL に対する前治療の回数の中央値は 2 回（範囲：1～13 回）であった。CLL に対する主な前治療は、抗 CD20 抗体（94.8%）、アルキル化剤（69.4 %）及びヌクレオシドアナログ（58.2%）であった（第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 Table 13 参照）。15-H-0016 試験の R/R 患者グループの被験者の CLL に対する前治療の回数の中央値は 1 回（範囲：1～2 回）であった。CLL に対する主な前治療は、フルダラビンを含む治療（65.6%）及び BR（25.0%）であった（第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書 Table 15 参照）。

2.7.3.3.1.6.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験の被験者は CLL に対する前治療歴のない被験者であった。

2.7.3.3.1.7 治験薬の服薬遵守

2.7.3.3.1.7.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験における A 群のアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は 199.0 mg/日（範囲：104.4～200.0 mg/日）、相対用量強度の中央値は 99.5%（範囲：52.2%～100%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 32 参照）。本試験において、結果の解釈に影響を与える可能性がある服薬遵守の問題はなかった。

2.7.3.3.1.7.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）におけるアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は、197.2 mg/日（範囲：91.7～200.0 mg/日）であり、相対用量強度の中央値は 98.6%（範囲：45.9%～100%）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 25 参照）。本試験において、結果の解釈に影響を与える可能性がある服薬遵守の問題はなかった。

2.7.3.3.1.7.3 海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の R/R 患者グループ及び未治療患者グループにおけるアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は 193.8～198.5 mg/日、相対用量強度の中央値は 96.8%～99.3%であった（第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 Table 24、第 5 部 3.5.2.1 項の 15-H-0016 試験の治験総括報告書 Table 33 及び Table 34 参照）。これらの試験で、結果の解釈に影響を与える可能性がある服薬遵守の問題はなかった。

2.7.3.3.1.7.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験における AO 群及び A 群のアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は、それぞれ 196.6 mg/日（範囲：75.8～200.0 mg/日）及び 198.4 mg/日（範囲：102.5～264.5 mg/日）であった。AO 群及び A 群のアカラブルチニブの相対用量強度の中央値は、それぞれ 98.3%（範囲：37.9%～100%）及び 99.2%（範囲：51.2%～132.2%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 32 参照）。本試験において、結果の解釈に影響を与える可能性がある服薬遵守の問題はなかった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の要約

R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験の有効性の結果の概要を表 18 に示す。ACE-CL-309 試験の有効性の結果の詳細については、本概要の 2.7.3.3.2.2 項及び第 5 部 3.5.1.1 項の ACE-CL-309 試験の治験総括報告書の 11.1 項を参照のこと。

ACE-CL-309 試験における追跡調査期間の中央値は、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、A 群では IR/BR 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 69%減少した（ハザード比 0.31［95% CI：0.20～0.49］、p<0.0001）。A 群において PFS は中央値に達していなかった。IR/BR 群における PFS の中央値は、16.5 カ月（95% CI：14.0～17.1 カ月）であった。主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、A 群では IR/BR 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.33、p<0.0001）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫しており、主要解析の頑健性が示された。副次評価項目である治験担当医師評価による PFS の結果は主要解析の結果と一貫していた（ハザード比 0.28［95% CI：0.18～0.45］、p <0.0001）。また、A 群では IR/BR 群と比較して IRC 及び治験担当医師評価による DOR の臨床的に意義のある延長（IRC 評価：ハザード比 0.33、治験担当医師評価：ハザード比 0.20）、並びに TTNT の名目上有意な延長（ハザード比 0.35、p<0.0001）が示されたことから、アカラブルチニブの更なる臨床的ベネフィットが確認された。IRC 及び治験担当医師評価のいずれにおいても、ORR（CR+CRi+nPR+PR）は A 群と IR/BR 群でほぼ同程度であった（IRC 評価：A 群 81.3%、IR/BR 群 75.5%、治験担当医師評価：A 群 79.4%、IR/BR 群 83.2%）。A 群及び IR/BR 群のいずれにおいても OS は中央値に達していなかった（ハザード比 0.84［95% CI：0.42～1.66］、p=0.6089）。

表 18　ACE-CL-309 試験における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の概要（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
IRC-assessed PFS		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.5 (14.0, 17.1)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.31 (0.20, 0.49)	
p-value[c]	<0.0001	
INV-assessed PFS		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.2 (14.0, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.28 (0.18, 0.45)	
p-value[c]	<0.0001	
Best Overall Response (IRC-assessed), n (%)		
CR	0	2 (1.3%)
CRi	0	0
nPR	0	0
PR	126 (81.3%)	115 (74.2%)
ORR (CR+CRi+nPR+PR)	126 (81.3%)	117 (75.5%)
95% CI[d]	(74.4, 86.6)	(68.1, 81.6)
ORR difference[e]	5.8%	
95% CI[d]	(-3.3, 14.9)	
p-value[f]	0.2248	
Overall Survival		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.84 (0.42, 1.66)	
p-value[c]	0.6089	
TTNT (months)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (18.4, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.35 (0.21, 0.58)	
p-value[c]	<0.0001	

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

[b] Estimated based on stratified Cox proportional hazards model for Hazard Ratio (95% CI). Analysis was stratified by number of prior therapies (1-3 versus ≥4) and 17p deletion status (yes versus no).

[c] Estimated based on stratified log-rank test for p-value.

[d] 95% CI based on Normal approximation (with use of Wilson's score).

[e] Difference versus the IR/BR arm.

[f] Based on Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment for number of prior therapies and 17p deletion status.

"+" indicates a value from a censored subject.

BR=bendamustine+rituximab; CI=confidence interval; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; INV=investigator; IR=idelalisib+rituximab; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; nPR=nodular partial response; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival; PR=partial response; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 18, ACE-CL-309 CSR Table 20, ACE-CL-309 CSR Table 22, ACE-CL-309 CSR Table 25, ACE-CL-309 CSR Table 27.

国内第 I 相試験

D8220C00001 試験では、CLL/SLL のみでなく他の疾患を含む B 細胞性腫瘍患者を対象とした。しかしながら、本申請では CLL/SLL 患者を対象としていることから、有効性の結果については R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）のデータのみを提示する。

DCO1 時点の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における ORR 及び PRL を含めた ORR は、それぞれ 66.7%（80% CI：40.1%～87.1%）及び 100.0%（80% CI：77.4%～100.0%）であった（表 26）。DCO1 時点で R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における DOR 及び PFS はいずれも中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Table 20 及び Table 21 参照）。

DCO2 時点の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における ORR 及び PRL を含めた ORR は、それぞれ 88.9%（80% CI：63.2%～98.8%）及び 100.0%（80% CI：77.4%～100.0%）であった（表 26）。DCO2 時点で R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における DOR 及び PFS はいずれも中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 20 及び Table 21 参照）。

海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の R/R CLL 患者及び未治療 CLL 患者における有効性の結果は、海外第 III 相試験（ACE-CL-309 試験及び ACE-CL-007 試験）の結果と一貫していた（第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 11.1 項、第 5 部 3.5.2.1 項の 15-H-0016 試験の治験総括報告書 11.1 項参照）。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）。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループにおける治験担当医師評価による ORR は 87.5%～97.0%であった。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の全被験者において最良効果が CR であった被験者の割合は 4.3%、PR であった被験者の割合は 86.8%であった。いずれの試験においても 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）。

未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験の有効性の結果の概要を表 19 に示す。ACE-CL-007 試験の有効性の結果の詳細については、本概要の 2.7.3.3.2.5 項及び第 5 部 3.5.1.2 項の ACE-CL-007 試験の治験総括報告書の 11.1 項を参照のこと。

ACE-CL-007 試験における追跡調査期間の中央値は、AO 群、A 群及び 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。この追跡調査期間において、AO 群では OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 90%減少した（ハザード比 0.10［95% CI：0.06～0.17］、p<0.0001）。また、A 群でも OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 80%減少した（ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.30］、p<0.0001）。AO 群及び A 群において PFS は中央値に達していなかった。OC 群における PFS の中央値は、22.6 カ月（95% CI：20.2～27.6 カ月）であった。主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、AO 群及び A 群では OC 群と比較して PFS を延長することが示された（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.11［95% CI：0.06～0.18］、A 群 vs OC 群：ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.31］）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。AO 群及び A 群のいずれも OC 群と比較して TTNT の名目上有意な延長（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.14［95% CI：0.08～0.26］、p<0.0001、A 群 vs OC 群：ハザード比 0.24［95% CI：0.15～0.40］、p<0.0001）が示されたことから、アカラブルチニブの更なる臨床的ベネフィットが確認

された。AO 群及び OC 群の IRC 評価による ORR は、それぞれ 93.9%（95% CI：89.3%～96.5%）及び 78.5%（95% CI：71.9%～83.9%）であり、その群間差（15.3%）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%（95% CI：79.6%～89.9%）（OC 群との比較で p=0.0763）であった。AO 群、A 群及び OC 群のいずれにおいても OS は中央値に達していなかった。OC 群に対する OS のハザード比は AO 群で 0.47（95% CI：0.21～1.06、p=0.0577）、A 群で 0.60（95% CI：0.28～1.27、p=0.1556）であった。

表 19　ACE-CL-007 における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の概要（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
IRC-assessed PFS			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (34.2, NE)	22.6 (20.2, 27.6)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	
p-value[c]	<0.0001	<0.0001	
INV-assessed PFS			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	27.8 (22.6, 28.8)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.12 (0.07, 0.21)	0.16 (0.10, 0.27)	
p-value[c]	<0.0001	<0.0001	
Best Overall Response (IRC-assessed), n (%)			
CR	23 (12.8%)	1 (0.6%)	8 (4.5%)
CRi	1 (0.6%)	0	0
nPR	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
PR	143 (79.9%)	150 (83.8%)	128 (72.3%)
ORR (CR+CRi+nPR+PR)	168 (93.9%)	153 (85.5%)	139 (78.5%)
95% CI[d]	(89.3, 96.5)	(79.6, 89.9)	(71.9, 83.9)
ORR difference[e]	15.3%	6.9%	
95% CI[d]	(8.3, 22.3)	(-1.0, 14.9)	
p-value[f]	<0.0001	0.0763	
Overall Survival			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.47 (0.21, 1.06)	0.60 (0.28, 1.27)	
p-value[c]	0.0577	0.1556	
TTNT (months)			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (28.9, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.14 (0.08, 0.26)	0.24 (0.15, 0.40)	
p-value[c]	<0.0001	<0.0001	

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] Estimated based on stratified Cox proportional hazards model for Hazard Ratio (95% CI). Analysis was stratified by 17p deletion status (yes versus no).

[c] Estimated based on stratified log-rank test for p-value.

[d] 95% CI based on Normal approximation (with use of Wilson's score).

[e] Difference versus the obin+chlb arm.

[f] Based on Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment for 17p deletion status.

"+" indicates a value from a censored subject.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CI=confidence interval; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; INV=investigator; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; nPR=nodular partial response; obin=obinutuzumab; ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated.
Source: ACE-CL-007 CSR Table 14, ACE-CL-007 CSR Table 16, ACE-CL-007 CSR Table 18, ACE-CL-007 CSR Table 20, ACE-CL-007 CSR Table 22, ACE-CL-007 CSR Table 23.

2.7.3.3.2.2 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の有効性の結果

2.7.3.3.2.2.1 有効性の主要評価項目：IRC 評価による無増悪生存期間

ACE-CL-309 試験では、層別割付け因子で調整した層別ログランク検定にて PFS の群間比較を実施した。

ACE-CL-309 試験において、A 群では IR/BR 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 69%減少した（ハザード比 0.31［95% CI：0.20～0.49］、p <0.0001）（図 1）。追跡調査期間の中央値は、A 群で 16.1 カ月、IR/BR 群で 15.7 カ月であった。この追跡調査期間において、A 群では PFS は中央値に達していなかった。IR/BR 群における PFS の中央値は 16.5 カ月（95% CI：14.0～17.1 カ月）であった（表 20）。

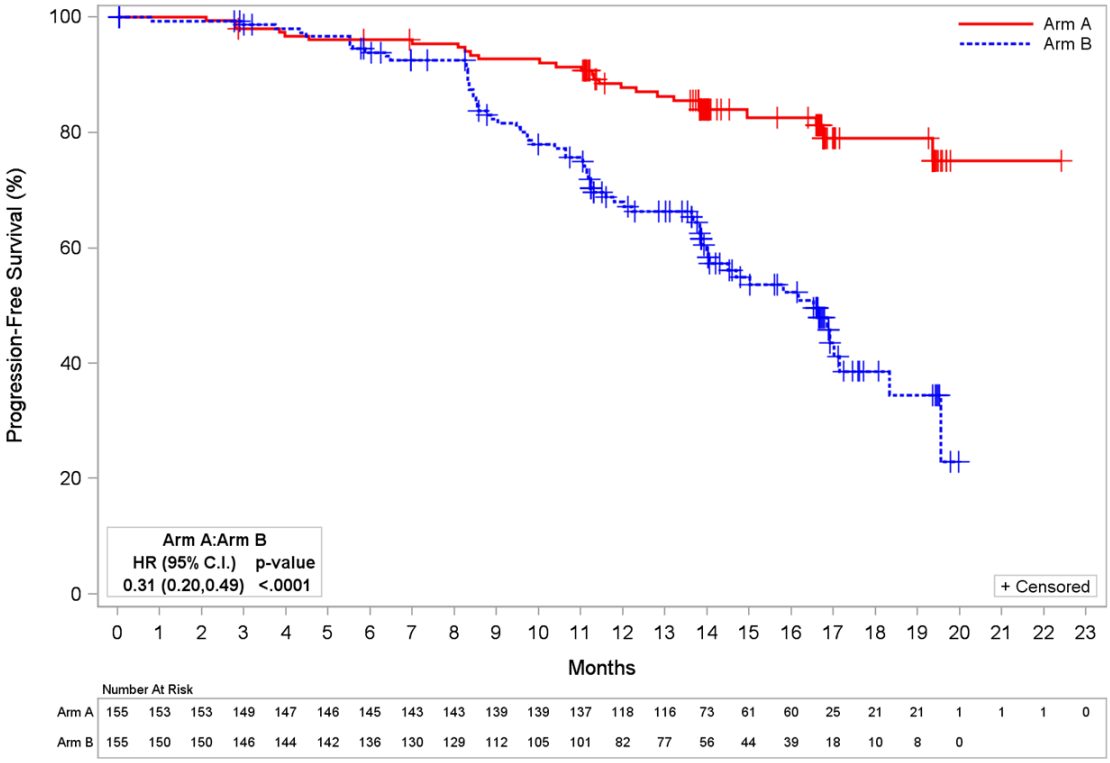
表 20 ACE-CL-309 試験における IRC 評価による無増悪生存期間（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
Subject Status		
Events, n (%)	27 (17.4%)	68 (43.9%)
Death	8 (5.2%)	9 (5.8%)
Disease progression	19 (12.3%)	59 (38.1%)
Censored, n (%)	128 (82.6%)	87 (56.1%)
PFS (months)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.5 (14.0, 17.1)
Min, Max	0.0+, 22.4+	0.0+, 20.0+
Stratified analysis[b]		
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.31 (0.20, 0.49)	
p-value[d]	<0.0001	
Unstratified analysis		
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.30 (0.19, 0.48)	
p-value[d]	<0.0001	
KM estimates PFS by timepoint (%)		
6 M PFS Rate (95% CI)	96.1 (91.5, 98.2)	93.9 (88.6, 96.8)
12 M PFS Rate (95% CI)	87.8 (81.3, 92.1)	68.0 (59.4, 75.1)
18 M PFS Rate (95% CI)	79.0 (69.7, 85.8)	38.6 (27.3, 49.8)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.
[b] Stratified by number of prior therapies (1-3 versus ≥4) and 17p deletion status (yes versus no).
[c] Estimated based on stratified or unstratified Cox proportional hazards model for Hazard Ratio (95% CI), respectively.
[d] Estimated based on stratified or unstratified log-rank test for p-value, respectively.
Time to event (or time to censor for censored subjects) is calculated as date of disease progression or death (censoring date for censored subjects) - randomization date + 1.

"+" indicates a value from a censored subject.
BR=bendamustine+rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IR=idelalisib+rituximab; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; KM=Kaplan-Meier; M=month; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; PFS=progression-free survival; R/R=relapsed/refractory.
Source: ACE-CL-309 CSR Table 18.

図 1　　ACE-CL-309 試験における IRC 評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



Arm A: acalabrutinib monotherapy.
Arm B: investigator's choice of either idelalisib+rituximab or bendamustine+rituximab.
CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat.
Source: ACE-CL-309 CSR Figure 2.

IRC 評価による無増悪生存期間の感度解析（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験では、IRC 評価による PFS の感度解析として、後治療開始を打切りとしない場合の PFS に関する解析、来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントを含めた解析、重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析、及び eCRF に記録された層別因子を用いた解析を実施した（第 5 部 3.5.1.1 項の ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 19 及び Figure 4 参照）。主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、A 群では IR/BR 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.33［95% CI：0.22～0.52］、p <0.0001）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.29～0.31 の範囲であり、いずれも名目上有意であった（いずれも p <0.0001）。

2.7.3.3.2.2.2 有効性の副次評価項目

治験担当医師評価による無増悪生存期間

ACE-CL-309 試験において、A 群では IR/BR 群と比較して治験担当医師評価による PFS に名目上有意な延長が認められた（ハザード比 0.28［95% CI：0.18～0.45］、p <0.0001）（表 21）。追跡調査期間の中央値は、A 群で 16.1 カ月、IR/BR 群で 15.7 カ月であった。この追跡調査期間において、A 群では PFS は中央値に達していなかった。IR/BR 群における PFS の中央値は 16.2 カ月（95% CI：14.0 カ月～未到達）であった。

表 21　ACE-CL-309 試験における治験担当医師評価による無増悪生存期間（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
Subject Status		
Events, n (%)	24 (15.5%)	68 (43.9%)
Death	7 (4.5%)	10 (6.5%)
Disease progression	17 (11.0%)	58 (37.4%)
Censored, n (%)	131 (84.5%)	87 (56.1%)
PFS (months)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.2 (14.0, NE)
Min, Max	0.5+, 22.4+	0.0+, 20.0+
Stratified analysis[b]		
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.28 (0.18, 0.45)	
p-value[d]	<0.0001	
Unstratified analysis		
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.28 (0.18, 0.45)	
p-value[d]	<0.0001	
KM estimates of PFS by timepoint (%)		
6 M PFS Rate (95% CI)	94.1 (89.0, 96.9)	92.7 (87.2, 95.9)
12 M PFS Rate (95% CI)	88.7 (82.4, 92.8)	67.4 (59.1, 74.4)
18 M PFS Rate (95% CI)	82.8 (74.6, 88.5)	43.9 (33.4, 53.8)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

[b] Stratified by number of prior therapies (1-3 versus ≥4) and 17p deletion status (yes versus no).

[c] Estimated based on stratified or unstratified Cox Proportional Hazards model for Hazard Ratio (95% CI), respectively. Hazard ratio versus the IR/BR arm.

[d] Estimated based on stratified or unstratified log-rank test for p-value, respectively.

Time to event (or time to censor for censored subjects) is calculated as date of disease progression or death (censoring date for censored subjects) - randomization date + 1.

"+" indicates a value from a censored subject.

BR=bendamustine+rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IR=idelalisib+rituximab; ITT=intent-to-treat; KM=Kaplan-Meier; M=month; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; PFS=progression-free survival; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 20.

IRC 及び治験担当医師評価による全奏効率

IRC 評価による全奏効率

ACE-CL-309 試験において、IRC 評価による ORR は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 81.3%（95% CI：74.4%～86.6%）及び 75.5%（95% CI：68.1%～81.6%）であった（p=0.2248）（表 22）。PR を達成した被験者は、A 群で 126 例（81.3%）、IR/BR 群で 115 例（74.2%）であった。CR を達成した被験者は、A 群で 0 例、IR/BR 群で 2 例（1.3%）であった。PRL を含む ORR は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 88.4%（95% CI：82.4%～92.5%）及び 77.4%（95% CI：70.2%～83.3%）であり、その群間差（11.0%［95% CI：2.7%～19.3%］）は名目上有意であった（p=0.0110）。

表 22　ACE-CL-309 試験における IRC 評価による全奏効率（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
Best Overall Response, n (%)		
CR	0	2 (1.3%)
CRi	0	0
nPR	0	0
PR	126 (81.3%)	115 (74.2%)
PRL	11 (7.1%)	3 (1.9%)
SD	9 (5.8%)	12 (7.7%)
Non-PD	N/A	N/A
NED	N/A	N/A
PD	2 (1.3%)	1 (0.6%)
UNK[b] or missing	7 (4.5%)	22 (14.2%)
ORR (CR+CRi+nPR+PR), n (%)	126 (81.3%)	117 (75.5%)
95% CI[c]	(74.4%, 86.6%)	(68.1%, 81.6%)
ORR difference[d]	5.8%	
95% CI[c]	(-3.3%, 14.9%)	
p-value[e]	0.2248	
ORR+PRL (CR+CRi+nPR+PR+PRL), n (%)	137 (88.4%)	120 (77.4%)
95% CI[c]	(82.4%, 92.5%)	(70.2%, 83.3%)
ORR+PRL difference[d]	11.0%	
95% CI[c]	(2.7%, 19.3%)	
p-value[e]	0.0110	

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

[b] 'UNK' category includes 6 subjects without any post-baseline IRC response assessment, and 20 subjects with IRC global assessment as 'Not Applicable' whereas their IRC timepoint assessments included 'PR' at either a single timepoint or at non-consecutive timepoints.

[c] 95% CI based on Normal approximation (with use of Wilson's score).

[d] Difference versus the IR/BR arm.

[e] Based on Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment for number of prior therapies and 17p deletion status in ACE-CL-309.

BR=bendamustine+rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; IR=idelalisib+rituximab; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; N/A=not applicable; NED=no evaluable disease; nPR=nodular partial response; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; PRL=partial response with lymphocytosis; R/R=relapsed/refractory; SD=stable disease; UNK=unknown.
Source: ACE-CL-309 CSR Table 22.

治験担当医師評価による全奏効率

ACE-CL-309 試験では、治験担当医師評価による ORR を副次評価項目とした。治験担当医師評価による ORR は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 79.4%（95% CI：72.3%～85.0%）及び 83.2%（95% CI：76.6%～88.3%）であった（p=0.3453）（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 22 参照）。PR を達成した被験者は、A 群で 116 例（74.8%）、IR/BR 群で 123 例（79.4%）であった。CR を達成した被験者は、A 群で 2 例（1.3%）、IR/BR 群で 5 例（3.2%）であった。PRL を含む ORR は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 92.9%（95% CI：87.7%～96.0%）及び 87.1%（95% CI：80.9%～91.5%）であった（p=0.0849）。

全生存期間

ACE-CL-309 試験における追跡調査期間の中央値は、A 群で 16.1 カ月、IR/BR 群で 15.7 カ月であった。この追跡調査期間において、A 群で 15 例（9.7%）、IR/BR 群で 18 例（11.6%）の死亡が報告された（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 25 参照）。A 群及び IR/BR 群のいずれにおいても OS は中央値に達していなかった。OS のハザード比は、0.84（95% CI：0.42～1.66、p=0.6089）であった。18 カ月時点における全生存率は、A 群で 89.7%（95% CI：83.4%～93.7%）、IR/BR 群で 88.1%（95% CI：81.4%～92.5%）であった。

奏効期間

ACE-CL-309 試験では、IRC 及び治験担当医師評価による DOR を副次評価項目とした。ACE-CL-309 試験において、A 群では IR/BR 群と比較して IRC 及び治験担当医師評価による DOR に改善が認められた（IRC 評価：ハザード比 0.33［95% CI：0.19～0.59］、治験担当医師評価：ハザード比 0.20［95% CI：0.10～0.42］）（表 23）。A 群では IRC 及び治験担当医師評価のいずれにおいても DOR は中央値に達していなかった（IRC 評価における範囲：A 群 0.0+～19.6+カ月、IR/BR 群 2.1+～16.8+カ月、治験担当医師評価における範囲：A 群 0.0+～19.6+カ月、IR/BR 群 0.0+～16.8+カ月）。IRC 評価による病勢進行が認められた被験者の割合は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 9.5%及び 35.9%であり、治験担当医師評価による病勢進行が認められた被験者の割合は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 5.7%及び 34.1%であった。

表 23　　ACE-CL-309 試験における IRC 及び治験担当医師評価による奏効期間（ITT 集団）

	IRC Assessment		Investigator Assessment	
	Acalabrutinib (N=126)	IR or BR (N=117)	Acalabrutinib (N=123)	IR or BR (N=129)
Subject Status				
Events, n (%)[a]	16 (12.7%)	46 (39.3%)	9 (7.3%)	50 (38.8%)
Death	4 (3.2%)	4 (3.4%)	2 (1.6%)	6 (4.7%)
Disease progression	12 (9.5%)	42 (35.9%)	7 (5.7%)	44 (34.1%)
Censored, n (%)[b]	110 (87.3%)	71 (60.7%)	114 (92.7%)	79 (61.2%)
Duration of response (months)				
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	13.6 (11.9, NE)	NE (NE, NE)	13.9 (11.3, NE)
Min, Max	0.0+, 19.6+	2.1+, 16.8+	0.0+, 19.6+	0.0+, 16.8+
Stratified analysis (versus Arm B)				
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.33 (0.19, 0.59)		0.20 (0.10, 0.42)	
p-value[d]	<0.0001		<0.0001	
KM estimates by timepoint (%)				
6 months DOR rate (95% CI)	94.8 (88.7, 97.6)	87.6 (79.7, 92.6)	95.4 (89.2, 98.0)	82.1 (74.1, 87.8)
9 months DOR rate (95% CI)	87.8 (79.9, 92.8)	71.0 (60.9, 78.9)	93.3 (86.4, 96.8)	71.3 (62.1, 78.6)
12 months DOR rate (95% CI)	85.0 (76.1, 90.8)	59.5 (48.2, 69.1)	90.0 (81.3, 94.8)	57.2 (46.6, 66.5)
15 months DOR rate (95% CI)	81.8 (70.1, 89.2)	41.4 (28.2, 54.1)	90.0 (81.3, 94.8)	47.8 (36.0, 58.6)

[a] Based on the earliest contributing assessment.

[b] Based on the latest contributing assessment.

[c] Based on stratified Cox proportional hazards model, stratified by randomization stratification factors as recorded in IXRS.

[d] Based on stratified log-rank test, stratified by randomization stratification factors as recorded in IXRS.

BR=bendamustine+rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; DOR=duration of response; IR=idelalisib+rituximab; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; IXRS=interactive voice/web response system; KM=Kaplan-Meier; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 26.

次治療開始までの期間

ACE-CL-309 試験において、A 群では IR/BR 群と比較して TTNT を名目上有意に延長した（ハザード比 0.35［95% CI：0.21～0.58］、p <0.0001）（表 24）。A 群及び IR/BR 群のいずれにおいても TTNT は中央値に達していなかった（A 群における範囲：0.5+～22.4+カ月、IR/BR 群における範囲：0.0+～22.0+カ月）。

表 24　　ACE-CL-309 試験における次治療開始までの期間（ITT 集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)	
	Acalabrutinib monotherapy (N=155)	IR or BR (N=155)
Subject Status		
Events, n (%)[a]	22 (14.2%)	53 (34.2%)
Death	9 (5.8%)	10 (6.5%)
Start of crossover therapy	0	35 (22.6%)
Start of subsequent anticancer therapy	13 (8.4%)	8 (5.2%)
Censored, n (%)	133 (85.8%)	102 (65.8%)
TTNT (months)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (18.4, NE)
Min, Max	0.5+, 22.4+	0.0+, 22.0+
Stratified analysis[b]		
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.35 (0.21, 0.58)	
p-value[d]	<0.0001	
KM estimates by timepoint (%)		
18 M TTNT rate (95% CI)	84.9 (77.9, 89.8)	60.0 (50.1, 68.5)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

[b] Stratified by number of prior therapies (1-3 versus ≥4) and 17p deletion status (yes versus no).

[c] Based on stratified Cox proportional hazards model. Hazard ratio versus the IR/BR arm.

[d] Estimated based on stratified log-rank test for p-value.

Time to event (or time to last visit for censored subjects) was calculated as earliest of the first dose date of subsequent anticancer therapy or Crossover treatment or date of death (date of last visit for censored subjects) – randomization date + 1.

"+" indicates a value from a censored subject.

BR=bendamustine+rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IR=idelalisib+rituximab; ITT=intent-to-treat; KM=Kaplan-Meier; M=month; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; R/R=relapsed/refractory; TTNT=time to next treatment.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 27.

2.7.3.3.2.2.3　IRC 評価及び治験担当医師評価の一致率

PD の一致率

ACE-CL-309 試験における IRC 及び治験担当医師評価による PD の一致率は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 93.5%及び 81.3%であった（表 25）。

表 25　ACE-CL-309 試験における IRC 評価と治験担当医師評価による PD の一致率（ITT 集団）

PD by IRC	PD by Investigator		
	Yes	No	Total
ACE-CL-309[a] (R/R CLL)			
Acalabrutinib monotherapy (N=155)			
Yes	13 (8.4%)	6 (3.9%)	19 (12.3%)
No	4 (2.6%)	132 (85.2%)	136 (87.7%)
Total	17 (11.0%)	138 (89.0%)	155 (100%)
Overall concordance rate	93.5%		
IR or BR (N=155)			
Yes	44 (28.4%)	15 (9.7%)	59 (38.1%)
No	14 (9.0%)	82 (52.9%)	96 (61.9%)
Total	58 (37.4%)	97 (62.6%)	155 (100%)
Overall concordance rate	81.3%		

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

BR=bendamustine+rituximab; CLL=chronic lymphocytic leukemina; IR=idelalisib+rituximab; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; PD=progressive disease; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 21.

ORR の一致率

ACE-CL-309 試験における IRC 及び治験担当医師評価による ORR の一致率は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 86.5%及び 80.0%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 24 参照）。

2.7.3.3.2.3　国内第 I 相試験の有効性の結果

D8220C00001 試験で選択した有効性評価項目の結果を以下に示す。

全奏効率

R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）の抗腫瘍効果解析対象集団における最良効果及び ORR を表 26 に示す。

DCO1 時点において、ORR は 66.7%（80% CI：40.1%～87.1%）であった。また、PRL を含めた ORR は 100.0%（80% CI：77.4%～100.0%）であった。

DCO2 時点において、ORR は 88.9%（80% CI：63.2%～98.8%）であった。また、PRL を含めた ORR は 100.0%（80% CI：77.4%～100.0%）であった。

表 26　D8220C00001 試験における治験担当医師評価による最良効果及び全奏効率（抗腫瘍効果解析対象集団）

	D8220C00001[a]			
	R/R CLL/SLL cohort (Part 1 + Part 2)			
	DCO1		DCO2	
	CLL (N=5)	SLL (N=4)	CLL (N=5)	SLL (N=4)
Best Response, n (%)				
CR	0	0	0	0
CRi	0	NA	2 (40.0%)	NA
PR	2 (40.0%)	4 (100.0%)	2 (40.0%)	4 (100.0%)
PRL	3 (60.0%)	NA	1 (20.0%)	NA
SD	0	0	0	0
PD	0	0	0	0
Clinical PD	0	NA	0	NA
ORR (CR+PR), n (%)	6 (66.7%)		8 (88.9%)	
80% CI	(40.1, 87.1%)		(63.2, 98.8%)	
90% CI	(34.5, 90.2%)		(57.1, 99.4%)	
95% CI	(29.9, 92.5%)		(51.8, 99.7%)	
ORR (CR+PR+PRL), n (%)	9 (100.0%)		9 (100.0%)	
80% CI	(77.4, 100.0%)		(77.4, 100.0%)	
90% CI	(71.7, 100.0%)		(71.7, 100.0%)	
95% CI	(66.4, 100.0%)		(66.4, 100.0%)	

[a] Data shown are through the data cutoff date of [redacted] 20[redacted] (DCO1) and [redacted] 20[redacted] (DCO2).

CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; R/R=relapsed/refractory; CR=complete response; CRi=CR with incomplete bone marrow recovery; PR=partial response; PRL=PR with lymphocytosis; SD=stable disease; PD=progressive disease. ORR=overall response rate; CI=confidence interval; NA=not applicable.

Source: D8220C00001 CSR Table 16, Table 17 and Table 18 and CSR Addendum Table 16, Table 17 and Table 18.

奏効期間

DCO1 時点において、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 例であった。データカットオフ時点で DOR は中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Table 20 参照）。

DCO2 時点において、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 例であった。データカットオフ時点で DOR は中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 20 参照）。

無増悪生存期間

DCO1 時点で R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における PFS は中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Table 21 参照）。

DCO2 時点で R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における PFS は中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 21 参照）。

2.7.3.3.2.4 海外第 I/II 相試験の有効性の結果

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の一部の有効性評価項目の結果を以下に示す。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の有効性の結果の詳細については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

全奏効率

治験担当医師評価による ORR は、15-H-0016 試験では有効性の主要評価項目であり、ACE-CL-001 試験では有効性の副次評価項目であった。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の All-Treated 集団における最良効果及び ORR を表 27 に示す。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験では、それぞれ有効性評価可能集団及び EEP6 集団を ORR の主要解析対象集団とした。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の主要解析対象集団における最良効果及び ORR の結果の詳細については、第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 11.1.1 項及び第 5 部 3.5.2.1 項の 15-H-0016 試験の治験総括報告書 11.1.1 項を参照のこと。

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループにおける ORR は 87.5%～97.0%であった。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の全被験者で最良効果が CR であった被験者は 281 例中 12 例（4.3%）、最良効果が PR であった被験者は 281 例中 244 例（86.8%）であった。

表 27 ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における治験担当医師評価による最良効果及び全奏効率（All-Treated 集団）

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Best Response, n (%)				
CR	6 (4.5%)	5 (5.1%)	1 (3.1%)	0
PR	112 (83.6%)	91 (91.9%)	27 (84.4%)	14 (87.5%)
PRL	8 (6.0%)	0	0	0
SD	2 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (12.5%)	2 (12.5%)
PD	2 (1.5%)	0	0	0
Unknown/not available	4 (3.0%)	2 (2.0%)	0	0
ORR (CR+PR), n (%)	118 (88.1%)	96 (97.0%)	28 (87.5%)	14 (87.5%)
95% CI[b]	(81.3%, 93.0%)	(91.4%, 99.4%)	(71.0%, 96.5%)	(61.7%, 98.5%)
ORR (CR+PR+PRL), n (%)	126 (94.0%)	96 (97.0%)	28 (87.5%)	14 (87.5%)
95% CI[b]	(88.6%, 97.4%)	(91.4%, 99.4%)	(71.0%, 96.5%)	(61.7%, 98.5%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

[b] 95% exact binomial confidence interval.

CI=confidence interval; CR=complete response; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated; PRL=PR with lymphocytosis; R/R=relapsed/refractory; SD=stable disease.

Source: ACE-CL-001 CSR Table 14.2.1.3, ACE-CL-001 Table 14.2.1.4, 15-H-0016 CSR Table 14.2.2.3.1, 15-H-0016 CSR Table 14.2.2.3.2.

無増悪生存期間

治験担当医師評価による PFS は、ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のいずれにおいても有効性の副次評価項目であった。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のいずれの患者グループにおいても PFS は中央値に達していなかった（範囲：0.4+～55.2+カ月）（表 28）。

表 28　ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における治験担当医師評価による無増悪生存期間（All-Treated 集団）

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Subject Status				
Events, n (%)	43 (32.1%)	4 (4.0%)	5 (15.6%)	0
Death	7 (5.2%)	1 (1.0%)	1 (3.1%)	0
Disease Progression	36 (26.9%)	3 (3.0%)	4 (12.5%)	0
Censored, n (%)	91 (67.9%)	95 (96.0%)	27 (84.4%)	16 (100.0%)
No PD/Death	91 (67.9%)	95 (96.0%)	27 (84.4%)	16 (100.0%)
PFS[b] (months)				
Q1 (95% CI)	33.9 (27.9, 43.5)	NE (NE, NE)	NE (10.4, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (48.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.4+, 55.2+	0.9, 50.4+	1.84+, 44.8+	5.49+, 39.1+

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

[b] PFS is calculated as the number of months from treatment start date to first documentation of disease progression or death (whichever occurred first) prior to the data cutoff. Quartiles are based on Kaplan-Meier estimates; minimum and maximum are from the smallest and largest PFS regardless of events/censoring status. '+' on minimum and maximum means subject was censored for that value.

CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; PrevUnt=previously untreated; Q=quartile; R/R=relapsed/refractory.
Source: ACE-CL-001 CSR Table 20, ACE-CL-001 Table 21, 15-H-0016 CSR Table 19, 15-H-0016 CSR Table 20.

全生存期間

OS は 15-H-0016 試験では有効性の副次評価項目であった。ACE-CL-001 試験では OS は評価項目としなかった。

15-H-0016 試験では、データカットオフ時点で死亡が 1 例（R/R 患者）報告されたが、それ以外は R/R 患者及び未治療患者の全例が生存していた（第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書 11.1.2.4 項参照）。15-H-0016 試験における OS は中央値に達していなかった。

奏効期間

治験担当医師評価による DOR は、ACE-CL-001 試験 15-H-0016 試験のいずれにおいても有効性の副次評価項目であった。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の All-Treated 集団における DOR の結果を表 29 に示す。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験では、それぞれ有効性評価可能集団及び EEP6 集団を DOR の主要解析対象集団とした。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験の主要解析対象集団における DOR の結果の詳細については、第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治

験総括報告書 11.1.2 項及び第 5 部 3.5.2.1 項の 15-H-0016 試験の治験総括報告書 11.1.2.3 項を参照のこと。

ACE-CL-001 試験 15-H-0016 試験のいずれの患者グループにおいても 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）

表 29　ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験における治験担当医師評価による奏効期間（PR 以上）（All-Treated 集団）

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Responder (PR or better)	118	96	28	14
Subject Status				
Events [b], n (%)	38 (32.2%)	3 (3.1%)	3 (10.7%)	0
Death	6 (5.1%)	0	0	0
Disease Progression	32 (27.1%)	3 (3.1%)	3 (10.7%)	0
Censored c, n (%)	80 (67.8%)	93 (96.9%)	25 (89.3%)	14 (100%)
No PD/Death	80 (67.8%)	93 (96.9%)	25 (89.3%)	14 (100%)
DOR[d] (months)				
Q1 (95% CI)	29.4 (22.8, 38.9)	NE (42.4, NE)	NE (5.1, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (41.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	2.8, 51.3+	3.5+, 48.1+	0.07+, 42.8+	3.06+, 37.3+

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).

[b] PDs and deaths occurring after initiation of subsequent anticancer therapy were censored at the last adequate disease assessment prior to initiation of subsequent anticancer therapy.

[c] Subjects alive without progression per Hallek et al. 2008 by the analysis data cutoff date were censored at their last adequate disease assessment date before data cutoff date.

[d] DOR was calculated as the number of months from date of first documented response to the date of first event (disease progression or death) or censoring prior to the data cutoff. Quartiles are based on Kaplan-Meier estimates; minimum and maximum are from the smallest and largest DOR regardless of events/censoring status. '+' on minimum and maximum means subject was censored for that value.

DOR=duration of response; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; PD=progressive disease; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated; Q=quartile; R/R=relapsed/refractory.

Source: ACE-CL-001 CSR Table 14.2.2.3, ACE-CL-001 Table 14.2.2.4, 15-H-0016 CSR Table 14.2.3.1.3.1, 15-H-0016 CSR Table 14.2.3.1.3.2.

2.7.3.3.2.5　未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験の有効性の結果

2.7.3.3.2.5.1　有効性の主要評価項目：IRC 評価による無増悪生存期間

ACE-CL-007 試験では、層別割付け因子で調整した層別ログランク検定にて PFS の群間比較を実施した。

ACE-CL-007 試験において、AO 群では OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 90%減少した（ハザード比 0.10［95% CI：0.06～0.17］、p<0.0001）（図 2）。追跡調査期間の中央値は、OC 群で 28.0 カ月、AO 群で 28.5

カ月であった。この追跡調査期間において、AO 群では PFS は中央値に達していなかった。OC 群における PFS の中央値は 22.6 カ月（95% CI：20.2～27.6 カ月）であった（表 30）。

また、A 群でも OC 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクが 80%減少した（ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.30］、p<0.0001）（図 2）。A 群では PFS は中央値に達していなかった。（表 30）

表 30　ACE-CL-007 試験における IRC 評価による無増悪生存期間（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
Subject Status			
Events, n (%)	14 (7.8%)	26 (14.5%)	93 (52.5%)
Death	5 (2.8%)	6 (3.4%)	11 (6.2%)
Disease progression	9 (5.0%)	20 (11.2%)	82 (46.3%)
Censored, n (%)	165 (92.2%)	153 (85.5%)	84 (47.5%)
PFS (months)			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (34.2, NE)	22.6 (20.2, 27.6)
Min, Max	0.0+, 39.4+	0.0+, 39.5+	0.0+, 39.6+
Stratified analysis[b]			
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	
p-value[d]	<0.0001	<0.0001	
Unstratified analysis			
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.10 (0.06, 0.18)	0.20 (0.13, 0.31)	
p-value[d]	<0.0001	<0.0001	
KM estimates PFS by timepoint (%)			
6 M PFS Rate (95% CI)	98.9 (95.5, 99.7)	95.9 (91.6, 98.0)	97.0 (92.9, 98.7)
12 M PFS Rate (95% CI)	95.9 (91.7, 98.0)	92.9 (87.8, 95.9)	84.6 (78.0, 89.3)
18 M PFS Rate (95% CI)	94.8 (90.2, 97.2)	90.5 (84.9, 94.1)	65.6 (57.7, 72.4)
24 M PFS Rate (95% CI)	92.7 (87.4, 95.8)	87.3 (80.9, 91.7)	46.7 (38.5, 54.6)
30 M PFS Rate (95% CI)	89.6 (82.0, 94.1)	81.9 (73.3, 88.0)	34.2 (25.3, 43.2)
36 M PFS Rate (95% CI)	89.6 (82.0, 94.1)	63.9 (29.4, 84.9)	31.3 (21.8, 41.3)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] Stratified by 17p deletion status (yes versus no).

[c] Estimated based on stratified or unstratified Cox proportional hazards model for Hazard Ratio (95% CI), respectively.

[d] Estimated based on stratified or unstratified log-rank test for p-value, respectively.

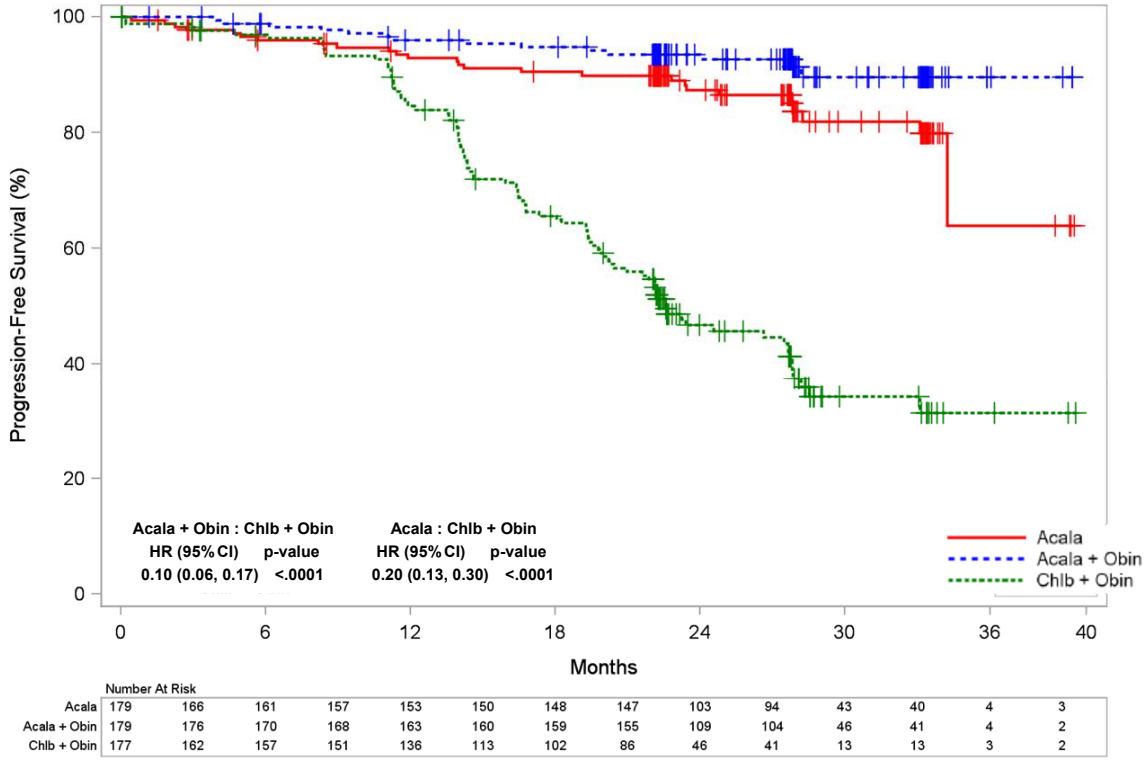
Time to event (or time to censor for censored subjects) is calculated as date of disease progression or death (censoring date for censored subjects) - randomization date + 1.

"+" indicates a value from a censored subject.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; KM=Kaplan-Meier; M=month; Max=maximum; Min=minimum; NA=not available; NE=not estimable; obin=obinutuzumab; PFS=progression-free survival; PrevUnt=previously untreated.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 14, ACE-CL-007 CSR Table 16.

図 2　　ACE-CL-007 試験における IRC 評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; obin=obinutuzumab; CI=confidence interval; HR=hazard ratio.
Source: ACE-CL-007 CSR Figure 2.

IRC 評価による無増悪生存期間の感度解析（ACE-CL-007 試験）

ACE-CL-007 試験では、IRC 評価による PFS の感度解析として、非層別解析（表 30）、後治療開始を打切りとしない場合の PFS に関する解析、来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントを含めた解析、及び重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析を実施した（第 5 部 3.5.1.2 項の ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2 及び Table 14.2.1.3 参照）。主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、AO 群及び A 群では OC 群と比較して PFS を延長することが示された（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.11［95% CI：0.06～0.18］、A 群 vs OC 群：ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.31］）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.08～0.11（AO 群 vs OC 群）及び 0.15～0.21（A 群 vs OC 群）の範囲であり、いずれも名目上有意であった（いずれも p<0.0001）。

2.7.3.3.2.5.2　有効性の副次評価項目

治験担当医師評価による無増悪生存期間

ACE-CL-007 試験では、治験担当医師評価による PFS を探索的評価項目とした。ACE-CL-007 試験において、AO 群及び A 群では、OC 群と比較して治験担当医師評価による PFS に名目上有意な延長が認められた（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.12［95% CI：0.07～0.21］、p<0.0001、A

群 vs OC 群：ハザード比 0.16［95% CI：0.10～0.27］、p<0.0001）（表 31）。AO 群及び A 群では PFS は中央値に達していなかった。OC 群における PFS の中央値は 27.8 カ月（95% CI：22.6～28.8 カ月）であった。

表 31　ACE-CL-007 試験における治験担当医師評価による無増悪生存期間（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
Subject Status			
Events, n (%)	15 (8.4%)	19 (10.6%)	86 (48.6%)
Death	6 (3.4%)	7 (3.9%)	11 (6.2%)
Disease progression	9 (5.0%)	12 (6.7%)	75 (42.4%)
Censored, n (%)	164 (91.6%)	160 (89.4%)	91 (51.4%)
PFS (months)			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	27.8 (22.6, 28.8)
Min, Max	1.1, 39.4+	0.0+, 39.5+	0.0+, 39.6+
Stratified analysis[b]			
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.12 (0.07, 0.21)	0.16 (0.10, 0.27)	
p-value[d]	<0.0001	<0.0001	
Unstratified analysis			
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.13 (0.07, 0.22)	0.17 (0.10, 0.27)	
p-value[d]	<0.0001	<0.0001	
KM estimates of PFS by timepoint (%)			
6 M PFS Rate (95% CI)	98.3 (94.8, 99.5)	97.1 (93.2, 98.8)	95.2 (90.7, 97.6)
12 M PFS Rate (95% CI)	95.4 (91.1, 97.7)	94.7 (90.1, 97.2)	85.5 (79.1, 90.0)
18 M PFS Rate (95% CI)	94.3 (89.6, 96.9)	92.9 (87.8, 95.9)	68.8 (61.0, 75.3)
24 M PFS Rate (95% CI)	91.9 (86.7, 95.1)	90.4 (84.9, 94.0)	54.7 (46.7, 62.0)
30 M PFS Rate (95% CI)	90.9 (85.3, 94.5)	87.6 (81.0, 92.1)	39.9 (30.6, 49.1)
36 M PFS Rate (95% CI)	90.9 (85.3, 94.5)	87.6 (81.0, 92.1)	36.9 (26.6, 47.1)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] Stratified by 17p deletion status (yes versus no).

[c] Estimated based on stratified or unstratified Cox Proportional Hazards model for Hazard Ratio (95% CI), respectively. Hazard ratio versus the obin+chlb arm.

[d] Estimated based on stratified or unstratified log-rank test for p-value, respectively.

Time to event (or time to censor for censored subjects) is calculated as date of disease progression or death (censoring date for censored subjects) - randomization date + 1.

"+" indicates a value from a censored subject.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ITT=intent-to-treat; KM=Kaplan-Meier; M=month; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; obin=obinutuzumab; PFS=progression-free survival; PrevUnt=previously untreated.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 23.

IRC 評価による全奏効率

ACE-CL-007 試験において、IRC 評価による ORR は、AO 群及び OC 群でそれぞれ 93.9%（95% CI：89.3%～96.5%）及び 78.5%（95% CI：71.9%～83.9%）であり、その群間差（15.3%）は統計的に有意であった（p<0.0001）（表 32）。CR を達成した被験者は、AO 群で 23 例

（12.8%）、OC 群で 8 例（4.5%）であった。PR を達成した被験者の割合は、AO 群で 79.9%、OC 群で 72.3%であった。A 群における IRC 評価による ORR は 85.5%（95% CI：79.6%～89.9%）であった（OC 群との比較で p=0.0763）。PRL を含む ORR は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 93.9%（95% CI：89.3%～96.5%）、86.6%（95% CI：80.8%～90.8%）及び 78.5%（95% CI：71.9%～83.9%）であり、AO 群及び A 群と OC 群の群間差（それぞれ 15.3%及び 8.1%）はいずれも名目上有意であった（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0376）。

表 32　ACE-CL-007 試験における IRC 評価による全奏効率（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
Best Overall Response, n (%)			
CR	23 (12.8%)	1 (0.6%)	8 (4.5%)
CRi	1 (0.6%)	0	0
nPR	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)
PR	143 (79.9%)	150 (83.8%)	128 (72.3%)
PRL	0	2 (1.1%)	0
SD	4 (2.2%)	8 (4.5%)	15 (8.5%)
Non-PD	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)
NED	0	0	1 (0.6%)
PD	0	3 (1.7%)	0
UNK[b] or missing	6 (3.4%)	12 (6.7%)	12 (6.8%)
Not evaluable[c]	0	1 (0.6%)	8 (4.5%)
ORR (CR+CRi+nPR+PR), n (%)	168 (93.9%)	153 (85.5%)	139 (78.5%)
95% CI[d]	(89.3%, 96.5%)	(79.6%, 89.9%)	(71.9%, 83.9%)
ORR difference[e]	15.3%	6.9%	
95% CI[d]	(8.3%, 22.3%)	(-1.0%, 14.9%)	
p-value[f]	<0.0001	0.0763	
ORR+PRL (CR+CRi+nPR+PR+PRL), n (%)	168 (93.9%)	155 (86.6%)	139 (78.5%)
95% CI[d]	(89.3%, 96.5%)	(80.8%, 90.8%)	(71.9%, 83.9%)
ORR+PRL difference[e]	15.3%	8.1%	
95% CI[d]	(8.3%, 22.3%)	(0.2%, 15.9%)	
p-value[f]	<0.0001	0.0376	

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] 'UNK' category includes 17 subjects with IRC global assessment as 'Not Applicable' whereas their IRC timepoint assessments include 'PR' at either a single timepoint or at non-consecutive timepoints.

[c] These 9 subjects who were not evaluable were randomized to study drug but did not receive study drug.

[d] 95% CI based on Normal approximation (with use of Wilson's score).

[e] Difference versus the obin+acala arm.

[f] Based on Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment for 17p deletion status.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CR=complete response; CRi=complete response with incomplete blood count recovery; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; N/A=not applicable; NED=no evaluable disease; nPR=nodular partial response; obin=obinutuzumab; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; PrevUnt=previously untreated; PRL=partial response with lymphocytosis; SD=stable disease; UNK=unknown.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 18.

全生存期間

ACE-CL-007 試験における追跡調査期間の中央値は、AO 群、A 群及び 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。この追跡調査期間において、AO 群で 9 例（5.0%）、A 群で 11 例（6.1%）及び OC 群で 17 例（9.6%）の死亡が報告された（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 22 参照）。AO 群、A 群及び OC 群のいずれにおいても OS は中央値に達していなかった。OC 群に対する OS のハザード比は、AO 群で 0.47（95% CI：0.21～1.06、p=0.0577）、A 群で 0.60（95% CI：0.28～1.27、p=0.1556）であった。

次治療開始までの期間

ACE-CL-007 試験において、AO 群及び A 群では OC 群と比較して TTNT を名目上有意に延長した（AO 群 vs OC 群：ハザード比 0.14［95% CI：0.08～0.26］、p<0.0001、A 群 vs OC 群：ハザード比 0.24［95% CI：0.15～0.40］、p<0.0001）（表 33）。AO 群、A 群及び OC 群のいずれにおいても、TTNT は中央値に達していなかった（AO 群における範囲：1.3～40.3+カ月、A 群における範囲：0.1+～40.1+カ月、OC 群における範囲：0.0+～39.6+カ月）。

表 33　ACE-CL-007 試験における次治療開始までの期間（ITT 集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)		
	acala+obin (N=179)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)	obin+chlb (N=177)
Subject Status			
Events, n (%)[a]	13 (7.3%)	21 (11.7%)	70 (39.5%)
Death	8 (4.5%)	10 (5.6%)	15 (8.5%)
Start of crossover therapy	0	0	45 (25.4%)
Start of subsequent anticancer therapy	5 (2.8%)	11 (6.1%)	10 (5.6%)
Censored, n (%)	166 (92.7%)	158 (88.3%)	107 (60.5%)
TTNT (months)			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (28.9, NE)
Min, Max	1.3, 40.3+	0.1+, 40.1+	0.0+, 39.6+
Stratified analysis[b]			
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.14 (0.08, 0.26)	0.24 (0.15, 0.40)	
p-value[d]	<0.0001	<0.0001	
KM estimates by timepoint (%)			
18 M TTNT rate (95% CI)	93.2 (88.4, 96.1)	92.6 (87.5, 95.6)	78.5 (71.5, 84.0)
24 M TTNT rate (95% CI)	93.2 (88.4, 96.1)	90.2 (84.7, 93.8)	67.0 (59.2, 73.6)
36 M TTNT rate (95% CI)	90.0 (80.0, 95.2)	86.3 (79.2, 91.1)	50.2 (40.3, 59.3)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] Stratified by 17p deletion status (yes versus no).

[c] Based on stratified Cox proportional hazards model. Hazard ratio versus the obin+chlb arm.

[d] Estimated based on stratified log-rank test for p-value.

Time to event (or time to last visit for censored subjects) was calculated as earliest of the first dose date of subsequent anticancer therapy or Crossover treatment or date of death (date of last visit for censored subjects) – randomization date + 1.

"+" indicates a value from a censored subject.

Acala=acalabrutinib; chlb=chlorambucil; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukemia; ITT=intent-to-treat; KM=Kaplan-Meier; M=month; Max=maximum; Min=minimum; NE=not estimable; obin=obinutuzumab; PrevUnt=previously untreated; TTNT=time to next treatment.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 20.

2.7.3.3.2.5.3 IRC 評価及び治験担当医師評価の一致率

PD の一致率

ACE-CL-007 試験における IRC 及び治験担当医師評価による PD の一致率は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 96.6%、93.3%及び 89.3%であった（表 34）。

表 34 ACE-CL-007 試験における IRC 評価と治験担当医師評価による PD の一致率（ITT 集団）

PD by IRC	PD by Investigator		
	Yes	No	Total
ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)			
Acalabrutinib+obinutuzumab (N=179)			
Yes	6 (3.4%)	3 (1.7%)	9 (5.0%)
No	3 (1.7%)	167 (93.3%)	170 (95.0%)
Total	9 (5.0%)	170 (95.0%)	179 (100%)
Overall concordance rate	96.6%		
Acalabrutinib monotherapy (N=179)			
Yes	10 (5.6%)	10 (5.6%)	20 (11.2%)
No	2 (1.1%)	157 (87.7%)	159 (88.8%)
Total	12 (6.7%)	167 (93.3%)	179 (100%)
Overall concordance rate	93.3%		
Obinutuzumab+chlorambucil (N=177)			
Yes	69 (39.0%)	13 (7.3%)	82 (46.3%)
No	6 (3.4%)	89 (50.3%)	95 (53.7%)
Total	75 (42.4%)	102 (57.6%)	177 (100%)
Overall concordance rate	89.3%		

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.
CLL=chronic lymphocytic leukemina; IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat; PD=progressive disease; PrevUnt=previously untreated.
Source: ACE-CL-007 CSR Table 24.

ORR の一致率

ACE-CL-007 試験における IRC 及び治験担当医師評価による ORR の一致率は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 97.8%、92.7%及び 83.6%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 26 参照）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験において、IR/BR 群と比較した A 群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループは、年齢、人種、性別、地域、染色体異常の有無、前治療の回数及びベースラインの疾患状態であり、ハザード比は 0.20～0.84 の範囲であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Figure 3 参照）。

IR/BR 群と比較して A 群で PFS の延長が顕著であった予後不良に関連するサブグループは、17p 欠失（ハザード比 0.21［95% CI：0.07～0.68］）、11q 欠失（ハザード比 0.28［95% CI: 0.11

～0.70］）、*TP53* 変異（ハザード比 0.24［95% CI：0.11～0.56］）、*IgHV* 遺伝子変異陰性（ハザード比 0.32［95% CI：0.19～0.52］）、Rai 病期分類 III～IV 期（ハザード比 0.24［95% CI：0.12～0.47］）、ベースラインの β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超（ハザード比 0.33［95% CI：0.20～0.53］）、5 cm 以上の巨大病変（ハザード比 0.26［95% CI：0.14～0.49］）、及び予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者（ハザード比 0.27［95% CI：0.17～0.44］）であった。

IRC 評価による ORR の結果も、事前に規定したほとんどのサブグループにおいて一貫していた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 23 及び Figure 6 参照）。A 群における ORR が IR/BR 群と同程度又は高かった予後因子のサブグループは、17p 欠失（89.3% vs 73.1%）、Rai 病期分類 III～IV 期（83.1% vs 71.9%）、5 cm 以上の巨大病変（84.2% vs 77.3%）、ベースラインの β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超（84.2% vs 76.2%）、複雑核型（80.0% vs 67.4%）、*TP53* 変異（87.2% vs 70.6%）、11q 欠失（74.4% vs 72.7%）、*IgHV* 遺伝子変異陰性（83.1% vs 75.2%）、及び予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者（83.0% vs 75.9%）であった。A 群における ORR が IR/BR 群より低かった予後因子のサブグループは、CLL に対する前治療歴が 4 回以上（62.5% vs 70.6%）であった。

2.7.3.3.3.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験ではサブグループ解析は実施していない。

2.7.3.3.3.3 海外第 I/II 相試験

15-H-0016 試験ではサブグループ解析は実施しなかった。ACE-CL-001 試験では PFS 及び ORR のサブグループ解析を実施した。17p 欠失の有無、11q 欠失の有無、並びに 17p 及び 11q の両方の欠失の有無のサブグループ別の PFS に関する Kaplan-Meier 曲線については第 5 部 3.5.2.2 項の ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 11.1.3 項を参照のこと。性別、人種、前治療としての全身療法の回数（3 回未満又は 3 回以上）又は染色体異常の有無に基づく全てのサブグループで高い ORR が認められた（第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 11.1.1 項参照）。R/R 患者グループでは、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、前治療としての全身療法の回数（3 回未満及び 3 回以上）、*IgHV* 遺伝子変異（陽性及び陰性）によるサブグループ間で ORR に数値上の差が認められた。また、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 performance status が高い集団ほど ORR は低値を示した。未治療患者グループでは、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。

2.7.3.3.3.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験において、OC 群と比較した AO 群及び A 群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループは、年齢、人種、性別、地域、染色体異常の有無及びベースラインの疾患状態であり、OC 群に対する AO 群のハザード比は 0.02～0.22 の範囲（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Figure 3 参照）、A 群とのハザード比は 0.07～0.76 の範囲であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Figure 5 参照）。

OC 群と比較して AO 群で PFS の延長が顕著であった予後不良に関連するサブグループは、17p 欠失（ハザード比 0.13［95% CI：0.04～0.46］）、11q 欠失（ハザード比 0.09［95% CI：0.03～0.26］）、*TP53* 変異（ハザード比 0.04［95% CI：0.01～0.22］）、*IgHV* 遺伝子変異陰性（ハザード比 0.08［95% CI：0.04～0.16］）、Rai 病期分類 III～IV 期（ハザード比 0.18［95% CI：0.09～

0.35］）、ベースラインの β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超（ハザード比 0.10［95% CI：0.05～0.18］）、5 cm 以上の巨大病変（ハザード比 0.07［95% CI：0.02～0.19］）、及び予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者（ハザード比 0.08［95% CI：0.04～0.15］）であった。

OC 群と比較して A 群で PFS の延長が顕著であった予後不良に関連するサブグループは、17p 欠失（ハザード比 0.20［95% CI：0.06～0.64］）、11q 欠失（ハザード比 0.07［95% CI：0.02～0.22］）、*TP53* 変異（ハザード比 0.15［95% CI：0.05～0.46］）、*IgHV* 遺伝子変異陰性（ハザード比 0.11［95% CI：0.07～0.19］）、Rai 病期分類 III～IV 期（ハザード比 0.34［95% CI：0.19～0.59］）、ベースラインの β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超（ハザード比 0.18［95% CI：0.11～0.30］）、5 cm 以上の巨大病変（ハザード比 0.14［95% CI：0.07～0.27］）、及び予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者（ハザード比 0.13［95% CI：0.08～0.21］）であった。

IRC 評価による ORR の結果も、事前に規定したほとんどのサブグループにおいて一貫していた（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 19 及び Figure 7 参照）。AO 群及び A 群における ORR が OC 群と同程度又は高かった予後因子のサブグループは、17p 欠失（85.7%及び 73.7% vs 52.9%）、スクリーニング時の Rai 病期分類 III～IV 期（88.4%及び 78.2% vs 73.1%）、5 cm 以上の巨大病変（93.5%及び 83.8% vs 78.2%）、ベースラインの β2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超（93.9%及び 86.4% vs 82.6%）、複雑核型（93.1%及び 83.9% vs 62.5%）、*TP53* 変異（85.7%及び 84.2% vs 47.6%）、11q 欠失（100%及び 87.1% vs 81.8%）、*IgHV* 遺伝子変異陰性（95.1%及び 89.9% vs 76.7%）、及び予後不良の染色体特性（17p 欠失、*TP53* 変異、11q 欠失又は *IgHV* 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者（94.0%及び 88.4% vs 75.2%）であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

R/R CLL 患者に対するアカラブルチニブの推奨用量は 100 mg 1 日 2 回経口投与である。推奨 1 日用量は頑健な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）。臨床的に最大効果を示し、かつ、腫瘍の免疫回避及び耐性獲得の可能性を低減するには、完全かつ持続的に BTK を阻害する必要がある。これらの根拠に基づき、ほぼ完全な 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、忍容性が良好な用量・用法を特定した。以下に基づき、100 mg 1 日 2 回経口投与を推奨 1 日用量として選択した。

薬力学

- アカラブルチニブ及びその活性代謝物 ACP-5862 の血漿中消失半減期は短いものの、BTK に対して共有結合することにより、持続的な薬力学的作用を発現した（臨床薬理試験 2.7.2.1.3.1.1 参照）。
- B 細胞性腫瘍患者において、100 mg 1 日 2 回投与は、同一 1 日用量である 200 mg 1 日 1 回と比較して BTK をほぼ完全かつ持続的に占有し、個体間変動も小さかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.2.2 参照）。

臨床薬理

- 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、軽度の肝機能障害、及び ECOG performance status（0 vs 1）に応じた用量調整は不要であり、アカラブルチニブは固定用量として投与することが妥当であると判断された（臨床薬理試験 2.7.2.3.2 参照）。

- 曝露量－反応解析の結果から、CLL 患者にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したとき、曝露量と ORR 又は PFS との間に関連性は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.3.1 参照）。

臨床データ

- R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験において、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与は、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 の延長を示した。また、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与の忍容性は良好であり、安全性は許容可能なものであった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 有効性の評価を目的とする試験におけるアカラブルチニブの長期曝露

2.7.3.5.1.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は、15.7 カ月（範囲：1.1～22.4 カ月）であり、ほとんどの被験者（85.7%）が 12 カ月以上治療を継続していた（表 35）。

表 35 ACE-CL-309 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（安全性解析対象集団）

	ACE-CL-309[a] (R/R CLL)
	Acalabrutinib monotherapy (N=154)
Duration of exposure (months)[b]	
Mean (SD)	15.01 (4.12)
Median	15.7
Min, Max	1.1, 22.4
Duration of exposure, n (%)	
<3 months	3 (1.9%)
≥3 and <6 months	6 (3.9%)
≥6 and <9 months	3 (1.9%)
≥9 and <12 months	10 (6.5%)
≥12 and <18 months	94 (61.0%)
≥18 and <24 months	38 (24.7%)
≥24 months	0

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 15 January 2019.

[b] Duration of exposure (months) for acalabrutinib is defined as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375.

CLL=chronic lymphocytic leukemia; Max=maximum; Min=minimum; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 32.

2.7.3.5.1.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）のデータカットオフ時点におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は 19.84 カ月（範囲：13.8～31.1 カ月）であった（表 36）。

表 36　D8220C00001 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（抗腫瘍効果解析対象集団及び安全性解析対象集団）

	D8220C00001[a]	
	R/R CLL/SLL cohort (Part 1 + Part 2) (N=9)	
	DCO1	DCO2
Duration of exposure (months)[b]		
Mean (SD)	11.11 (5.13)	20.69 (5.47)
Median	9.99	19.84
Min, Max	5.8, 21.2	13.8, 31.1

[a] Data shown are through the data cutoff date of [redacted] 20[redacted] (DCO1) and [redacted] 20[redacted] (DCO2).
[b] Duration of exposure (months) for acalabrutinib is defined as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375.
CLL=chronic lymphocytic leukemia; SLL=small lymphocytic lymphoma; R/R=relapsed/refractory
Source: D8220C00001 CSR Table 26 and CSR Addendum Table 22.

2.7.3.5.1.3　海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループにおける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：0.23～58.48 カ月）であった（表 37）。ACE-CL-001 試験において、48 カ月を超えるアカラブルチニブの投与を受けた被験者は 24.9%であった。

表 37　ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（All-Treated 集団）

	ACE-CL-001[a]		15-H-0016[a]	
	R/R (N=134)	PrevUnt (N=99)	R/R (N=32)	PrevUnt (N=16)
Duration of exposure (months)[b]				
Mean (SD)	36.7 (15.17)	41.8 (9.90)	24.1 (14.00)	23.2 (12.15)
Median	40.8	44.2	25.0	22.1
Min, Max	0.23, 58.48	0.23, 52.11	1.8, 46.4	5.5, 42.1
Duration of exposure, n (%)				
≤3 months	8 (6.0%)	2 (2.0%)	NA	NA
>3 to ≤6 months	2 (1.5%)	1 (1.0%)	NA	NA
>6 to ≤12 months	4 (3.0%)	0	NA	NA
>12 to ≤15 months	1 (0.7%)	1 (1.0%)	NA	NA
>15 to ≤18 months	5 (3.7%)	1 (1.0%)	NA	NA
>18 to ≤21 months	4 (3.0%)	1 (1.0%)	NA	NA
>21 to ≤24 months	3 (2.2%)	0	NA	NA
>24 to ≤30 months	6 (4.5%)	2 (2.0%)	NA	NA
>30 to ≤36 months	13 (9.7%)	4 (4.0%)	NA	NA
>36 to ≤42 months	26 (19.4%)	21 (21.2%)	NA	NA
>42 to ≤48 months	27 (20.1%)	43 (43.4%)	NA	NA
>48 months	35 (26.1%)	23 (23.2%)	NA	NA

[a] Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted] (ACE-CL-001), [redacted] 20[redacted] (15-H-0016).
[b] Duration of exposure (months) for acalabrutinib is defined as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375.
Max=maximum; Min=minimum; NA=not available; PrevUnt=previously untreated; R/R=relapsed/refractory; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-001 CSR Table 14.3.1.1.1, ACE-CL-001 Table 14.3.1.1.2, 15-H-0016 CSR Table 14.3.1.1.1, 15-H-0016 CSR Table 14.3.1.1.2.

2.7.3.5.1.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は、AO 群では 27.7 カ月（範囲：0.7～40.3 カ月）、A 群では 27.7 カ月（範囲：0.3～40.2 カ月）あり、アカラブルチニブの投与を受けたほとんどの被験者（82.1%）が 24 カ月以上治療を継続していた（表 38）。

表 38 ACE-CL-007 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間（安全性解析対象集団）

	ACE-CL-007[a] (PrevUnt CLL)	
	acala+obin (N=178)	Acalabrutinib monotherapy (N=179)
Duration of exposure (months)[b]		
Mean (SD)	26.8 (8.71)	26.1 (9.79)
Median	27.7	27.7
Min, Max	0.7, 40.3	0.3, 40.2
Duration of exposure, n (%)		
<3 months	4 (2.2%)	12 (6.7%)
≥3 and <6 months	5 (2.8%)	3 (1.7%)
≥6 and <9 months	4 (2.2%)	5 (2.8%)
≥9 and <12 months	7 (3.9%)	5 (2.8%)
≥12 and <18 months	6 (3.4%)	3 (1.7%)
≥18 and <24 months	4 (2.2%)	6 (3.4%)
≥24 months	148 (83.1%)	145 (81.0%)

[a] Data shown are through the data cutoff dates of 08 February 2019.

[b] Duration of exposure (months) for acalabrutinib is defined as (last dose date - first dose date + 1)/30.4375.

Acala=acalabrutinib; obin=obinutuzumab; CLL=chronic lymphocytic leukemia; Max=maximum; Min=minimum; PrevUnt=previously untreated; SD=standard deviation.

Source: ACE-CL-007 CSR Table 32.

2.7.3.5.2 長期試験における有効性の解析

2.7.3.5.2.1 R/R CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は 15.7 カ月（範囲：1.1～22.4 カ月）であり（表 35）、追跡調査期間の中央値は 16.1 カ月（範囲：0.5～22.4 カ月）であった（表 2）。この追跡調査期間において IRC 評価による PFS の主要解析を実施したが、A 群において PFS は中央値に達していなかった（表 20）。IR/BR 群における PFS の中央値は 16.5 カ月（95% CI：14.0～17.1 カ月）であった（表 20）。IRC 評価による ORR は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 81.3%（95% CI：74.4%～86.6%）及び 75.5%（95% CI：68.1%～81.6%）であった（表 22）。Kaplan-Meier 法により推定した A 群及び IR/BR 群における 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった奏効例の割合は、IRC 評価でそれぞれ 85.0%（95% CI：76.1%～90.8%）及び 59.5%（95% CI：48.2%～69.1%）、治験担当医師評価でそれぞれ 90.0%（95% CI：81.3%～94.8%）及び 57.2%（95% CI：46.6%～66.5%）であった（表 23）。Kaplan-Meier 法により推定した 18 カ月時点で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、A 群及び IR/BR 群でそれぞれ 84.9%（95% CI：77.9%～89.8%）及び 60.0%（95% CI：50.1%～68.5%）であった（表 24）。

ACE-CL-309 試験のデータカットオフ時点において、A 群で試験を継続していた被験者及び治験薬の投与を継続していた被験者は、それぞれ 88.4%及び 80.6%であった（表 2）。R/R CLL 患者において、アカラブルチニブ単独療法における有効性の持続期間は、IR 又は BR と比較して長いことが示された。

2.7.3.5.2.2 国内第 I 相試験

D8220C00001 試験の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）の DCO1 時点におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は 9.99 カ月（範囲：5.8～21.2 カ月）であった（表 36）。R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における ORR 及び PRL を含めた ORR は、それぞれ 66.7%（80% CI：40.1%～87.1%）及び 100.0%（80% CI：77.4%～100.0%）であった（表 26）。DCO1 時点で R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における DOR 及び PFS はいずれも中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Table 20 及び Table 21 参照）。

D8220C00001 試験の R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）の DCO2 時点におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は 19.84 カ月（範囲：13.8～31.1 カ月）であった（表 36）。R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における ORR 及び PRL を含めた ORR は、それぞれ 88.9%（80% CI：63.2%～98.8%）及び 100.0%（80% CI：77.4%～100.0%）であった（表 26）。DCO2 時点で R/R CLL/SLL コホート（パート 1＋パート 2）における DOR 及び PFS はいずれも中央値に達していなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 AddendumTable 20 及び Table 21 参照）。

2.7.3.5.2.3 海外第 I/II 相試験

ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループにおける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：0.23～58.4 カ月）であり（表 37）、追跡調査期間の中央値は 25.0～45.6 カ月（範囲：0.56～58.48 カ月）であった（表 4）。この追跡調査期間において治験担当医師評価による PFS の解析を実施したが、いずれの患者グループにおいても PFS は中央値に達していなかった（範囲：0.4+～55.2+カ月）（表 28）。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のそれぞれの患者グループにおける ORR は 87.5%～97.0%の範囲であった（表 27）。いずれの患者グループにおいても 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）（表 29）。それぞれの試験のデータカットオフ時点において、ほとんどの被験者が治験薬の投与を継続していた（それぞれの患者グループにおける範囲：56.0%～88.9%）（表 4）。ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験のデータは、R/R CLL 患者においてアカラブルチニブ単独療法の効果の持続性が示された ACE-CL-309 試験の結果を支持するものであった。

2.7.3.5.2.4 未治療 CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験

ACE-CL-007 試験の AO 群及び A 群におけるアカラブルチニブの曝露期間の中央値は、それぞれ 27.7 カ月（範囲：0.7～40.3 カ月）及び 27.7 カ月（範囲：0.3～40.2 カ月）であり（表 38）、追跡調査期間の中央値は、それぞれ 28.5 カ月（範囲：1.7～40.3 カ月）及び 28.4 カ月（範囲：0.1～40.8 カ月）であった（表 5）。この追跡調査期間において IRC 評価による PFS の主要解析を実施したが、AO 群及び A 群の PFS は中央値に達していなかった（表 30）。OC 群における PFS の中央値は 22.6 カ月（95% CI：20.2～27.6 カ月）であった（表 30）。IRC 評価による ORR は、AO 群、A 群及び OC 群でそれぞれ 93.9%（95% CI：89.3%～96.5%）、85.5%（95% CI：79.6%～89.9%）及び 78.5%（95% CI：71.9%～83.9%）であった（表 32）。Kaplan-Meier 法により推定した 36 カ月時点で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、AO 群、A 群及び OC 群でそれ

ぞれ 90.0%（95% CI：80.0%～95.2%）、86.3%（95% CI：79.2%～91.1%）及び 50.2%（95% CI：40.3%～59.3%）であった（表 33）。

ACE-CL-007 試験では、データカットオフ時点において、AO 群及び A 群で試験を継続していた被験者はそれぞれ 91.1%及び 87.7%、治験薬の投与を継続していた被験者はそれぞれ 81.6%及び 79.9%であった（表 5）。未治療 CLL 患者において、アカラブルチニブ単独療法及びオビヌツズマブとの併用療法の有効性の持続期間は、OC と比較して長いことが示された。

第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
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 6
本概要で引用した試験一覧 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1　安全性データが得られた臨床試験の概略及びデータ併合方針 9
2.7.4.1.1.2　薬理学的クラスエフェクト 12
2.7.4.1.1.3　関連する非臨床データ 13
2.7.4.1.1.4　安全性評価項目の収集及び評価方法 15
2.7.4.1.1.4.1　海外試験併合 15
2.7.4.1.1.4.2　国内第Ⅰ相試験 20
2.7.4.1.1.5　安全性試験の記述 20
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 20
2.7.4.1.2.1　曝露期間 20
2.7.4.1.2.2　平均１日用量及び用量強度 21
2.7.4.1.2.3　用量減量 22
2.7.4.1.2.4　休薬 22
2.7.4.1.2.5　治療の継続 23
2.7.4.1.2.6　治験継続 24
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.2　有害事象 28
2.7.4.2.1　有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 33
2.7.4.2.1.1.1　有害事象 33
2.7.4.2.1.1.2　治験薬と関連ありと判断された有害事象 40
2.7.4.2.1.2　死亡 43
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象 51
2.7.4.2.1.4.2　用量変更に至った有害事象 58
2.7.4.2.1.4.3　投与遅延に至った有害事象 59
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 59
2.7.4.2.1.5.1　心血管系事象 62
2.7.4.2.1.5.2　血球減少症関連事象 65
2.7.4.2.1.5.3　出血関連事象 70
2.7.4.2.1.5.4　肝毒性及び肝機能に関する血液生化学検査 73
2.7.4.2.1.5.5　高血圧関連事象及び血圧測定値の解析結果 78
2.7.4.2.1.5.6　感染関連事象 80
2.7.4.2.1.5.7　間質性肺疾患／肺臓炎関連事象 82
2.7.4.2.1.5.8　二次性悪性腫瘍関連事象 83
2.7.4.2.1.5.9　腫瘍崩壊症候群（TLS） 85

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 87
2.7.4.3 臨床検査値の評価 87
2.7.4.3.1 血液学的検査 87
2.7.4.3.2 血液生化学検査 88
2.7.4.3.2.1 肝機能に関する血液生化学検査 88
2.7.4.3.2.2 全般的な血液生化学検査 88
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 91
2.7.4.4.1 バイタルサイン：血圧 91
2.7.4.4.1.1 血圧のベースラインからの平均変化量 91
2.7.4.4.1.2 バイタルサインの臨床的に重要な変化 91
2.7.4.4.2 心電図 91
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 92
2.7.4.5.1 内因性要因 92
2.7.4.5.1.1 性別の影響 92
2.7.4.5.1.2 年齢の影響 95
2.7.4.5.1.3 人種の影響 96
2.7.4.5.1.4 肝機能障害の影響 98
2.7.4.5.1.5 腎機能障害の影響 99
2.7.4.5.2 外因性要因 101
2.7.4.5.2.1 地域の影響 101
2.7.4.5.3 薬物相互作用 103
2.7.4.5.3.1 食事による影響 103
2.7.4.5.3.2 薬物相互作用 103
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 104
2.7.4.5.5 過量投与 105
2.7.4.5.6 薬物乱用 105
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 106
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 106
2.7.4.6 市販後データ 106

表目次

表 1 本申請に含まれる安全性データが得られた臨床試験の被験者の要約 11
表 2 被験者の内訳 24
表 3 人口統計学的及び他の基準値の特性（海外試験併合：安全性解析対象集団） 26
表 4 有害事象発現状況の概略（ACE-CL-309 試験：安全性解析対象集団） 28
表 5 有害事象発現状況の概略（ACE-CL-007 試験：安全性解析対象集団） 29
表 6 有害事象発現状況の概略（D8220C00001 試験：安全性解析対象集団） 31
表 7 有害事象発現状況の概略（海外試験併合：安全性解析対象集団） 32

表 8 いずれかの群で発現率≥10%の有害事象の基本語別発現例数（%）（ACE-CL-309 試験：安全性解析対象集団）.....34
表 9 いずれかの群で発現率≥10%の有害事象の基本語別発現例数（%）（ACE-CL-007 試験：安全性解析対象集団）.....35
表 10 全被験者で発現率≥10%及び／又は R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）で発現例数≥2 例であった有害事象の基本語別発現例数（%）（D8220C00001 試験：安全性解析対象集団）.....36
表 11 いずれかの併合集団で発現率≥10%の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....38
表 12 いずれかの併合集団で発現率≥2%のグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....39
表 13 いずれかの併合集団で発現率≥2%のアカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....41
表 14 いずれかの併合集団で発現率≥2%のアカラブルチニブと関連ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....42
表 15 全死亡の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....46
表 16 死亡に至った／グレード 5 の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....47
表 17 いずれかの併合集団で発現率≥1%の重篤な有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....50
表 18 いずれかの併合集団で発現率≥1%のグレード 3 以上の重篤な有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....50
表 19 アカラブルチニブの投与中止に至った有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....53
表 20 アカラブルチニブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....56
表 21 注目すべき有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）...60
表 22 グレード 3 以上の注目すべき有害事象の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....60
表 23 注目すべき有害事象の発現例数（%）（D8220C00001 試験：安全性解析対象集団）.....61
表 24 注目すべき有害事象の発現例数（%）：血球減少症関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....67
表 25 血液学的検査の異常（減少）（全グレード）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....68
表 26 血液学的検査の異常（減少）（グレード 3 以上）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....69

表 27 注目すべき有害事象の発現例数（%）：重大な出血関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....72
表 28 注目すべき有害事象の発現例数（%）：肝毒性関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....76
表 29 いずれかの併合集団で発現率≥5%の注目すべき有害事象の発現例数（%）：感染関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....81
表 30 試験治療下で発現した血液生化学検査値異常（全グレード）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....89
表 31 試験治療下で発現した血液生化学検査値異常（グレード 3 以上）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....90
表 32 男性又は女性で発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：性別集計（海外試験併合：安全性解析対象集団）.....93
表 33 いずれかの年齢層で発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：年齢別集計（Mono HemMalig 集団）.....95
表 34 いずれかの人種カテゴリーで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：人種別集計（Mono HemMalig 集団）.....97
表 35 肝機能正常者又は軽度肝機能障害者サブグループで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：肝機能別集計（Mono HemMalig 集団）.....99
表 36 軽度又は中等度腎機能障害サブグループで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：腎機能別集計（Mono HemMalig 集団）.....100
表 37 いずれかの地域サブグループで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：地域別集計（Mono HemMalig 集団）.....102

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
A 群	アカラブルチニブ単独療法群
ALC	絶対リンパ球数
ALP	アルカリホスフォターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	絶対好中球数
AO 群	アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群
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
$AUC_{(0-24)}$	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
$AUC_{ss,(0-24)}$	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
BMI	body mass index
BR 群	ベンダムスチン+リツキシマブ群
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
BUN	血中尿素窒素
CLL	慢性リンパ性白血病
C_{max}	最高血漿中濃度
CO 群	chlorambucil+オビヌツズマブ群
Combo CLL 集団	併用療法 CLL 患者併合集団
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロム P450
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ECOG PS	米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法
eCRF	電子症例報告書
EGFR	上皮成長因子受容体
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLT	（MedDRA）高位語
IC_{50}	50%阻害濃度
IgHV	免疫グロブリン重鎖可変部
IR 群	idelalisib+リツキシマブ群
ISS	Integrated Summary of Safety
JAK3	ヤヌスキナーゼ 3
MCL	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	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

略語及び専門用語	用語の説明
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
MTD	最大耐量
NCI	National Cancer Institute
NK	ナチュラルキラー
NOAEL	無毒性量
PBPK	生理学的薬物速度論
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PPI	プロトンポンプ阻害薬
PR	P 波出現から Q 波（Q 波が出現しない場合は R 波）出現までの間隔、心房の脱分極開始から心室の脱分極開始までの間隔
QRS	心電図における Q 波（Q 波が出現しない場合は R 波）出現から J ポイントまでの間隔、心室の脱分極の間隔（ある脱分極の出現からその脱分極の最終ポイントまでの間隔）
QT	心電図における Q 波(Q 波がない場合は R 波)から T 波の終わりまでの間隔、心室の興奮開始から回復終了までの間隔
QTc	補正 QT
QTcB	Bazett 式による補正 QT
QTcF	Fridericia 式による補正 QT
RR	心電図における 2 つの連続する R 波の同一ポイントの間隔。心室の脱分極間の間隔（ある脱分極の出現から次の脱分極までの間隔）を示す
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
SMQ	（MedDRA）標準検索式
TDAR	T 細胞依存性抗体反応
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

本概要で引用した試験一覧

第 I/II/III 相試験（試験番号及び第 5 部における治験総括報告書の記載箇所）

試験番号	第 5 部の記載箇所
ACE-CL-309 (ASCEND)	第 5 部 3.5.1.1 項、治験総括報告書参照
ACE-CL-007 (ELEVATE-TN)	第 5 部 3.5.1.2 項、治験総括報告書参照
15-H-0016	第 5 部 3.5.2.1 項、治験総括報告書参照
ACE-CL-001	第 5 部 3.5.2.2 項、治験総括報告書参照
ACE-CL-003	第 5 部 3.5.2.3 項、治験総括報告書参照
ACE-LY-002	第 5 部 3.5.2.4 項、治験総括報告書参照
ACE-LY-003	第 5 部 3.5.2.5 項、治験総括報告書参照
ACE-LY-004	第 5 部 3.5.2.6 項、治験総括報告書参照
ACE-MY-001	第 5 部 3.5.2.7 項、治験総括報告書参照
ACE-WM-001	第 5 部 3.5.2.8 項、治験総括報告書参照
D8220C00001	第 5 部 3.5.2.9 項、治験総括報告書参照

以下に示す各試験のデータカットオフ日時点で得られている安全性データを本申請資料に含める。

臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験のデータカットオフ日

試験番号	データカットオフ日
ACE-CL-309	2019 年 1 月 15 日
ACE-CL-007	2019 年 2 月 8 日
15-H-0016	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-CL-001	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-CL-003	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-LY-002	2017 年 10 月 30 日
ACE-LY-003 [a]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-LY-004	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-MY-001 [a]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
ACE-WM-001	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D8220C00001 [b]	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

[a] 併用療法群は、海外で実施した試験の Integrated Summary of Safety（ISS）に含めていない。

[b] D8220C00001 試験は ISS に含まれない。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データが得られた臨床試験の概略及びデータ併合方針

予定しているアカラブルチニブの効能・効果（成人慢性リンパ性白血病［CLL］患者）を裏付ける臨床安全性データは、造血器腫瘍患者を対象とする非盲検第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験の合計 11 試験（表 1 参照）においてアカラブルチニブを投与した被験者から得たものである。これらのうち、評価資料として提出する試験は 3 試験（ACE-CL-309 試験、ACE-CL-001 試験及び D8220C00001 試験）であり、参考資料として提出する試験は 8 試験（ACE-CL-007 試験、15-H-0016 試験、ACE-CL-003 試験、ACE-LY-002 試験、ACE-LY-003 試験、ACE-LY-004 試験、ACE-MY-001 試験及び ACE-WM-001 試験）である。

- 海外第 III 相試験
  - ACE-CL-309 試験では、再発／難治性（R/R）CLL 患者を対象に、アカラブルチニブ単独療法及び対照群として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）を評価した。
  - ACE-CL-007 試験では、未治療 CLL 患者を対象にアカラブルチニブ+オビヌツズマブ、アカラブルチニブ単独療法、又は対照群としてオビヌツズマブ+chlorambucil を評価した。
- 国内第 I 相試験
  - D8220C00001 試験では、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人患者を対象に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（CLL 患者を対象とした試験）
  - 15-H-0016 試験及び ACE-CL-001 試験では、アカラブルチニブ単独療法を評価した。
  - ACE-CL-003 試験では、アカラブルチニブ+オビヌツズマブを評価した。
- 海外第 I/II 相試験（その他の造血器腫瘍患者を対象にアカラブルチニブ単独療法を評価した試験）
  - ACE-LY-002 試験（活性 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者）
  - ACE-LY-003 試験（濾胞性リンパ腫患者）
  - ACE-LY-004 試験（マントル細胞リンパ腫患者）
  - ACE-MY-001 試験（多発性骨髄腫患者）
  - 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患者）

これらの試験のうち、海外で実施した 10 試験の安全性解析対象集団（以降「海外安全性解析対象集団」と称す）は、以下の 5 種類の併合集団を対象に併合解析を行った。

- アカラブルチニブ単独療法の海外第 III 相試験併合集団（以降「Mono Pivotals 集団」と称す）（333 例）：本併合集団には、CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-

CL-309 試験及び ACE-CL-007 試験）において、試験開始以降にアカラブルチニブの単独投与を 1 回以上受けた被験者が含まれる。

- アカラブルチニブ単独療法 CLL 患者併合集団（以降「Mono CLL 集団」と称す）（762 例）：本併合集団には、CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-CL-309 試験及び ACE-CL-007 試験）及び CLL 患者を対象とした ACE-CL-001 試験及び 15-H-0016 試験において、試験開始以降又は対照群からアカラブルチニブ群へのクロスオーバー以降にアカラブルチニブの単独投与を 1 回以上受けた被験者が含まれる。
- 併用療法 CLL 患者併合集団（以降「Combo CLL 集団」と称す）（223 例）：本併合集団には、ACE-CL-007 試験及び ACE-CL-003 試験において、試験開始以降にアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用投与を 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（以降「Total CLL 集団」と称す）（985 例）：本併合集団には、前述の 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（以降「Mono HemMalig 集団」と称す）（1040 例）：本併合集団には、アカラブルチニブの単独投与を行った海外 9 試験において、アカラブルチニブの単独投与を 1 回以上受けた被験者が含まれる。これには、CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験、CLL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（ACE-CL-003 試験以外）及び造血器腫瘍患者を対象とした海外第 I/II 相試験が含まれる。

なお、本申請ではアカラブルチニブ単独療法としての適応取得を目的としているため、Combo CLL 集団については本概要に示していない。Combo CLL 集団のデータについては第 5 部 3.5.3 項 ISS を参照のこと。各試験の詳細は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項に示す。

表 1　　本申請に含まれる安全性データが得られた臨床試験の被験者の要約

	Total N[a]	海外第 III 相試験		海外第 I/II 相試験（CLL 患者を対象とした試験）			海外第 I/II 相試験（その他の造血器腫瘍患者を対象にアカラブルチニブ単独療法を評価した試験）					国内第 I 相試験
		ACE-CL-007	ACE-CL-309	ACE-CL-001	15-H-0016	ACE-CL-003	ACE-LY-002	ACE-LY-003[b]	ACE-LY-004	ACE-MY-001[b]	ACE-WM-001	D8220C00001
Phase		3	3	1/2	2	1/2	1b	2	2	1b	2	1
Status		Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing
Data cut-off date		08Feb 2019	15Jan 2019	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	30Oct 2017	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]
Indication		CLL	CLL	CLL/SLL /RS/PLL	CLL/SLL	CLL/SLL	ABC/DLBCL	FL	MCL	MM	WM	ABM
Mono Pivotals 集団[d]	**333**	179	154	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mono CLL 集団[e]	**762[c]**	224	190	301	48	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total CLL 集団[f]	**985[c]**	402	190	301	48	45	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mono HemMalig 集団[g]	**1040[c]**	224	190	301	48	NA	21	14	124	13	106	NA
Treatment Arm												
Acalabrutinib Monotherapy		179	154	301	48	NA	21	14	124	13	106	25[h]
Acalabrutinib + Obinutuzumab		178	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Crossover from Control Arm to Acalabrutinib		45	36									NA

[a] The total number is based on the actual number of subjects treated with acalabrutinib.
[b] Other combination groups are not included in the analysis.
[c] Subjects who crossed over from control arm to acalabrutinib monotherapy are included in this pooled population.
[d] アカラブルチニブ単独療法の海外第 III 相試験併合集団
[e] アカラブルチニブ単独療法 CLL 患者併合集団
[f] 全アカラブルチニブ療法 CLL 患者併合集団
[g] アカラブルチニブ単独療法の造血器腫瘍患者併合集団
[h] パート 1 及びパート 2 の組入れ例数

ABC DLBCL=activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma; ABM= advanced B-cell malignancies; CLL=chronic lymphocytic leukemia; FL=follicular lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; MM=multiple myeloma; NA=not applicable: PLL=prolymphocytic leukemia; RS=Richter's syndrome; SLL=small lymphocytic leukemia; WM=Waldenström macroglobulinemia.

2.7.4.1.1.2　薬理学的クラスエフェクト

アカラブルチニブは、(S)-4-(8-amino-3-(1-but-2-ynoylpyrrolidin-2-yl)-imidazo[1,5-α]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)-benzamide の構造を有し、経口投与可能で、選択性が高く強力なブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬である。

BTK は造血器系由来の細胞（T リンパ球以外）に発現する 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り、B 細胞において増殖、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、 Lopez-Herrera et al 2014）。B 細胞受容体（BCR）刺激後、活性化された BTK は細胞膜に移行し、細胞の増殖及び生存に関与するシグナルを伝達する（Koehrer and Burger 2016）。BCR 経路の慢性的活性化は、様々な B 細胞性悪性腫瘍の病因に関与している（Buggy and Elias 2012）。

承認されている唯一の BTK 阻害薬であるイブルチニブは、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ヤヌスキナーゼ 3（JAK3）、上皮成長因子受容体（EGFR）、ERBB2、ERBB4 及び BLK に対して活性を示す（Byrd et al 2016）。このキナーゼの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。

イブルチニブ投与後に比較的よくみられた有害事象は、胃腸障害（下痢、悪心及び嘔吐）、出血事象、血球減少症及び感染症等であった。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%）であった（IMBRUVICA® 添付文書 2019）。これらの有害事象の発現機序は詳細には解明されていない。

胃腸障害とイブルチニブとの因果関係は不明であるが、イブルチニブと関連ありと判断された下痢は、EGFR チロシンキナーゼ阻害の結果である可能性が考えられる（Falchi et al 2016）。

イブルチニブで報告された出血事象は、皮下出血又は粘膜出血（挫傷、鼻出血、点状出血、血尿及び斑状出血等）（Wang et al 2013）であった。重度（グレード 3 以上）及び死亡に至った出血事象（頭蓋内出血、胃腸出血、血尿、及び手技前出血等）は、イブルチニブ投与例の最大 6%に認められた（IMBRUVICA® 添付文書 2019）。

出血事象の要因としては、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、幾つかの血小板膜貫通型受容体の下流シグナル伝達に関与し、血小板を活性化する。イブルチニブは TEC を不可逆的に阻害し、BTK と同じアッセイ系で測定したときの 50%阻害濃度（IC_{50}）は約 10 nM であった。BTK が不活化されている環境では TEC シグナル伝達が血小板凝集を制御する（Atkinson et al 2003）。また、Src ファミリーキナーゼは血小板活性化経路において、シグナル伝達を開始する（Senis et al 2014）。イブルチニブ及びその主要代謝物は Src ファミリーキナーゼを阻害し、Src キナーゼに対する IC_{50} は 50 nM 未満であった（薬理試験の概要文 2.6.2、試験 20[redacted]002A 参照）。イブルチニブを投与した被験者の血漿を用いた臨床検査では、血漿サンプル中の血小板数及び血漿フィブリノゲン値を補正しても、血小板機能障害が認められた（薬理試験の概要文 2.6.2、試験 R20[redacted]005 参照）。

イブルチニブを投与した被験者で感染症が認められた。感染症は、X 連鎖無ガンマグロブリン血症（BTK の先天性欠損又は不活化による原発性免疫不全症候群、El-Sayed et al 2019）で最も多く認められる病態であるため、BTK 阻害が感染症の発現に直接関与している可能性は高い。しかしながら、造血器腫瘍患者における感染症の発現は、基礎疾患の存在及び免疫機能を低下させる可能性のある前治療の存在により複雑である。イブルチニブは、臨床濃度において、T 細胞の発生及び機能に重要なキナーゼ（BMX、ITK、TXK 及び JAK3 等）を阻害する（薬理試験の概要文

2.6.2、試験 R20[redacted]002A 参照）。また、多くの Src ファミリーメンバーは適応免疫及び炎症反応において重要な役割を果たしている（Smith-Garvin et al 2009、Lowell 2011）。イブルチニブ投与と関連ありと判断された感染症の他の発現機序としては、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が考えられる。

2.7.4.1.1.3 関連する非臨床データ

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用のマウス、ラット及びイヌを用いた反復投与一般毒性試験を実施し、アカラブルチニブの毒性評価を行った。最長の投与期間は、マウス試験は 28 日間、ラット試験は 6 カ月、イヌ試験は 9 カ月であった。また、一連の遺伝毒性試験及び光毒性試験も実施した。ラット及びウサギを用いて受胎能及び初期胚発生毒性試験を実施した。アカラブルチニブの出生前及び出生後の発生毒性はラットを用いて評価した（毒性試験の概要文 2.6.6 参照）

マウス及びラットに 100 mg/kg/日までの用量を、イヌに 30 mg/kg/日までの用量を経口投与した一般毒性試験において、アカラブルチニブの忍容性は良好であった。ラット及びイヌにアカラブルチニブを 1 日 1 回経口投与したところ、薬理学的活性を有するヒトでの主要代謝物 ACP-5862 が検出されたことから、非臨床試験において本代謝物の安全性をさらに確認する必要はないと考えられた。

一般毒性試験において、リンパ組織、末梢リンパ球分析及び／又は T 細胞依存性抗体反応（TDAR）でみられたアカラブルチニブ投与に関連する変化は、BTK 阻害による有害でない薬理学的作用と考えられた。リンパ組織の変化は想定されるアカラブルチニブの作用に起因するものであり、概ね軽微～軽度で、生存中の所見は伴わず、休薬期間中に部分的又は完全に回復したことから、有害ではないと考えられた。アカラブルチニブ投与に関連した所見として、ラットでは脾臓重量の減少及び血中 B リンパ球数の減少、イヌでは軽微～軽度のリンパ濾胞枯渇が認められた（毒性試験の概要文 2.6.6 参照）。

ラット及びイヌを用いた毒性試験において、腎臓、肝臓及び心臓がアカラブルチニブの毒性標的臓器として特定された。これらの臓器における肉眼所見及び病理組織学的所見は、最大耐量（MTD）を超える用量、又は早期死亡した動物で認められた。有害所見は、予定している臨床用量（100 mg 1 日 2 回）における、ヒトでの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（$AUC_{ss,(0-24)}$）と比較して、ラットで 4.2 倍以上、イヌでは 10 倍以上の曝露量で発現した。

腎臓

ラット及びイヌにおいて、腎臓所見として尿細管好塩基球の増加、尿細管の変性／壊死、炎症性浸潤、尿細管の石灰化が認められた。いずれの動物種でも、MTD を超える用量でのみ血清クレアチニン増加及び血中尿素窒素（BUN）の増加が認められた。ラットの腎臓所見は、休薬期間後に部分的又は完全に回復した。

イヌの腎臓への影響は、無毒性量（NOAEL）を超える用量範囲でアカラブルチニブを投与した薬物動態／薬力学試験でのみ認められた。これらの用量をイヌに投与（7 日間以下）したとき、非忍容性を示す一般状態の変化が認められ、2 例のイヌが途中死亡した。本試験では、これら 2 例の組織のみを検査した。これら 2 例のイヌにおける状態不良／死亡の原因は、腎尿細管変性、壊死及び石灰化と考えられた。投与期間終了まで生存した動物では、血清クレアチニン及び BUN の上昇、並びに腎毒性に関連するその他の血清生化学的変化が認められた。これらの腎臓マーカーは休薬期間終了時までに部分的又は完全に回復した。

肝臓

ラットでは、MTD を超える用量で中等度の病理組織学的所見として肝細胞変性／壊死が認められた。病理組織学的変化に伴い、いくつかの肝胆道系マーカー（総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）の増加が認められた。イヌでは 13 週間までの反復投与で、肝臓所見として一過性の血液生化学的変化が時折認められたが、これに対応する病理組織学的所見は認められなかった。一方、イヌを用いた 9 カ月試験では、ヒトでの $AUC_{ss,(0-24)}$の 4 倍に相当する曝露量でも肝臓所見は認められなかった。これらの所見は、いずれの動物種でも 28 日間の休薬期間後に完全に回復した。

心血管

ラット及びイヌの試験で、MTD を超える用量で途中死亡した動物でのみアカラブルチニブに関連する心臓の病理組織学的所見が認められた。いずれの動物種でも、MTD 以下の用量では心臓の所見は認められなかった。心臓の所見は途中死亡した動物のみに認められたため、可逆性に関する情報は得られていない。

ラットでは、心臓の組織病理学的所見として心筋の複数の箇所で出血／炎症／壊死が認められ、これらが途中死亡に寄与したと考えられた。ラットの心臓所見は、MTD を超える用量でのみ認められるアカラブルチニブに直接関連する作用と考えられた。剖検まで生存した雌雄ラットにおいて投与に関連する心臓の所見は認められなかった。途中死亡したラットでは、概して心臓への影響は腎毒性を伴って認められた。

イヌでは、薬物動態／薬力学試験において重度の腎毒性により死亡した 2 例のみに病理組織学所見として、心内膜の炎症（心内膜炎）及び／又は血管周囲の炎症が認められ、アカラブルチニブの直接的な作用ではなく、尿毒症に続発したものと考えられた。

遺伝毒性

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。

生殖毒性

ラットでは、生殖発生毒性試験の結果から、ヒトでの $AUC_{ss,(0-24)}$のそれぞれ 9.1 倍及び 10.4 倍の曝露量でも雌及び雄の受胎能への有害作用はないことが示された。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、ヒトに推奨臨床用量を投与したときの曝露量の 9 倍の曝露量でも、妊娠、母体パラメータ、胚・胎児の生存、胎児の成長及び発達への影響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、母動物毒性が認められる用量で発達遅延（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比は、ヒトに臨床用量（100 mg 1 日 2 回）を投与したときの曝露量の 2.4 倍であった。

ラットを用いた出生前及び出生後発生毒性試験では、ヒトに推奨臨床用量を投与したときの投与後 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）の 2.3 倍の曝露量で、アカラブルチニブに関連する分娩異常（遷延分娩／難産）／分娩不全が低頻度で認められた。

出生前及び出生後発生に関する予備試験では、胎児の血漿中、授乳ラットの乳汁中及び授乳された児ラットの血漿中にアカラブルチニブ及び活性代謝物 ACP-5862 が検出された。

光毒性

長波紫外線照射による標準的な光毒性試験において、アカラブルチニブは 70 μM 以上の濃度で陽性結果を示したが、これは臨床での最高血漿中濃度（C_{max}）の約 51 倍の濃度であった。光毒性のスクリーニングとして、紫外線照射を含む復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施したところ、結果は陰性であった。

アカラブルチニブの非臨床開発プログラムの詳細は非臨床試験の概括評価 2.4 項及び毒性試験の概要文 2.6.6 項に示し、主な毒性試験における曝露データは毒性試験の概要文 2.6.6 項の表 5 に示す。

2.7.4.1.1.4 安全性評価項目の収集及び評価方法

2.7.4.1.1.4.1 海外試験併合

安全性の評価は、海外安全性解析対象集団を対象として、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、用量変更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。心電図は測定スケジュールが試験によって異なったため、併合解析に含めなかった。以下の項に要約を示し、詳細は各試験の治験実施計画書、治験総括報告書及び ISS の統計解析計画書（SAP、第 5 部 3.5.3 項参照）に示す。

さらに、予め規定した以下のサブグループ別の有害事象データも示す：年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、白人以外［アジア人を除く］、アジア人）、地域（北米、南米、西欧、中東欧、オーストラリア及びニュージーランド、アジア）、肝機能障害（正常、軽度、中等度）及び腎機能障害（正常、軽度、中等度）。曝露量、臨床検査値及びバイタルサインについてはサブグループ解析結果を示さない。

2.7.4.1.1.4.1.1 安全性データの収集時期

有害事象及び重篤な有害事象は、スクリーニング時から治験期間及び安全性追跡調査期間（治験薬の最終投与後 30 日間）を通して収集した。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象については、30 日間の追跡調査期間後であっても記録し、関連なしと判断された重篤な有害事象については、治験担当医師からの報告があった場合は 30 日間の追跡調査期間後であっても記録することとした。血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン及び心電図を含む安全性評価項目をスクリーニング／ベースライン時及び各試験の治験総括報告書の治験スケジュールに規定された時点に測定した。なお、解析の対象は、初回投与以降に発現したすべての有害事象及び重篤な有害事象とした（ISS SAP 第 5 部 3.5.3 項参照）。

2.7.4.1.1.4.1.2 人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性の記録

スクリーニング／ベースライン来院時に収集した以下の情報を併合解析に含めた。

- 人口統計学的特性：年齢、年齢グループ、性別、人種、民族、地域、身長、体重、体表面積、body mass index（BMI）及び米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）等。
- 他の基準値の特性：組織型（CLL、CLL 以外）、前治療としての抗癌療法の数、最初の診断から治験薬初回投与までの期間（年）、Rai 分類（症例報告書より）、Binet 分類（症例報告書より）、巨大病変（<5 cm、≥5 cm、記載なし／該当なし）、染色体異常

（17p 欠失、11q 欠失、免疫グロブリン重鎖可変部［IgHV］遺伝子変異）、ベースライン時の血球減少症（絶対好中球数［ANC］≤1.5×10^9/L、ヘモグロビン≤11 g/dL、血小板数≤100×10^9/L のうち一部又はすべて）、β_2 ミクログロブリン（>3.5 mg/L、≤3.5 mg/L、記載なし／該当なし）、絶対リンパ球数（ALC、10^9/L）、ANC（10^9/L）、ヘモグロビン（g/dL）及びクレアチニンクリアランス（mL/min）。

2.7.4.1.1.4.1.3 有害事象の定義と報告

本概要中の有害事象及び重篤な有害事象の定義は、各試験で用いたものと同一である。海外第 III 相試験の有害事象及び重篤な有害事象の定義を本項に示す。海外第 I/II 相試験の有害事象及び重篤な有害事象の定義は各試験の治験総括報告書に示す。

有害事象

有害事象とは、因果関係に関わらず、治験薬（医薬品）が投与された際に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候、症状又は疾患と定義し、以下のものが含まれる。

- 治験実施計画書に定められた有害事象報告期間以前には認められず、当該期間中に発現した有害事象（当該報告期間以前には認められなかった治験対象疾患関連の徴候又は症状を含む）。

- 治験実施計画書に定められた有害事象報告期間以前に存在していた症状・徴候（治験対象疾患関連を除く）が、当該期間中に重症度又は発現頻度が悪化した又は特性が変化したと治験担当医師が判断した場合。

- 臨床的に重要であると治験担当医師が判断した臨床検査値異常は有害事象として報告する。

以下は有害事象とみなさなかった。

- 悪化しなかった既存の症状：既存の症状は、試験期間中に重症度、発現頻度又は特性が悪化しない限り、有害事象とはみなさなかった。

- 事前に予定されていた入院：同意文書に署名する前に計画されていた入院は、重篤な有害事象ではなく治療介入とみなした。ただし、事前に予定されていた入院中に発現した事象によって入院が延長された場合、又はその事象が他の重篤な有害事象の基準に該当した場合は、重篤な有害事象とみなした。無作為割付け前に検討されていたが未実施であった手術又は介入は、ベースラインから変化していない症状に対して実施されるのであれば、同意文書への署名後に実施されても重篤とはみなさなかった。社会的理由、化学療法投与のためだけ、又は遠方であるという理由による随意入院も重篤な有害事象とはみなさなかった。

- 診断検査及び処置：検査や処置は有害事象又は重篤な有害事象としては報告せず、検査や処置を要した原因を報告した。何らかの診断を否定するために検査や処置を実施した場合は、検査／処置の原因となった徴候又は症状を有害事象名とし、診断が確定した場合はその徴候又は症状を診断名に更新した。検診のみを目的に実施された検査や処置（例：通常の検診におけるマンモグラフィー又は結腸内視鏡検査）は有害事象又は重篤な有害事象としては報告しなかった。

- 臨床検査値異常：臨床検査値異常は、臨床的に重要ではない限り有害事象とはみなさなかった。臨床的に重要な臨床検査結果とは、例えば、治療を要するもの（例：ヘモグロ

ビン低値に対する輸血）、又は治験薬の変更を要するもの（例：臨床検査所見が回復又は安定化するまで治験薬を減量又は休薬）であった。

- 原疾患である悪性腫瘍の進行：治験対象疾患である悪性腫瘍の進行が明らかに疑われる場合には有害事象として報告しないこととした。原疾患である悪性腫瘍の進行のみによる入院は、重篤な有害事象として報告しなかった。病勢進行の臨床症状は、その症状が原疾患である悪性腫瘍の進行のみに起因するものとは判断できない場合、又は病勢進行のパターンが治験対象疾患で予測されるものではない場合は、有害事象として報告される可能性があった。一部の被験者では症状の悪化がみられることがある。症状の悪化とは、被験者の臨床症状に進行が認められ、治験担当医師がさらなる疾患評価を行わないことを選択した場合とした。

試験中のすべての評価時点で有害事象発現状況を確認した。被験者による自発報告、治験スタッフによる問診、診察又は他の手段により判明した全ての有害事象を被験者の医療記録及び有害事象の電子症例報告書（eCRF）に記録し、該当する場合は重篤な有害事象／製剤クレーム用紙にも記録する。

各有害事象について、有害事象名、持続期間（即ち、発現日及び消失日）、重症度、転帰、治験担当医師が判定する治験薬との因果関係、及び講じた措置を記録した。

本概要においては、治験薬の初回投与日以降かつ治験薬の最終投与 30 日後までに発現した有害事象又は治療開始前に発現していたが治験薬の初回投与日以降かつ治験薬の最終投与 30 日後までに悪化した有害事象を試験治療下で発現した有害事象と定義した。以下、特に記載のない限り、本概要中に記載する有害事象はすべて試験治療下で発現した有害事象を指す。また、重症度については、特に記載のない限りベースライン以降の最悪又は最大グレードを示す。

重篤な有害事象

下記の基準のいずれか 1 つ以上に該当する有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 直ちに生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院加療期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、即ち日常生活に支障を来す程度の機能不全に至るもの
- 先天異常／先天性欠損を来すもの
- 被験者を危険にさらす可能性がある又は上記のような転帰を回避するために医学的処置が必要となる重大な医学的事象

重篤な有害事象の記録方法は前述の有害事象と同様であった。

2.7.4.1.1.4.1.4 毒性の管理

いずれの試験においても、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまでアカラブルチニブの投与を継続できることとした。

各試験で用いた毒性管理のための用量変更基準は、該当試験の治験実施計画書に記載した。詳細については、各試験の治験総括報告書の毒性管理の項を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.1.5 安全性データの用語及びコード化

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した。有害事象の重症度は、National Cancer Institute（NCI）による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。治験薬と関連ありと判断された有害事象とは、治験担当医師により治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された有害事象である。

欠損データは各試験で用いた補完法に従って取り扱った。

2.7.4.1.1.4.1.6 アカラブルチニブの注目すべき有害事象の特定

アカラブルチニブの安全性プロファイルの評価には、解析前に規定した注目すべき有害事象の評価も含めた。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新たなデータ及び既承認の BTK 阻害薬の薬理作用に基づき特定したものであり、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて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した。

心血管系事象は、MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」を用いて特定した。サブカテゴリーである心房細動関連事象には MedDRA 基本語の「心房細動」及び／又は「心房粗動」を含め、心室性頻脈性不整脈関連事象には基本語の「心室細動」、「心室粗動」、「トルサード ド ポアント」、「心室性頻脈性不整脈」及び「心室性頻脈」を含めた。

血球減少症関連事象（貧血、白血球減少及び血小板減少症）は MedDRA SMQ（広域）を用いて特定した。サブカテゴリーである好中球減少症関連事象には、基本語の「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」、「好中球数減少」、「好中球百分率減少」、「新生児好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」及び「杆状核好中球百分率減少」を含めた。同サブカテゴリーであるその他の白血球減少症関連事象は、SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域+広域）」（ただし基本語「好中球減少症」を除く）を用いて特定した。同サブカテゴリーである血小板減少症関連事象は、SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域+広域）」を用いて特定した。

出血関連事象は SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」を用いて特定し、サブカテゴリーである重大な出血関連事象とは、前述の出血関連事象のうち、重篤なもの、グレード 3 以上のもの又は中枢神経系の出血（重症度を問わない）と定義した。

肝毒性関連事象は、SMQ（狭域）「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、SMQ（狭域）「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び SMQ（狭域）「非感染性肝炎」を用いて特定し、さらに、Potential Hy’s Law の生化学的基準に合致する被験者を特定した。

高血圧関連事象は、狭域の SMQ「高血圧」を用いて特定した。感染関連事象には器官別大分類の「感染症および寄生虫症」を含めた。間質性肺疾患／肺臓炎関連事象は狭域の SMQ「間質性肺疾患」を用いて特定した。

二次性悪性腫瘍関連事象は、SMQ の「悪性腫瘍（血液学的悪性腫瘍（SMQ）及び非血液学的悪性腫瘍（SMQ）を含む）」、「悪性リンパ腫」（狭域）、及び「骨髄異形成症候群」（狭域）を用いて特定した。サブカテゴリーである非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象と

は、前述の二次性悪性腫瘍関連事象から、MedDRA 高位語（HLT）の「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」に属する基本語を除外したものと定義した。

腫瘍崩壊症候群（TLS）には、基本語「腫瘍崩壊症候群」のみを含めた。

注目すべき有害事象の検索方法詳細は ISS SAP に示す（第 5 部 3.5.3 項参照）。

2.7.4.1.1.4.1.7　個別症例の詳細

死亡（病勢進行による死亡を含む）、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、初回投与から最終投与の 30 日後までに発生した妊娠についての安全性に関する個別症例の詳細は、各試験の治験総括報告書の補遺として添付した。これら以外にも、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象及び臨床的に重要な有害事象と申請者が判断した場合も個別症例の詳細を示す。これらの基準に合致しない事象であっても、一部の注目すべき有害事象については個別症例の詳細を追加で示す。安全性に関する個別症例の詳細の基準は ISS SAP に示す（第 5 部 3.5.3 項参照）。

2.7.4.1.1.4.1.8　臨床検査による安全性評価

海外安全性解析対象集団における安全性臨床検査値については併合解析を行った。臨床検査値の解析対象期間は、治験薬の初回投与から最終投与の 30 日後又は他の抗癌治療開始日のいずれか早い時点までと定義した。中央検査機関及び治験実施医療機関内検査部門での検査結果を用いて解析を行った。治験実施医療機関内検査部門における検査では、AMA Manual of Style 第 10 版（2017 年）に規定されている基準範囲を使用した。

ベースラインから治療期間中の最大グレードまでの変化（上昇及び低下）について、適宜、平均変化量及びシフトテーブルを示した。また、試験治療下で発現した最大の臨床検査値異常（上昇及び低下）の発現状況も要約した。試験治療下で発現した臨床検査値異常とは、治験薬投与後にベースラインのグレードを超えるグレードへ変動した臨床検査値と定義した。

血液学的検査及び血液生化学検査の重症度は、CTCAE version 4.03 に従ってグレード分類した。併合集団における試験期間中の平均値、最大値及び最小値、並びにベースラインから治療期間中の最大変化値（上昇／低下）への推移を要約した。

海外第 III 相試験で対照群からアカラブルチニブ群へクロスオーバーした被験者については、アカラブルチニブ単独初回投与前の最後の検査値をベースラインの臨床検査値と定義した。

肝機能検査の検査値異常については、以下のカテゴリーについて要約した。

- 同一の来院日における基準値上限の 3 倍以上の AST 値及び／又は ALT 値の増加、及び基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン値の増加（Potential Hy's Law の生化学的基準）
- 基準値上限の 5 倍以上の AST 又は ALT
- 基準値上限の 8 倍以上の AST 又は ALT
- 基準値上限の 10 倍以上の AST 又は ALT
- 基準値上限の 20 倍以上の AST 又は ALT

臨床検査のスケジュール詳細は、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.1.1.4.1.9 バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温及び体重）の平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、並びに、治療期間中の血圧異常の発現率及びベースライン前後の血圧の変化を併合集団ごとに要約した。血圧のグレード分類には CTCAE version 4.03 を用いた。

バイタルサイン測定のスケジュール詳細は、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.1.1.4.1.10 心電図

各被験者の心電図データは該当試験の治験総括報告書に示す。心電図の実施時期及び手順は試験間で異なったため、心電図に関する併合解析は行っていない。

2.7.4.1.1.4.2 国内第 I 相試験

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）における安全性の評価は、本試験の安全性解析対象集団（すなわち治験薬の投与を 1 回以上受けた 25 例）を対象として、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 の有害事象を含む）、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、尿検査、血液凝固検査、細胞数［T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー（NK）細胞／単球］、血清免疫グロブリン）、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）、及び心電図（PR、QRS、QT 及び RR 間隔、Bazett 式による補正 QT［QTcB］、Fridericia 式による補正 QT［QTcF］、全般的評価）の標準的な項目について行った。詳細については第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験実施計画書及び治験総括報告書並びに SAP を参照のこと。なお、有害事象は、治験総括報告書作成時には MedDRA version 22.0、治験総括報告書 Addendum 作成時には MedDRA version 22.1 を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した。また、パート 1 及びパート 2 の CLL 患者における血液毒性の有害事象（貧血、血小板減少症及び好中球減少症）の重症度は、IWCLL 2008 基準（Hallek et al 2008）に基づき評価した。

2.7.4.1.1.5 安全性試験の記述

本申請に含まれる安全性試験 11 試験の詳細については、個々の試験のまとめ 2.7.6 項に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 曝露期間

<u>海外第 III 相試験</u>

ACE-CL-309 試験では、アカラブルチニブ単独療法群の 24.7%の被験者が 18 カ月以上のアカラブルチニブの投与を完了し、曝露期間の中央値は 15.7 カ月（範囲：1.1～22.4 カ月）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

ACE-CL-007 試験では、アカラブルチニブ単独療法群の 81.0%の被験者が 24 カ月以上のアカラブルチニブの投与を完了し、曝露期間の中央値は 27.7 カ月（範囲：0.3～40.2 カ月）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

<u>国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）</u>

D8220C00001 試験のパート 1、R/R CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）コホート（パート 1+パート 2）及び R/R マントル細胞リンパ腫（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、それぞれ 31.0 カ月（範囲 7.4～32.0 カ月）、19.8 カ月（範囲 13.8～31.1 カ月）及び 7.4 カ月（範囲 0.1～32.0 カ月）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 22 参照）。

海外併合集団

Mono Pivotals 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 92.8%、85.9%、43.5%及び 3.9%であり、曝露期間の中央値は 19.3 カ月（範囲：0.3～40.2 カ月）であった。総曝露期間は 581.9 患者・年であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 4.1 参照）。

Mono CLL 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 85.7%、76.8%、51.7%及び 28.5%であり、曝露期間の中央値は 24.9 カ月（範囲：0～58.5 カ月）であった。総曝露期間は 1579.3 患者・年であった。

Total CLL 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 87.9%、79.9%、59.1%及び 25.9%であり、曝露期間の中央値は 27.1 カ月（範囲：0～58.5 カ月）であった。総曝露期間は 2109.4 患者・年であった。

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 850 例（81.7%）、754 例（72.5%）、528 例（50.8%）及び 255 例（24.5%）であり、曝露期間の中央値は 24.6 カ月（範囲：0～58.5 カ月）であった。総曝露期間は 2037.7 患者・年であった。

クロスオーバーした被験者のオビヌツズマブへの曝露及びアカラブルチニブへの曝露については、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 4.2 及び ISS Table 4.3 にそれぞれ要約する。

2.7.4.1.2.2 平均 1 日用量及び用量強度

アカラブルチニブの平均 1 日用量及び用量強度（計画された投与量合計に対する実際の投与量合計の比と定義）は、ACE-CL-007 試験、ACE-CL-309 試験、D8220C00001 試験、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団で同程度であった。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験におけるアカラブルチニブ単独療法群の平均 1 日用量の中央値は 199.0 mg/日であった。用量強度の中央値は 99.5%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

ACE-CL-007 試験におけるアカラブルチニブ単独療法群の平均 1 日用量の中央値は 198.4 mg/日であった。用量強度の中央値は 99.2%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験のパート 1、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）及び R/R MCL コホート（パート 1+パート 2）におけるアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は、それぞれ 195.3 mg/日、197.2 mg/日及び 199.4 mg/日であった。用量強度の中央値は、それぞれ 98.1%、98.6%及び 99.7%であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 25 参照）。

海外併合集団

Mono Pivotals 集団のアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は 198.6 mg/日であった。本集団の用量強度の中央値は 99.3%であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 4.1 参照）。

Mono CLL 集団のアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は 197.9 mg/日であった。本集団の用量強度の中央値は 98.8%であった。

Total CLL 集団のアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は 197.5 mg/日であった。本集団の用量強度の中央値は 98.6%であった。

Mono HemMalig 集団のアカラブルチニブの平均 1 日用量の中央値は 197.6 mg/日であった。本集団の用量強度の中央値は 98.7%であった。

2.7.4.1.2.3 用量減量

減量については、治験薬服薬状況データに基づき、特定の定義を用いて要約した。減量とは、連続 3 日間以上にわたり予定より低用量を投与した場合と定義した。ただし、D8220C00001 試験では、予定より低用量を 1 回でも服薬した場合を減量として取り扱った。

減量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 集団で同程度（10.8～14.8%）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 4.1 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験のアカラブルチニブ単独療法群において、減量した被験者の割合は 7.8%であった。主な減量理由は、被験者のミス（3.9%）及び有害事象（3.2%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

ACE-CL-007 試験のアカラブルチニブ単独療法群において、減量した被験者の割合は 13.4%であった。主な減量理由は、被験者のミス（7.3%）、有害事象及び治験担当医師の判断（各 2.8%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験において、減量を要した被験者は、パート 1、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）及び R/R MCL コホート（パート 1+パート 2）の導入期間（反復投与開始後 28 日間）では認められなかったが、その後の投与期間では、パート 1 及び R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）に各 1 例認められた（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 23 及び Table 24 参照）。

2.7.4.1.2.4 休薬

休薬については、治験薬服薬状況データに基づき、特定の定義を用いて要約した。休薬とは、アカラブルチニブの未投与期間が連続 7 日以上の場合と定義した。ただし、D8220C00001 試験では、予定されていた投与を 1 回でも服薬しなかった場合を休薬と取り扱った。各試験の治験実施計画書において、手術の前後 3 日間はアカラブルチニブの投与を中断することが推奨されていた。休薬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 集団で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 4.1 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験のアカラブルチニブ単独療法群においては、休薬した被験者の割合は 22.7%であった。主な休薬理由は、有害事象（18.8%）及び試験手順（5.2%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

ACE-CL-007 試験のアカラブルチニブ単独療法群において、休薬した被験者の割合は 30.7%であった。主な休薬理由は、有害事象（15.6%）及び試験手順（11.7%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験のパート 1、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）及び R/R MCL コホート（パート 1+パート 2）で休薬した被験者の割合は、導入期間ではそれぞれ 33.3%、33.3%及び 15.4%であり、その後の投与期間ではそれぞれ 83.3%、88.9%及び 53.8%であった。休薬を必要とした主な理由は、導入期間では有害事象（それぞれ 33.3%、11.1%及び 15.4%）であり、その後の投与期間では被験者の服薬忘れ（それぞれ 83.3%、77.8%及び 46.2%）並びに有害事象（それぞれ 50.0%、22.2%及び 38.5%）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 23 及び Table 24 参照）。

2.7.4.1.2.5 治療の継続

海外第 III 相試験

海外第 III 相試験のアカラブルチニブ単独療法群において、理由を問わずアカラブルチニブの投与を中止した被験者の割合は 19.4%（ACE-CL-309 試験）及び 20.1%（ACE-CL-007 試験）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 12 及び第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 9 参照）。

主なアカラブルチニブの投与中止理由は、ACE-CL-309 試験のアカラブルチニブ単独療法群では、有害事象（11.0%［注：このうちの 1 例の有害事象は試験治療下で発現したものではなかったことから、2.7.4.2.1 項では、投与中止に至った有害事象の発現例数から当該症例を除外して発現率を 10.4%としている］）及び病勢進行（6.5%）であり、また、ACE-CL-007 試験のアカラブルチニブ単独療法群では、有害事象／重篤な有害事象（8.9%［注：病勢進行により投与を中止した 1 例に有害事象（腫瘍の潰瘍形成）が認められたことから、2.7.4.2.1 項では、投与中止に至った有害事象の発現例に当該被験者を含めて発現率を 9.5%としている］）、CLL の病勢進行（3.9%）及び治験担当医師の判断（2.8%）であった。

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験において、アカラブルチニブの投与中止に至った被験者は合計 9 例（36.0%）であり、いずれも病勢進行による投与中止であった。なお、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、アカラブルチニブの投与中止に至った被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 10 参照）。

海外併合集団

各併合集団において、理由を問わずアカラブルチニブの投与を中止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 19.8%、27.1%、25.2%及び 34.4%であった。主なアカラブルチニブ投与中止理由は、病勢進行（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団でそれぞれ 5.1%、10.7%、8.9%及び 17.3%）及び有害事象（9.9%、9.1%、9.4%及び 9.0%）であった。Mono

CLL 集団及び Mono HemMalig 集団では病勢進行による投与中止例の割合が高かったが、これは、早期の海外第 I/II 相試験（ACE-CL-001 試験）では特に R/R CLL 集団で追跡調査期間が長かったこと、並びに Mono HemMalig 集団には CLL よりもアグレッシブな造血器腫瘍（MCL、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫［DLBCL］等）の患者が含まれていたことに起因すると考えられた。有害事象によりアカラブルチニブの投与を中止した被験者の割合は 4 つの併合集団において同程度であった（表 2）。

2.7.4.1.2.6 治験継続

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験において、データカットオフ日時点で試験を継続していた被験者は合計 16 例（64.0%）であった。なお、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、データカットオフ日時点で全例（9 例）が試験を継続していた（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 10 参照）。

海外併合集団

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（表 2）。

Mono HemMalig 集団における試験中止理由の内訳は、死亡が 12.0%（125/1046 例）、他の抗癌治療の開始が 5.7%（60/1046 例）、同意撤回が 2.8%（29/1046 例）、その他の理由による中止が 1.7%（18/1046 例）及び追跡不能が 0.9%（9/1046 例）であった。試験中止率及び理由は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団で同様であった（表 2）。被験者の死亡については、2.7.4.2.1.2 項で考察する。

表 2　　被験者の内訳

	Mono Pivotals (N=334)	Mono CLL (N=768)	Total CLL (N=992)	Mono HemMalig (N=1046)
Study completion, n (%)				
Number of enrolled subjects[a] into study	334 (100)	768 (100)	992 (100)	1046 (100)
Number of subjects still on study	294 (88.0)	592 (77.1)	793 (79.9)	756 (72.3)
Subjects who completed study	0	42 (5.5)	42 (4.2)	42 (4.0)
Subjects who discontinued study	40 (12.0)	134 (17.4)	157 (15.8)	248 (23.7)
Reason for study discontinuation				
Withdrawal by subject	12 (3.6)	18 (2.3)	26 (2.6)	29 (2.8)
Lost to follow-up	3 (0.9)	5 (0.7)	7 (0.7)	9 (0.9)
Physician decision	1 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	1 (0.1)
Subject started alternative cancer therapy	0	30 (3.9)	30 (3.0)	60 (5.7)
Death	24 (7.2)	57 (7.4)	67 (6.8)	125 (12.0)
Other	0	17 (2.2)	17 (1.7)	18 (1.7)
Missing	0	6 (0.8)	6 (0.6)	6 (0.6)
Subjects randomized, n (%)	334 (100)	-	-	-
Randomized but not treated, n (%)	2 (0.6)	-	-	-

	Mono Pivotals (N=334)	Mono CLL (N=768)	Total CLL (N=992)	Mono HemMalig (N=1046)
Acalabrutinib, n (%)				
Subjects who received acalabrutinib	332 (99.4)	761 (99.1)	985 (99.3)	1039 (99.3)
Subjects continuing acalabrutinib	266 (79.6)	553 (72.0)	735 (74.1)	679 (64.9)
Subjects who discontinued acalabrutinib	66 (19.8)	208 (27.1)	250 (25.2)	360 (34.4)
Reason for acalabrutinib discontinuation[b]				
Progressive disease	17 (5.1)	82 (10.7)	88 (8.9)	181 (17.3)
Adverse event	33 (9.9)	70 (9.1)	93 (9.4)	94 (9.0)
Pregnancy	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Physician decision	6 (1.8)	21 (2.7)	24 (2.4)	29 (2.8)
Withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (1.0)	9 (0.9)	12 (1.1)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
Subject started alternative cancer therapy	0	0	0	10 (1.0)
Richter's transformation	0	0	3 (0.3)	0
Death	4 (1.2)	13 (1.7)	15 (1.5)	18 (1.7)
Other	4 (1.2)	12 (1.6)	16 (1.6)	13 (1.2)
Subjects who discontinued all study treatments, n (%)	66 (19.8)	208 (27.1)	250 (25.2)	359 (34.3)
Time of follow-up (months)[c]				
N	332	761	985	1039
Mean (SD)	22.5 (8.52)	27.0 (14.29)	27.7 (13.17)	26.3 (14.02)
Median	21.0	25.9	27.6	26.4
Min, Max	1.7, 40.8	0.0, 58.5	0.0, 58.5	0.0, 58.5

[a] Percentages are relative to the total number of enrolled subjects.

[b] Primary reason for study treatment discontinuation as provided by sites.

[c] Time of follow-up = [(Earlier of study exit date or data extract date) -（First dose date or randomization date) + 1] / 30.4375. For phase 3 pivotal studies、use randomization date. For other studies、use first dose date.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 1（一部抜粋）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験におけるアカラブルチニブ単独療法群の平均年齢は 66.9 歳（中央値：68.0 歳、範囲：32～89 歳）であった。ほとんどの被験者は白人（93.5%）及び男性（69.7%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 15 参照）。

ACE-CL-007 試験におけるアカラブルチニブ単独療法群の平均年齢は 69.8 歳（中央値：70.0 歳、範囲：44～87 歳）であった。ほとんどの被験者は白人（95.0%）及び男性（62.0%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 12 参照）。

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験の全被験者の平均年齢は 68.4 歳（中央値：71.0 歳、範囲：51～82 歳）であった。全例がアジア人であり、過半数の被験者が男性（76.0%）であった。なお、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）の平均年齢は 63.7 歳（中央値：57.0 歳、範囲：51～79 歳）であり、全例がアジア人、過半数が男性（55.6%）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 13 参照）。

海外併合集団

人口統計学的特性及び他の基準値の特性は 4 つの併合集団で概ね類似していた（表 3）。

Mono HemMalig 集団の平均年齢は 66.6 歳（中央値：67.0 歳、範囲：32～90 歳）であった。本集団のほとんどの被験者は白人（88.8%）及び男性（67.7%）であった。BMI の平均値は 27.2 kg/m^2 であり、ほとんどの被験者（93.0%）のベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。前治療としての全身療法の回数（中央値）は 1 回であった。

併合した 10 試験の被験者集団（選択・除外基準及び被験者の特性）に関する考察は、各試験の治験総括報告書に記載している。

表 3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（海外試験併合：安全性解析対象集団）

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Age (years)				
Mean (SD)	68.5 (8.82)	66.4 (9.36)	66.9 (9.31)	66.6 (9.86)
Median	69.0	67.0	68.0	67.0
Min, Max	32, 89	32, 89	32, 89	32, 90
<65, n (%)	85 (25.5)	288 (37.8)	349 (35.4)	388 (37.3)
≥65 and <75, n (%)	164 (49.2)	318 (41.7)	422 (42.8)	424 (40.8)
≥75, n (%)	84 (25.2)	156 (20.5)	214 (21.7)	228 (21.9)
Sex, n (%)				
Male	217 (65.2)	508 (66.7)	651 (66.1)	704 (67.7)
Female	116 (34.8)	254 (33.3)	334 (33.9)	336 (32.3)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Asian	7 (2.1)	14 (1.8)	17 (1.7)	16 (1.5)
Black or African American	4 (1.2)	26 (3.4)	31 (3.1)	34 (3.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
White	314 (94.3)	698 (91.6)	906 (92.0)	923 (88.8)
Other	0	11 (1.4)	11 (1.1)	15 (1.4)
Missing/NA	8 (2.4)	11 (1.4)	18 (1.8)	50 (4.8)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic	12 (3.6)	21 (2.8)	24 (2.4)	29 (2.8)

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Non-Hispanic	303 (91.0)	715 (93.8)	927 (94.1)	943 (90.7)
Missing/NA	18 (5.4)	26 (3.4)	34 (3.5)	68 (6.5)
Geographic region, n (%)				
North America	78 (23.4)	400 (52.5)	509 (51.7)	508 (48.8)
South America	7 (2.1)	8 (1.0)	13 (1.3)	8 (0.8)
Western Europe	75 (22.5)	140 (18.4)	188 (19.1)	286 (27.5)
Central and Eastern Europe	144 (43.2)	177 (23.2)	225 (22.8)	199 (19.1)
Australia and New Zealand	22 (6.6)	28 (3.7)	41 (4.2)	30 (2.9)
Asia	7 (2.1)	9 (1.2)	9 (0.9)	9 (0.9)
Weight (kg)				
n	333	760	983	1037
Mean (SD)	79.7 (18.29)	80.2 (17.82)	80.3 (17.91)	79.6 (17.50)
Median	78.2	79.4	79.3	78.5
Min, Max	41, 149	39, 155	39, 155	39, 155
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	328	746	965	1014
Mean (SD)	27.7 (5.20)	27.4 (5.11)	27.5 (5.19)	27.2 (5.05)
Median	27.1	26.7	26.7	26.5
Min, Max	17.6, 48.5	15.6, 48.5	15.6, 50.5	15.6, 48.5
ECOG Status, n (%)				
0	148 (44.4)	292 (38.3)	396 (40.2)	437 (42.0)
1	152 (45.6)	415 (54.5)	525 (53.3)	530 (51.0)
2	33 (9.9)	54 (7.1)	63 (6.4)	71 (6.8)
3	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
Number of prior anticancer therapies				
N	333	762	985	1026
Mean (SD)	0.88 (1.30)	1.36 (1.94)	1.11 (1.83)	1.62 (1.93)
Median	0.00	1.00	0.00	1.00
Min, Max	0, 8	0, 13	0, 13	0, 13

Summarized for safety population by actual treatment arm.

Body mass index was calculated as weight（kg)/height in m^2

CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Max=maximum; Min=minimum; NA=not available; SD=standard deviation.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 2, and ISS Table 3（一部抜粋）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験における有害事象（全グレード）発現率は、アカラブルチニブ単独療法群（以降「A 群」と称す）、idelalisib+リツキシマブ群（以降「IR 群」と称す）及びベンダムスチン+リツキシマブ群（以降「BR 群」と称す）でそれぞれ 93.5%、99.2%及び 80.0%であった。重篤な有害事象の発現率は 28.6%（A 群）、55.9%（IR 群）及び 25.7%（BR 群）であり、死亡に至った／グレード 5 の有害事象の発現率は 3.9%（A 群）、4.2%（IR 群）及び 5.7%（BR 群）であった。いずれかの治験薬と関連ありと判断された有害事象（全グレード）の発現率は 65.6%（A 群）、94.1%（IR 群）及び 68.6%（BR 群）であった。いずれかの治験薬の投与遅延（有害事象の措置として報告された投与遅延）に至った有害事象の発現率は、33.8%（A 群）、64.4%（IR 群）及び 20.0%（BR 群）であり、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、10.4%（A 群）、52.5%（IR 群）及び 17.1%（BR 群）であった（注： A 群の 1 例に試験治療下以外の期間に発現した有害事象が認められた。2.7.4.1.2.5 項では、アカラブルチニブ投与中止理由が「有害事象」の被験者の割合［11.0%］算出時に当該被験者を含めたが、本項の発現率［10.4%］算出時には当該被験者を除外している）。減量に至った有害事象（有害事象に対する措置として報告）の発現率は 3.9%（A 群）、12.7%（IR 群）及び 14.3%（BR 群）であった（表 4）。

表 4　有害事象発現状況の概略（ACE-CL-309 試験：安全性解析対象集団）

Category	No. (%) of Subjects		
	Arm A	Arm IR/BR	
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)
Any TEAE	144 (93.5%)	117 (99.2%)	28 (80.0%)
Grade 3 or higher	76 (49.4%)	106 (89.8%)	17 (48.6%)
Grade 5	6 (3.9%)	5 (4.2%)	2 (5.7%)
Any SAE	44 (28.6%)	66 (55.9%)	9 (25.7%)
Grade 3 or higher	41 (26.6%)	60 (50.8%)	9 (25.7%)
Grade 5	6 (3.9%)	5 (4.2%)	2 (5.7%)
Treatment-related TEAE	101 (65.6%)	111 (94.1%)	24 (68.6%)
Acalabrutinib only	101 (65.6%)	N/A	N/A
Rituximab only	N/A	33 (28.0%)	12 (34.3%)
Bendamustine only	N/A	N/A	16 (45.7%)
Idelalisib only	N/A	101 (85.6%)	N/A
Bendamustine and rituximab	N/A	N/A	15 (42.9%)
Idelalisib and rituximab	N/A	44 (37.3%)	N/A
TEAE leading to dose reduction	6 (3.9%)	15 (12.7%)	5 (14.3%)
Acalabrutinib	6 (3.9%)	N/A	N/A
Bendamustine	N/A	N/A	5 (14.3%)
Idelalisib	N/A	15 (12.7%)	N/A
TEAEs leading to study drug withholding	52 (33.8%)	76 (64.4%)	7 (20.0%)
Acalabrutinib only	52 (33.8%)	N/A	N/A
Rituximab only	N/A	10 (8.5%)	2 (5.7%)

Category	No. (%) of Subjects		
	Arm A	Arm IR/BR	
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)
Bendamustine only	N/A	N/A	3 (8.6%)
Idelalisib only	N/A	69 (58.5%)	N/A
Bendamustine and rituximab	N/A	N/A	5 (14.3%)
Idelalisib and rituximab	N/A	17 (14.4%)	N/A
TEAE leading to infusion interruption	N/A	20 (16.9%)	10 (28.6%)
Rituximab only	N/A	20 (16.9%)	10 (28.6%)
TEAE leading to drug discontinuation	16 (10.4%)	62 (52.5%)	6 (17.1%)
Acalabrutinib only	16 (10.4%)	N/A	N/A
Rituximab only	N/A	5 (4.2%)	3 (8.6%)
Bendamustine only	N/A	N/A	1 (2.9%)
Idelalisib only	N/A	49 (41.5%)	N/A
Bendamustine and rituximab	N/A	N/A	3 (8.6%)
Idelalisib and rituximab	N/A	10 (8.5%)	N/A

A=Acalabrutinib Monotherapy; AE=adverse event; BR=bendamustine/rituximab; IR=idelalisib/rituximab; N/A=not applicable; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse eventt; N/A= not applicable.

Source: ACE-CL-309 CSR Table 34（一部改変）

ACE-CL-007 試験における有害事象（全グレード）の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（以降「AO 群」と称す）、A 群及び chlorambucil+オビヌツズマブ群（以降「CO 群」と称す）でそれぞれ 96.1%、95.0%及び 98.8%であった。重篤な有害事象の発現率は 38.8%（AO 群）、31.8%（A 群）及び 21.9%（CO 群）であり、死亡に至った／グレード 5 の有害事象の発現率は 2.8%（AO 群）、3.4%（A 群）及び 2.4%（CO 群）であった。いずれかの治験薬と関連ありと判断された有害事象（全グレード）の発現率は 80.9%（AO 群）、65.9%（A 群）及び 91.1%（CO 群）であった。治験薬の投与遅延（有害事象の措置として報告された投与遅延）に至った有害事象の発現率は、43.8%（AO 群）、34.1%（A 群）及び 33.1%（CO 群）であり、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 10.7%（AO 群）及び 9.5%（A 群）であった（注：A 群で病勢進行により投与を中止した 1 例に有害事象（腫瘍の潰瘍形成）が認められたが、2.7.4.1.2.5 項では、アカラブルチニブ投与中止理由が「有害事象／重篤な有害事象」の被験者の割合［8.9%］算出時には当該被験者を含んでいない）。減量に至った有害事象（有害事象に対する措置として報告）の発現率は 6.7%（AO 群）、3.9%（A 群）及び 26.6%（CO 群）であった（表 5）。

表 5　　有害事象発現状況の概略（ACE-CL-007 試験：安全性解析対象集団）

Category	No. (%) of Subjects		
	Arm AO (Acalabrutinib + Obinutuzumab) (N=178)	Arm A (Acalabrutinib Monotherapy) (N=179)	Arm CO (Chlorambucil + Obinutuzumab) (N=169)
Any TEAE	171 (96.1)	170 (95.0)	167 (98.8)
Grade 3 or higher	125 (70.2)	89 (49.7)	118 (69.8)
Grade 5	5 (2.8)	6 (3.4)	4 (2.4)

Category	No. (%) of Subjects		
	Arm AO (Acalabrutinib + Obinutuzumab) (N=178)	Arm A (Acalabrutinib Monotherapy) (N=179)	Arm CO (Chlorambucil + Obinutuzumab) (N=169)
Any SAE	69 (38.8)	57 (31.8)	37 (21.9)
Grade 3 or higher	58 (32.6)	53 (29.6)	33 (19.5)
Grade 5	5 (2.8)	6 (3.4)	4 (2.4)
Treatment-related TEAE	144 (80.9)	118 (65.9)	154 (91.1)
Acalabrutinib only	122 (68.5)	118 (65.9)	N/A
Obinutuzumab only	74 (41.6)	N/A	118 (69.8)
Chlorambucil only	N/A	N/A	64 (37.9)
Acalabrutinib and obinutuzumab	70 (39.3)	N/A	N/A
Obinutuzumab and chlorambucil	N/A	N/A	95 (56.2)
TEAE leading to study drug reduction			
Acalabrutinib	12 (6.7)	7 (3.9)	N/A
Chlorambucil	N/A	N/A	45 (26.6)
TEAE leading to study drug interruption			
Obinutuzumab[a]	63 (35.4)	N/A	116 (68.6)
TEAE leading to study drug withholding			
Acalabrutinib	78 (43.8)	61 (34.1)	N/A
Chlorambucil	N/A	N/A	56 (33.1)
TEAEs leading to study drug discontinuation			
Acalabrutinib	19 (10.7)	17 (9.5)	N/A
Obinutuzumab	11 (6.2)	N/A	10 (5.9)
Chlorambucil	N/A	N/A	24 (14.2)

[a] Data includes both infusion interruption and study drug withholding for obinutuzumab.

A subject with multiple severity grades for a given TEAE was counted only once under the maximum severity.
MedDRA version 21.1
A=Acalabrutinib Monotherapy; AO=Acalabrutinib+Obinutuzumab; CO= Obinutuzumab+Chlorambucil; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; N/A= not applicable.
Source: ACE-CL-007 治験総括報告書（CSR）Table 35（一部改変）

国内第 I 相試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験の全例（25 例）にグレードを問わない有害事象が認められ、このうちアカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象は 22 例（88.0%）であった。重篤な有害事象は 6 例（24.0%）に認められた。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の報告はなかった。治験薬の投与遅延に至った有害事象は 9 例（36.0%）に認められた（表 6）。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）の全例（9 例）にグレードを問わない有害事象が認められ、このうちアカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象は 8 例（88.9%）であった。死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の報告はなかった。治験薬の投与遅延に至った有害事象は 2 例（22.2%）に認められた（表 6）。

表 6　有害事象発現状況の概略（D8220C00001 試験：安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of patients[a]				
	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
	Single dose period (N=6)	Multiple dose period (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	(N=25)
Any AE	0	6 (100.0)	9 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)
Any AE causally related to treatment[b]	0	5 (83.3)	8 (88.9)	12 (92.3)	22 (88.0)
Any AE of Grade 3 or higher[c]	0	4 (66.7)	4 (44.4)	9 (69.2)	14 (56.0)
Any AE of Grade 3 or higher, causally related to treatment[b, c]	0	4 (66.7)	4 (44.4)	4 (30.8)	9 (36.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0	0	0
Any AE with outcome = death, causally related to treatment[b]	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	3 (50.0)	2 (22.2)	3 (23.1)	6 (24.0)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment[b]	0	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (15.4)	4 (16.0)
Any SAE causing discontinuation of Acalabrutinib	0	0	0	0	0
Any SAE causing discontinuation of Acalabrutinib, causally related to treatment[b]	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of Acalabrutinib	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose modification of Acalabrutinib	0	4 (66.7)	2 (22.2)	5 (38.5)	9 (36.0)
Any AE leading to dose reduction of Acalabrutinib	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose interruption of Acalabrutinib	0	4 (66.7)	2 (22.2)	5 (38.5)	9 (36.0)
Any AE of clinical interest	0	6 (100.0)	8 (88.9)	11 (84.6)	22 (88.0)

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the Investigator

[c] The severity of hematological toxic AEs (anaemia, thrombopenia and neutropenia) in CLL patients in Part 1 and Part 2 were assessed by IWCLL 2008 (Hallek et al 2008).

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to follow-up periods (last dose + 30 days)

Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted]

CTCAE version 4.0.

MedDRA version 22.1

AE=Adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.

Source: D8220C00001 CSR Addendum Table 26（一部改変）

海外併合集団

本概要において検討した安全性評価項目及び有害事象の評価方法は 2.7.4.1.1.4 項に示す。

各併合集団における有害事象発現状況の概略を表 7 に要約する。

いずれの有害事象カテゴリーについても、発現率は 4 つの併合集団で概ね同程度であった。

Mono HemMalig 集団における有害事象（全グレード）発現率は 96.3%であり、グレード 3 以上の有害事象の発現率は 54.1%であった。重篤な有害事象の発現率は 38.9%であり、アカラブルチニブと関連ありと判断された重篤な有害事象の発現率は 10.7%であった。本集団の 47 例（4.5%）に死亡に至った／グレード 5 の有害事象が認められた。

Mono HemMalig 集団において、アカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象（全グレード）の発現率は 71.3%、アカラブルチニブの投与遅延に至った有害事象の発現率は 37.5%であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 9.3%であった。本集団の 44 例（4.2%）に減量に至った有害事象が認められた。

死亡に至った／グレード 5 の有害事象の発現率は、Mono Pivotals 集団で 3.6%、Mono CLL 集団で 4.5%、Total CLL 集団で 4.0%及び Mono HemMalig 集団で 4.5%であった（表 7）。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた死亡に至った有害事象はグレード 5 の肺炎であった（表 16）。

表 7　　有害事象発現状況の概略（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of subjects			
	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Any TEAEs	314 (94.3)	726 (95.3)	942 (95.6)	1001 (96.3)
Any grade	314 (94.3)	726 (95.3)	942 (95.6)	1001 (96.3)
Grade ≥3	165 (49.5)	405 (53.1)	562 (57.1)	563 (54.1)
Serious TEAEs	101 (30.3)	277 (36.4)	360 (36.5)	405 (38.9)
Any grade	101 (30.3)	277 (36.4)	360 (36.5)	405 (38.9)
Grade ≥3	94 (28.2)	246 (32.3)	318 (32.3)	360 (34.6)
Treatment related TEAEs	219 (65.8)	521 (68.4)	703 (71.4)	741 (71.3)
Any study drug	219 (65.8)	521 (68.4)	703 (71.4)	741 (71.3)
Acalabrutinib	219 (65.8)	521 (68.4)	688 (69.8)	741 (71.3)
Treatment related serious TEAE	30 (9.0)	65 (8.5)	94 (9.5)	111 (10.7)
Any study drug	30 (9.0)	65 (8.5)	94 (9.5)	111 (10.7)
Acalabrutinib	30 (9.0)	65 (8.5)	86 (8.7)	111 (10.7)
Grade ≥3 treatment related TEAE	82 (24.6)	161 (21.1)	259 (26.3)	235 (22.6)
Any study drug	82 (24.6)	161 (21.1)	259 (26.3)	235 (22.6)
Acalabrutinib	82 (24.6)	160 (21.0)	242 (24.6)	234 (22.5)
TEAEs leading to study drug dose reduction	13 (3.9)	34 (4.5)	56 (5.7)	44 (4.2)
Any study drug	13 (3.9)	34 (4.5)	56 (5.7)	44 (4.2)
Acalabrutinib	13 (3.9)	34 (4.5)	49 (5.0)	44 (4.2)
TEAEs leading to study drug delay	113 (33.9)	286 (37.5)	422 (42.8)	390 (37.5)
Any study drug	113 (33.9)	286 (37.5)	422 (42.8)	390 (37.5)
Acalabrutinib	113 (33.9)	286 (37.5)	391 (39.7)	390 (37.5)

Category	Number (%) of subjects			
	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
TEAEs leading to study drug discontinuation	33 (9.9)	71 (9.3)	99 (10.1)	97 (9.3)
Any study drug	33 (9.9)	71 (9.3)	99 (10.1)	97 (9.3)
Acalabrutinib	33 (9.9)	71 (9.3)	95 (9.6)	97 (9.3)
Fatal/Grade 5 TEAEs	12 (3.6)	34 (4.5)	39 (4.0)	47 (4.5)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
MedDRA version: 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 5（一部抜粋）

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

いずれかの群で発現率≥10%の有害事象の基本語別集計を表 8 に示す。

A 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、頭痛（22.1%）、好中球減少症（19.5%）、下痢（18.2%）、貧血及び咳嗽（各 14.9%）、上気道感染（14.3%）、発熱（12.3%）、血小板減少症（11.0%）、並びに肺炎及び気道感染（各 10.4%）であった。これらの有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1）。

IR 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、下痢（46.6%）、好中球減少症（44.9%）、発熱（17.8%）、咳嗽（15.3%）、上気道感染（14.4%）、血小板減少症及び発疹（各 13.6%）、悪心（12.7%）、並びに肺炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 11.9%）であった。これらの有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1）。

BR 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、好中球減少症（34.3%）、疲労及び注入に伴う反応（各 22.9%）、悪心（20.0%）、発熱（17.1%）、便秘、下痢及び血小板減少症（各 14.3%）、並びに貧血及び上気道感染（各 11.4%）であった。これらの有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1）。

表 8　いずれかの群で発現率≥10%の有害事象の基本語別発現例数（%）（ACE-CL-309 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Arm A	Arm IR/BR	
	Acalabrutinib (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)
有害事象発現例数（%）	144 (93.5%)	117 (99.2%)	28 (80.0%)
頭痛	34 (22.1%)	7 (5.9%)	0
好中球減少症	30 (19.5%)	53 (44.9%)	12 (34.3%)
下痢	28 (18.2%)	55 (46.6%)	5 (14.3%)
貧血	23 (14.9%)	10 (8.5)	4 (11.4%)
咳嗽	23 (14.9%)	18 (15.3%)	2 (5.7%)
上気道感染	22 (14.3%)	17 (14.4%)	4 (11.4%)
発熱	19 (12.3%)	21 (17.8%)	6 (17.1%)
血小板減少症	17 (11.0%)	16 (13.6%)	5 (14.3%)
肺炎	16 (10.4%)	14 (11.9%)	2 (5.7%)
気道感染	16 (10.4%)	8 (6.8%)	0
疲労	15 (9.7%)	10 (8.5%)	8 (22.9%)
悪心	11 (7.1%)	15 (12.7%)	7 (20.0%)
便秘	10 (6.5%)	9 (7.6%)	5 (14.3%)
発疹	10 (6.5%)	16 (13.6%)	2 (5.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.9%)	14 (11.9%)	3 (8.6%)
注入に伴う反応	0	9 (7.6%)	8 (22.9%)

Subjects are counted once for each Preferred term.
MedDRA version 21.1
A=Acalabrutinib Monotherapy; BR=bendamustine/rituximab; IR=idelalisib/rituximab.
Source: ACE-CL-309 CSR Table 35（一部抜粋）

すべての有害事象の発現時期別（3 カ月ごと）集計結果は、臨床的安全性の 2.7.4.7 項の表 6、表 7 及び表 8 に示した。アカラブルチニブの曝露期間の増加に伴う新たな安全性の懸念は認められなかった。

ACE-CL-007 試験

いずれかの群で発現率≥10%の有害事象の基本語別集計を表 9 に示す。

AO 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、頭痛（39.9%）、下痢（38.8%）、好中球減少症（31.5%）、疲労（28.1%）、挫傷（23.6%）、関節痛及び咳嗽（各 21.9%）、上気道感染（21.3%）、悪心（20.2%）、浮動性めまい（18.0%）、背部痛及び便秘（各 14.0%）、注入に伴う反応（13.5%）、発熱及び血小板減少症（各 12.9%）、末梢性浮腫、四肢痛及び尿路感染（各 12.4%）、貧血及び発疹（各 11.8%）、悪寒及び上咽頭炎（各 11.2%）、肺炎（10.7%）、並びに食欲減退（10.1%）であった。これらの有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1）。

A 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、頭痛（36.9%）、下痢（34.6%）、悪心（22.3%）、疲労、咳嗽及び上気道感染（各 18.4%）、関節痛（15.6%）、挫傷

（15.1%）、背部痛、貧血及び発疹（各 14.0%）、尿路感染（各 12.3%）、浮動性めまい（11.7%）、便秘（11.2%）、並びに好中球減少症（10.6%）であった。これらの有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1 参照）。

CO 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、好中球減少症（45.0%）、注入に伴う反応（39.6%）、悪心（31.4%）、下痢（21.3%）、発熱（20.7%）、疲労（17.2%）、血小板減少症（14.2%）、頭痛及び貧血（11.8%）、並びに便秘及び呼吸困難（各 10.1%）であった。これらの有害事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1 参照）。

表 9　いずれかの群で発現率≥10%の有害事象の基本語別発現例数（%）（ACE-CL-007 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term	No. (%) of subjects		
	Arm AO (Acalabrutinib + Obinutuzumab) (N=178)	Arm A (Acalabrutinib Monotherapy) (N=179)	Arm CO (Chlorambucil + Obinutuzumab) (N=169)
有害事象発現例数（%）	171 (96.1)	170 (95.0)	167 (98.8)
好中球減少症	56 (31.5)	19 (10.6)	76 (45.0)
血小板減少症	23 (12.9)	13 (7.3)	24 (14.2)
頭痛	71 (39.9)	66 (36.9)	20 (11.8)
下痢	69 (38.8)	62 (34.6)	36 (21.3)
疲労	50 (28.1)	33 (18.4)	29 (17.2)
挫傷	42 (23.6)	27 (15.1)	7 (4.1)
咳嗽	39 (21.9)	33 (18.4)	15 (8.9)
関節痛	39 (21.9)	28 (15.6)	8 (4.7)
上気道感染	38 (21.3)	33 (18.4)	14 (8.3)
悪心	36 (20.2)	40 (22.3)	53 (31.4)
浮動性めまい	32 (18.0)	21 (11.7)	10 (5.9)
背部痛	25 (14.0)	25 (14.0)	14 (8.3)
便秘	25 (14.0)	20 (11.2)	17 (10.1)
注入に伴う反応	24 (13.5)	0	67 (39.6)
発熱	23 (12.9)	12 (6.7)	35 (20.7)
尿路感染	22 (12.4)	22 (12.3)	8 (4.7)
末梢性浮腫	22 (12.4)	16 (8.9)	12 (7.1)
四肢痛	22 (12.4)	11 (6.1)	7 (4.1)
貧血	21 (11.8)	25 (14.0)	20 (11.8)
発疹	21 (11.8)	25 (14.0)	8 (4.7)
上咽頭炎	20 (11.2)	17 (9.5)	7 (4.1)
悪寒	20 (11.2)	8 (4.5)	14 (8.3)
肺炎	19 (10.7)	13 (7.3)	5 (3.0)
食欲減退	18 (10.1)	10 (5.6)	13 (7.7)
呼吸困難	15 (8.4)	12 (6.7)	17 (10.1)

A subject with multiple severity grades for a given TEAE was counted only once under the maximum severity.
MedDRA Version 21.1
A=Acalabrutinib Monotherapy; AO=Acalabrutinib+ Obinutuzumab; CO= Obinutuzumab+ Chlorambucil;
Source: ACE-CL-007 CSR Table 36（一部抜粋）

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

全被験者で発現率≥10%及び／又は R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）で発現例数≥2 例であった有害事象の基本語別集計を表 10 に示す。

全被験者において最も高頻度（発現率≥10%）に認められた有害事象は、上咽頭炎（9 例［36.0%］）、頭痛（8 例［32.0%］）、発疹（7 例［28.0%］）、紫斑及び貧血（各 6 例［24.0%］）、便秘（5 例［20.0%］）、高尿酸血症、リパーゼ増加、悪心及び肺炎（各 4 例［16.0%］）、好中球減少症、皮膚乾燥、そう痒症、アミラーゼ増加、結膜炎、咳嗽、下痢、口内炎、好中球数減少及び血小板数減少（各 3 例［12.0%］）であった。BTK 阻害薬のクラスエフェクトである嘔吐の発現率は 10%未満であった。報告された有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.2.3 参照）。

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）において最も高頻度（発現例数 2 例以上）に認められた有害事象は、紫斑（4 例［44.4%］）、上咽頭炎（3 例［33.3%］）、貧血、好中球減少症、頭痛、紅斑、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、発疹、結膜炎及び発熱（各 2 例［22.2%］）であった。報告された有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.2.3 参照）。

表 10　全被験者で発現率≥10%及び／又は R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）で発現例数≥2 例であった有害事象の基本語別発現例数（%）（D8220C00001 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of patients[a]				
	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
	Single dose period (N=6)	Multiple dose period (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	(N=25)
有害事象発現例数（%）	0	6 (100.0)	9 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)
上咽頭炎	0	4 (66.7)	3 (33.3)	4 (30.8)	9 (36.0)
頭痛	0	1 (16.7)	2 (22.2)	5 (38.5)	8 (32.0)
発疹	0	4 (66.7)	2 (22.2)	3 (23.1)	7 (28.0)
紫斑	0	0	4 (44.4)	2 (15.4)	6 (24.0)
貧血	0	2 (33.3)	2 (22.2)	3 (23.1)	6 (24.0)
便秘	0	0	1 (11.1)	4 (30.8)	5 (20.0)
高尿酸血症	0	1 (16.7)	0	4 (30.8)	4 (16.0)
リパーゼ増加	0	2 (33.3)	2 (22.2)	2 (15.4)	4 (16.0)
悪心	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)	4 (16.0)
肺炎	0	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (23.1)	4 (16.0)
好中球減少症	0	0	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
皮膚乾燥	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (7.7)	3 (12.0)

Preferred Term	Number (%) of patients[a]				
	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
	Single dose period (N=6)	Multiple dose period (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	(N=25)
そう痒症	0	1 (16.7)	0	2 (15.4)	3 (12.0)
アミラーゼ増加	0	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
結膜炎	0	0	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
咳嗽	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
下痢	0	0	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
口内炎	0	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
好中球数減少	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
血小板数減少	0	0	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
紅斑	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.0)
発熱	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.0)

[a] Patients with multiple events in the same Preferred Term are counted only once in that Preferred Term. Patients with events in more than 1 Preferred Term are counted once in each of those Preferred Terms.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to follow-up periods (last dose + 30 days)

MedDRA version 22.1

Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted]

CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MCL=mantle cell lymphoma; R/R= relapsed or refractory.

Source: D8220C00001 CSR Addendum Table 28 及び Table 14.3.2.2.1（一部抜粋）

海外併合集団

いずれの併合集団においてもほとんどの被験者に有害事象が認められ、集団別の有害事象発現率は、Mono Pivotals 集団で 94.3%、Mono CLL 集団で 95.3%、Total CLL 集団で 95.6%、及び Mono HemMalig 集団で 96.3%であった。

Mono HemMalig 集団において、器官別大分類別の有害事象発現率が最も高かったのは「感染症および寄生虫症」（66.7%）であり、次いで「胃腸障害」（66.2%）、「神経系障害」（55.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（52.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（51.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（50.3%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（48.8%）、「傷害、中毒および処置合併症」（37.1%）、「血液およびリンパ系障害」（33.9%）、「臨床検査」（26.5%）、「代謝および栄養障害」（24.2%）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 6 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%）（表 11）であり、これらの有害事象の重症度は概して低グレードであった（グレード 3 以上の有害事象の発現率はいずれも 3%未満）。また、これらの有害事象のほとんどはアカラブルチニブの投与中止に至るものではなかった（表 19）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた頭痛（393/1040 例［37.8%］）及び下痢（382/1040 例［36.7%］）の発現率は、Mono CLL 集団（それぞれ 37.5%及び 36.6%）及び Total

CLL 集団（それぞれ 38.8%及び 38.3%）では Mono HemMalig 集団と同程度であったが、Mono Pivotal 集団（30.0%及び 27.0%）では低かった（表 11）。

Mono HemMalig 集団で認められた頭痛の 82.3%が回復した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 43 参照）。頭痛が認められた被験者のうちの大多数（393/519 例［76%］）は、頭痛の発現回数が 1 回のみで、回復後は再発しない傾向がみられた。また、頭痛の発現回数が 1 回であった被験者のうちの大多数（382/393 例［97%］）がグレード 1 又は 2 であった。重篤な頭痛、及び投与遅延に至った頭痛の発現率はいずれも 1%未満であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 10 及び Table 17 参照）。アカラブルチニブ初回投与から最初の頭痛発現日までの期間は 1～1261 日の範囲であり、発現までの期間の中央値は 4.0 日、持続期間の中央値は 20.0 日であった（Mono HemMalig 集団）（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 43 参照）。

Mono HemMalig 集団で認められた下痢の 84.6%が回復した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 43 参照）。下痢が認められた被験者のうちの大多数（382/603 例［63%］）は、下痢の発現回数が 1 回のみで、下痢についても回復後は再発しない傾向がみられた。また、下痢の発現回数が 1 回であった被験者のうちの大多数（355/382 例［93%］）がグレード 1 であった。重篤な下痢の発現率は 1%未満であり、投与遅延に至った下痢の発現率は 4%未満であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 10 及び Table 17 参照）。アカラブルチニブ初回投与から最初の下痢発現日までの期間は 1～1339 日の範囲であり、発現までの期間の中央値は 49.5 日、持続期間の中央値は 7.0 日であった（Mono HemMalig 集団）（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 43 参照）。

最も高頻度に認められた有害事象は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団で類似していた。すべての有害事象を基本語別に集計し、Mono HemMalig 集団の発現率の高い順に示した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 7 参照）。

グレード 3 以上の有害事象の発現率は Mono Pivotals 集団で 49.5%、Mono CLL 集団で 53.1%、Total CLL 集団で 57.1%及び Mono HemMalig 集団で 54.1%であった。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、Mono HemMalig 集団では好中球減少症（11.2%）、貧血（7.8%）及び肺炎（5.1%）であり、この傾向は他の併合集団でも類似していた（表 12）。

すべてのグレード 3 以上の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 25 に示す。

表 11　いずれかの併合集団で発現率≥10%の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
頭痛	100 (30.0)	286 (37.5)	382 (38.8)	393 (37.8)
下痢	90 (27.0)	279 (36.6)	377 (38.3)	382 (36.7)
上気道感染	55 (16.5)	189 (24.8)	259 (26.3)	229 (22.0)
挫傷	40 (12.0)	171 (22.4)	232 (23.6)	226 (21.7)
悪心	51 (15.3)	165 (21.7)	225 (22.8)	226 (21.7)
疲労	48 (14.4)	142 (18.6)	210 (21.3)	222 (21.3)
咳嗽	56 (16.8)	159 (20.9)	227 (23.0)	218 (21.0)
関節痛	41 (12.3)	158 (20.7)	218 (22.1)	199 (19.1)
便秘	30 (9.0)	101 (13.3)	146 (14.8)	151 (14.5)
発熱	31 (9.3)	108 (14.2)	137 (13.9)	149 (14.3)
浮動性めまい	30 (9.0)	88 (11.5)	141 (14.3)	139 (13.4)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
貧血	48 (14.4)	96 (12.6)	120 (12.2)	138 (13.3)
嘔吐	25 (7.5)	95 (12.5)	138 (14.0)	138 (13.3)
好中球減少症	49 (14.7)	95 (12.5)	151 (15.3)	128 (12.3)
発疹	35 (10.5)	88 (11.5)	111 (11.3)	126 (12.1)
背部痛	34 (10.2)	86 (11.3)	109 (12.1)	123 (11.8)
筋肉痛	17 (5.1)	74 (9.7)	105 (10.7)	113 (10.9)
呼吸困難	19 (5.7)	72 (9.4)	92 (9.3)	111 (10.7)
末梢性浮腫	23 (6.9)	82 (10.8)	121 (12.3)	111 (10.7)
点状出血	20 (6.0)	88 (11.5)	113 (11.5)	111 (10.7)
副鼻腔炎	17 (5.1)	77 (10.1)	111 (11.3)	111 (10.7)
体重増加	4 (1.2)	84 (11.0)	122 (12.4)	85 (8.2)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8（一部抜粋）

表 12　いずれかの併合集団で発現率≥2%のグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
グレード 3 以上の有害事象発現例数（%）	165 (49.5)	405 (53.1)	562 (57.1)	563 (54.1)
好中球減少症	41 (12.3)	85 (11.2)	138 (14.0)	116 (11.2)
貧血	30 (9.0)	52 (6.8)	64 (6.5)	81 (7.8)
肺炎	12 (3.6)	37 (4.9)	49 (5.0)	53 (5.1)
血小板減少症	11 (3.3)	26 (3.4)	41 (4.2)	37 (3.6)
高血圧	7 (2.1)	27 (3.5)	35 (3.6)	33 (3.2)
下痢	3 (0.9)	20 (2.6)	30 (3.0)	27 (2.6)
失神	2 (0.6)	14 (1.8)	23 (2.3)	21 (2.0)
発熱性好中球減少症	3 (0.9)	16 (2.1)	20 (2.0)	19 (1.8)
肺感染	2 (0.6)	16 (2.1)	16 (1.6)	19 (1.8)
好中球数減少	2 (0.6)	14 (1.8)	27 (2.7)	17 (1.6)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 26（一部抜粋）

すべての有害事象の器官別大分類、基本語及び重症度（全グレード及びグレード 3 以上）別の発現率の要約を第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 6 に示す。

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、好中球減少症（14.9%）及び頭痛（14.3%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.3 参照）。
- IR 群及び BR 群（統合）で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、好中球減少症（38.6%）、下痢（32.7%）、並びに血小板減少症及び注入に伴う反応（各 10.5%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.3 参照）。

ACE-CL-007 試験

- AO 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、好中球減少症（27.5%）、頭痛（24.2%）、下痢（22.5%）、挫傷（15.2%）、悪心（14.0%）、注入に伴う反応（13.5%）、疲労（12.4%）及び血小板減少症（11.2%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.3 参照）。
- A 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、頭痛（24.0%）、下痢（19.6%）、並びに挫傷及び悪心（各 10.1%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.3 参照）。
- CO 群で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、好中球減少症（42.0%）、注入に伴う反応（39.1%）、悪心（23.1%）、疲労（12.4%）、下痢、並びに血小板減少症及び発熱（各 10.7%）であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.3 参照）。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 本試験で最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、頭痛（7 例［28.0%］）、紫斑（6 例［24.0%］）、貧血（5 例［20.0%］）、リパーゼ増加（4 例［16.0%］）、高尿酸血症、悪心、発疹、アミラーゼ増加及び肺炎（各 3 例［12.0%］）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.2.4.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）で最も高頻度（発現例数≥2 例）に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、紫斑（4 例［44.4%］）、貧血、好中球減少症、頭痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び発熱（各 2 例［22.2%］）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.2.4.1 参照）。

海外併合集団

アカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象の発現率は、Mono Pivotals 集団（65.8%）、Mono CLL 集団（68.4%）、Total CLL 集団（69.8%）及び Mono HemMalig 集団（71.3%）では同程度であった（表 13）。

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（表 13）。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（表 20）。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（表 14）。

アカラブルチニブ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、Mono Pivotals 集団で 24.6%、Mono CLL 集団で 21.0%、Total CLL 集団で 24.6%及び Mono HemMalig 集団で 22.5%であった（表 14）。

アカラブルチニブと関連ありと判断された挫傷の発現率は、Mono Pivotals 集団で 8.7%、Mono CLL 集団で 14.4%、Total CLL 集団で 14.7%及び Mono HemMalig 集団で 14.0%であった。

アカラブルチニブと関連ありと判断された悪心の発現率は、Mono Pivotals 集団で 7.2%、Mono CLL 集団で 7.7%、Total CLL 集団で 9.0%及び Mono HemMalig 集団で 8.9%であった。

アカラブルチニブと関連ありと判断された好中球減少症の発現率は、Mono Pivotals 集団で 12.0%、Mono CLL 集団で 8.8%、Total CLL 集団で 10.9%及び Mono HemMalig 集団で 8.8%であった。

アカラブルチニブと関連ありと判断されたグレード 3 以上の好中球減少症の発現率は、Mono Pivotals 集団で 10.2%、Mono CLL 集団で 7.9%、Total CLL 集団で 9.9%及び Mono HemMalig 集団で 7.9%であった。

アカラブルチニブと関連ありと判断されたすべての有害事象を基本語別に集計し、Mono HemMalig 集団の発現率の高い順に示した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 11 参照）。

表 13　いずれかの併合集団で発現率≥2%のアカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
アカラブルチニブと関連ありと判断された有害事象発現例数（%）	219 (65.8)	521 (68.4)	688 (69.8)	741 (71.3)
頭痛	65 (19.5)	199 (26.1)	251 (25.5)	270 (26.0)
下痢	49 (14.7)	128 (16.8)	182 (18.5)	181 (17.4)
挫傷	29 (8.7)	110 (14.4)	145 (14.7)	146 (14.0)
悪心	24 (7.2)	59 (7.7)	89 (9.0)	93 (8.9)
好中球減少症	40 (12.0)	67 (8.8)	107 (10.9)	91 (8.8)
疲労	26 (7.8)	43 (5.6)	70 (7.1)	79 (7.6)
関節痛	15 (4.5)	51 (6.7)	72 (7.3)	64 (6.2)
点状出血	12 (3.6)	50 (6.6)	65 (6.6)	64 (6.2)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
嘔吐	9 (2.7)	24 (3.1)	39 (4.0)	42 (4.0)
発疹	14 (4.2)	26 (3.4)	38 (3.9)	41 (3.9)
上気道感染	9 (2.7)	25 (3.3)	31 (3.1)	41 (3.9)
筋肉痛	5 (1.5)	25 (3.3)	33 (3.4)	39 (3.8)
浮動性めまい	7 (2.1)	20 (2.6)	35 (3.6)	38 (3.7)
便秘	10 (3.0)	16 (2.1)	26 (2.6)	35 (3.4)
斑状出血	7 (2.1)	29 (3.8)	32 (3.2)	35 (3.4)
貧血	15 (4.5)	25 (3.3)	34 (3.5)	33 (3.2)
内出血発生の増加傾向	5 (1.5)	23 (3.0)	25 (2.5)	33 (3.2)
鼻出血	7 (2.1)	21 (2.8)	26 (2.6)	29 (2.8)
血小板減少症	15 (4.5)	21 (2.8)	38 (3.9)	29 (2.8)
血腫	8 (2.4)	18 (2.4)	24 (2.4)	25 (2.4)
食欲減退	9 (2.7)	17 (2.2)	26 (2.6)	24 (2.3)
無力症	9 (2.7)	11 (1.4)	18 (1.8)	22 (2.1)
咳嗽	6 (1.8)	10 (1.3)	19 (1.9)	22 (2.1)
肺炎	9 (2.7)	14 (1.8)	19 (1.9)	22 (2.1)
末梢性浮腫	6 (1.8)	17 (2.2)	22 (2.2)	21 (2.0)
発熱	6 (1.8)	7 (0.9)	11 (1.1)	21 (2.0)
消化不良	4 (1.2)	10 (1.3)	20 (2.0)	17 (1.6)
血小板数減少	6 (1.8)	15 (2.0)	17 (1.7)	17 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	13 (1.7)	29 (2.9)	15 (1.4)
体重増加	2 (0.6)	11 (1.4)	26 (2.6)	12 (1.2)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version: 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 12（一部抜粋）

表 14　いずれかの併合集団で発現率≥2%のアカラブルチニブと関連ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
アカラブルチニブと関連ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）	82 (24.6)	160 (21.0)	242 (24.6)	234 (22.5)
好中球減少症	34 (10.2)	60 (7.9)	98 (9.9)	82 (7.9)
貧血	10 (3.0)	13 (1.7)	16 (1.6)	19 (1.8)
下痢	2 (0.6)	11 (1.4)	15 (1.5)	13 (1.3)
血小板減少症	2 (0.6)	6 (0.8)	17 (1.7)	12 (1.2)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
肺炎	2 (0.6)	6 (0.8)	9 (0.9)	12 (1.2)
好中球数減少	2 (0.6)	9 (1.2)	13 (1.3)	11 (1.1)
頭痛	2 (0.6)	5 (0.7)	7 (0.7)	8 (0.8)
血小板数減少	1 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.7)	5 (0.5)
疲労	2 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.5)	4 (0.4)
嘔吐	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)
悪心	0	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
血腫	0	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
発疹	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.1)
便秘	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
食欲減退	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
無力症	0	0	0	1 (0.1)
発熱	0	0	0	1 (0.1)
口内炎	0	0	0	1 (0.1)
腹痛	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
体重増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.1)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (0.2)	0

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 12（一部抜粋）

2.7.4.2.1.2 死亡

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において 15 例（9.7%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因で最も多かったのは発現時期を問わない有害事象（8 例［5.2%］）であった。死亡した 15 例のうち 7 例（4.5%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、8 例（5.2%）は治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.3.1）。死亡に至った／グレード 5 の有害事象により合計 6 例（3.9%）が死亡した（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.3.3）。

- IR 群において 13 例（11.0%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因で最も多かったのは発現時期を問わない有害事象（9 例［7.6%］）であった。死亡した 13 例のうち 3 例（2.5%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、10 例（8.5%）は治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった。死亡に至った／グレード 5 の有害事象により合計 5 例（4.2%）が死亡した。
- BR 群において 5 例（14.3%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因で最も多かったのは発現時期を問わない有害事象（4 例［11.4%］）であった。死亡した 5 例のうち 1 例（2.9%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、4 例（11.4%）は治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった。死亡に至った／グレード 5 の有害事象により合計 2 例（5.7%）が死亡した。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において 8 例（4.5%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因で最も多かったのは発現時期を問わない有害事象（4 例［2.2%］）であった。死亡した 8 例のうち 3 例（1.7%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、5 例（2.8%）は治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.3.1 参照）。死亡に至った／グレード 5 の有害事象により合計 5 例（2.8%）が死亡した（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.3.3 参照）。
- A 群において 12 例（6.7%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因で最も多かったのは発現時期を問わない有害事象（6 例［3.4%］）であった。死亡した 8 例のうち 3 例（1.7%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、9 例（5.0%）は治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった。死亡に至った／グレード 5 の有害事象により合計 6 例（3.4%）が死亡した。
- CO 群において 15 例（8.9%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因で最も多かったのは発現時期を問わない有害事象（11 例［6.5%］）であった。死亡した 15 例のうち 3 例（1.8%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、12 例（7.1%）は治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった。死亡に至った／グレード 5 の有害事象により合計 4 例（2.4%）が死亡した。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

- 本試験において合計 2 例（8.0%）が何らかの理由により死亡し、主たる死因はいずれも原疾患である MCL の悪化であった。死亡した 2 例のうち 1 例は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり、他の 1 例は治験薬の最終投与の 30 日後以降の死亡であった。有害事象による死亡例の報告はなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 30 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）においては、死亡例の報告はなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 30 参照）。

海外併合集団

Mono HemMalig 集団において合計 139 例（13.4%）の死亡が報告され、主たる死因で最も多かったのは病勢進行（62/1040 例［6.0%］）であった。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%であり、このうち死因が病勢進行であったのはそれぞれ 1.8%、3.3%及び 2.8%であった（表 15）。

Mono HemMalig 集団の 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。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（表 16）。

Mono HemMalig 集団の 52 例（5.0%）が発現時期を問わない有害事象（主たる死因）により死亡した（表 15）。死亡に至った／グレード 5 の有害事象が他の 4 例（0.4%）に認められたが、当該死亡の主たる死因は有害事象以外であった。これら 56 例のうち、47 例（4.5%）は試験治療下で発現した死亡に至った／グレード 5 の有害事象により死亡し（表 16）、6 例（0.6%）は試験治療下以外（最終投与の 31 日後以降）で発現した死亡に至った／グレード 5 の有害事象により死亡した。残りの 3 例（0.3%）は有害事象により死亡したが、それに対応する死亡に至った／グレード 5 の有害事象の報告はなかった（これら 3 例も治験薬の最終投与の 31 日後以降の死亡であった）。

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%］）及び病勢進行（22/59 例［37%］）であった（表 15）。最終投与後 30 日以内の死亡の主たる死因であった有害事象（34/59 例［58%］）のうち、最も高頻度に認められたのは肺炎（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（表 16）。

Mono HemMalig 集団の 4 例（0.4%）が治験薬と関連ありと判断された有害事象により死亡に至った。その内訳は、B 型肝炎再活性化による肝不全（被験者 [redacted]、2.7.4.2.1.5.4 項参照）、頭蓋内血腫（被験者 [redacted]、2.7.4.2.1.5.3 項参照）、発熱性好中球減少症（被験者 [redacted]、2.7.4.2.1.5.2 項参照）及び肺炎（被験者 [redacted]、2.7.4.2.1.5.6 項参照）であった。

最終投与の 31 日後以降の死亡

Mono HemMalig 集団の 80 例（7.7%）が最終投与の 31 日後以降に死亡し、そのほとんどの被験者（40/80 例［50%］）の死因が病勢進行であった（表 15）。

Mono HemMalig 集団の合計 18 例（1.7%）が以下の発現時期を問わない有害事象により最終投与の 31 日後以降に死亡した。

- 肺炎（被験者 [redacted]）
- 急性呼吸不全（被験者 [redacted]）
- カンジダ性敗血症（被験者 [redacted]）
- 発熱性好中球減少症（被験者 [redacted]）
- 心不全（被験者 [redacted]）
- パーキンソン病（被験者 [redacted]）
- 多臓器機能不全症候群（被験者 [redacted]）
- 肺の悪性新生物（被験者 [redacted]）
- 急性骨髄性白血病（被験者 [redacted]）
- 敗血症性ショック（被験者 [redacted]）

- 髄膜転移（被験者 [redacted]）
- 大動脈狭窄（被験者 [redacted]）
- 骨髄異形成症候群（被験者 [redacted]）
- 肺炎（被験者 [redacted]）
- 非小細胞肺癌（被験者 [redacted]）
- 多形性神経膠芽細胞腫（被験者 [redacted]）
- 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（被験者 [redacted]）
- 食道癌（被験者 [redacted]）

Mono HemMalig 集団の合計 9 例（0.9%）が以下の「その他」の理由により最終投与の 31 日後以降に死亡した。

- 脳血管発作（被験者 [redacted]、最終投与の 1.5 カ月後）
- 呼吸不全（被験者 [redacted]、最終投与の 10 カ月後）
- 神経膠芽細胞腫（被験者 [redacted]、最終投与の 15 カ月後）
- 二次性急性骨髄性白血病（被験者 [redacted]、最終投与の 17 カ月後）
- 肺癌（被験者 [redacted]、最終投与の 24 カ月後）
- 結腸直腸腫瘍切除及びストーマ造設後の合併症による腸閉塞（被験者 [redacted]、最終投与の 2 カ月後）
- 同種移植後の移植片対宿主病（被験者 [redacted]、最終投与の 9 カ月後）
- 二次性急性骨髄性白血病（被験者 [redacted]、最終投与の 9 カ月後）
- 肺炎（被験者 [redacted]、最終投与の約 9 カ月後）

すべての死亡例の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書に示す。

表 15　　全死亡の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Deaths – n (%)	27 (8.1)	70 (9.2)	82 (8.3)	139 (13.4)
Disease progression	6 (1.8)	25 (3.3)	28 (2.8)	62 (6.0)
Adverse event	14 (4.2)	35 (4.6)	39 (4.0)	52 (5.0)
Treatment-emergent AE	10 (3.0)	30 (3.9)	34 (3.5)	43 (4.1)
Other AE	4 (1.2)	4 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)
Missing/unknown	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
Richter’s transformation	2 (0.6)	5 (0.7)	7 (0.7)	5 (0.5)
Other	3 (0.9)	3 (0.4)	4 (0.4)	9 (0.9)
Unknown	2 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.4)	11 (1.1)
Within 30 days of last dose	10 (3.0)	44 (5.8)	48 (4.9)	59 (5.7)
Disease progression	1 (0.3)	15 (2.0)	16 (1.6)	22 (2.1)

	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
Adverse event	8 (2.4)	26 (3.4)	29 (2.9)	34 (3.3)
Richter's transformation	1 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
Other	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
More than 30 days after last dose	17 (5.1)	26 (3.4)	34 (3.5)	80 (7.7)
Disease progression	5 (1.5)	10 (1.3)	12 (1.2)	40 (3.8)
Adverse event	6 (1.8)	9 (1.2)	10 (1.0)	18 (1.7)
Treatment-emergent AE	3 (0.9)	5 (0.7)	6 (0.6)	11 (1.1)
Other AE	3 (0.9)	3 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)
Missing/unknown	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
Richter's transformation	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.4)	2 (0.2)
Other	3 (0.9)	3 (0.4)	4 (0.4)	9 (0.9)
Unknown	2 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.4)	11 (1.1)

AE=adverse event; CLL=chronic lymphocytic leukemia.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 28（一部抜粋）

表 16　死亡に至った／グレード 5 の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
死亡に至った／グレード 5 の有害事象発現例数（%）	12（3.6）	34（4.5）	39（4.0）	47（4.5）
肺炎	0	7（0.9）	8（0.8）	8（0.8）
敗血症	1（0.3）	3（0.4）	5（0.5）	3（0.3）
多臓器機能不全症候群	0	1（0.1）	1（0.1）	2（0.2）
呼吸不全	0	1（0.1）	1（0.1）	2（0.2）
敗血症性ショック	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.2）
急性心筋梗塞	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
大動脈狭窄	0	0	0	1（0.1）
アスペルギルス感染	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
脳膿瘍	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
脳新生物	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
気管支肺アスペルギルス症	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
悪液質	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
カンジダ性敗血症	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
うっ血性心不全	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
脳虚血	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
脳血管発作	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
発熱性好中球減少症	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	1（0.1）
甲状腺腫	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
肝不全	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
頭蓋内血腫	0	0	0	1（0.1）
肺腺癌	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
肺感染	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
肺の悪性新生物	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
悪性腹水	0	0	0	1（0.1）
髄膜転移	0	0	0	1（0.1）
心筋虚血	0	0	0	1（0.1）
筋炎	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
神経内分泌癌	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
非小細胞肺癌	0	0	0	1（0.1）
食道癌	0	0	0	1（0.1）
パーキンソン病	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
形質芽球性リンパ腫	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	1（0.1）	1（0.1）	1（0.1）
肺塞栓症	0	0	0	1（0.1）
胃癌第 4 期	0	0	1（0.1）	0
骨転移	0	0	1（0.1）	0

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 27（一部抜粋）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群では 44 例（28.6%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、このうち最も高頻度に認められたのは肺炎（8 例［5.2%］）であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 41 例（26.6%）に認められ、このうち最も高頻度に認められたのは肺炎（8 例［5.2%］）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.4.1 及び Table 14.3.4.1.1 参照）。
- IR 群では 66 例（55.9%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、このうち最も高頻度に認められたのは下痢（16 例［13.6%］）であり、次いで肺炎（10 例［8.5%］）であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 60 例（50.8%）に認められ、このうち最も

高頻度に認められたのは下痢（16 例［13.6%］）であり、次いで肺炎（9 例［7.6%］）であった。

- BR 群では 9 例（25.7%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。いずれも 1 例（2.9%）の報告であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 9 例（25.7%）に認められた。

ACE-CL-007 試験

- AO 群では 69 例（38.8%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、このうち最も高頻度に認められたのは肺炎（12 例［6.7%］）であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 58 例（32.6%）に認められ、このうち最も高頻度に認められたのは肺炎（8 例［4.5%］）であった（第 5 部 3.5.1.2項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.4.1 参照）。
- A 群では 57 例（31.8%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、このうち最も高頻度に認められたのは肺炎（5 例［2.8%］）であり、次いで貧血（4 例［2.2%］）であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 53 例（29.6%）に認められ、このうち最も高頻度に認められたのは肺炎及び貧血（各 4 例［2.2%］）であった。
- CO 群では 37 例（21.9%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、このうち最も高頻度に認められたのは腫瘍崩壊症候群（8 例［4.7%］）であり、次いで発熱性好中球減少症（7 例［4.1%］）であった。グレード 3 以上の重篤な有害事象は 33 例（19.5%）に認められ、最も高頻度に認められたのは腫瘍崩壊症候群（8 例［4.7%］）であり、次いで発熱性好中球減少症（7 例［4.1%］）であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

- 本試験において合計 6 例（24.0%）に重篤な有害事象が認められた。報告された重篤な有害事象は、肺炎（3 例［12.0%］）、貧血、上腹部痛及び結腸癌（各 1 例［4.0%］）であり、これらの重症度は、上腹部痛がグレード 1、結腸癌がグレード 2 であったのを除き、いずれもグレード 3 であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 31 及び Table 14.3.4.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では 2 例（22.2%）に重篤な有害事象が認められた。報告された重篤な有害事象は、肺炎及び結腸癌（各 1 例［11.1%］）であり、これらの重症度は、肺炎がグレード 3、結腸癌がグレード 2 であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 31 参照）。

海外併合集団

Mono HemMalig 集団では、合計 405 例（38.9%）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%）（表 17）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度（発現率≥2%）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（表 17）。

グレード 3 以上の重篤な有害事象の発現率は、Mono Pivotals 集団で 28.2%、Mono CLL 集団で 32.3%、Total CLL 集団で 32.3%及び Mono HemMalig 集団で 34.6%であった（表 18）。

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は、肺炎（4.8%）であった。当該集団に認められたその他のグレード 3 以上の重篤な有害事象の発現率はいずれも 2%未満であった（表 18）。

すべての重篤な有害事象を基本語別に集計し、Mono HemMalig 集団の発現率の高い順に示した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 9 参照）。30 日間の安全性の追跡調査期間以降にアカラブルチニブと関連ありと判断された重篤な有害事象が 1 件（上気道感染）認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 1 参照）。

表 17　いずれかの併合集団で発現率≥1%の重篤な有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
重篤な有害事象発現例数（%）	101 (30.3)	277 (36.4)	360 (36.5)	405 (38.9)
肺炎	13 (3.9)	37 (4.9)	51 (5.2)	51 (4.9)
貧血	5 (1.5)	13 (1.7)	17 (1.7)	19 (1.8)
発熱	2 (0.6)	9 (1.2)	11 (1.1)	17 (1.6)
発熱性好中球減少症	3 (0.9)	13 (1.7)	17 (1.7)	16 (1.5)
敗血症	1 (0.3)	8 (1.0)	11 (1.1)	15 (1.4)
尿路感染	5 (1.5)	10 (1.3)	13 (1.3)	14 (1.3)
心房細動	3 (0.9)	9 (1.2)	11 (1.1)	12 (1.2)
肺感染	1 (0.3)	9 (1.2)	9 (0.9)	12 (1.2)
腹痛	1 (0.3)	6 (0.8)	6 (0.6)	11 (1.1)
下気道感染	0	2 (0.3)	4 (0.4)	10 (1.0)
蜂巣炎	3 (0.9)	6 (0.8)	12 (1.2)	9 (0.9)
下痢	1 (0.3)	7 (0.9)	10 (1.0)	9 (0.9)
気道感染	4 (1.2)	6 (0.8)	7 (0.7)	9 (0.9)
呼吸困難	5 (1.5)	7 (0.9)	9 (0.9)	8 (0.8)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 10（一部抜粋）

表 18　いずれかの併合集団で発現率≥1%のグレード 3 以上の重篤な有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
グレード 3 以上の重篤な有害事象発現例数（%）	94 (28.2)	246 (32.3)	318 (32.3)	360 (34.6)
肺炎	12 (3.6)	36 (4.7)	46 (4.7)	50 (4.8)
貧血	5 (1.5)	12 (1.6)	16 (1.6)	18 (1.7)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
発熱性好中球減少症	3 (0.9)	13 (1.7)	17 (1.7)	16 (1.5)
敗血症	1 (0.3)	7 (0.9)	10 (1.0)	13 (1.3)
尿路感染	5 (1.5)	8 (1.0)	10 (1.0)	12 (1.2)
肺感染	1 (0.3)	9 (1.2)	9 (0.9)	12 (1.2)
蜂巣炎	3 (0.9)	6 (0.8)	12 (1.2)	9 (0.9)
気道感染	4 (1.2)	6 (0.8)	7 (0.7)	8 (0.8)
呼吸困難	5 (1.5)	7 (0.9)	9 (0.9)	8 (0.8)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 10（一部抜粋）

すべての重篤な有害事象の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書に示す（記載場所の詳細は 2.7.4.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群では 16 例（10.4%）が有害事象によりアカラブルチニブの投与を中止した（注： 1 例に試験治療下以外で発現した有害事象が認められた。2.7.4.1.2.5 項では、アカラブルチニブ投与中止理由が「有害事象」の被験者の割合［11.0%］算出時に当該被験者を含めたが、本項の発現率［10.4%］算出時には当該被験者を除外している）。2 例以上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なかった。投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 14 例（9.1%）に認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.1 参照）。
- BR 群では 4 例（11.4%）が有害事象によりベンダムスチンの投与を中止した。グレード 3 以上のベンダムスチンの投与中止に至った有害事象は 2 例（5.7%）に認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.3 参照）。また、6 例（17.1%）が有害事象によりリツキシマブの投与を中止した。リツキシマブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 4 例（11.4%）に認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.2 参照）。
- IR 群では 59 例（50.0%）が有害事象により idelalisib の投与を中止した。idelalisib の投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 39 例（33.1%）に認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.4 参照）。また、15 例（12.7%）が有害事象によりリツキシマブの投与を中止した。リツキシマブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 10 例（8.5%）に認められた（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.2 参照）。

ACE-CL-007 試験

- AO 群では 19 例（10.7%）が有害事象によりアカラブルチニブの投与を中止し、11 例（6.2%）が有害事象によりオビヌツズマブの投与を中止した。アカラブルチニブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 12 例（6.7%）に認められ、オビヌツズマブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 9 例（5.1%）に認められた（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.1 及び Table 14.3.5.2 参照）。
- A 群では 17 例（9.5%）が有害事象によりアカラブルチニブの投与を中止した（注：病勢進行によりアカラブルチニブの投与を中止した 1 例に有害事象（腫瘍の潰瘍形成）が認められたが、2.7.4.1.2.5 項では、アカラブルチニブ投与中止理由が「有害事象／重篤な有害事象」の被験者の割合［8.9%］算出時には当該被験者を含んでいない）。2 例以上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なかった。投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象は 16 例（8.9%）に認められた（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.3 参照）。
- CO 群では 24 例（14.2%）が有害事象により chlorambucil の投与を中止し、10 例（5.9%）が有害事象によりオビヌツズマブの投与を中止した。グレード 3 以上の chlorambucil の投与中止に至った有害事象は 22 例（13.0%）に認められた。グレード 3 以上のオビヌツズマブの投与中止に至った有害事象は 10 例（5.9%）に認められた（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.5.4 及び Table 14.3.5.5 参照）。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）を含め、本試験において治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 26 参照）。

海外併合集団

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%（97/1040 例）であり、これは、Mono Pivotals 集団（9.9%［33/333 例］）、Mono CLL 集団（9.3%［71/762 例］）及び Total CLL 集団（9.6%［95/985 例］）の発現率と同程度であった（表 19）。

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（表 19）。

Mono Pivotals 集団で 2 例以上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、脳新生物（2 例［0.6%］）のみであった。Mono CLL 集団で 3 例以上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［0.7%］）及び血小板減少症（3 例［0.4%］）であった。Total CLL 集団で 3 例以上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%］）、敗血症、下痢、肺腺癌及び血小板減少症（各 3 例［0.3%］）（表 19）であった。

アカラブルチニブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象の発現率は Mono HemMalig 集団で 8.2%（85/1040 例）であり、これは、Mono Pivotals 集団（9.0%［30/333 例］）、Mono

CLL 集団（8.3%［63/762 例］）及び Total CLL 集団（8.0%［79/985 例］）の発現率と同程度であった（表 20）。

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グレード 3 以上の有害事象は肺炎（5 例［0.5%］）であり、次いで血小板減少症（4 例［0.4%］）、脳新生物、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、肺の悪性新生物、呼吸困難、多形性神経膠芽細胞腫、肺腺癌、骨髄異形成症候群及び好中球減少症（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グレード 3 以上の有害事象は、いずれも 1 例（0.1%）の報告であった（表 20）。

オビヌツズマブの投与中止に至った有害事象は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 22 に要約する。アカラブルチニブ及びオビヌツズマブの投与中止に至った有害事象は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 23 に要約する。アカラブルチニブ又はオビヌツズマブの投与中止に至った有害事象は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 24 に要約する。

表 19　アカラブルチニブの投与中止に至った有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
投与中止に至った有害事象発現例数（%）	33 (9.9)	71 (9.3)	95 (9.6)	97 (9.3)
肺炎	0	5 (0.7)	5 (0.5)	5 (0.5)
血小板減少症	1 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
腹痛	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
貧血	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
脳新生物	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
下痢	0	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)
呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
多形性神経膠芽細胞腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
肺腺癌	0	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)
肺の悪性新生物	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
骨髄異形成症候群	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球減少症	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血管肉腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.1)
アスペルギルス感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
心房粗動	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	1 (0.1)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
膀胱移行上皮癌	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血性水疱	0	0	0	1 (0.1)
脳損傷	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
気管支拡張症	0	0	0	1 (0.1)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
心不全	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
心タンポナーデ	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳血管発作	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
冷式溶血性貧血	0	0	0	1 (0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.1)
咳嗽	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
クローン病	0	0	0	1 (0.1)
血球減少症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
譫妄	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
播種性クリプトコッカス症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う子宮内膜癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
疲労	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
神経膠芽細胞腫	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
H1N1 インフルエンザ	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
溶血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
頭蓋内出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
B 型肝炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝細胞損傷	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
腸管腫瘤	0	0	0	1 (0.1)
白血球停滞症候群	0	0	0	1 (0.1)
肺障害	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺感染	0	0	0	1 (0.1)
リンパ浮腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性腹水	0	0	0	1 (0.1)
髄膜転移	0	0	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.1)
心筋虚血	0	0	0	1 (0.1)
筋炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.1)
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
食道癌	0	0	0	1 (0.1)
腹膜炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
点状出血	0	0	0	1 (0.1)
細菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺癌	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.1)
肺線維症	0	0	0	1 (0.1)
発熱	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
発疹	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
紅斑性皮疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.1)
気道感染	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
痙攣発作	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
小細胞肺癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.1)
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
尿路感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
腹部膨満	0	0	1 (0.1)	0
急性腎障害	0	0	1 (0.1)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.1)	0
脳炎	0	0	1 (0.1)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.1)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.1)	0
B 型肝炎再活性化	0	0	2 (0.2)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
頚部腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (0.1)	0
進行性多巣性白質脳症	0	0	1 (0.1)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.1)	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.1)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.1)	0
視力障害	0	0	1 (0.1)	0

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
嘔吐	0	0	1 (0.1)	0
体重増加	0	0	1 (0.1)	0

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 21（一部抜粋）

表 20　　アカラブルチニブの投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
投与中止に至ったグレード 3 以上の有害事象発現例数（%）	30 (9.0)	63 (8.3)	79 (8.0)	85 (8.2)
肺炎	0	5 (0.7)	5 (0.5)	5 (0.5)
血小板減少症	1 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
腹痛	0	1 (0.1)	1 ().1)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
脳新生物	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
下痢	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
多形性神経膠芽細胞腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
肺腺癌	0	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)
肺の悪性新生物	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
骨髄異形成症候群	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球減少症	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.1)
アスペルギルス感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	1 (0.1)
膀胱移行上皮癌	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳損傷	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
気管支拡張症	0	0	0	1 (0.1)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
心不全	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
心タンポナーデ	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳血管発作	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.1)
クローン病	0	0	0	1 (0.1)
血球減少症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
譫妄	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
播種性クリプトコッカス症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う子宮内膜癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
疲労	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
神経膠芽細胞腫	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
H1N1 インフルエンザ	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
溶血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
B 型肝炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝細胞損傷	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
腸管腫瘤	0	0	0	1 (0.1)
白血球停滞症候群	0	0	0	1 (0.1)
肺障害	0	0	0	1 (0.1)
肺感染	0	0	0	1 (0.1)
リンパ浮腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性腹水	0	0	0	1 (0.1)
髄膜転移	0	0	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.1)
心筋虚血	0	0	0	1 (0.1)
筋炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.1)
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
食道癌	0	0	0	1 (0.1)
腹膜炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
細菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.1)
発熱	0	0	0	1 (0.1)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
発疹	0	0	0	1 (0.1)
紅斑性皮疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.1)
気道感染	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
痙攣発作	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
小細胞肺癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.1)
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
尿路感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
急性腎障害	0	0	1 (0.1)	0
脳炎	0	0	1 (0.1)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.1)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.1)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (0.1)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (0.1)	0
進行性多巣性白質脳症	0	0	1 (0.1)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.1)	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.1)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.1)	0

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
Preferred terms are sorted in descending order in Mono HemMalig all grades column.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 21（一部抜粋）

すべての投与中止に至った有害事象の個別症例の詳細を各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1.4.2 用量変更に至った有害事象

海外併合集団

アカラブルチニブの用量変更（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、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減量に至った有害事象の発現率も同様に低く、Mono Pivotals 集団（13/333 例［3.9%］）、Mono CLL 集団（34/762 例［4.5%］）及び Total CLL 集団（49/985 例［5.0%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 13 参照）。

オビヌツズマブの減量に至った有害事象は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 14 に要約する。アカラブルチニブとオビヌツズマブ両剤の減量に至った有害事象は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 15 に要約する。アカラブルチニブ又はオビヌツズマブの減量に至った有害事象は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 16 に要約する。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）を含め、本試験において、アカラブルチニブの減量に至った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 Table 26 参照）。

2.7.4.2.1.4.3 投与遅延に至った有害事象

海外試験併合

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 390 例（37.5%）に認められ、この発現率は、Mono Pivotals 集団（33.9%）、Mono CLL 集団（37.5%）及び Total CLL 集団（39.7%）と同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 17 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（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 17 参照）。

オビヌツズマブの投与遅延に至った有害事象は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 18 に要約する。アカラブルチニブとオビヌツズマブ両剤の投与遅延に至った有害事象は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 19 に要約する。アカラブルチニブ又はオビヌツズマブの投与遅延に至った有害事象は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 20 に要約する。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

本試験において合計 9 例（36.0%）にアカラブルチニブの投与遅延に至った有害事象が認められた。2 例以上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、高尿酸血症、リパーゼ増加及び肺炎（各 2 例［8.0%］）であった。なお、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、2 例（22.2%）にアカラブルチニブの投与遅延に至った有害事象が認められた。報告された投与遅延に至った有害事象は、紅斑、好中球減少症、肺炎及び創傷が各 1 例（11.1%）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 26 及び添付資料 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

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、2.7.4.1.1.2 項参照）の薬理作用に基づいて注目すべき有害事象を特定し、解析を行った。本解析では、ISS SAP の記載に従い、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した（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 参照）。

本項では、以下に示した注目すべき有害事象の解析結果を示す。

心血管系事象（心房細動及び心室性頻脈性不整脈に重点をおいた解析を含む）、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］及び血小板減少症）、出血関連事象（重大な出血関連事象に重点をおいた解析を含む）、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（皮膚新生物を含む及び除いた集計）及び TLS。

海外試験併合

すべての注目すべき有害事象の発現頻度を以下に要約し（表 21［全グレード］及び表 22［グレード 3 以上］）、さらに、2.7.4.2.1.5.1 項～2.7.4.2.1.5.9 項において詳細に考察する。

表 21　注目すべき有害事象発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

ECI Category ECI Subcategory	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
心血管系事象	45 (13.5)	129 (16.9)	173 (17.6)	162 (15.6)
心房細動関連事象	15 (4.5)	38 (5.0)	45 (4.6)	46 (4.4)
心室性頻脈性不整脈関連事象	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血関連事象	51 (15.3)	102 (13.4)	128 (13.0)	144 (13.8)
白血球減少症関連事象	54 (16.2)	126 (16.5)	197 (20.0)	168 (16.2)
好中球減少症関連事象	54 (16.2)	124 (16.3)	195 (19.8)	163 (15.7)
その他の白血球減少症関連事象	0	5 (0.7)	6 (0.6)	9 (0.9)
血小板減少症関連事象	39 (11.7)	75 (9.8)	106 (10.8)	93 (8.9)
出血関連事象	110 (33.0)	360 (47.2)	468 (47.5)	482 (46.3)
重大な出血関連事象	6 (1.8)	27 (3.5)	35 (3.6)	37 (3.6)
肝毒性関連事象	11 (3.3)	25 (3.3)	41 (4.2)	38 (3.7)
高血圧関連事象	13 (3.9)	67 (8.8)	97 (9.8)	79 (7.6)
感染関連事象	204 (61.3)	512 (67.2)	677 (68.7)	694 (66.7)
間質性肺疾患/肺臓炎関連事象	5 (1.5)	7 (0.9)	9 (0.9)	10 (1.0)
二次性悪性腫瘍関連事象	33 (9.9)	104 (13.6)	133 (13.5)	127 (12.2)
二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	15 (4.5)	52 (6.8)	66 (6.7)	68 (6.5)
二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物のみ	20 (6.0)	61 (8.0)	78 (7.9)	69 (6.6)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	2 (0.3)	6 (0.6)	5 (0.5)

Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan.

CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI= Events of Clinical Interest.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 29（一部抜粋）

表 22　グレード 3 以上の注目すべき有害事象の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

ECI Category ECI Subcategory	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
心血管系事象	14 (4.2)	37 (4.9)	47 (4.8)	47 (4.5)
心房細動関連事象	2 (0.6)	11 (1.4)	13 (1.3)	13 (1.3)
心室性頻脈性不整脈関連事象	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血関連事象	30 (9.0)	52 (6.8)	65 (6.6)	81 (7.8)

ECI Category ECI Subcategory	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
白血球減少症関連事象	46 (13.8)	111 (14.6)	178 (18.1)	149 (14.3)
好中球減少症関連事象	46 (13.8)	111 (14.6)	178 (18.1)	148 (14.2)
その他の白血球減少症関連事象	0	3 (0.4)	4 (0.4)	5 (0.5)
血小板減少症関連事象	13 (3.9)	37 (4.9)	57 (5.8)	50 (4.8)
出血関連事象	6 (1.8)	20 (2.6)	25 (2.5)	28 (2.7)
重大な出血関連事象	6 (1.8)	20 (2.6)	25 (2.5)	28 (2.7)
肝毒性関連事象	4 (1.2)	10 (1.3)	19 (1.9)	18 (1.7)
高血圧関連事象	7 (2.1)	30 (3.9)	38 (3.9)	36 (3.5)
感染関連事象	48 (14.4)	131 (17.2)	179 (18.2)	183 (17.6)
間質性肺疾患/肺臓炎関連事象	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
二次性悪性腫瘍関連事象	8 (2.4)	31 (4.1)	40 (4.1)	43 (4.1)
二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	7 (2.1)	28 (3.7)	36 (3.7)	39 (3.8)
二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物のみ	1 (0.3)	4 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)

Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan

CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI= Events of Clinical Interest.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 29（一部抜粋）

曝露量で調整した注目すべき有害事象の発現頻度は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 41 に要約する。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

D8220C00001 試験におけるすべての注目すべき有害事象の発現頻度を表 23 に要約し、さらに、2.7.4.2.1.5.1 項～2.7.4.2.1.5.9 項において詳細に考察する。注目すべき有害事象は 22 例（88.0%）に 95 件認められた。

表 23　　注目すべき有害事象の発現例数（%）（D8220C00001 試験：安全性解析対象集団）

ECI Category ECI Subcategory	Number (%) of patients[a]				
	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
	Single dose period (N=6)	Multiple dose period (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	(N=25)
注目すべき有害事象発現例数（%）	0	6 (100.0)	8 (88.9)	11 (84.6)	22 (88.0)
心血管系事象	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
心房細動関連事象	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
血球減少症：貧血関連事象	0	2 (33.3)	2 (22.2)	3 (23.1)	6 (24.0)

ECI Category ECI Subcategory	Number (%) of patients[a]				
	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
	Single dose period (N=6)	Multiple dose period (N=6)	R/R CLL/SLL cohort (N=9)	R/R MCL cohort (N=13)	(N=25)
血球減少症：白血球減少症関連事象	0	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (30.8)	7 (28.0)
好中球減少症関連事象	0	1 (16.7)	3 (33.3)	3 (23.1)	6 (24.0)
その他の白血球減少症関連事象	0	0	0	3 (23.1)	3 (12.0)
血球減少症：血小板減少症関連事象	0	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (23.1)	5 (20.0)
出血関連事象	0	0	4 (44.4)	4 (30.8)	8 (32.0)
その他の出血関連事象	0	0	4 (44.4)	4 (30.8)	8 (32.0)
肝毒性関連事象	0	0	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
感染関連事象	0	6 (100.0)	6 (66.7)	7 (53.8)	16 (64.0)
間質性肺疾患／肺臓炎関連事象	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
二次性悪性腫瘍関連事象	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	1 (4.0)
二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	1 (4.0)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)

[a] Number (%) of patients with an AE of clinical interest

Patients with multiple AEs of clinical interest are counted once for each category/sub-category.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to follow up periods (last dose + 30 days)

CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI=Events of Clinical Interest; MCL=mantle cell lymphoma; R/R= relapsed or refractory.

Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted]

Source: D8220C00001 CSR Table 32

2.7.4.2.1.5.1 心血管系事象

注目すべき有害事象である心血管系事象のカテゴリーには、MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」に属する基本語を含めた。心血管系事象のサブカテゴリーである心房細動関連事象とは、基本語の心房細動又は心房粗動のいずれかと定義した。心血管系事象の他のサブカテゴリーである心室性頻脈性不整脈関連事象とは、基本語の心室細動、心室粗動、トルサード ド ポアント、心室性頻脈性不整脈及び心室性頻脈のいずれかと定義した（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、心血管系事象（全グレード）の発現率は 13.0%であった。最も高頻度に認められた事象は心房細動（5.2%）であり、次いで動悸（2.6%）であった。グレード 3

以上の心血管系事象の発現率は 3.2%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.3.1 参照）。

- IR 群において、心血管系事象（全グレード）の発現率は 7.6%であり、最も高頻度に認められた事象は心房細動（2.5%）であった。グレード 3 以上の心血管系事象の発現率は 3.4%であった。
- BR 群において、心血管系事象（全グレード）の発現率は 8.6%であった。報告された心血管系事象はいずれも 1 例の報告であった。グレード 3 以上の心血管系事象の発現率は 8.6%であった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、心血管系事象（全グレード）の発現率は 14.0%であり、最も高頻度に認められた事象は心房細動及び狭心症（各 2.8%）であった。グレード 3 以上の心血管系事象の発現率は 4.5%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.1 参照）。
- A 群において、心血管系事象（全グレード）の発現率は 14.0%であった。最も高頻度に認められた事象は心房細動（3.4%）であり、次いで狭心症（2.2%）であった。グレード 3 以上の心血管系事象の発現率は 5.0%であった。
- CO 群において、心血管系事象（全グレード）の発現率は 7.7%であり、最も高頻度に認められた事象は頻脈（1.8%）であった。グレード 3 以上の心血管系事象の発現率は 1.8%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 本試験において、心血管系事象が 1 例（4.0%）に認められた。報告された心血管系事象は心房細動（グレード 1）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、心血管系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 Table 14.3.6.1.1 参照）。

海外併合集団

心血管系事象（全グレード）の発現率は 4 つの併合集団で同程度であった（Mono Pivotals 集団：13.5%、Mono CLL 集団：16.9%、Total CLL 集団：17.6%、Mono HemMalig 集団：15.6%）（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 6 参照）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた心血管系事象は心房細動（4.0%）であり、次いで動悸（2.3%）、頻脈（2.0%）であった。本集団におけるその他の心血管系事象の発現率はいずれも 2.0%未満であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 30 参照）。

心房細動関連事象については、2.7.4.2.1.5.1.1 項で詳細に考察する。

グレード 3 以上の心血管系事象の発現率は 4 つの併合集団で同程度であった（Mono Pivotals 集団：4.2%、Mono CLL 集団：4.9%、Total CLL 集団：4.8%、Mono HemMalig 集団：4.5%）。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたグレード 3 以上の心血管系事象は心房細動（1.2%）であり、次いで急性心筋梗塞（0.6%）、心不全、うっ血性心不全及び急性冠症候群（各 0.3%）、狭心症、徐脈、大動脈弁疾患、心停止、心タンポナーデ、心筋梗塞、完全房室ブロック及び冠動

脈疾患（各 0.2%）であった。本集団におけるその他のグレード 3 以上の心血管系事象の発現例数は、いずれも 1 例であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 30、ISS Listing 2 参照）。

すべての重篤な心血管系事象及び治験薬投与中止に至った心血管系事象の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1.5.1.1 心房細動関連事象

心血管系事象のサブカテゴリーの一つである心房細動関連事象とは、基本語の心房細動又は心房粗動のいずれかと定義した（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 参照）。

心房細動関連事象（全グレード）は、Mono Pivotals 集団の 15 例（4.5%）、Mono CLL 集団の 38 例（5.0%）、Total CLL 集団の 45 例（4.6%）及び Mono HemMalig 集団の 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、Mono Pivotals 集団の 2 例（0.6%）、Mono CLL 集団の 11 例（1.4%）、Total CLL 集団の 13 例（1.3%）及び Mono HemMalig 集団の 13 例（1.3%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 30 参照）。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（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 3 参照）。

Mono HemMalig 集団で心房細動関連事象が認められた 46 例の基本語別内訳は、心房細動が 42 例、心房粗動が 4 例であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 30 参照）。また、当該 46 例のアカラブルチニブ初回投与から心房細動関連事象発現までの期間の中央値は 521.5 日（範囲：8～1280 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 42 参照）。

心房細動又は心房粗動が認められた 46 例のうちの 1 例は、心房粗動（グレード 2）により治験薬の投与を中止した。本被験者は 8[redacted] 歳の男性 CLL 患者であり、当該事象は投与 949 日目に発現した。また、2 例が重篤な心房細動によりアカラチニブの投与遅延に至ったが、いずれの事象も回復し、その後投与を再開した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 3 参照）。

心房細動関連事象により死亡に至った被験者はなく、また、生命を脅かす心房細動関連事象もみられなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 3 参照）。

グレード 3 以上の心房細動関連事象が認められた 13 例の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書に示す。なお、当該 13 例以外に、Mono HemMalig 集団の 1 例で非重篤の心室性不整脈が報告されている。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

本試験において、心房細動関連事象は 1 例（4.0%）に認められた。なお、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、心房細動関連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 Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。

2.7.4.2.1.5.1.2 心室性頻脈性不整脈関連事象

心血管系事象のサブカテゴリーの一つである心室性頻脈性不整脈関連事象とは、基本語の心室細動、心室粗動、トルサード ド ポアント、心室性頻脈性不整脈及び心室性頻脈のいずれかと定義した（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 参照）。

海外安全性解析対象集団全体で 1 例に心室性頻脈性不整脈関連事象が認められた。当該事象は 7[redacted] 歳の男性 CLL 患者に認められたグレード 4 で非重篤の心室細動であり、投与 1322 日目に発現した。当該事象により投与遅延、用量変更又は投与中止には至らなかった。当該事象は治療（アミオダロン及びバソプレシン）により発現日（投与 1322 日目）中に回復した（第 5 部 3.5.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 14.4 項 安全性に関する個別症例の詳細参照）。

心室性頻脈性不整脈関連事象が認められた 1 例の個別症例の詳細については、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書に示す。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）を含め、本試験において心室性頻脈性不整脈関連事象は認められなかった（表 23）。

2.7.4.2.1.5.1.3 補正 QT（QTc）間隔延長

第 I 相 QT/QTc 評価試験（ACE-HV-005 試験）及び ACE-CL-001 試験の一環として実施した心血管サブスタディで認められた所見については、2.7.4.4.2 項で考察する。

2.7.4.2.1.5.2 血球減少症関連事象

注目すべき有害事象である血球減少症関連事象のカテゴリーには、以下に属する基本語を含めた（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP も参照のこと）。

1 貧血関連事象：SMQ「造血障害による赤血球減少症」（狭域+広域）

2 白血球減少症関連事象：SMQ「造血障害による白血球減少症」（狭域+広域）を以下のサブカテゴリーに分類する。

(a) 好中球減少症：基本語の発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少、好中球百分率減少、新生児好中球減少症、特発性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少

(b) その他の白血球減少症：SMQ「造血障害による白血球減少症」（狭域+広域）。ただし、上述の好中球減少症に該当する基本語を除く

3 血小板減少症関連事象：SMQ「造血障害による血小板減少症」（狭域+広域）

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 14.9%、21.4%及び 14.3%であり、グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 11.7%、17.5%及び 4.5%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.4.1 参照）。
- IR 群において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 8.5%、53.4%及び 16.9%であり、グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 6.8%、49.2%及び 7.6%であった。
- BR 群において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 11.4%、37.1%及び 17.1%であり、グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 8.6%、34.3%及び 2.9%であった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 12.9%、33.1%及び 15.2%であり、グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 6.2%、31.5%及び 9.0%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.2 参照）。

- A 群において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 15.6%、11.7%及び 9.5%であり、グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 6.7%、10.6%及び 3.4%であった。
- CO 群において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 12.4%、49.7%及び 15.4%であり、グレード 3 以上の発現率はそれぞれ 7.1%、46.2%及び 13.0%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

- 本試験において、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現例数はそれぞれ 6 例（24.0%）、7 例（28.0%）及び 5 例（20.0%）であり、グレード 3 以上の発現例数はそれぞれ 2 例（8.0%）、5 例（20.0%）及び 2 例（8.0%）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、グレードを問わない貧血関連事象、白血球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象の発現例数はそれぞれ 2 例（22.2%）、3 例（33.3%）及び 1 例（11.1%）であった。グレード 3 以上の白血球減少症関連事象が 3 例（33.3%）に認められたが、グレード 3 以上の貧血関連事象及び血小板減少症関連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 Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.2.1 及び添付資料 16.2.4.1 参照）。

海外併合集団

血球減少症関連事象（有害事象データに基づき、貧血、白血球減少症［サブカテゴリー：好中球減少症及びその他の白血球減少症］及び血小板減少症）の発現状況を表 24 に要約する。

血球減少症関連事象（全グレード）のうち貧血関連事象及び血小板減少症関連事象の発現率は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団で同程度であり、貧血関連事象はそれぞれ 15.3%、13.4%、13.0%及び 13.8%、血小板減少症関連事象はそれぞれ 11.7%、9.8%、10.8%及び 8.9%であった。サブカテゴリーである好中球減少症関連事象の発現率は、Mono Pivotals 集団（16.2%）、Mono CLL 集団（16.3%）、Total CLL 集団（19.8%）及び Mono HemMalig 集団（15.7%）で同程度であった（表 24）。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、グレード 3 以上の貧血関連事象の発現率はそれぞれ 9.0%、6.8%、6.6%及び 7.8%であり、グレード 3 以上の血小板減少症関連事象の発現率はそれぞれ 3.9%、4.9%、5.8%及び 4.8%であった。グレード 3 以上の好中球減少症関連事象の発現率は、Mono Pivotals 集団（13.8%）、Mono CLL 集団（14.6%）、Total CLL 集団（18.1%）及び Mono HemMalig 集団（14.2%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 31 参照）。

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 以上の血球減少症関連事象（サブカテゴリーを含む）は、好中球減少症関連事象（14.2%）及び貧血関連事象（7.8%）であった。これらの所見は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団でも同様であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 31 参照）。

Mono-HemMalig 集団で合計 5 例にアカラブルチニブの投与中止に至った血球減少症関連事象が認められ、その内訳は、1 例が 3 件の血球減少症関連事象（貧血、好中球減少症及び血小板減少症が同時に発現）、1 例が貧血及び好中球減少症及び 3 例が血小板減少症による投与中止であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 5、ISS Listing 6、ISS Listing 7 及び ISS Listing 8 参照）。

表 24　注目すべき有害事象の発現例数（%）：血球減少症関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
貧血関連事象	51 (15.3)	102 (13.4)	128 (13.0)	144 (13.8)
貧血	48 (14.4)	96 (12.6)	120 (12.2)	138 (13.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	4 (0.5)	6 (0.6)	4 (0.4)
小球性貧血	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
大球性貧血	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球減少症関連事象	54 (16.2)	126 (16.5)	197 (20.0)	168 (16.2)
好中球減少症関連事象	54 (16.2)	124 (16.3)	195 (19.8)	163 (15.7)
好中球減少症	49 (14.7)	95 (12.5)	151 (15.3)	128 (12.3)
発熱性好中球減少症	3 (0.9)	17 (2.2)	21 (2.1)	20 (1.9)
好中球数減少	3 (0.9)	17 (2.2)	32 (3.2)	20 (1.9)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
その他の白血球減少症関連事象	0	5 (0.7)	6 (0.6)	9 (0.9)
リンパ球減少症	0	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)
白血球数減少	0	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
白血球減少症	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
リンパ球数減少	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症関連事象	39 (11.7)	75 (9.8)	106 (10.8)	93 (8.9)
血小板減少症	30 (9.0)	49 (6.4)	72 (7.3)	63 (6.1)
血小板数減少	10 (3.0)	27 (3.5)	36 (3.7)	31 (3.0)

Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan

CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI=event of clinical interest.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 31（一部抜粋）

重篤と判断された貧血は、Mono Pivotals 集団の 5 例（1.5%）、Mono CLL 集団の 13 例（1.7%）、Total CLL 集団の 17 例（1.7%）及び Mono HemMalig 集団の 19 例（1.8%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 9 参照）。

Mono HemMalig 集団では、138 例（13.3%）に貧血が認められ、うち 18 例（1.7%）が本事象によりアカラブルチニブの投与遅延に至り、1 例（0.1%）がアカラブルチニブの用量を減量し、2 例（0.2%）がアカラブルチニブの投与を中止した。また、血小板減少症を発現した 63 例（6.1%）のうち 11 例（1.1%）が本事象によりアカラブルチニブの投与遅延に至り、アカラブルチニブの用量を減量した被験者はなく、4 例（0.4%）がアカラブルチニブの投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 7、ISS Table 13、ISS Table 17、ISS Table 20、ISS Table 21 及び ISS Table 22 参照）。

Mono HemMalig 集団では 20 例（1.9%）に重篤な好中球減少症関連事象が認められ、うち 16 例は発熱性好中球減少症（重篤）、3 例は好中球減少性敗血症（重篤）であった。同集団で好中球減少症が認められた 128 例（12.3%）のうち、41 例（3.9%）が好中球減少症によりアカラブルチ

ニブの投与遅延に至り、3 例（0.3%）がアカラブルチニブの用量を減量し、2 例（0.2%）がアカラブルチニブの投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 7、ISS Table 9、ISS Table 13、ISS Table 17、ISS Table 21 及び ISS Listing 7 参照）。また、Mono HemMalig 集団では 20 例（1.9%）に発熱性好中球減少症が認められ、うち 16 例の事象が重篤と判断され、9 例は本事象によりアカラブルチニブの投与遅延に至ったが、本事象によりアカラブルチニブの減量又は投与中止に至った被験者はなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 7、ISS Table 9、ISS Table 13、ISS Table 17、ISS Table 21 及び ISS Listing 7 参照）。重篤と判断された好中球減少性敗血症が認められた 3 例については、2.7.4.2.1.5.6 項で考察する。

臨床検査値に基づく ANC の異常（減少）（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は、Mono CLL 集団（42.8%及び 23.6%）、Total CLL 集団（46.1%及び 26.2%）及び Mono HemMalig 集団（41.8%及び 20.7%）と比較して Mono Pivotals 集団（34.2%及び 17.1%）で低かった（表 25 及び表 26）。

臨床検査値に基づくヘモグロビンの異常（減少）（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は、4 つの併合集団で同程度であった。ヘモグロビンの異常（減少）（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は、Mono Pivotals 集団で 45.0%及び 9.3%、Mono CLL 集団で 43.8%及び 10.4%、Total CLL 集団で 43.9%及び 10.1%、並びに Mono HemMalig 集団で 42.6%及び 10.1%であった。

臨床検査値に基づく血小板数の異常（減少）（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は、Mono CLL 集団（29.9%、7.0%）、Total CLL 集団（33.6%、7.8%）及び Mono HemMalig 集団（31.1%、6.9%）と比較して Mono Pivotals 集団（26.7%、3.3%）で低かった。

各試験の血液学的検査値異常の発現状況については、第 5 部 3.5.3、ISS Table 50.1、ISS Table 50.2 及び ISS Table 50.3 に要約する。

表 25　血液学的検査の異常（減少）（全グレード）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Lab Parameter	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
好中球絶対数減少	114 (34.2)	326 (42.8)	454 (46.1)	435 (41.8)
ヘモグロビン減少	150 (45.0)	334 (43.8)	432 (43.9)	443 (42.6)
血小板減少	89 (26.7)	228 (29.9)	331 (33.6)	323 (31.1)

Subjects were graded based on CTCAE v4.03.
The worst postbaseline severity grade was used for every subject.
Treatment-emergent postbaseline grade is a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction or increase or decrease.
CLL=chronic lymphocytic leukemia; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; v=version.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 50（一部抜粋）

表 26　血液学的検査の異常（減少）（グレード 3 以上）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Lab Parameter	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
好中球絶対数減少	57 (17.1)	180 (23.6)	258 (26.2)	215 (20.7)
ヘモグロビン減少	31 (9.3)	79 (10.4)	99 (10.1)	105 (10.1)
血小板減少	11 (3.3)	53 (7.0)	77 (7.8)	72 (6.9)

Subjects were graded based on CTCAE v4.03.
The worst postbaseline severity grade was used for every subject.
Treatment-emergent postbaseline grade is a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction or increase or decrease.
CLL=chronic lymphocytic leukemia; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; v=version.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 50（一部抜粋）

Mono HemMalig 集団では、215 例（20.7%）にグレード 3 以上の好中球減少症（臨床検査における ANC 値に基づく）が認められ、発現までの期間の中央値は 56.0 日であった。このうち 91.6%（197/215 例）の ANC 減少はベースライン値又はグレード 1 まで回復し、回復までの期間の中央値は 28.0 日であった。（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 44 参照）。

その他の集団（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団）におけるグレード 3 以上の好中球減少症の発現率は、それぞれ 17.1%、23.6%及び 26.2%であり、発現までの期間の中央値はそれぞれ 112.0 日、56.0 日及び 64.0 日であった。グレード 3 以上の好中球減少症が回復した被験者の割合（それぞれ 89.5%、92.2%及び 93.4%）及び回復までの期間の中央値（23.0 日、27.0 日及び 25.0 日）は、Mono HemMalig 集団と同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 44 参照）。

Mono HemMalig 集団では、105 例（10.1%）にグレード 3 以上の貧血（臨床検査におけるヘモグロビン量に基づく）が認められ、発現までの期間の中央値は 16.0 日であった。このうち 77.1%（81/105 例）の貧血はベースライン値又はグレード 1 まで回復し、回復までの期間の中央値は 15.0 日であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 44 参照）。

その他の集団（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団）におけるグレード 3 以上の貧血の発現率は、それぞれ 9.3%、10.4%及び 10.1%であり、発現までの期間の中央値はそれぞれ 21.0 日、16.0 日及び 22.0 日であった。グレード 3 以上の貧血が回復した被験者の割合（93.5%、82.3%及び 83.8%）及び回復までの期間の中央値（22.0 日、15.0 日及び 15.0 日）は、Mono HemMalig 集団（77.1%、15.0 日）と同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 44 参照）。

Mono HemMalig 集団では、72 例（6.9%）にグレード 3 以上の血小板減少症（臨床検査における血小板数に基づく）が認められ、発現までの期間の中央値は 15.0 日であった。このうち 62.5%（45/72 例）の血小板減少症はベースライン値又はグレード 1 まで回復し、回復までの期間の中央値は 15.0 日であった。その他の集団（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団）におけるグレード 3 以上の血小板減少症の発現率は、それぞれ 3.3%、7.0%及び 7.8%であり、発現までの期間の中央値はそれぞれ 8.0 日、12.0 日及び 23.0 日であった。グレード 3 以上の血小板減少症が回復した被験者の割合（81.8%、69.8%及び 74.0%）は、Mono HemMalig 集団（62.5%）と比較して高かった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 44 参照）。

すべての重篤な血球減少症関連事象及び治験薬投与中止に至った血球減少症関連事象について、個別症例の詳細を本申請書類に示す（記載場所の詳細は 2.7.4.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.5.3 出血関連事象

注目すべき有害事象である出血関連事象のカテゴリーには、MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に属する基本語を含めた（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、出血関連事象（全グレード）の発現率は 26.0%であり、最も高頻度に認められた事象は挫傷（8.4%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現率は 1.9%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.5.1 参照）。
- IR 群において、出血関連事象（全グレード）の発現率は 7.6%であり、最も高頻度に認められた事象は挫傷（2.5%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現率は 2.5%であった。
- BR 群において、出血関連事象（全グレード）の発現率は 5.7%であった。基本語別発現例数が 2 例以上の出血関連事象はなかった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現率は 2.9%であった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、出血関連事象（全グレード）の発現率は 42.7%であり、最も高頻度に認められた事象は挫傷（23.6%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現率は 1.7%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.3 参照）。
- A 群では、出血関連事象（全グレード）の発現率は 39.1%であり、最も高頻度に認められた事象は挫傷（15.1%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現率は 1.7%であった。
- CO 群では、出血関連事象（全グレード）の発現率は 11.8%であり、最も高頻度に認められた事象は挫傷（4.1%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は認められなかった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 本試験において、出血関連事象（全グレード）は合計 8 例（32.0%）に認められた。報告された出血関連事象は、紫斑（6 例［24.0%］）、鼻出血、点状出血及び喀血（各 1 例［4.0%］）であった。グレード 3 以上の出血関連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 Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、4 例（44.4%）に出血関連事象（全グレード）が認められた。報告された出血関連事象は、紫斑（4 例［44.4%］）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.2.1 及び添付資料 16.2.4.1 参照）。

海外併合集団

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。

4 つの併合集団を通して認められた出血関連事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の出血関連事象は、Mono Pivotals 集団の 6 例（1.8%）、Mono CLL 集団の 20 例（2.6%）、Total CLL 集団の 25 例（2.5%）及び Mono HemMalig 集団の 28 例（2.7%）に認められた。1 件のグレード 5 の出血関連事象（頭蓋内血腫［被験者 [redacted]］）が報告された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 29 及び ISS Listing 9 参照）。本事象については 2.7.4.2.1.5.3 項でさらに考察する。また、グレード 3 以上の出血関連事象については、重大な出血関連事象の項（2.7.4.2.1.5.3.1 項）で詳細に考察する。

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（21.7%）、点状出血（10.7%）、鼻出血（7.0%）、斑状出血（6.3%）及び内出血発生の増加傾向（5.3%）であった。Mono HemMalig 集団の 3 例にグレード 3 の鼻出血、及び 1 例に重篤と判断された鼻出血が認められた（Section 5.3.5.3、ISS Table 9 及び ISS Listing 9 参照）のを除き、これらの高頻度に認められた出血関連事象はすべてグレード 1 又は 2 かつ非重篤であった。いずれの併合集団（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団）においても、最も高頻度に認められた有害事象は挫傷（それぞれ 12.0%、22.4%、23.6%及び 21.7%）であり、次いで点状出血（それぞれ 6.0%、11.5%、11.5%及び 10.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 32 参照）。

Mono HemMalig 集団において、グレード 3 以上の出血関連事象発現までの期間中央値は 174.0 日（範囲：4～1327 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 42 参照）。

下記の 4 例が出血関連事象により治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 9 参照）。

- 被験者 [redacted]：グレード 4 の免疫性血小板減少性紫斑病により治験薬の投与を中止した。本事象は継続中で、アカラブルチニブと関連なしと判断された。
- 被験者 [redacted]：グレード 3 の胃腸出血により治験薬の投与を中止した。本事象は回復し、アカラブルチニブ及びオビヌツズマブと関連ありと判断された。
- 被験者 [redacted]：グレード 2 の頭蓋内出血により治験薬の投与を中止した。本事象は回復し、アカラブルチニブと関連ありと判断された。
- 被験者 [redacted]：グレード 2 の血性水疱及び点状出血により治験薬の投与を中止した。本事象は回復し、アカラブルチニブと関連ありと判断された。

重篤又はグレード 3 以上の出血関連事象については、重大な出血関連事象の項（2.7.4.2.1.5.3.1 項）で詳細に考察する。

Mono HemMalig 集団で出血関連事象（全グレード）が認められた 482 例（46.3%）のうち 14.3%（69/482 例）の被験者において、臨床検査結果としての血小板減少症（全グレード）が同時発現（出血関連事象発現の 2 週間以内に発現）しており、さらに 4.1%（20/482 例）ではグレード 3 以上の血小板減少症が同時発現していた。このように、出血関連事象が認められた被験者のほとんど（85.7%、413/482 例）において、血小板減少症の同時発現はみられなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 46 参照）。

2.7.4.2.1.5.3.1 重大な出血関連事象

出血関連事象のサブカテゴリーである重大な出血関連事象とは、グレード 3 以上の出血関連事象、重篤と判断された出血関連事象、及び／又はグレード又は重篤性を問わない中枢神経系出血と定義した（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 参照）。

重大な出血関連事象は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団においてそれぞれ 6 例（1.8%）、27 例（3.5%）、35 例（3.6%）及び 37 例（3.6%）に認められ、グレード 3 以上の重大な出血関連事象はそれぞれ 6 例（1.8%）、20 例（2.6%）、25 例（2.5%）及び 28 例（2.7%）に認められた（表 27 及び第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 33 参照）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた重大な出血関連事象は血腫（5 例［0.5%］）であり、次いで鼻出血及び網膜出血（各 4 例［0.4%］）、胃腸出血（3 例［0.3%］）、胃出血、血尿及び頭蓋内出血（各 2 例［0.2%］）であった。その他の重大な出血関連事象の発現例数はいずれも 1 例であった（表 27）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたグレード 3 以上の重大な出血関連事象は血腫（5 例［0.5%］）であり、次いで鼻出血及び胃腸出血（各 3 例［0.3%］）、網膜出血、胃出血及び血尿（各 2 例［0.2%］）であった。その他のグレード 3 以上の重大な出血関連事象の発現例数はいずれも 1 例であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 33 参照）。

Mono HemMalig 集団における重大な出血関連事象の発現までの期間の中央値は 293.0 日（範囲：4～1327 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 42 参照）。

表 27　注目すべき有害事象の発現例数（%）：重大な出血関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）

ECI Subcategory Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
重大な出血関連事象発現例数（%）	6 (1.8)	27 (3.5)	35 (3.6)	37 (3.6)
血腫	0	4 (0.5)	4 (0.4)	5 (0.5)
鼻出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)
網膜出血	1 (0.3)	3 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)
胃腸出血	2 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
胃出血	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
血尿	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
頭蓋内出血	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
血性水疱	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳微小出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
機能不全性子宮出血	0	0	0	1 (0.1)
出血性関節症	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
吐血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
頭蓋内血腫	0	0	0	1 (0.1)
腎周囲血腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
処置後血腫	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)

ECI Subcategory Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
直腸出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
気道出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
くも膜下出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
腫瘍出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
上部消化管出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.1)	0
筋肉内出血	0	0	1 (0.1)	0
処置後出血	0	0	1 (0.1)	0
硬膜下出血	0	0	1 (0.1)	0

Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan
CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI=event of clinical interest.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 33（一部抜粋）

Mono HemMalig 集団の 37 例（3.6%）に合計 41 件の重大な出血関連事象が認められ、このうちの 1 例は出血関連事象により死亡に至った。当該死亡例（被験者 [redacted]）は投与 173 日目に頭蓋内血腫を発現した。事象発現時には、肺塞栓症に対する治療（アピキサバン）の既往があった。本事象はアカラブルチニブと関連ありと報告された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 10 参照）。

4 例が出血関連事象により治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.5.3 項参照）。

Mono HemMalig 集団（1040 例）で重大な出血関連事象が認められた 37 例のうち 10.8%（4/37 例）の被験者において血小板減少症（全グレード）が同時発現（重大な出血関連事象発現日前 2 週間以内又は当日）しており、さらに 5.4%（2/37 例）ではグレード 3 以上の血小板減少症が同時発現していた。このように、重大な出血関連事象を発現した被験者のほとんど（89.2%、33/37 例）において、血小板減少症の同時発現はみられなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 46 参照）。

すべての重大な出血関連事象（グレード 3 以上の出血関連事象、重篤と判断された出血関連事象、及び／又はグレード又は重篤性を問わない中枢神経系出血、並びに治験薬投与中止に至った重大な出血関連事象）について、個別症例の詳細を本申請資料に示す（記載場所の詳細は 2.7.4.2.2 項参照）。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）を含め、本試験において重大な出血関連事象は認められなかった（表 23）。

2.7.4.2.1.5.4 肝毒性及び肝機能に関する血液生化学検査

2.7.4.2.1.5.4.1 肝毒性関連事象

注目すべき有害事象である肝毒性関連事象のカテゴリーには、3 つの狭域の SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び「非

感染性肝炎」に属する基本語を含めた（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。さらに、得られている臨床検査データを評価し、Potential Hy's Law の生化学的基準（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上増加）に該当する被験者を特定した。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、肝毒性関連事象（全グレード）の発現率は 4.5%であり、最も高頻度に認められた事象は ALT 増加及び AST 増加（各 1.9%）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象の発現率は 1.9%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.6.1 参照）。
- IR 群において、肝毒性関連事象（全グレード）の発現率は 28.0%であった。最も高頻度に認められた事象は ALT 増加（11.9%）であり、次いで AST 増加（9.3%）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象の発現率は 22.0%であった。
- BR 群において、肝毒性関連事象（全グレード）の発現率は 8.6%であった。最も高頻度に認められた事象は ALT 増加（8.6%）であり、次いで AST 増加（5.7%）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象の発現率は 5.7%であった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、肝毒性関連事象（全グレード）の発現率は 9.0%であった。最も高頻度に認められた事象は ALT 増加（4.5%）であり、次いで AST 増加（3.9%）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象の発現率は 5.1%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.4 参照）。
- A 群において、肝毒性関連事象（全グレード）の発現率は 2.2%であり、最も高頻度に認められた事象は血中ビリルビン増加（1.1%）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象の発現率は 0.6%であった。
- CO 群において、肝毒性関連事象（全グレード）の発現率は 4.7%であり、最も高頻度に認められた事象は AST 増加（2.4%）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象の発現率は 3.0%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 本試験において、合計 3 例（12.0%）に肝毒性関連事象（全グレード）が認められ、その内訳は、ALT 増加／γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 例）、肝機能異常（1 例）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 例）であった。グレード 3 以上の肝毒性関連事象は 2 例（8.0%）に 2 件（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常が各 1 件）認められた。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、1 例（11.1%）に肝毒性関連事象（ALT 増加／γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）が認められた。グレード 3 以上の肝毒性関連事象はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の 1 件であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1、Table 14.3.6.2.1 及び添付資料 16.2.4.1 参照）。

海外併合集団

すべての肝毒性関連事象の要約を表 28 に示した。すべての肝毒性関連事象のグレード別（全グレード及びグレード 3 以上）の要約は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 34 に示す。

肝毒性関連事象（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は、Mono Pivotals 集団（3.3%及び 1.2%）、Mono CLL 集団（3.3%及び 1.3%）、Total CLL 集団（4.2%及び 1.9%）及び Mono HemMalig 集団（3.7%及び 1.7%）で同程度であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた肝毒性関連事象（全グレード）は ALT 増加（2.0%）であった。

Mono HemMalig 集団では、グレード 5 の肝毒性が 1 件及びグレード 4 の肝毒性が 4 件報告された。被験者 [redacted] にグレード 4 の血中ビリルビン増加及びグレード 4 の AST 増加が認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。被験者 [redacted] にグレード 4 の ALT 増加が認められ、治験薬と関連ありと判断された。いずれの事象も非重篤であり、後に回復した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 11 参照）。

Mono HemMalig 集団で 3 例にアカラブルチニブの投与中止に至った肝毒性関連事象が認められ、その内訳は、肝細胞損傷、ALT 増加、及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 例）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 11 参照）。1 例（被験者 [redacted]）は、B 型肝炎が再活性化し、ALT、AST 及びビリルビンの増加並びにグレード 5／死亡に至った肝障害（投与 316 日目）を含むグレード 4 の肝細胞損傷（投与 310 日目）によりアカラブルチニブの投与を中止した。1 例（被験者 [redacted]）は、グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇によりアカラブルチニブの投与を中止した。1 例（被験者 [redacted]）はグレード 3 の ALT 増加によりアカラブルチニブの投与を中止した。

Total CLL 集団で Potential Hy’s law の生化学的基準（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上増加）に該当した被験者は下記 6 例であった。

- 被験者 [redacted]：6[redacted] 歳女性に非重篤かつグレード 4 の肝細胞損傷及び重篤かつグレード 4 の B 型肝炎ウイルス感染の再活性化が認められた（投与 310 日目）、肝細胞損傷（ALT、AST 及びビリルビン値増加）により治験薬の投与を中止した。治験担当医師により両事象ともアカラブルチニブと関連ありと判断された。投与 311 日目に肝不全による急性脳症が発現し、治験薬最終投与の 7 日後である投与 316 日目に重篤かつグレード 5 の肝不全により死亡した。治験担当医師は、当該肝不全は B 型肝炎の急性再活性化であることからアカラブルチニブと関連ありと判断した。

- 被験者 [redacted]：5[redacted] 歳の男性にグレード 4 の AST 増加及びグレード 4 の血中ビリルビン増加が認められた（投与 380 日目）。これらの事象はアカラブルチニブと関連なしと治験担当医師により判断された。当該被験者は投与 373 日目に発現した肺炎により投与 387 日目に死亡した。AST 増加は投与 387 日目に回復し、血中ビリルビン増加は死亡時に持続していた。治験薬に関する措置は行われなかった。アカラブルチニブの最終投与日は投与 351 日目と記録されていたが、患者日誌を紛失したため実際の最終投与日は不明である。

- 被験者 [redacted]：AO 群の 7[redacted] 歳男性に非重篤かつグレード 3 の ALT 増加及び AST 増加が認められた（投与 609 日目）。これらの事象は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連なしと判断された。本事象は投与 614 日目に回復した。治験薬に関する措置は行われなかった。

- 被験者 [redacted]：A 群の 6[redacted] 歳女性に重篤かつグレード 3 の胆道仙痛が認められた（投与 202 日目）。本事象は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連なしと判断された。本事象は投与 205 日目に回復した。さらに、投与 209 日目に重篤かつグレード 3 の急性胆嚢炎が認められ（投与 213 日目に回復）、投与 229 日目に重篤かつグレード 3 の胆石症が認められた（投与 240 日目に回復）。これらの事象は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連なしと判断された。それぞれの事象に対する措置としてアカラブルチニブを休薬した。

- 被験者 [redacted]：AO 群の 7[redacted] 歳男性に重篤かつグレード 3 の閉塞性膵炎が認められた（投与 226 日目）。投与 226 日目の臨床検査結果では、ALT は 87 U/L（正常範囲：10～40 U/L）、AST は 109 U/L（正常範囲：10 to 30 U/L）、ビリルビンは 78.68 µmol/L（正常範囲：5～21 µmol/L）、アルカリホスフォターゼ（ALP）は 160 U/L（正常範囲：30 ～120 U/L）、カルシウムは 2.025 mmol/L（正常範囲：2.05～2.55 mmol/L）及びクレアチニンは 154.7 µmol/L（正常範囲：53～106 µmol/L）であった。これらの臨床検査結果に基づき、投与 226 日目に、リパーゼ増加（グレード 3）、血中ビリルビン増加（グレード 3）、AST 増加（グレード 1）、ALT 増加（グレード 1）、ALP 増加（グレード 1）及び低カルシウム血症（グレード 1）が非重篤の有害事象として報告された。投与 243 日目に内視鏡的逆行性胆道膵管造影（括約筋切開及び胆石完全除去）を実施した。膵管／胆管ステント留置は必要ないと考えられた。治験担当医師により閉塞性膵炎はアカラブルチニブと関連ありと判断された。また、閉塞性膵炎は投与 245 日目に回復した。本事象により治験薬を休薬した。

- 被験者 [redacted]：A 群の 5[redacted] 歳男性に重篤なエプスタイン･バーウイルス再活性化が認められた（投与 68 日目）後、投与 76 日目に Potential Hy’s Law の生化学的基準に合致し、同時に重篤かつグレード 4 の血球貪食性リンパ組織球症が認められた（投与 76 日目）。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。本事象は継続中であった。アカラブルチニブの投与を中止した。

申請者は前述の各症例の臨床検査及び臨床試験データを評価し、いずれも真の Hy’s Law 基準に該当しないと判断した。

すべての重篤な肝毒性関連事象が認められた被験者、Potential Hy's Law の生化学的基準を満たした被験者又はグレード 3 以上のトランスアミナーゼ上昇が認められた被験者の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書に示す。

表 28　注目すべき有害事象の発現例数（%）：肝毒性関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）

ECI Category Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
肝毒性関連事象発現例数（%）	11 (3.3)	25 (3.3)	41 (4.2)	38 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)	15 (2.0)	23 (2.3)	21 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)	12 (1.6)	19 (1.9)	17 (1.6)
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	3 (0.4)	6 (0.6)	5 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)
腹水	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)

ECI Category Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
肝不全	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝細胞損傷	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
中毒性肝炎	0	0	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.1)	0

Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan.

CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI=event of clinical interest.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 34（一部抜粋）

2.7.4.2.1.5.4.2 個々の被験者の血清生化学検査値の経時的変動

個々の被験者の血液生化学検査値上昇による重症度の変化を第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 55 に示す。本項には、肝機能に関連する血液生化学検査値（ALP、ALT、AST 及びビリルビン値）の変化について記載する。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、ALP のグレードがベースラインの 0 のまま維持された（すなわち CTCAE グレード分類に該当する臨床検査値異常が認められなかった）被験者の割合はそれぞれ 74.4%、73.1%、71.8%及び 72.9%であり、また、ALP 上昇によりベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 0%、0.1%、0.3%及び 0.2%であった。グレード 4 へ変化した被験者はなかった。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、ALT のグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 76.8%、74.7%、73.1%及び 73.8%であり、また、ALT 上昇によりベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 1.2%、1.1%、1.9%及び 1.5%であった。ALT 上昇により、ベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 4 へ変化した被験者はほとんどいなかった（それぞれ 0%、0.4%、0.3%及び 0.4%）。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、AST のグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 80.7%、70.0%、67.5%及び 71.6%であり、また、AST 上昇によりベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 0.3%、0.5%、1.3%及び 0.9%であった。ALT 上昇により、ベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 4 へ変化した被験者はほとんどいなかった（それぞれ 0%、0.1%、0.1%及び 0.2%）。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、ビリルビン値のグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 83.4%、83.7%、83.9%及び 84.8%であり、また、ビリルビン値の上昇によりベースラインのグレード 0 か

ら投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 0.3%、0.4%、0.4%及び 0.4%であった。ビリルビン値の上昇によりベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 4 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 0.3%、0.4%、0.3%及び 0.3%であった。

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 集団で 2.1%、Mono CLL 集団で 2.1%、Total CLL 集団で 2.9%及び Mono HemMalig 集団で 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、Mono Pivotals 集団で 0.3%（8 倍以上）及び 0.3%（10 倍以上）［以下同順］）、Mono CLL 集団で 0.9%及び 0.8%、Total CLL 集団で 1.6%及び 1.1%、並びに Mono HemMalig 集団で 1.1%及び 1.0%であった。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 項、ISS Table 56 参照）。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本試験において、ALP、ALT、AST 及びビリルビン値のグレードがベースラインの 0 から投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者は、それぞれ 0 例（0.0%）、1 例（4.0%）、1 例（4.0%）及び 0 例（0.0%）であった。なお、R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、ALP、ALT、AST 及びビリルビン値のグレードがベースラインの 0 から投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者はいなかった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.7.1.2.1 参照）。

2.7.4.2.1.5.5 高血圧関連事象及び血圧測定値の解析結果

2.7.4.2.1.5.5.1 高血圧関連事象

注目すべき有害事象である高血圧関連事象のカテゴリーには、狭域の MedDRA SMQ「高血圧」に属する基本語を含めた（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、高血圧関連事象（全グレード）の発現率は 3.2%であり、グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現率は 1.9%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.7.1 参照）。
- IR 群において、高血圧関連事象（全グレード）の発現率は 4.2%であり、グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現率は 0.8%であった。
- BR 群においては、グレードを問わず高血圧関連事象は認められなかった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、高血圧関連事象（全グレード）の発現率は 7.3%であり、グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現率は 2.8%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.5 参照）。
- A 群において、高血圧関連事象（全グレード）の発現率は 4.5%であり、グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現率は 2.2%であった。

- CO 群において、高血圧関連事象（全グレード）の発現率は 3.6%であり、グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現率は 3.0%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）を含め、本試験において高血圧関連事象（全グレード）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 Table 14.3.6.1.1 参照）。

海外併合集団

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、高血圧関連事象（全グレード）の発現率はそれぞれ 3.9%、8.8%、9.8%及び 7.6%であり、グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現率はそれぞれ 2.1%、3.9%、3.9%及び 3.5%であった（第 5 部 3.5.3、ISS Table 35 参照）。

高血圧関連事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 12 参照）。

Mono HemMalig 集団の高血圧関連事象の発現までの期間の中央値は 157.0 日（範囲：2～1345 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 42 参照）。

Mono HemMalig 集団において、重篤な高血圧関連事象が 2 件報告された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 9 参照）。

すべての重篤な高血圧関連事象及び治験薬投与中止に至った高血圧関連事象について、個別症例の詳細を各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1.5.5.2 血圧測定値の解析結果

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は、Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団で類似していた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 57 参照）。

Mono HemMalig 集団の収縮期血圧に関し、ベースライン値（128.6 mmHg）から投与期間最高値への平均変化量は 17.2 mmHg（範囲：-48～115 mmHg）であり、ベースラインから上昇していた。また、投与期間最低値への平均変化量は-22.0 mmHg（範囲：-104～45 mmHg）であり、ベースラインと比較して低下していた。

Mono HemMalig 集団の拡張期血圧に関し、ベースライン値（73.3 mmHg）から投与期間最高値への平均変化量は 10.5 mmHg（範囲：-18～64 mmHg）であり、ベースラインから上昇していた。また、投与期間最低値への平均変化量は-13.8 mmHg（範囲：-50～13 mmHg）であり、ベースラインと比較して低下していた。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団の収縮期／拡張期血圧におけるベースライン値から投与期間最高値又は最低値への平均変化量は、Mono HemMalig 集団と類似していた。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

血圧測定値の解析結果は第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.8.1.1.1 に示す。

2.7.4.2.1.5.6 感染関連事象

注目すべき有害事象である感染関連事象のカテゴリーには、MedDRA 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に属する基本語を含めた（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。いずれかの併合集団で発現率≥5%であった感染関連事象の発現状況を表 29 に要約する。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、感染関連事象（全グレード）の発現率は 56.5%であり、最も高頻度に認められた事象は上気道感染（14.3%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 14.9%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.8.1 参照）。
- IR 群において、感染関連事象（全グレード）の発現率は 65.3%であり、最も高頻度に認められた事象は上気道感染（14.4%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 28.0%であった。
- BR 群において、感染関連事象（全グレード）の発現率は 48.6%であり、最も高頻度に認められた事象は上気道感染（11.4%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 11.4%であった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、感染関連事象（全グレード）の発現率は 69.1%であり、最も高頻度に認められた事象は上気道感染（21.3%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 20.8%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.6 参照）。
- A 群において、感染関連事象（全グレード）の発現率は 65.4%であり、最も高頻度に認められた事象は上気道感染（18.4%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 14.0%であった。
- CO 群において、感染関連事象（全グレード）の発現率は 43.8%であり、最も高頻度に認められた事象は上気道感染（8.3%）であった。グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は 8.3%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

- 本試験において、感染関連事象（全グレード）が合計 16 例（64.0%）に認められ、このうち最も高頻度に認められたのは上咽頭炎（9 例［36.0%］）であった。グレード 3 以上の感染関連事象は 3 例（12.0%）に認められ、報告された事象は肺炎（3 例［12.0%］）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。

海外併合集団

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（表 29）。

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（表 29）。

グレード 3 以上の感染関連事象の発現率は、Mono Pivotals 集団（14.4%）、Mono CLL 集団（17.2%）、Total CLL 集団（18.2%）及び Mono HemMalig 集団（17.6%）で同程度であった。Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められたグレード 3 以上の感染関連事象は肺炎であり、その発現率は Mono Pivotals 集団（3.6%）、Mono CLL 集団（4.9%）、Total CLL 集団（5.0%）及び Mono HemMalig 集団（5.1%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 38 参照）。すべての感染関連事象の発現状況は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 36 に示す。

表 29　いずれかの併合集団で発現率≥5%の注目すべき有害事象の発現例数（%）：感染関連事象（海外試験併合：安全性解析対象集団）

ECI Category Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
感染関連事象の発現例数（%）	204 (61.3)	512 (67.2)	677 (68.7)	694 (66.7)
上気道感染	55 (16.5)	189 (24.8)	259 (26.3)	229 (22.0)
副鼻腔炎	17 (5.1)	77 (10.1)	111 (11.3)	111 (10.7)
肺炎	29 (8.7)	70 (9.2)	94 (9.5)	90 (8.7)
尿路感染	27 (8.1)	68 (8.9)	97 (9.8)	88 (8.5)
気管支炎	27 (8.1)	61 (8.0)	83 (8.4)	79 (7.6)
上咽頭炎	24 (7.2)	55 (7.2)	85 (8.6)	77 (7.4)
気道感染	20 (6.0)	31 (4.1)	37 (3.8)	45 (4.3)

Detailed definitions of each event of clinical interest are provided in Appendix 2 of the ISS Statistical Analysis Plan.
CLL=chronic lymphocytic leukemia; ECI=event of clinical interest.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 38（一部抜粋）

4 つの併合集団のいずれにおいても最も高頻度に認められた重篤な感染関連事象は肺炎であり、その発現率は、Mono Pivotals 集団で 3.9%、Mono CLL 集団で 4.9%、Total CLL 集団で 5.2%及び Mono HemMalig 集団で 4.9%であった（第 5 部 3.5.3、ISS Table 9 参照）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に認められた死亡に至った感染関連事象も肺炎であり、8 例（0.8%）に認められた（第 5 部 3.5.3、ISS Table 27 参照）。

Mono HemMalig 集団において病原体感染が 693 例に認められた。このうちの 15.1%（157/693 例）はウイルス感染であり、うち 29 例のウイルス感染はグレード 3 以上であった。また、病原体感染例のうちの 10.8%（112/693 例）は細菌感染であり、うち 36 例の細菌感染はグレード 3 以上であった。さらに、病原体感染例のうちの 6.1%（63/693 例）は真菌感染であり、うち 11 例の真菌感染はグレード 3 以上であった。真菌感染のほとんどは非重篤かつグレード 1 又は 2 の口腔カンジダ症、皮膚真菌感染、カンジダ感染及び白癬感染であった。重篤な真菌感染としては、気管支肺アスペルギルス症、アスペルギルス感染、真菌性性器感染、真菌性肺炎、カンジダ性敗血症、真菌性下気道感染及び播種性クリプトコッカス症が認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 9 及び ISS Table 37 参照）。

23 例が感染関連事象により治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 13 参照）。このうち 9 例は感染関連事象により死亡し、その内訳は、肺炎（被験者[redacted]、被験者[redacted]、被験者[redacted]、被験者[redacted]及び被験者[redacted]）、アスペルギルス感染（被験者[redacted]）、敗血症（被験者[redacted]及び被験者[redacted]）及び気管支肺アスペルギルス症（被験者[redacted]）であった。

Mono HemMalig 集団で感染関連事象（全グレード）が認められた 694 例のうち 10.4%（72/694 例）の被験者において、臨床検査結果としての好中球減少症（全グレード）が同時発現（感染関連事象発現の 2 週間以内に発現）しており、さらに 5.5%（38/694 例）の被験者ではグレード 3 以上の好中球減少症が同時発現していた。このように、感染関連事象を発現した被験者のほとんど（89.6%、622/694 例）において、好中球減少症の同時発現はみられなかった。グレード 3 以上の感染関連事象が認められた 183 例のうち 11.5%（21/183 例）の被験者に好中球減少症（全グレード）が同時発現しており、さらに 7.7%（14/183 例）の被験者ではグレード 3 以上の好中球数減少症が同時発現していた。このように、グレード 3 以上の感染関連事象を発現した被験者のほとんど（88.5%、162/183 例）において、好中球減少症の同時発現はみられなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 47 参照）。

Mono HemMalig 集団で好中球減少性敗血症が 3 例に認められた。いずれも重篤と判断され、うち 2 例の事象はグレード 3、残り 1 例の事象はグレード 4 であった。また、2 例は本事象により治験薬の投与遅延に至り、1 例は治験薬の投与を継続した。本事象はいずれも回復した。本事象が認められた 3 例のうち 2 例はアカラブルチニブと関連ありと判断され、1 例はアカラブルチニブと関連なしと判断された（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 6、ISS Listing 13、ISS Table 9 及び ISS Table 11 参照）。

すべての重篤な感染関連事象及び治験薬投与中止に至った感染関連事象について、個別症例の詳細を本申請資料に示す（記載場所の詳細は 2.7.4.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.5.7 間質性肺疾患／肺臓炎関連事象

注目すべき有害事象である間質性肺疾患／肺臓炎関連事象のカテゴリーには、狭域の MedDRA SMQ「間質性肺疾患」に属する基本語を含めた（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、間質性肺疾患／肺臓炎関連事象（全グレード）の発現率は 1.9%であり、最も高頻度に認められた事象は肺臓炎（1.3%）であった。グレード 3 以上の間質性肺疾患／肺臓炎関連事象の発現率は 1.3%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.9.1 参照）。
- IR 群において、間質性肺疾患／肺臓炎関連事象（全グレード）の発現率は 6.8%であり、最も高頻度に認められた事象は肺臓炎及び間質性肺疾患（各 2.5%）であった。グレード 3 以上の間質性肺疾患／肺臓炎関連事象の発現率は 3.4%であった。
- BR 群において、間質性肺疾患／肺臓炎関連事象は認められなかった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、1 例（0.6%）に間質性肺疾患／肺臓炎関連事象（全グレード）が認められた。本事象はグレード 1 の肺臓炎であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.7 参照）。
- A 群において、2 例（1.1%）に間質性肺疾患／肺臓炎関連事象（全グレード）が認められ、2 例とも肺線維症であった。いずれの事象もグレード 3 以上ではなかった。
- CO 群において、1 例（0.6%）に間質性肺疾患／肺臓炎関連事象（全グレード）が認められた。本事象はグレード 2 の間質性肺疾患であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

- 本試験において、間質性肺疾患／肺臓炎関連事象が 1 例（4.0%）に認められた。報告された事象は、間質性肺疾患（グレード 1）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、グレードを問わず間質性肺疾患／肺臓炎関連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 Table 14.3.6.1.1 参照）。

海外併合集団

間質性肺疾患／肺臓炎関連事象（全グレード）は、Mono Pivotals 集団の 5 例（1.5%）、Mono CLL 集団の 7 例（0.9%）、Total CLL 集団の 9 例（0.9%）及び Mono HemMalig 集団の 10 例（1.0%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 39 参照）。

Mono HemMalig 集団で合計 10 例に間質性肺疾患／肺臓炎関連事象が認められた。その内訳は、肺線維症（4 例）、肺臓炎（2 例）、間質性肺疾患（2 例）、肺浸潤（2 例）であった。1 例（被験者 [redacted]）が重篤かつグレード 2 の肺線維症により投与 163 日目に治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 14 及び ISS Table 39 参照）。

すべての重篤な間質性肺疾患／肺臓炎関連事象及び治験薬投与中止に至った間質性肺疾患／肺臓炎関連事象について、個別症例の詳細を本申請資料に示す（記載場所の詳細は 2.7.4.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.5.8 二次性悪性腫瘍関連事象

注目すべき有害事象である二次性悪性腫瘍関連事象のカテゴリーには、MedDRA SMQ「悪性腫瘍（血液学的悪性腫瘍（SMQ）及び非血液学的悪性腫瘍（SMQ）を含む）」、狭域の MedDRA SMQ「悪性リンパ腫」、及び狭域の MedDRA SMQ「骨髄異形成症候群」に属する基本語を含めた。当該カテゴリーから MedDRA HLT「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」を除外したサブカテゴリーでも集計を行った（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群において、二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）の発現率は 11.7%であった。最も高頻度に認められた事象は皮膚有棘細胞癌（3.2%）であり、次いで基底細胞癌（2.6%）、扁平上皮癌（1.9%）であった。グレード 3 以上の二次性悪性腫瘍関連事象の

発現率は 3.9%であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.2.1 参照）。

- IR 群において、二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）の発現率は 2.5%であり、最も高頻度に認められた事象は扁平上皮癌（1.7%）であった。グレード 3 以上の二次性悪性腫瘍関連事象は認められなかった。
- BR 群において、1 例（2.9%）に二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）が認められ、当該被験者の関連事象は扁平上皮癌であった。グレード 3 以上の二次性悪性腫瘍関連事象の発現率は 2.9%であった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）の発現率は 10.7%であり、最も高頻度に認められた事象は基底細胞癌（3.9%）であった。グレード 3 以上の二次性悪性腫瘍関連事象の発現率は 3.9%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.8 参照）。
- A 群において、二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）の発現率は 8.4%であり、最も高頻度に認められた事象は基底細胞癌（4.5%）であった。グレード 3 以上の二次性悪性腫瘍関連事象の発現率は 1.1%であった。
- CO 群において、二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）の発現率は 3.6%であり、最も高頻度に認められた事象は基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌及びボーエン病（各 1.2%）であった。グレード 3 以上の二次性悪性腫瘍関連事象の発現率は 1.8%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 本試験において、二次性悪性腫瘍関連事象が 1 例（4.0%）に認められた。報告された事象は、結腸癌（グレード 2）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、二次性悪性腫瘍が 1 例（11.1%）に認められた。報告された事象は、結腸癌（グレード 2）であった（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 参照）。

海外併合集団

二次性悪性腫瘍関連事象（全グレード）は、Mono Pivotals 集団の 33 例（9.9%）、Mono CLL 集団の 104 例（13.6%）、Total CLL 集団の 133 例（13.5%）及び Mono HemMalig 集団の 127 例（12.2%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40 参照）。

Mono HemMalig 集団で最も高頻度に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（39 例［3.8%］）及び皮膚有棘細胞癌（30 例［2.9%］）であり、次いで前立腺癌（9 例［0.9%］）、悪性黒色腫（8 例［0.8%］）、扁平上皮癌（7 例［0.7%］）、ボーエン病、腎細胞癌及び髄膜転移（各 3 例［0.3%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40 参照）。その他の二次性悪性腫瘍関連事象の基本語別発現例数はいずれも 2 例以下であった。

Mono HemMalig 集団における二次性悪性腫瘍関連事象の発現までの期間の中央値は 286.0 日（範囲：7～1499 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 42 参照）。

二次性悪性腫瘍関連事象の累積発現率は、投与 1 年目時点で 8.2%、2 年目時点で 13.6%及び 3 年目時点で 18.0%であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40.1 及び ISS Figure 1 参照）。

2.7.4.2.1.5.8.1 二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物のみ

Mono HemMalig 集団では、非黒色腫皮膚新生物関連事象（全グレード）が 69 例（6.6%）に認められた。そのほとんどが基底細胞癌（39 例）又は有棘細胞癌（30 例）であり、ボーエン病（3 例）、皮膚癌（2 例）及び皮膚神経内分泌癌（1 例）は少数であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40 参照）。死亡に至った非黒色腫皮膚新生物関連事象はなかった。重篤と判断された非黒色腫皮膚新生物関連事象は 9 例に認められ、その内訳は、有棘細胞癌（4 例）、基底細胞癌（3 例）及び皮膚神経内分泌癌（1 例）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 9 参照）。

非黒色腫皮膚新生物関連事象の累積発現率は、投与 1 年目時点で 4.4%、2 年目時点で 6.8%及び 3 年目時点で 9.6%であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40.1 及び ISS Figure 3 参照）。

2.7.4.2.1.5.8.1.1 二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外

非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象は、Mono Pivotals 集団の 15 例（4.5%）、Mono CLL 集団の 52 例（6.8%）、Total CLL 集団の 66 例（6.7%）及び Mono HemMalig 集団の 68 例（6.5%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40 参照）。

11 例が非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象により死亡に至った（肺腺癌、形質芽球性リンパ腫、遠隔転移を伴う前立腺癌、胃癌第 4 期、骨転移、肺の悪性新生物、神経内分泌癌、髄膜転移、非小細胞肺癌、多形性神経膠芽細胞腫及び食道癌）（第 5 部 3.5.3、ISS Listing 15 参照）。

多形性を含む神経膠芽細胞腫が 3 例に認められ、いずれも本事象により治験薬の投与中止に至った。本事象の転帰は、2 例は回復、1 例は死亡（死亡時点で本事象は継続中）であった（第 5 部 3.5.3、ISS Table 40 及び ISS Listing 15 参照）。

Mono HemMalig 集団における非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象発現までの期間中央値は 338.5 日（範囲：7～1499 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 42 参照）。

Mono HemMalig 集団で合計 22 例が非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象により治験薬の投与中止に至った（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 15 参照）。

試験治療下以外の期間において、非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象が 12 例に 13 件認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 18 参照）。その内訳は、腎新生物、脳新生物、AML 及び骨髄異形成症候群（各 2 例）、肺新生物、卵巣新生物、肺の悪性新生物、膵新生物及び悪性腹水であった。4 例はこれらの事象（脳新生物、AML、骨髄異形成症候群及び悪性腹水）により死亡に至った。

非黒色腫皮膚新生物以外の二次性悪性腫瘍関連事象の累積発現率は、投与 1 年目時点で 3.9%、2 年目時点で 7.2%及び 3 年目時点で 9.0%であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 40.1 及び ISS Figure 2 参照）。

すべての重篤な二次性悪性腫瘍関連事象及び治験薬投与中止に至った二次性悪性腫瘍関連事象について、個別症例の詳細を各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1.5.9 腫瘍崩壊症候群（TLS）

注目すべき有害事象である TLS は、MedDRA 基本語「腫瘍崩壊症候群」と定義した（第 5 部 3.5.3 項、ISS SAP 及び第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の SAP 参照）。

海外第 III 相試験

ACE-CL-309 試験

- A 群の 1 例（0.6%）に腫瘍崩壊症候群が認められ、当該事象の重症度はグレード 3 以上であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.10 参照）。
- IR 群の 1 例（0.8%）に腫瘍崩壊症候群が認められ、当該事象の重症度はグレード 3 以上であった（第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書表 14.3.6.10.1 参照）。
- BR 群において腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

ACE-CL-007 試験

- AO 群において、腫瘍崩壊症候群（全グレード）の発現率は 1.7%であり、グレード 3 以上の腫瘍崩壊症候群の発現率は 1.1%であった（第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 Table 14.3.6.9 参照）。
- A 群において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。
- CO 群において、腫瘍崩壊症候群（全グレード）の発現率は 8.9%であり、グレード 3 以上の腫瘍崩壊症候群の発現率は 7.7%であった。

国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 本試験において、1 例（4.0%）にグレード 3 の腫瘍崩壊症候群が認められた（第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum Table 14.3.6.1.1 及び Table 14.3.6.2.1 参照）。
- R/R CLL/SLL コホート（パート 1+パート 2）では、腫瘍崩壊症候群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 Table 14.3.6.1.1 参照）。

海外併合集団

Mono HemMalig 集団では 5 例（0.5%）に腫瘍崩壊症候群が認められ、うち 2 例（0.2%）は CLL 患者であった。グレード 3 又は 4 の腫瘍崩壊症候群は 4 例（0.4%）に認められ、重篤な腫瘍崩壊症候群は 3 例（0.3%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 9、Table 29 及び ISS Listing 17 参照）。重篤な腫瘍崩壊症候群については以下に詳細を示す。また、腫瘍崩壊症候群が認められた 5 例のうち 1 例のみが薬剤誘発性腫瘍崩壊症候群の Cairo-Bishop/Howard 診断基準に該当した（下記参照）。他の 4 例の腫瘍崩壊症候群は病勢進行に関連するもので、アカラブルチニブの投与中止後に発現した。このうち 1 例では転移性前立腺癌の病勢進行が認められた。

また、下記の 3 例に重篤な TLS が認められた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 17）。

- 被験者[redacted]：6[redacted]歳の女性において、投与 5 日目にグレード 3 の重篤な腫瘍崩壊症候群が認められ、治験薬の休薬に至った。本事象は回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。本事象は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連ありと判断された。
- 被験者[redacted]：高尿酸血症及び腎機能不全の既往歴を有する 7[redacted]歳の男性において、病勢進行のために治験薬投与を中止した 1 日後（投与 26 日目）にグ

レード 4 かつ重篤な腫瘍崩壊症候群が認められた。当該被験者は腎不全（グレード 3）を併発し、投与 32 日目に病勢進行（芽球性急性転化と一致）により死亡した。本事象（腫瘍崩壊症候群）は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連ありと判断された。

- 被験者 [redacted]：7[redacted] 歳の男性において、病勢進行のために治験薬投与を中止した 3 日後（投与 277 日目）にグレード 3 かつ重篤な腫瘍崩壊症候群が認められた。ラスブリカーゼによる治療を行い、投与 301 日目に回復した。本事象は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連なしと判断された。

申請者は前述の TLS の評価を行い、アカラブルチニブ単独療法を受けた被験者で認められた 1 件の腫瘍崩壊症候群は薬剤誘発性腫瘍崩壊症候群の Cairo-Bishop/Howard 診断基準（Cairo and Bishop 2004、Howard et al 2011）に該当すると判断した。本事象は、6[redacted] 歳の女性（被験者 [redacted]）において投与 5 日目に認められたグレード 3 の重篤な腫瘍崩壊症候群であった。当該被験者はベースライン時に閉塞性リンパ節症及び境界域高クレアチニンクリアランスによる両側水腎症（グレード 1）の既往歴を有していた。高カリウム血症及び高尿酸血症、さらにベースラインの 2 倍を超えるクレアチニン値の上昇が認められた。アカラブルチニブを休薬し、適切な治療を開始したところ、投与 9 日目に回復し、再発はなかった。本事象（腫瘍崩壊症候群）は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連ありと判断された。

腫瘍崩壊症候群により治験薬の投与中止に至った被験者はなかった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Listing 17 参照）。

すべての重篤な腫瘍崩壊症候群について、個別症例の詳細を各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

いずれかの試験で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の個別症例の詳細については、各試験の治験総括報告書（第 5 部 3 項）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

海外で実施した 10 試験の臨床検査結果を 2.7.4.1.1.4.1.8 項に従って解析し、以下に要約する。国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）の臨床検査結果については第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum 12.4 項に示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査

血液学的検査値（ALC 及び白血球）増加によるグレードの変化を第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 54 に示す。ANC、ヘモグロビン及び血小板数の減少によるグレードの変化は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 52 に示す。Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、ANC のグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 59.7%、48.3%、46.6%及び 48.9%であり、また、ANC 減少によりベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 4 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 5.5%、9.0%、11.2%及び 7.5%であった。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、ヘモグロビンのグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 22.0%、14.8%、15.1%及び 16.7%であり、また、ヘモグロビン減少によりベースラインのグレード 0 から

投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 1.5%、0.7%、0.5%及び 0.6%であった。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、血小板数のグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 31.7%、26.1%、26.1%及び 32.3%であり、また、血小板数減少によりベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 4 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 0.3%、0.4%、0.6%及び 0.5%であった。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団において、白血球のグレードがベースラインの 0 のまま維持された被験者の割合はそれぞれ 37.7%、48.1%、44.1%及び 60.8%であり、白血球増加により、ベースラインのグレード 0 から投与期間中の最大グレードが 3 へ変化した被験者の割合はそれぞれ 25.9%、21.7%、23.6%及び 16.7%であった。

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。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（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 45 参照）。

Mono HemMalig 集団において、ALC のベースライン値は 52.1×10^9/L（範囲：0～498×10^9/L）であり、ベースラインから投与期間最高値への平均変化量は 303.0×10^9/L（範囲：-123～195067×10^9/L）であった。Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 集団において、ALC のベースライン値はそれぞれ 79.0×10^9/L（範囲：1～461×10^9/L）、70.0×10^9/L（範囲：0～498×10^9/L）及び 73.9×10^9/L（範囲：0～678×10^9/L）であり、ベースラインから投与期間最高値への平均変化量はそれぞれ 869.3×10^9/L（範囲：-83～195067×10^9/L）、406.1×10^9/L（範囲：-123～195067×10^9/L）及び 324.1×10^9/L（範囲：-473～195067×10^9/L）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 48）。

血液学的検査値異常の併合集団別発現状況は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 50 に要約し、試験別発現状況は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 50.1、ISS Table 50.2 及び ISS Table 50.3 に要約する。

注目すべき有害事象に関わる血液学的検査値の変化（全体及び個々の被験者）については、2.7.4.2.1.5.2 項で考察する。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

2.7.4.3.2.1　肝機能に関する血液生化学検査

注目すべき有害事象である肝毒性関連事象に関わる血液生化学検査値の変化（全体及び個々の被験者）については、2.7.4.2.1.5.4 項で考察する。

2.7.4.3.2.2　全般的な血液生化学検査

血液生化学検査値低下によるグレードの変化は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 53 に要約する。アルブミン、カルシウム、グルコース、マグネシウム及びカリウムの低下によりグレードに変化がみられた被験者の割合は、4 つの併合集団（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団）間で同程度であった。これらの検査値の低下によりグレードが 3 段階又は 4 段階変化した被験者の割合は、いずれの検査項目のいずれの併合集団においても 4%未満であった。

血液生化学検査値上昇によるグレードの変化は、第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 55 に要約する。アルカリホスファターゼ、ビリルビン、カルシウム、クレアチニン、マグネシウム及びナトリウム

の上昇によりグレードに変化がみられた被験者の割合は 4 つの併合集団で同程度であった。これらの検査値の上昇によりグレードが 3 段階又は 4 段階変化した被験者は、いずれの併合集団においてもほとんどいなかった。

血液生化学検査のベースラインからの変化量は第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 49 に要約する。

概して、血液生化学検査値異常（全グレード）の発現率は 4 つの併合集団で同程度であった（表 30）。

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（表 31）。尿酸増加のグレードは保守的な評価を行うため、臨床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。

Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団及び Total CLL 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、Mono HemMalig 集団と類似していた（表 31）。

表 30　試験治療下で発現した血液生化学検査値異常（全グレード）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Lab Parameter	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
ALT 増加	59 (17.7)	142 (18.6)	208 (21.1)	203 (19.5)
AST 増加	51 (15.3)	128 (16.8)	208 (21.1)	175 (16.8)
アルブミン減少	16 (4.8)	55 (7.2)	78 (7.9)	100 (9.6)
アルカリホスファターゼ増加	46 (13.8)	98 (12.9)	133 (13.5)	143 (13.8)
ビリルビン増加	45 (13.5)	97 (12.7)	125 (12.7)	126 (12.1)
カルシウム減少 [a]	31 (9.3)	67 (8.8)	125 (12.7)	92 (8.8)
カルシウム増加 [a]	10 (3.0)	37 (4.9)	43 (4.4)	56 (5.4)
クレアチニン増加	228 (68.5)	463 (60.8)	598 (60.7)	701 (67.4)
グルコース減少	20 (6.0)	93 (12.2)	103 (10.5)	153 (14.7)
グルコース増加 [b]	85 (25.5)	337 (44.2)	390 (39.6)	500 (48.1)
マグネシウム減少	7 (2.1)	32 (4.2)	34 (3.5)	43 (4.1)
マグネシウム増加	43 (12.9)	111 (14.6)	120 (12.2)	126 (12.1)
リン酸塩減少	60 (18.0)	156 (20.5)	220 (22.3)	215 (20.7)
カリウム減少	25 (7.5)	71 (9.3)	91 (9.2)	107 (10.3)
カリウム増加	61 (18.3)	150 (19.7)	216 (21.9)	164 (15.8)
ナトリウム減少	27 (8.1)	168 (22.0)	205 (20.8)	251 (24.1)
ナトリウム増加	80 (24.0)	188 (24.7)	248 (25.2)	213 (20.5)
尿酸増加 [c]	63 (18.9)	132 (17.3)	190 (19.3)	190 (18.3)

[a] Based on uncorrected serum calcium.

[b] Based on nonfasting state.

[c] Based on laboratory only without clinical assessment.

Subjects laboratory results were graded based on CTCAE v4.03.

The worst postbaseline severity grade was used for every subject.

Treatment-emergent postbaseline grade was a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction or increase or decrease.

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 51（一部抜粋）

表 31　　試験治療下で発現した血液生化学検査値異常（グレード 3 以上）の発現例数（%）（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Lab Parameter	Mono Pivotals (N=333)	Mono CLL (N=762)	Total CLL (N=985)	Mono HemMalig (N=1040)
ALT 増加	5 (1.5)	12 (1.6)	25 (2.5)	20 (1.9)
AST 増加	2 (0.6)	7 (0.9)	16 (1.6)	13 (1.3)
アルブミン減少	0	3 (0.4)	10 (1.0)	5 (0.5)
アルカリホスファターゼ	0	3 (0.4)	5 (0.5)	7 (0.7)
ビリルビン増加	3 (0.9)	8 (1.0)	9 (0.9)	10 (1.0)
カルシウム減少 [a]	1 (0.3)	6 (0.8)	10 (1.0)	8 (0.8)
カルシウム増加 [a]	1 (0.3)	6 (0.8)	6 (0.6)	8 (0.8)
クレアチニン増加	4 (1.2)	6 (0.8)	6 (0.6)	7 (0.7)
グルコース減少	0	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
グルコース増加 [b]	14 (4.2)	23 (3.0)	49 (5.0)	31 (3.0)
マグネシウム減少	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
マグネシウム増加	1 (0.3)	4 (0.5)	5 (0.5)	4 (0.4)
リン酸塩減少	5 (1.5)	22 (2.9)	31 (3.1)	28 (2.7)
カリウム減少	2 (0.6)	7 (0.9)	11 (1.1)	9 (0.9)
カリウム増加	2 (0.6)	12 (1.6)	18 (1.8)	14 (1.3)
ナトリウム減少	10 (3.0)	33 (4.3)	36 (3.7)	55 (5.3)
ナトリウム増加	0	0	0	0
尿酸増加 [c]	63 (18.9)	132 (17.3)	190 (19.3)	190 (18.3)

[a] Based on uncorrected serum calcium.

[b] Based on nonfasting state.

[c] Based on laboratory only without clinical assessment.

Subjects laboratory results were graded based on CTCAE v4.03.

The worst postbaseline severity grade was used for every subject.

Treatment-emergent postbaseline grade was a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction or increase or decrease.

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CLL=chronic lymphocytic leukemia.

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 51（一部抜粋）

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

海外で実施した 10 試験の血圧、脈拍数及び呼吸数の記述統計量及び個々の被験者における変化については併合解析を行った。心電図データの併合解析は実施しておらず、本概要には主に健康被験者を対象とする第 I 相 ACE-HV-005 試験（QT/QTc 評価試験）及び第 I/II 相 ACE-CL-001 試験（用量漸増／拡大投与試験）の心血管サブスタディの結果に基づく心電図データの評価について記載する。国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）のバイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の結果については第 5 部 3.5.2.9 項、D8220C00001 試験の治験総括報告書 Addendum 12.5 項に示す。

2.7.4.4.1 バイタルサイン：血圧

2.7.4.4.1.1 血圧のベースラインからの平均変化量

血圧のベースラインからの平均変化量については 2.7.4.2.1.5.5 項で考察する。

2.7.4.4.1.2 バイタルサインの臨床的に重要な変化

血圧（収縮期及び拡張期）平均値のベースラインからの変化量は 4 つの併合集団（Mono Pivotals 集団、Mono CLL 集団、Total CLL 集団及び Mono HemMalig 集団）で類似していた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 57 参照）。いずれも臨床的に重要な変化とは判断されなかった。

血圧（収縮期及び拡張期）のグレードのベースラインからの変化は 4 つの併合集団で類似していた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 58 参照）。

脈拍、呼吸数及び血圧（収縮期及び拡張期）の投与期間最小値及び投与期間最大値の中央値は、4 つの併合集団で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 59 参照）。

2.7.4.4.2 心電図

48 例の健康成人被験者を対象に第 I 相 QT/QTc 評価試験（ACE-HV-005 試験）を実施した。本試験において心電図を測定し、アカラブルチニブの臨床用量（100 mg）及び臨床用量を超える用量（400 mg）の単回投与が QTc 間隔へ及ぼす影響を評価した。薬物動態評価用の採血も実施した（第 5 部 3.4.1.1 項、ACE-HV-005 試験参照）。アカラブルチニブの投与後に解析したすべての心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QT、QTcF 及び RR）の平均値はいずれもプラセボ群と同程度であった。

心電図パラメータのカテゴリカル解析において特筆すべき所見は認められず、各カテゴリーに該当する被験者の割合はアカラブルチニブ群とプラセボ群で同様の傾向がみられた。アカラブルチニブの投与後にいずれかの測定時点で QTcF が 450 msec 以上となった被験者はいなかった。心電図波形の異常はほとんど認められず、U 波の報告はなく、T 波異常もほとんど認められなかった。

本 QT/QTc 評価試験において、健康被験者にアカラブルチニブの臨床用量（100 mg）を投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度又は臨床用量を超える用量（400 mg）を投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度において、アカラブルチニブは QTc 間隔を延長しないことが示された。

CLL 及びリヒター症候群患者を対象とする第 I/II 相用量漸増／拡大投与試験の一環として心血管サブスタディを実施した（第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験参照）。本試験において、アカ

ラブルチニブを投与したときの QTcF 間隔及びその他の心電図データを評価した結果、アカラブルチニブは心臓の再分極に対して重要な影響を及ぼさず、その他の心電図への明らかな影響も認められなかった。

総じて、これらの試験の結果から、アカラブルチニブは心臓の再分極に対して重要な影響を及ぼさず、その他の心電図へも明らかな影響を及ぼさないことが示された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別の影響

男性又は女性の発現率が 10%以上であった有害事象の発現状況を表 32 に要約する。また、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインのその他の疾患特性、並びに、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡及び注目すべき有害事象の発現状況を男女別に要約する（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.2.1、ISS Table 1.2.2、ISS Table 1.2.3、ISS Table 2.2.1、ISS Table 2.2.2、ISS Table 2.2.3、ISS Table 3.2.1、ISS Table 3.2.2、ISS Table 3.2.3、ISS Table 7.2.1、ISS Table 7.2.2、ISS Table 7.2.4、ISS Table 7.2.5、ISS Table 8.2.1、ISS Table 8.2.2、ISS Table 8.2.4、ISS Table 8.2.5、ISS Table 9.2.1、ISS Table 9.2.2、ISS Table 9.2.4、ISS Table 9.2.5、ISS Table 21.2.1、ISS Table 21.2.2、ISS Table 21.2.4、ISS Table 21.2.5、ISS Table 24.2.1、ISS Table 24.2.2、ISS Table 24.2.4、ISS Table 24.2.5、ISS Table 28.2.1、ISS Table 28.2.2、ISS Table 28.2.3、ISS Table 29.2.1、ISS Table 29.2.2、ISS Table 29.2.4、ISS Table 29.2.5 参照）。

概して、被験者の性別にみた安全性の結果は、前述の全体集団での結果と一致していた。Mono HemMalig 集団には男性 710 例（67.9%）及び女性 336 例（32.1%）が組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.2.3 参照）。

男性及び女性被験者のほとんどで有害事象が認められ、有害事象の発現率は性別間で概ね同程度であった（表 32）。

比較的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。

男性と比較して女性で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、貧血及び好中球減少症であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 8.2.5 参照）。

表 32　　男性又は女性で発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：性別集計（海外試験併合：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)		Mono CLL (N=762)		Total CLL (N=985)		Mono HemMalig (N=1040)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
	(N=217)	(N=116)	(N=508)	(N=254)	(N=651)	(N=334)	(N=704)	(N=336)
有害事象発現例数（%）	203 (93.5)	111 (95.7)	480 (94.5)	246 (96.9)	620 (95.2)	322 (96.4)	673 (95.6)	328 (97.6)
下痢	56 (25.8)	34 (29.3)	181 (35.6)	98 (38.6)	242 (37.2)	135 (40.4)	252 (35.8)	130 (38.7)
頭痛	54 (24.9)	46 (39.7)	178 (35.0)	108 (42.5)	238 (36.6)	144 (43.1)	245 (34.8)	148 (44.0)
上気道感染	31 (14.3)	24 (20.7)	124 (24.4)	65 (25.6)	162 (24.9)	97 (29.0)	148 (21.0)	81 (24.1)
咳嗽	37 (17.1)	19 (16.4)	107 (21.1)	52 (20.5)	149 (22.9)	78 (23.4)	147 (20.9)	71 (21.1)
挫傷	22 (10.1)	18 (15.5)	107 (21.1)	64 (25.2)	144 (22.1)	88 (26.3)	142 (20.2)	84 (25.0)
疲労	30 (13.8)	18 (15.5)	91 (17.9)	51 (20.1)	136 (20.9)	74 (22.2)	140 (19.9)	82 (24.4)
関節痛	22 (10.1)	19 (16.4)	97 (19.1)	61 (24.0)	139 (21.4)	79 (23.7)	125 (17.8)	74 (22.0)
悪心	21 (9.7)	30 (25.9)	89 (17.5)	76 (29.9)	129 (19.8)	96 (28.7)	122 (17.3)	104 (31.0)
発熱	23 (10.6)	8 (6.9)	76 (15.0)	32 (12.6)	99 (15.2)	38 (11.4)	105 (14.9)	44 (13.1)
便秘	20 (9.2)	10 (8.6)	68 (13.4)	33 (13.0)	97 (14.9)	49 (14.7)	101 (14.3)	50 (14.9)
発疹	24 (11.1)	11 (9.5)	60 (11.8)	28 (11.0)	77 (11.8)	34 (10.2)	87 (12.4)	39 (11.6)
嘔吐	11 (5.1)	14 (12.1)	55 (10.8)	40 (15.7)	82 (12.6)	56 (16.8)	85 (12.1)	53 (15.8)
貧血	30 (13.8)	18 (15.5)	57 (11.2)	39 (15.4)	71 (10.9)	49 (14.7)	82 (11.6)	56 (16.7)
浮動性めまい	19 (8.8)	11 (9.5)	52 (10.2)	36 (14.2)	86 (13.2)	55 (16.5)	79 (11.2)	60 (17.9)
呼吸困難	15 (6.9)	4 (3.4)	51 (10.0)	21 (8.3)	63 (9.7)	29 (8.7)	76 (10.8)	35 (10.4)
副鼻腔炎	13 (6.0)	4 (3.4)	57 (11.2)	20 (7.9)	76 (11.7)	35 (10.5)	76 (10.8)	35 (10.4)
背部痛	20 (9.2)	14 (12.1)	51 (10.0)	35 (13.8)	69 (10.6)	50 (15.0)	75 (10.7)	48 (14.3)
好中球減少症	28 (12.9)	21 (18.1)	51 (10.0)	44 (17.3)	89 (13.7)	62 (18.6)	73 (10.4)	55 (16.4)
末梢性浮腫	12 (5.5)	11 (9.5)	49 (9.6)	33 (13.0)	77 (11.8)	44 (13.2)	70 (9.9)	41 (12.2)
肺炎	20 (9.2)	9 (7.8)	49 (9.6)	21 (8.3)	65 (10.0)	29 (8.7)	66 (9.4)	24 (7.1)
筋肉痛	11 (5.1)	6 (5.2)	41 (8.1)	33 (13.0)	63 (9.7)	42 (12.6)	63 (8.9)	50 (14.9)
点状出血	10 (4.6)	10 (8.6)	51 (10.0)	37 (14.6)	66 (10.1)	47 (14.1)	63 (8.9)	48 (14.3)
体重増加	1 (0.5)	3 (2.6)	60 (11.8)	24 (9.4)	83 (12.7)	39 (11.7)	60 (8.5)	25 (7.4)

Preferred Term	Mono Pivotals (N=333)		Mono CLL (N=762)		Total CLL (N=985)		Mono HemMalig (N=1040)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
	(N=217)	(N=116)	(N=508)	(N=254)	(N=651)	(N=334)	(N=704)	(N=336)
不眠症	16 (7.4)	8 (6.9)	42 (8.3)	28 (11.0)	62 (9.5)	36 (10.8)	57 (8.1)	37 (11.0)
四肢痛	10 (4.6)	8 (6.9)	39 (7.7)	28 (11.0)	63 (9.7)	35 (10.5)	54 (7.7)	39 (11.6)
気管支炎	14 (6.5)	13 (11.2)	39 (7.7)	22 (8.7)	51 (7.8)	32 (9.6)	53 (7.5)	26 (7.7)
転倒	4 (1.8)	10 (8.6)	36 (7.1)	24 (9.4)	55 (8.4)	38 (11.4)	48 (6.8)	34 (10.1)
尿路感染	16 (7.4)	11 (9.5)	29 (5.7)	39 (15.4)	41 (6.3)	56 (16.8)	38 (5.4)	50 (14.9)

A subject with multiple severity grades for the same preferred term was counted only once in most severe grade.
MedDRA version 21.1
CLL=chronic lymphocytic leukemia; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Tables 2, 7.2.1, 7.2.2, 7.2.4, 7.2.5, 8.2.1, 8.2.2, 8.2.4, and 8.2.5（一部抜粋）

2.7.4.5.1.2 年齢の影響

いずれかの年齢層の発現率が 10%以上であった有害事象の発現状況を表 33 に要約する。また、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインのその他の疾患特性、並びに、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡及び注目すべき有害事象の発現状況を年齢層別に要約する（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.1.1、ISS Table 1.1.2、ISS Table 1.1.3、ISS Table 2.1.1、ISS Table 2.1.2、ISS Table 2.1.3、ISS Table 3.1.1、ISS Table 3.1.2、ISS Table 3.1.3、ISS Table 7.1.1、ISS Table 7.1.2、ISS Table 7.1.4、ISS Table 7.1.5、ISS Table 8.1.1、ISS Table 8.1.2、ISS Table 8.1.4、ISS Table 8.1.5、ISS Table 9.1.1、ISS Table 9.1.2、ISS Table 9.1.4、ISS Table 9.1.5、ISS Table 21.1.1、ISS Table 21.1.2、ISS Table 21.1.4、ISS Table 21.1.5、ISS Table 24.1.1、ISS Table 24.1.2、ISS Table 24.1.4、ISS Table 24.1.5、ISS Table 28.1.1、ISS Table 28.1.2、ISS Table 28.1.3、ISS Table 29.1.1、ISS Table 29.1.2、ISS Table 29.1.4、ISS Table 29.1.5 参照）。

概して、被験者の年齢層別にみた安全性の結果は、前述の全体集団での結果と一致していた。Mono HemMalig 集団には、65 歳未満が 390/1046 例（37.3%）、65 歳以上 75 歳未満が 427/1046 例（40.8%）及び 75 歳以上が 229/1046 例（21.9%）組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.1.3 参照）。

有害事象の発現率は年齢層間で概ね同程度であった（65 歳未満：94.8%、65 歳以上 75 歳未満：96.9%、75 歳以上：97.4%）（表 33）。

頭痛の発現率は、65 歳以上 75 歳未満（35.8%）及び 75 歳以上（26.3%）と比較して 65 歳未満（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 10%以上高かった。

グレード 3 以上の貧血の発現率は、65 歳未満（8.0%）及び 65 歳以上 75 歳未満（6.4%）と比較して 75 歳以上（10.1%）で 2%以上高かった。グレード 3 以上の好中球減少症の発現率は、65 歳未満（9.0%）及び 75 歳以上（10.5%）と比較して 65 歳以上 75 歳未満（13.4%）で 2%以上高かった。

表 33　いずれかの年齢層で発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：年齢別集計（Mono HemMalig 集団）

Preferred Term	Age <65 (N=388)		Age ≥65 and <75 (N=424)		Age ≥75 (N=228)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
有害事象発現例数（%）	368 (94.8)	184 (47.4)	411 (96.9)	230 (54.2)	222 (97.4)	149 (65.4)
頭痛	181 (46.6)	7 (1.8)	152 (35.8)	2 (0.5)	60 (26.3)	2 (0.9)
下痢	147 (37.9)	9 (2.3)	146 (34.4)	14 (3.3)	89 (39.0)	4 (1.8)
上気道感染	102 (26.3)	6 (1.5)	83 (19.6)	0	44 (19.3)	2 (0.9)
関節痛	91 (23.5)	0	75 (17.7)	3 (0.7)	33 (14.5)	4 (1.8)
悪心	89 (22.9)	5 (1.3)	77 (18.2)	3 (0.7)	60 (26.3)	4 (1.8)
疲労	87 (22.4)	5 (1.3)	83 (19.6)	7 (1.7)	52 (22.8)	6 (2.6)
挫傷	82 (21.1)	0	94 (22.2)	0	50 (21.9)	0
咳嗽	78 (20.1)	0	96 (22.6)	0	44 (19.3)	1 (0.4)
副鼻腔炎	62 (16.0)	1 (0.3)	36 (8.5)	2 (0.5)	13 (5.7)	0
筋肉痛	59 (15.2)	1 (0.3)	37 (8.7)	1 (0.2)	17 (7.5)	0

Preferred Term	Age <65 (N=388)		Age ≥65 and <75 (N=424)		Age ≥75 (N=228)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
発熱	58 (14.9)	3 (0.8)	64 (15.1)	6 (1.4)	27 (11.8)	1 (0.4)
嘔吐	54 (13.9)	3 (0.8)	47 (11.1)	4 (0.9)	37 (16.2)	2 (0.9)
点状出血	52 (13.4)	0	43 (10.1)	0	16 (7.0)	0
体重増加	52 (13.4)	5 (1.3)	23 (5.4)	3 (0.7)	10 (4.4)	4 (1.8)
貧血	48 (12.4)	31 (8.0)	47 (11.1)	27 (6.4)	43 (18.9)	23 (10.1)
便秘	48 (12.4)	0	64 (15.1)	1 (0.2)	39 (17.1)	0
浮動性めまい	45 (11.6)	0	56 (13.2)	1 (0.2)	38 (16.7)	1 (0.4)
背部痛	44 (11.3)	2 (0.5)	49 (11.6)	4 (0.9)	30 (13.2)	2 (0.9)
呼吸困難	40 (10.3)	5 (1.3)	39 (9.2)	9 (2.1)	32 (14.0)	4 (1.8)
腹痛	39 (10.1)	6 (1.5)	21 (5.0)	2 (0.5)	16 (7.0)	2 (0.9)
好中球減少症	37 (9.5)	35 (9.0)	64 (15.1)	57 (13.4)	27 (11.8)	24 (10.5)
末梢性浮腫	35 (9.0)	3 (0.8)	41 (9.7)	0	35 (15.4)	1 (0.4)
発疹	35 (9.0)	2 (0.5)	58 (13.7)	1 (0.2)	33 (14.5)	1 (0.4)
四肢痛	33 (8.5)	2 (0.5)	34 (8.0)	0	26 (11.4)	1 (0.4)
転倒	27 (7.0)	2 (0.5)	29 (6.8)	4 (0.9)	26 (11.4)	3 (1.3)
肺炎	25 (6.4)	17 (4.4)	36 (8.5)	18 (4.2)	29 (12.7)	18 (7.9)
食欲減退	22 (5.7)	0	34 (8.0)	2 (0.5)	33 (14.5)	6 (2.6)
尿路感染	20 (5.2)	4 (1.0)	40 (9.4)	9 (2.1)	28 (12.3)	3 (1.3)

A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.
MedDRA version 21.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8.1.5

2.7.4.5.1.3 人種の影響

いずれかの人種カテゴリーの発現率が 10%以上であった有害事象の発現状況を表 34 に要約する。また、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインのその他の疾患特性、並びに、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡及び注目すべき有害事象の発現状況を人種別に要約する（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.3.1、ISS Table 1.3.2、ISS Table 1.3.3、ISS Table 2.3.1、ISS Table 2.3.2、ISS Table 2.3.3、ISS Table 3.3.1、ISS Table 3.3.2、ISS Table 3.3.3、ISS Table 7.3.1、ISS Table 7.3.2、ISS Table 7.3.4、ISS Table 7.3.5、ISS Table 8.3.1、ISS Table 8.3.2、ISS Table 8.3.4、ISS Table 8.3.5、ISS Table 9.3.1、ISS Table 9.3.2、ISS Table 9.3.4、ISS Table 9.3.5、ISS Table 21.3.1、ISS Table 21.3.2、ISS Table 21.3.4、ISS Table 21.3.5、ISS Table 24.3.1、ISS Table 24.3.2、ISS Table 24.3.4、ISS Table 24.3.5、ISS Table 28.3.1、ISS Table 28.3.2、ISS Table 28.3.3、ISS Table 29.3.1、ISS Table 29.3.2、ISS Table 29.3.4、ISS Table 29.3.5 参照）

概して、被験者の人種別にみた安全性の結果は、前述の全体集団での結果と一致していた。Mono HemMalig 集団には、白人 929/1046 例（88.8%）、白人以外（アジア人を除く）101/1046 例（9.7%）及びアジア人 16/1046 例（1.5%）が組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.3.3 参照）。

有害事象の発現率は、人種間で概ね同程度であった（白人：96.0%、白人以外［アジア人を除く］：98.0%、アジア人：100%）（表 34）。

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。

白人と比較して白人以外（アジア人を除く）で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、発熱、肺炎及び腹痛であった。

表 34　いずれかの人種カテゴリーで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：人種別集計（Mono HemMalig 集団）

Preferred Term	White (N=923)		Non-White (N=101)		Asian (N=16)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
有害事象発現例数（%）	886 (96.0)	494 (53.5)	99 (98.0)	59 (58.4)	16 (100.0)	10 (62.5)
頭痛	347 (37.6)	11 (1.2)	42 (41.6)	0	4 (25.0)	0
下痢	338 (36.6)	24 (2.6)	39 (38.6)	3 (3.0)	5 (31.3)	0
挫傷	209 (22.6)	0	14 (13.9)	0	3 (18.8)	0
上気道感染	203 (22.0)	8 (0.9)	22 (21.8)	0	4 (25.0)	0
疲労	201 (21.8)	17 (1.8)	17 (16.8)	1 (1.0)	4 (25.0)	0
咳嗽	193 (20.9)	1 (0.1)	23 (22.8)	0	2 (12.5)	0
悪心	193 (20.9)	11 (1.2)	29 (28.7)	1 (1.0)	4 (25.0)	0
関節痛	180 (19.5)	7 (0.8)	17 (16.8)	0	2 (12.5)	0
便秘	136 (14.7)	1 (0.1)	13 (12.9)	0	2 (12.5)	0
発熱	131 (14.2)	7 (0.8)	16 (15.8)	3 (3.0)	2 (12.5)	0
貧血	123 (13.3)	70 (7.6)	12 (11.9)	9 (8.9)	3 (18.8)	2 (12.5)
浮動性めまい	121 (13.1)	2 (0.2)	14 (13.9)	0	4 (25.0)	0
発疹	118 (12.8)	4 (0.4)	8 (7.9)	0	0	0
嘔吐	118 (12.8)	8 (0.9)	17 (16.8)	1 (1.0)	3 (18.8)	0
好中球減少症	113 (12.2)	102 (11.1)	10 (9.9)	10 (9.9)	5 (31.3)	4 (25.0)
背部痛	109 (11.8)	7 (0.8)	13 (12.9)	1 (1.0)	1 (6.3)	0
点状出血	105 (11.4)	0	4 (4.0)	0	2 (12.5)	0
末梢性浮腫	99 (10.7)	3 (0.3)	11 (10.9)	1 (1.0)	1 (6.3)	0
呼吸困難	98 (10.6)	15 (1.6)	12 (11.9)	3 (3.0)	1 (6.3)	0
筋肉痛	98 (10.6)	2 (0.2)	15 (14.9)	0	0	0
副鼻腔炎	98 (10.6)	3 (0.3)	12 (11.9)	0	1 (6.3)	0
食欲減退	77 (8.3)	5 (0.5)	10 (9.9)	2 (2.0)	2 (12.5)	1 (6.3)
四肢痛	76 (8.2)	3 (0.3)	17 (16.8)	0	0	0
肺炎	74 (8.0)	44 (4.8)	12 (11.9)	8 (7.9)	4 (25.0)	1 (6.3)
腹痛	65 (7.0)	7 (0.8)	11 (10.9)	3 (3.0)	0	0
気管支炎	65 (7.0)	2 (0.2)	12 (11.9)	1 (1.0)	2 (12.5)	0
上咽頭炎	64 (6.9)	0	13 (12.9)	0	0	0

Preferred Term	White (N=923)		Non-White (N=101)		Asian (N=16)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
鼻出血	62 (6.7)	2 (0.2)	11 (10.9)	1 (1.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	59 (6.4)	0	12 (11.9)	0	2 (12.5)	0
血小板減少症	57 (6.2)	32 (3.5)	4 (4.0)	4 (4.0)	2 (12.5)	1 (6.3)
口内炎	52 (5.6)	1 (0.1)	6 (5.9)	1 (1.0)	2 (12.5)	0
斑状丘疹状皮疹	46 (5.0)	0	3 (3.0)	0	2 (12.5)	1 (6.3)
悪寒	39 (4.2)	0	8 (7.9)	0	2 (12.5)	0
無力症	37 (4.0)	6 (0.7)	18 (17.8)	2 (2.0)	0	0
結膜炎	27 (2.9)	0	3 (3.0)	0	2 (12.5)	0
好中球数減少	15 (1.6)	12 (1.3)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (12.5)	2 (12.5)
胃炎	10 (1.1)	1 (0.1)	0	0	2 (12.5)	0

A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.
MedDRA version 21.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8.3.5

2.7.4.5.1.4 肝機能障害の影響

いずれかの肝機能サブグループ（肝機能正常、軽度肝機能障害又は中等度肝機能障害）の発現率が 10%以上であった有害事象の発現状況を表 35 に要約する。また、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインのその他の疾患特性、並びに、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡及び注目すべき有害事象の発現状況を肝機能サブグループ別に要約する（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.5.1、ISS Table 1.5.2、ISS Table 1.5.3、ISS Table 2.5.1、ISS Table 2.5.2、ISS Table 2.5.3、ISS Table 3.5.1、ISS Table 3.5.2、ISS Table 3.5.3、ISS Table 7.5.1、ISS Table 7.5.2、ISS Table 7.5.4、ISS Table 7.5.5、ISS Table 8.5.1、ISS Table 8.5.2、ISS Table 8.5.4、ISS Table 8.5.5、ISS Table 9.5.1、ISS Table 9.5.2、ISS Table 9.5.4、ISS Table 9.5.5、ISS Table 21.5.1、ISS Table 21.5.2、ISS Table 21.5.4、ISS Table 21.5.5、ISS Table 24.5.1、ISS Table 24.5.2、ISS Table 24.5.4、ISS Table 24.5.5、ISS Table 28.5.1、ISS Table 28.5.2、ISS Table 28.5.3、ISS Table 29.5.1、ISS Table 29.5.2、ISS Table 29.5.4、ISS Table 29.5.5 参照）。

概して、被験者の肝機能別にみた安全性の結果は、前述の全体集団での結果と一致していた。Mono HemMalig 集団には、肝機能正常者 858/1046 例（82.0%）、軽度肝機能障害者 160 例/1046（15.3%）及び中等度肝機能障害者 9/1046 例（0.9%）が組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.5.3 参照）。

有害事象の発現率は、肝機能サブグループ間で概ね同程度であった（肝機能正常者：96.5%、軽度肝機能障害者：94.4%、中等度肝機能障害者：100%）（表 35）。

下痢の発現率は、肝機能正常者（34.6%）と比較して軽度肝機能障害者（48.1%）で 10%以上高かった。

肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、疲労、好中球減少症、貧血及び肺炎であった。

表 35　肝機能正常者又は軽度肝機能障害者サブグループで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：肝機能別集計（Mono HemMalig 集団）

Preferred Term	Normal (N=859)		Mild (N=160)		Moderate (N=9)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
有害事象発現例数（%）	829 (96.5)	454 (52.9)	151 (94.4)	96 (60.0)	9 (100.0)	5 (55.6)
頭痛	324 (37.7)	7 (0.8)	60 (37.5)	4 (2.5)	2 (22.2)	0
下痢	297 (34.6)	21 (2.4)	77 (48.1)	6 (3.8)	3 (33.3)	0
上気道感染	186 (21.7)	7 (0.8)	39 (24.4)	0	2 (22.2)	0
悪心	185 (21.5)	9 (1.0)	39 (24.4)	3 (1.9)	0	0
疲労	184 (21.4)	12 (1.4)	35 (21.9)	6 (3.8)	1 (11.1)	0
挫傷	174 (20.3)	0	47 (29.4)	0	1 (11.1)	0
咳嗽	174 (20.3)	1 (0.1)	37 (23.1)	0	2 (22.2)	0
関節痛	162 (18.9)	6 (0.7)	33 (20.6)	1 (0.6)	2 (22.2)	0
便秘	122 (14.2)	1 (0.1)	26 (16.3)	0	2 (22.2)	0
発熱	116 (13.5)	9 (1.0)	30 (18.8)	0	1 (11.1)	0
浮動性めまい	113 (13.2)	2 (0.2)	23 (14.4)	0	1 (11.1)	0
嘔吐	111 (12.9)	7 (0.8)	23 (14.4)	2 (1.3)	1 (11.1)	0
発疹	108 (12.6)	4 (0.5)	17 (10.6)	0	1 (11.1)	0
背部痛	107 (12.5)	4 (0.5)	15 (9.4)	3 (1.9)	1 (11.1)	1 (11.1)
好中球減少症	106 (12.3)	95 (11.1)	22 (13.8)	21 (13.1)	0	0
貧血	105 (12.2)	60 (7.0)	28 (17.5)	18 (11.3)	4 (44.4)	2 (22.2)
点状出血	98 (11.4)	0	12 (7.5)	0	0	0
呼吸困難	92 (10.7)	14 (1.6)	16 (10.0)	3 (1.9)	1 (11.1)	1 (11.1)
筋肉痛	91 (10.6)	1 (0.1)	20 (12.5)	1 (0.6)	0	0
副鼻腔炎	91 (10.6)	2 (0.2)	17 (10.6)	1 (0.6)	1 (11.1)	0
末梢性浮腫	87 (10.1)	3 (0.3)	22 (13.8)	0	2 (22.2)	1 (11.1)
四肢痛	74 (8.6)	3 (0.3)	16 (10.0)	0	2 (22.2)	0
肺炎	71 (8.3)	39 (4.5)	18 (11.3)	13 (8.1)	0	0
尿路感染	67 (7.8)	14 (1.6)	17 (10.6)	2 (1.3)	3 (33.3)	0
食欲減退	64 (7.5)	5 (0.6)	20 (12.5)	2 (1.3)	3 (33.3)	1 (11.1)
転倒	59 (6.9)	8 (0.9)	19 (11.9)	1 (0.6)	1 (11.1)	0

A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.
MedDRA version 21.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8.5.5（一部抜粋）

2.7.4.5.1.5　腎機能障害の影響

いずれかの腎機能サブグループ（腎機能正常、軽度腎機能障害又は中等度腎機能障害）の発現率が 10%以上であった有害事象の発現状況を表 36 に要約する。また、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインのその他の疾患特性、並びに、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に

至った有害事象、死亡及び注目すべき有害事象の発現状況を腎機能サブグループ別に要約する（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.6.1、ISS Table 1.6.2、ISS Table 1.6.4、ISS Table 1.6.5、ISS Table 2.6.1、ISS Table 2.6.2、ISS Table 2.6.4、ISS Table 2.6.5、ISS Table 3.6.1、ISS Table 3.6.2、ISS Table 3.6.4、ISS Table 3.6.5、ISS Table 7.6.1、ISS Table 7.6.2、ISS Table 7.6.4、ISS Table 7.6.5、ISS Table 8.6.1、ISS Table 8.6.2、ISS Table 8.6.4、ISS Table 8.6.5、ISS Table 9.6.1、ISS Table 9.6.2、ISS Table 9.6.4、ISS Table 9.6.5、ISS Table 21.6.1、ISS Table 21.6.2、ISS Table 21.6.4、ISS Table 21.6.5、ISS Table 24.6.1、ISS Table 24.6.2、ISS Table 24.6.4、ISS Table 24.6.5、ISS Table 28.6.1、ISS Table 28.6.2、ISS Table 28.6.4、ISS Table 28.6.5、ISS Table 29.6.1、ISS Table 29.6.2、ISS Table 29.6.4、ISS Table 29.6.5 参照）。

概して、被験者の腎機能別にみた安全性の結果は、前述の全体集団での結果と一致していた。Mono HemMalig 集団には、腎機能正常者 348/1046 例（33.3%）、軽度腎機能障害者 428/1046 例（40.9%）及び中等度腎機能障害者 252/1046 例（24.1%）が組み入れられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.6.5 参照）。

有害事象の発現率は、腎機能サブグループ間で概ね同程度であった（腎機能正常者：94.8%、軽度腎機能障害者：96.3%、中等度腎機能障害者 98.0%）（表 36）。

腎機能サブグループ（正常、軽度障害及び中等度障害）間で発現率の差が 10%以上であった有害事象はなかった。

腎機能正常者と比較して中等度腎機能障害者で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、貧血、好中球減少症及び食欲減退であった。また、腎機能正常者と比較して軽度腎機能障害者で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症のみであった。

表 36　軽度又は中等度腎機能障害サブグループで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：腎機能別集計（Mono HemMalig 集団）

Preferred Term	Normal (N=349)		Mild (N=428)		Moderate (N=252)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
有害事象発現例数（%）	331 (94.8)	168 (48.1)	412 (96.3)	224 (52.3)	247 (98.0)	162 (64.3)
頭痛	141 (40.4)	5 (1.4)	166 (38.8)	4 (0.9)	81 (32.1)	2 (0.8)
下痢	132 (37.8)	8 (2.3)	148 (34.6)	14 (3.3)	99 (39.3)	5 (2.0)
疲労	88 (25.2)	5 (1.4)	83 (19.4)	6 (1.4)	49 (19.4)	7 (2.8)
咳嗽	80 (22.9)	0	90 (21.0)	0	47 (18.7)	1 (0.4)
関節痛	78 (22.3)	2 (0.6)	85 (19.9)	4 (0.9)	35 (13.9)	1 (0.4)
悪心	76 (21.8)	4 (1.1)	80 (18.7)	3 (0.7)	69 (27.4)	5 (2.0)
上気道感染	72 (20.6)	0	105 (24.5)	5 (1.2)	51 (20.2)	2 (0.8)
挫傷	67 (19.2)	0	100 (23.4)	0	56 (22.2)	0
発熱	47 (13.5)	3 (0.9)	64 (15.0)	5 (1.2)	36 (14.3)	1 (0.4)
副鼻腔炎	47 (13.5)	1 (0.3)	42 (9.8)	1 (0.2)	20 (7.9)	1 (0.4)
筋肉痛	46 (13.2)	1 (0.3)	41 (9.6)	0	24 (9.5)	1 (0.4)
嘔吐	43 (12.3)	2 (0.6)	48 (11.2)	3 (0.7)	45 (17.9)	4 (1.6)
背部痛	39 (11.2)	2 (0.6)	52 (12.1)	2 (0.5)	30 (11.9)	4 (1.6)
便秘	39 (11.2)	1 (0.3)	64 (15.0)	0	47 (18.7)	0

Preferred Term	Normal (N=349)		Mild (N=428)		Moderate (N=252)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
浮動性めまい	37 (10.6)	1 (0.3)	60 (14.0)	1 (0.2)	37 (14.7)	0
呼吸困難	37 (10.6)	5 (1.4)	47 (11.0)	10 (2.3)	24 (9.5)	3 (1.2)
貧血	36 (10.3)	20 (5.7)	46 (10.7)	30 (7.0)	52 (20.6)	29 (11.5)
点状出血	31 (8.9)	0	50 (11.7)	0	29 (11.5)	0
好中球減少症	31 (8.9)	28 (8.0)	60 (14.0)	56 (13.1)	35 (13.9)	30 (11.9)
四肢痛	30 (8.6)	1 (0.3)	37 (8.6)	1 (0.2)	26 (10.3)	1 (0.4)
食欲減退	30 (8.6)	0	24 (5.6)	2 (0.5)	35 (13.9)	6 (2.4)
発疹	30 (8.6)	1 (0.3)	61 (14.3)	2 (0.5)	34 (13.5)	1 (0.4)
末梢性浮腫	29 (8.3)	1 (0.3)	48 (11.2)	2 (0.5)	33 (13.1)	1 (0.4)
肺炎	26 (7.4)	16 (4.6)	34 (7.9)	21 (4.9)	30 (11.9)	16 (6.3)
尿路感染	24 (6.9)	4 (1.1)	33 (7.7)	7 (1.6)	28 (11.1)	4 (1.6)

A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.
MedDRA version 21.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8.6.5（一部抜粋）

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域の影響

いずれかの地域サブグループ（北米、西欧及び中東欧）の発現率が 10%以上であった有害事象の発現状況を表 37 に要約する。また、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインのその他の疾患特性、並びに、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡及び注目すべき有害事象の発現状況を地域サブグループ別に要約する（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.4.1、ISS Table 1.4.2、ISS Table 1.4.4、ISS Table 1.4.5、ISS Table 2.4.1、ISS Table 2.4.2、ISS Table 2.4.4、ISS Table 2.4.5、ISS Table 3.4.1、ISS Table 3.4.2、ISS Table 3.4.4、ISS Table 3.4.5、ISS Table 7.4.1、ISS Table 7.4.2、ISS Table 7.4.4、ISS Table 7.4.5、ISS Table 8.4.1、ISS Table 8.4.2、ISS Table 8.4.4、ISS Table 8.4.5、ISS Table 9.4.1、ISS Table 9.4.2、ISS Table 9.4.4、ISS Table 9.4.5、ISS Table 21.4.1、ISS Table 21.4.2、ISS Table 21.4.4、ISS Table 21.4.5、ISS Table 24.4.1、ISS Table 24.4.2、ISS Table 24.4.4、ISS Table 24.4.5、ISS Table 28.4.1、ISS Table 28.4.2、ISS Table 28.4.4、ISS Table 28.4.5、ISS Table 29.4.1、ISS Table 29.4.2、ISS Table 29.4.4、ISS Table 29.4.5 参照）。

概して、地域別にみた安全性の結果は、前述の全体集団での結果と一致していた。Mono HemMalig 集団には、北米で 512/1046 例（48.9%）、西欧で 286/1046 例（27.3%）及び中東欧で 200/1046 例（19.1%）が組入れられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS Table 1.4.5 参照）。

有害事象の発現率は、地域サブグループ間で概ね同程度であった（中東欧：84.9%、北米：98.8%、西欧：99.3%）（表 37）。

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。

他の地域と比較して北米で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、体重増加、高血圧及び疲労であった。他の地域と比較して西欧で発現率が 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症のみであった。

表 37　いずれかの地域サブグループで発現率≥10%の有害事象発現例数（%）：地域別集計（Mono HemMalig 集団）

Preferred Term	North America (N=508)		Western Europe (N=286)		Central and Eastern Europe (N=199)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
有害事象発現例数（%）	502 (98.8)	277 (54.5)	284 (99.3)	170 (59.4)	169 (84.9)	88 (44.2)
下痢	238 (46.9)	18 (3.5)	114 (39.9)	5 (1.7)	18 (9.0)	3 (1.5)
頭痛	238 (46.9)	9 (1.8)	95 (33.2)	1 (0.3)	42 (21.1)	1 (0.5)
上気道感染	160 (31.5)	4 (0.8)	36 (12.6)	0	24 (12.1)	3 (1.5)
挫傷	157 (30.9)	0	50 (17.5)	0	7 (3.5)	0
悪心	155 (30.5)	9 (1.8)	51 (17.8)	2 (0.7)	8 (4.0)	0
疲労	153 (30.1)	15 (3.0)	54 (18.9)	2 (0.7)	3 (1.5)	0
関節痛	141 (27.8)	5 (1.0)	40 (14.0)	1 (0.3)	11 (5.5)	0
咳嗽	132 (26.0)	1 (0.2)	68 (23.8)	0	12 (6.0)	0
便秘	92 (18.1)	0	46 (16.1)	1 (0.3)	3 (1.5)	0
筋肉痛	92 (18.1)	2 (0.4)	14 (4.9)	0	5 (2.5)	0
副鼻腔炎	91 (17.9)	3 (0.6)	15 (5.2)	0	4 (2.0)	0
浮動性めまい	89 (17.5)	2 (0.4)	39 (13.6)	0	3 (1.5)	0
末梢性浮腫	83 (16.3)	3 (0.6)	20 (7.0)	1 (0.3)	4 (2.0)	0
嘔吐	81 (15.9)	6 (1.2)	46 (16.1)	2 (0.7)	5 (2.5)	1 (0.5)
体重増加	80 (15.7)	12 (2.4)	4 (1.4)	0	1 (0.5)	0
発熱	79 (15.6)	4 (0.8)	53 (18.5)	4 (1.4)	10 (5.0)	1 (0.5)
点状出血	76 (15.0)	0	31 (10.8)	0	1 (0.5)	0
背部痛	75 (14.8)	8 (1.6)	37 (12.9)	0	5 (2.5)	0
呼吸困難	75 (14.8)	9 (1.8)	32 (11.2)	8 (2.8)	4 (2.0)	1 (0.5)
発疹	72 (14.2)	2 (0.4)	38 (13.3)	1 (0.3)	9 (4.5)	1 (0.5)
鼻閉	68 (13.4)	0	3 (1.0)	0	0	0
不眠症	67 (13.2)	1 (0.2)	16 (5.6)	1 (0.3)	5 (2.5)	0
貧血	59 (11.6)	36 (7.1)	45 (15.7)	22 (7.7)	22 (11.1)	17 (8.5)
斑状出血	58 (11.4)	0	6 (2.1)	0	2 (1.0)	0
高血圧	58 (11.4)	24 (4.7)	7 (2.4)	4 (1.4)	6 (3.0)	4 (2.0)
四肢痛	57 (11.2)	3 (0.6)	30 (10.5)	0	3 (1.5)	0
転倒	54 (10.6)	2 (0.4)	23 (8.0)	6 (2.1)	2 (1.0)	0
口腔咽頭痛	51 (10.0)	0	12 (4.2)	0	3 (1.5)	0
口内炎	51 (10.0)	0	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.5)	0
尿路感染	51 (10.0)	7 (1.4)	23 (8.0)	4 (1.4)	7 (3.5)	3 (1.5)
食欲減退	48 (9.4)	2 (0.4)	32 (11.2)	5 (1.7)	3 (1.5)	1 (0.5)

Preferred Term	North America (N=508)		Western Europe (N=286)		Central and Eastern Europe (N=199)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
好中球減少症	36 (7.1)	34 (6.7)	45 (15.7)	43 (15.0)	36 (18.1)	30 (15.1)
上咽頭炎	33 (6.5)	0	36 (12.6)	0	5 (2.5)	0
無力症	13 (2.6)	5 (1.0)	39 (13.6)	3 (1.0)	3 (1.5)	0
下気道感染	0	0	47 (16.4)	8 (2.8)	1 (0.5)	0

A subject with multiple severity grades for the same PT was counted only once in most severe grade.
MedDRA version 21.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term.
Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 8.4.5（一部抜粋）

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 食事による影響

ACE-HV-001 試験のパート 2（コホート 6）において、アカラブルチニブの曝露量に及ぼす食事の影響を検討した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1、ACE-HV-001 試験参照）。当該コホートに無作為割付けされた健康被験者 12 例にアカラブルチニブ 75 mg を空腹時及び食後に経口投与して得られた血漿中アカラブルチニブ濃度データに基づき薬物動態解析を実施した。

最高血漿中濃度（C_{max}）の最小二乗平均は空腹時投与と比較して食後投与で約 30.9%に低下した。一方、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（$AUC_{(0-24)}$）及び AUC の最小二乗平均の比（食後投与／空腹時投与）はそれぞれ 95.1%及び 92.9%であり、ほとんど差異が認められなかった。以上のように、食事はアカラブルチニブの吸収速度を低下させたが、吸収量に影響しないことから、アカラブルチニブは食後又は空腹時のいずれでも投与可能であると考えられた。

2.7.4.5.3.2 薬物相互作用

臨床薬理試験を実施し、アカラブルチニブの吸収に及ぼす胃内 pH の影響及びシトクロム P450 3A（CYP3A）を介する薬物相互作用を評価した（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）。吸収に及ぼす胃内 pH の影響は、アカラブルチニブと炭酸カルシウム 1 g を併用することにより（ACE-HV-004 試験）又はオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回 5 日間投与し、投与 5 日目にアカラブルチニブと併用することにより（ACE-HV-004 試験及び ACE-HV-112 試験）評価した。強力な CYP3A 誘導剤又は阻害剤がアカラブルチニブに及ぼす影響は、それぞれ ACE-HV-004 試験（リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 9 日間投与し、投与 1 及び 9 日目にアカラブルチニブと併用投与）及び ACE-HV-001 試験（イトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 5 日間投与した後、投与 6 日目にアカラブルチニブと併用投与）において評価した。

アカラブルチニブの活性代謝物 ACP-5862 も共有結合を形成することにより BTK を阻害する。生化学的試験の結果から、ACP-5862 の薬理活性及びキナーゼ活性はアカラブルチニブと同程度であることが示された（薬理試験の概要文 2.6.2 及び薬物動態試験の概要文 2.6.4 参照）。アカラブルチニブ及び ACP-5862 に関する薬理試験、非臨床薬物動態試験及び臨床薬物動態試験の結果に基づき、Simcyp®を用いてアカラブルチニブの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを構築した。当該 PBPK モデルを用いて、未変化体及び活性代謝物両方による BTK 阻害を考慮した上

で、様々な CYP3A 誘導剤及び CYP3A 阻害剤と併用投与したときのアカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度（合計）を予測した（臨床薬理試験 2.7.2、D8220C00003 試験参照）。

CYP3A 誘導剤：アカラブルチニブを強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、アカラブルチニブの投与後 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（$AUC_{(0-t)}$）は約 20%に低下した。PBPK 解析の結果、リファンピシンとの併用により ACP-5862 の AUC は 45%に低下すると予測され、リファンピシンは ACP-5862 の代謝も誘導することが示唆された。アカラブルチニブ及び ACP-5862 に対する影響の両方を考慮したとき、リファンピシン併用によりアカラブルチニブ及び ACP-5862 の AUC の合計は 50%に低下することが予測された。この結果から、アカラブルチニブと ACP-5862 両方の曝露量を考慮して、CYP3A 誘導による影響を評価した場合、アカラブルチニブの曝露量で認められた影響は減弱されることが示された。リファンピシン、フェニトイン又はセント・ジョーンズ・ワート等の強い CYP3A 誘導剤とアカラブルチニブを併用した場合、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量の合計が低下する可能性があるため、上記薬剤との併用は可能な限り避けるべきである。

CYP3A 阻害剤：アカラブルチニブと強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与したとき、$AUC_{(0-t)}$は約 5 倍に増加した。PBPK 解析の結果、イトラコナゾールとの併用により ACP-5862 の AUC は 21%に低下すると予測された。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の曝露量の合計を考慮した場合、AUC 比（イトラコナゾール併用投与／単独投与）は 98%と予測され、アカラブルチニブを強力な CYP3A 阻害剤と併用してもアカラブルチニブと活性代謝物を合計した AUC にはほとんど影響はないことが示された。強力な CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避けるか、慎重に使用すべきである。PBPK 解析の結果から、アカラブルチニブと ACP-5862 を合わせた適切な BTK 阻害作用を確保するため、アカラブルチニブを CYP3A 阻害剤と併用する場合、阻害剤の強さに依らず（強力な、中程度又は弱い CYP3A 阻害剤のいずれも）、アカラブルチニブを減量すべきではないことが示された。

制酸薬：アカラブルチニブを炭酸カルシウムと併用した場合、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$は単独投与時と比較して 47%に低下した。制酸薬（炭酸カルシウムを含有する薬剤又はサプリメント等）の使用が必要な場合は、制酸薬とアカラブルチニブの投与の間に 2 時間以上の間隔を設けるべきである。オメプラゾール反復投与した後にアカラブルチニブを併用投与したとき、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$は 57%に低下した。アカラブルチニブをプロトンポンプ阻害薬（PPI、オメプラゾール又はエソメプラゾール等）と併用した場合、アカラブルチニブの曝露量が減少する可能性があるため、アカラブルチニブを PPI と併用することは可能な限り避けるべきである。PPI は作用が持続するため、PPI の投与を中止してもアカラブルチニブの曝露量は速やかには回復しないと考えられる。H_2受容体拮抗薬（ファモチジン又はラニチジン塩酸塩等）がアカラブルチニブの吸収に及ぼす影響については評価していないが、H_2受容体拮抗薬による治療が必要な場合は、アカラブルチニブの投与後約 2 時間以降に H_2受容体拮抗薬を服用することが推奨される。

なお、安全性の併合解析に含めた海外 10 試験の各治験実施計画書においては、PPI 及び強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤の使用を制限している。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

本申請のデータ抽出時点で、妊娠初期の偶発的な胎児へのアカラブルチニブ曝露が 1 件報告された。

3[redacted] 歳の女性 CLL 患者（被験者 [redacted]）より予定外の妊娠の報告を投与 130 日目に受け、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 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 日目に治験を中止した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 291 日目）に実施した超音波検査により妊娠 29 週目であることが確認され、評価結果は安定していた。当該被験者の CLL は来院時点で寛解と報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 369 日目）に帝王切開により出産した。コンピュータ断層撮影（CT、日付の報告なし）により被験者に 12×9 cm の腫瘤（腹膜の表面まで広がる）が認められ、生検が予定された（結果の提供なし）。本腫瘤は CLL による巨大な縦隔及び傍大動脈リンパ節腫脹の可能性が高いと考えられた。

妊婦を対象としたアカラブルチニブの比較対照試験は実施していない。胚・胎児発生に関する試験を含むアカラブルチニブの非臨床生殖発生毒性試験の結果については、毒性試験の概要文 2.6.6 を参照のこと。

授乳

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、在胎 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（毒性試験の概要文 2.6.6、試験 R2017011 参照）。

受胎能

アカラブルチニブのヒト受胎能への影響に関するデータはない。

ラットを用いた受胎能に関する試験で、雌ラットには 200 mg/kg まで、雄ラットには 300 mg/kg までのアカラブルチニブを 1 日 1 回経口投与したが、雌及び雄のいずれでも受胎能又は生殖パラメータ、精子分析、子宮パラメータ、性周期又は交尾率に対するアカラブルチニブの有害な作用は認められなかった。これらの用量で投与したときのアカラブルチニブの曝露量は、ヒトにおいてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したときの $AUC_{ss,(0-24)}$ と比較してそれぞれ 16 倍及び 18 倍高かった（毒性試験の概要文 2.6.6 参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

アカラブルチニブの過量投与とは、治験実施計画書に規定する用量（即ち、本申請で予定している効能効果では 100 mg 1 日 2 回）を超える用量の投与と定義する。これまで海外で実施した試験においては本定義に該当する過量投与の報告はない。ACE-CL-001 試験において 400 mg 1 日 1 回の用量まで検討したが、MTD には達しなかった（投与した最高用量 400 mg/日で用量制限毒性は認められず、許容できない毒性を示した被験者はなかった）。国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ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、添付資料 16.2.5.1 及び添付資料 16.2.7.1）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

アカラブルチニブの離脱の影響を検討する試験は実施されていない。アカラブルチニブ投与中止後に認められた有害事象に離脱症状を示唆するものはなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するアカラブルチニブの影響を検討する試験は実施されていない。薬理学的特性に基づくと、アカラブルチニブが自動車運転及び機械操作に対し影響を示す可能性はない又はほとんどないと考えられるが、アカラブルチニブの投与中に疲労及び浮動性めまいが報告されていることから、これらの症状が認められた患者では自動車運転及び機械操作時に注意を払う必要がある。

2.7.4.6　市販後データ

アカラブルチニブ（カルケンス®）は、1 レジメン以上の前治療歴を有する成人のマントル細胞リンパ腫患者の治療薬として海外（米国及び他の国々）で既に承認されている。市販開始から 2019 年 4 月 30 日までの期間で、アカラブルチニブ 100 mg カプセルの全世界における累積曝露量は約 735 人・年と推定されている。市販後安全性データ（市販後に報告された重篤有害事象の累積データを含む）については、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）に要約されており、これには 2018 年 10 月 31 日から 2019 年 4 月 30 日までのデータが含まれている。累積市販後データについては、第 5 部 3.6.1 項に添付した PBRER を参照のこと。市販後の使用経験からは、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の所見は特定されていない。

第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：1.0

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
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
2.7.4.7.1 有害事象 4
2.7.4.7.1.1 有害事象（ACE-CL-309 試験） 4
2.7.4.7.2 因果関係の否定できない有害事象 4
2.7.4.7.2.1 因果関係の否定できない有害事象（ACE-CL-309 試験） 4
2.7.4.7.3 CTCAE Grade 別の有害事象 4
2.7.4.7.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象（ACE-CL-309 試験） 4
2.7.4.7.4 死亡例一覧表 31
2.7.4.7.4.1 死亡例一覧表（ACE-CL-309 試験） 31
2.7.4.7.5 重篤な有害事象 35
2.7.4.7.5.1 重篤な有害事象（ACE-CL-309 試験） 35
2.7.4.7.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 41
2.7.4.7.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象（ACE-CL-309 試験） 41
2.7.4.7.7 注目すべき有害事象 45
2.7.4.7.7.1 注目すべき有害事象（ACE-CL-309 試験） 45
2.7.4.7.8 発現時期別の有害事象 55
2.7.4.7.8.1 発現時期別の有害事象（ACE-CL-309 試験） 55
2.7.4.7.9 発現時期別の注目すべき有害事象 93
2.7.4.7.9.1 発現時期別の注目すべき有害事象（ACE-CL-309 試験） 93

表目次

表 1 CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験） 5
表 2 死亡例一覧表（ITT 集団）（ACE-CL-309 試験） 32
表 3 重篤な有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験） 36
表 4 治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験） 42
表 5 注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験） 46
表 6 発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験） 56
表 7 発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験） 72
表 8 発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験） 87
表 9 発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験） 94

表 10　発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）..... 95
表 11　発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）..... 96

図目次

該当なし

2.7.4.7.1　有害事象

2.7.4.7.1.1　有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の全ての有害事象の集計結果については、個々の試験のまとめ 2.7.6 の表 61 を参照のこと。

2.7.4.7.2　因果関係の否定できない有害事象

2.7.4.7.2.1　因果関係の否定できない有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果については、個々の試験のまとめ 2.7.6 の表 62 を参照のこと。

2.7.4.7.3　CTCAE Grade 別の有害事象

2.7.4.7.3.1　CTCAE Grade 別の有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果を表 1 に示す。

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Subjects with at least one TEAE	有害事象発現例数	144(93.5%)	76(49.4%)	117(99.2%)	106(89.8%)	28(80.0%)	17(48.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	59(38.3%)	40(26.0%)	67(56.8%)	58(49.2%)	15(42.9%)	14(40.0%)
Neutropenia	好中球減少症	30(19.5%)	24(15.6%)	53(44.9%)	47(39.8%)	12(34.3%)	11(31.4%)
Anaemia	貧血	23(14.9%)	18(11.7%)	10(8.5%)	8(6.8%)	4(11.4%)	3(8.6%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	17(11.0%)	6(3.9%)	16(13.6%)	9(7.6%)	5(14.3%)	1(2.9%)
Cytopenia	血球減少症	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1(0.6%)	1(0.6%)	3(2.5%)	3(2.5%)	1(2.9%)	1(2.9%)
Hyperleukocytosis	著明な白血球増多	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lymph node pain	リンパ節痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lymphocytosis	リンパ球増加症	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Monocytosis	単球増加症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0	0	3(2.5%)	3(2.5%)	0	0
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Hypergammaglobulinaemia	高γグロブリン血症	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	20(13.0%)	5(3.2%)	9(7.6%)	4(3.4%)	3(8.6%)	3(8.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	8(5.2%)	2(1.3%)	3(2.5%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Palpitations	動悸	4(2.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	3(1.9%)	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	1(2.9%)
Angina pectoris	狭心症	0	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	1(2.9%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	5(3.2%)	1(0.6%)	4(3.4%)	0	2(5.7%)	0
Ear pain	耳痛	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	2(5.7%)	0
Ear discomfort	耳不快感	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	9(5.8%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3(1.9%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Accommodation disorder	調節障害	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Myopia	近視	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	62(40.3%)	5(3.2%)	80(67.8%)	33(28.0%)	14(40.0%)	2(5.7%)
Diarrhoea	下痢	28(18.2%)	2(1.3%)	55(46.6%)	28(23.7%)	5(14.3%)	0
Nausea	悪心	11(7.1%)	0	15(12.7%)	1(0.8%)	7(20.0%)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Constipation	便秘	10(6.5%)	0	9(7.6%)	0	5(14.3%)	2(5.7%)
Abdominal pain	腹痛	6(3.9%)	0	6(5.1%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5(3.2%)	0	5(4.2%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3(1.9%)	0	5(4.2%)	0	1(2.9%)	0
Vomiting	嘔吐	3(1.9%)	0	6(5.1%)	1(0.8%)	2(5.7%)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2(1.3%)	2(1.3%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	0
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lip haemorrhage	口唇出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1(0.6%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Palatal swelling	口蓋腫脹	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Anal fissure	裂肛	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Anal incontinence	肛門失禁	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Breath odour	呼気臭	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Colitis	大腸炎	0	0	4(3.4%)	3(2.5%)	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	6(5.1%)	1(0.8%)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Fistula of small intestine	小腸瘻	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Gastric disorder	胃障害	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Lip pain	口唇痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Noninfective sialoadenitis	非感染性唾液腺炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Oesophageal pain	食道痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	1(2.9%)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Toothache	歯痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	44(28.6%)	5(3.2%)	43(36.4%)	10(8.5%)	17(48.6%)	3(8.6%)
Pyrexia	発熱	19(12.3%)	1(0.6%)	21(17.8%)	8(6.8%)	6(17.1%)	1(2.9%)
Fatigue	疲労	15(9.7%)	2(1.3%)	10(8.5%)	0	8(22.9%)	1(2.9%)
Asthenia	無力症	8(5.2%)	1(0.6%)	5(4.2%)	1(0.8%)	3(8.6%)	1(2.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7(4.5%)	0	4(3.4%)	0	3(8.6%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5(3.2%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Chest pain	胸痛	2(1.3%)	1(0.6%)	2(1.7%)	1(0.8%)	2(5.7%)	0
Chills	悪寒	2(1.3%)	0	7(5.9%)	0	3(8.6%)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	2(1.3%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Hernia	ヘルニア	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Inflammation	炎症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0
Oedema	浮腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Condition aggravated	状態悪化	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Extravasation	溢出	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Hyperpyrexia	異常高熱	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Hyperthermia	高熱	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3(1.9%)	0	13(11.0%)	9(7.6%)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.6%)	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	1(0.6%)	0	3(2.5%)	2(1.7%)	0	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Hepatic lesion	肝病変	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Liver injury	肝損傷	0	0	2(1.7%)	2(1.7%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	6(3.9%)	0	5(4.2%)	1(0.8%)	3(8.6%)	0
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	5(3.2%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1(0.6%)	0	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Contrast media reaction	造影剤反応	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Immunodeficiency	免疫不全症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	87(56.5%)	23(14.9%)	77(65.3%)	33(28.0%)	17(48.6%)	4(11.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	22(14.3%)	3(1.9%)	17(14.4%)	4(3.4%)	4(11.4%)	1(2.9%)
Pneumonia	肺炎	16(10.4%)	8(5.2%)	14(11.9%)	10(8.5%)	2(5.7%)	1(2.9%)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Respiratory tract infection	気道感染	16(10.4%)	2(1.3%)	8(6.8%)	1(0.8%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	13(8.4%)	0	7(5.9%)	1(0.8%)	3(8.6%)	1(2.9%)
Rhinitis	鼻炎	9(5.8%)	0	2(1.7%)	0	3(8.6%)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7(4.5%)	0	10(8.5%)	0	1(2.9%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	5(3.2%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	5(3.2%)	0	5(4.2%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	5(3.2%)	2(1.3%)	6(5.1%)	2(1.7%)	0	0
Lung infection	肺感染	4(2.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3(1.9%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3(1.9%)	0	4(3.4%)	2(1.7%)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	3(1.9%)	0	2(1.7%)	2(1.7%)	0	0
Ear infection	耳感染	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	2(1.3%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2(1.3%)	1(0.6%)	2(1.7%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0
Otitis media	中耳炎	2(1.3%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2(1.3%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Tooth infection	歯感染	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Furuncle	せつ	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1(0.6%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1(0.6%)	1(0.6%)	5(4.2%)	2(1.7%)	1(2.9%)	1(2.9%)
Localised infection	限局性感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	1(2.9%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	2(5.7%)	0
Peritonitis	腹膜炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1(0.6%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Tinea pedis	足部白癬	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Wound infection pseudomonas	シュードモナス性創感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	0	8(6.8%)	2(1.7%)	0	0
Cytomegalovirus viraemia	サイトメガロウイルス血症	0	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Fungal infection	真菌感染	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Infection	感染	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	2(1.7%)	2(1.7%)	0	0
Pneumonia haemophilus	ヘモフィルス性肺炎	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	0	4(3.4%)	4(3.4%)	0	0
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	30(19.5%)	4(2.6%)	20(16.9%)	5(4.2%)	9(25.7%)	1(2.9%)
Contusion	挫傷	13(8.4%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Fall	転倒	3(1.9%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(1.3%)	2(1.3%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1(0.6%)	1(0.6%)	2(1.7%)	2(1.7%)	0	0
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Procedural nausea	処置による悪心	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Skin injury	皮膚損傷	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Wound	創傷	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Forearm fracture	前腕骨折	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastrointestinal procedural complication	胃腸処置合併症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	9(7.6%)	2(1.7%)	8(22.9%)	1(2.9%)
Mouth injury	口腔内損傷	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Procedural complication	処置合併症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Scratch	引っかき傷	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	24(15.6%)	7(4.5%)	44(37.3%)	26(22.0%)	8(22.9%)	3(8.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	6(3.9%)	1(0.6%)	5(4.2%)	0	1(2.9%)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5(3.2%)	0	4(3.4%)	0	3(8.6%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(1.9%)	2(1.3%)	14(11.9%)	10(8.5%)	3(8.6%)	1(2.9%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(1.9%)	1(0.6%)	11(9.3%)	6(5.1%)	2(5.7%)	1(2.9%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3(1.9%)	2(1.3%)	9(7.6%)	9(7.6%)	1(2.9%)	1(2.9%)
Weight decreased	体重減少	2(1.3%)	0	5(4.2%)	0	1(2.9%)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Borrelia test positive	ボレリア検査陽性	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0
Human rhinovirus test positive	ヒトライノウイルス検査陽性	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Streptococcus test positive	レンサ球菌検査陽性	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Candida test positive	カンジダ検査陽性	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Faecal calprotectin increased	便中カルプロテクチン増加	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase decreased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	2(1.7%)	2(1.7%)	0	0
Immunoglobulins decreased	免疫グロブリン減少	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	7(5.9%)	6(5.1%)	0	0
Weight increased	体重増加	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	29(18.8%)	5(3.2%)	33(28.0%)	6(5.1%)	3(8.6%)	0
Decreased appetite	食欲減退	7(4.5%)	1(0.6%)	5(4.2%)	0	1(2.9%)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4(2.6%)	1(0.6%)	3(2.5%)	0	1(2.9%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	3(1.9%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3(1.9%)	2(1.3%)	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Gout	痛風	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2(1.3%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Cachexia	悪液質	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1(0.6%)	0	3(2.5%)	2(1.7%)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1(0.6%)	0	7(5.9%)	2(1.7%)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1(0.6%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Iron overload	鉄過剰	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1(0.6%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Vitamin K deficiency	ビタミンK欠乏	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Carbohydrate intolerance	炭水化物不耐症	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	44(28.6%)	5(3.2%)	27(22.9%)	3(2.5%)	3(8.6%)	0
Arthralgia	関節痛	13(8.4%)	1(0.6%)	7(5.9%)	0	1(2.9%)	0
Back pain	背部痛	9(5.8%)	0	7(5.9%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Pain in extremity	四肢痛	7(4.5%)	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	5(3.2%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5(3.2%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	4(2.6%)	2(1.3%)	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	2(1.3%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	2(1.3%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2(1.3%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Pain in jaw	顎痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	1(0.6%)	1(0.6%)	2(1.7%)	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Exostosis	外骨腫	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Joint effusion	関節滲出液	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	26(16.9%)	8(5.2%)	6(5.1%)	0	2(5.7%)	2(5.7%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	5(3.2%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	4(2.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	3(1.9%)	0	2(1.7%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Bowen's disease	ボーエン病	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Brain neoplasm	脳新生物	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Haemangioma	血管腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lip squamous cell carcinoma	口唇扁平上皮癌	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Meningioma	髄膜腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Neurofibroma	神経線維腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pancreatic neoplasm	膵新生物	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastric neoplasm	胃新生物	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Rectal adenoma	直腸腺腫	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	45(29.2%)	3(1.9%)	19(16.1%)	1(0.8%)	3(8.6%)	0
Headache	頭痛	34(22.1%)	1(0.6%)	7(5.9%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	9(5.8%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	3(1.9%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1(0.6%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Somnolence	傾眠	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Aphonia	失声症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Tremor	振戦	0	0	2(1.7%)	0	1(2.9%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	14(9.1%)	2(1.3%)	11(9.3%)	0	1(2.9%)	0
Insomnia	不眠症	9(5.8%)	1(0.6%)	7(5.9%)	0	0	0
Depression	うつ病	2(1.3%)	1(0.6%)	0	0	1(2.9%)	0
Agitation	激越	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Confusional state	錯乱状態	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Irritability	易刺激性	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Neurosis	神経症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13(8.4%)	1(0.6%)	10(8.5%)	3(2.5%)	3(8.6%)	0
Renal failure	腎不全	5(3.2%)	0	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0
Urinary retention	尿閉	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1(0.6%)	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Dysuria	排尿困難	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1(0.6%)	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Renal colic	腎仙痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1(0.6%)	1(0.6%)	2(1.7%)	0	0	0
Bladder dilatation	膀胱拡大	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Bladder pain	膀胱痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5(3.2%)	0	3(2.5%)	0	1(2.9%)	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Spermatocele	精液瘤	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Vaginal haematoma	腟血腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Prostatism	前立腺症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Prostatomegaly	前立腺腫大	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Vulvar dysplasia	外陰異形成	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	41(26.6%)	7(4.5%)	36(30.5%)	8(6.8%)	3(8.6%)	0
Cough	咳嗽	23(14.9%)	0	18(15.3%)	1(0.8%)	2(5.7%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	7(4.5%)	2(1.3%)	4(3.4%)	1(0.8%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4(2.6%)	0	4(3.4%)	0	1(2.9%)	0
Productive cough	湿性咳嗽	4(2.6%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	3(1.9%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Atelectasis	無気肺	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2(1.3%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	2(1.3%)	2(1.3%)	3(2.5%)	2(1.7%)	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lung consolidation	肺硬化	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Bronchiectasis	気管支拡張症	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	3(2.5%)	2(1.7%)	0	0
Lung disorder	肺障害	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Nasal septum perforation	鼻中隔穿孔	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Organising pneumonia	器質化肺炎	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	42(27.3%)	4(2.6%)	36(30.5%)	8(6.8%)	5(14.3%)	1(2.9%)
Rash	発疹	10(6.5%)	0	16(13.6%)	4(3.4%)	2(5.7%)	0
Skin lesion	皮膚病変	5(3.2%)	0	3(2.5%)	0	0	0
Petechiae	点状出血	4(2.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	4(2.6%)	1(0.6%)	7(5.9%)	1(0.8%)	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2(1.3%)	2(1.3%)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Acne	ざ瘡	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Blister	水疱	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1(0.6%)	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Eczema	湿疹	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Erythema	紅斑	1(0.6%)	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1(0.6%)	0	2(1.7%)	0	0	0
Night sweats	寝汗	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	1(0.6%)	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Purpura	紫斑	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1(0.8%)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Hyperkeratosis	過角化	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Lichen planus	扁平苔癬	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Precancerous skin lesion	前癌性皮膚病変	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	2(1.7%)	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0
Vascular disorders	血管障害	23(14.9%)	6(3.9%)	15(12.7%)	4(3.4%)	8(22.9%)	0
Haematoma	血腫	9(5.8%)	0	2(1.7%)	0	1(2.9%)	0
Hypertension	高血圧	5(3.2%)	3(1.9%)	5(4.2%)	1(0.8%)	0	0
Hypotension	低血圧	2(1.3%)	0	2(1.7%)	1(0.8%)	3(8.6%)	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Arterial haemorrhage	動脈出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Capillary fragility	毛細血管脆弱	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Haemorrhage	出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	0
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A (Acala) (N=154)		Arm B (IR) (N=118)		Arm B (BR) (N=35)	
		Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3	Any Grade	Grade >= 3
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1(0.6%)	0	0	0	1(2.9%)	0
Varicose vein	静脈瘤	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Vasculitis	血管炎	1(0.6%)	1(0.6%)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Flushing	潮紅	0	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Thrombosis	血栓症	0	0	0	0	1(2.9%)	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
Uncoded	_Uncoded_	0	0	3(2.5%)	0	0	0
FEBRILIA*	FEBRILIA*	0	0	1(0.8%)	0	0	0
PAIN LEFT GROIN*	PAIN LEFT GROIN*	0	0	1(0.8%)	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	0	0	1(0.8%)	0	0	0

MedDRA version 21.1
Acala: Acalabrutinib, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab

2.7.4.7.4　死亡例一覧表

2.7.4.7.4.1　死亡例一覧表（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の死亡例の一覧を表 2 に示す。

表 2　　死亡例一覧表（ITT 集団）（ACE-CL-309 試験）

Subject	Randomized Treatment	Randomization Date	Actual Treatment	Death Date (Study Day)	Death Within 30 Days after Last Dose of Study Drug (Y/N)	Death after Subject Crossover (Y/N)	Cause of Death	Cause of Death: Specify (if Other)
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (63)	Y	N	DISEASE PROGRESSION	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (208)	N	N	DISEASE PROGRESSION	
[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted] (408)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (331)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (270)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (470)	N	Y	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (390)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (266)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (269)	N	Y	RICHTER'S TRANSFORMATION	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (317)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (555)	N	N	RICHTER'S TRANSFORMATION	
[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted] (231)	N	N	RICHTER'S TRANSFORMATION	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (377)	Y	N	RICHTER'S TRANSFORMATION	

表 2　　死亡例一覧表（ITT 集団）（ACE-CL-309 試験）

Subject	Randomized Treatment	Randomization Date	Actual Treatment	Death Date (Study Day)	Death Within 30 Days after Last Dose of Study Drug (Y/N)	Death after Subject Crossover (Y/N)	Cause of Death	Cause of Death: Specify (if Other)
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (197)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (374)	N	N	DISEASE PROGRESSION	
[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted] (23)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (211)	N	Y	RICHTER'S TRANSFORMATION	
[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted] (321)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (366)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (371)	N	N	DISEASE PROGRESSION	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (362)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (111)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (323)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (92)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (343)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (81)	N	N	ADVERSE EVENT	

表 2　　死亡例一覧表（ITT 集団）（ACE-CL-309 試験）

Subject	Randomized Treatment	Randomization Date	Actual Treatment	Death Date (Study Day)	Death Within 30 Days after Last Dose of Study Drug (Y/N)	Death after Subject Crossover (Y/N)	Cause of Death	Cause of Death: Specify (if Other)
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (288)	N	N	UNKNOWN	
[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (BR)	[redacted]20[redacted] (167)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (118)	N	N	DISEASE PROGRESSION	
[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted]	Arm B (IR)	[redacted]20[redacted] (131)	Y	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (410)	N	N	UNKNOWN	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (479)	N	N	ADVERSE EVENT	
[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted]	Arm A (Acala)	[redacted]20[redacted] (261)	Y	N	ADVERSE EVENT	

Acala: Acalabrutinib, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab
All Deaths in the whole study period are included, that is, main study period + crossover period.

2.7.4.7.5　　重篤な有害事象

2.7.4.7.5.1　重篤な有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の重篤な有害事象の集計結果を表 3 に示す。

表 3　　重篤な有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Subjects with at least one Serious TEAE	重篤な有害事象発現例数	44(28.6%)	66(55.9%)	9(25.7%)	75(49.0%)
Pneumonia	肺炎	8(5.2%)	10(8.5%)	1(2.9%)	11(7.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	3(1.9%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumonitis	肺臓炎	2(1.3%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Respiratory tract infection	気道感染	2(1.3%)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2(1.3%)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	2(1.3%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1(0.6%)	0	0	0
Anaemia	貧血	1(0.6%)	4(3.4%)	1(2.9%)	5(3.3%)
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6%)	0	0	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1(0.6%)	0	0	0
Brain neoplasm	脳新生物	1(0.6%)	0	0	0
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0
Cachexia	悪液質	1(0.6%)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1(0.6%)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	1(0.6%)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.6%)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1(0.6%)	0	0	0
Chest pain	胸痛	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Decreased appetite	食欲減退	1(0.6%)	0	0	0

表 3　　重篤な有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Device related infection	医療機器関連感染	1(0.6%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1(0.6%)	16(13.6%)	0	16(10.5%)
Epididymitis	精巣上体炎	1(0.6%)	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1(0.6%)	0	0	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	1(0.6%)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	1(0.6%)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1(0.6%)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.6%)	0	0	0
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1(0.6%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1(0.6%)	2(1.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Limb injury	四肢損傷	1(0.6%)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1(0.6%)	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1(0.6%)	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	1(0.6%)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1(0.6%)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1(0.6%)	0	0	0
Pancreatic neoplasm	膵新生物	1(0.6%)	0	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	1(0.6%)	0	0	0
Peritonitis	腹膜炎	1(0.6%)	0	0	0

表 3　　重篤な有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Pleural effusion	胸水	1(0.6%)	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1(0.6%)	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1(0.6%)	0	0	0
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	1(0.6%)	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1(0.6%)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1(0.6%)	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pyrexia	発熱	1(0.6%)	8(6.8%)	1(2.9%)	9(5.9%)
Renal colic	腎仙痛	1(0.6%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1(0.6%)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1(0.6%)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1(0.6%)	0	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1(0.6%)	0	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Angina pectoris	狭心症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Bronchiectasis	気管支拡張症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Bronchitis	気管支炎	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)

表 3　　重篤な有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cardiomyopathy	心筋症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Chills	悪寒	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Colitis	大腸炎	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Condition aggravated	状態悪化	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Dehydration	脱水	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Enterocolitis	腸炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Gastric neoplasm	胃新生物	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Infection	感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 3　　重篤な有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Oesophagitis	食道炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Organising pneumonia	器質化肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Pneumonia haemophilus	ヘモフィルス性肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Psoriasis	乾癬	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Renal failure	腎不全	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

MedDRA version 21.1
Acala: Acalabrutinib, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab
Subjects are counted once for each PT term using the highest grade.

2.7.4.7.6　　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.7.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 4 に示す。

表 4　　治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B			
		Acala*	IR (N=118)		BR (N=35)	
		(N=154)	Idelalisib*	Rituximab*	Benda*	Rituximab*
Subjects with at least one TEAE that led to discontinuation of treatment	治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	16(10.4%)	59(50.0%)	15(12.7%)	4(11.4%)	6(17.1%)
Abdominal pain	腹痛	1(0.6%)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	5(4.2%)	1(0.8%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3(2.5%)	0	0	0
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1(0.6%)	0	0	0	0
Brain neoplasm	脳新生物	1(0.6%)	0	0	0	0
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	0	0	1(2.9%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1(0.6%)	0	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	1(0.8%)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1(0.6%)	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	0	3(2.5%)	0	0	0
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	1(0.8%)	0	0	0
Cytopenia	血球減少症	1(0.6%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	14(11.9%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	1(0.8%)	0	0	0
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	0	1(0.8%)	0	0	0
Gastric neoplasm	胃新生物	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)

表 4　　治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B			
		Acala*	IR (N=118)		BR (N=35)	
		(N=154)	Idelalisib*	Rituximab*	Benda*	Rituximab*
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1(0.8%)	0	0
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	0	0	1(2.9%)	0
Headache	頭痛	1(0.6%)	0	0	0	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1(0.6%)	0	0	0	0
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	1(0.8%)	0	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	1(0.8%)	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	0	2(1.7%)	0	0	0
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.6%)	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Liver injury	肝損傷	0	1(0.8%)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1(0.8%)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	1(0.8%)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	2(1.7%)	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	1(0.8%)	0	0	0
Organising pneumonia	器質化肺炎	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Peritonitis	腹膜炎	1(0.6%)	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1(0.8%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	4(3.4%)	3(2.5%)	0	0
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎	0	1(0.8%)	0	0	0

表 4　　治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B			
		Acala*	IR (N=118)		BR (N=35)	
		(N=154)	Idelalisib*	Rituximab*	Benda*	Rituximab*
Pneumonitis	肺臓炎	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1(0.6%)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1(0.8%)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1(0.8%)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1(0.8%)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1(0.6%)	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1(0.6%)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1(0.8%)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	4(3.4%)	1(0.8%)	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	1(0.8%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1(2.9%)
Vertigo	回転性めまい	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0

MedDRA version 21.1
Acala: Acalabrutinib, Benda: Bendamustine, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab
*　投与を中止した治験薬

2.7.4.7.7　　注目すべき有害事象

2.7.4.7.7.1　注目すべき有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の注目すべき有害事象の集計結果を表 5 に示す。

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Cardiac events	心血管系事象	20 (13.0%)	9 (7.6%)	3 (8.6%)	12 (7.8%)
Atrial fibrillation	心房細動関連事象	8 (5.2%)	4 (3.4%)	1 (2.9%)	5 (3.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	8 (5.2%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (2.6%)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Ventricular tachyarrhythmias	心室性頻脈性不整脈関連事象	0	0	0	0
Other cardiac events	その他の心血管系事象	15 (9.7%)	7 (5.9%)	2 (5.7%)	9 (5.9%)
Cardiac failure	心不全	3 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.8%)	1 (2.9%)	2 (1.3%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.8%)	1 (2.9%)	2 (1.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1 (0.8%)	1 (2.9%)	2 (1.3%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Palpitations	動悸	4 (2.6%)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	2 (1.3%)	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.6%)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6%)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1 (0.6%)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.6%)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.6%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.6%)	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.6%)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.6%)	0	0	0

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Anemia	貧血関連事象	23 (14.9%)	10 (8.5%)	4 (11.4%)	14 (9.2%)
Anaemia	貧血	23 (14.9%)	10 (8.5%)	4 (11.4%)	14 (9.2%)
Leukopenia	白血球減少症関連事象	33 (21.4%)	63 (53.4%)	13 (37.1%)	76 (49.7%)
Neutropenia	好中球減少症関連事象	33 (21.4%)	60 (50.8%)	13 (37.1%)	73 (47.7%)
Neutropenia	好中球減少症	30 (19.5%)	53 (44.9%)	12 (34.3%)	65 (42.5%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (1.9%)	9 (7.6%)	1 (2.9%)	10 (6.5%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (0.6%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (2.6%)
Other Leukopenia	その他の白血球減少症関連事象	0	3 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (2.6%)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症関連事象	22 (14.3%)	20 (16.9%)	6 (17.1%)	26 (17.0%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	17 (11.0%)	16 (13.6%)	5 (14.3%)	21 (13.7%)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (3.9%)	5 (4.2%)	1 (2.9%)	6 (3.9%)
Hemorrhage	出血関連事象	40 (26.0%)	9 (7.6%)	2 (5.7%)	11 (7.2%)
Major hemorrhage	重大な出血関連事象	3 (1.9%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (2.6%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Haematuria	血尿	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Other hemorrhage	その他の出血関連事象	38 (24.7%)	7 (5.9%)	1 (2.9%)	8 (5.2%)
Contusion	挫傷	13 (8.4%)	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Haematoma	血腫	9 (5.8%)	2 (1.7%)	1 (2.9%)	3 (2.0%)
Petechiae	点状出血	4 (2.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	3 (1.9%)	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	2 (1.3%)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (1.3%)	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	2 (1.3%)	0	0	0
Arterial haemorrhage	動脈出血	1 (0.6%)	0	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1 (0.6%)	0	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	1 (0.6%)	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.6%)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (0.6%)	0	0	0
Haemorrhage	出血	1 (0.6%)	0	0	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.6%)	0	0	0
Lip haemorrhage	口唇出血	1 (0.6%)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.6%)	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (0.6%)	0	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.6%)	0	0	0
Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.6%)	0	0	0
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1 (0.6%)	0	0	0
Vaginal haematoma	腟血腫	1 (0.6%)	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性関連事象	7 (4.5%)	33 (28.0%)	3 (8.6%)	36 (23.5%)

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.9%)	14 (11.9%)	3 (8.6%)	17 (11.1%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.9%)	11 (9.3%)	2 (5.7%)	13 (8.5%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	7 (5.9%)	0	7 (4.6%)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (0.6%)	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Liver injury	肝損傷	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (2.9%)	2 (1.3%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Hepatic lesion	肝病変	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.6%)	0	0	0
Hypertension	高血圧関連事象	5 (3.2%)	5 (4.2%)	0	5 (3.3%)
Hypertension	高血圧	5 (3.2%)	5 (4.2%)	0	5 (3.3%)
Infections	感染関連事象	87 (56.5%)	77 (65.3%)	17 (48.6%)	94 (61.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	22 (14.3%)	17 (14.4%)	4 (11.4%)	21 (13.7%)
Pneumonia	肺炎	16 (10.4%)	14 (11.9%)	2 (5.7%)	16 (10.5%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (4.5%)	10 (8.5%)	1 (2.9%)	11 (7.2%)
Respiratory tract infection	気道感染	16 (10.4%)	8 (6.8%)	0	8 (5.2%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	8 (6.8%)	0	8 (5.2%)

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Bronchitis	気管支炎	13 (8.4%)	7 (5.9%)	3 (8.6%)	10 (6.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (3.2%)	6 (5.1%)	0	6 (3.9%)
Sinusitis	副鼻腔炎	5 (3.2%)	5 (4.2%)	0	5 (3.3%)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.6%)	5 (4.2%)	1 (2.9%)	6 (3.9%)
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (1.9%)	4 (3.4%)	0	4 (2.6%)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	4 (3.4%)	0	4 (2.6%)
Cytomegalovirus viraemia	サイトメガロウイルス血症	0	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)
Rhinitis	鼻炎	9 (5.8%)	2 (1.7%)	3 (8.6%)	5 (3.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (1.9%)	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	3 (1.9%)	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.3%)	2 (1.7%)	1 (2.9%)	3 (2.0%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.6%)	2 (1.7%)	1 (2.9%)	3 (2.0%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	2 (1.7%)	0	2 (1.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	5 (3.2%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Viral infection	ウイルス感染	2 (1.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.8%)	2 (5.7%)	3 (2.0%)
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Fungal infection	真菌感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Infection	感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Pneumonia haemophilus	ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Lung infection	肺感染	4 (2.6%)	0	0	0
Ear infection	耳感染	2 (1.3%)	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	2 (1.3%)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	2 (1.3%)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2 (1.3%)	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Tooth infection	歯感染	2 (1.3%)	0	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.6%)	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (0.6%)	0	0	0
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	1 (0.6%)	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6%)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.6%)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.6%)	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.6%)	0	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.6%)	0	0	0
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	1 (0.6%)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.6%)	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (0.6%)	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.6%)	0	0	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1 (0.6%)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.6%)	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.6%)	0	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.6%)	0	0	0
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1 (0.6%)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (0.6%)	0	0	0
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.6%)	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.6%)	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (0.6%)	0	0	0
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.6%)	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.6%)	0	0	0

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Sepsis	敗血症	1 (0.6%)	0	0	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (0.6%)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.6%)	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.6%)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.6%)	0	0	0
Wound infection pseudomonas	シュードモナス性創感染	1 (0.6%)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (2.9%)	1 (0.7%)
Interstitial lung disease/Pneumonitis	間質性肺疾患／肺臓炎関連事象	3 (1.9%)	8 (6.8%)	0	8 (5.2%)
Pneumonitis	肺臓炎	2 (1.3%)	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	3 (2.5%)	0	3 (2.0%)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Lung infiltration	肺浸潤	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Second primary malignancies	二次性悪性腫瘍関連事象	18 (11.7%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (2.6%)
Second primary malignancies, excluding non-melanoma skin	二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	10 (6.5%)	3 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (2.6%)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	3 (1.9%)	2 (1.7%)	1 (2.9%)	3 (2.0%)
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1 (0.6%)	0	0	0
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1 (0.6%)	0	0	0

表 5　　注目すべき有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

ECI Category ECI Subcategory Preferred Term	注目すべき有害事象分類 注目すべき有害事象のサブカテゴリー 基本語	Arm A Acala (N=154)	Arm B IR (N=118)	 BR (N=35)	 Total (N=153)
Lip squamous cell carcinoma	口唇扁平上皮癌	1 (0.6%)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.6%)	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (0.6%)	0	0	0
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (0.6%)	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	1 (0.6%)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.6%)	0	0	0
Other Second primary malignancies	その他の二次性悪性腫瘍	10 (6.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	4 (2.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	5 (3.2%)	0	0	0
Bowen's disease	ボーエン病	1 (0.6%)	0	0	0
Tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Tumor lysis syndrome	腫瘍溶解症候群	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)

MedDRA version 21.1
Acala: Acalabrutinib, Benda: Bendamustine, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab

2.7.4.7.8　　発現時期別の有害事象

2.7.4.7.8.1　発現時期別の有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の発現時期別の有害事象の集計結果を表 6、表 7、表 8 に示す。

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Patients with any AE	有害事象発現例数	116 (75.3)	16 (10.6)	4 (2.8)	4 (2.8)	3 (2.3)	1 (1.1)	0	0	
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Bronchitis	気管支炎	1 (0.6)	5 (3.3)	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0	2 (5.3)	0	
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Ear infection	耳感染	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Epididymitis	精巣上体炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Erysipelas	丹毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Eye infection	眼感染	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Folliculitis	毛包炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Furuncle	せつ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Localised infection	限局性感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (2.6)	0	
Lung infection	肺感染	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (1.9)	4 (2.6)	0	0	0	0	0	0	
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Peritonitis	腹膜炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Pneumonia	肺炎	5 (3.2)	0	6 (4.1)	4 (2.8)	1 (0.8)	0	0	0	
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Respiratory tract infection	気道感染	6 (3.9)	6 (4.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Rhinitis	鼻炎	6 (3.9)	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.6)	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Sepsis	敗血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (1.3)	0	0	2 (1.4)	0	0	1 (2.6)	0	
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Skin infection	皮膚感染	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Tooth infection	歯感染	0	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (5.2)	7 (4.6)	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Wound infection pseudomonas	シュードモナス性創感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (2.2)	0	0	
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Bowen's disease	ボーエン病	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Brain neoplasm	脳新生物	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Haemangioma	血管腫	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Lip squamous cell carcinoma	口唇扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Lipoma	脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Meningioma	髄膜腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Neurofibroma	神経線維腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害									
Anaemia	貧血	19 (12.3)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	1 (1.1)	0	0	
Cytopenia	血球減少症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hyperleukocytosis	著明な白血球増多	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Lymph node pain	リンパ節痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Lymphadenitis	リンパ節炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Lymphocytosis	リンパ球増加症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Monocytosis	単球増加症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropenia	好中球減少症	12 (7.8)	9 (6.0)	5 (3.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (1.1)	0	0	
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Thrombocytopenia	血小板減少症	12 (7.8)	2 (1.3)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0	0	
Immune system disorders	免疫系障害									
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	5 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Cachexia	悪液質	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Decreased appetite	食欲減退	5 (3.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Gout	痛風	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.3)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Iron deficiency	鉄欠乏	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Iron overload	鉄過剰	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Vitamin K deficiency	ビタミンＫ欠乏	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Psychiatric disorders	精神障害									
Agitation	激越	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Anxiety	不安	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Confusional state	錯乱状態	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Depression	うつ病	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Insomnia	不眠症	7 (4.5)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	
Irritability	易刺激性	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Nervous system disorders	神経系障害									
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Dizziness	浮動性めまい	8 (5.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Dysgeusia	味覚異常	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	
Facial paresis	顔面不全麻痺	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Headache	頭痛	33 (21.4)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Neuralgia	神経痛	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Somnolence	傾眠	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Eye disorders	眼障害									
Accommodation disorder	調節障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Cataract	白内障	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Dry eye	ドライアイ	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Myopia	近視	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Vision blurred	霧視	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害									
Deafness unilateral	片耳難聴	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Ear pain	耳痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Tinnitus	耳鳴	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Cardiac disorders	心臓障害									

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Arrhythmia	不整脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Atrial fibrillation	心房細動	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (1.1)	0	0	
Bradycardia	徐脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Cardiac failure	心不全	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Palpitations	動悸	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Vascular disorders	血管障害									
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Arterial haemorrhage	動脈出血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Capillary fragility	毛細血管脆弱	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Haematoma	血腫	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	
Haemorrhage	出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Hot flush	ほてり	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypertension	高血圧	1 (0.6)	3 (2.0)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Hypotension	低血圧	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Vasculitis	血管炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Atelectasis	無気肺	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Cough	咳嗽	12 (7.8)	4 (2.6)	4 (2.8)	0	2 (1.5)	0	1 (2.6)	0	
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Dyspnoea	呼吸困難	6 (3.9)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Haemoptysis	喀血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Lung consolidation	肺硬化	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Nasal congestion	鼻閉	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (1.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Pleural effusion	胸水	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	
Productive cough	湿性咳嗽	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Abdominal pain	腹痛	4 (2.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Constipation	便秘	8 (5.2)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Diarrhoea	下痢	17 (11.0)	1 (0.7)	6 (4.1)	0	3 (2.3)	0	1 (2.6)	0	
Dry mouth	口内乾燥	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Gastritis	胃炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Haemorrhoids	痔核	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Lip haemorrhage	口唇出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Nausea	悪心	7 (4.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Palatal swelling	口蓋腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Stomatitis	口内炎	3 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	
Vomiting	嘔吐	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害									
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Acne	ざ瘡	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Alopecia	脱毛症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Blister	水疱	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Ecchymosis	斑状出血	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Eczema	湿疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Erythema	紅斑	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Nail disorder	爪の障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	
Night sweats	寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Onychoclasis	爪破損	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Petechiae	点状出血	4 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Pruritus	そう痒症	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	
Psoriasis	乾癬	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Purpura	紫斑	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Rash	発疹	6 (3.9)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Skin haemorrhage	皮膚出血	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Skin lesion	皮膚病変	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Arthralgia	関節痛	7 (4.5)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	
Arthritis	関節炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Back pain	背部痛	5 (3.2)	2 (1.3)	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	
Bone pain	骨痛	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Flank pain	側腹部痛	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Haemarthrosis	出血性関節症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Muscle spasms	筋痙縮	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (1.3)	0	0	2 (1.4)	0	0	1 (2.6)	0	
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Myalgia	筋肉痛	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	2 (2.2)	0	0	
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	
Pain in jaw	顎痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Spinal pain	脊椎痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害									
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Dysuria	排尿困難	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Haematuria	血尿	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Renal colic	腎仙痛	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Renal failure	腎不全	3 (1.9)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Urinary retention	尿閉	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Menorrhagia	月経過多	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Spermatocele	精液瘤	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Vaginal haematoma	腟血腫	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Asthenia	無力症	8 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	
Chest pain	胸痛	0	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	
Chills	悪寒	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Fatigue	疲労	12 (7.8)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Hernia	ヘルニア	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Inflammation	炎症	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Malaise	倦怠感	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Oedema	浮腫	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (3.9)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Pyrexia	発熱	10 (6.5)	4 (2.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	
Investigations	臨床検査									
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (1.9)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Borrelia test positive	ボレリア検査陽性	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Human rhinovirus test positive	ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	
Platelet count decreased	血小板数減少	5 (3.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Streptococcus test positive	レンサ球菌検査陽性	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Weight decreased	体重減少	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	

表 6　　発現時期別の有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	
Contusion	挫傷	12 (7.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Fall	転倒	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	
Procedural nausea	処置による悪心	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Skin injury	皮膚損傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	
Wound	創傷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	

MedDRA ver 21.1

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Patients with any AE	有害事象発現例数	99 (83.9)	14 (12.4)	2 (2.3)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Bronchitis	気管支炎	2 (1.7)	2 (1.8)	3 (3.5)	0	0	0	0	0	
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (3.6)	0	0	
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	3 (2.5)	3 (2.7)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	
Cytomegalovirus viraemia	サイトメガロウイルス血症	0	0	0	3 (4.1)	0	0	0	0	
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Fungal infection	真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (2.5)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Infection	感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Influenza	インフルエンザ	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (3.5)	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (2.5)	3 (2.7)	1 (1.2)	2 (2.7)	0	1 (3.6)	0	0	
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Pneumonia	肺炎	4 (3.4)	1 (0.9)	4 (4.7)	2 (2.7)	1 (1.8)	2 (7.1)	0	0	
Pneumonia haemophilus	ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory tract infection	気道感染	0	6 (5.3)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Rhinitis	鼻炎	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (5.9)	6 (5.3)	1 (1.2)	2 (2.7)	0	1 (3.6)	0	0	
Urinary tract infection	尿路感染	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (2.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Rectal adenoma	直腸腺腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (3.6)	0	0	
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害									
Anaemia	貧血	9 (7.6)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	2 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Granulocytopenia	顆粒球減少症	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Hypergammaglobulinaemia	高γグロブリン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropenia	好中球減少症	31 (26.3)	17 (15.0)	3 (3.5)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Thrombocytopenia	血小板減少症	9 (7.6)	6 (5.3)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Immune system disorders	免疫系障害									
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Endocrine disorders	内分泌障害									
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Cachexia	悪液質	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Carbohydrate intolerance	炭水化物不耐症	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	
Decreased appetite	食欲減退	2 (1.7)	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	
Dehydration	脱水	2 (1.7)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Fluid overload	水分過負荷	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.8)	2 (1.8)	2 (2.3)	1 (1.4)	0	1 (3.6)	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	1 (3.6)	0	0	
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Iron deficiency	鉄欠乏	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Psychiatric disorders	精神障害									
Anxiety	不安	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Confusional state	錯乱状態	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Insomnia	不眠症	3 (2.5)	2 (1.8)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	
Neurosis	神経症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Nervous system disorders	神経系障害									
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Aphonia	失声症	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	
Dysarthria	構語障害	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Headache	頭痛	2 (1.7)	3 (2.7)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Tremor	振戦	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Eye disorders	眼障害									
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Vision blurred	霧視	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害									
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiac disorders	心臓障害									
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Angina pectoris	狭心症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiac failure	心不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Vascular disorders	血管障害									
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8)	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	
Flushing	潮紅	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Haematoma	血腫	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hot flush	ほてり	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Hypertension	高血圧	3 (2.5)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (10.0)	0	
Hypotension	低血圧	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Bronchiectasis	気管支拡張症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Cough	咳嗽	7 (5.9)	9 (8.0)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.8)	2 (1.8)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Lung disorder	肺障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Lung infiltration	肺浸潤	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Nasal septum perforation	鼻中隔穿孔	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Organising pneumonia	器質化肺炎	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.5)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Productive cough	湿性咳嗽	2 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8)	2 (1.8)	0	3 (4.1)	0	0	0	0	
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.5)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Anal fissure	裂肛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Anal incontinence	肛門失禁	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Breath odour	呼気臭	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Chapped lips	口唇のひび割れ	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Colitis	大腸炎	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.7)	0	0	0	0	
Constipation	便秘	5 (4.2)	3 (2.7)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Diarrhoea	下痢	14 (11.9)	16 (14.2)	7 (8.1)	8 (10.8)	4 (7.1)	6 (21.4)	0	0	
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Dyspepsia	消化不良	2 (1.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.8)	1 (3.6)	1 (10.0)	0	
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Enteritis	小腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Enterocolitis	腸炎	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	
Faeces soft	軟便	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Flatulence	鼓腸	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastric disorder	胃障害	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Glossodynia	舌痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Lip pain	口唇痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Nausea	悪心	5 (4.2)	5 (4.4)	1 (1.2)	2 (2.7)	2 (3.6)	0	0	0	
Noninfective sialoadenitis	非感染性唾液腺炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Oesophageal pain	食道痛	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Oesophagitis	食道炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Stomatitis	口内炎	4 (3.4)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Toothache	歯痛	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Vomiting	嘔吐	2 (1.7)	2 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (3.6)	0	0	
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害									
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hepatic lesion	肝病変	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	1 (0.8)	0	0	1 (1.4)	0	1 (3.6)	0	0	
Hepatotoxicity	肝毒性	3 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Liver injury	肝損傷	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Alopecia	脱毛症	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Angioedema	血管浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Eczema	湿疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Erythema	紅斑	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hyperhidrosis	多汗症	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	
Lichen planus	扁平苔癬	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Night sweats	寝汗	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Onychoclasis	爪破損	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Petechiae	点状出血	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Precancerous skin lesion	前癌性皮膚病変	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Pruritus	そう痒症	3 (2.5)	3 (2.7)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Psoriasis	乾癬	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Rash	発疹	9 (7.6)	3 (2.7)	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (3.6)	0	0	0	
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Arthralgia	関節痛	2 (1.7)	3 (2.7)	1 (1.2)	0	0	1 (3.6)	0	0	
Back pain	背部痛	2 (1.7)	5 (4.4)	0	0	0	0	0	0	
Bone pain	骨痛	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	
Bursitis	滑液包炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Exostosis	外骨腫	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Flank pain	側腹部痛	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Joint effusion	関節滲出液	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Myalgia	筋肉痛	1 (0.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Spinal pain	脊椎痛	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (3.6)	0	0	
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害									
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (1.8)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Bladder dilatation	膀胱拡大	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Bladder pain	膀胱痛	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Haematuria	血尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Renal failure	腎不全	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Renal impairment	腎機能障害	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	
Urinary retention	尿閉	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Pelvic pain	骨盤痛	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Prostatomegaly	前立腺腫大	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Vulvar dysplasia	外陰異形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Asthenia	無力症	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	
Chest pain	胸痛	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	
Chills	悪寒	6 (5.1)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Condition aggravated	状態悪化	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Extravasation	溢出	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Fatigue	疲労	6 (5.1)	1 (0.9)	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hyperpyrexia	異常高熱	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hyperthermia	高熱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Malaise	倦怠感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Pyrexia	発熱	13 (11.0)	6 (5.3)	0	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	
Investigations	臨床検査									
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (7.6)	3 (2.7)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.9)	2 (1.8)	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Candida test positive	カンジダ検査陽性	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Faecal calprotectin increased	便中カルプロテクチン増加	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Gamma-glutamyltransferase decreased	γーグルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Immunoglobulins decreased	免疫グロブリン減少	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Neutrophil count decreased	好中球数減少	5 (4.2)	3 (2.7)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (1.7)	2 (1.8)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	3 (2.5)	1 (0.9)	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Weight decreased	体重減少	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.7)	0	0	0	0	
Weight increased	体重増加	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Contusion	挫傷	1 (0.8)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Fall	転倒	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Forearm fracture	前腕骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Infusion related reaction	注入に伴う反応	8 (6.8)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Mouth injury	口腔内損傷	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Procedural complication	処置合併症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	

表 7　　発現時期別の有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Procedural nausea	処置による悪心	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Scratch	引っかき傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Wound	創傷	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	

MedDRA ver 21.1

表 8　　発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Patients with any AE	有害事象発現例数	27 (77.1)	1 (3.3)	0						
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Bronchitis	気管支炎	3 (8.6)	0	0						
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (3.3)	0						
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.9)	0	0						
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	0	0						
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	1 (2.9)	0	0						
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	1 (3.3)	0						
Influenza	インフルエンザ	1 (2.9)	0	0						
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (2.9)	0	0						
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (3.3)	0						
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (5.7)	0	0						
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)	1 (3.3)	0						
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (3.3)	0						
Rhinitis	鼻炎	3 (8.6)	0	0						
Skin infection	皮膚感染	1 (2.9)	0	0						
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (8.6)	1 (3.3)	0						
Wound infection	創傷感染	0	1 (3.3)	0						
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
Gastric neoplasm	胃新生物	1 (2.9)	0	0						
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	1 (3.3)	0						
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	1 (2.9)	0	0						

表 8　　発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害									
Anaemia	貧血	4 (11.4)	0	0						
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (3.3)	0						
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	1 (2.9)	0	0						
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (2.9)	0	0						
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (3.3)	0						
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (3.3)	0						
Neutropenia	好中球減少症	10 (28.6)	2 (6.7)	0						
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (11.4)	1 (3.3)	0						
Immune system disorders	免疫系障害									
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (2.9)	0	0						
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.9)	0	0						
Immunodeficiency	免疫不全症	1 (2.9)	0	0						
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.9)	0	0						
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.9)	0	0						
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1 (2.9)	0	0						
Psychiatric disorders	精神障害									
Depression	うつ病	1 (2.9)	0	0						
Nervous system disorders	神経系障害									
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (3.3)	0						
Syncope	失神	1 (2.9)	0	0						
Tremor	振戦	1 (2.9)	0	0						
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害									
Vertigo	回転性めまい	2 (5.7)	0	0						

表 8　　発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Cardiac disorders	心臓障害									
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (3.3)	0						
Angina pectoris	狭心症	1 (2.9)	0	0						
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (3.3)	0						
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (2.9)	0	0						
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (2.9)	0	0						
Vascular disorders	血管障害									
Flushing	潮紅	1 (2.9)	0	0						
Haematoma	血腫	1 (2.9)	0	0						
Hot flush	ほてり	0	1 (3.3)	0						
Hypotension	低血圧	3 (8.6)	0	0						
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (3.3)	0						
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (2.9)	0	0						
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (2.9)	0	0						
Thrombosis	血栓症	1 (2.9)	0	0						
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Cough	咳嗽	2 (5.7)	0	0						
Dysphonia	発声障害	1 (2.9)	0	0						
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.9)	0	0						
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (2.9)	0	0						
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal pain	腹痛	1 (2.9)	0	0						
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	0	1 (3.3)	0						
Constipation	便秘	4 (11.4)	1 (3.3)	0						

表 8　　発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Diarrhoea	下痢	5 (14.3)	0	0						
Fistula of small intestine	小腸瘻	1 (2.9)	0	0						
Gastritis	胃炎	1 (2.9)	0	0						
Nausea	悪心	7 (20.0)	0	0						
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	1 (2.9)	0	0						
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.3)	0						
Vomiting	嘔吐	1 (2.9)	1 (3.3)	0						
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Rash	発疹	2 (5.7)	0	0						
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (2.9)	0	0						
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (2.9)	0	0						
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.9)	0	0						
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Arthralgia	関節痛	1 (2.9)	0	0						
Back pain	背部痛	1 (2.9)	0	0						
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.9)	0	0						
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害									
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (2.9)	0	0						
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (3.3)	0						
Renal failure	腎不全	1 (2.9)	0	0						
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Prostatism	前立腺症	1 (2.9)	0	0						
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									

表 8　　発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Asthenia	無力症	3 (8.6)	0	0						
Chest pain	胸痛	2 (5.7)	0	0						
Chills	悪寒	3 (8.6)	0	0						
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	1 (2.9)	0	0						
Fatigue	疲労	7 (20.0)	1 (3.3)	0						
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (2.9)	0	0						
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (8.6)	0	0						
Pyrexia	発熱	4 (11.4)	2 (6.7)	0						
Investigations	臨床検査									
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0	1 (100.0)						
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0	0						
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (8.6)	0	0						
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	0						
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (2.9)	0	0						
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (2.9)	0	0						
Weight decreased	体重減少	1 (2.9)	0	0						
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									

表 8　　発現時期別の有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Gastrointestinal procedural complication	胃腸処置合併症	1 (2.9)	0	0						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	8 (22.9)	0	0						

MedDRA ver 21.1

2.7.4.7.9　　発現時期別の注目すべき有害事象

2.7.4.7.9.1　発現時期別の注目すべき有害事象（ACE-CL-309 試験）

ACE-CL-309 試験の発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果を表 9、表 10、表 11 に示す。

表 9　　発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果：Acalabrutinib（ACE-CL-309 試験）

ECI Category / ECI Subcategory	注目すべき有害事象分類 / 注目すべき有害事象のサブカテゴリー	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=154)	3-<6 (N=151)	6-<9 (N=145)	9-<12 (N=142)	12-<15 (N=132)	15-<18 (N=91)	18-<21 (N=38)	21-<24 (N=3)	24- (N=0)
Patients with any AE	注目すべき有害事象発現例数	87 (56.5)	19 (12.6)	7 (4.8)	5 (3.5)	5 (3.8)	3 (3.3)	1 (2.6)	0	
Cardiac events	心血管系事象	8 (5.2)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.3)	3 (3.3)	0	0	
Atrial fibrillation	心房細動関連事象	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (1.1)	0	0	
Anemia	貧血関連事象	19 (12.3)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0	1 (1.1)	0	0	
Leukopenia	白血球減少症関連事象	14 (9.1)	9 (6.0)	5 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (1.1)	0	0	
Neutropenia	好中球減少症関連事象	14 (9.1)	9 (6.0)	5 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (1.1)	0	0	
Thrombocytopenia	血小板減少症関連事象	16 (10.4)	3 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0	0	
Hemorrhage	出血関連事象	32 (20.8)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	
Major hemorrhage	重大な出血関連事象	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	
Hepatotoxicity	肝毒性関連事象	3 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0	0	0	0	
Hypertension	高血圧関連事象	1 (0.6)	3 (2.0)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	
Infections	感染関連事象	46 (29.9)	14 (9.3)	10 (6.9)	8 (5.6)	5 (3.8)	1 (1.1)	3 (7.9)	0	
Interstitial lung disease/Pneumonitis	間質性肺疾患／肺臓炎関連事象	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0	
Second primary malignancies	二次性悪性腫瘍関連事象	3 (1.9)	6 (4.0)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.8)	2 (2.2)	0	0	
Second primary malignancies (excluding non melanoma skin)	二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	2 (1.3)	5 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	
Tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	

MedDRA ver 21.1

表 10　　発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果：Idelalisib+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

ECI Category / ECI Subcategory	注目すべき有害事象分類 / 注目すべき有害事象のサブカテゴリー	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=118)	3-<6 (N=113)	6-<9 (N=86)	9-<12 (N=74)	12-<15 (N=56)	15-<18 (N=28)	18-<21 (N=10)	21-<24 (N=1)	24- (N=0)
Patients with any AE	注目すべき有害事象発現例数	81 (68.6)	21 (18.6)	4 (4.7)	4 (5.4)	2 (3.6)	0	1 (10.0)	0	
Cardiac events	心血管系事象	6 (5.1)	1 (0.9)	2 (2.3)	0	0	0	0	0	
Atrial fibrillation	心房細動関連事象	3 (2.5)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Anemia	貧血関連事象	9 (7.6)	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Leukopenia	白血球減少症関連事象	39 (33.1)	19 (16.8)	3 (3.5)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	
Neutropenia	好中球減少症関連事象	38 (32.2)	18 (15.9)	3 (3.5)	0	1 (1.8)	0	0	0	
Other Leukopenia	その他の白血球減少症関連事象	1 (0.8)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Thrombocytopenia	血小板減少症関連事象	11 (9.3)	7 (6.2)	1 (1.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	
Hemorrhage	出血関連事象	4 (3.4)	5 (4.4)	0	0	0	0	0	0	
Major hemorrhage	重大な出血関連事象	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	
Hepatotoxicity	肝毒性関連事象	23 (19.5)	4 (3.5)	3 (3.5)	1 (1.4)	1 (1.8)	1 (3.6)	0	0	
Hypertension	高血圧関連事象	3 (2.5)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (10.0)	0	
Infections	感染関連事象	32 (27.1)	25 (22.1)	9 (10.5)	8 (10.8)	1 (1.8)	2 (7.1)	0	0	
Interstitial lung disease/Pneumonitis	間質性肺疾患／肺臓炎関連事象	4 (3.4)	3 (2.7)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	
Second primary malignancies	二次性悪性腫瘍関連事象	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	
Second primary malignancies (excluding non melanoma skin)	二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	
Tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	

MedDRA ver 21.1

表 11　　発現時期別の注目すべき有害事象の集計結果：Bendamustine+Rituximab（ACE-CL-309 試験）

ECI Category / ECI Subcategory	注目すべき有害事象分類 / 注目すべき有害事象のサブカテゴリー	Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
		0-<3 (N=35)	3-<6 (N=30)	6-<9 (N=1)	9-<12 (N=0)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Patients with any AE	注目すべき有害事象発現例数	22 (62.9)	4 (13.3)	0						
Cardiac events	心血管系事象	2 (5.7)	1 (3.3)	0						
Atrial fibrillation	心房細動関連事象	0	1 (3.3)	0						
Anemia	貧血関連事象	4 (11.4)	0	0						
Leukopenia	白血球減少症関連事象	11 (31.4)	2 (6.7)	0						
Neutropenia	好中球減少症関連事象	11 (31.4)	2 (6.7)	0						
Other Leukopenia	その他の白血球減少症関連事象	0	1 (3.3)	0						
Thrombocytopenia	血小板減少症関連事象	5 (14.3)	1 (3.3)	0						
Hemorrhage	出血関連事象	2 (5.7)	0	0						
Major hemorrhage	重大な出血関連事象	1 (2.9)	0	0						
Hepatotoxicity	肝毒性関連事象	2 (5.7)	0	1 (100.0)						
Infections	感染関連事象	12 (34.3)	5 (16.7)	0						
Second primary malignancies	二次性悪性腫瘍関連事象	0	1 (3.3)	0						
Second primary malignancies (excluding non melanoma skin)	二次性悪性腫瘍関連事象：非黒色腫皮膚新生物以外	0	1 (3.3)	0						

MedDRA ver 21.1

第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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
2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） 3
2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2） 4
2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3） 6
2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4） 9

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Barf and Kaptein 2012

Barf T, Kaptein A. Irreversible protein kinase inhibitors: balancing the benefits and risks. J Med Chem 2012;55:6243–62.

Bressler 2006

Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. Geriatrics 2006;61:12–8.

Dressman et al 1990

Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. Pharm Res 1990;7:756-61.

El-Omar et al 1997

El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology 1997;113:15-24.

Farkas and Greenblatt 2008

Farkas D, Greenblatt DJ. Influence of fruit juices on drug disposition: discrepancies between in vitro and clinical studies. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:381–93.

Galia et al 1998

Galia E, Nicolaides E, Hörter D, et al. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. Pharm Res 1998;15:698-705.

Gertz et al 2010

Gertz M, Harrison A, Houston JB, et al. Prediction of Human Intestinal First-Pass Metabolism of 25 CYP3A Substrates from In Vitro Clearance and Permeability Data. Drug Metab Dispos 2010;38:1147-58.

Jantratid et al 2008

Jantratid E, Janssen N, Reppas C, et al. Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. Pharm Res 2008;25:1663-76.

Lahner et al 2014

Lahner E, Virili C, Santaguida MG, et al. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. World J Gastroenterology 2014;20:10331-7.

Lange et al 1997

Lange D, Pavao JH, Wu J, et al. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers. J Clin Pharmacol 1997;37:535–40.

Mitra and Kesisoglou 2013

Mitra A, Kesisoglou F. Impaired drug absorption due to high stomach pH: review of strategies for mitigation of such effect to enable pharmaceutical product development. Mol Pharm 2013;10:3970–9.

Pepin et al 2019

Pepin XJH, Moir AJ, Mann JC, 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. Eur J Pharm Biopharm 2019;142:435–48. doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.07.011.

Russell et al 1993

Russell T, Berardi R, Barnett J, et al. Upper Gastrointestinal pH in Seventy -Nine Healthy, Elderly North American Men and Women. Pharmaceutical Reserach 1993;10:187-196

Smith et al 2000

Smith B, Vandenhende F, DeSante K, et al. Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality. Pharmaceutical Research, 2000;17:1278-1283.

Zhang et al 2014

Zhang L, Wu F, Lee SC, et al. pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development. Clin Pharmacol Ther 2014;96:266–77.

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

Advani et al 2013

Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31:88–94.

Barf and Kaptein 2012

Barf T, Kaptein A. Irreversible protein kinase inhibitors: balancing the benefits and risks. J Med Chem 2012;55:6243–62.

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;31:428.

Burger et al 2016

Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. Nature Communication 2016;7:1-13.

Byrd et al 2016

Byrd JC, Harrington BK, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016; 374:323–32 and supplementary appendix available online [cited 30 April 2017]: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1509981/suppl_file/nejmoa1509981_appendix.pdf.

El-Omar et al 1997

El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology 1997;113:15-24.

Everhart et al 2000

Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. Journal of Infectious Diseases 2000;181:1359–63.

Hanley et al 2011

Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW. The effect of grapefruit juice on drug disposition. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:267–286.

Hendriks et al 2014

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

Krivoy et al 2012

Krivoy N, Zuckerman T, Elkin H, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of oral busulfan in stem cell transplantation: prediction of poor drug metabolism to prevent drug toxicity. Curr Drug Saf 2012;7:211-7.

Lahner et al 2014

Lahner E, Virili C, Santaguida MG, et al. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. World J Gastroenterology 2014;20:10331-7.

Lee et al 2015

Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, 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. Drug Metab Dispos 2015;43:490-509.

Sachs et al 2007

Sachs G, Shin JM, Vagin O, et al. The Gastric H,K ATPase as a Drug Target Past, Present, and Future. Journal of Clinical Gastroenterol 2007;41:S226-42.

Scheers et al 2015

Scheers E, Leclercq L, de Jong J, et al. Absorption, metabolism, and excretion of oral ^{14}C radiolabeled ibrutinib: an open-label, phase I, single dose study in healthy men. Drug Metab Dispos. 2015;43:289–97.

Tomalik-Scharte et al 2014

Tomalik-Scharte D, Suleiman AA, Frechen Set al. Population pharmacokinetic analysis of circadian rhythms in hepatic CYP3A activity using midazolam. J Clin Pharmacol. 2014 Oct;54:1162-9. doi: 10.1002/jcph.318. Epub 2014 May 5.

Tucker and Rule 2015

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;11:979-90.

Woyach 2015

Woyach JA, Patterns of resistance to B cell–receptor pathway antagonists in chronic lymphocytic leukemia and strategies for management. Hematology 2015:355-360.

Woyach et al 2014a

Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. N Engl J Med 2014 Jun 12;370:2286-94.

Woyach et al 2014b

Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood 2014;123:1810-7.

Xie et al 2004

Xie HG, Wood A, Kim R, et al. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. Pharmacogenomics 2004;5:243-72

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Barf et al 2017

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;363:240-52.

Brice et al 1997

Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun 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. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 1997;15:1110-7.

Cheson et al 2012

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. J Clin Oncol 2012;30:2820-2.

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;10:21-7.

Choi et al 2009

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. Clin Cancer Res. 2009;15:5494-502.

Eichhorst et al 2009

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. Blood 2009;114:3382-91.

Eichhorst et al 2015

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, 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.

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;29:3559-66.

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;370:997-1007.

Goede et al 2015

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. Leukemia 2015;29:1602-4.

Goede et al 2014

Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-10.

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;111:5446-56. Erratum in: Blood 2008;112:5259.

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;131:2745-60.

Hallek et al 2018b

Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2018;391:1524-37.

Han et al 1973

Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. Cancer 1973;31:502-8.

Hans et al 2004

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. Blood 2004;103:275-82.

Hendriks et al 2014

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

Honigberg et al 2010

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 USA 2010;107:13075-80.

Knospe and Loeb 1980

Knospe WH, Loeb V Jr. Biweekly chlorambucil treatment of lymphocytic lymphoma. Cancer Clin Trials 1980;3:329-36.

Kohrt et al 2014

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;123:1957-60.

Leblond et al 2016

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. Blood 2016;128:1321-8.

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;93:1394-401.

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;103:874-9.

Moreno et al 2019

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. Lancet Oncol 2019;20:43-56.

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.

O’Brien et al 2016

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. Lancet Oncol 2016;17:1409-18.

Roberts et al 2016

Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016;374:311-22.

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; 378:1107-20.

Shanafelt et al 2018

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). Blood 2018;132:LBA-4.

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;37:1391-402.

Stilgenbauer et al 2016

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016; 17: 768-78.

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;101:1563-72.

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;18:297-311.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

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.

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.

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.

Cairo and Bishop 2004

Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004 Oct;127(1):3-11.

El-Sayed et al 2019

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. World Allergy Organ J. 2019 Mar 22;12(3):100018.

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.

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.

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.

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.

Lopez-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.

Lowell 2011

Lowell CA. Src-family and Syk kinases in activating and inhibitory pathways in innate immune cells: signaling cross talk. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Mar 1;3(3).

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.

Smith-Garvin et al 2009

Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. Annu Rev Immunol. 2009;27:591-619.

Wang et al 2013

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.

第 2 部　CTD の概要

一般名：アカラブルチニブ

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
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。

目次

目次 2
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 14
2.7.6.2 個々の試験の概要 23
2.7.6.2.1 ACE-HV-009 試験（参考資料）5.3.1.1.1 23
2.7.6.2.1.1 試験方法 23
2.7.6.2.1.1.1 治験目的及び評価方法 23
2.7.6.2.1.1.2 治験デザイン 24
2.7.6.2.1.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 25
2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 25
2.7.6.2.1.1.5 投与期間 25
2.7.6.2.1.1.6 統計手法 25
2.7.6.2.1.2 試験成績 25
2.7.6.2.1.2.1 薬物動態 25
2.7.6.2.1.2.2 安全性 26
2.7.6.2.1.3 結論 26
2.7.6.2.2 ACE-HV-113 試験（参考資料）5.3.1.2.1 28
2.7.6.2.2.1 試験方法 28
2.7.6.2.2.1.1 治験目的及び評価方法 28
2.7.6.2.2.1.2 治験デザイン 29
2.7.6.2.2.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 29
2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 29
2.7.6.2.2.1.5 投与期間 29
2.7.6.2.2.1.6 統計手法 30
2.7.6.2.2.2 試験成績 31
2.7.6.2.2.2.1 薬物動態 31
2.7.6.2.2.2.2 胃内 pH 32
2.7.6.2.2.2.3 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果 33
2.7.6.2.2.2.4 アカラブルチニブの薬物動態パラメータに及ぼす遺伝子多型の影響 37
2.7.6.2.2.2.5 安全性 37
2.7.6.2.2.3 結論 37
2.7.6.2.3 ACE-HV-001 試験（参考資料）5.3.3.1.1 38
2.7.6.2.3.1 試験方法 38
2.7.6.2.3.1.1 治験目的及び評価方法 38
2.7.6.2.3.1.2 治験デザイン 39
2.7.6.2.3.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 39
2.7.6.2.3.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 40
2.7.6.2.3.1.5 投与期間 40
2.7.6.2.3.1.6 統計手法 41
2.7.6.2.3.2 試験成績 41
2.7.6.2.3.2.1 薬物動態 41
2.7.6.2.3.2.2 薬力学 44
2.7.6.2.3.2.3 安全性 44

2.7.6.2.3.3 結論 45
2.7.6.2.4 ACE-HI-001 試験（参考資料）5.3.3.3.1 46
2.7.6.2.4.1 試験方法 46
2.7.6.2.4.1.1 治験目的及び評価方法 46
2.7.6.2.4.1.2 治験デザイン 47
2.7.6.2.4.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 47
2.7.6.2.4.1.4 治験薬の用量及び投与方法 47
2.7.6.2.4.1.5 投与期間 48
2.7.6.2.4.1.6 統計手法 48
2.7.6.2.4.2 試験成績 48
2.7.6.2.4.2.1 薬物動態 48
2.7.6.2.4.2.2 安全性 52
2.7.6.2.4.3 結論 52
2.7.6.2.5 ACE-HI-102 試験（参考資料）5.3.3.3.2 53
2.7.6.2.5.1 試験方法 53
2.7.6.2.5.1.1 治験目的及び評価方法 53
2.7.6.2.5.1.2 治験デザイン 54
2.7.6.2.5.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 54
2.7.6.2.5.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 55
2.7.6.2.5.1.5 投与期間 55
2.7.6.2.5.1.6 統計手法 55
2.7.6.2.5.2 試験成績 55
2.7.6.2.5.2.1 薬物動態 55
2.7.6.2.5.2.2 安全性 61
2.7.6.2.5.3 結論 61
2.7.6.2.6 ACE-HV-004 試験（参考資料）5.3.3.4.1 63
2.7.6.2.6.1 試験方法 63
2.7.6.2.6.1.1 治験目的及び評価方法 63
2.7.6.2.6.1.2 治験デザイン 64
2.7.6.2.6.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 65
2.7.6.2.6.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 66
2.7.6.2.6.1.5 投与期間 66
2.7.6.2.6.1.6 統計手法 66
2.7.6.2.6.2 試験成績 67
2.7.6.2.6.2.1 薬物動態 67
2.7.6.2.6.2.2 薬力学 77
2.7.6.2.6.2.3 安全性 78
2.7.6.2.6.3 結論 78
2.7.6.2.7 ACE-HV-112 試験（参考資料）5.3.3.4.2 79
2.7.6.2.7.1 試験方法 79
2.7.6.2.7.1.1 治験目的及び評価方法 79
2.7.6.2.7.1.2 治験デザイン 80
2.7.6.2.7.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 81
2.7.6.2.7.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 81
2.7.6.2.7.1.5 投与期間 81
2.7.6.2.7.1.6 統計手法 82

2.7.6.2.7.2 試験成績 83
2.7.6.2.7.2.1 薬物動態 83
2.7.6.2.7.2.2 安全性 96
2.7.6.2.7.3 結論 96
2.7.6.2.8 ACE-HV-005 試験（参考資料）5.3.4.1.1 97
2.7.6.2.8.1 試験方法 97
2.7.6.2.8.1.1 治験目的及び評価方法 97
2.7.6.2.8.1.2 治験デザイン 98
2.7.6.2.8.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 99
2.7.6.2.8.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 99
2.7.6.2.8.1.5 投与期間 99
2.7.6.2.8.1.6 統計手法 99
2.7.6.2.8.2 試験成績 100
2.7.6.2.8.2.1 心電図 100
2.7.6.2.8.2.2 薬物動態 101
2.7.6.2.8.2.3 安全性 101
2.7.6.2.8.3 結論 102
2.7.6.2.9 ACE-HV-007 試験（参考資料）5.3.4.1.2 104
2.7.6.2.9.1 試験方法 104
2.7.6.2.9.1.1 治験目的及び評価方法 104
2.7.6.2.9.1.2 治験デザイン 105
2.7.6.2.9.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 105
2.7.6.2.9.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 106
2.7.6.2.9.1.5 投与期間 106
2.7.6.2.9.1.6 統計手法 106
2.7.6.2.9.2 試験成績 107
2.7.6.2.9.2.1 薬物動態 107
2.7.6.2.9.2.2 薬力学 112
2.7.6.2.9.2.3 安全性 115
2.7.6.2.9.3 結論 116
2.7.6.2.10 ACE-HV-008 試験（参考資料）5.3.4.1.3 117
2.7.6.2.10.1 試験方法 117
2.7.6.2.10.1.1 治験目的及び評価方法 117
2.7.6.2.10.1.2 治験デザイン 118
2.7.6.2.10.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 118
2.7.6.2.10.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 118
2.7.6.2.10.1.5 投与期間 118
2.7.6.2.10.1.6 統計手法 118
2.7.6.2.10.2 試験成績 119
2.7.6.2.10.2.1 薬物動態 119
2.7.6.2.10.2.2 薬力学 124
2.7.6.2.10.2.3 安全性 126
2.7.6.2.10.3 結論 126
2.7.6.2.11 ACE-HV-111 試験（参考資料）5.3.4.1.4 127
2.7.6.2.11.1 試験方法 127
2.7.6.2.11.1.1 治験目的及び評価方法 127

2.7.6.2.11.1.2 治験デザイン 129
2.7.6.2.11.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 129
2.7.6.2.11.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 129
2.7.6.2.11.1.5 投与期間 129
2.7.6.2.11.1.6 統計手法 129
2.7.6.2.11.2 試験成績 131
2.7.6.2.11.2.1 薬力学 131
2.7.6.2.11.2.2 薬物動態 137
2.7.6.2.11.2.3 安全性 139
2.7.6.2.11.3 結論 139
2.7.6.2.12 ACE-CL-309 試験（評価資料）5.3.5.1.1 141
2.7.6.2.12.1 試験方法 141
2.7.6.2.12.1.1 治験目的及び評価方法 141
2.7.6.2.12.1.2 治験デザイン 143
2.7.6.2.12.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 144
2.7.6.2.12.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 145
2.7.6.2.12.1.5 治療期間 145
2.7.6.2.12.1.6 統計手法 145
2.7.6.2.12.2 試験成績 146
2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 146
2.7.6.2.12.2.2 有効性 146
2.7.6.2.12.2.3 安全性 147
2.7.6.2.12.3 結論 149
2.7.6.2.13 ACE-CL-007 試験（参考資料）5.3.5.1.2 150
2.7.6.2.13.1 試験方法 150
2.7.6.2.13.1.1 治験目的及び評価方法 150
2.7.6.2.13.1.2 治験デザイン 152
2.7.6.2.13.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 154
2.7.6.2.13.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 154
2.7.6.2.13.1.5 治療期間 154
2.7.6.2.13.1.6 統計手法 155
2.7.6.2.13.2 試験成績 156
2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 156
2.7.6.2.13.2.2 有効性 157
2.7.6.2.13.2.3 薬物動態 159
2.7.6.2.13.2.4 安全性 159
2.7.6.2.13.3 結論 161
2.7.6.2.14 15-H-0016 試験（参考資料）5.3.5.2.1 162
2.7.6.2.14.1 試験方法 163
2.7.6.2.14.1.1 治験目的及び評価方法 163
2.7.6.2.14.1.2 治験デザイン 164
2.7.6.2.14.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 166
2.7.6.2.14.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 166
2.7.6.2.14.1.5 治療期間 166
2.7.6.2.14.1.6 統計手法 166
2.7.6.2.14.2 試験成績 167

2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 167
2.7.6.2.14.2.2 有効性 167
2.7.6.2.14.2.3 薬物動態 168
2.7.6.2.14.2.4 薬力学 168
2.7.6.2.14.2.5 薬物動態／薬力学の関係 168
2.7.6.2.14.2.6 薬理遺伝学的解析 168
2.7.6.2.14.2.7 安全性 168
2.7.6.2.14.3 結論 170
2.7.6.2.15 ACE-CL-001 試験（評価資料）5.3.5.2.2 171
2.7.6.2.15.1 試験方法 172
2.7.6.2.15.1.1 治験目的及び評価方法 172
2.7.6.2.15.1.2 治験デザイン 172
2.7.6.2.15.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 175
2.7.6.2.15.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 175
2.7.6.2.15.1.5 治療期間 175
2.7.6.2.15.1.6 統計手法 175
2.7.6.2.15.2 試験成績 178
2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 178
2.7.6.2.15.2.2 有効性 178
2.7.6.2.15.2.3 薬物動態 179
2.7.6.2.15.2.4 薬力学 179
2.7.6.2.15.2.5 薬物動態／薬力学の関係 179
2.7.6.2.15.2.6 安全性 179
2.7.6.2.15.3 結論 180
2.7.6.2.16 ACE-CL-003 試験（参考資料）5.3.5.2.3 181
2.7.6.2.16.1 試験方法 181
2.7.6.2.16.1.1 治験目的及び評価方法 181
2.7.6.2.16.1.2 治験デザイン 183
2.7.6.2.16.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 184
2.7.6.2.16.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 185
2.7.6.2.16.1.5 治療期間 185
2.7.6.2.16.1.6 統計手法 185
2.7.6.2.16.2 試験成績 186
2.7.6.2.16.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 186
2.7.6.2.16.2.2 有効性 187
2.7.6.2.16.2.3 薬物動態 187
2.7.6.2.16.2.4 薬力学 187
2.7.6.2.16.2.5 薬力動態／薬力学の関係 187
2.7.6.2.16.2.6 薬理遺伝学解析 187
2.7.6.2.16.2.7 安全性 187
2.7.6.2.16.3 結論 189
2.7.6.2.17 ACE-LY-002 試験（参考資料）5.3.5.2.4 190
2.7.6.2.17.1 試験方法 190
2.7.6.2.17.1.1 治験目的及び評価方法 190
2.7.6.2.17.1.2 治験デザイン 191
2.7.6.2.17.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 191

2.7.6.2.17.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 191
2.7.6.2.17.1.5 治療期間 191
2.7.6.2.17.1.6 統計手法 192
2.7.6.2.17.2 試験成績 192
2.7.6.2.17.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 192
2.7.6.2.17.2.2 有効性 193
2.7.6.2.17.2.3 薬物動態 193
2.7.6.2.17.2.4 薬力学 193
2.7.6.2.17.2.5 薬力動態／薬力学の関係 193
2.7.6.2.17.2.6 安全性 193
2.7.6.2.17.3 結論 194
2.7.6.2.18 ACE-LY-003 試験（参考資料）5.3.5.2.5 195
2.7.6.2.18.1 試験方法 195
2.7.6.2.18.1.1 治験目的及び評価方法 195
2.7.6.2.18.1.2 治験デザイン 196
2.7.6.2.18.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 197
2.7.6.2.18.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 197
2.7.6.2.18.1.5 治療期間 197
2.7.6.2.18.1.6 統計手法 197
2.7.6.2.18.2 試験成績 197
2.7.6.2.18.2.1 有効性 197
2.7.6.2.18.2.2 薬物動態 197
2.7.6.2.18.2.3 薬力学 198
2.7.6.2.18.2.4 薬物動態／薬力学の関係 198
2.7.6.2.18.2.5 薬理遺伝学 198
2.7.6.2.18.2.6 安全性 198
2.7.6.2.18.3 結論 199
2.7.6.2.19 ACE-LY-004 試験（参考資料）5.3.5.2.6 200
2.7.6.2.19.1 試験方法 200
2.7.6.2.19.1.1 治験目的及び評価方法 200
2.7.6.2.19.1.2 治験デザイン 201
2.7.6.2.19.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 202
2.7.6.2.19.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 202
2.7.6.2.19.1.5 治療期間 203
2.7.6.2.19.1.6 統計手法 203
2.7.6.2.19.2 試験成績 204
2.7.6.2.19.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 204
2.7.6.2.19.2.2 有効性 204
2.7.6.2.19.2.3 薬物動態及び薬力学 206
2.7.6.2.19.2.4 安全性 206
2.7.6.2.19.3 結論 209
2.7.6.2.20 ACE-MY-001 試験（参考資料）5.3.5.2.7 210
2.7.6.2.20.1 試験方法 210
2.7.6.2.20.1.1 治験目的及び評価方法 210
2.7.6.2.20.1.2 治験デザイン 211
2.7.6.2.20.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 212

2.7.6.2.20.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 212
2.7.6.2.20.1.5 治療期間 212
2.7.6.2.20.1.6 統計手法 212
2.7.6.2.20.2 試験成績 213
2.7.6.2.20.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 213
2.7.6.2.20.2.2 有効性 214
2.7.6.2.20.2.3 薬物動態 214
2.7.6.2.20.2.4 薬力学 214
2.7.6.2.20.2.5 薬物動態／薬力学 214
2.7.6.2.20.2.6 安全性 214
2.7.6.2.20.3 結論 215
2.7.6.2.21 ACE-WM-001 試験（参考資料）5.3.5.2.8 216
2.7.6.2.21.1 試験方法 216
2.7.6.2.21.1.1 治験目的及び評価方法 216
2.7.6.2.21.1.2 治験デザイン 217
2.7.6.2.21.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 218
2.7.6.2.21.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 218
2.7.6.2.21.1.5 治療期間 218
2.7.6.2.21.1.6 統計手法 218
2.7.6.2.21.2 試験成績 219
2.7.6.2.21.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 219
2.7.6.2.21.2.2 有効性 219
2.7.6.2.21.2.3 薬物動態 220
2.7.6.2.21.2.4 薬力学 220
2.7.6.2.21.2.5 安全性 220
2.7.6.2.21.3 結論 220
2.7.6.2.22 D8220C00001 試験（評価資料）5.3.5.2.9 221
2.7.6.2.22.1 試験方法 221
2.7.6.2.22.1.1 治験目的及び評価方法 221
2.7.6.2.22.1.2 治験デザイン 222
2.7.6.2.22.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数 223
2.7.6.2.22.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号 224
2.7.6.2.22.1.5 治療期間 224
2.7.6.2.22.1.6 統計手法 224
2.7.6.2.22.2 試験成績 225
2.7.6.2.22.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性 225
2.7.6.2.22.2.2 有効性 225
2.7.6.2.22.2.3 薬物動態 226
2.7.6.2.22.2.4 薬力学 226
2.7.6.2.22.2.5 安全性 226
2.7.6.2.22.3 結論 227
2.7.6.3 有効性及び安全性の評価資料とした試験における有害事象及び因果関係の否定できない有害事象の集計結果 228
2.7.6.3.1 ACE-CL-309 試験 228
2.7.6.3.2 ACE-CL-001 試験 263
2.7.6.3.3 D8220C00001 試験 310

表目次

表 1 臨床試験一覧表 14
表 2 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ 31
表 3 胃内パラメータ（[redacted] データ）の要約 32
表 4 共変量の回帰推定値 33
表 5 全被験者を対象とした第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体間及び個体内変動） 34
表 6 ピロリ菌感染陰性被験者を対象とした第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体間及び個体内変動） 35
表 7 ピロリ菌感染陽性被験者を対象とした第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体間及び個体内変動） 35
表 8 アカラブルチニブの薬物動態パラメータにピロリ菌感染状況が及ぼす影響を評価する統計解析結果（ピロリ菌感染陽性被験者 vs ピロリ菌感染陰性被験者） 36
表 9 軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときのアカラブルチニブの薬物動態パラメータ 49
表 10 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（軽度肝機能障害者［グループ A］と肝機能正常者［グループ N］との比較） 50
表 11 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（中等度肝機能障害者［グループ B］と肝機能正常者［グループ N］との比較） 51
表 12 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ 56
表 13 非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータ 57
表 14 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者） 57
表 15 非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者） 58
表 16 ACP-5862 の薬物動態パラメータ 59
表 17 非結合形 ACP-5862 の薬物動態パラメータ 60
表 18 ACP-5862 の薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者） 60
表 19 非結合形 ACP-5862 の薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者） 61
表 20 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（パート 1） 68

表 21 アカラブルチニブ単独投与（投与 A）と炭酸カルシウムとの併用投与（投与 B）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 1） 69
表 22 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（パート 2） 71
表 23 アカラブルチニブ単独投与（投与 C）とオメプラゾールとの併用投与（投与 D）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 2） 71
表 24 オメプラゾールの薬物動態パラメータ（パート 2） 72
表 25 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（パート 3） 74
表 26 アカラブルチニブ単独投与（投与 E）とリファンピシンとの併用投与（投与 F、投与 1 日目）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 3） 75
表 27 アカラブルチニブ単独投与（投与 E）とリファンピシンとの併用投与（投与 F、投与 9 日目）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 3） 75
表 28 リファンピシンの薬物動態パラメータ（パート 3） 76
表 29 尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の要約（パート 3） 78
表 30 投与 1A、1B、1C 及び 1D におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ ... 84
表 31 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（パート 1） 86
表 32 投与 2A、2B、2C 及び 2D におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ ... 88
表 33 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（パート 2） 89
表 34 投与 3A、3B、3C 及び 3D におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ ... 92
表 35 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（パート 3） 93
表 36 投与 A 及び投与 B におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの要約 ... 101
表 37 アカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び投与 7 日目におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ 107
表 38 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 7 日目 vs 投与 1 日目）（全例対象） 109
表 39 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 7 日目 vs 投与 1 日目）（ピロリ菌感染陰性被験者対象） 109
表 40 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 7 日目 vs 投与 1 日目）（ピロリ菌感染陽性被験者対象） 110
表 41 アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染状況及び投与日の影響を評価した統計解析結果 111
表 42 アカラブルチニブの薬物動態パラメータ 120
表 43 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（第 1 期［投与 A］vs 第 2 期［投与 B］） 121

表 44 ピロリ菌感染陰性被験者におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（第 1 期［投与 A］vs 第 2 期［投与 B］） 122
表 45 ピロリ菌感染陽性被験者におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（第 1 期［投与 A］vs 第 2 期［投与 B］） 122
表 46 ピロリ菌感染状況及び投与期が薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価した反復測定 ANOVA 結果 123
表 47 投与 14 日目におけるアカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 A vs 投与 B） 137
表 48 用法・用量（投与 A vs 投与 B）及びピロリ菌感染状況別に示した投与 14 日目におけるアカラブルチニブの曝露量 138
表 49 目的及び評価項目 141
表 50 目的及び評価項目 150
表 51 目的及び評価項目 163
表 52 目的及び評価項目 172
表 53 目的及び評価項目 181
表 54 目的及び評価項目 190
表 55 目的及び評価項目 195
表 56 目的及び評価項目 200
表 57 主要評価項目及び主な副次的評価項目の Lugano 分類に基づく治験担当医師評価（24 カ月後更新時点） 205
表 58 目的及び評価項目 210
表 59 目的及び評価項目 216
表 60 目的及び評価項目 221
表 61 全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験） 229
表 62 全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験） 252
表 63 全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験） 264
表 64 全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験） 302
表 65 全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験） 311
表 66 全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（D8220C00001 試験） .. 317

図目次

図 1 血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示） 42
図 2 アカラブルチニブ 75 mg を食後（○）又は空腹時（■）に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示） 43

図 3 アカラブルチニブ 50 mg を単独（○）又はイトラコナゾール併用下（■）で投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示）... 44

図 4 軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示）... 49

図 5 重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示、薬物動態解析対象集団）... 56

図 6 重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 ACP-5862 濃度推移（算術平均値、片対数表示、薬物動態解析対象集団）... 59

図 7 アカラブルチニブを単独投与（投与 A）又は炭酸カルシウムとの併用（投与 B）で単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）... 68

図 8 アカラブルチニブを単独投与（投与 C）又はオメプラゾールとの併用で（投与 D）単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）... 70

図 9 アカラブルチニブ 100 mg を単独投与（投与 E、第 1 期、投与 1 日目）又はリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回 9 日間反復経口投与と併用投与したとき（投与 F、第 2 期、それぞれ投与 1 日目及び投与 9 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）... 73

図 10 炭酸カルシウム単回投与、オメプラゾール反復経口投与並びにリファンピシン単回及び反復経口投与と併用したときのアカラブルチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間... 77

図 11 酸性製剤の影響（パート 1）：オメプラゾール併用下又は非併用下においてアカラブルチニブの酸性製剤又は参照製剤を水で単回投与したときのアカラブルチニブの曝露量の比較（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比及びその 90%信頼区間を示したフォレストプロット）... 87

図 12 酸性飲料の影響（パート 2）：オメプラゾール併用下又は非併用下においてアカラブルチニブ（参照製剤）を水又は酸性飲料で単回投与したときのアカラブルチニブの曝露量の比較（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比及びその 90%信頼区間を示したフォレストプロット）... 91

図 13 グレープフルーツジュースの影響（パート 3）：オメプラゾール併用下又は非併用下においてアカラブルチニブ（参照製剤）を水又はグレープフルーツで単回投与したときのアカラブルチニブの曝露量の比較（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%信頼区間を示したフォレストプロット）... 95

図 14 アカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び投与 7 日目における血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±SD）（片対数表示）... 107

図 15 全リンパ球における B 細胞の割合及び全細胞における単球（CD14+）の割合 ー 投与前からの平均変化率（SEM）... 112

図 16 平均 BTK 占有率（SD）の経時的変化 113
図 17 平均 BTK 阻害率、pBTK 及び pS6 阻害率、総 BTK 濃度（投与前に対する割合）（SD）の経時的変化 114
図 18 平均 BTK 占有率及び BCR を介した細胞表面マーカー増加の阻害率（SD）... 115
図 19 第 1 期（投与 A）及び第 2 期（投与 B）の 1 日目にアカラブルチニブ 25 mg を単回投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示） 120
図 20 BTK 占有率及び機能アッセイ阻害率の経時的推移（算術平均値±標準偏差） . 124
図 21 アカラブルチニブの C_{max} 又は $AUC_{(0-t)}$ と投与 4 時間後の BTK 占有率との関係126
図 22 BTK 標的占有率 131
図 23 BCR 刺激後 pBTK（Y223）に対する阻害 132
図 24 BCR 刺激後 pS6 に対する阻害 133
図 25 BCR 刺激後 CXCR4 減少に対する阻害 134
図 26 BCR 刺激後 CD86 発現に対する阻害 135
図 27 BCR 刺激後 CD69 発現に対する阻害 136

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1 臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 I 相 参考資料 バイオアベイラビリティ	ACE-HV-009 米国	5.3.1.1.1	バイオアベイラビリティ 薬物動態 安全性	単一施設 非盲検 2 コホート	コホート 1：アカラブルチニブ 100 mg 経口投与、及び微量（<10 µg、 ≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与 コホート 2：微量（<10 µg、≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg 経口投与	14 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬物動態	ACE-HV-113 米国	5.3.1.2.1	薬物動態 安全性	単一施設 非盲検 固定順序 2 期	アカラブルチニブ 100 mg 経口投与	12 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬物動態	ACE-HV-001 米国	5.3.3.1.1	薬物動態 安全性 薬力学	単一施設 無作為化 （パート 2 のみ） 非盲検 逐次用量漸増 3 パート	パート 1（用量漸増単回投与）：アカラブルチニブ 2.5、5、25 及び 50 mg BID 又は 100 mg QD 経口投与（投与期間は 1 日間） パート 2（食事の影響の検討）：高脂肪食摂取及び非摂取下でアカラブルチニブ 75 mg QD 経口投与 パート 3（イトラコナゾールとの薬物相互作用の検討）：Day 1 及び 9 にアカラブルチニブ 50 mg QD 経口投与、Day 4～8 にイトラコナゾール 200 mg BID 経口投与及び Day 9 にイトラコナゾール 200 mg QD 経口投与。	59 例	健康被験者	パート 1：単回投与又は 1 日 2 回投与（投与期間 1 日） パート 2：単回投与（投与期間 2 日） パート 3：単回投与（投与期間 2 日）	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 I 相 参考資料 薬物動態	ACE-HI-001 米国	5.3.3.3.1	薬物動態 安全性	多施設共同 非盲検	アカラブルチニブ 50 mg 経口投与	18 例	軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者、並びに肝機能正常な被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬物動態	ACE-HI-102 米国	5.3.3.3.2	薬物動態 安全性	多施設共同 非盲検	アカラブルチニブ 50 mg 経口投与	16 例	重度肝機能障害を有する被験者、並びに肝機能正常な被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬物動態	ACE-HV-004 米国	5.3.3.4.1	薬物動態 安全性	単一施設 非盲検 3 パート	パート 1（炭酸カルシウムとの薬物相互作用の検討） • 第 1 期：Day 1 にアカラブルチニブ 100 mg 経口投与 • 第 2 期：Day 1 に炭酸カルシウム 1 g +アカラブルチニブ 100 mg 経口投与 パート 2（オメプラゾールとの薬物相互作用の検討） • 第 1 期：Day 1 にアカラブルチニブ 100 mg 経口投与 • 第 2 期：Day 1～5 にオメプラゾール 40 mg、Day 5 にアカラブルチニブ 100 mg 経口投与 パート 3（リファンピシンとの薬物相互作用の検討） • 第 1 期：Day 1 にアカラブルチニブ 100 mg 経口投与 • 第 2 期：Day 1～9 にリファンピシン 600 mg、Day 1 及び 9 アカラブルチニブ 100 mg 経口投与	72 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 I 相 参考資料 薬物動態	ACE-HV-112 米国	5.3.3.4.2	薬物動態 安全性	単一施設 非盲検 3 パート	パート 1（参照製剤と酸性製剤の比較）：Day 1 及び 8 にアカラブルチニブ（参照製剤）100 mg を水で経口投与、Day 3 及び 10 にアカラブルチニブ（酸性製剤）100 mg を水で経口投与 パート 2（酸性飲料の影響の検討）：Day 1 及び 8 にアカラブルチニブ（参照製剤）100 mg を水で経口投与、Day 3 及び 10 にアカラブルチニブ（参照製剤）100 mg を酸性飲料で経口投与 パート 3（グレープフルーツジュースの影響の検討）：Day 1 及び 8 にアカラブルチニブ（参照製剤）100 mg を水で経口投与、Day 3 及び 10 にアカラブルチニブ（参照製剤）100 mg をグレープフルーツジュースで経口投与 なお、全パートの Day 4～10 の期間にはオメプラゾール 40 mg QD を経口投与した。	36 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 I 相 参考資料 薬力学	ACE-HV-005 米国	5.3.4.1.1	安全性 （QT/QTc 評価試験） 薬物動態	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ及び陽性対照 クロスオーバー	下記の 4 つの治験薬を無作為化された順序で経口投与した。 • アカラブルチニブ 100 mg+モキシフロキサシンプラセボ • アカラブルチニブ 400 mg+モキシフロキサシンプラセボ • アカラブルチニブプラセボ+モキシフロキサシン 400 mg • アカラブルチニブプラセボ+モキシフロキサシンプラセボ	48 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬力学	ACE-HV-007 米国	5.3.4.1.2	薬力学 薬物動態 安全性	単一施設 非盲検	アカラブルチニブ 15 mg QD 経口投与	40 例	健康被験者	7 日間	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬力学	ACE-HV-008 米国	5.3.4.1.3	薬物動態 薬力学 安全性	単一施設 非盲検	アカラブルチニブ 25 mg 経口投与	40 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 薬力学	ACE-HV-111 米国	5.3.4.1.4	薬力学 薬物動態 安全性	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 コホート	<u>コホート 1</u> • アカラブルチニブ 30 mg QD 経口投与 • プラセボ QD 経口投与 <u>コホート 2</u> • アカラブルチニブ 15 mg BID 経口投与 • プラセボ BID 経口投与	48 例	健康被験者	14 日間	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 III 相 評価資料 有効性	ACE-CL-309 ポーランドを含む計 25 カ国	5.3.5.1.1	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検 群間比較	A 群：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 B 群：Idelalisib 150 mg BID 経口投与+リツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1 の Day 1）、500 mg/m^2（その後 2 週ごとに 4 回、更に 4 週ごとに 3 回）静脈内投与 又は ベンダムスチン 70 mg/m^2（サイクル 1～6 の Day 1 及び 2）静脈内投与+リツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1 の Day 1）、500 mg/m^2（サイクル 2～6 の Day 1）静脈内投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	310 例	再発／難治性 CLL 患者	アカラブルチニブ：病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで Idelalisib：病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで リツキシマブ：最大で 6 サイクルまで ベンダムスチン：最大で 6 サイクルまで	進行中 中間報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 III 相 参考資料 有効性	ACE-CL-007 米国を含む計 18 カ国	5.3.5.1.2	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 非盲検 群間比較	A 群：オビヌツズマブ 100 mg（サイクル 1 の Day 1）、900 mg（サイクル 1 の Day 2）、1000 mg（サイクル 1 の Day 8 及び 15、並びにサイクル 2～6 の Day 1）静脈内投与+chlorambucil 0.5 mg/kg（サイクル 1～6 の Day 1 及び 15）経口投与 B 群：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与+オビヌツズマブ 100 mg（サイクル 2 の Day 1）、900 mg（サイクル 2 の Day 2）、1000 mg（サイクル 2 の Day 8 及び 15、並びにサイクル 3～7 の Day 1）静脈内投与 C 群：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	535 例	未治療 CLL 患者	アカラブルチニブ：病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで オビヌツズマブ：最大で 6 サイクルまで Chlorambucil：最大で 6 サイクルまで	進行中 中間報告書
第 II 相 参考資料 安全性	15-H-0016 米国	5.3.5.2.1	有効性 安全性 薬力学	単一施設 無作為化 非盲検	アカラブルチニブ 200 mg QD 又は 100 mg BID 経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	48 例	再発／難治性及び未治療 17p 欠失 CLL/SLL 患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 中間報告書
第 I/II 相 評価資料 安全性	ACE-CL-001 米国を含む計 3 カ国	5.3.5.2.2	安全性 MTD 薬物動態 薬力学 有効性	多施設共同 非盲検	用量漸増期：アカラブルチニブ 100～400 mg QD、100 mg 又は 200 mg BID 経口投与 拡大投与期：アカラブルチニブ 200 mg QD 又は 100 mg BID 経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	306 例	CLL/SLL、リヒター症候群又は前リンパ球性白血病患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 中間報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 Ib 相 参考資料 安全性	ACE-CL-003 米国	5.3.5.2.3	有効性 安全性 薬力学 薬物動態	単一施設 非盲検 4 コホート	コホート 1 及び 2：アカラブルチニブ+オビヌツズマブ コホート 3：アカラブルチニブ+リツキシマブ+venetoclax コホート 4：アカラブルチニブ+オビヌツズマブ+venetoclax 各治験薬の用法･用量は以下通りである。 アカラブルチニブ：100 mg BID 経口投与 オビヌツズマブ：100 mg（サイクル 2 の Day 1）、900 mg（サイクル 2 の Day 2）、1000 mg（サイクル 2 の Day 8 及び 15、並びにサイクル 3～7 の Day 1）静脈内投与 リツキシマブ：375 mg/m^2（サイクル 2 の Day 1、8、15 及び 22、並びにサイクル 3～7 の Day 1）静脈内投与 Venetoclax：20 mg QD（サイクル 3 の Day 1～7）、50 mg QD（サイクル 3 の Day 8～14）、100 mg QD（サイクル 3 の Day 15～21）、200 mg QD（サイクル 3 の Day 22～28）、400 mg QD（サイクル 4 の Day 1 からサイクル 15 の終了時まで）経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	45 例	再発／難治性又は未治療 CLL/SLL/前リンパ球性白血病患者	アカラブルチニブ：病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで オビヌツズマブ及びリツキシマブ：最大で 6 サイクルまで Venetoclax：最大で 13 サイクルまで	進行中 中間報告書（コホート 2 までの結果を含む）

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 Ib 相 参考資料 安全性	ACE-LY-002 米国及び英国	5.3.5.2.4	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	多施設共同 非盲検	アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	21 例	再発／難治性 de novo 活性化 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 最終報告書
第 Ib/II 相 参考資料 安全性	ACE-LY-003 米国	5.3.5.2.5	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間	再発／難治性コホート 第 1 群：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 第 2 群：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与+リツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22、並びにサイクル 2～6 の Day 1）静脈内投与 未治療コホート アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与+リツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22、並びにサイクル 2～6 の Day 1）静脈内投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	40 例	濾胞性リンパ腫患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 中間報告書
第 II 相 参考資料 安全性	ACE-LY-004 米国を含む計 9 カ国	5.3.5.2.6	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	多施設共同 非盲検	アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	124 例	再発／難治性マントル細胞リンパ腫患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 最終報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 評価／参考別 試験の種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬、 投与方法、投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況／報告書の種類
第 Ib 相 参考資料 安全性	ACE-MY-001 米国及び英国	5.3.5.2.7	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間	コホート 1：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 コホート 2：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与+デキサメタゾン 40 mg 週 1 回経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	27 例	多発性骨髄腫患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 最終報告書
第 II 相 参考資料 安全性	ACE-WM-001 米国を含む計 6 カ国	5.3.5.2.8	有効性 薬物動態 薬力学 安全性	多施設共同 非盲検	アカラブルチニブ 100 mg BID 又は 200 mg QD 経口投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	106 例	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 中間報告書
第 I 相 評価資料 安全性	D8220C00001 日本	5.3.5.2.9	安全性 薬物動態 有効性 薬力学	多施設共同 非盲検 3 パート	パート 1（単独療法用量確認期）：アカラブルチニブ 100 mg 単回経口投与、その後 2～7 日間の休薬期間に後、アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与 パート 3（併用療法用量確認期）：アカラブルチニブ 100 mg BID 経口投与+オビヌツズマブ 100 mg（サイクル 2 の Day 1）、900 mg（サイクル 2 の Day 2）、1000 mg（サイクル 2 の Day 8 及び 15、並びにサイクル 3～7 の Day 1）を静脈内投与 なお、治療は 28 日間を 1 サイクルとした。	25 例	進行期 B 細胞性腫瘍患者	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで	進行中 中間報告書（パート 2 までの結果を含む）

BID：1 日 2 回、CLL：慢性リンパ性白血病、MTD：最大耐量、QD：1 日 1 回、SLL：小リンパ球性リンパ腫

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 ACE-HV-009 試験（参考資料）5.3.1.1.1

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終評価データ入手日）
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.1.1 試験方法

2.7.6.2.1.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

- アカラブルチニブの絶対バイオアベイラビリティを評価する。
- [^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与したときの血漿中動態を評価する。
- [^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときの放射能の排泄経路、排泄率及び排泄量を評価する。

副次目的

- アカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- [^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときのアカラブルチニブの代謝物を特定する。
- アカラブルチニブの消失に関与する 3 種の代謝酵素及びトランスポーターについて遺伝子多型の影響を評価する。
- [^{14}C]-アカラブルチニブを経口投与したときの血液、血漿及び血球中の放射能濃度を測定する。

評価方法

薬物動態

コホート 1 では、アカラブルチニブを経口投与及び微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与後、所定時点で採血し、アカラブルチニブ及び放射能の血漿中濃度を測定した。また、アカラブルチニブを経口投与後、所定期間に採尿し、アカラブルチニブの尿中濃度を測定した。

コホート 2 では、微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与し、全血及び血漿中の放射能濃度並びに血漿中アカラブルチニブ濃度を測定し、また血漿中の代謝物プロファイルを評価した。尿については採尿期間毎に放射能及びアカラブルチニブの尿中濃度を測定し、また尿中の代謝物プロファイルを評価した。糞便についても採便期間毎に、糞中放射能濃度を測定し、糞便中の代謝物プロファイルを評価した。また、末梢血単核細胞分離用に採取した血液を用い、採血時点毎に全血中放射能濃度を測定した。

コホート 1

アカラブルチニブ及び放射能の血漿中濃度に基づき算出した薬物動態パラメータ：

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}12)}$、$AUC_{(0\text{-}72)}$、AUC、$\%AUC_{extrap}$、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、CL/F、CL、V_z/F、V_z、V_{ss}、F 及び MRT

アカラブルチニブ及び総放射能の尿中濃度に基づき算出した薬物動態パラメータ：

- A_e、累積 A_e、CL_R、f_e、累積 f_e

コホート 2

全血中の放射能濃度、及び血漿中のアカラブルチニブ並びに放射能濃度に基づき算出した薬物動態パラメータ：

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}12)}$、$AUC_{(0\text{-}168)}$、AUC、$\%AUC_{extrap}$、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、CL/F、V_z/F、放射能の血漿 AUC に対する全血 AUC の比、及び放射能の血漿 AUC に対するアカラブルチニブの血漿 AUC の比

アカラブルチニブ及び放射能の尿中濃度に基づき算出した薬物動態パラメータ：

- A_e、累積 A_e、CL_R、f_e 及び累積 f_e

放射能の糞便中濃度に基づき算出した薬物動態パラメータ：

- 各採便期間における糞便中排泄量及び排泄率並びに累積糞便中排泄量及び排泄率

安全性

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び診察所見

2.7.6.2.1.1.2 治験デザイン

本試験は、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、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単一施設、非盲検、非無作為化、単回経口投与試験であり、2 コホートから成る。コホート 1 では、アカラブルチニブを単回経口投与した後、その 58 分後に微量（<10 µg、≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを 2 分間かけ静脈内投与し

た。コホート 2 では、微量（<10 μg、≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与した。

2.7.6.2.1.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

治験実施計画書に規定された選択及び除外基準に従い、年齢が 18～65 歳かつ Body Mass Index が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康な男性及び女性を組み入れた。

目標症例数は、コホート 1 に 8 例、コホート 2 に 6 例の合計 14 例であった。合計 14 例が本試験に組み入れられ治験薬投与を受けた。うち 12 例が治験を完了し、2 例が治験を中止したが中止例の補充は行わなかった。組み入れられた 14 例全例のデータを用いて薬物動態及び安全性の解析を行った。

2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

コホート 1

コホート 1 では、一晩（8 時間以上）絶食後の投与 1 日目の朝に、アカラブルチニブ 100 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）を単回経口投与し、その 58 分後に微量（<10 μg、≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブ溶液（実濃度：1.64 μg/mL、193.87 nCi/mL［約 0.194 μCi/mL］、ロット番号：[redacted]）約 5 mL を 2 分間かけて静脈内投与した。

コホート 2

コホート 2 では、一晩（8 時間以上）絶食後の投与 1 日目の朝に、微量（<10 μg、≤1 μCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブ（実濃度：9.22 nCi/mL［約 0.00922 μCi/mL］、ロット番号：[redacted]）を含む 1.0 mg/mL の経口溶液 100 mL として、アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与した。

2.7.6.2.1.1.5 投与期間

コホート 1 では、投与 1 日目に各被験者に対しアカラブルチニブカプセルを単回経口投与、及び[^{14}C]-アカラブルチニブを単回静脈内投与し、コホート 2 では、投与 1 日目に各被験者に対し[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ溶液を単回経口投与した。被験者は、投与前日から投与 5 日目まで（コホート 1）又は投与 8 日目まで（コホート 2）治験実施施設に滞在した。

2.7.6.2.1.1.6 統計手法

安全性及び薬物動態パラメータは、記述統計量を用いて集計表及び一覧表を作成した。

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 薬物動態

コホート 1 において、アカラブルチニブ 100 mg を経口投与し、その 58 分後に微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを静脈内投与した。アカラブルチニブ経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 25.3%であった。$t_{½}$（算術平均値）は経口投与時に 1.57 時間、静脈内投与時に 1.78 時間と同程度であった。経口投与時の CL/F 及び V_z/F（幾何平均値）はそれぞれ 163 L/hr 及び 344 L であった。静脈内投与時の放射能の CL、V_z 及び V_{ss}（幾何平均値）はそれぞれ 39.4 L/hr、98.0 L 及び 34.2 L であった。V_{ss}（幾何平均値：34.2 L［CV：40.2%］）は 70 kg のヒトの標準的な体内水分量（約 40 L）と比べやや小さかった。

コホート 2 において、微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、放射能は主に糞便中に排泄された。放射能は投与後 96 時間以内に投与量の 80%超が尿糞便中に排泄され、投与後 144～168 時間（最終の採取期間）に採取した尿糞便中にも放射能が検出された。放射能の糞便及び尿中排泄率（幾何平均値）はそれぞれ 83.5%及び 12.0%であり、総回収率（幾何平均値）は投与量の 95.7%であった。

血漿中放射能に対する全血中放射能の曝露量比を評価すると、$AUC_{(0-12)}$で約 0.86、$AUC_{(0-168)}$で約 1.84 であった。吸収相及び消失相初期においては、全血中放射能濃度及び血漿中放射能濃度は同程度であったが、終末相においては、放射能濃度比（全血中／血漿中）は時間経過とともに明らかに増加する傾向を示した。その原因の一つとして、アカラブルチニブが全血の成分である B 細胞に主に発現するブルトン型チロシンキナーゼに共有結合することが考えられる。

コホート 2 において、微量の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中及び全血中放射能濃度は、血漿中アカラブルチニブ濃度と同様に、投与後初期に急速な低下を示した。放射能は投与後 168 時間においても測定可能であり、$t_{½}$（算術平均値）は 46.5 時間であった。放射能の血漿 AUC に対するアカラブルチニブの血漿 AUC の比は 0.0635 であったことから、放射能に占めるアカラブルチニブの割合は小さく、放射能の大部分はアカラブルチニブの代謝物であることが示された。さらに、血漿中アカラブルチニブ濃度は、血漿中放射能濃度に比べ概ね低く推移していたことから、血漿中に代謝物が存在することが示唆された。

薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.2 安全性

概して有害事象の発現率は低かった。因果関係（治験担当医師の判断による）を問わないすべての有害事象の重症度は軽度（グレード 1）であり、治験終了時までにすべてが消失した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべてコホート 1 で発現し、これは、コホート間での治験の手順、処方の差及び／又は被験者個人の感受性の違いに起因する可能性が考えられる（但し直接的な相関は確認できていない）。重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者はなかった。臨床的安全性評価（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図等）の結果においては、特筆すべき所見は認められなかった。以上のことから、本試験において、アカラブルチニブ 100 mg を健康な男性及び女性被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.1.3 結論

- アカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与し、その 58 分後に微量（<10 µg、≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブ溶液を単回静脈内投与して求めた経口投与時の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。
- [^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後の血漿中放射能濃度は、C_{max} 到達後、経口投与後のアカラブルチニブ濃度と同程度の速度で低下した（血漿中の放射能濃度の $t_{½}$は 1.78 時間、アカラブルチニブ濃度の $t_{½}$は 1.57 時間）。
- アカラブルチニブ 100 mg 経口投与後の血漿中アカラブルチニブの CL/F 及び V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 163 L/hr 及び 344 L であった。微量の[^{14}C]-アカラブルチニブ静脈内投与後の CL 及び V_z の幾何平均値はそれぞれ 39.4 L/hr 及び 98.0 L であった。
- 微量（<10 µg、≤1 µCi）の[^{14}C]-アカラブルチニブを含むアカラブルチニブ 100 mg 単回経口投与後、放射能の大部分が糞便中に排泄された。放射能の糞便及び尿中排泄率（幾

何平均値）はそれぞれ投与放射能量の 83.5%及び 12.0%であり、総回収率（幾何平均値）は 95.7%であった。

- 血漿中の放射能に比べアカラブルチニブの方が曝露量は低かったことから（アカラブルチニブ／放射能の平均 AUC 比：0.0635）、放射能に占めるアカラブルチニブの寄与は小さく、放射能の大部分は代謝物によるものであることが示された。
- 吸収相及び消失相初期では、全血及び血漿中放射能濃度は同程度であったが、終末消失相では、全血／血漿中放射能濃度比に明確な経時的増加傾向が認められた。血漿中放射能に対する全血中放射能の曝露量比を評価すると、$AUC_{(0-12)}$で約 0.86、$AUC_{(0-168)}$で約 1.84 であった。
- 本試験において、アカラブルチニブ 100 mg を健康な男性及び女性被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべてコホート 1 で発現し、これは、コホート間の治験の手順、処方の差及び／又は被験者個人の感受性による違いに起因する可能性が考えられる（但し直接的な相関は確認できていない）。
- 本試験において、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な所見又は変動は認められなかった。

2.7.6.2.2 ACE-HV-113 試験（参考資料）5.3.1.2.1

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.2.1 試験方法

2.7.6.2.2.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

アカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内 pH 及び胃排出速度の影響を評価する。

副次目的

- 異なる投与期（第 1 期及び第 2 期）にそれぞれアカラブルチニブ 100 mg を単回投与し、AUC 及び C_{max} の個体内及び個体間変動を評価する。
- アカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- ピロリ菌感染状況がアカラブルチニブの曝露量に及ぼす影響を評価する
- CYP3A5、GSTM1 又は BCRP の遺伝子多型がアカラブルチニブの曝露量に及ぼす影響を評価する。

評価方法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度測定用に投与前から投与後 24 時間まで第 1 期及び第 2 期のそれぞれで採血を実施した。血漿中アカラブルチニブ濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析法を用いて分析した。アカラブルチニブの定量範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。

被験者毎の血漿中アカラブルチニブ濃度を、Phoenix® WinNonlin® Version 6.3 を用いてノンコンパートメント法により解析した。薬物動態パラメータの算出には実際の採血時点を用いた。

アカラブルチニブについて以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0-6)}$、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_z/F

<u>胃内パラメータ（[redacted] データ）</u>

[redacted]は、消化管全体の圧力、pH 及び温度を測定することにより消化管の運動性を評価する嚥下可能なカプセルである。[redacted] は、消化管を通って移動しながら、被験者のベルトや衣服に装着したレコーダーに無線でデータを送信する。本試験において [redacted] を用いて以下に示す胃内パラメータを収集した。

- [redacted] が胃に到達した初期時点（Ingestion Event Time［IET］）並びに IET の 3、8 及び 17 分後の胃内 pH
- 胃内滞留時間（胃排出速度の指標）

各被験者において平均 20 秒間の pH を評価した。各 20 秒間の評価中に最大 5 ポイントで pH を測定した。

<u>安全性</u>

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

2.7.6.2.2.1.2 治験デザイン

本試験は、空腹条件下における非盲検、固定順序、2 期試験であった。被験者は投与前日に入院し、最後の 24 時間評価の後に退院した。

2.7.6.2.2.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験に組み入れられた全例が、本試験の選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触していない健康被験者であると治験担当医師により判断された。

本試験には合計 12 例を組み入れ、全例が試験を完了した。その全例を薬物動態及び安全性解析の対象とした。

2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬はアカラブルチニブ 100 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）であった。胃内 pH を測定するため [redacted] カプセル（ロット番号：[redacted]）を用いた。

アカラブルチニブと [redacted] を常温の蒸留水約 240 mL と共に経口投与した。具体的には、[redacted] を 120 mL の蒸留水で投与したあと、アカラブルチニブを 120 mL の蒸留水で経口投与した。

同じ治験薬を第 2 期に投与した。

2.7.6.2.2.1.5 投与期間

第 1 期及び第 2 期にそれぞれアカラブルチニブを単回投与した。各投与期において、被験者は投与前日に入院し、投与後 24 時間の評価を実施した後に退院した。第 1 期及び第 2 期の各投与の間には 72 時間の休薬期間を設けた。

2.7.6.2.2.1.6 統計手法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量はすべて、SAS® Version 9.3を用いて算出した。血漿中アカラブルチニブ濃度は投与期毎に作表し、被験者及び採血時間別に一覧に示した。アカラブルチニブの薬物動態パラメータは投与期毎に作表し、被験者及びパラメータ別に一覧に示した。

各採血時点における血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及びCVを含む記述統計量を算出した。また、すべての薬物動態パラメータについて、90%信頼区間下限（90% LCI）及び90%信頼区間上限（90% UCI）を算出した。

すべての胃内パラメータについて、症例数、算術平均値、SD、CV、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、CV、90% LCI及び90% UCIを含む記述統計量を算出した。

アカラブルチニブの体内動態に及ぼす胃内pH及び胃排出速度の影響

$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、C_{max}及びt_{max}に及ぼす初期時点の胃内pH、IETの3、8及び17分後の胃内pHの平均値及び胃内滞留時間（胃排出速度を反映）の影響を、それぞれの散布図（胃内パラメータ［x軸］に対して薬物動態パラメータ［y軸］をプロットした散布図）により視覚的に評価した。また、これらの図には、（SASプログラムオプションRLCLM95を用いて）単回帰直線及び95%信頼区間（CI）を併せて示した。

統計モデル

投与期を固定効果、被験者をランダム効果及びIETの8分後の胃内pHを共変量とする共分散分析（ANCOVA）によって、薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、C_{max}及びt_{max}）を解析し、胃内pHによる曝露量の差を評価した。感度分析又は探索的解析として、本モデルを用いて他の胃内パラメータ（初期時点の胃内pH、IETの3分後の胃内pH平均値、IETの17分後の胃内pH平均値及び胃内滞留時間）の解析を実施した。ANCOVAはSAS PROC MIXEDを用いて実施した。

異なる投与日にアカラブルチニブ100 mg単回投与を2回実施したときのアカラブルチニブのAUC及びC_{max}の個体間及び個体内変動の評価

アカラブルチニブ100 mg単回投与を異なる投与日に2回実施したときのアカラブルチニブ薬物動態の変動を確認するため、アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、$AUC_{(0\text{-}6)}$、$AUC_{(0\text{-}12)}$及びC_{max}）を対数変換した後、SAS Version 9.3のPROC MIXEDによる分散分析（ANOVA）にて解析した。ANOVAモデルには、投与期を固定効果、被験者をランダム効果として含めた。各パラメータについて、最小二乗平均（LSM）を算出した。これらの推定値（LSM）を指数変換して元のスケールに戻した。幾何LSM、被験者分散、残差分散、個体内及び個体間変動（CV）を示した。異なる投与日にアカラブルチニブを2回投与したときの個体間及び個体内変動を算出した。個体間CVは、SAS PROC MIXEDを用いて被験者分散から算出した。被験者分散及び残差分散についても同じ表に示した。

ピロリ菌呼気試験の結果による曝露量の差の評価

第1期の投与前日にピロリ菌呼気試験を実施した。SAS PROC MIXEDを用いて、副次解析と同じモデルを用いて、ピロリ菌感染状況（陽性又は陰性）別の評価も実施した（variable PYLORI：P＝陽性、N＝陰性）。さらに、投与期を被験者に関する反復変数とする反復測定

ANOVA にて、薬物動態パラメータに及ぼすピロリ菌感染状況の影響を評価した。本解析は SAS PROC MIXED を用いて実施した。

遺伝子型による曝露量の差の評価

CYP3A5、GSTM1 及び BCRP 遺伝子型別に薬物動態パラメータの要約表及び作図による視覚的評価により、CYP3A5、GSTM1 及び BCRP 遺伝子多型がアカラブルチニブの曝露量に及ぼす影響を評価した。

安全性

有害事象を要約した。バイタルサイン及び安全性臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を要約し、ベースラインからの変化量を示した。すべての安全性データについて被験者別の一覧を示した。安全性データの推測統計解析は実施しなかった。

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 薬物動態

アカラブルチニブの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は第 1 期と比較して第 2 期の方が若干低値を示したが、これらパラメータには比較的大きな個体間変動（CV：49%～64%）が認められた。これらアカラブルチニブの t_{max}（中央値）及び $t_{½}$（算術平均値）はそれぞれ約 0.75 時間及び 1.9 時間と両投与期で同程度であった。アカラブルチニブの CL/F 及び V_z/F（算術平均値）は、第 1 期と比較して第 2 期の方が若干高かった。

幾何 CV に基づくと、第 2 期における AUC 及び C_{max} の個体間変動は、第 1 期と比較して若干大きかった。第 1 期及び第 2 期の $AUC_{(0-t)}$の CV はそれぞれ 50%及び 54%であり、C_{max} の CV はそれぞれ 52%及び 64%であった。

表 2　　アカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib in Period 1	n	Acalabrutinib in Period 2	n
Geometric Mean (CV)				
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)	721 (50.6)	12	519 (59.5)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)	736 (49.7)	12	534 (56.7)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	734 (49.8)	12	541 (54.4)	12
AUC (ng·hr/mL)	738 (49.4)	12	588 (51.9)	9
C_{max} (ng/mL)	601 (52.6)	12	408 (63.5)	12
Arithmetic Mean (± SD)				
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)	799 (390)	12	592 (307)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)	813 (393)	12	604 (306)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	812 (394)	12	608 (302)	12
AUC (ng·hr/mL)	816 (394)	12	652 (310)	9
$AUC_{\%extrap}$ (%)	0.586 (0.416)	12	0.668 (0.422)	9
C_{max} (ng/mL)	671 (334)	12	476 (274)	12
t_{max} (hr)[a]	0.751 (0.500, 2.01)	12	0.750 (0.500, 2.00)	12
λ_z (1/hr)	0.392 (0.128)	12	0.461 (0.204)	9
$t_{½}$ (hr)	1.94 (0.611)	12	1.90 (1.17)	9
CL/F (L/hr)	150 (72.4)	12	189 (86.8)	9

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib in Period 1	n	Acalabrutinib in Period 2	n
V_z/F (L)	436 (357)	12	538 (437)	9

Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
[a] t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-2 から引用

2.7.6.2.2.2.2 胃内 pH

全被験者を対象とした投与期間での胃内 pH の比較（第 1 期 vs 第 2 期）

ピロリ菌感染状況で層別しない全被験者における胃内 pH の平均値は約 2.0（初期時点、IET の 3 及び 8 分後）及び 1.6（IET の 17 分後）であり、第 1 期と第 2 期で同程度であった。

ピロリ菌感染陽性及び陰性被験者を対象とした投与期間での胃内 pH の比較（第 1 期 vs 第 2 期）

第 1 期及び第 2 期のピロリ菌感染陰性被験者における初期時点の胃内 pH はそれぞれ 1.5 及び 1.7、ピロリ菌感染陽性被験者における初期時点の pH はそれぞれ 2.5 及び 2.3 であり、全体として、ピロリ菌感染陽性被験者における胃内 pH 値は、ピロリ菌感染陰性被験者と比較してやや高い傾向がみられた。ピロリ菌感染陰性被験者における初期時点、IET の 3、8 及び 17 分後の胃内 pH 値は、第 1 期では 1.4～1.7（最大値は 1.8～2.6）及び第 2 期では 1.5～1.8（最大値は 1.8～2.5）と両期で同程度であった。ピロリ菌感染陽性被験者における初期時点、IET の 3、8 及び 17 分後の胃内 pH 値は、第 1 期では 1.7～2.5（最大値は 2.6～4.1）及び第 2 期では 1.6～2.9（最大値は 2.0～6.1）であり、第 1 期と第 2 期で同程度であった。

[redacted] の胃内滞留時間（平均値）

[redacted] の胃内滞留時間の平均値は、ピロリ菌感染陽性被験者（第 1 期約 1.18 時間及び第 2 期約 0.981 時間）と比較してピロリ菌感染陰性被験者（第 1 期 1.52 時間及び第 2 期 1.94 時間）でやや延長した。[redacted] 胃内滞留時間は第 1 期と第 2 期で同程度であり、平均値はいずれも約 1.5 時間であった。

表 3　　胃内パラメータ（[redacted] データ）の要約

Gastric Parameters	Acalabrutinib in Period 1				Acalabrutinib in Period 2			
	H. Pylori Negative	n	H. Pylori Positive	n	H. Pylori Negative	n	H. Pylori Positive	n
Arithmetic Mean (± SD ; CV[%])								
Initial Gastric pH	1.5 (0.46 ; 30)	6	2.5 (0.97 ; 39)	6	1.7 (0.55 ; 33)	6	2.3 (1.1 ; 49)	6
Gastric pH 3 min post-IET	1.7 (0.65 ; 37)	6	2.5 (0.85 ; 33)	6	1.8 (0.44 ; 24)	6	2.9 (2.0 ; 68)	6
Gastric pH 8 min post-IET	1.6 (0.47 ; 29)	6	2.3 (0.63 ; 28)	6	1.8 (0.31 ; 17)	6	2.7 (1.7 ; 62)	6
Gastric pH 17 min post-IET	1.4 (0.30 ; 22)	5	1.7 (0.52 ; 31)	6	1.5 (0.26 ; 17)	6	1.6 (0.48 ; 30)	5

Gastric Parameters	Acalabrutinib in Period 1				Acalabrutinib in Period 2			
	H. Pylori Negative	n	H. Pylori Positive	n	H. Pylori Negative	n	H. Pylori Positive	n
Gastric Residence Time (hr)	1.52 (1.41 ; 92.4)	6	1.18 (0.728 ; 61.5)	6	1.94 (0.967 ; 49.8)	6	0.981 (0.972 ; 99.1)	6
Minimum/Maximum								
Initial Gastric pH	0.98/2.1	6	1.6/4.1	6	1.1/2.5	6	0.91/4.4	6
Gastric pH 3 min post-IET	0.96/2.6	6	1.6/3.7	6	1.2/2.5	6	0.76/6.1	6
Gastric pH 8 min post-IET	1.1/2.4	6	1.5/3.3	6	1.4/2.2	6	0.92/5.5	6
Gastric pH 17 min post-IET	1.0/1.8	5	1.1/2.6	6	1.2/1.8	6	0.96/2.0	5
Gastric Residence Time (hr)	0.200/3.80	6	0.340/2.50	6	0.960/3.50	6	0.260/2.80	6

Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-3 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータに及ぼす胃内 pH 及び胃排出速度の影響

アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC、C_{max} 及び t_{max} と胃内 pH との間に明らかな関連性は認められなかった。

アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} と [redacted] の胃内滞留時間との間にも明らかな関連性は認められなかった。[redacted] の胃内滞留時間の延長と共にアカラブルチニブの t_{max} も延長する明らかな傾向が認められたものの、回帰直線の傾きの信頼区間は 0 を含んでおり、有意な影響は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.3 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果

共分散分析（ANCOVA）

薬物動態パラメータ AUC 及び C_{max} の 95% CI は広く、ばらつきが大きいことが示された。8 分後の胃内 pH を共変量とする回帰直線の負の傾きは薬物動態パラメータの何らかの傾向を示している可能性があるが、95% CI は 0 を含んでおり、有意な影響は認められなかった。

表 4　　共変量の回帰推定値

Covariate	Parameter	Estimate of Slope	Standard Error	95% Confidence Interval for Slope
Gastric pH 8 min post-IET	AUC	-12.5028	97.6179	-231.07 - 206.06
	$AUC_{(0-t)}$	-11.7961	84.9290	-201.03 - 177.44
	C_{max}	-25.8141	70.3332	-182.53 - 130.90

Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
t_{max} result is not generated due to too many likelihood evaluations.

Model is using gastric pH at 8 minutes as the covariate.
Sensitivity and exploratory results are not presented as none is significant.
ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-4 から引用

AUC 及び C_{max} の個体間及び個体内変動

全被験者における第 1 期及び第 2 期の AUC 及び C_{max} の個体間変動（CV）はそれぞれ約 44%及び 32%であった。個体内変動（CV）は AUC で約 22%～30%、C_{max} で 46%であった。

ピロリ菌感染陰性被験者における AUC の個体間変動は約 44%、C_{max} の個体間変動は 33%であった。ピロリ菌感染陽性被験者における AUC の個体間変動は 45%～51%、C_{max} の個体間変動は 32%であり、ピロリ菌感染陰性被験者と比較して、ピロリ菌感染陽性被験者の方が個体間変動は大きいことが示された。

ピロリ菌感染陰性被験者における AUC の個体内変動は約 20%、C_{max} の個体内変動は約 22%であった。ピロリ菌感染陽性被験者における AUC の個体内変動は約 27%～33%、C_{max} の個体内変動は 66%であり、ピロリ菌感染陰性被験者と比較してピロリ菌感染陽性被験者の方が個体内変動は大きかった。ピロリ菌感染陽性被験者における個体間変動は第 1 期で大きく、これは被験者[redacted]及び被験者[redacted]の C_{max} が他の被験者と比較して高値を示した（外れ値と考えられる）ことが原因であった。一方、第 2 期では、これら 2 例の C_{max} は他の被験者と同程度であった。

概して、ピロリ菌感染陽性被験者における薬物動態パラメータの変動は、ピロリ菌感染陰性被験者と比較して大きかった。

表 5　全被験者を対象とした第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体間及び個体内変動）

Parameter	Acalabrutinib in Period 2 (N=12)		Acalabrutinib in Period 1 (N=12)					
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	Subject Variance	Residual Variance	Inter-Subject CV(%)	Intra-Subject CV(%)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	540.9	12	733.8	12	0.1740	0.0664	43.59	26.21
AUC (ng·hr/mL)	604.5	9	738.1	12	0.1809	0.0493	44.52	22.47
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)	518.6	12	720.8	12	0.1780	0.0875	44.14	30.24
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)	533.6	12	735.5	12	0.1742	0.0757	43.62	28.05
C_{max} (ng/mL)	408.2	12	601.0	12	0.0962	0.1953	31.77	46.45
t_{max} (hr)	0.77	12	0.81	12	0.0000	0.1596	0.00	41.60

Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Intra-subject CV = 100 x sqrt[exp(residual variance)-1]
Inter-subject CV = 100 x sqrt[exp(between subject variance)-1]

ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-5 から引用

表 6　ピロリ菌感染陰性被験者を対象とした第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体間及び個体内変動）

Parameter	Acalabrutinib in Period 2 (N=6)		Acalabrutinib in Period 1 (N=6)					
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	Subject Variance	Residual Variance	Inter-Subject CV(%)	Intra-Subject CV(%)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	548.7	6	624.7	6	0.1717	0.0375	43.27	19.54
AUC (ng·hr/mL)	552.6	6	629.2	6	0.1684	0.0371	42.83	19.43
$AUC_{(0\text{-}6)}$ (ng·hr/mL)	540.9	6	613.4	6	0.1763	0.0405	43.91	20.32
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (ng·hr/mL)	550.5	6	626.6	6	0.1710	0.0378	43.19	19.64
C_{max} (ng/mL)	392.5	6	514.3	6	0.1025	0.0478	32.85	22.12
t_{max} (hr)	0.87	6	0.78	6	0.0000	0.2332	0.00	51.24

Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Intra-subject CV = 100 x sqrt[exp(residual variance)-1]
Inter-subject CV = 100 x sqrt[exp(between subject variance)-1]
ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-6 から引用

表 7　ピロリ菌感染陽性被験者を対象とした第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（被験者分散、残差分散、個体間及び個体内変動）

Parameter	Acalabrutinib in Period 2 (N=6)		Acalabrutinib in Period 1 (N=6)					
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	Subject Variance	Residual Variance	Inter-Subject CV (%)	Intra-Subject CV (%)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	533.2	6	862.0	6	0.2166	0.0718	49.18	27.28
AUC (ng·hr/mL)	641.6	3	865.9	6	0.1813	0.0850	44.59	29.78
$AUC_{(0\text{-}6)}$ (ng·hr/mL)	497.2	6	847.0	6	0.2315	0.1023	51.04	32.83

Parameter	Acalabrutinib in Period 2 (N=6)		Acalabrutinib in Period 1 (N=6)					
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	Subject Variance	Residual Variance	Inter-Subject CV (%)	Intra-Subject CV (%)
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)	517.2	6	863.3	6	0.2242	0.0848	50.13	29.75
C_{max} (ng/mL)	424.4	6	702.5	6	0.0944	0.3656	31.47	66.44
t_{max} (hr)	0.69	6	0.83	6	0.0575	0.0436	24.33	21.10

Period 1: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Period 2: A single oral dose of 100 mg acalabrutinib and 1 [redacted] capsule
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Intra-subject CV = 100 x sqrt[exp(residual variance)-1]
Inter-subject CV = 100 x sqrt[exp(between subject variance)-1]
ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-7 から引用

<u>アカラブルチニブの薬物動態パラメータに及ぼすピロリ菌感染状況の影響</u>

ピロリ菌感染陽性被験者におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、ピロリ菌感染陰性被験者と比較してそれぞれ約 16%、30%及び 22%高かった。ただし、第 1 期においては、ピロリ菌感染陽性被験者 2 例で外れ値と考えられる $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} が認められた。第 2 期では、ピロリ菌感染陽性被験者における血漿中アカラブルチニブの AUC 及び C_{max} の平均値は、ピロリ菌感染陰性被験者と同程度であった。そのため LSM の比較では、外れ値が解析結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 8　アカラブルチニブの薬物動態パラメータにピロリ菌感染状況が及ぼす影響を評価する統計解析結果（ピロリ菌感染陽性被験者 vs ピロリ菌感染陰性被験者）

Parameter	H. Pylori Geometric LSM					
	Positive	n	Negative	n	GMR (%)	90% Confidence Interval (p-value)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	677.9	(12)	585.4	(12)	115.80	70.77 - 189.48 (0.6010)
AUC (ng·hr/mL)	763.7	(9)	589.7	(12)	129.52	79.77 - 210.31 (0.3563)
C_{max} (ng/mL)	546.0	(12)	449.3	(12)	121.54	75.96 - 194.48 (0.4693)
t_{max} (hr)	0.79	(12)	0.92	(12)	86.07	54.12 - 118.03 (0.4480)

AUC and C_{max} parameters were ln-transformed before analysis. t_{max} was untransformed.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from a repeated-measures ANOVA which included fixed effects for period and H. pylori status. Period was considered a repeated variable on the subject.
Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (positive/negative)
ACE-HV-113 試験の治験総括報告書 Table 11-8 から引用

2.7.6.2.2.2.4 アカラブルチニブの薬物動態パラメータに及ぼす遺伝子多型の影響

GST-M1（機能喪失性突然変異）及び CYP3A5（6986A>G）又は BCRP（421C>A）遺伝子多型で層別した場合、被験者がほとんどいない遺伝子型もあったが、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$に遺伝子型の違いによる明らかな傾向はみられなかった。

2.7.6.2.2.2.5 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。本試験全体で 4 例（33%）に合計 12 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も発現例数は 1 例（8%）であった。報告された有害事象の重症度は、10 件がグレード 1 及び 2 件がグレード 2 であった。すべての有害事象が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.2.2.3 結論

本試験において、胃内 pH は一貫して低かった（約 2.0）。アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、AUC、C_{max} 及び t_{max}）と胃内 pH の間に明らかな関連性は認められず、低胃内 pH においてもアカラブルチニブの曝露量は著明な影響を受けないことが示唆された。

アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max}）と [redacted] による胃内滞留時間の間に明らかな関連性は認められなかった。

第 1 期では、アカラブルチニブの AUC 及び C_{max} はピロリ菌感染陰性被験者と比較してピロリ菌感染陽性被験者の方が高い傾向にあった。ただし、第 1 期において、ピロリ菌感染陽性被験者 2 例で外れ値と考えられる高い $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を示した。第 2 期では、ピロリ菌感染陽性被験者におけるアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} は、ピロリ菌感染陰性被験者と同程度であった。

AUC の個体間変動（ピロリ菌感染状況を問わず全例を対象）は約 44%、C_{max} の個体間変動は約 32%であった。AUC の個体内変動は約 22%～30%、C_{max} の個体内変動は約 46%であった。

ピロリ菌感染陽性被験者における薬物動態パラメータの変動は、ピロリ菌感染陰性被験者と比較して大きかった。ピロリ菌感染陰性被験者における AUC の個体間変動は約 44%、C_{max} の個体間変動は 33%であった。ピロリ菌感染陽性被験者における AUC の個体間変動は約 45%～51%、C_{max} の個体間変動は 32%であった。ピロリ菌感染陰性被験者における AUC の個体内変動は約 20%、C_{max} の個体内変動は約 22%であった。ピロリ菌感染陽性被験者における AUC の個体内変動は 27%～33%、C_{max} の個体内変動は約 66%であった。

本試験において、健康被験者にアカラブルチニブ 100 mg を [redacted] と共に単回経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.3 ACE-HV-001 試験（参考資料）5.3.3.1.1

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者への投与日） 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.3.1 試験方法

2.7.6.2.3.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

- アカラブルチニブを 1 日 2 回投与したときの薬物動態を評価する。
- アカラブルチニブの体内動態に及ぼす食事（高カロリー高脂肪食）の影響を評価する。
- イトラコナゾール（シトクロム P450 3A4［CYP3A4］の阻害剤）との併用がアカラブルチニブの体内動態に及ぼす影響を検討する。
- アカラブルチニブの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- 末梢血中の B 細胞受容体（BCR）を介した B 細胞活性化に及ぼすアカラブルチニブ投与の薬力学的作用を評価する。
- 十分なブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有が認められる用量を特定する。

評価方法

<u>薬物動態</u>

血漿中アカラブルチニブ濃度データに基づき、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z 及び t_{lag}

薬力学

- 末梢血単核細胞（PBMC）中のアカラブルチニブによる BTK 占有率
- B 細胞機能の生物学的マーカーに対するアカラブルチニブの作用（CD69 及び CD86 の発現等）

安全性

有害事象、臨床検査値異常又は心電図異常の種類、頻度、重症度、時期及び治験薬投与との関連性に基づく全般的な安全性プロファイル。

2.7.6.2.3.1.2 治験デザイン

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検討する非盲検用量漸増試験。

本試験のパート 1（コホート 1～5）及びパート 3（コホート 7）では被験者を無作為化せず組み入れた。パート 2（コホート 6）では被験者を 1:1 の割合で 2 群に無作為割付けした（一方の群は投与 1 日目に空腹時投与、投与 8 日目に食後投与：6 例［男女各 3 例］。もう一方の群は投与 1 日目に食後投与、投与 8 日目に空腹時投与：6 例［男女各 3 例］）。

2.7.6.2.3.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断

健康被験者が対象であるため該当しない。

主な選択基準

- Visit 1（スクリーニング）時の年齢が 18 歳以上 65 歳以下の者
- Body mass index（BMI、体重／身長 ^{2}）が 18.0 kg/m^2 以上及び 30.0 kg/m^2 以下の者
- 病歴及び診察所見、並びに臨床検査及び心電図検査の正常な結果に基づき健康と判断された者
- 非喫煙者
- 生殖能を有する男性被験者は、治験薬投与期間中及び追跡調査期間中は異性間性交を行わない又はバリア避妊法を使用し、投与開始時から追跡調査期間終了まで及び治験薬の最終投与後 90 日間にわたり精子の提供を行わない意思がある者
- 女性は、生殖能がない者（すなわち、子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術により外科的に不妊である者、卵巣機能不全が医学的に確認されている（血清エストラジオール及び卵胞刺激ホルモン［FSH］値が施設の閉経後の範囲内である）者、又は閉経期である（50 歳以上で 6 カ月以上無月経である）者）
- 所定の来院、治験薬投与、臨床検査、その他の治験手順及び治験の制限事項を遵守する意思及び能力がある者
- 治験薬カプセルを嚥下する意思及び能力がある者
- 治験参加に対し自身で同意書に署名した者

被験者数

予定症例数 60 例

解析対象例数 59 例

2.7.6.2.3.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブは、標準的な医薬品グレードの添加剤を用いて調製した 2.5 mg 及び 25.0 mg の硬ゼラチンカプセルとして提供された。アカラブルチニブ 2.5 mg 及び 25.0 mg のロット番号は、それぞれ [redacted] 及び [redacted] であった。

Cohort	Dose (mg)	Total Dose (mg)	Capsule Strength (mg)	Number of Capsules per Dose	Total Number of Capsules
1	2.5 BID	5.0	2.5	1	2
2	5.0 BID	10.0	2.5	2	4
3	25.0 BID	50.0	25.0	1	2
4	50.0 BID	100.0	25.0	2	4
5	100.0 QD	100.0	25.0	4	4
6	75.0 QD	75.0	25.0	3	6（Days 1 & 8）
7	50.0 QD	50.0	25.0	2	4（Days 1 & 9）

BID = twice a day; QD = once a day
ACE-HV-001 試験の治験総括報告書 Table 9-4 及び Appendix 16.1.6 から引用

イトラコナゾール（市販品）を投与 4～9 日目まで 6 日間連続で経口投与した（パート 3 薬物相互作用のみ）。投与 4～8 日目は高カロリー高脂肪食の後にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与し、投与 9 日目のみ朝の空腹時に単回投与した。イトラコナゾール（Sporanox®）のロット番号は、[redacted] であった。

2.7.6.2.3.1.5 投与期間

パート 1 用量漸増（コホート 1～5）：

投与 1 日目にのみアカラブルチニブを経口投与した。コホート 1～4 では 2.5～50 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与し、コホート 5 では 100 mg を単回経口投与した。その後 2 日間の入院観察を実施した。

パート 2 食事の影響（コホート 6）：

空腹時及び食後にアカラブルチニブ 75.0 mg を単回経口投与した。2 回の投与の間には 7 日間の休薬期間が設定された。その後 2 日間の入院観察を実施した。総投与期間は 2 日であった。

パート 3 薬物相互作用（コホート 7）：

投与 1 日目にアカラブルチニブ 50.0 mg を単独経口投与し、投与 9 日目にイトラコナゾールと単回併用投与した。その後、1 日の入院観察を実施した。アカラブルチニブの総投与期間は 2 日であった。イトラコナゾールの総投与期間は 6 日（投与 4～9 日目）であった。

2.7.6.2.3.1.6 統計手法

薬物動態

アカラブルチニブの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。パート 2 では、C_{max} 及び AUC について、対数変換した後、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比及びその 90%信頼区間（90% CI）を算出した。同様に、パート 3 では、C_{max} 及び AUC について、対数変換した後、アカラブルチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の幾何平均の比及びその 90% CI を算出した。

薬力学

薬力学的パラメータについては、データに応じ、対数変換及びパラメトリック又はノンパラメトリック解析を用いて、ベースラインからの変化及び用量反応性について検定を実施した。

安全性

安全性解析対象集団には、アカラブルチニブを少なくとも 1 回投与された 59 例全例のデータを含めた。

電子症例報告書（eCRF）で得た情報のうち関連する主要な項目のデータを用いて、被験者別の一覧表を作成した。連続変数及びカテゴリカル変数については集計表を作成した。データは、評価項目に応じ、パート（パート 1、2 又は 3）、用量レベル（パート 1）、食後投与又は空腹時投与、及び性別毎に示した。

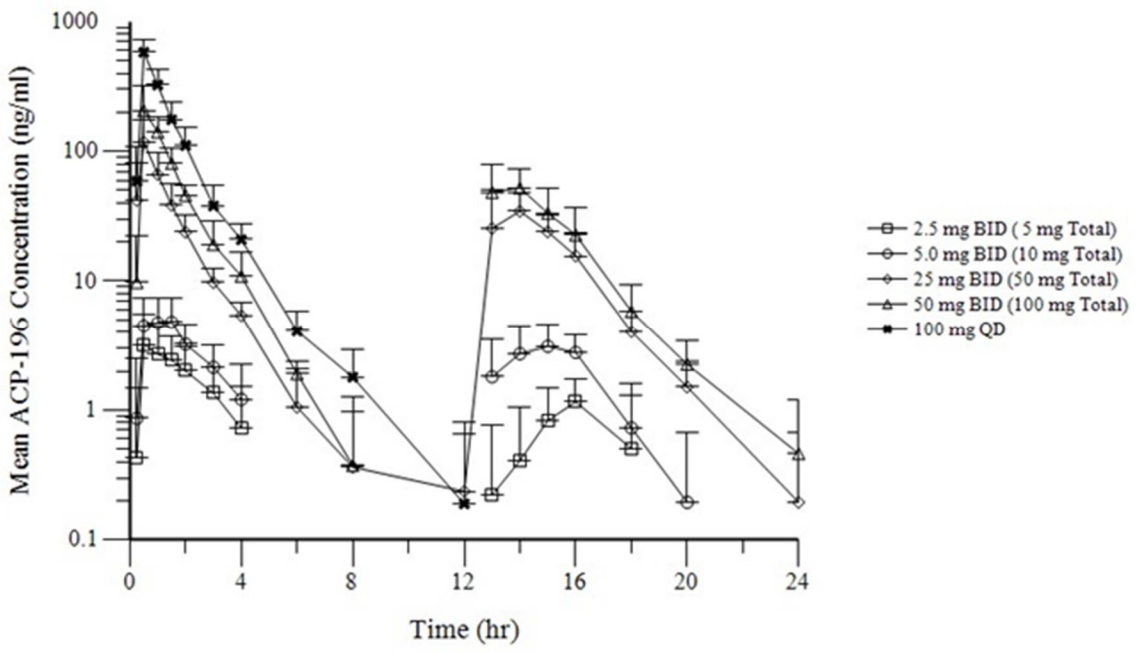
さらに、被験者の内訳及び特性、治験薬投与、治験実施計画書からの逸脱、併用薬の使用状況を一覧表にし、要約した。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 薬物動態

パート 1 では、アカラブルチニブ 2.5～50 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与及び 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。評価対象の 30 例全例において、血漿中アカラブルチニブ濃度は定量下限以上の値を示した。アカラブルチニブの t_{max}（中央値）は用量に依らず、0.5～1.0 時間であった。初回投与時の C_{max}（算術平均値）は用量比を上回る増加を示した。平均 $AUC_{(0\text{-}12)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$又は AUC（算術平均値）は用量に比例して増加した。$t_{½}$（算術平均値）は 0.97～2.1 時間であり、用量の増加に伴い低下する傾向が認められた。CL/F（算術平均値：165～219 L/hr）及び V_z/F（算術平均値：233～612 L）は用量に依らず概ね一定であった。

図 1　　血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示）

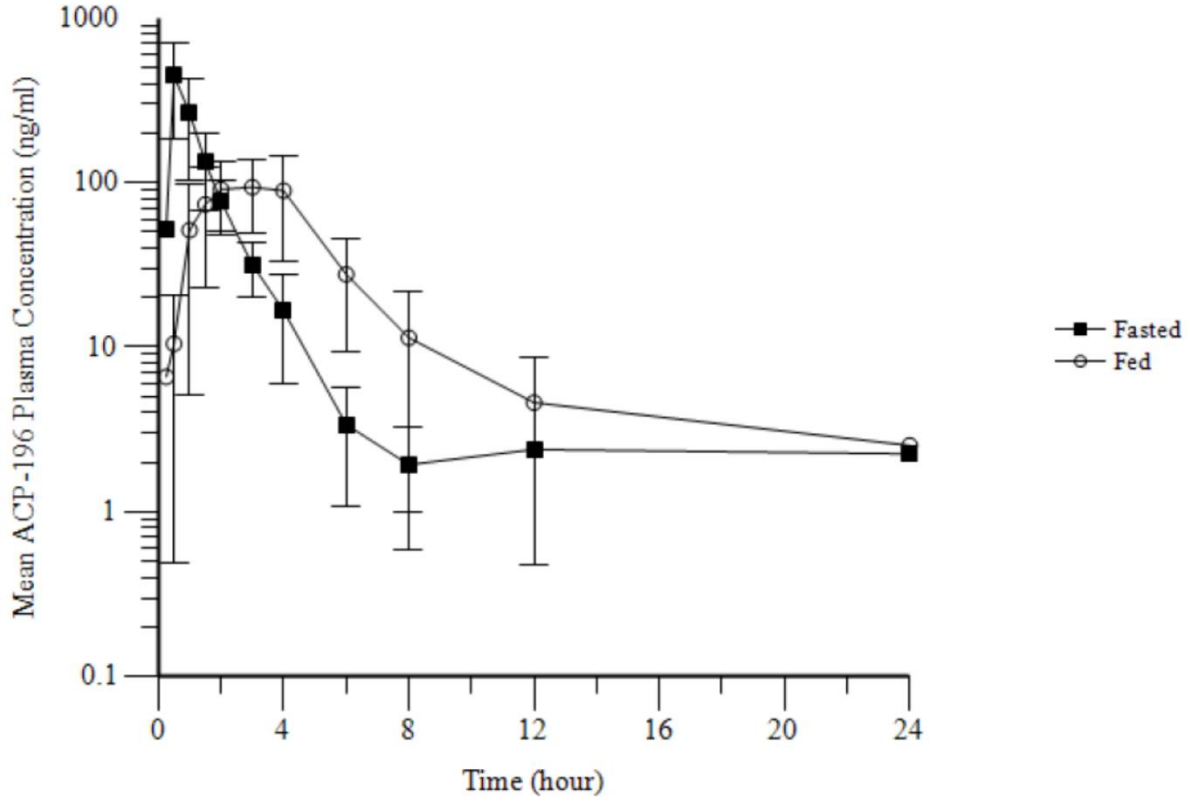


ACP-196 = アカラブルチニブ; BID = twice a day; QD = once a day
ACE-HV-001 試験の治験総括報告書 Figure 11-1 から引用

アカラブルチニブ 2.5 又は 5.0 mg を 12 時間間隔で 2 回投与したとき、投与後 24 時間まで採取した尿中にアカラブルチニブは検出されなかった。その他の用量では、25 mg 2 回投与を受けた 1 例を除き、尿中にはアカラブルチニブが検出され（投与量の 0.4%～0.6%）、尿中アカラブルチニブ濃度は用量に依存して増加した。

パート 2 では、男性 6 例及び女性 6 例にアカラブルチニブを空腹時又は食後に単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす食事の影響を評価した。t_{max}（中央値）は空腹時投与で 0.5 時間、食後投与で 2.5 時間であり、食事による t_{max} の遅延が認められた。食後投与での C_{max}（算術平均値）は空腹時投与の 27.3%に低下したが、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$及び AUC には食後投与と空腹時投与で顕著な差異は認められなかった。

図 2　　アカラブルチニブ 75 mg を食後（○）又は空腹時（■）に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示）

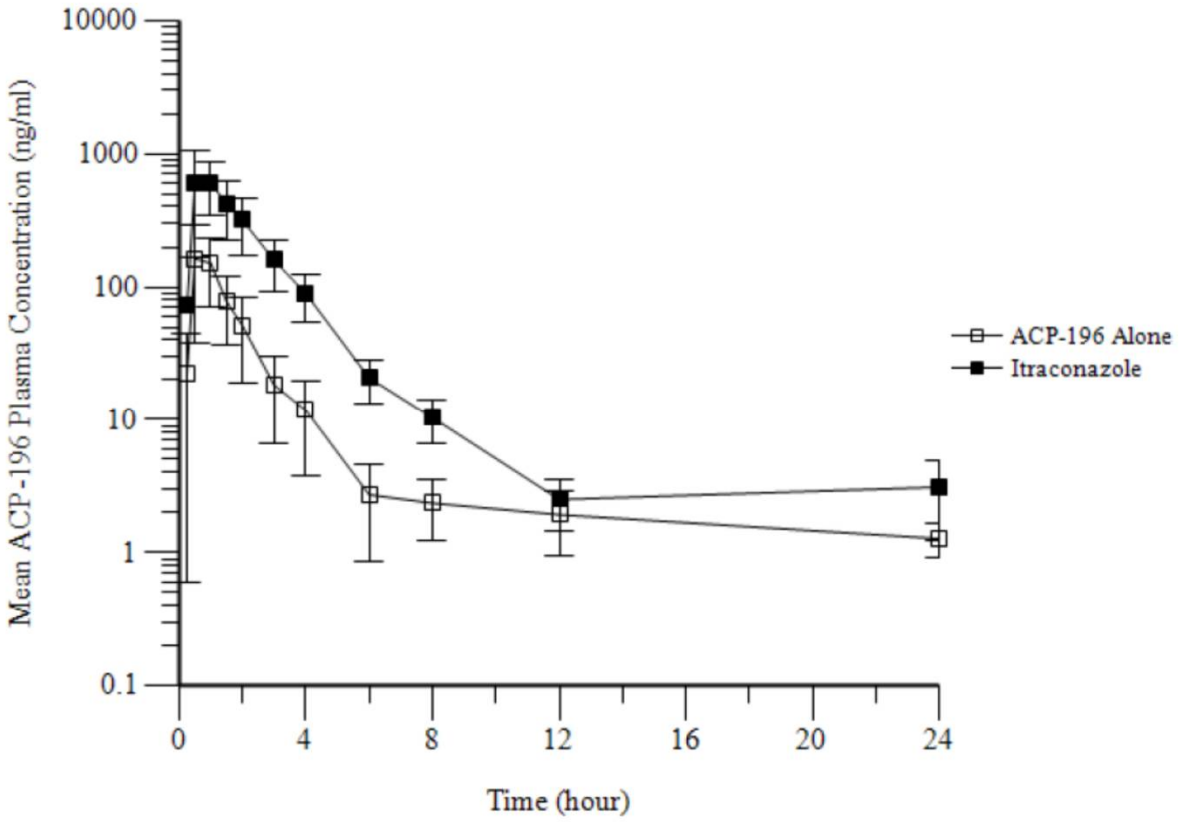


ACP-196 = アカラブルチニブ
ACE-HV-001 試験の治験総括報告書 Figure 11-2 から引用

パート 3 では、17 例にアカラブルチニブ 50 mg を単独又はイトラコナゾール併用下で投与し、アカラブルチニブの体内動態に及ぼすイトラコナゾール併用の影響を評価した。アカラブルチニブの t_{max} にイトラコナゾール併用による著明な影響は認められなかった。

アカラブルチニブの曝露量（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-24)}$及び AUC）はイトラコナゾール併用で増加した。アカラブルチニブ単独投与に比べ、イトラコナゾール併用で C_{max}（算術平均値）は 3.7 倍に増加し、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-24)}$及び AUC（算術平均値）は 4.9～5.1 倍に増加した。CL/F 及び V_z/F（算術平均値）はイトラコナゾール併用により低下した（CL/F：217→44 L/hr、V_z/F：1190→184 L）。$t_{½}$にはイトラコナゾール併用による著明な影響は認められなかった（アカラブルチニブ単独投与：3.3 時間、イトラコナゾール併用：2.5 時間）。

図 3　　アカラブルチニブ 50 mg を単独（○）又はイトラコナゾール併用下（■）で投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示）



ACP-196 = アカラブルチニブ
ACE-HV-001 試験の治験総括報告書 Figure 11-3 から引用

2.7.6.2.3.2.2　薬力学

アカラブルチニブの薬力学的作用を検討するために、BTK 占有率を測定するとともに、B 細胞における CD69 及び CD86 の発現量に基づき BTK 阻害レベルを決定する機能試験を実施した。本試験では、BTK 占有率は用量に依存して増加し、それに相関して CD69/86 の発現の減少が認められた。アカラブルチニブ 75 及び 100 mg 単回投与コホートにおいて、投与後 1～3 時間後に十分な BTK 占有率（≥90%）及び十分な CD86 及び CD69 阻害率（≥90%）が認められたが、24 時間後の BTK 占有率（91.5%）及び BCR 機能の阻害率が高い値で維持されていたのは 100 mg コホートのみであった（CD86：86±3%、CD69：78±8%）。初回投与の 12 時間後に 2 回目のアカラブルチニブ投与を受けた被験者のうち 50 mg 投与コホートでは、2 回目投与の 3 時間後に十分な BTK 標的占有率が認められた（BTK 占有率 97±4%）。

2.7.6.2.3.2.3　安全性

59 例中 16 例（27%）で 1 件以上の有害事象が報告された。本試験では重篤な有害事象は報告されなかった。報告された有害事象のうち 3 件はアカラブルチニブと関連ありと判断された。被験者 [redacted]（2.5 mg 1 日 2 回投与）でグレード 1 の便秘が認められ、治験薬と関連ありと判断された。便秘はプルーンの摂取により消失し、便秘治療のための薬剤は投与されなかった。被験者

[redacted]（75 mg 1 日 1 回投与）でグレード 1 の傾眠が認められ、治験薬と関連ありと判断された。傾眠は投与翌日に発現し、1 日後に治療薬の投与なしに消失した。被験者[redacted]（75 mg 1 日 1 回投与）では治験薬投与後に冷感（グレード 1）が認められ、治験薬と関連ありと判断された。本有害事象は、治療薬の投与なしに消失した。

本試験において、治験薬と関連ありと判断された治験中止に至った有害事象はなかったが、被験者[redacted]（50 mg 1 日 1 回投与）が治験薬と関連なしと判断された有害事象により治験を早期に中止した。本有害事象は甲状腺機能亢進症で、当該被験者の治験継続が困難となった。本事象は治験登録時から存在したと考えられたが、治験実施計画書に規定するスクリーニング手順では検出されなかった。いずれの臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心筋トロポニン I 及び C-反応蛋白）においてもアカラブルチニブの影響は認められなかった。診察所見、バイタルサイン及び心電図パラメータのいずれにおいてもアカラブルチニブの影響は認められなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

経口剤として開発しているアカラブルチニブは吸収及び消失の速やかな BTK 阻害薬であり、100 mg 1 日 1 回又は 50 mg 1 日 2 回投与により標的である BTK に対する占有が 24 時間にわたって維持された。本試験において、アカラブルチニブの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.4 ACE-HI-001 試験（参考資料）5.3.3.3.1

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US [redacted], US [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の投与開始日） 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.4.1 試験方法

2.7.6.2.4.1.1 治験目的及び評価方法

パート 1

主要目的

軽度及び中等度肝機能障害者と平均年齢及び平均体重が同程度の健康被験者（肝機能正常者）にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較する。

副次目的

軽度及び中等度肝機能障害者並びに健康被験者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

パート 1 における安全性及び薬物動態を評価した結果、パート 2 は実施しないこととした。

パート 2（任意）

主要目的

重度肝機能障害者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブの体内動態を評価し、パート 1 の健康被験者で得られた成績と比較する。

副次目的

重度肝機能障害者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

評価方法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度測定及び血漿蛋白結合率評価のため血液を投与後 48 時間まで採取した。血漿中アカラブルチニブ濃度は、[redacted] 社（[redacted]）において、バリデーション済みの分析法を用いて測定した。得られた血漿中アカラブルチニブ濃度を用いてノンコンパートメントモデル解析法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、t_{last}、λ_z、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F

平衡透析液中におけるアカラブルチニブ濃度の測定に技術的問題があったため、当該濃度を測定できず、非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータは算出することが出来なかった。

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

2.7.6.2.4.1.2 治験デザイン

本試験は、2 つのパートからなる、非無作為化、非盲検、単回投与試験であった。パート 1 では、軽度及び中等度肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）を有する被験者（それぞれグループ A 及び B）並びに肝機能正常者（グループ N）にアカラブルチニブを単回投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較した。パート 2 では、重度の肝機能障害を有する被験者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブの体内動態を評価し、パート 1 の健康被験者で得られた成績と比較する計画であったが、治験依頼者の判断により本試験のパート 2 は実施しなかった。

2.7.6.2.4.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験では、全例を治験担当医師の承認を受けた上で組み入れた。

合計 18 例を本試験に組み入れた。18 例全例が治験を完了し、薬物動態解析対象及び安全性解析対象ともに 18 例であった。

2.7.6.2.4.1.4 治験薬の用量及び投与方法

投与 1 日目の朝にアカラブルチニブ 50 mg（硬ゼラチンカプセル 25 mg×2）を約 240 mL の水と共に単回経口投与した。投与前日の夜から投与直前まで絶食とした。

2.7.6.2.4.1.5 投与期間

単回投与。スクリーニング期間を含めた試験参加期間は 17～37 日であった。

2.7.6.2.4.1.6 統計手法

薬物動態

各採血時点における血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、例数、算術平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値等の記述統計量を算出した。さらに、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-24)}$、AUC 及び C_{max} については、幾何平均値及び幾何変動係数も算出した。薬物動態解析対象集団の全例を対象として、肝機能障害の程度（軽度肝機能障害、中等度肝機能障害又は肝機能正常）別に一覧表を作成し、各採血時点における血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータを被験者毎に示した。平均値及び被験者毎の血漿中アカラブルチニブ濃度推移を正規表示及び片対数表示で示した。

統計解析

軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときの AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を対数変換し、混合効果共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルには、被験者群（軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者又は肝機能正常者）をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び体重を連続共変量として組み入れた。それぞれの比較について、差の 90%信頼区間（90% CI）を算出した。報告書には指数変換した統計解析結果を示した。

安全性

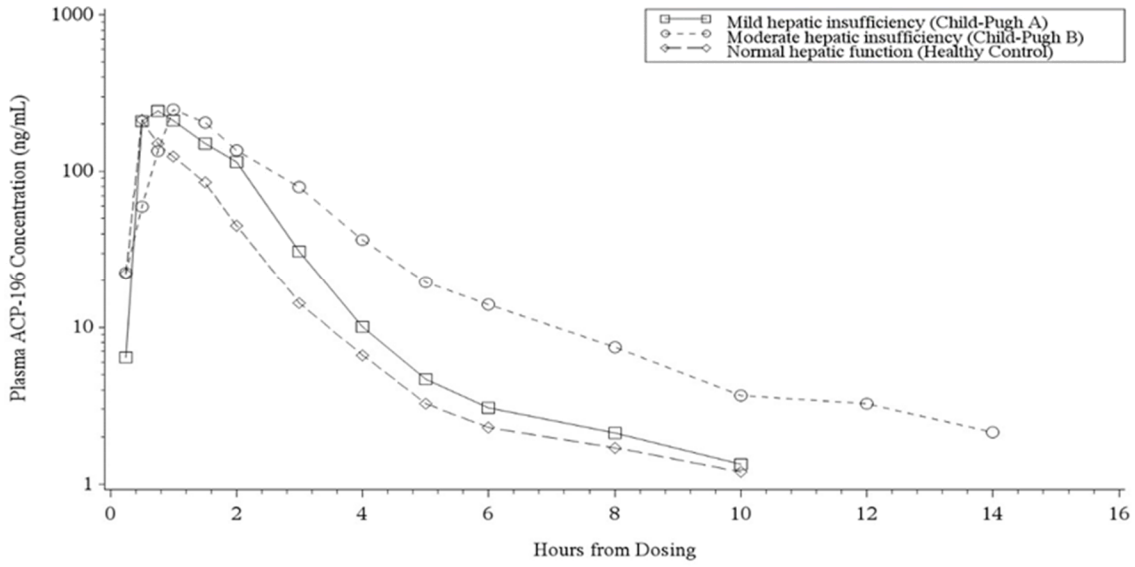
有害事象の発現頻度及び発現件数を被験者群別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果を要約し、ベースラインからの変化量を集計した。全ての安全性データについて、グループ（肝機能障害者［グループ A 及び B］及び肝機能正常者［グループ N］）及び被験者別に、評価時点（追加の再評価時点、予定外の評価時点を含む）の時系列順で一覧表を作成した。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 薬物動態

軽度及び中等度肝機能障害者（それぞれグループ A 及び B）並びに肝機能正常者（グループ N）にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（平均値）を図 4 に示す。

図 4　軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示）



ACP-196 = アカラブルチニブ
ACE-HI-001 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 2 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 9 に示す。

表 9　軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときのアカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib in Group A (N=6)	Acalabrutinib in Group B (N=6)	Acalabrutinib in Group N (N=6)[f]
Geometric Mean			
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[a]	362 (61.6%)	310 (191%)	206 (102%)
AUC (ng·hr/mL)[a]	366 (61.2%)	326 (178%)	293 (16.7%)
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·hr/mL)[a]	NA	518 (NA)[e]	NA
C_{max} (ng/mL)[a]	292 (51.2%)	156 (247%)	159 (180%)
Arithmetic Mean			
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[b]	409 ± 206 (50.3%)	535 ± 606 (113%)	250 ± 114 (45.5%)
AUC (ng·hr/mL)[b]	413 ± 206 (50.0%)	548 ± 608 (111%)	297 ± 53.1 (17.9%)
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng•hr/mL)[b]	NA	518 (NA)[e]	NA
$AUC_{\%extrap}$ (%)[c]	1.16 ± 0.372	4.75 ± 5.94	1.41 ± 0.401
C_{max} (ng/mL)[b]	323 ± 169 (52.5%)	288 ± 338 (118%)	224 ± 124 (55.1%)
t_{max} (hr)[d]	0.750 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 3.00)	0.50 (0.25, 1.00)
t_{last} (hr)[d]	9.00 (6.00, 10.0)	12.00 (5.00, 48.0)	8.00 (8.00, 10.0)
$t_{½}$ (hr)[c]	2.25 ± 0.873	7.92 ± 12.7	2.24 ± 0.470
λ_z (1/hr)[c]	0.343 ± 0.118	0.312 ± 0.300	0.321 ± 0.0699
CL/F (L/hr)[c]	157 ± 91.1	281 ± 373	172 ± 26.5

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib in Group A (N=6)	Acalabrutinib in Group B (N=6)	Acalabrutinib in Group N (N=6)[f]
V_z/F (L)[c]	471 ± 222	2135 ± 2715	545 ± 65.1

[a] Presented as Geometric Mean (Geom. CV)
[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (CV)
[c] Presented as Arithmetic Mean ± SD
[d] Presented as Median (Minimum, Maximum)
[e] N = 1 for $AUC_{(0-24)}$ in Group B.
[f] N = 5 for AUC, $t_{½}$, λ_z, CL/F, and V_z/F in Group N.

Group A: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh A)
Group B: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh B)
Group N: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with normal liver function (Healthy Control)
SD = Standard Deviation; Geom. CV = Geometric Coefficient of Variation
ACE-HI-001 試験の治験総括報告書 In-Text Table 8 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 10 及び表 11 に要約する。

表 10　アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（軽度肝機能障害者［グループ A］と肝機能正常者［グループ N］との比較）

	Geometric LSM				
Pharmacokinetic Parameter	Acalabrutinib in Group A (N=6)	Acalabrutinib in Group N (N=6)	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Group Effect p-value
AUC (ng·hr/mL)	360.37	312.81[a]	115.20	44.48 - 298.39	0.9273
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	377.05	198.66	189.80	59.39 - 606.54	0.6135
C_{max} (ng/mL)	291.34	153.03	190.38	46.30 - 782.73	0.6721

Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Group A: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with mild hepatic insufficiency (Child-Pugh A, Test)
Group N: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with normal liver function (Healthy Control, Reference)
[a] N=5
ACE-HI-001 試験の治験総括報告書 In-Text Table 9 から引用

表 11　アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（中等度肝機能障害者［グループ B］と肝機能正常者［グループ N］との比較）

	Geometric LSM				
Pharmacokinetic Parameter	Acalabrutinib in Group B (N=6)	Acalabrutinib in Group N (N=6)	GMR (%)	90% Confidence Intervals	Group Effect p-value
AUC (ng·hr/mL)	298.09	312.81[a]	95.29	40.04 - 226.81	0.9273
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	293.94	198.66	147.96	51.70 - 423.47	0.6135
C_{max} (ng/mL)	156.03	153.03	101.96	28.36 - 366.54	0.6721

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.

% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)

Group B: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh B, Test)

Group N: A single oral dose of acalabrutinib 50 mg in subjects with normal liver function (Healthy Control, Reference)

[a] N=5

ACE-HI-001 試験の治験総括報告書 In-Text Table 10 から引用

軽度及び中等度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較してアカラブルチニブの吸収は若干遅延し、曝露量は若干高かった。

軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者のいずれにおいても、AUC、$AUC_{(0-t)}$及びC_{max}には大きな個体間変動が認められ、中等度肝機能障害者において最も個体間変動が大きかった。

アカラブルチニブのC_{max}（幾何最小二乗平均値［LSM］）は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者で 1.90 倍（90% CI：0.46～7.83 倍）高値を示し、中等度肝機能障害者では同程度であった（1.02 倍、95% CI：0.28～3.67 倍）。

アカラブルチニブの$AUC_{(0-t)}$（幾何 LSM）は、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害者で 1.90 倍（90% CI：0.59～6.07 倍）、中等度肝機能障害者で 1.48 倍（90% CI：0.52～4.23 倍）高値を示した。

軽度及び中等度肝機能障害者におけるアカラブルチニブの AUC（幾何 LSM）は、肝機能正常者のそれぞれ 1.15 倍（90% CI：0.44～2.98 倍）及び 0.95 倍（90% CI：0.40～2.27 倍）であった。

$AUC_{(0-t)}$及び AUC（幾何 LSM）について、肝機能正常者対する軽度又は中等度肝機能障害者の比を算出したところ、比は概ね$AUC_{(0-t)}$よりも AUC の方が低値を示したが、これは肝機能正常者の 5 例では曝露量が低く、AUC を算出できなかったことに起因するものと考えられた。

アカラブルチニブの AUC、$AUC_{(0-t)}$及びC_{max}に性別、年齢及び体重による影響は認められなかった。

Child-Pugh 分類、アルブミン値、ビリルビン値とアカラブルチニブの AUC 及びC_{max}との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.2 安全性

アカラブルチニブ 50 mg の忍容性は良好であった。本試験において、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はすべての被験者のうち 2 例（11%）で認められた。また、有害事象の重症度はすべてグレード 1 であった。報告された有害事象のうち 1 件（頭痛）は治験担当医師により関連があるかもしれないと判断され、他の 1 件（呼吸困難）は関連なしと判断された。診察所見、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に特記すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 結論

軽度及び中等度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較して、アカラブルチニブの吸収は若干遅延し、曝露量は若干高かった。

軽度及び中等度肝機能障害者並びに肝機能正常者のいずれにおいても、AUC、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} には大きな個体間変動が認められ、中等度肝機能障害者において最も個体間変動が大きかった。

アカラブルチニブは肝臓で代謝される。アカラブルチニブの曝露量は肝機能正常者に比べて肝機能障害者で高い値を示し、アカラブルチニブを単回投与したときの AUC は軽度及び中等度肝機能障害者でそれぞれ肝機能正常者の 1.90 倍及び 1.48 倍高値を示した。

Child-Pugh スコア、アルブミン値、ビリルビン値とアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} 値との間に明らかな関連性は認められなかった。

軽度及び中等度肝機能障害者（Child Pugh 分類 A 及び B）並びに肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.5 ACE-HI-102 試験（参考資料）5.3.3.3.2

治験の標題： 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
治験実施施設： Site 31: [redacted], US Site 32: [redacted], US Site 33: [redacted], US
公表文献 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日： 2018 年 11 月 12 日 最後の被験者の完了日： 2019 年 3 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.5.1 試験方法

2.7.6.2.5.1.1 治験目的及び評価方法

<u>主要目的</u>

重度肝機能障害者及び肝機能正常者（健康被験者）にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態を比較する。

<u>副次目的</u>

重度肝機能障害者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

<u>探索的目的</u>

- 重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブ及び ACP-5862 の蛋白結合率を評価する。
- 重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブ及び ACP-5862 の腎クリアランスを評価する。

- 重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときの血漿中肝機能バイオマーカー（CP-I 及び CP-III）に及ぼすアカラブルチニブの影響を評価する（この目的は検討しなかった）。

評価方法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度測定及び蛋白結合率評価のため、血液を肝機能正常者では投与後 24 時間まで、重度肝機能障害者では投与後 72 時間まで採取した。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度（結合形+非結合形の総計）は、[redacted]において、バリデーション済みの分析法を用いて測定した。得られた血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度を用いて、ノンコンパートメント解析法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、t_{last}、K_{el}、$t_{½}$、CL/F、V_z/F、MR_C_{max}、$MR_AUC_{(0\text{-}t)}$及び MR_AUC

アカラブルチニブ及び ACP-5862 の非結合形血漿中濃度は、積水メディカル株式会社　創薬支援センター（茨城県那珂郡）で測定した。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の非結合形血漿中濃度を用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max} 及び t_{max}

尿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度測定のため、尿を全例で投与後 24 時間まで採取した。尿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度は、[redacted]において、バリデーション済みの分析法を用いて測定した。得られたアカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度を用いて、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 尿中排泄量、尿中排泄率（アカラブルチニブのみ）及び腎クリアランス

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

2.7.6.2.5.1.2　治験デザイン

本試験は重度肝機能障害がアカラブルチニブ及び主要代謝物 ACP-5862 の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相、非無作為化、非盲検、単回投与試験であった。

アカラブルチニブを単回経口投与した後、薬物動態用血液サンプルを肝機能正常者では 24 時間、肝機能障害者では 72 時間にわたって採取した。また、24 時間蓄尿により尿サンプルの採取も行った。

2.7.6.2.5.1.3　対象とした被験者集団及び被験者数

本試験では、全例を治験担当医師の承認を受けた上で組み入れた。

本試験には、重度肝機能障害者 8 例及び肝機能正常者（重度肝機能障害者と患者背景が同様の健康被験者）8 例の合計 16 例を組み入れた。

16 例全例が治験を完了し、全例を薬物動態解析、統計解析及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.5.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬はアカラブルチニブ 50 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）であった。投与 1 日目の朝にアカラブルチニブ 50 mg（50 mg カプセル×1）を約 240 mL の水と共に経口投与した。投与前日の夜から投与直前まで絶食とした。

2.7.6.2.5.1.5 投与期間

単回投与。スクリーニング期間を含めた試験参加期間は 7～27 日間であった。

2.7.6.2.5.1.6 統計手法

薬物動態

薬物動態解析対象集団の全例を対象として、肝機能障害の程度（重度肝機能障害又は肝機能正常）別に一覧表を作成し、血漿中アカラブルチニブ及び ACP-5862 濃度及び薬物動態パラメータを採血時点別、被験者別（必要に応じ、パラメータ別）に示した。各採血時点の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、例数、算術平均値、標準偏差、変動係数、算術平均値の標準誤差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数等の記述統計量を算出した。算術平均値及び被験者毎の濃度推移を正規表示及び片対数表示で示した。アカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態パラメータを Child-Pugh スコア、ビリルビン値、アルブミン値及びプロトロンビン時間に対してプロットした散布図を作成し、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の薬物動態と肝機能障害との関連性を視覚的に評価した。

統計解析

重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回投与したときのアカラブルチニブ及び ACP-5862 の AUC、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-24)}$及び C_{max} 並びに非結合アカラブルチニブ及び ACP-5862 の $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を対数変換し、分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。ANOVA モデルには、肝機能障害の程度（重度肝機能障害者又は肝機能正常者）を固定効果として組み入れた。幾何最小二乗平均値、幾何平均値の比及び 90%信頼区間（90% CI）を示した。

安全性

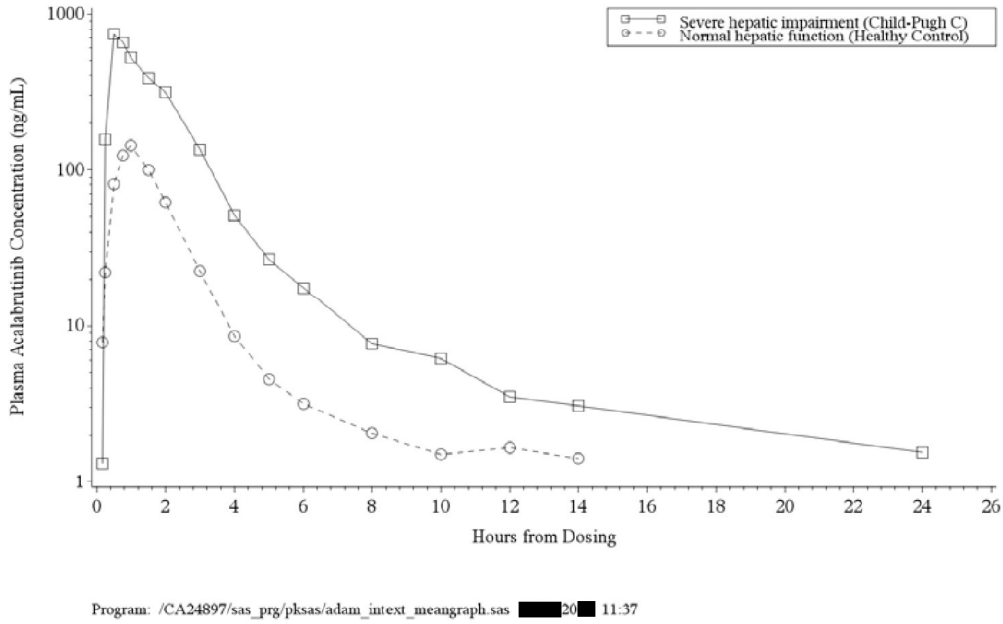
有害事象を器官別大分類及び基本語別に一覧にした。各群及び全体の有害事象発現例数及び発現率を要約した。有害事象の発現件数についても同様に集計した。また、重症度別又は治験薬との因果関係別にも集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果を要約し、ベースラインからの変化を示した。すべての臨床的安全性データを、群（重度肝機能障害者及び肝機能正常者）、被験者及び評価時点（再評価及び予定外の評価を含む）別に一覧にした。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 薬物動態

重度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）及び肝機能正常者（健康被験者）に空腹時にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 5 に示す。

図 5　　重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値、片対数表示、薬物動態解析対象集団）



ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Figure 11-2 から引用

アカラブルチニブ及び非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 12 及び表 13 に示す。

表 12　　アカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Severe HI	Normal
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·hr/mL)	1167 (53.6) [n=8]	226.1 (55.3) [n=8]
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	1161 (53.9) [n=8]	220.0 (57.3) [n=8]
AUC (ng·hr/mL)	1169 (53.8) [n=8]	226.5 (55.1) [n=8]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	0.6456 ± 0.48361 [n=8]	2.870 ± 2.4052 [n=8]
C_{max} (ng/mL)	726.0 (56.2) [n=8]	147.7 (116.8) [n=8]
t_{max} (hr)	0.500 (0.50, 1.00) [n=8]	0.750 (0.50, 3.00) [n=8]
t_{last} (hr)	14.000 (10.00, 24.00) [n=8]	8.000 (6.00, 14.00) [n=8]
K_{el} (1/hr)	0.2938 ± 0.10627 [n=8]	0.3703 ± 0.16745 [n=8]
$t_{½}$ (hr)	2.698 ± 1.1325 [n=8]	2.236 ± 1.0160 [n=8]
CL/F (L/hr)	48.68 ± 30.717 [n=8]	246.8 ± 123.97 [n=8]
V_z/F (L)	167.4 ± 70.327 [n=8]	833.6 ± 650.92 [n=8]

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV
t_{max} and t_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD

ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-2 から引用

表 13　非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Severe HI	Normal
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	11.53 (32.4) [n=8]	3.245 (44.6) [n=7]
C_{max} (ng/mL)	4.423 (39.4) [n=8]	1.174 (48.1) [n=7]
t_{max} (hr)	0.867 (0.83, 1.75) [n=8]	0.867 (0.83, 1.75) [n=7]

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV
t_{max} and t_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-3 から引用

アカラブルチニブ及び非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータを重度肝機能障害者と肝機能正常者との間で統計学的に比較した。結果を表 14 及び表 15 に示す。

表 14　アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者）

	Severe HI (Test)		Normal (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV (%)
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·hr/mL)	1167	8	226.1	8	516.09	329.46 - 808.45	54.46
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	1161	8	220.0	8	528.01	334.29 - 833.97	55.59
AUC (ng·hr/mL)	1169	8	226.5	8	516.05	329.48 - 808.27	54.44
C_{max} (ng/mL)	726.0	8	147.7	8	491.55	250.04 - 966.32	87.36

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (test)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control) (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV was calculated as 100 x (square root (exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-4 から引用

表 15　非結合形アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者）

	Severe HI (Test)		Normal (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV (%)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	11.53	8	3.245	7	355.31	249.92 - 505.13	38.38
C_{max} (ng/mL)	4.423	8	1.174	7	376.61	254.97 - 556.28	43.55

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (test)

Normal: Normal hepatic function (Healthy Control) (reference)

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)

Inter-subject CV was calculated as 100 x (square root (exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.

ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-5 から引用

重度肝機能障害者及び肝機能正常者における C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 726 ng/mL 及び 148 ng/mL であった。アカラブルチニブの吸収は重度肝機能障害者の方がやや早く、t_{max}（中央値）は肝機能正常者で 0.75 時間であったのに対し、重度肝機能障害者では 0.5 時間であった。

肝機能正常者と比較して重度肝機能障害者の方が CL/F、V_z/F ともに小さく（それぞれ 1/5.1 倍及び 1/5.0 倍）、結果的に AUC は重度肝機能障害者の方が 5.1 倍高値を示した。定量下限以上の血漿中アカラブルチニブ濃度が認められた最終採血時点（t_{last}、算術平均値）は、肝機能正常者と比較して重度肝機能障害者の方が 2.0 倍遅かった。アカラブルチニブの $t_{½}$（算術平均値）は重度肝機能障害者と肝機能正常者とで同程度であった。

また、非結合形アカラブルチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）も、肝機能正常者に比べて重度肝機能障害者の方が高値を示した（それぞれ 3.8 倍及び 3.6 倍）。

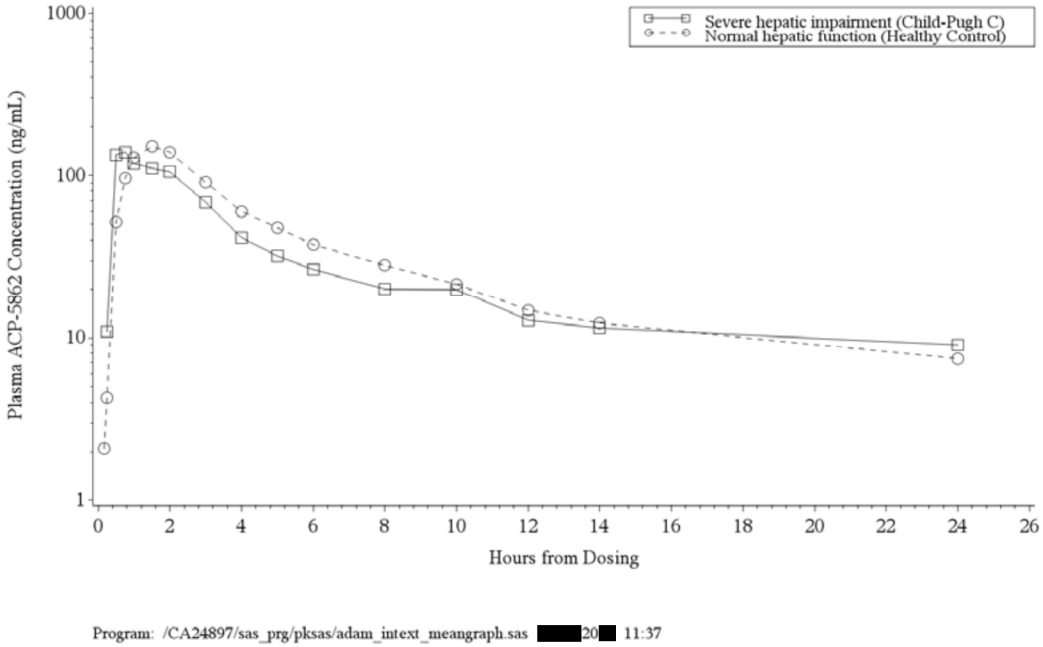
散布図により視覚的に評価した結果、アカラブルチニブの曝露量（$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max}）はビリルビン値の上昇及びプロトロンビン時間の延長に伴い増加し、アルブミン値の増加に伴い低下することが示唆された。

肝機能正常者における投与後 24 時間でのアカラブルチニブの尿中排泄率は約 0.6%であり、CL/F（246.8 L/hr）に占める CL_R（1271 mL/hr）の割合は約 0.5%であった。

重度肝機能障害者の尿中排泄率は 1.8%であり、CL_R（772.7 mL/h）が CL/F（46.68 L/hr）に占める割合は約 1.7%であった。重度肝機能障害者及び肝機能正常者ともに、アカラブルチニブの全身クリアランスに対する尿中排泄の寄与は非常に小さいことが示された。

重度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 C）及び肝機能正常者に空腹時にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 ACP-5862 濃度推移を図 6 に示す。

図 6　　重度肝機能障害者及び肝機能正常者にアカラブルチニブ 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 ACP-5862 濃度推移（算術平均値、片対数表示、薬物動態解析対象集団）



ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Figure 11-8 から引用

ACP-5862 及び非結合形 ACP-5862 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 16 及び表 17 に示す。

表 16　　ACP-5862 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Severe HI	Normal
$AUC_{(0-24)}$ (ng·hr/mL)	638.4 (19.3) [n=8]	704.8 (42.5) [n=8]
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	638.4 (19.3) [n=8]	699.7 (42.8) [n=8]
AUC (ng·hr/mL)	782.2 (21.9) [n=6]	817.0 (36.8) [n=8]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	17.15 ± 5.6065 [n=6]	14.05 ± 7.4776 [n=8]
C_{max} (ng/mL)	168.7 (30.1) [n=8]	166.5 (74.7) [n=8]
t_{max} (hr)	0.750 (0.50, 2.00) [n=8]	1.500 (0.75, 3.00) [n=8]
t_{last} (hr)	24.000 (24.00, 24.00) [n=8]	24.000 (14.00, 24.00) [n=8]
K_{el} (1/hr)	0.06735 ± 0.032769 [n=6]	0.07752 ± 0.045667 [n=8]
$t_{½}$ (hr)	11.886 ± 4.1126 [n=6]	10.696 ± 3.8791 [n=8]
MR_C_{max}	0.247 ± 0.1336 [n=8]	1.145 ± 0.3810 [n=8]
MR_$AUC_{(0-t)}$	0.613 ± 0.4020 [n=8]	3.148 ± 0.7101 [n=8]
MR_AUC	0.841 ± 0.4889 [n=6]	3.592 ± 0.9494 [n=8]

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV
t_{max} and t_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum)

Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-6 から引用

表 17　非結合形 ACP-5862 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Severe HI	Normal
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	5.415 (26.7) [n=7]	5.615 (68.2) [n=7]
C_{max} (ng/mL)	1.494 (43.8) [n=7]	1.696 (75.3) [n=7]
t_{max} (hr)	0.867 (0.83, 1.75) [n=7]	1.750 (0.83, 1.75) [n=7]
MR_C_{max}	0.309 ± 0.1154 [n=7]	1.607 ± 0.8298 [n=7]
MR_$AUC_{(0-t)}$	0.451 ± 0.2082 [n=7]	1.865 ± 0.8006 [n=7]

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV
t_{max} and t_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-7 から引用

ACP-5862 及び非結合形 ACP-5862 の薬物動態パラメータを重度肝機能障害者と肝機能正常者との間で統計学的に比較した。結果を表 18 及び表 19 に示す。

表 18　ACP-5862 の薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者）

	Severe HI (Test)		Normal (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV (%)
$AUC_{(0-24)}$ (ng·hr/mL)	638.4	8	704.8	8	90.57	67.88 - 120.84	32.62
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	638.4	8	699.7	8	91.23	68.25 - 121.96	32.83
AUC (ng·hr/mL)	782.2	6	817.0	8	95.74	72.74 - 126.01	31.30
C_{max} (ng/mL)	168.7	8	166.5	8	101.36	63.45 - 161.91	55.10

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (test)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control) (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV was calculated as 100 x (square root (exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-8 から引用

表 19　非結合形 ACP-5862 の薬物動態パラメータの統計解析結果（重度肝機能障害者 vs 肝機能正常者）

	Severe HI (Test)		Normal (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-subject CV (%)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	5.415	7	5.615	7	96.44	60.22 - 154.44	50.25
C_{max} (ng/mL)	1.494	7	1.696	7	88.07	51.27 - 151.28	60.53

Severe HI: Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (test)
Normal: Normal hepatic function (Healthy Control) (reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Inter-subject CV was calculated as 100 x (square root (exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from ANOVA.
ACE-HI-102 試験の治験総括報告書 Table 11-9 から引用

ACP-5862 の C_{max}（幾何平均値）は重度肝機能障害者と肝機能正常者とで同程度であった。ACP-5862 の t_{max}（中央値）は重度肝機能障害者で 0.75 時間、肝機能正常者で 1.5 時間であり、ACP-5862 の最高血漿中濃度は重度肝機能障害者の方が早く認められた。

ACP-5862 の $t_{½}$及び t_{last}（算術平均値）は、重度肝機能障害者と肝機能正常者で同程度であった。アカラブルチニブに対する ACP-5862 の比は、肝機能正常者と比較して重度肝機能障害者の方が約 4.3～5.1 倍小さかった。この結果は、重度肝機能障害者におけるアカラブルチニブの曝露量が肝機能正常者の約 5 倍であったことと整合している。一方、ACP-5862 の曝露量は重度肝機能障害者と肝機能正常者とで同程度であった。非結合形 ACP-5862 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）も重度肝機能障害者と肝機能正常者で同程度であった。

視覚的評価の結果、Child-Pugh スコア、ビリルビン値、アルブミン値又はプロトロンビン時間と ACP-5862 の薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max}）との間に明らかな関連性は認められなかった。

肝機能正常者における ACP-5862 の尿中排泄量は約 0.415 mg、CL_R（算術平均値）は 605.3 mL/hr であり、重度肝機能障害者における ACP-5862 の尿中排泄量は約 0.415 mg、CL_R（算術平均値）は 692.6 mL/hr であった。ACP-5862 の尿中排泄率及び CL_R は肝機能正常者と重度肝機能障害者で同程度であった。

2.7.6.2.5.2.2　安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。重度肝機能障害者 1 例に 2 件の軽度（グレード 1）の有害事象（低マグネシウム血症及び低カリウム血症）が認められたが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び診察所見の結果においては、特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.5.3　結論

アカラブルチニブ及び非結合形アカラブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、肝機能正常者と比較して重度肝機能障害者でそれぞれ約 5 倍及び 3.6 倍高かった。アカラブルチニブの AUC

は、ビリルビン値の上昇及びプロトロンビン時間の延長に伴い増加し、アルブミン値の上昇に伴い低下した。

アカラブルチニブの代謝は重度肝機能障害の影響を受け、アカラブルチニブの曝露量は増加し、全身クリアランスは低下した。一方、ACP-5862 及び非結合形アカラブルチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、重度肝機能障害者と肝機能正常者で同程度であった。これは、腸管における代謝が関与しているためと考えられる。Child-Pugh スコア、アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間と ACP-5862 の曝露量との間に明らかな関連性は認められなかった。

本試験において、アカラブルチニブ 50 mg を男性及び女性重度肝機能障害者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.6 ACE-HV-004 試験（参考資料）5.3.3.4.1

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.6.1 試験方法

2.7.6.2.6.1.1 治験目的及び評価方法

パート 1（炭酸カルシウム）

主要目的

アカラブルチニブを単独又は炭酸カルシウム併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

副次目的

アカラブルチニブを単独又は炭酸カルシウム併用下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

パート 2（オメプラゾール）

主要目的

アカラブルチニブを単独又はオメプラゾール（反復投与）併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

副次目的

アカラブルチニブを単独又はオメプラゾール（反復投与）併用下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

パート 3（リファンピシン）

主要目的 1

アカラブルチニブを単独又はリファンピシン（単回投与）併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

主要目的 2

アカラブルチニブを単独又はリファンピシン（反復投与）併用下で単回経口投与したときのアカラブルチニブの体内動態を比較検討する。

副次目的

アカラブルチニブを単独又はリファンピシン（反復投与）併用下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

評価方法

薬物動態

アカラブルチニブ、オメプラゾール及びリファンピシンの血漿中濃度を測定し、Phoenix® WinNonlin® Version 6.3 を用いて各薬物の薬物動態パラメータを算出した。

- アカラブルチニブ：$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$、AUC、C_{max}、$AUC_{\%extrap}$、t_{max}、λ_z、CL/F 及び $t_{½}$
- オメプラゾール：$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC_{τ}、$C_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss}$
- リファンピシン：$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$、C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、$C_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss}$

薬力学

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度及び遊離コルチゾール濃度を測定し、SAS® Version 9.3 を用いて、遊離コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾールの比（6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比）を算出した。

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

2.7.6.2.6.1.2 治験デザイン

本試験は第 I 相試験であり、3 パートから構成される。非喫煙の健康成人被験者を対象に、空腹時にアカラブルチニブと炭酸カルシウム、オメプラゾール又はリファンピシンを併用し、アカラブルチニブに対する影響を評価した、非盲検、単一施設、2 期固定順序試験である。被験者はいずれか 1 つのパートにのみ参加し、各投与期においてアカラブルチニブの単独又は各相互作用薬との併用で投与を受けた。被験者のスクリーニングは治験薬初回投与前 28 日以内に実施した。

パート 1（炭酸カルシウム）

第 1 期では、投与 1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与し（投与 A）、血漿中アカラブルチニブ濃度測定用に投与 24 時間後まで採血を実施した。第 2 期では、炭酸カルシウム 1 g（2×500 mg チュアブル錠、単回経口投与）との併用でアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与し（投与 B）、血漿中アカラブルチニブ濃度測

定用に投与 24 時間後まで採血を実施した。第 1 期の投与と第 2 期の投与の間に休薬期間は設けなかった。

パート 2（オメプラゾール）

第 1 期では、投与 1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与し（投与 C）、血漿中アカラブルチニブ濃度測定用に投与 24 時間後まで採血を実施した。第 2 期では、オメプラゾール 40 mg（1×40 mg カプセル）を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目にオメプラゾールとの併用でアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与した（投与 D）。投与 5 日目に、アカラブルチニブ及びオメプラゾールの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血を実施した。第 1 期の投与と第 2 期の初回投与の間に休薬期間は設けなかった。

パート 3（リファンピシン）

第 1 期では、投与 1 日目にアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与し（投与 E）、血漿中アカラブルチニブ濃度測定用に投与 24 時間後まで採血を実施した。第 2 期では、リファンピシン 600 mg（2×300 mg カプセル）を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与 1 及び 9 日目にリファンピシンとの併用でアカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）を単回経口投与した（投与 F）。投与 1 及び 9 日目にアカラブルチニブ及びリファンピシンの血漿中濃度測定用に投与 24 時間後まで採血を実施した。投与 1、4、7 及び 9 日目の朝に採取した尿を用いて、6β-ヒドロキシコルチゾール及び遊離コルチゾール濃度を測定し、シトクロム P450（CYP）酵素の誘導を評価した。第 1 期の投与と第 2 期の初回投与の間に休薬期間は設けなかった。

全パート

各パートの被験者は、第 1 期の投与前日に治験管理室（CRU）により指定された時間から入院し、第 2 期の血漿中濃度測定用の採血又は治験手順が完了した時点で退院した。時期を問わず、治験担当医師等の判断により、CRU 滞在を延長する場合があった。

安全性については、治験期間を通して繰り返し実施される臨床評価及び臨床検査によりモニタリングした。

実施医療機関は、治験薬最終投与から約 14 日後に標準的な手順を用いて被験者への連絡を試み、治験薬の最終投与以降の有害事象の有無を確認した。治験を早期に中止した被験者については、治験担当医師が必要と判断した場合に連絡を取った。治験依頼者の判断で被験者の入れ替えが可能であった。

2.7.6.2.6.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験では、選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触していない正常な健康被験者と治験担当医師が判断した者を組み入れた。

合計 72 例が本試験に組み入れられ、3 パートのいずれかにおいて各 24 例が治験薬投与を受けた。このうち合計 70 例が治験を完了した（パート 1 及びパート 2：各 23 例、パート 3：24 例）。パート 1 では、第 2 期（投与 B）の投与前に 1 例（被験者番号 [redacted]）が有害事象により治験を中止した。パート 2 では、第 2 期（投与 D）前に 1 例（被験者番号 [redacted]）が個人的理由により治験を中止した。組み入れられた 72 例から得た全データを薬物動態パラメータの記述統計量及び統計的比較に含めた。72 例全例を安全性解析対象とした。

2.7.6.2.6.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

被験薬は、アカラブルチニブ硬ゼラチンカプセル（ロット番号：[redacted]）、炭酸カルシウム（TUMS®チュアブル錠［ロット番号：[redacted]］）、オメプラゾール（Prilosec®オメプラゾール徐放性カプセル［ロット番号：[redacted]］）、リファンピシン（リファジン®リファンピシンカプセル［ロット番号：[redacted]］）であった。

いずれの被験薬も、一晩絶食後、約 240 mL の水と共に経口投与した。

2.7.6.2.6.1.5 投与期間

パート 1、2 及び 3 の総投与期間（スクリーニングから治験手順終了まで）は、それぞれ最大 44 日、48 日、52 日であった。

2.7.6.2.6.1.6 統計手法

薬物動態

SAS® Version 9.3 を用いて、アカラブルチニブ、オメプラゾール及びリファンピシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

血漿中濃度について、各採血時点で症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。除外された被験者は、濃度一覧には含めたが、記述統計量には含めず、表中にその旨を記載した。算術平均値を用いて又は個体別に血漿中濃度推移（正規表示及び片対数表示）を示した。

アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$及び AUC）を対数変換した後、SAS® Version 9.3 の PROC MIXED を用いた分散分析（ANOVA）に供することにより、アカラブルチニブ単回投与後の体内薬物に及ぼす炭酸カルシウム（パート 1）、オメプラゾール（パート 2）又はリファンピシン（パート 3）併用による影響を評価した。ANOVA モデルには、投与を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

各パートにおいて、アカラブルチニブ単独投与と併用投与を比較した。各パートの単独投与及び併用投与は以下のとおりであった。

<u>パート 1</u>

- 投与 A（第 1 期）：アカラブルチニブ（単回投与）の単独投与
- 投与 B（第 2 期）：アカラブルチニブと炭酸カルシウムとの併用投与

<u>パート 2</u>

- 投与 C（第 1 期）：アカラブルチニブ（単回投与）の単独投与
- 投与 D（第 2 期）：アカラブルチニブとオメプラゾールとの併用投与

<u>パート 3</u>

- 投与 E（第 1 期）：アカラブルチニブ（単回投与）の単独投与
- 投与 F（第 2 期、投与 1 日目）：アカラブルチニブとリファンピシン（単回投与）との併用投与
- 投与 F（第 2 期、投与 9 日目）：アカラブルチニブとリファンピシン（反復投与）との併用投与

パート 3 では、投与 F（投与 1 日目）と投与 E との間、及び投与 F（投与 9 日目）と投与 E との間でそれぞれ ANOVA によりデータを比較した。

各パラメータについて、最小二乗平均（LSM）、LSM 間の差、並びに差の標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（LSM、LSM 間の差、及び差の 90% CI）は、指数変換して元の表示に戻した。幾何 LSM、幾何 LSM の比（GMR）、90% CI 及び個体内変動（CV）を示した。個体内変動は、PROC MIXED の残差分散から算出した。

パート毎に、アカラブルチニブ単回投与後の C_{max} 及び AUC に対する影響の大きさ（GMR 及び GMR の 90% CI）に基づいて薬物相互作用の程度及びその臨床的意義を評価した。

薬力学

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度、尿中遊離コルチゾール濃度、及び 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の記述統計量（症例数、算術平均値、SD、CV、幾何平均値、幾何 CV、中央値、最小値及び最大値）を算出した。各被験者について、第 2 期（パート 3）の投与 4、7 及び 9 日目における 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の投与 1 日目からの変化量を算出した。各測定時点について、対応のある t 検定を用いて求めた平均変化量及びその p 値を示した。

安全性

有害事象はパート毎に投与群別に集計した。安全性臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の結果を要約し、ベースラインからの変化量及びシフトテーブルを示した。バイタルサインの結果を要約し、ベースラインからの変化量を示した。全ての安全性データについて、項目ごとに一覧表を作成した。

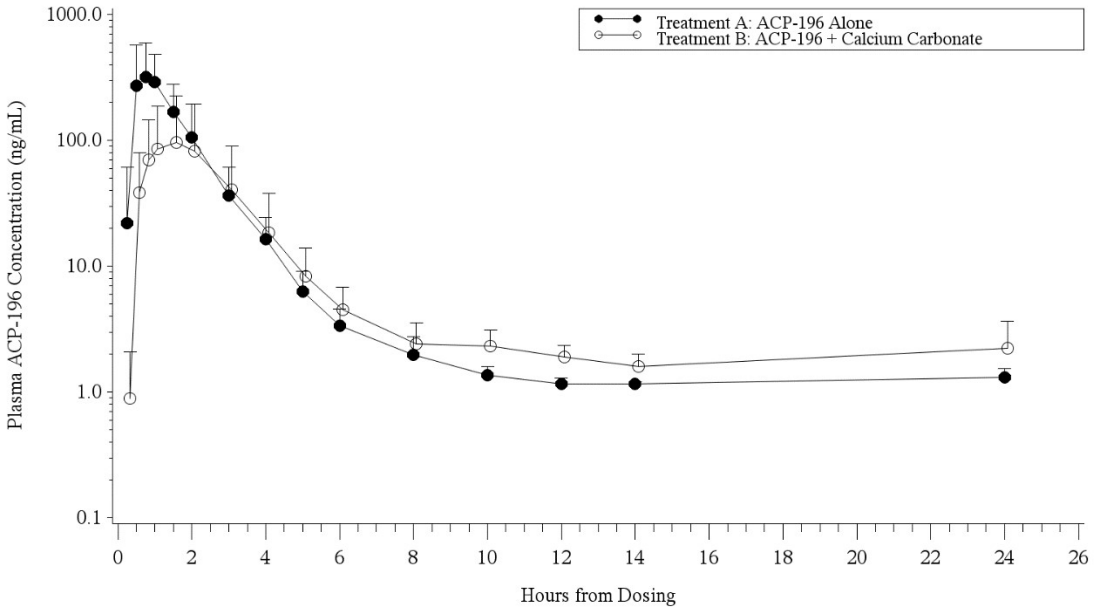
2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 薬物動態

<u>パート 1（炭酸カルシウムとの併用）</u>

アカラブルチニブ 100 mg を単独で単回経口投与したとき（投与 A、第 1 期、投与 1 日目）及び炭酸カルシウム 1g（単回経口投与）との併用でアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき（投与 B、第 2 期、投与 1 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 7 に示す。

図 7　　アカラブルチニブを単独投与（投与 A）又は炭酸カルシウムとの併用（投与 B）で単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）



Treatment B (投与 B) is shifted to the right for the case of reading.
ACP-196 = アカラブルチニブ
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 2 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 20 に示す。

表 20　　アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（パート 1）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A (Period 1) Acalabrutinib Alone (N=24)[e]	Treatment B (Period 2) Acalabrutinib + Calcium Carbonate (N=23)[f]
	Geometric Mean	
C_{max} (ng/mL)[a]	237 (200)	57.8 (254)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[a]	386 (98.6)	178 (112)
AUC (ng·hr/mL)[a]	484 (61.4)	221 (124)
	Arithmetic Mean	
C_{max} (ng/mL)[b]	373 ± 281 (75.2%)	121 ± 130 (107%)
t_{max} (hr)[c]	0.751 (0.50, 2.00)	1.50 (0.50, 4.00)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[b]	497 ± 307 (61.8%)	264 ± 258 (97.8%)
AUC (ng·hr/mL)[b]	556 ± 288 (51.8%)	330 ± 310 (94.0%)
$AUC_{\%extrap}$ (%)[d]	0.762 ± 0.642	5.66 ± 12.02
$t_{½}$ (hr)[d]	1.64 ± 0.687	4.07 ± 7.54
λ_z (1/hr)[d]	0.497 ± 0.216	0.385 ± 0.195
CL/F (L/hr)[d]	243 ± 162	689 ± 737

[a] Presented as Geometric Mean (GeomCV)
[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (%CV)
[c] Presented as Median (Minimum, Maximum)
[d] Presented as Arithmetic Mean ± SD
[e] N = 20 for λ_z and associated parameters (AUC, $AUC_{\%extrap}$, $t_{½}$, and CL/F) because λ_z values could not be estimated for 2 subjects.
[f] N = 12 for λ_z and associated parameters (AUC, $AUC_{\%extrap}$, $t_{½}$, and CL/F) because λ_z values could not be estimated for 11 subjects.

Treatment A (投与 A、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1 (reference)

Treatment B (投与 B、Period 2): Single oral doses of 1 g calcium carbonate and 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1 (test)

SD = Standard Deviation; Geom. CV = Geometric Coefficient of Variation

ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 6 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 21 に示す。

表 21　アカラブルチニブ単独投与（投与 A）と炭酸カルシウムとの併用投与（投与 B）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 1）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals	Intra-Subject CV
	Treatment B (Period 2) Acalabrutinib + Calcium Carbonate (Test, N=23[a])	Treatment A (Period 1) Acalabrutinib Alone (Reference, N=24[b])			
C_{max} (ng/mL)	60.33	237.4	25.41	17.05 - 37.89	93.3
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	182.5	386.1	47.28	36.05 - 62.01	57.9
AUC (ng·hr/mL)	229.0	483.6	47.35	32.21 - 69.61	60.1

[a] N = 12 for AUC
[b] N = 20 for AUC

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric Least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.

% Geometric Mean Ratio = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV = 100 × sqrt[exp(residual)-1]

Treatment A (投与 A、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1 (reference)

Treatment B (投与 B、Period 2): Single oral doses of 1 g calcium carbonate and 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1 (test)

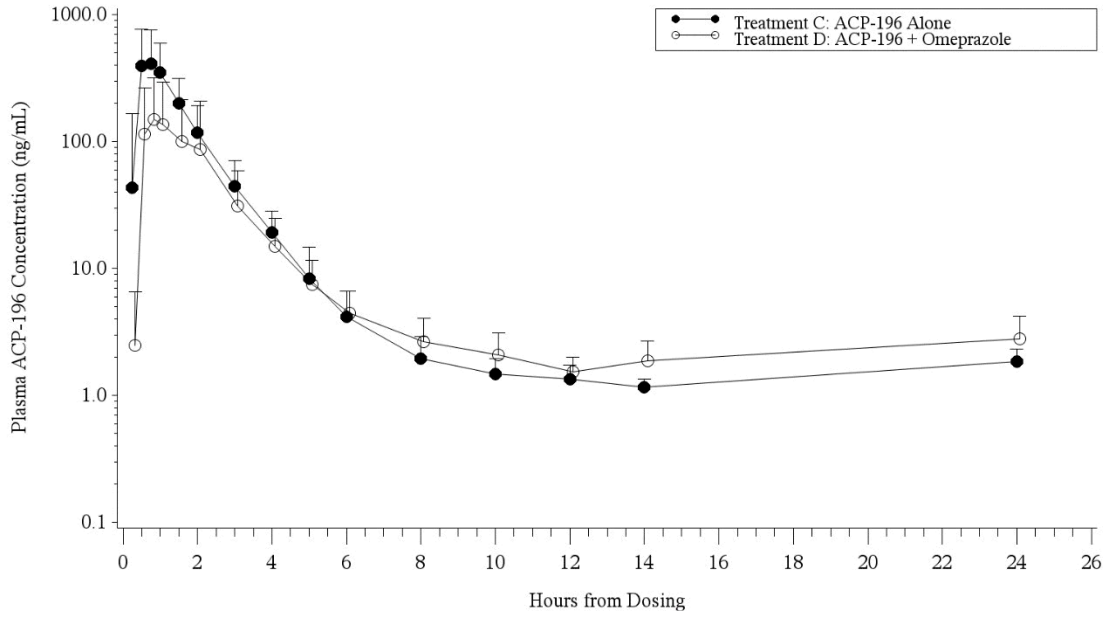
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 7 から引用

炭酸カルシウムとの併用投与により、アカラブルチニブ単独投与と比較して C_{max}（幾何 LSM）は約 0.25 倍（25.41%）に低下し、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$（ともに幾何 LSM）はそれぞれ約 0.47 倍（47.35%及び 47.28%）に低下した。

パート２（オメプラゾールとの併用）

アカラブルチニブ 100 mg を単独で単回経口投与したとき（投与 C、第 1 期、投与 1 日目）及びオメプラゾール 40 mg 反復経口投与との併用でアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき（投与 D、第 2 期、投与 5 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 8 に示す。

図 8　　アカラブルチニブを単独投与（投与 C）又はオメプラゾールとの併用で（投与 D）単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）



Treatment D (投与 D) is shifted to the right for the ease of reading.
ACP-196 = アカラブルチニブ
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 5 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 22 に示す。

表 22　　アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（パート 2）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment C (Period 1) Acalabrutinib Alone (N=24)[e]	Treatment D (Period 2) Acalabrutinib + Omeprazole (N=23)[f]
	Geometric Mean	
C_{max} (ng/mL)[a]	383 (113)	81.1 (383)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[a]	512 (74.0)	222 (112)
AUC (ng·hr/mL)[a]	548 (66.3)	433 (59.3)
	Arithmetic Mean	
C_{max} (ng/mL)[b]	506 ± 346 (68.3%)	206 ± 196 (95.3 %)
t_{max} (hr)[c]	0.750 (0.50, 4.02)	1.00 (0.50, 3.01)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[b]	612 ± 358 (58.5 %)	312 ± 231 (73.9 %)
AUC (ng·hr/mL)[b]	638 ± 358 (56.1 %)	479 ± 174 (36.4 %)
$AUC_{\%extrap}$ (%)[d]	0.904 ± 1.45	1.60 ± 2.52
$t_{½}$ (hr)[d]	1.85 ± 1.29	2.26 ± 1.41
λ_z (1/hr)[d]	0.485 ± 0.228	0.446 ± 0.296
CL/F (L/hr)[d]	226 ± 214	281 ± 264

[a] Presented as Geometric Mean (GeomCV)

[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (%CV)

[c] Presented as Median (Minimum, Maximum)

[d] Presented as Arithmetic Mean ± SD

[e] N = 22 for λ_z and associated parameters (AUC, $AUC_{\%extrap}$, $t_{½}$, and CL/F) because λ_z values could not be estimated for 2 subjects.

[f] N = 13 for λ_z and associated parameters (AUC, $AUC_{\%extrap}$, $t_{½}$, and CL/F) because λ_z values could not be estimated for 10 subjects.

Treatment C (投与 C、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1 (reference)

Treatment D (投与 D、Period 2): Multiple oral doses of 40 mg omeprazole administered daily for 5 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 5 (test)

SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation

ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 8 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 23 に示す。

表 23　　アカラブルチニブ単独投与（投与 C）とオメプラゾールとの併用投与（投与 D）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 2）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals	Intra-Subject CV
	Treatment D (Period 2) Acalabrutinib + Omeprazole (Test, N=23[a])	Treatment C (Period 1) Acalabrutinib Alone (Reference, N=23[b])			
C_{max} (ng/mL)	80.81	382.7	21.12	11.27 - 39.56	194.9

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals	Intra-Subject CV
	Treatment D (Period 2) Acalabrutinib + Omeprazole (Test, N=23[a])	Treatment C (Period 1) Acalabrutinib Alone (Reference, N=23[b])			
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	221.6	512.0	43.29	29.61 - 63.27	88.0
AUC (ng·hr/mL)	451.6	548.5	82.33	61.72 - 109.82	45.1

[a] N = 13 for AUC: Geometric mean comparisons of AUC were biased when λ_z could not be calculated for as many subjects in Period 2 as in Period 1 - see text.

[b] N = 22 for AUC

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric Least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.

% Geometric Mean Ratio = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV = 100 × sqrt[exp(residual)-1]

Treatment C (投与 C、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1 (reference)

Treatment D (投与 D、Period 2): Multiple oral doses of 40 mg omeprazole administered daily for 5 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 5 (test)

ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 9 から引用

アカラブルチニブ単独投与と比較して、オメプラゾール併用投与により、アカラブルチニブの C_{max} は（幾何 LSM）は約 0.21 倍（21.12%）に低下した。$AUC_{(0\text{-}t)}$は 24 例中 23 例で算出可能であり、$AUC_{(0\text{-}t)}$（幾何 LSM）は約 0.43 倍（43.29%）に低下した。

第 1 期では 2 例の被験者で、第 2 期では 10 例の被験者で全般的に血漿中濃度が低く、λ_z が算出できず、AUC、$AUC_{\%extrap}$、$t_{½}$及び CL/F も算出できなかった。評価可能であったデータを用いて解析を実施したところ、アカラブルチニブの AUC（幾何 LSM）は、アカラブルチニブ単独投与と比較してオメプラゾール併用投与により約 0.82 倍（82.33 %）に低下した。しかしながら、AUC の比較には大きなバイアスが生じていることを考慮し、24 例中 23 例で評価可能であった $AUC_{(0\text{-}t)}$での評価結果の方が信頼性が高いと考えられる。

オメプラゾールの薬物動態パラメータを表 24 に示す。

表 24　　オメプラゾールの薬物動態パラメータ（パート 2）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment D (Period 2) Acalabrutinib + Omeprazole (N=23)
	Geometric Mean
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[a]	1260 (39.0)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[a]	4120 (53.5)
	Arithmetic Mean
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[b]	1340 ± 435 (32.4%)
$t_{max,ss}$ (hr)[c]	2.01 (1.00, 4.04)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[b]	4570 ± 1920 (41.9%)

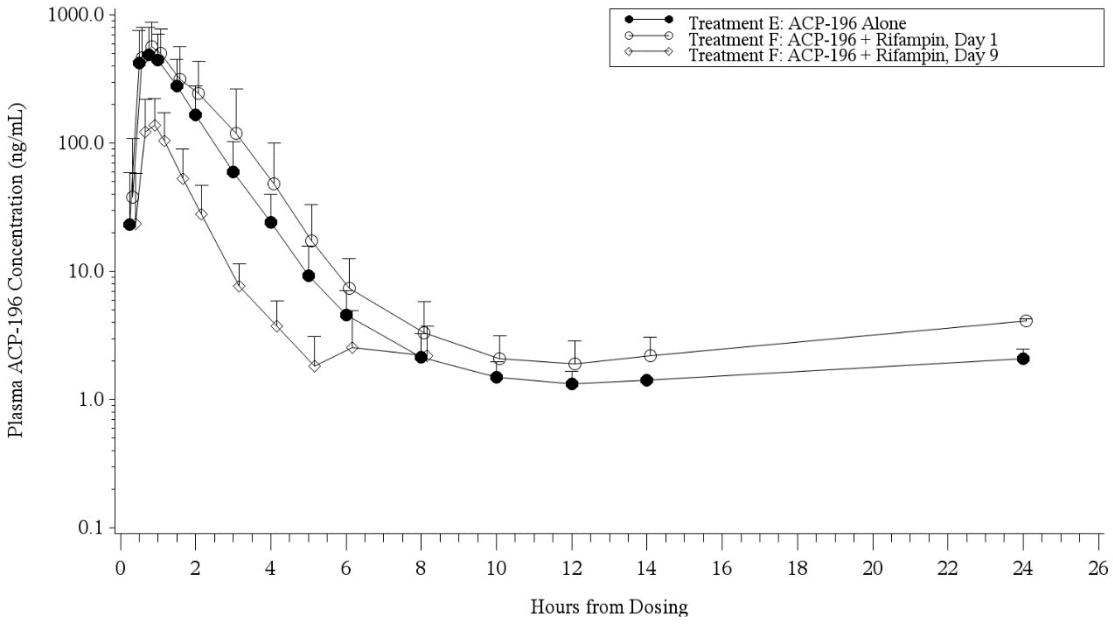
[a] Presented as Geometric Mean (GeomCV)
[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (%CV)
[c] Presented as Median (Minimum, Maximum)
Treatment D (投与 D、Period 2): Multiple oral doses of 40 mg omeprazole administered daily for 5 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 5 (test)
SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 10 から引用

オメプラゾールを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目にアカラブルチニブ 100 mg（単回経口投与）と併用したとき、オメプラゾールの $C_{max,ss}$（算術平均値）は 1260 ng/mL であり、$t_{max,ss}$（中央値）は 2 時間であった。

<u>パート 3（リファンピシンとの併用投与）</u>

アカラブルチニブ 100 mg を単独で単回経口投与したとき（投与 E、第 1 期、投与 1 日目）、リファンピシン 600 mg の 1 日 1 回 9 日間反復経口投与との併用でそれぞれ第 1 日目及び第 9 日目にアカラブルチニブ 100 mg を単回経口投与したとき（投与 F、第 2 期、それぞれ投与 1 日目及び投与 9 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 9 に示す。

図 9　アカラブルチニブ 100 mg を単独投与（投与 E、第 1 期、投与 1 日目）又はリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回 9 日間反復経口投与と併用投与したとき（投与 F、第 2 期、それぞれ投与 1 日目及び投与 9 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）



Treatment F (投与 F), Days 1 and 9 are shifted to the right for the ease of reading.
ACP-196 = アカラブルチニブ
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 8 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータの概要を表 25 に示す。

表 25　　アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（パート 3）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment E (Period 1) Acalabrutinib Alone (N=24)[e]	Treatment F (Day 1, Period 2) Acalabrutinib + Rifampin (N=24)[e]	Treatment F (Day 9, Period 2) Acalabrutinib + Rifampin (N=24)
	Geometric Mean		
C_{max} (ng/mL)[a]	450 (149)	552 (106)	142 (90.4)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[a]	641 (86.0)	874 (62.5)	150 (56.2)
AUC (ng·hr/mL)[a]	773 (45.4)	993 (40.4)	154 (50.6)
	Arithmetic Mean		
C_{max} (ng/mL)[b]	606 ± 323 (53.3%)	678 ± 319 (47.0%)	173 ± 99.0 (57.2%)
t_{max} (hr)[c]	0.882 (0.50, 3.02)	0.751 (0.50, 4.00)	0.752 (0.49, 3.00)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[b]	771 ± 370 (47.9%)	996 ± 471 (47.3%)	169 ± 83.0 (49.0%)
AUC (ng·hr/mL)[b]	837 ± 318 (38.0%)	1070 ± 429 (40.2%)	172 ± 81.9 (47.7%)
$AUC_{\%extrap}$ (%)[d]	0.438 ± 0.181	0.373 ± 0.190	2.51 ± 6.53
$t_{½}$ (hr)[d]	1.56 ± 0.399	1.66 ± 0.610	0.834 ± 0.611
λ_z (1/hr)[d]	0.479 ± 0.146	0.461 ± 0.138	0.976 ± 0.246
CL/F (L/hr)[d]	143 ± 76.7	108 ± 40.6	724 ± 372

[a] Presented as Geometric Mean (GeomCV)

[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (%CV)

[c] Presented as Median (Minimum, Maximum)

[d] Presented as Arithmetic Mean ± SD

[e] N = 22 for λ_z and associated parameters (AUC, $AUC_{\%extrap}$, $t_{½}$, and CL/F) because λ_z values could not be estimated for 2 subjects.

Treatment E (投与 E、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1

Treatment F (投与 F、Day 1, Period 2): A single oral dose of 600 mg rifampin with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1

Treatment F (投与 F、Day 9, Period 2): Multiple oral doses of 600 mg rifampin administered daily for 9 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1

SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation

ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 11 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 26 に示す。

表 26　アカラブルチニブ単独投与（投与 E）とリファンピシンとの併用投与（投与 F、投与 1 日目）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 3）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals	Intra-Subject CV
	Treatment F (Day 1, Period 2) Acalabrutinib + Rifampin (Test, N=24[a])	Treatment E (Period 1) Acalabrutinib Alone (Reference, N=24[a])			
C_{max} (ng/mL)	552.2	450.2	122.65	102.92 - 146.16	36.6
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	874.2	641.1	136.36	121.71 - 152.78	23.3
AUC (ng·hr/mL)	993.0	772.8	128.50	117.88 - 140.07	16.7

[a] N = 22 for AUC

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric Least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.

% Geometric Mean Ratio = 100*(test/reference)

Intra-subject CV = 100 × sqrt[exp(residual)-1]

Treatment E (投与 E、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1

Treatment F (投与 F、Day 1, Period 2): A single oral dose of 600 mg rifampin with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1

ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 12 から引用

第 1 期のアカラブルチニブ単独投与と比較して、第 2 期の 1 日目にリファンピシン（初回投与）を併用投与したとき、C_{max}（幾何 LSM）は約 1.2 倍（122.65%）に増加し、$AUC_{(0-t)}$及び AUC（幾何 LSM）はそれぞれ約 1.4 倍（136.36%）及び 1.3 倍（128.50%）に増加した。これらの結果から、リファンピシン 600 mg の単回投与との併用で、アカラブルチニブの曝露量はわずかに増加することが示された。

表 27　アカラブルチニブ単独投与（投与 E）とリファンピシンとの併用投与（投与 F、投与 9 日目）との間でのアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（パート 3）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Intervals	Intra-Subject CV
	Treatment F (Day 9, Period 2) Acalabrutinib + Rifampin (Test, N=24)	Treatment E (Period 1) Acalabrutinib Alone (Reference, N=24[a])			
C_{max} (ng/mL)	142.0	450.2	31.54	23.63 - 42.11	63.8
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	150.1	641.1	23.41	19.09 - 28.72	43.1
AUC (ng·hr/mL)	154.4	748.6	20.62	17.51 - 24.29	32.5

[a] N = 22 for AUC

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric Least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio = 100*(test/reference)
Intra-subject CV = 100 × sqrt[exp(residual)-1]
Treatment E (投与 E、Period 1): A single oral dose of 100 mg acalabrutinib on Day 1
Treatment F (投与 F、Day 9, Period 2): Multiple oral doses of 600 mg rifampin administered daily for 9 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 13 から引用

第 1 期のアカラブルチニブ単独投与と比較して、第 2 期の 9 日目にリファンピシン（最終投与）を併用投与したとき、C_{max}（幾何 LSM）は約 0.32 倍（31.54%）に低下し、$AUC_{(0-t)}$及び AUC（幾何 LSM）はそれぞれ約 0.23 倍（23.41%）及び 0.21 倍（20.62%）に低下した。

リファンピシンの薬物動態パラメータを表 28 に示す。

表 28　　リファンピシンの薬物動態パラメータ（パート 3）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment F (Day 1, Period 2) Acalabrutinib + Rifampin (N=24)	Treatment F (Day 9, Period 2) Acalabrutinib + Rifampin (N=24)[d]
	Geometric Mean	
C_{max} (µg/mL)[a]	13.8 (25.4)	.
$C_{max,ss}$ (µg/mL)[a]	.	13.8 (40.0)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·hr/mL)[a]	97.3 (33.9)	59.1 (42.7)
AUC_{τ} (µg·hr/mL)[a]	.	67.3 (44.7)
	Arithmetic Mean	
C_{max} (µg/mL)[b]	14.2 ± 3.36 (23.7%)	.
$C_{max,ss}$ (µg/mL)[b]	.	14.7 ± 5.24 (35.5%)
t_{max} (hr)[c]	1.51 (1.00, 4.00)	.
$t_{max,ss}$ (hr)[c]	.	1.01 (1.00, 3.99)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·hr/mL)[b]	103 ± 38.3 (37.2%)	63.6 ± 24.7 (38.8%)
AUC_{τ} (µg·hr/mL)[b]	.	73.1 ± 37.7 (51.5%)

. : Value not reportable
[a] Presented as Geometric Mean (GeomCV)
[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (%CV)
[c] Presented as Median (Minimum, Maximum)
[d] N = 5 for AUC_{τ} because the 24 hour plasma concentration was BLQ for 19 subjects.
Treatment F (投与 F、Day 1, Period 2): A single oral dose of 600 mg rifampin with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1
Treatment F (投与 F、Day 9, Period 2): Multiple oral doses of 600 mg rifampin administered daily for 9 days with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Day 1
SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation
ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 14 から引用

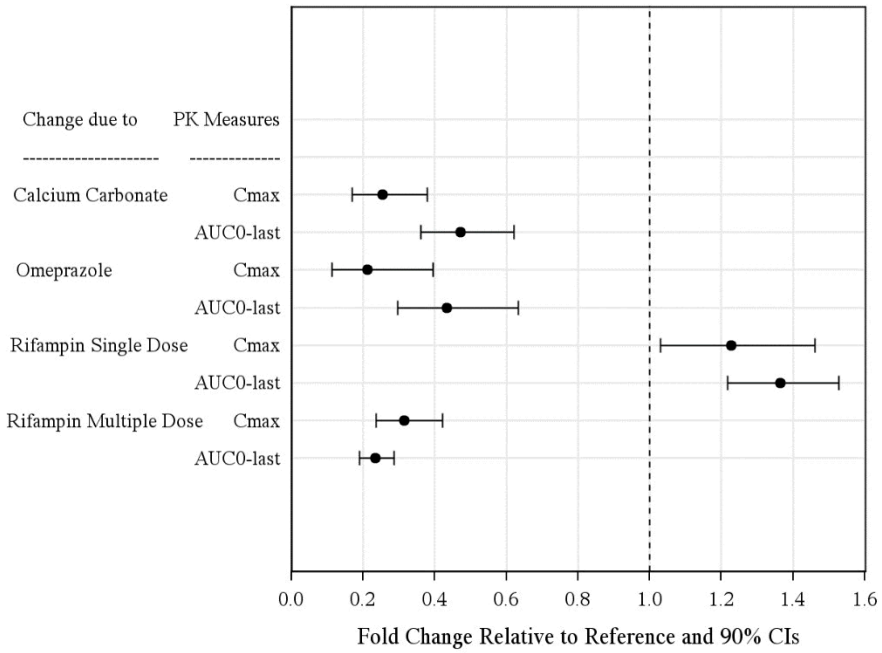
アカラブルチニブの単回経口投与との併用でリファンピシンを 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したときの初回投与時の C_{max}（1 日目）及び 9 日目の $C_{max,ss}$ はいずれも 13.8 µg/mL であった。投与

1 日目におけるリファンピシンの t_{max}（中央値）は 1.5 時間であり、投与 9 日目におけるリファンピシンの $t_{max,ss}$（中央値）は 1 時間であった。$AUC_{(0-t)}$（算術平均値）は 1 日目に比べ、投与 9 日目の方が約 40%低かった。

要約（パート 1、2、3）

パート 1、2 及び 3 におけるアカラブルチニブの体内動態の要約を図 10 に示す。

図 10　炭酸カルシウム単回投与、オメプラゾール反復経口投与並びにリファンピシン単回及び反復経口投与と併用したときのアカラブルチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間



ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 10 から引用

いずれのパートにおいても、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の GMR の 90%CI は“1”を含んでいないことから、炭酸カルシウム（パート 1）、オメプラゾール（パート 2）又はリファンピシン（パート 3）と併用により、アカラブルチニブとの間に薬物動態学的相互作用が生じたと考えられる。

2.7.6.2.6.2.2　薬力学

パート 3

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾールは、全ての採取日（1、4、7 及び 9 日目）において全例で測定可能であり、尿中遊離コルチゾールは、投与 1 日目の 2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）及び 4 日目の 1 例（被験者 [redacted]）を除き、全ての採取日において全例で測定可能であった。

リファンピシンを 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度の平均値は増加したが、尿中遊離コルチゾール濃度は全採取日を通して比較的一定であった。尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度の平均値は、投与 1 日目から 4 日目までに約 4 倍に、1 日目から 7 日目までに約 6 倍、1 日目から 9 日目までに約 8 倍に増加した。

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の要約を表 29 に示す。

表 29　尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の要約（パート 3）

Sampling Days (Predose)	Mean Ratio of 6ß-hydroxycortisol to Free Cortisol[a]	Mean of Change from Day 1[b]	P-Value
Day 1	5.895 (62.4) N=22		
Day 4	30.77 (64.3) N=23	21.79 N=21	<.0001
Day 7	35.05 (87.7) N=24	28.70 N=22	0.0003
Day 9	41.12 (51.9) N=24	34.46 N=22	<.0001

[a] Presented as Arithmetic Mean (CV)

[b] The mean changes (Mean Ratio Day X - Mean Ratio Day 1) and corresponding p-values, based on a paired t-test, are provided for each time point. The null hypothesis was that the mean change was zero.

Treatment F (投与 F、Period 2): A single oral dose of 600 mg rifampin with a single oral dose of 100 mg acalabrutinib coadministered on Days 1 and 9.

CV = Coefficient of Variation

ACE-HV-004 試験の治験総括報告書 In-Text Table 15 から引用

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の平均値は、リファンピシン 1 日 1 回投与の 3、6 及び 8 日目にそれぞれ 5 倍、6 倍及び 7 倍に増加した。統計解析の結果、リファンピシン 1 日 1 回反復投与 1 日目から 4、7 及び 9 日目までの尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比の平均値の増加は、名目有意水準 0.05 において統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。

2.7.6.2.6.2.3　安全性

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。1 例がアカラブルチニブ投与後にウイルス性胃腸炎の有害事象により治験を中止した。本事象は治験薬投与と関連なしと判断された。リファンピシンの投与に関連する着色尿を除き、いずれのパートにおいても有害事象の発現例数は 2 例（8%）以下であった。報告された有害事象の重症度はほとんどが軽度（グレード 1）であった。消化不良（パート 1、1 例）、並びに腹痛及び全身性そう痒症（パート 3、各 1 例）は、アカラブルチニブのみと関連ありと判断された。臨床検査値、バイタルサイン、心電図又は診察所見のその他の評価において特筆すべき所見は認められなかった。アカラブルチニブと炭酸カルシウム、オメプラゾール又はリファンピシンを併用したとき、有害事象データ及びその他の安全性評価において安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.6.3　結論

アカラブルチニブと胃内 pH を変化させる薬剤である炭酸カルシウム又はオメプラゾールとを併用投与したとき、アカラブルチニブの曝露量が低下した。

アカラブルチニブを強力な CYP 誘導剤であるリファンピシン（600 mg の 1 日 1 回 9 日間反復投与）と併用投与したとき、アカラブルチニブの曝露量が低下した。

本試験では、アカラブルチニブの安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.7 ACE-HV-112 試験（参考資料）5.3.3.4.2

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.7.1 試験方法

2.7.6.2.7.1.1 治験目的及び評価方法

パート 1 （酸性製剤）

主要目的

アカラブルチニブを単独投与及び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の影響を比較する。

副次目的

アカラブルチニブ酸性製剤を単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

パート 2（酸性飲料）

主要目的

アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのアカラブルチニブの体内動態に及ぼす酸性飲料の影響を比較する。

副次目的

酸性飲料又は水でアカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

パート 3（グレープフルーツジュース）

主要目的

アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのアカラブルチニブの体内動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響を比較する。

副次目的

グレープフルーツジュース又は水でアカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

評価方法

薬物動態

各パート（パート 1、2 及び 3）の投与 1、3、8 及び 10 日目の投与前から投与 24 時間後までに頻回採血を実施した。液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析法により、血漿中アカラブルチニブ濃度及び血漿中オメプラゾール濃度を測定した。アカラブルチニブの定量範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。オメプラゾールの定量範囲は 10.0～1000 ng/mL であった。

個々の血漿中アカラブルチニブ濃度及び血漿中オメプラゾール濃度に基づき、Phoenix® WinNonlin® Version 6.3 を用いたノンコンパートメント法により解析を実施した。薬物動態パラメータの算出には実際の採血時間を使用した。

アカラブルチニブについては、以下の薬物動態パラメータを算出した：

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、C_{max}、$AUC_{\%extrap}$、$AUC_{(0\text{-}6)}$、$AUC_{(0\text{-}12)}$、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F

オメプラゾールについては、以下の薬物動態パラメータを算出した：

- $AUC_{(0\text{-}24)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max}、t_{max}、CL/F 及び V_z/F

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン及び有害事象に基づき評価した。

2.7.6.2.7.1.2 治験デザイン

本試験は、3 パートから成る第 I 相試験であった。各パートは、アカラブルチニブを単独投与及びオメプラゾールと併用投与した後のアカラブルチニブの体内動態に及ぼすアカラブルチニブ酸性製剤、酸性飲料（オレンジジュース）又はグレープフルーツジュースの影響を比較検討することを目的とした、単一施設、非盲検、固定順序、4 期試験として実施した。まず、パート 1 に被験者を組み入れ、その後パート 2 又はパート 3 に 1:1 の比率で無作為割付けした。

各パートにおいて、被験者は以下の順序で治験薬の投与を受けた。全てのパートにおいて投与 4～7 及び 9 日目にオメプラゾール 40 mg を水で単独投与した。

パート 1（製剤の影響）

- 投与 1A（投与 1 日目）：アカラブルチニブ 100 mg を水で投与
- 投与 1B（投与 3 日目）：アカラブルチニブ酸性製剤 100 mg を水で投与
- 投与 1C（投与 8 日目）：アカラブルチニブ 100 mg とオメプラゾール 40 mg を水で併用投与

- 投与 1D（投与 10 日目）：アカラブルチニブ酸性製剤 100 mg とオメプラゾール 40 mg を水で併用投与

パート 2（酸性飲料の影響）

- 投与 2A（投与 1 日目）：アカラブルチニブ 100 mg を水で投与
- 投与 2B（投与 3 日目）：アカラブルチニブ 100 mg を酸性飲料で投与
- 投与 2C（投与 8 日目）：アカラブルチニブ 100 mg とオメプラゾール 40 mg を水で併用投与
- 投与 2D（投与 10 日目）：アカラブルチニブ 100 mg とオメプラゾール 40 mg を酸性飲料で併用投与

パート 3（グレープフルーツジュースの影響）

- 投与 3A（投与 1 日目）：アカラブルチニブ 100 mg を水で投与
- 投与 3B（投与 3 日目）：アカラブルチニブ 100 mg をグレープフルーツジュースで投与
- 投与 3C（投与 8 日目）：アカラブルチニブ 100 mg とオメプラゾール 40 mg を水で併用投与
- 投与 3D（投与 10 日目）：アカラブルチニブ 100 mg とオメプラゾール 40 mg をグレープフルーツジュースで併用投与

2.7.6.2.7.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験の全例が、本試験の選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触していない健康被験者であると治験担当医師により判断された。

本試験には合計 36 例を組み入れ（各群 10 例が試験を完了するよう、各群 12 例に治験薬を投与した）、合計 35 例が試験を完了した。36 例全例のデータを用いて薬物動態解析を実施した。

2.7.6.2.7.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

参照製剤（Reference）は、アカラブルチニブ 100 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）であった

試験製剤（Test）は、アカラブルチニブ酸性製剤 100 mg カプセル（ロット番号：様々、酒石酸［ロット番号：[redacted]］及びアルギン酸 NF［ロット番号：[redacted]］配合）であった。

また、オメプラゾール徐放性カプセル 40 mg（ロット番号：[redacted]）、[redacted] 100%グレープフルーツジュース砂糖不使用（ロット番号：[redacted]）を使用し、酸性飲料には [redacted] オレンジジュース（ロット番号：[redacted]）を用いた。

アカラブルチニブ及びオメプラゾールは、約 240 mL の水、あるいは 240 mL の酸性飲料又はグレープフルーツジュースで経口投与した。

2.7.6.2.7.1.5 投与期間

被験者は、各パートの初回投与前日の治験実施施設より指定された時間から、投与 10 日目のアカラブルチニブ投与の 24 時間後まで施設に滞在した。投与 3 日目のアカラブルチニブ投与と

投与 4 日目のオメプラゾール初回投与との間にウォッシュアウト期間は設けなかった。試験参加期間は、スクリーニングから治験手順終了までの約 8 週間であった。

2.7.6.2.7.1.6 統計手法

薬物動態

アカラブルチニブ及びオメプラゾールの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、SAS® Version 9.3 を用いて記述統計量を算出した。血漿中濃度は、パート、測定対象、投与条件及び評価日毎に一覧に示した。薬物動態パラメータは、パート、測定対象、投与条件及び評価日毎に被験者及びパラメータ別に一覧に示した。各採血時点における血漿中濃度及び個々の薬物動態パラメータについて、症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。さらに、すべての薬物動態パラメータについて幾何平均値及び幾何 CV を算出した。

分散分析（ANOVA）

各パートにおいて、アカラブルチニブの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max}）を対数変換した後、ANOVA を実施した。ANOVA モデルには、投与条件を固定効果として、被験者を変量効果として含めた。各 ANOVA において、最小二乗平均（LSM）、LSM 間の差、及び差の標準誤差を算出した。これらの統計解析は、SAS® Version 9.3 の PROC MIXED を用いて実施した。アカラブルチニブの LSM の比は、対数変換した $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max} の ANOVA から導いた投与間の LSM の差を指数変換することにより算出した。これらの比は、比較対照に対する割合として示した。2 つの片側検定と同様に、この比の 90%信頼区間（CI）は、対数変換した $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC 及び C_{max} の ANOVA から導いた投与間の LSM の差の CI を指数変換することにより算出した。CI は、比較対照に対する割合として提示した。

さらに、SAS® Version 9.3 の PROC MIXED を用いて、3 パート全ての投与 A 及び投与 C のみのデータに基づき、投与 1C、2C 及び 3C（36 例）と投与 1A、2A 及び 3A（36 例）を比較する解析を実施した。

パート 1：オメプラゾール併用下又は非併用下において、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす製剤の影響

以下の比較を実施する。

- 投与 1B（投与 3 日目）vs 投与 1A（投与 1 日目）
- 投与 1D（投与 10 日目）vs 投与 1B（投与 3 日目）
- 投与 1D（投与 10 日目）vs 投与 1C（投与 8 日目）
- 投与 1D（投与 10 日目）vs 投与 1A（投与 1 日目）
- 投与 1C（投与 8 日目）vs 投与 1A（投与 1 日目）

パート 2：オメプラゾール併用下又は非併用下において、アカラブルチニブの体内動態に及ぼす酸性飲料の影響

以下の比較を実施する。

- 投与 2B（投与 3 日目）vs 投与 2A（投与 1 日目）
- 投与 2D（投与 10 日目）vs 投与 2B（投与 3 日目）

- 投与 2D（投与 10 日目）vs 投与 2C（投与 8 日目）
- 投与 2D（投与 10 日目）vs 投与 2A（投与 1 日目）
- 投与 2C（投与 8 日目）vs 投与 2A（投与 1 日目）

パート 2：オメプラゾール併用下又は非併用下において、アカラブルチニブの体内動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響

以下の比較を実施する。

- 投与 3B（投与 3 日目）vs 投与 3A（投与 1 日目）
- 投与 3D（投与 10 日目）vs 投与 3B（投与 3 日目）
- 投与 3D（投与 10 日目）vs 投与 3C（投与 8 日目）
- 投与 3D（投与 10 日目）vs 投与 3A（投与 1 日目）
- 投与 3C（投与 8 日目）vs 投与 3A（投与 1 日目）

併合データ：アカラブルチニブの体内動態に及ぼすオメプラゾールの影響

上述の被験者データを併合し、以下の比較を実施する。

- 投与 1C、2C 及び 3C（全パートの投与 1 日目）vs 投与 1A、2A 及び 3A（全パートの投与 8 日目）

併合データ：ピロリ菌感染状況の影響

上述の被験者データを併合し、以下の比較を実施する。

- 投与 1A、2A 及び 3A（全パートの投与 1 日目）併合データにおいて
  ピロリ菌感染陽性被験者 vs ピロリ菌感染陰性被験者

安全性

本試験で認められた有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）最新版（Version 18.1）を用いてコード化した。

治験中に使用された併用薬は世界保健機関（WHO）Dictionary（2015 年 9 月 1 日版）に従ってコード化した。重症度及び治験薬との因果関係別、及び被験者数及び有害事象件数別に有害事象の要約表を示した。臨床検査値及びバイタルサインを要約し、さらに臨床検査値については、シフトテーブルも示した。すべての安全性データについて、被験者別の一覧を示した。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 薬物動態

パート 1 におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの比較結果

投与 1B vs 投与 1A：アカラブルチニブの製剤（酸性製剤）による影響

アカラブルチニブ顆粒に酸性添加剤を添加して封入したカプセル（酸性製剤）では、$AUC_{(0-t)}$及び AUC の幾何 LSM はアカラブルチニブ顆粒を封入したカプセル（参照製剤）の約 79%であり、C_{max} の幾何 LSM は 87%であった。参照製剤を投与時の 1 例で他の被験者よりも比較的高い AUC（$AUC_{(0-t)}$：2560 ng·hr/mL）を示した。当該被験者の酸性製剤投与時の AUC は参照製剤の 66%

（$AUC_{(0-t)}$：1680 ng·hr/mL）であり、当該被験者における結果が、全被験者における AUC の幾何 LSM で酸性製剤の方が 21%低いという結果に影響したと考えられる。

投与 1C vs 投与 1A：アカラブルチニブ（参照製剤）のオメプラゾール併用による影響

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）を水で投与したとき、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は参照製剤を単独で投与したときのそれぞれ 58%、65%及び 27%であった。

投与 1D vs 投与 1A：オメプラゾールとアカラブルチニブ（酸性製剤）を併用投与したとき及びアカラブルチニブ（参照製剤）を単独投与したときの曝露量の比較

酸性製剤をオメプラゾールと併用投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、参照製剤を単独投与したときのそれぞれ 76%、76%及び 75%であった。

投与 1D vs 投与 1B：アカラブルチニブ（酸性製剤）のオメプラゾール併用による影響

酸性製剤をオメプラゾールと併用投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は酸性製剤を単独投与したときと同程度であり、幾何平均値の比（GMR）はそれぞれ約 0.96 及び約 0.97 であった。酸性製剤をオメプラゾールと併用投与したときの C_{max} の幾何 LSM は酸性製剤を単独投与したときの約 86%であった。

投与 1D vs 投与 1C：オメプラゾール併用によるアカラブルチニブ曝露量の比較（酸性製剤 vs 参照製剤）

酸性製剤をオメプラゾールと併用投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は参照製剤をオメプラゾールと併用投与したときのそれぞれ 131%、118%及び 282%であった。

$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の投与間の個体内変動はそれぞれ約 24%、22%及び 71%であった。

幾何 LSM を比較した結果、アカラブルチニブの酸性製剤を投与したときの AUC は参照製剤投与と比較して若干低かった（79%）。オメプラゾールとの併用において、酸性製剤を投与したときの曝露量は参照製剤を投与したときと比較して概ね高かった（酸性製剤の $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} は参照製剤のそれぞれ 131%、118%及び 2.82%）。このように、酸性製剤を投与したときの曝露量はオメプラゾールとの非併用と併用とで同程度であったが、オメプラゾール非併用下で参照製剤を投与したときの曝露量よりは低かった。

表 30　投与 1A、1B、1C 及び 1D におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1		Acalabrutinib on Day 3		Acalabrutinib on Day 8		Acalabrutinib on Day 10	
	Treatment 1A	n	Treatment 1B	n	Treatment 1C	n	Treatment 1D	n
Geometric Mean								
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)[a]	735.46 (81.8%)	12	586.30 (50.3%)	12	338.75 (123.1%)	12	559.05 (59.6%)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)[a]	752.71 (80.0%)	12	595.47 (50.6%)	12	388.69 (97.2%)	12	572.21 (59.2%)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[a]	750.61 (79.9%)	12	593.15 (50.8%)	12	434.14 (75.3%)	12	569.15 (59.8%)	12

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1		Acalabrutinib on Day 3		Acalabrutinib on Day 8		Acalabrutinib on Day 10	
	Treatment 1A	n	Treatment 1B	n	Treatment 1C	n	Treatment 1D	n
AUC (ng·hr/mL)[a]	755.73 (79.5%)	12	596.75 (50.7%)	12	489.32 (57.6%)	12	576.11 (58.8%)	12
C_{max} (ng/mL)[a]	621.92 (94.1%)	12	541.37 (48.8%)	12	164.98 (237.5%)	12	464.61 (54.6%)	12
Arithmetic Mean								
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)[b]	906.33 ± 602.59 (66.5%)	12	654.02 ± 354.59 (54.2%)	12	459.31 ± 284.87 (62.0%)	12	641.59 ± 357.39 (55.7%)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)[b]	923.87 ± 617.56 (66.8%)	12	665.44 ± 365.79 (55.0%)	12	492.13 ± 288.64 (58.7%)	12	656.25 ± 367.75 (56.0%)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[b]	921.63 ± 618.83 (67.1%)	12	663.59 ± 367.30 (55.4%)	12	517.36 ± 284.67 (55.0%)	12	654.25 ± 369.71 (56.5%)	12
AUC (ng·hr/mL)[b]	926.58 ± 620.23 (66.9%)	12	667.19 ± 368.21 (55.2%)	12	552.80 ± 275.65 (49.9%)	12	660.18 ± 370.61 (56.1%)	12
$AUC_{\%extrap}$ (%)[c]	0.67670 ± 0.38568	12	0.60367 ± 0.27345	12	9.9037 ± 14.832	12	1.2026 ± 1.0859	12
C_{max} (ng/mL)[b]	773.83 ± 438.41 (56.7%)	12	594.33 ± 259.94 (43.7%)	12	298.08 ± 246.03 (82.5%)	12	520.33 ± 253.24 (48.7%)	12
t_{max} (hr)[d]	0.63 (0.50, 1.00)	12	0.65 (0.50, 2.01)	12	0.89 (0.50, 4.03)	12	0.81 (0.47, 1.50)	12
λ_z (1/hr)[c]	0.42 ± 0.12	12	0.48 ± 0.19	12	0.22 ± 0.21	12	0.32 ± 0.14	12
$t_{½}$ (hr)[c]	1.79 ± 0.60	12	1.64 ± 0.53	12	7.66 ± 6.88	12	2.55 ± 1.17	12
CL/F (L/hr)[c]	168.28 ± 135.55	12	184.86 ± 83.491	12	234.16 ± 134.53	12	197.77 ± 103.29	12
V_z/F (L)[c]	441.20 ± 458.73	12	404.21 ± 192.06	12	3054.8 ± 3992.4	12	782.56 ± 761.51	12

[a] Presented as Geometric Mean(GeomCV)

[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (CV)

[c] Presented as Arithmetic Mean ± SD

[d] Presented as Median (Minimum, Maximum)

Treatment 1A（投与 1A）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1

Treatment 1B（投与 1B）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (acidic formulation) with 240 mL water on Day 3

Treatment 1C（投与 1C）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8

Treatment 1D（投与 1D）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 10 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (acidic formulation) with 240 mL of water on Day 10

SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation

ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Table 11-2 から引用

表 31　　アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（パート 1）

		Geometric LSM						
		First		Second				
Parameter	Comparison	(Test)	n	(Reference)	n	GMR (%)	90% Confidence Interval (p-value)	Intra-subject CV
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	1B vs 1A	593.15	(12)	750.61	(12)	79.02	67.28 - 92.81 (0.0185)	23.60
	1C vs 1A	434.14	(12)	750.61	(12)	57.84	49.24 - 67.93 (<.0001)	23.60
	1D vs 1A	569.15	(12)	750.61	(12)	75.83	64.56 - 89.06 (0.0064)	23.60
	1D vs 1B	569.15	(12)	593.15	(12)	95.95	81.70 - 112.70 (0.6667)	23.60
	1D vs 1C	569.15	(12)	434.14	(12)	131.10	111.62 - 153.98 (0.0075)	23.60
AUC (ng·hr/mL)	1B vs 1A	596.75	(12)	755.73	(12)	78.96	68.01 - 91.68 (0.0115)	21.87
	1C vs 1A	489.32	(12)	755.73	(12)	64.75	55.76 - 75.18 (<.0001)	21.87
	1D vs 1A	576.11	(12)	755.73	(12)	76.23	65.66 - 88.51 (0.0042)	21.87
	1D vs 1B	576.11	(12)	596.75	(12)	96.54	83.15 - 112.09 (0.6926)	21.87
	1D vs 1C	576.11	(12)	489.32	(12)	117.74	101.40 - 136.71 (0.0733)	21.87
C_{max} (ng/mL)	1B vs 1A	541.37	(12)	621.92	(12)	87.05	56.07 - 135.14 (0.5972)	70.70
	1C vs 1A	164.98	(12)	621.92	(12)	26.53	17.09 - 41.18 (<.0001)	70.70
	1D vs 1A	464.61	(12)	621.92	(12)	74.71	48.12 - 115.98 (0.2700)	70.70
	1D vs 1B	464.61	(12)	541.37	(12)	85.82	55.28 - 133.24 (0.5603)	70.70
	1D vs 1C	464.61	(12)	164.98	(12)	281.62	181.39 - 437.21 (0.0004)	70.70

First = First treatment in the comparison

Second = Second treatment in the comparison

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)

Intra-subject CV = 100 x (square root (exp[MSE]-1))

CV = Coefficient of variation.

MSE = Residual variance from ANOVA.

Treatment 1A（投与 1A）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1

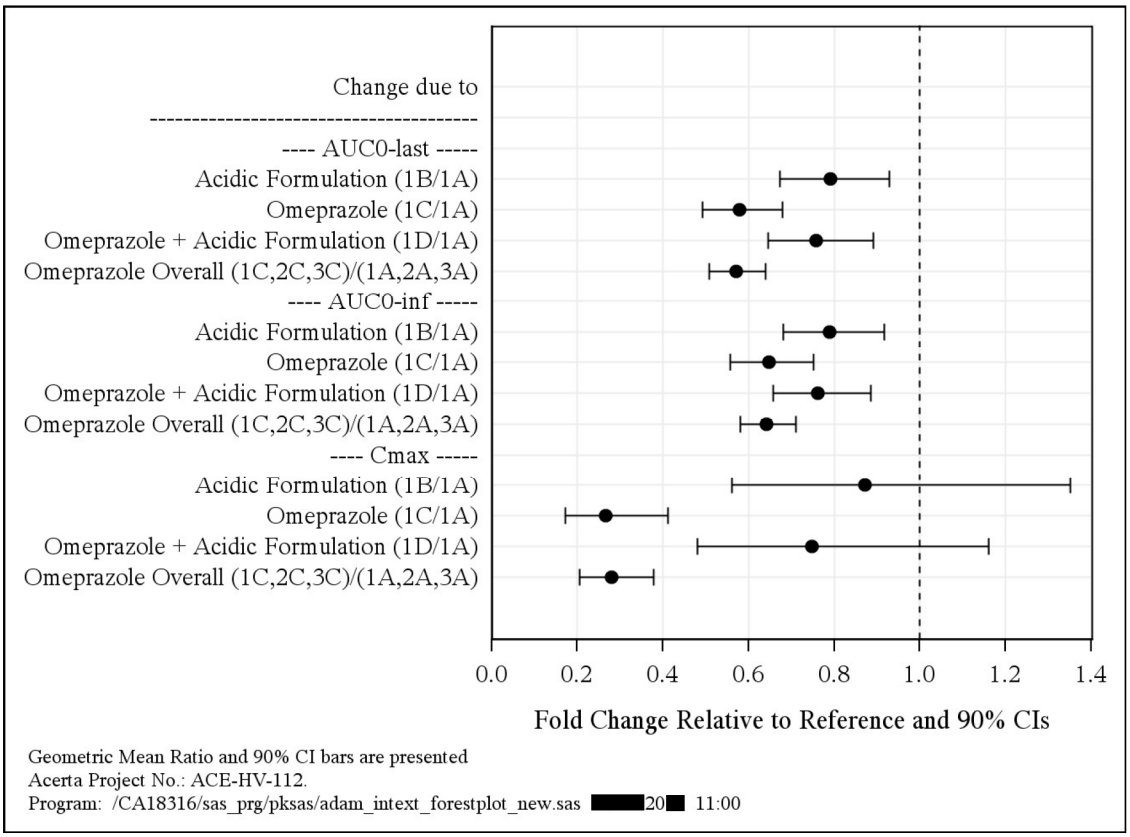
Treatment 1B（投与 1B）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (acidic formulation) with 240 mL water on Day 3

Treatment 1C（投与 1C）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8

Treatment 1D（投与 1D）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 10 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (acidic formulation) with 240 mL of water on Day 10

ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Table 11-3 から引用

図 11　　酸性製剤の影響（パート 1）：オメプラゾール併用下又は非併用下においてアカラブルチニブの酸性製剤又は参照製剤を水で単回投与したときのアカラブルチニブの曝露量の比較（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比及びその 90%信頼区間を示したフォレストプロット）



ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Figure 11-6 から引用

パート 2 におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの比較結果

投与 2B vs 投与 2A：酸性飲料の影響

アカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、参照製剤を水で投与したときのそれぞれ 60%、62%及び 44%であった。参照製剤を水で投与した 1 例において、t_{max} は 4 時間であったが、他の被験者における t_{max} は 0.50～1.54 時間であった。

投与 2C vs 投与 2A：オメプラゾール併用の影響

オメプラゾールとの併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）を投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は非併用下のそれぞれ 51%、59%及び 24%であった。

投与 2D vs 投与 2A：アカラブルチニブをオメプラゾール併用で酸性飲料で投与したき及びアカラブルチニブを水で単独投与したときの曝露量の比較

オメプラゾールと併用してアカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、参照製剤を水で単独投与したときのそれぞれ 54%、57%及び 29%であった。

投与 2D vs 投与 2B：アカラブルチニブをオメプラゾール併用で酸性飲料で投与したとき及びアカラブルチニブを酸性飲料で単独投与したときの曝露量の比較

オメプラゾールと併用してアカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、参照製剤を酸性飲料で単独投与したときのそれぞれ 89%、92%及び 66%であった。

投与 2D vs 投与 2C：アカラブルチニブをオメプラゾール併用で水又は酸性飲料で投与したときの曝露量の比較

オメプラゾールとの併用において、アカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は参照製剤を水で投与したときのそれぞれ 105%、98%及び 121%であり、水と酸性飲料とで明らかな差異は認められなかった。

$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の投与間の個体内変動は、それぞれ約 28%、23%及び 91%であった。

上述のアカラブルチニブの曝露量の比較結果を総合すると、アカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したときの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} は、水で投与したときのそれぞれ 60%、62%及び 44%であった。オメプラゾール併用下において、アカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したとき、参照製剤を水で投与したときと比較してアカラブルチニブの曝露量が増加することはなかった。

表 32　投与 2A、2B、2C 及び 2D におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1		Acalabrutinib on Day 3		Acalabrutinib on Day 8		Acalabrutinib on Day 10	
	Treatment 2A	n	Treatment 2B	n	Treatment 2C	n	Treatment 2D	n
Geometric Mean								
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)[a]	740.28 (51.4%)	12	418.37 (52.7%)	12	305.60 (87.6%)	12	363.86 (77.8%)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)[a]	755.65 (51.3%)	12	441.53 (44.4%)	12	347.37 (73.4%)	12	389.33 (67.3%)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[a]	753.80 (51.5%)	12	451.96 (40.5%)	12	385.10 (59.6%)	12	404.22 (57.9%)	12
AUC (ng·hr/mL)[a]	758.30 (51.1%)	12	467.99 (39.0%)	12	452.38 (49.6%)	10	459.47 (42.3%)	11
C_{max} (ng/mL)[a]	679.78 (55.0%)	12	296.34 (87.0%)	12	162.55 (170.4%)	12	196.89 (117.9%)	12
Arithmetic Mean								
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)[b]	816.26 ± 349.49 (42.8%)	12	464.95 ± 216.86 (46.6%)	12	380.38 ± 227.96 (59.9%)	12	434.77 ± 235.48 (54.2%)	12

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1		Acalabrutinib on Day 3		Acalabrutinib on Day 8		Acalabrutinib on Day 10	
	Treatment 2A	n	Treatment 2B	n	Treatment 2C	n	Treatment 2D	n
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (ng·hr/mL)[b]	832.75 ± 354.21 (42.5%)	12	480.39 ± 211.98 (44.1%)	12	412.28 ± 224.00 (54.3%)	12	452.07 ± 235.39 (52.1%)	12
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[b]	831.05 ± 353.98 (42.6%)	12	486.19 ± 203.57 (41.9%)	12	437.04 ± 213.25 (48.8%)	12	457.17 ± 226.80 (49.6%)	12
AUC (ng·hr/mL)[b]	834.99 ± 354.17 (42.4%)	12	500.41 ± 198.43 (39.7%)	12	494.90 ± 204.37 (41.3%)	10	495.67 ± 206.41 (41.6%)	11
$AUC_{\%extrap}$ (%)[c]	0.59224 ± 0.54440	12	3.0364 ± 8.2734	12	6.9427 ± 10.714	10	3.0737 ± 7.1069	11
C_{max} (ng/mL)[b]	759.17 ± 345.69 (45.5%)	12	355.88 ± 180.39 (50.7%)	12	264.82 ± 234.10 (88.4%)	12	256.57 ± 142.05 (55.4%)	12
t_{max} (hr)[d]	0.50 (0.50, 4.00)	12	0.88 (0.50, 1.54)	12	1.27 (0.50, 3.02)	12	1.29 (0.76, 2.02)	12
λ_z (1/hr)[c]	0.46 ± 0.20	12	0.52 ± 0.23	12	0.23 ± 0.27	10	0.35 ± 0.14	11
$t_{½}$ (hr)[c]	1.92 ± 1.30	12	2.28 ± 3.30	12	7.27 ± 6.23	10	3.17 ± 4.06	11
CL/F (L/hr)[c]	147.74 ± 80.044	12	227.15 ± 79.020	12	245.62 ± 127.71	10	233.85 ± 90.010	11
V_z/F (L)[c]	460.81 ± 537.91	12	704.73 ± 1020.4	12	3158.4 ± 4209.5	10	1284.1 ± 2199.7	11

[a] Presented as Geometric Mean(GeomCV)

[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (CV)

[c] Presented as Arithmetic Mean ± SD

[d] Presented as Median (Minimum, Maximum)

Treatment 2A（投与 2A）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1

Treatment 2B（投与 2B）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of acidic beverage on Day 3

Treatment 2C（投与 2C）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8

Treatment 2D（投与 2D）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 10 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of acidic beverage on Day 10

SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation

ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Table 11-5 から引用

表 33　　アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（パート 2）

		Geometric LSM						
		First		Second				
Parameter	Comparison	(Test)	n	(Reference)	n	GMR (%)	90% Confidence Interval (p-value)	Intra-subject CV
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	2B vs 2A	451.96	(12)	753.80	(12)	59.96	49.69 - 72.34 (<.0001)	27.69
	2C vs 2A	385.10	(12)	753.80	(12)	51.09	42.34 - 61.64 (<.0001)	27.69
	2D vs 2A	404.22	(12)	753.80	(12)	53.62	44.44 - 64.70 (<.0001)	27.69
	2D vs 2B	404.22	(12)	451.96	(12)	89.44	74.13 - 107.91 (0.3218)	27.69
	2D vs 2C	404.22	(12)	385.10	(12)	104.96	86.99 - 126.65 (0.6652)	27.69
AUC (ng·hr/mL)	2B vs 2A	467.99	(12)	758.30	(12)	61.72	52.84 - 72.08 (<.0001)	22.69

		Geometric LSM						
		First		Second				
Parameter	Comparison	(Test)	n	(Reference)	n	GMR (%)	90% Confidence Interval (p-value)	Intra-subject CV
	2C vs 2A	444.44	(10)	758.30	(12)	58.61	49.69 - 69.13 (<.0001)	22.69
	2D vs 2A	433.43	(11)	758.30	(12)	57.16	48.71 - 67.06 (<.0001)	22.69
	2D vs 2B	433.43	(11)	467.99	(12)	92.62	78.93 - 108.67 (0.4217)	22.69
	2D vs 2C	433.43	(11)	444.44	(10)	97.52	82.28 - 115.59 (0.8040)	22.69
C_{max} (ng/mL)	2B vs 2A	296.34	(12)	679.78	(12)	43.59	25.46 - 74.65 (0.0134)	91.30
	2C vs 2A	162.55	(12)	679.78	(12)	23.91	13.96 - 40.95 (<.0001)	91.30
	2D vs 2A	196.89	(12)	679.78	(12)	28.96	16.91 - 49.60 (0.0004)	91.30
	2D vs 2B	196.89	(12)	296.34	(12)	66.44	38.80 - 113.78 (0.2073)	91.30
	2D vs 2C	196.89	(12)	162.55	(12)	121.13	70.73 - 207.43 (0.5507)	91.30

First = First treatment in the comparison

Second = Second treatment in the comparison

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)

Intra-subject CV (Coefficient of variation) = 100 x (square root (exp[MSE]-1))

MSE = Residual variance from ANOVA.

Treatment 2A（投与 2A）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1

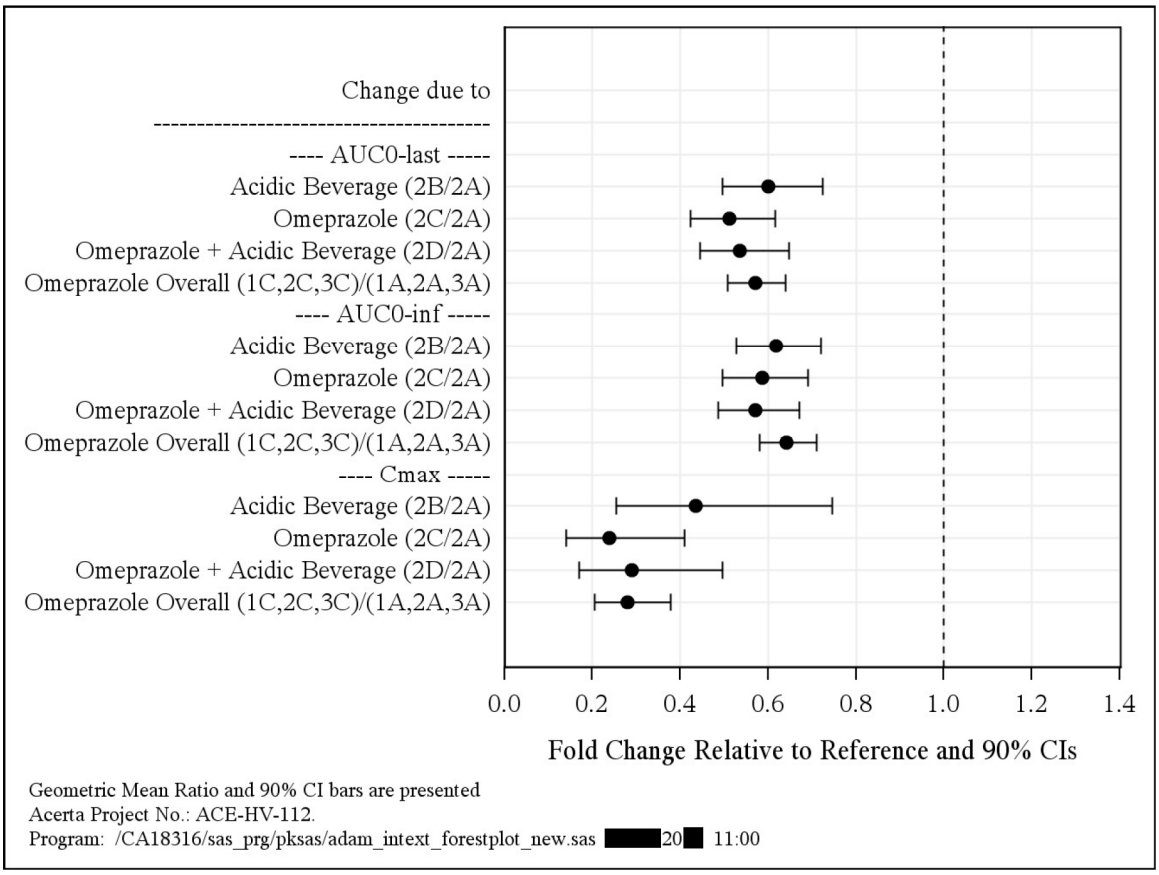
Treatment 2B（投与 2B）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of acidic beverage on Day 3

Treatment 2C（投与 2C）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8

Treatment 2D（投与 2D）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 10 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of acidic beverage on Day 10

ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Table 11-6 から引用

図 12　　酸性飲料の影響（パート 2）：オメプラゾール併用下又は非併用下においてアカラブルチニブ（参照製剤）を水又は酸性飲料で単回投与したときのアカラブルチニブの曝露量の比較（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比及びその 90%信頼区間を示したフォレストプロット）



ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Figure 11-14 から引用

<u>パート 3 におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの比較結果</u>

<u>投与 3B vs 投与 3A：グレープフルーツジュースの影響</u>

アカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したとき、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、参照製剤を水で投与したときのそれぞれ 83%、84%及び 65%であった。

<u>投与 3C vs 投与 3A：オメプラゾールの影響</u>

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）を水で投与したとき、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM はオメプラゾール非併用下のそれぞれ 63%、67%及び 34%であった。

投与 3D vs 投与 3A：アカラブルチニブをオメプラゾール併用下でグレープフルーツジュースで投与したとき及びアカラブルチニブを水で単独投与したときの曝露量の比較

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、オメプラゾール非併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）を水で投与したときのそれぞれ 84%、85%及び 56%であった。

投与 3D vs 投与 3B：アカラブルチニブをグレープフルーツジュースで投与したときのオメプラゾール併用による影響

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、オメプラゾール非併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのそれぞれ 101%、101%及び 87%であった。

投与 3D vs 投与 3C：アカラブルチニブをオメプラゾール併用下で水又はグレープフルーツジュースで投与したときの曝露量の比較

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、水で投与したときのそれぞれ 134%、126%及び 164%であった。

$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の投与間の個体内変動は、それぞれ約 22%、19%及び 56%であった。

上記の比較結果を総合すると、アカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、水で投与したときのそれぞれ 83%、84%及び 65%であった。

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} は、水で投与したときのそれぞれ 134%、126%及び 164%であった。アカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量はオメプラゾールの併用及び非併用に関わらず同程度であったが、アカラブルチニブをオメプラゾールの非併用下で水で投与したときの曝露量よりは低かった。

表 34　投与 3A、3B、3C 及び 3D におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1		Acalabrutinib on Day 3		Acalabrutinib on Day 8		Acalabrutinib on Day 10	
	Treatment 3A	n	Treatment 3B	n	Treatment 3C	n	Treatment 3D	n
Geometric Mean								
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)[a]	802.22 (39.9%)	12	662.50 (45.2%)	12	434.57 (96.3%)	12	666.00 (47.4%)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)[a]	813.15 (39.9%)	12	677.92 (45.1%)	12	475.83 (79.7%)	12	685.94 (46.9%)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[a]	809.93 (40.1%)	12	676.24 (45.3%)	12	508.89 (68.1%)	12	684.18 (47.1%)	12
AUC (ng·hr/mL)[a]	814.28 (39.9%)	12	680.60 (45.1%)	12	546.47 (64.8%)	11	688.97 (46.8%)	12

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1		Acalabrutinib on Day 3		Acalabrutinib on Day 8		Acalabrutinib on Day 10	
	Treatment 3A	n	Treatment 3B	n	Treatment 3C	n	Treatment 3D	n
C_{max} (ng/mL)[a]	798.38 (41.5%)	12	519.23 (51.7%)	12	273.48 (165.9%)	12	449.64 (62.1%)	12
Arithmetic Mean								
$AUC_{(0-6)}$ (ng·hr/mL)[b]	855.65 ± 309.82 (36.2%)	12	722.51 ± 331.07 (45.8%)	12	562.00 ± 380.68 (67.7%)	12	729.06 ± 317.03 (43.5%)	12
$AUC_{(0-12)}$ (ng·hr/mL)[b]	867.21 ± 313.27 (36.1%)	12	738.86 ± 336.69 (45.6%)	12	585.25 ± 373.45 (63.8%)	12	749.42 ± 322.19 (43.0%)	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[b]	864.25 ± 313.48 (36.3%)	12	737.55 ± 337.29 (45.7%)	12	601.94 ± 358.26 (59.5%)	12	747.91 ± 322.48 (43.1%)	12
AUC (ng·hr/mL)[b]	868.40 ± 313.57 (36.1%)	12	741.70 ± 337.40 (45.5%)	12	636.65 ± 359.70 (56.5%)	11	752.42 ± 322.64 (42.9%)	12
$AUC_{\%extrap}$ (%)[c]	0.53498 ± 0.22878	12	0.63963 ± 0.29183	12	4.2574 ± 6.6267	11	0.69399 ± 0.34275	12
C_{max} (ng/mL)[b]	857.75 ± 337.11 (39.3%)	12	576.33 ± 268.17 (46.5%)	12	413.07 ± 299.61 (72.5%)	12	520.67 ± 287.00 (55.1%)	12
t_{max} (hr)[d]	0.63 (0.50, 1.01)	12	1.00 (0.75, 1.52)	12	0.78 (0.50, 3.01)	12	1.50 (0.75, 2.01)	12
λ_z (1/hr)[c]	0.43 ± 0.12	12	0.39 ± 0.15	12	0.29 ± 0.21	11	0.36 ± 0.07	12
$t_{½}$ (hr)[c]	1.69 ± 0.32	12	1.99 ± 0.70	12	4.71 ± 4.42	11	2.01 ± 0.40	12
CL/F (L/hr)[c]	131.79 ± 54.873	12	159.60 ± 67.870	12	213.81 ± 123.49	11	158.82 ± 70.354	12
V_z/F (L)[c]	310.30 ± 103.54	12	442.86 ± 216.47	12	1693.6 ± 2091.7	11	462.54 ± 223.93	12

[a] Presented as Geometric Mean(GeomCV)

[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (CV)

[c] Presented as Arithmetic Mean ± SD

[d] Presented as Median (Minimum, Maximum)

Treatment 3A（投与 3A）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1

Treatment 3B（投与 3B）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of grapefruit juice on Day 3

Treatment 3C（投与 3C）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8

Treatment 3D（投与 3D）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 10 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of grapefruit juice on Day 10

SD = Standard Deviation; GeomCV = Geometric Coefficient of Variation

ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Table 11-8 から引用

表 35　　アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（パート 3）

		Geometric LSM						
		First		Second				
Parameter	Comparison	(Test)	n	(Reference)	n	GMR (%)	90% Confidence Interval (p-value)	Intra-subject CV
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	3B vs 3A	676.24	(12)	809.93	(12)	83.49	71.93 - 96.91 (0.0486)	21.83
	3C vs 3A	508.89	(12)	809.93	(12)	62.83	54.13 - 72.93 (<.0001)	21.83

		Geometric LSM						
		First		Second				
Parameter	Comparison	(Test)	n	(Reference)	n	GMR (%)	90% Confidence Interval (p-value)	Intra-subject CV
	3D vs 3A	684.18	(12)	809.93	(12)	84.47	72.78 - 98.05 (0.0641)	21.83
	3D vs 3B	684.18	(12)	676.24	(12)	101.17	87.16 - 117.44 (0.8954)	21.83
	3D vs 3C	684.18	(12)	508.89	(12)	134.45	115.83 - 156.05 (0.0020)	21.83
AUC (ng·hr/mL)	3B vs 3A	680.60	(12)	814.28	(12)	83.58	73.28 - 95.33 (0.0275)	19.20
	3C vs 3A	547.66	(11)	814.28	(12)	67.26	58.74 - 77.01 (<.0001)	19.20
	3D vs 3A	688.97	(12)	814.28	(12)	84.61	74.18 - 96.50 (0.0390)	19.20
	3D vs 3B	688.97	(12)	680.60	(12)	101.23	88.75 - 115.46 (0.8759)	19.20
	3D vs 3C	688.97	(12)	547.66	(11)	125.80	109.87 - 144.05 (0.0072)	19.20
C_{max} (ng/mL)	3B vs 3A	519.23	(12)	798.38	(12)	65.04	45.30 - 93.38 (0.0523)	56.15
	3C vs 3A	273.48	(12)	798.38	(12)	34.26	23.86 - 49.18 (<.0001)	56.15
	3D vs 3A	449.64	(12)	798.38	(12)	56.32	39.23 - 80.86 (0.0112)	56.15
	3D vs 3B	449.64	(12)	519.23	(12)	86.60	60.32 - 124.33 (0.5054)	56.15
	3D vs 3C	449.64	(12)	273.48	(12)	164.41	114.51 - 236.05 (0.0263)	56.15

First = First treatment in the comparison

Second = Second treatment in the comparison

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)

Intra-subject CV = 100 x (square root (exp[MSE]-1)) CV = Coefficient of variation.

MSE = Residual variance from ANOVA.

Treatment 3A（投与 3A）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 1

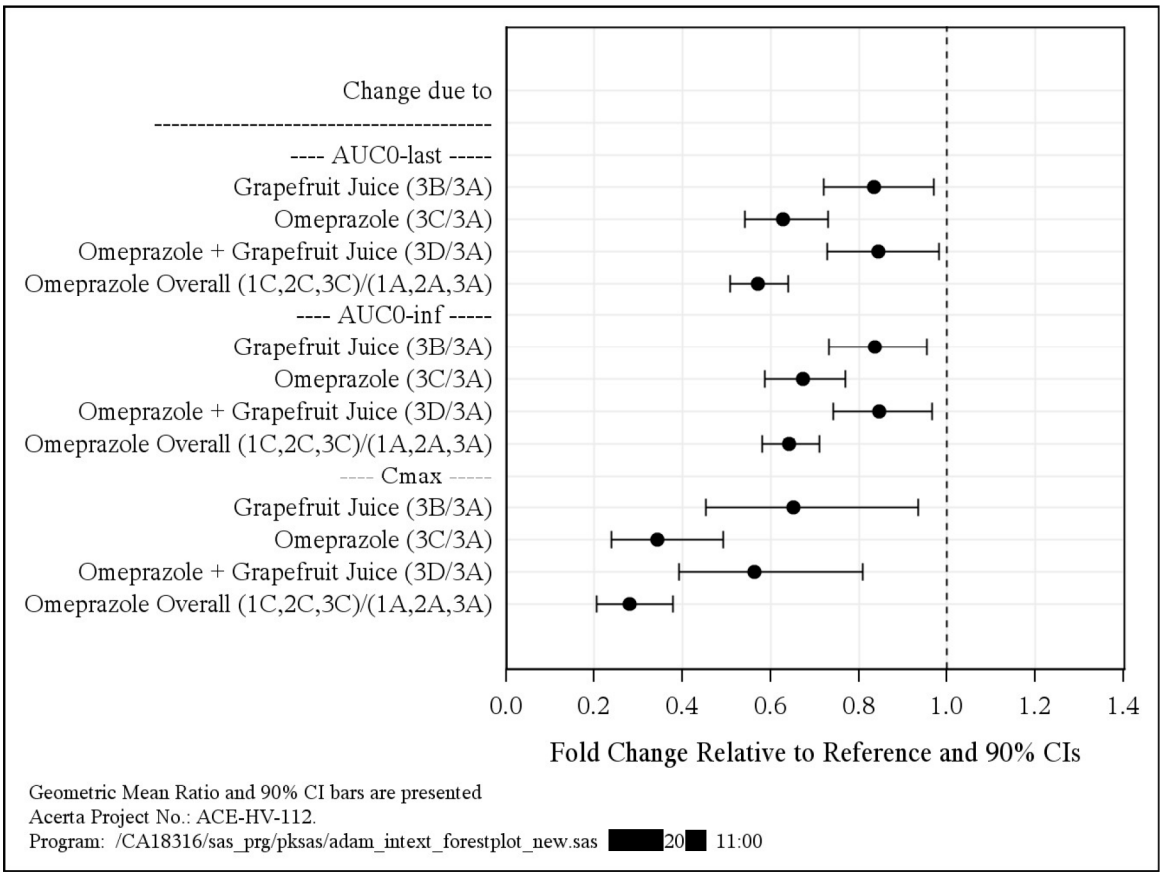
Treatment 3B（投与 3B）: Single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of grapefruit juice on Day 3

Treatment 3C（投与 3C）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 8 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of water on Day 8

Treatment 3D（投与 3D）: Multiple oral doses of omeprazole 40 mg QD from Day 4 to Day 10 and a single oral dose of acalabrutinib 100 mg (reference formulation) with 240 mL of grapefruit juice on Day 10

ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Table 11-9 から引用

図 13　グレープフルーツジュースの影響（パート 3）：オメプラゾール併用下又は非併用下においてアカラブルチニブ（参照製剤）を水又はグレープフルーツで単回投与したときのアカラブルチニブの曝露量の比較（$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM の比の 90%信頼区間を示したフォレストプロット）



ACE-HV-112 試験の治験総括報告書 Figure 11-22 から引用

<u>オメプラゾールの体内動態に対するアカラブルチニブの影響</u>

オメプラゾールとアカラブルチニブを併用投与したときの血漿中オメプラゾール濃度から求めた曝露量（AUC 及び C_{max}）に、アカラブルチニブの製剤間（酸性製剤 vs 参照製剤）で明らかな差異は認められなかった。さらに、オメプラゾールとアカラブルチニブ（参照製剤）を併用投与したときのオメプラゾールの曝露量に、水で投与したときと酸性飲料又はグレープフルーツジュースで投与したときとの間で明らかな差異は認められなかった。

<u>アカラブルチニブの体内動態に及ぼすオメプラゾールの影響（投与 1C、2C 及び 3C の併合 vs 投与 1A、2A 及び 3A の併合）</u>

オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）を水で投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、オメプラゾール非併用下のそれぞれ 57%、64%及び 28%であった。

ピロリ菌感染状況の影響（投与 1A、2A 及び 3A の併合）

ピロリ菌感染陽性被験者は 8 例、ピロリ菌感染陰性被験者は 27 例であり、例数に差がみられた。ピロリ菌感染陽性被験者にアカラブルチニブ（参照製剤）を単回経口投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、ピロリ菌感染陰性被験者のそれぞれ 59%、59%及び 75%であった。

2.7.6.2.7.2.2 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。3 つのパート全体で本試験の被験者 36 例中 19 例（53%）に合計 39 件の有害事象が認められた。パート別の有害事象発現率は概して低かった。パート別で最も高頻度に認められた有害事象は、パート 1 ではそう痒症（3 例［25%］）、パート 2 では血管穿刺部位疼痛（2 例［17%］）、及びパート 3 では頭痛（2 例［17%］）であった。

3 つのパート全体で報告された有害事象（合計 39 件）の重症度は、38 件がグレード 1（軽度）、1 件がグレード 2（中等度の食欲減退、パート 2）であった。また、27 件は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、12 件は関連ありと判断された。

その他の安全性評価（バイタルサイン、診察所見及び臨床検査値）においては、特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.7.3 結論

- 健康被験者集団（36 例）にオメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）を水で投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は、オメプラゾール非併用下のそれぞれ 57%、64%及び 28%であった。
- アカラブルチニブ（酸性製剤）を投与したときの AUC は、アカラブルチニブ（参照製剤）と比較して若干低かった。酸性製剤を投与したときのアカラブルチニブの曝露量はオメプラゾール併用下及び非併用下で同程度であった。
- アカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料で投与したときの曝露量は、水で投与したときと比較して低かった（酸性飲料で投与したときの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は水で投与したときのそれぞれ 60%、62%及び 44%）。オメプラゾール併用下では、アカラブルチニブ（参照製剤）を酸性飲料及び水で投与したときの曝露量は同程度であった。
- アカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュースで投与したときの曝露量は、水で投与したときと比較して若干低かった（グレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は水で投与したときのそれぞれ 83%、84%及び 65%）。
- オメプラゾール併用下でアカラブルチニブ（参照製剤）をグレープフルーツジュース及び水で投与したとき、アカラブルチニブの曝露量はグレープフルーツジュースで投与したときの方が高かった（グレープフルーツジュースで投与したときの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何 LSM は水で投与したときのそれぞれ 134%、126%及び 164%）。オメプラゾール併用下及び非併用下でグレープフルーツジュースで投与したときのアカラブルチニブの曝露量は同程度であった。
- 本試験において、アカラブルチニブを健康被験者に投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.8 ACE-HV-005 試験（参考資料）5.3.4.1.1

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.8.1 試験方法

2.7.6.2.8.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

臨床用量及び臨床用量を超える用量のアカラブルチニブを単回経口投与し、Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす影響を評価する。

副次目的

1 モキシフロキサシンを陽性対照として本試験の QTc 間隔の分析感度を検証する。

2 臨床用量及び臨床用量を超える用量のアカラブルチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3 他の心電図パラメータ（PR 間隔、RR 間隔、QRS 時間、T 波形態、U 波の有無、外れ値評価等）の変動を評価する。

4 アカラブルチニブの体内動態と QTc 間隔との関係を評価する。

探索的目的

QTcF 間隔と RR 間隔の相関関係を評価する。これらの間に意義のある関連性があると判断された場合、個々の被験者の投与前及びプラセボの値を用いた補正等、他の方法による RR 間隔での QT 間隔補正について評価した。

評価項目

Thorough QTc（ホルター心電図検査）

心電図に関する主要評価項目は、治験薬投与後の心電図測定時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（dQTcF）であった。QTcF 間隔は、QT 間隔を RR 間隔の立方根で除して求めた（$QTcF = (QT/RR^{1/3})$）。

副次評価項目は以下の通りであった。

1 モキシフロキサシン投与後の dQTcF をプラセボと比較することで本試験の分析感度を評価する。

2 他の心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、PR 間隔、RR 間隔及び QRS 間隔等）

3 波形の形態変化（心電図波形の T 波形態及び U 波形態等）

4 アカラブルチニブの薬物動態と QTcF 間隔との相関関係

5 必要と判断された場合、個々の被験者の心拍数による補正 QT 間隔を探索的評価項目として検討した。

薬物動態

必要に応じ、次の薬物動態パラメータを薬物動態評価項目とした。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$及び CL/F

安全性

安全性の評価項目は、有害事象の発現頻度、診察所見、バイタルサイン、安全性評価のための 12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）であった。臨床検査値、安全性評価のための 12 誘導心電図及びバイタルサインについては、臨床的に適切と判断された場合は記述統計量も算出して示した。

評価方法

心電図

心電図の解析のために次のパラメータを算出した：心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcF。

薬物動態

個々の血漿中アカラブルチニブ濃度推移データから次の薬物動態パラメータを算出した。

- C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、$t_{½}$、CL/F 及び λ_z

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、安全性評価のための 12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

2.7.6.2.8.1.2 治験デザイン

本試験は、空腹条件下における単回投与、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照及び陽性対照、4 期平衡、クロスオーバー試験であった。被験者は、ラテン方格法を用いて 4 種

の投与順序（ABCD、BDAC、CADB 又は DCBA）のいずれか 1 つに無作為割付けされた。投与群は以下のとおりであった。

投与 A：アカラブルチニブ 100 mg（1×100 mg カプセル）、アカラブルチニブのプラセボ（3×プラセボカプセル 100 mg）、及びモキシフロキサシンのプラセボ（1×プラセボ錠 400 mg）を一晩絶食後、各期の初日に投与

投与 B：アカラブルチニブ 400 mg（4×100 mg カプセル）及びモキシフロキサシンのプラセボ（1×プラセボ錠 400 mg）を一晩絶食後、各期の初日に投与

投与 C：モキシフロキサシン 400 mg（1×400 mg 錠）及びアカラブルチニブのプラセボ（4×プラセボカプセル 100 mg）を一晩絶食後、各期の初日に投与

投与 D：アカラブルチニブのプラセボ（4×プラセボカプセル 100 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボ（1×プラセボ錠 400 mg）を一晩絶食後、各期の初日に投与

QTc 間隔が評価可能な被験者を 40 例以上とするため、非喫煙の健康成人男性及び女性 48 例を組み入れた。

2.7.6.2.8.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験では、全例を治験担当医師の承認を受けた上で組み入れた。

本試験には合計 48 例を組み入れ、うち 41 例が治験を完了した。48 例を安全性及び心電図の解析対象集団に含めた。投与 A 又は投与 B のいずれか 1 つ又は両方を完了した 46 例のデータを用いて薬物動態解析を実施した。

2.7.6.2.8.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬を以下に示す。

- アカラブルチニブ 100 mg 経口投与用カプセルに対応するプラセボ（ロット番号：[redacted]）
- モキシフロキサシン 400 mg 経口投与用フィルムコーティング錠に対応するプラセボ（ロット番号：[redacted]）
- アカラブルチニブ 100 mg 経口投与用カプセル（ロット番号：[redacted]）
- モキシフロキサシン 400 mg に相当するアベロックス経口投与用錠剤（モキシフロキサシン塩酸塩）（ロット番号：[redacted]）

いずれの治験薬も、約 240 mL の水と共に経口投与した。

2.7.6.2.8.1.5 投与期間

単回投与。試験期間は、治験薬最終投与の 14 日後に行う有害事象最終評価時点までとした。ウォッシュアウト期間は 7 日間であった。

2.7.6.2.8.1.6 統計手法

心電図

QT 間隔は、Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した。各心電図パラメータ（心拍数、RR、PR、QRS、QT 及び QTcF）を各測定時点で 3 回記録し、その平均値及びベースラインからの平均変化量を要約して示した。ホルター心電図の結果を被験者別及び測定時期別に一覧にした。コメ

ント付きの心電図についても、別途一覧表を作成した。4 期クロスオーバーデザインに適した共分散分析（ANCOVA）を用いて、ベースライン後の各時点での dQTcF を解析した。各心電図パラメータのカテゴリカル解析及びヒステリシス評価（U_{max}）を実施した。また、心電図と薬物動態の相関関係も解析し、図に示した。

薬物動態

各採血時点における血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータについて、症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。さらに、薬物動態パラメータについては幾何平均値及び幾何変動係数（幾何 CV）を算出した。

安全性

本試験において認められた全ての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 を用いてコード化した。試験期間中に使用された併用薬は世界保健機関（WHO）Dictionary（2016 年 3 月 1 日版）に従ってコード化した。

有害事象の発現率及び発現件数を投与群別に集計した。臨床検査値及びバイタルサインについて、実測値及びベースラインからの変化量を投与別及び測定時期別に要約した。安全性評価のための臨床検査値及び心電図検査結果については、ベースラインからの変化を示した。全ての安全性データについて、被験者毎の一覧表を作成した。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 心電図

ホルター心電図計測から得た心電図パラメータの平均値は、治験期間を通して正常範囲内であった。全体として、心拍数の平均値は 68.5 bpm を超えず、QTcF 値の平均値は 421.4 ms を超えることはなかった。アカラブルチニブの投与後に解析した全ての心電図パラメータの平均値（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 及び RR 間隔）はプラセボ群と同程度であった。カテゴリカル解析に特筆すべき所見は認められず、プラセボとの比較においても特筆すべき差はなかった。アカラブルチニブ投与後のすべての心電図測定時点において QTcF 値（3 回連続測定の平均値）は 450 ms 未満であった。心電図波形の異常はほとんど認められず、U 波の報告はなく、T 波異常の報告もほとんど認められなかった。

QTcF のベースラインからの変化量（dQTcF：最小二乗平均［LSM］）のプラセボとの差を評価したとき、アカラブルチニブ 100 mg（臨床用量）及び 400 mg（臨床用量を超える高用量）のいずれについても、両側 90%信頼区間（90% CI）の上限は全ての心電図測定時点（投与後 24 時間以内に 12 回測定）で 10 ms 未満であり、その範囲は 100 mg の用量で 0.699～3.527 ms、400 mg の用量で 1.757～4.181 ms であった。

アカラブルチニブ 400 mg 投与とプラセボ投与との dQTcF 平均値の差（ddQTcF）は、いずれの心電図測定時点においても 5 ms を超えることはなかったことから、ヒステリシスの更なる評価は不要であったため、ddQTcF と血漿中アカラブルチニブ濃度との関係を評価し、直接的モデルを構築した。当該モデルを用いた解析結果から、アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg を投与したときの C_{max}（幾何平均値）において、ddQTcF はそれぞれ 0.025 ms（両側 90% CI：-0.369, 0.419）及び 0.240 ms（両側 90% CI：-0.579, 1.059）であると予測された。

本試験では、5 ms を超える QTcF 間隔延長が検出可能であることを確認するためにモキシフロキサシン群を陽性対照に設定した。本検査法において、モキシフロキサシンとプラセボの dQTcF

値の LSM の差の 97.5% 両側 CI の下限は 1～4 時間まで 5 ms を超えていた（範囲：6.6564～10.788 ms）。

本試験では、アカラブルチニブは、臨床用量（100 mg）及び臨床用量を超える高用量（400 mg）のいずれにおいても QTc 延長に対して有意な影響を及ぼさないことが確認された。これらの結果は、健康被験者を対象とした ACE-HV-001 試験及び血液腫瘍患者を対象とした ACE-CL-001 試験から得られた心電図の解析結果と同様であった。

2.7.6.2.8.2.2 薬物動態

アカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 36 に示す。

表 36 投与 A 及び投与 B におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A (100 mg acalabrutinib)		Treatment B (400 mg acalabrutinib)	
	Geometric Mean (Geom. CV)	n	Geometric Mean (Geom. CV)	n
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	677.48 (50.5)	44	3965.5 (60.4)	43
AUC (ng·hr/mL)	662.53 (47.7)	38	4652.9 (51.9)	31
$AUC_{\%extrap}$ (%)	1.7016 ± 3.2520	38	0.44140 ± 0.58351	31
C_{max} (ng/mL)	465.87 (83.2)	44	1672.3 (64.5)	43
t_{max} (hr)	0.7507 (0.50, 3.05)	44	1.5006 (0.50, 4.00)	43
$t_{½}$ (hr)	2.6442 ± 2.7156	38	3.5127 ± 2.6253	31

Treatment A (投与 A): 100 mg acalabrutinib (therapeutic dose)
Treatment B (投与 B): 400 mg acalabrutinib (supratherapeutic dose)
t_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)
$AUC_{\%extrap}$ and $t_{½}$ are presented as Mean ± SD
ACE-HV-005 試験の治験総括報告書 Table 11-2 から引用

アカラブルチニブ 400 mg（臨床用量を超える高用量、投与 B）におけるアカラブルチニブの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び AUC（幾何平均値）は、100 mg（臨床用量、投与 A）と比べ、それぞれ 3.6 倍、5.9 倍及び 7 倍高かった。

t_{max}（中央値）は、投与 B で 1.5 時間、投与 A で 0.75 時間であった。$t_{½}$（算術平均値）は投与 B で 3.5 時間であり、投与 A の 2.6 時間に比べやや長かった。

ピロリ菌感染状況別にアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} を比較した結果、アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染の影響は認められなかった。

2.7.6.2.8.2.3 安全性

本試験で報告された死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。

第 1 期にアカラブルチニブ 100 mg を投与した被験者の心電図検査においてグレード 1 の ST-T 異常が 1 件認められ、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。本事象は、以降の試験期では報告されなかった。5 例が、心電図パラメータの許容範囲外を示したことにより治験薬投与を中止した。これらの事象は第 2 期以降の試験期の治験実施施設入所時の評価において認められ、治験担当医師により臨床的に意味のあるものではないと判断された。

有害事象として報告された臨床検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（アカラブルチニブ 100 mg）、並びに、好中球数増加及び白血球数増加（アカラブルチニブ 400 mg）の 3 件であった。このうち、AST 増加（ビール 12 杯を摂取後に発現、アルコール作用を反映し AST/アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）比は約 2:1）は、CTCAE 4.03 版のグレード 3 の基準に合致していたが、3 件すべてがグレード 1 として報告され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

26 例（54%）で合計 66 件の有害事象が報告された。有害事象の発現率及び件数は、アカラブルチニブ 100 mg、モキシフロキサシン及びプラセボで同程度であったが、臨床用量を超える高用量の 400 mg では頭痛、悪心及び下痢が多く認められた。これらの事象は、治験期間中に最も多く報告された事象であり、1 件の下痢が非重篤でグレード 2 であったのを除き、他はすべて非重篤でグレード 1 の事象であった。報告された有害事象の重症度は、63 件がグレード 1（軽度）及び 3 件がグレード 2（中等度）であった。報告された有害事象のうち 46 件は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、20 件は治験薬と関連なしと判断された。

臨床検査、バイタルサイン及び診察所見の安全性評価においては、特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.8.3 結論

薬物動態

- 臨床用量 100 mg におけるアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} は、健康被験者及び造血器腫瘍患者を対象として過去に得られた試験結果と概ね同程度であった。
- ピロリ菌感染状況別にアカラブルチニブの AUC 及び C_{max} を比較した結果、いずれの用量においてもアカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染の影響は認められなかった。
- 100～400 mg の用量範囲においてアカラブルチニブの AUC は用量比を若干上回る増加を示した。臨床用量（100 mg）を超える上記用量範囲で得られたアカラブルチニブの曝露量を用いることにより、アカラブルチニブの曝露量と QTc 間隔の関係を適切に評価できると考えられた。

心電図

- 心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QT、QTcF 及び RR）の LSM 及び平均値は、アカラブルチニブとプラセボで同程度であり、ベースラインからの平均変化量に特筆すべき所見は認められないか、又は各心電図パラメータのカテゴリカル解析の範囲内であった。
- 心電図波形の異常はほとんど報告されなかった。本試験では U 波は報告されなかった。アカラブルチニブ投与後に T 波異常が認められた被験者は 3 例（7%）以下であった。
- アカラブルチニブ 100 mg（臨床用量）及び 400 mg（臨床用量を超える高用量）のいずれについても、投与後のすべての心電図測定時点（投与後 24 時間以内に 12 回測定）において、dQTcF の LSM の差の 90%両側 CI の上限は 10 ms 未満であった。これらの結果から、アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg の投与は QT 間隔を延長しないとの結論に至った。
- 血漿中アカラブルチニブ濃度と ddQTcF の相関モデルに基づくと、アカラブルチニブ 100 mg 及び 400 mg 投与後の C_{max}（幾何平均値）における ddQTcF の予測値は、それぞ

れ 0.025 ms（両側 90% CI：-0.369, 0.419）及び 0.240 ms（両側 90% CI：-0.579, 1.059）であった。C_{max} における ddQTcF の予測値の両側 90% CI の上限値は、両群ともに 10 ms 未満であった。

- モキシフロキサシンとプラセボの dQTcF 値の LSM の差±97.5% CI の下限が 1～4 時間まで 5 ms を超えていたことから、QT 間隔延長の検査法の感度は適切であった。

安全性

- 本試験の被験者において、アカラブルチニブの臨床用量 100 mg 及び臨床用量を超える高用量 400 mg の忍容性は概ね良好であった。
- 頭痛、悪心及び下痢の発現率は、アカラブルチニブ 100 mg、モキシフロキサシン又はプラセボと比較してアカラブルチニブ 400 mg で高かったが、これらの有害事象の重症度は大多数がグレード 1 であり、いずれも治療なしで消失した。

2.7.6.2.9 ACE-HV-007 試験（参考資料）5.3.4.1.2

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.9.1 試験方法

2.7.6.2.9.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

健康被験者を対象にアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの末梢血単核細胞（PBMC）におけるアカラブルチニブのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率を評価し、B リンパ球活性化マーカーCD69 及び CD86 の発現量を測定することにより、アカラブルチニブの薬力学を評価する。

副次目的

健康被験者を対象にアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- 末梢血中 T 細胞及び骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）に対するアカラブルチニブの影響を評価する。
- ピロリ菌感染とアカラブルチニブの薬物動態パラメータの関連性を評価する。

評価方法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度測定用の採血は、投与 1 日目及び 7 日目のそれぞれ投与前から投与後 24 時間まで実施した。投与 2 日目から 6 日目までは、投与前及び投与後 4 時間に採血を実施した。得られた血漿中アカラブルチニブ濃度を Phoenix® WinNonlin® Version 6.3 を用いたノンコンパートメント法により解析した。薬物動態パラメータの算出には実際の採血時間を用いた。

投与 1 日目（初回投与時）に以下のアカラブルチニブの薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_4、C_{max}、t_{max}、t_{last}、$t_{½}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F

投与 7 日目（最終投与時）に以下のアカラブルチニブの薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0-4)}$、AUC_{τ}、$AUC_{(0-t)}$、C_4、C_{max_ss}、C_{min}、C_{trough}、C_{avg}、t_{max_ss}、t_{last}、$t_{½}$、λ_z、CL_{ss}/F、%Fluc、%swing、$R_{A,AUC(0-4)}$及び $R_{A,Cmax}$

薬力学

薬力学評価用の採血は、投与 1 日目及び 7 日目のアカラブルチニブ投与前（0 時間）及び投与 4 時間後に実施した。PBMC における B 細胞表面分子の発現量を評価した。各評価時点にフローサイトメトリーを用いて各被験者のリンパ球ゲート内の B 細胞（CD19+、CD3-）の割合及び単球（CD14+）の割合を測定した。CD86 及び CD69 に加え、CD184（CXCR4）の細胞表面発現を副次評価項目として測定した。リンパ球ゲート内の B 細胞（CD20+）の割合は、全例を対象に、各評価時点にフローサイトメトリーを用いて測定した。リン酸化 BTK（pBTK）及びリン酸化 S6 キナーゼ（pS6）に加え、総 BTK 量も副次評価項目として測定した。PBMC における BTK 占有率を評価した。

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

2.7.6.2.9.1.2 治験デザイン

本試験は、空腹条件下で反復投与後の薬力学及び薬物動態を評価する単独投与非盲検試験であった。非喫煙の健康成人男性及び女性 40 例を組み入れた。被験者には投与 1 日目から 7 日間連続でアカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。アカラブルチニブの薬力学的作用を評価するため、薬力学評価用血液検体を、投与 1 日目の投与前から治験期間を通して、7 日目の投与 144 時間後まで採取した。また、血漿中アカラブルチニブ濃度測定用検体を投与 1 日目から投与 7 日目まで連日採取した（投与 1 日目及び 7 日目は投与後 0～24 時間の頻回採血、投与 2 日目から 6 日目までは投与前及び投与後 4 時間の 2 回採血を行った）。安全性については、治験期間を通して診察及び臨床検査を繰り返し実施することによりモニタリングした。

2.7.6.2.9.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験に組み入れられた全例が、本試験の選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触していない健康被験者であると治験担当医師により判断された。

本試験には合計 40 例を組み入れ、うち 39 例が試験を完了した。40 例全例を薬物動態及び安全性解析の対象とし、試験を完了した 39 例を薬力学解析の対象とした。

2.7.6.2.9.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬はアカラブルチニブ 15 mg（1×15 mg カプセル）（ロット番号：[redacted]）であり、1 日 1 回 7 日間（投与 1 日目から 7 日目まで）反復投与した。治験薬は約 240 mL の水と共に経口投与した。

2.7.6.2.9.1.5 投与期間

1 日 1 回 7 日間投与。スクリーニング期間を含む試験参加期間は、最大 42 日間であった。

2.7.6.2.9.1.6 統計手法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量はすべて、SAS® Version 9.3 を用いて算出した。血漿中アカラブルチニブ濃度を、被験者毎、投与日及び採血時点別に一覧に示した。各採血時点における血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータについて、症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。さらに、C_4、C_{max}、C_{max_ss}、C_{min} 及び C_{trough} 並びに AUC については、幾何平均値及び幾何 CV を示した。

分散分析（ANOVA）

投与 1 日目のアカラブルチニブ単回投与後及び 7 日目の反復投与後の曝露量を比較するために、対数変換したアカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}4)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} について SAS® Version 9.3 の PROC MIXED を用いて分散分析（ANOVA）モデルによる解析を実施した。投与 1 日目（初回）のデータを対照として、投与 7 日目のデータと比較した。ANOVA モデルには、投与日（投与 1 日目及び 7 日目）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。各パラメータについて、最小二乗平均（LSM）、LSM 間の差、並びに差の標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（LSM、LSM 間の差、及び差の 90% CI）は、指数変換して元のスケールに戻した。幾何 LSM、幾何 LSM の比（GMR）、p 値、90% CI 及び被験者内 CV を示した。

ピロリ菌感染状況に基づく探索的解析

主要解析と同じモデルを用いて、ピロリ菌感染状況（陽性又は陰性）別の患者集団の評価を実施した。さらに、投与日を被験者に関する反復変数とする反復測定 ANOVA を用いて、薬物動態パラメータに及ぼすピロリ菌感染状況の影響を比較した。

定常状態に関する評価

定常状態解析は、Helmert contrasts を用い、投与 2、3、4、5、6 及び 7 日目の対数変換した C_4 濃度に基づいて実施した。ANOVA モデルには、投与日を固定効果として含めた。Helmert contrasts は、各評価時点をそれ以降の評価時点の平均と比較するよう構築した。統計学的有意差（α=5%）が認められなくなった時点を定常状態と判断した。

薬力学

データの要約、薬力学パラメータの統計解析、薬物動態／薬力学関係の評価は、Acerta Pharma 社作成の Technical Report for PD analysis に記載する。

安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の集計に発現例数及び発現率を示した。また、重症度別又は治験薬

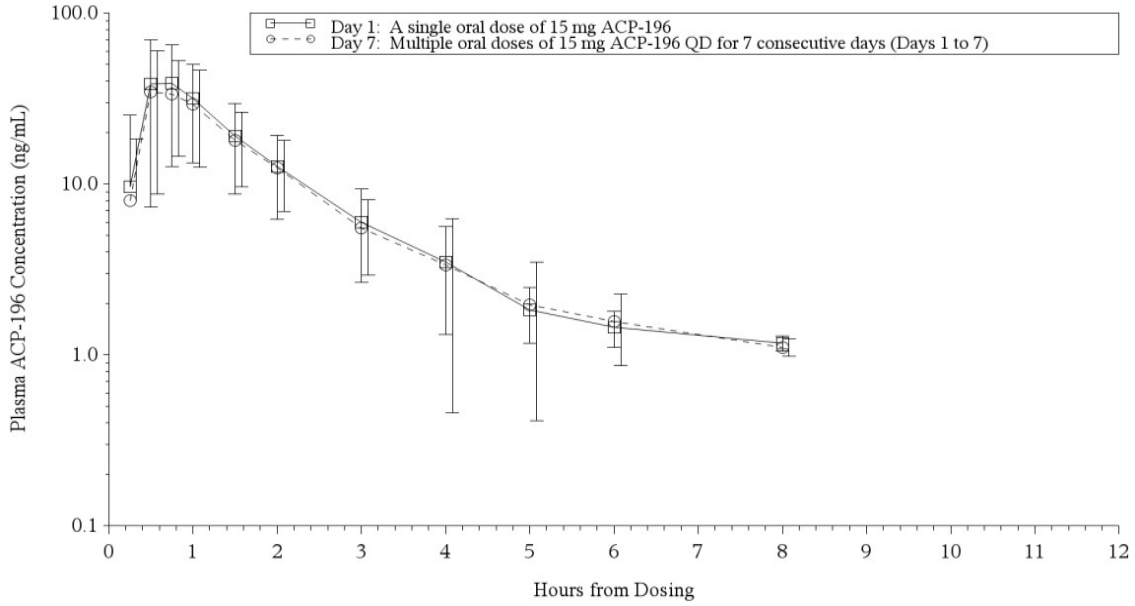
との因果関係別の集計も示した。臨床検査値及びバイタルサインの結果を要約し、ベースラインからの変化量を示した。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 薬物動態

健康被験者を対象にアカラブルチニブ 15 mg を空腹条件下で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び投与 7 日目の血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 14 に示す。

図 14 アカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び投与 7 日目における血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±SD）（片対数表示）



ACP-196 =アカラブルチニブ
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Figure 11-2 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 37 に示す。

表 37 アカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び投与 7 日目におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1 (N=40)	Acalabrutinib on Day 7 (N=39)[e]
	Geometric Mean	
$AUC_{(0\text{-}4)}$ (ng·hr/mL)[a]	52.6 (60.5)	51.1 (43.8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[a]	54.9 (60.2)	53.6 (44.0)
AUC (ng·hr/mL)[a]	57.8 (55.7)	NA
C_4 (ng/mL)[a]	2.98 (59.5)	2.77 (62.8)
C_{max} (ng/mL)[a]	37.5 (81.3)	38.3 (62.0)
C_{min} (ng/mL)[a]	NA	1.37 (21.2)

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib on Day 1 (N=40)	Acalabrutinib on Day 7 (N=39)[e]
	Arithmetic Mean	
$AUC_{(0-4)}$ (ng·hr/mL)[b]	60.5 ± 31.4 (51.9)	55.6 ± 24.3 (43.7)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)[b]	63.2 ± 33.0 (52.2)	58.4 ± 25.7 (44.1)
AUC (ng·hr/mL)[b]	65.5 ± 32.7 (49.9)	NA
AUC_{τ} (ng·hr/mL)[b]	NA	60.4 ± 25.7 (42.6)
$AUC_{\%extrap}$ (%)[c]	4.95 ± 3.89	NA
C_{max} (ng/mL)[b]	46.4 ± 29.5 (63.5)	44.1 ± 22.3 (50.5)
C_4 (ng/mL)[b]	3.48 ± 2.16 (62.1)	3.37 ± 2.91 (86.3)
C_{min} (ng/mL)[b]	NA	1.40 ± 0.307 (22.0)
C_{avg} (ng/mL)[b]	NA	2.52 ± 1.07 (42.6)
t_{max} (hr)[d]	0.750 (0.499, 2.00)	0.526 (0.249, 1.50)
t_{last} (hr)[d]	5.00 (4.00, 8.06)	5.00 (4.00, 8.03)
$t_{½}$ (hr)[c]	1.03 ± 0.291	0.981 ± 0.208
λ_z (1/hr)[c]	0.711 ± 0.155	0.736 ± 0.145
CL/F (L/hr)[c]	298 ± 175	291 ± 118
V_z/F (L)[c]	480 ± 440	NA
%Fluc	NA	1730 ± 511
%Swing	NA	3150 ± 1810
$R_{A,AUC(0-4)}$	NA	1.03 ± 0.394
$R_{A,Cmax}$	NA	1.14 ± 0.651

[a] Presented as Geometric Mean (Geom. CV[%])
[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (CV[%])
[c] Presented as Arithmetic Mean ± SD
[d] Presented as Median (Minimum, Maximum)
[e] Subject 24 withdrew on Day 4.

Day 1: A single oral dose of acalabrutinib 15 mg
Day 7: Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg QD for 7 consecutive days (Days 1 to 7)
NA = Not applicable, SD = Standard Deviation, Geom. CV = Geometric Coefficient of Variation
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Table 11-2 から引用

全例を対象とした投与 1 日目及び投与 7 日目のアカラブルチニブの曝露量の比較

投与 1 日目及び投与 7 日目のアカラブルチニブの曝露量を統計学的に比較した結果を表 38 に示す。

表 38　アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 7 日目 vs 投与 1 日目）（全例対象）

	Geometric LSM				
Pharmacokinetic Parameter	Acalabrutinib on Day 7 (Multiple Doses) (Test, N=39[a])	Acalabrutinib on Day 1 (Single Dose) (Reference, N=40)	GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Intra-subject CV (%)
$AUC_{(0-4)}$ (ng·hr/mL)	50.916	52.614	96.77	88.27 - 106.09 (0.551)	24.5
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	53.405	54.905	97.27	88.86 - 106.48 (0.609)	24.1
C_{max} (ng/mL)	37.999	37.447	101.47	88.65 - 116.15 (0.856)	36.6

[a] Subject 24 withdrew on Day 4
Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Intra-subject CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]
Day 1:　A single oral dose of acalabrutinib 15 mg (Reference)
Day 7:　Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg QD for 7 consecutive days (Days 1 to 7) (Test)
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Table 11-3 から引用

$AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の投与 1 日目に対する投与 7 日目の GMR は 96.8%～101.5%であり、いずれのパラメータも 100%に近い値を示した。また、いずれのパラメータも投与 1 日目に対する投与 7 日目の GMR の 90% CI は 80%～125%の範囲内であり、1 日 1 回 7 日間反復投与によりアカラブルチニブの曝露量に明らかな増加傾向は認められなかった。個体内変動は、AUC で 24%、C_{max} で 37%であった。

ピロリ菌感染陰性及び陽性被験者を対象とした投与 1 日目と投与 7 日目との間でのアカラブルチニブ曝露量の比較

ピロリ菌感染陰性及び陽性被験者を対象として、アカラブルチニブの曝露量を投与 1 日目と投与 7 日目との間で統計学的に比較した結果をそれぞれ表 39 及び表 40 に示す。

表 39　アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 7 日目 vs 投与 1 日目）（ピロリ菌感染陰性被験者対象）

	Geometric LSM				
Pharmacokinetic Parameter	Acalabrutinib on Day 7 (Multiple Doses) (Test, N=19[a])	Acalabrutinib on Day 1 (single Dose) (Reference, N=20)	GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Intra-subject CV(%)
$AUC_{(0-4)}$ (ng·hr/mL)	50.802	55.609	91.35	81.08 - 102.93 (0.205)	21.5

	Geometric LSM				
Pharmacokinetic Parameter	Acalabrutinib on Day 7 (Multiple Doses) (Test, N=19[a])	Acalabrutinib on Day 1 (single Dose) (Reference, N=20)	GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Intra-subject CV(%)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	53.201	58.628	90.74	80.32 - 102.51 (0.184)	22.0
C_{max} (ng/mL)	38.747	37.922	102.18	89.02 - 117.27 (0.790)	24.9

[a] Subject 24 withdrew on Day 4

Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Intrasubject CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]
Day 1: A single oral dose of acalabrutinib 15 mg (Reference)
Day 7: Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg QD for 7 consecutive days (Days 1 to 7) (Test)
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Table 11-4 から引用

表 40 アカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 7 日目 vs 投与 1 日目）（ピロリ菌感染陽性被験者対象）

	Geometric LSM				
Pharmacokinetic Parameter	Acalabrutinib on Day 7 (Multiple Doses) (Test, N=20)	Acalabrutinib on Day 1 (single Dose) (Reference, N=20)	GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Intra-subject CV(%)
$AUC_{(0\text{-}4)}$ (ng·hr/mL)	50.929	49.780	102.31	88.53 - 118.23 (0.788)	26.9
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)	53.497	51.418	104.04	90.72 - 119.32 (0.623)	25.5
C_{max} (ng/mL)	37.163	36.978	100.50	78.97 - 127.91 (0.972)	46.3

Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Intrasubject CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]
Day 1: A single oral dose of acalabrutinib 15 mg (Reference)
Day 7: Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg QD for 7 consecutive days (Days 1 to 7) (Test)
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Table 11-5 から引用

ピロリ菌感染陰性被験者では、アカラブルチニブの $AUC_{(0\text{-}4)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} の投与 1 日目に対する投与 7 日目の GMR は 90.7%～102.2%であった。投与 1 日目に対する 7 日目の GMR の

90% CI は、いずれのパラメータも 80%～125%の範囲内であった。ピロリ菌感染陽性被験者では、投与 1 日目に対する 7 日目の $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の GMR は 100.5%～104.0%であり、いずれも 100%に近い値を示した。$AUC_{(0-4)}$及び $AUC_{(0-t)}$については、投与 1 日目に対する第 7 日目の GMR の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。C_{max} については、個体内変動が大きく、投与 1 日目に対する第 7 日目の GMR の 90% CI は 80%～125%の範囲を若干外れていた。全般的に、ピロリ菌感染の状況に関わらず、アカラブルチニブの曝露量には反復投与に伴う明らかな増加傾向は認められなかった。

$AUC_{(0-4)}$及び $AUC_{(0-t)}$の個体内変動は、ピロリ菌感染陰性及び陽性被験者で同程度（22%～26%）であった。C_{max} の個体内変動は、ピロリ菌感染陰性被験者（25%）に比べて陽性被験者（46%）で大きかった。

アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染状況及び投与日の影響を探索的に評価した統計解析結果を表 41 に示す。

表 41　アカラブルチニブの曝露量に及ぼすピロリ菌感染状況及び投与日の影響を評価した統計解析結果

Pharmacokinetic Parameter	Effect	p-Value	Test/Reference	GMR (%)	90% CI
$AUC_{(0-4)}$ (ng·hr/mL)	Day	0.5367	Day 7/Day 1	96.66	88.18 – 105.96
	H. pylori Status	0.7178	+/-	94.75	73.8 – 121.64
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	Day	0.5875	Day 7/Day 1	97.13	88.8 – 106.25
	H. pylori Status	0.6755	+/-	93.94	73.18 – 120.6
C_{max} (ng/mL)	Day	0.8545	Day 7/Day 1	101.51	88.51 – 116.42
	H. pylori Status	0.8546	+/-	96.54	69.99 – 133.17

+/- = H. pylori positive / H. pylori negative
GMR = Geometric mean ratio
The day by status interaction was included in the model and was not significant (p >0.05)
Day 1:　A single oral dose of acalabrutinib 15 mg (Reference)
Day 7:　Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg QD for 7 consecutive days (Days 1 to 7) (Test)
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Table 11-7 から引用

投与日間及びピロリ菌感染状況間でのアカラブルチニブの曝露量の比較

投与日を被験者に関する反復変数とする反復測定 ANOVA を用いて、薬物動態パラメータに及ぼすピロリ菌感染状況の影響を比較した。解析の結果、投与 1 日目及び投与 7 日目におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は、ピロリ菌感染陽性被験者とピロリ菌感染陰性被験者で同程度であることが示された。投与 1 日目に対する投与 7 日目の GMR の 90% CI 及び p 値を評価したところ、アカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} はピロリ菌感染陰性被験者と比較し、ピロリ菌感染陽性被験者で約 3.5%～6%低下することが示された。

薬物動態に対する投与日の影響は、反復投与後と単回投与後の $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の差で 3.5%未満であった。

定常状態に関する評価

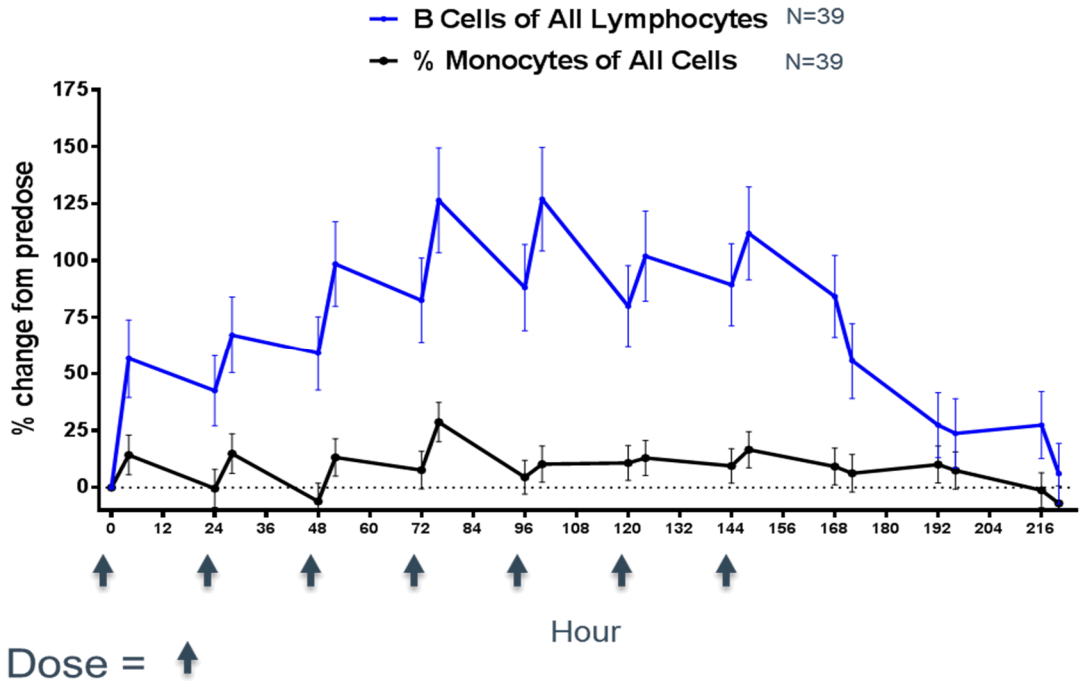
投与 2 日目と投与 3、4、5、6 及び 7 日目との間で平均 C_4 に統計学的有意差が認められなかったことから（$p > 0.05$）、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与 2 日目で既に定常状態に到達していると考えられた。

2.7.6.2.9.2.2　薬力学

循環血中 B 細胞

B 細胞及び単球の投与前からの変化率を図 15 に示す。初回投与後に血中 B 細胞の割合が増加した（平均約 50%増加）。以降の投与においても B 細胞の割合は増加し、投与 4 日目に定常状態に達した（ベースラインから約 125%の増加）。循環血中 CD14+単球の割合は、ベースラインから約 20%増加した。

図 15　　全リンパ球における B 細胞の割合及び全細胞における単球（CD14+）の割合 － 投与前からの平均変化率（SEM）

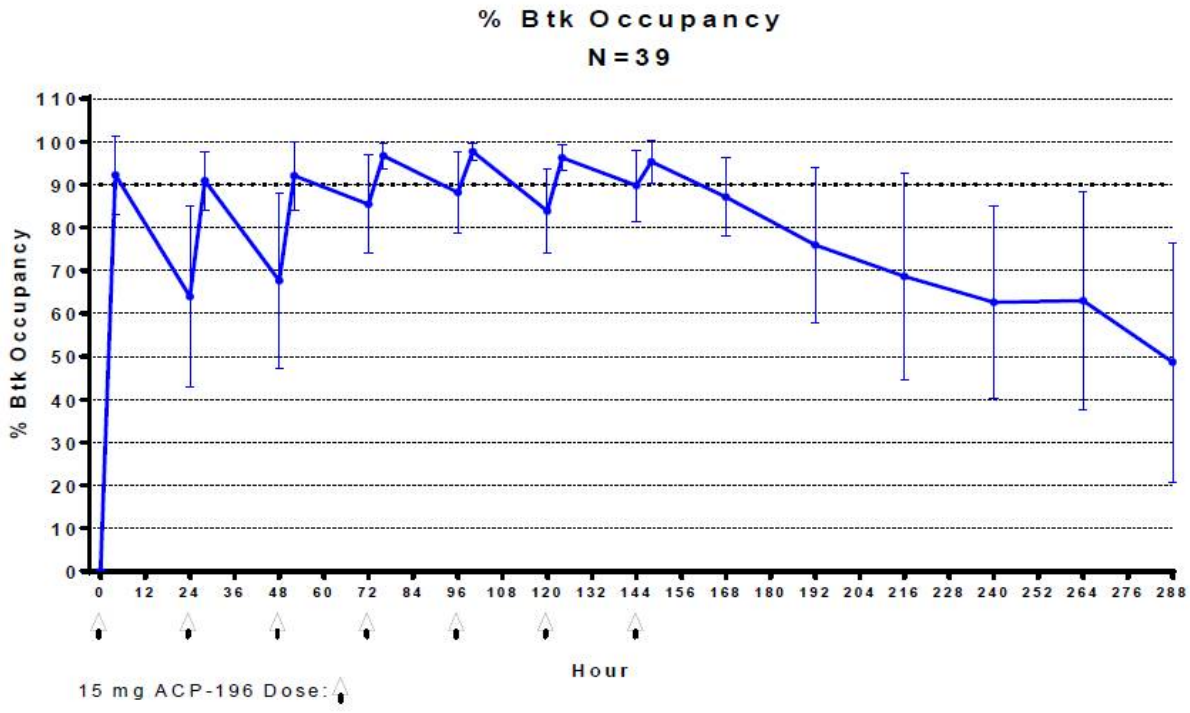


SEM = Standard error of the mean
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Figure 11-10 から引用

BTK 占有率

図 16 に示すように、BTK 占有率は、投与 4 日目に定常状態に達するまで各投与後に増加した。4 日目の投与 4 時間後及び 24 時間後の占有率は、それぞれ 96.7%及び 88.1%であった。ウォッシュアウト期間中に BTK 占有率は緩やかに減少し、7 日目の投与の 144 時間後（ウォッシュアウト第 6 日目）に約 50%に達した。

図 16　　平均 BTK 占有率（SD）の経時的変化

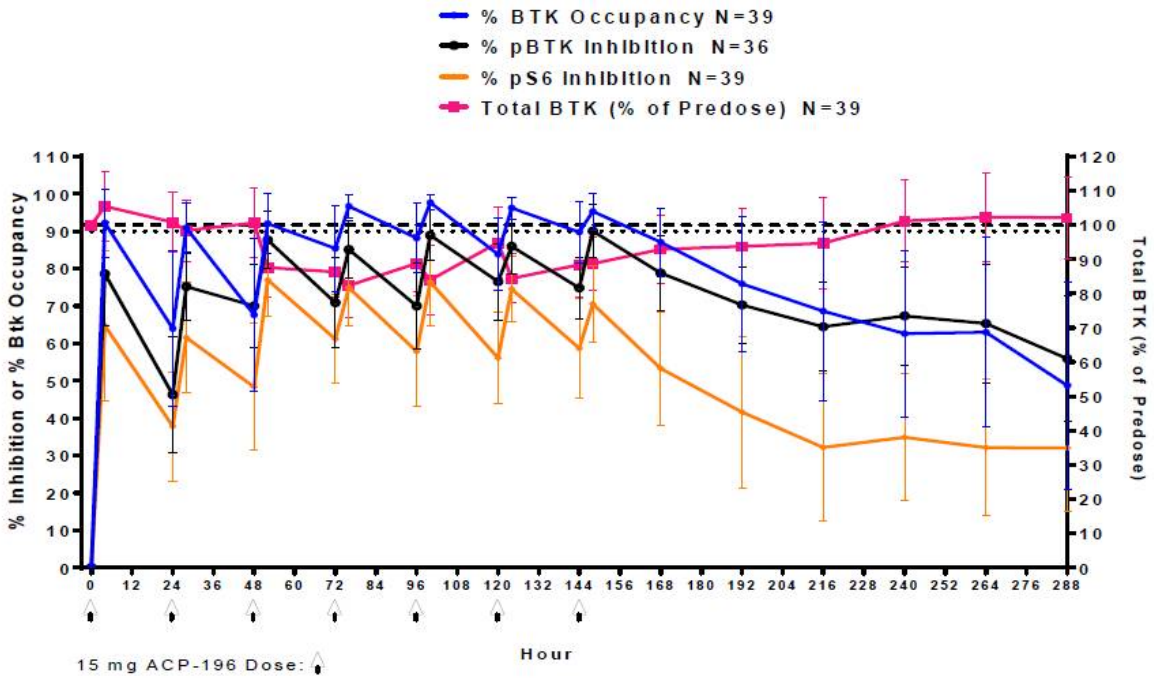


ACP-196 =アカラブルチニブ
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Figure 11-11 から引用

Phosphoflow 法によるシグナル伝達解析

ゲーティングされた B 細胞における pBTK の阻害状況は、BTK 占有率の結果と同様の特徴を示した。投与 4 日目に定常状態に達し、4 時間後及び 24 時間後の阻害率はそれぞれ 88.9%及び 76.5%であった。pS6 はやや減少したものの、pBTK と同様の傾向を示した。投与終了後に pBTK 及び pS6 の阻害率は緩やかに低下し、7 日目の最終投与 144 時間（6 日）後も測定可能であった（pBTK：55.9%、pS6：32.0%）。ゲーティングされた B 細胞における BTK タンパク質量も測定したところ、初回投与 4 時間後に若干の増加が認められた（ベースラインの 105.4%）。その後投与 3 日目には減少し、投与 4 日目に最下点（ベースラインの 82.3%）に到達した。BTK 量は、投与期間中は低下したままで、その後、最終投与 4 日後にベースライン値に復すまで緩やかに増加した。総 BTK、pBTK 及び pS6 阻害率を図 17 に示す。

図 17　　平均 BTK 阻害率、pBTK 及び pS6 阻害率、総 BTK 濃度（投与前に対する割合）（SD）の経時的変化

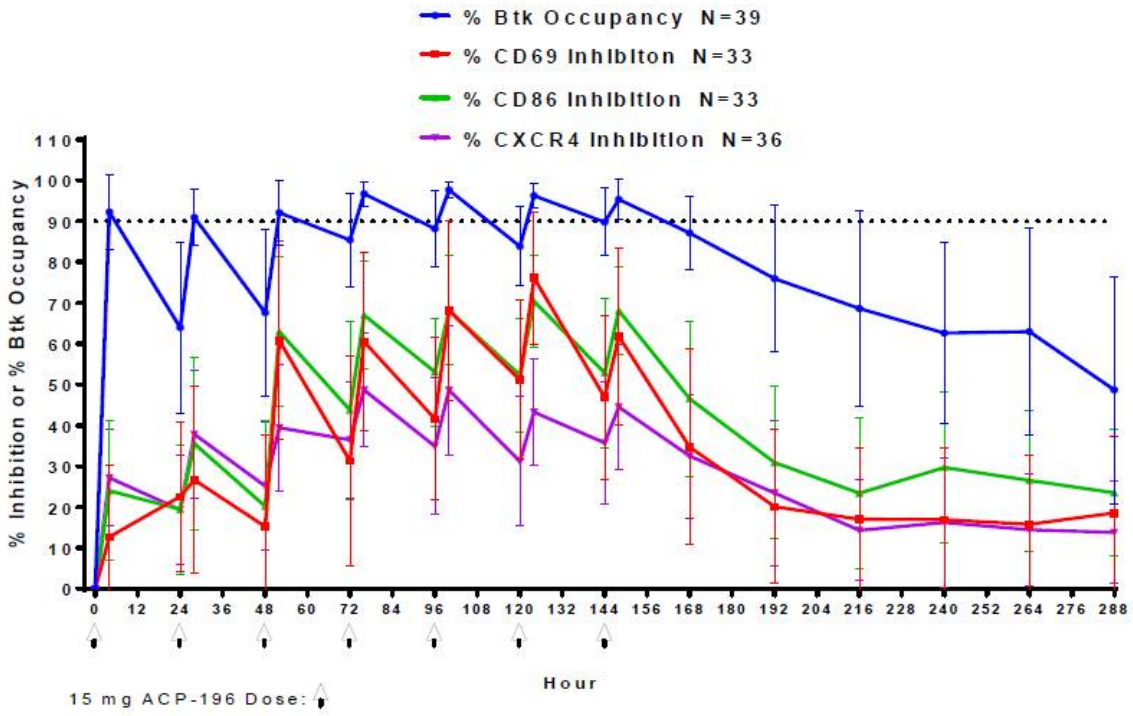


ACP-196 =アカラブルチニブ
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Figure 11-12 から引用

B 細胞受容体（BCR）を介した CD86、CD69 及び CXCR4 の細胞表面発現の阻害

正常な B 細胞では、BCR 刺激により CD86 及び CD69 の細胞表面発現は増加し、CXCR4 の発現は減少する。アカラブルチニブを PBMC 培養に加えると、用量依存的にこれらの作用を阻害する（Research Report R2013003）。その他の薬力学測定項目と同様に、これらの細胞表面反応の阻害率は、投与毎に増加し、CD86 及び CD69 の結果は類似していた。投与 5 日目にこれらの 2 つのマーカーは定常状態に達し、投与 4 時間後及び 24 時間後の阻害率はそれぞれ約 75%及び約 50%であった。BCR を介した CXCR4 の発現減少については、CD86 及び CD69 に比べ阻害率は低く、図 18 に示すように投与 4 日目に認められた最大阻害率は 48%であった。

図 18　　平均 BTK 占有率及び BCR を介した細胞表面マーカー増加の阻害率（SD）



ACP-196 =アカラブルチニブ
ACE-HV-007 試験の治験総括報告書 Figure 11-13 から引用

アカラブルチニブ最終投与後の解析

最終投与後の 6 日間のウォッシュアウト期間中、すべての薬力学評価項目が緩やかに減少し、ベースライン値に完全に戻ることはなかった。回帰直線の傾きから回復率を推測した。BTK 占有及び pBTK 阻害の回復率は、それぞれ約 8.6%/日及び 8.7%/日であった。対照的に、下流の機能的反応（pS6 及び CD69 阻害）の回復は速く、回復率はそれぞれ 13.2%/日及び 22.5%/日であった。

2.7.6.2.9.2.3　安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。治験期間中に有害事象として報告された臨床検査値はなかった。

本試験全体で 20 例（50%）に合計 60 件の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は頭痛（10%）であり、次いで浮動性めまい及び不眠症（各 8%）であった。頭痛及び浮動性めまいは他の臨床的に重要な有害事象を伴わず、処置を要さない、又は一般医薬品の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）投与により回復した。試験期間中に認められたすべての頭痛、浮動性めまい及び不眠症は、後遺症なく回復した。報告された有害事象の重症度は、41 件がグレード 1、19 件がグレード 2 であった。また、16 件は治験担当医師によりアカラブルチニブと関連ありと判断され、44 件は関連なしと判断された。

その他の安全性評価においては、特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

- 全体として、本試験では、アカラブルチニブ 15 mg 単回投与によって生物学的活性が認められ、アカラブルチニブ 15 mg 1 日 1 回反復投与によって、各投与後に標的部位の占有及び BCR 経路の阻害の累積が認められた。殆どの評価項目において投与 4 日目に見かけの定常状態に達した。
- 最終投与 5 日後のアカラブルチニブの BTK 占有率は約 50%であった。これは、不可逆的に結合する本剤の特性と一致する結果であり、正常な末梢血 B 細胞において、BTK 再合成は緩徐であった。
- アカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態学的特性が明らかになった。
- アカラブルチニブ 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は投与 1 日目（初回投与時）と投与 7 日目（最終投与時）とで同程度であり、アカラブルチニブの曝露量に反復投与による明らかな増加傾向は認められなかった。
- ピロリ菌感染状況別に薬物動態を比較したところ、アカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$、$AUC_{(0-t)}$,及び C_{max} は、ピロリ菌感染陰性被験者に比べピロリ菌感染陽性被験者で約 3.5%～6%低かった。本用量において、ピロリ菌感染陽性被験者と陰性被験者との間で認められた差異は臨床上特に問題となるものではないと考えられた。
- 本試験において、アカラブルチニブ 15 mg を健康被験者に 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.10 ACE-HV-008 試験（参考資料）5.3.4.1.3

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.10.1 試験方法

2.7.6.2.10.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

アカラブルチニブを異なる 2 投与期（第 1 期及び第 2 期）にそれぞれ単回経口投与し、アカラブルチニブの体内動態及び薬力学を投与期間で比較する。

副次目的

2 投与期においてアカラブルチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

アカラブルチニブの吸収に対するピロリ菌（*H. pylori*）感染の影響を評価する（本目的は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付 Protocol Clarification Letter を以って追加した）。

評価方法

<u>薬物動態</u>

血漿中アカラブルチニブ濃度測定用に、各投与期の投与前から投与 24 時間後まで頻回採血を行った。得られた血漿中アカラブルチニブ濃度を Phoenix® WinNonlin® Version 6.3 を用いたノンコンパートメント法により解析を実施し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、T_{last}、$t_{½}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F

薬力学

各投与期で投与前（ベースライン評価）から投与 48 時間後まで頻回採血を行った。末梢血単核細胞（PBMC）における B 細胞表面分子（CD86、CD69 及びケモカイン受容体 4［CXCR4］）の発現量、及びアカラブルチニブのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率を評価した。

薬物動態に対する外因性要因の評価

第 2 期の 3 日目にピロリ菌呼気試験を実施した。

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

2.7.6.2.10.1.2 治験デザイン

本試験は第 I 相、非盲検、固定順序、2 期試験であった。35 例が両投与期を完了するよう、非喫煙の健康な男性及び女性を 40 例組み入れた。本試験では、全被験者が両投与期に参加した。第 1 期（投与 A）の 1 日目及び第 2 期（投与 B）の 1 日目にアカラブルチニブ 25 mg を空腹時に単回経口投与し、投与後 24 時間にわたり血漿中濃度測定用及び薬力学評価用に採血を行った。トラフの薬力学評価用の採血は投与 48 時間後に実施した。

2.7.6.2.10.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験に組み入れられた全例が、本試験の選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触していない健康被験者であると治験担当医師により判断された。

本試験には合計 40 例を組み入れ、うち 39 例が治験を完了した。40 例から得たすべてのデータを用いて薬物動態、薬力学及び安全性解析を実施した。

2.7.6.2.10.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬はアカラブルチニブ 25 mg（1×25 mg カプセル）（ロット番号：[redacted]）であり、約 240 mL の水と共に経口投与した。

2.7.6.2.10.1.5 投与期間

試験期間はスクリーニングから試験手順終了までの約 7 週間であった。本試験は 2 期試験であり、それぞれが約 2.5 日間である第 1 期及び第 2 期にアカラブルチニブを単回投与し、その間に 7 日間の休薬期間を設けた。

2.7.6.2.10.1.6 統計手法

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量は SAS® Version 9.3 を用いて算出した。

血漿中アカラブルチニブ濃度は投与期別に集計し、採血時点毎に一覧表に示した。アカラブルチニブの薬物動態パラメータは投与期別に集計し、被験者及びパラメータ別に一覧表に示した。

各採血時点における血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータについて、症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値及び最大値等の記述統計量を算出した。さらに、AUC 及び C_{max} の幾何平均値及び幾何変動係数（幾何 CV）を示した。

分散分析（ANOVA）

アカラブルチニブの $AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} を対数変換し、SAS® Version 9.3 の PROC MIXED を用いて ANOVA モデルに基づく解析を実施した。ANOVA モデルには、投与を固定効果とし、被験者を変量効果として組み込んだ。各パラメータについて、最小二乗平均（LSM）、LSM の差並びにその標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値を指数変換することにより、幾何 LSM、幾何 LSM の比（GMR）及び 90% CI を算出した。併せて、p 値、個体間変動及び個体内変動（ともに CV）を算出した。投与 A（第 1 期）を対照投与、投与 B（第 2 期）を試験投与とした。p 値が 0.05 未満の場合に有意差が認められると判断した。

ピロリ菌感染状況に基づく探索的解析

主要解析と同じモデルを用いて、ピロリ菌感染状況（陽性又は陰性）別の被験者集団の評価も実施した。さらに、投与を被験者に関する反復変数とする反復測定 ANOVA を用いて、薬物動態パラメータに及ぼすピロリ菌感染状況の影響を評価した。p 値が 0.05 未満の場合に有意差が認められると判断した。

薬力学

データの要約、薬力学パラメータの統計解析結果及び薬物動態/薬力学関係の評価は、Acerta Pharma 社作成の Technical Report for PD analysis に記載する。

安全性

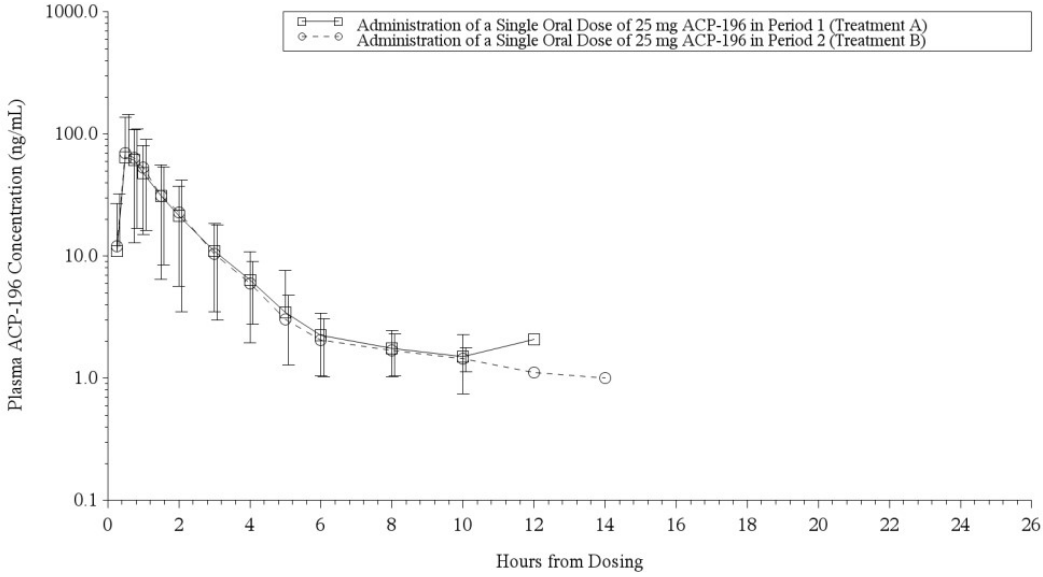
有害事象を全体で要約し、加えて投与期別でも要約した。バイタルサイン及び安全性臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を要約し、ベースラインからの変化量を示した。また、臨床検査結果については、シフトテーブルを示した。すべての安全性データについて、被験者別の一覧を示した。安全性データの推測統計解析は実施しなかった。

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1 薬物動態

第 1 期（投与 A）及び第 2 期（投与 B）の 1 日目にアカラブルチニブ 25 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移を図 19 に示す。

図 19　　第 1 期（投与 A）及び第 2 期（投与 B）の 1 日目にアカラブルチニブ 25 mg を単回投与したときの血漿中アカラブルチニブ濃度推移（算術平均値±標準偏差、片対数表示）



Treatment B is shifted to the right for the ease of reading.
ACP-196：アカラブルチニブ
ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 2 から引用

アカラブルチニブの薬物動態パラメータを表 42 に示す。

表 42　　アカラブルチニブの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Acalabrutinib in Period 1 (Treatment A) (N=40)	Acalabrutinib in Period 2 (Treatment B) (N=39)[e]
	Geometric Mean	
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[a]	89.3 (70.3%)	94.9 (66.3%)
AUC (ng·hr/mL)[a]	92.5 (66.7%)	101 (59.3%)
C_{max} (ng/mL)[a]	58.9 (122%)	60.9 (136%)
	Arithmetic Mean	
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·hr/mL)[b]	107 ± 65.7 (61.4%)	111 ± 61.7 (55.3%)
AUC (ng·hr/mL)[b]	110 ± 66.1 (60.2%)	116 ± 60.6 (52.2%)
$AUC_{\%extrap}$ (%)[c]	3.48 ± 3.23	3.24 ± 3.44
C_{max} (ng/mL)[b]	84.0 ± 68.9 (82.0%)	88.7 ± 65.8 (74.2%)
t_{max} (hr)[d]	0.750 (0.50, 4.01)	0.750 (0.50, 5.00)
t_{last} (hr)[d]	6.00 (4.01, 12.0)	6.00 (4.01, 14.0)
$t_{½}$ (hr)[c]	1.26 ± 0.605	1.29 ± 0.738
λ_z (1/hr)[c]	0.635 ± 0.200	0.650 ± 0.222
CL/F (L/hr)[c]	326 ± 229	288 ± 180
V_z/F (L)[c]	608 ± 593	593 ± 646

[a] Presented as Geometric Mean (Geom. CV)
[b] Presented as Arithmetic Mean ± SD (CV)
[c] Presented as Arithmetic Mean ± SD
[d] Presented as Median (Minimum, Maximum)
[e] N = 38 for AUC, $AUC_{\%extrap}$, λ_z, $t_{½}$, CL/F, and V_z/F for Treatment B.

Treatment A (投与 A、Period 1): A single oral dose of acalabrutinib 25 mg
Treatment B (投与 B、Period 2): A single oral dose of acalabrutinib 25 mg
SD = Standard Deviation; Geom. CV = Geometric Coefficient of Variation
ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Table 6 から引用

全被験者を対象として実施した第 1 期と第 2 期との間での薬物動態パラメータの比較

第 1 期及び第 2 期におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータを統計解析により比較した結果を表 43 に示す。

表 43 アカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（第 1 期［投与 A］vs 第 2 期［投与 B］）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Inter-subject CV	Intra-subject CV
	Acalabrutinib in Period 2 (Treatment B) (Test, N=39[a])	Acalabrutinib in Period 1 (Treatment A) (Reference, N=40)				
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	95.317	89.271	106.77	98.42 - 115.84 (0.183)	62.99	21.60
AUC (ng·hr/mL)	98.140	92.543	106.05	98.06 - 114.69 (0.214)	60.65	20.47
C_{max} (ng/mL)	61.036	58.932	103.57	89.58 - 119.75 (0.686)	113.08	39.47

[a] N = 38 for AUC for Treatment B

Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Intrasubject CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]
Intersubject CV = 100 × sqrt[exp(between subject variance)-1]
Treatment A (投与 A、Period 1): A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (reference)
Treatment B (投与 B、Period 2): A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (test)
ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Table 7 から引用

アカラブルチニブの AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の LSM は第 1 期と第 2 期とで同程度であり、第 1 期と第 2 期の間で有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。個体間変動は $AUC_{(0-t)}$で 63%、C_{max} で 113%であり、個体内変動は $AUC_{(0-t)}$で 22%、C_{max} で 39%であった。

ピロリ菌感染陰性及び陽性被験者別に実施した第 1 期と第 2 期と間での薬物動態パラメータの比較

ピロリ菌感染陰性及び陽性被験者において、アカラブルチニブの薬物動態パラメータを第 1 期と第 2 期とで比較した結果をそれぞれ表 44 及び表 45 に示す。

表 44　ピロリ菌感染陰性被験者におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（第 1 期［投与 A］vs 第 2 期［投与 B］）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Inter-subject CV	Intra-subject CV
	Acalabrutinib in Period 2 (Treatment B) (Test, N=21)	Acalabrutinib in Period 1 (Treatment A) (Reference, N=21)				
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	107.068	100.859	106.16	96.45 - 116.84 (0.296)	64.35	18.17
AUC (ng·hr/mL)	110.066	103.895	105.94	96.35 - 116.48 (0.307)	62.26	17.96
C_{max} (ng/mL)	76.801	78.325	98.05	83.17 - 115.60 (0.839)	88.12	31.68

Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Intrasubject CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]
Intersubject CV = 100 × sqrt[exp(between subject variance)-1]
Treatment A (投与 A、Period 1):　A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (reference)
Treatment B (投与 B、Period 2):　A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (test)
ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Table 8 から引用

表 45　ピロリ菌感染陽性被験者におけるアカラブルチニブの薬物動態パラメータの統計解析結果（第 1 期［投与 A］vs 第 2 期［投与 B］）

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Inter-subject CV	Intra-subject CV
	Acalabrutinib in Period 2 (Treatment B) (Test, N=18[a])	Acalabrutinib in Period 1 (Treatment A) (Reference, N=18)				
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	82.364	76.513	107.65	92.98 - 124.63 (0.394)	60.87	25.67
AUC (ng·hr/mL)	85.258	79.956	106.63	92.53 - 122.88 (0.440)	57.76	23.98
C_{max} (ng/mL)	46.440	42.026	110.50	84.84 - 143.92	134.64	48.04

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		GMR (%)	90% Confidence Intervals (p-Value)	Inter-subject CV	Intra-subject CV
	Acalabrutinib in Period 2 (Treatment B) (Test, N=18[a])	Acalabrutinib in Period 1 (Treatment A) (Reference, N=18)				
				(0.520)		

[a] N = 17 for AUC for Treatment B

Parameters were ln-transformed before analysis.

Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from ANOVA.

% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)

Intra-subject CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]

Inter-subject CV = 100 × sqrt[exp(between subject variance)-1]

Treatment A (投与 A、Period 1): A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (reference)

Treatment B (投与 B、Period 2): A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (test)

ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Table 9 から引用

ピロリ菌感染陰性被験者では、第 1 期に比べ第 2 期で C_{max}（幾何 LSM）は約 2%低く、AUC（幾何 LSM）は約 6%高かった。ピロリ菌感染陽性被験者では、C_{max}（幾何 LSM）は約 11%高く、AUC（幾何 LSM）は約 8%高かった。ピロリ菌感染陰性又は陽性を問わず、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max}（幾何 LSM）のいずれにおいても、第 1 期と第 2 期の間で有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。

ピロリ菌感染陰性被験者における個体間変動は AUC で 62%、C_{max} で 88%であり、個体内変動は AUC で 18%、C_{max} で 32%であった。ピロリ菌感染陽性被験者における個体間変動は AUC で 58%、C_{max} で 135%であり、個体内変動は AUC で 24%、C_{max} で 48%であった。

ピロリ菌感染状況及び投与期が薬物動態パラメータに及ぼす影響を探索的に評価する目的で実施した反復測定 ANOVA の結果を表 46 に示す。

表 46 ピロリ菌感染状況及び投与期が薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価した反復測定 ANOVA 結果

Pharmacokinetic Parameter	Effect	p-Value	Test/Reference[#]	GMR (%)	90% CI
$AUC_{(0-t)}$ (ng·hr/mL)	Treatment	0.1831	B/A	106.90	98.39 – 116.15
	H. pylori Status	0.1681	+/-	76.39	55.30 – 105.53
AUC (ng·hr/mL)	Treatment	0.2197	B/A	106.09	97.94 – 114.92
	H. pylori Status	0.1688	+/-	77.07	56.35 – 105.41
C_{max} (ng/mL)	Treatment	0.6479	B/A	104.09	89.86 – 120.57
	H. pylori Status	0.0666	+/-	56.96	34.47 – 94.13

B/A = Treatment B / Treatment A

+/- = H. pylori positive / H. pylori negative
GMR = Geometric mean ratio
Treatment A (投与 A、Period 1):　A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (reference)
Treatment B (投与 B、Period 2):　A single oral dose of acalabrutinib 25 mg (test)
ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Table 11 から引用

p 値及び GMR から、アカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} は 2 投与期の間で同程度であり、第 1 期に比べ第 2 期でそれぞれ約 7%、6%及び 4%高値を示したのみであり、投与期による顕著な影響は認められなかった（p >0.05）。

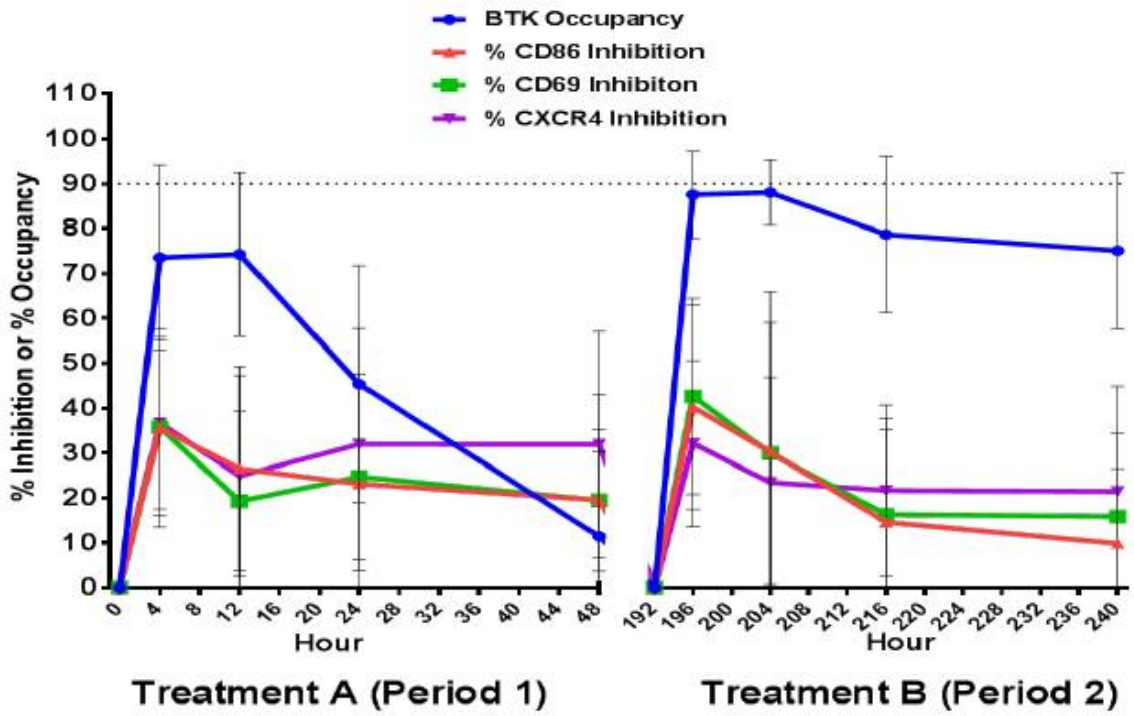
ピロリ菌感染状況の影響については、有意差は認められなかった（p >0.05）ものの、ピロリ菌感染陽性被験者ではピロリ菌感染陰性被験者に比べてアカラブルチニブの $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 24%、23%及び 43%低かった。

2.7.6.2.10.2.2　薬力学

B 細胞機能の生物学的マーカー

アカラブルチニブ投与例から採取し培養した PBMC を、抗免疫グロブリン M（抗 IgM）で一晩刺激した後、CD19+B 細胞上のタンパク質 CD86、CD69 及び CXCR4 の相対的タンパク発現量を測定した。その結果を図 20 に示す。

図 20　　BTK 占有率及び機能アッセイ阻害率の経時的推移（算術平均値±標準偏差）



		BTK Occupancy			% CD69 Inhibiton			% CD86 Inhibition			% CXCR4 Inhibition		
Period	Hour	Mean	%CV	N	Mean	%CV	N	Mean	%CV	N	Mean	%CV	N
1	0	0.0	0.0	40	0.0	0.0	40	0.00	0.00	40	0.0	0.0	40
	4	73.5	28.0	40	35.7	54.7	40	35.56	62.01	40	36.7	52.3	40
	12	74.3	24.5	40	19.3	104.1	40	26.51	86.19	40	24.9	90.2	40
	24	45.3	58.3	40	24.7	85.0	40	23.15	106.01	40	32.0	80.9	40
	48	11.4	166.1	40	19.5	81.6	40	19.57	120.05	40	31.9	79.0	40
2	192	0.0	0.0	39	0.0	0.0	39	0.00	0.00	39	0.0	0.0	39
	196	87.5	11.1	39	42.6	51.2	39	40.16	56.56	39	32.1	57.7	39
	204	88.0	8.3	39	30.0	97.3	39	30.24	117.78	39	23.4	100.0	39
	216	78.7	22.2	39	16.3	131.7	39	14.59	141.62	39	21.7	88.0	39
	240	75.1	23.2	39	15.9	117.1	39	9.80	170.96	39	21.4	109.5	39

Treatment A (Period 1) Treatment B (Period 2)

ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 10 から引用

投与後 48 時間の CD86、CD69 及び CXCR4 阻害は概ね類似していた。いずれの投与期においても、CD86、CD69 及び CXCR4 のいずれにおいても投与 4 時間後に最大阻害が認められた（第 1 期 36%～37%阻害、第 2 期 32%～43%阻害）。また、CD86、CD69 及び CXCR4 の阻害率は第 1 期では投与 4～24 時間後に約 36%～20%の阻害が認められ、第 2 期では投与 4～24 時間後に約 43%～15%の阻害が認められた。

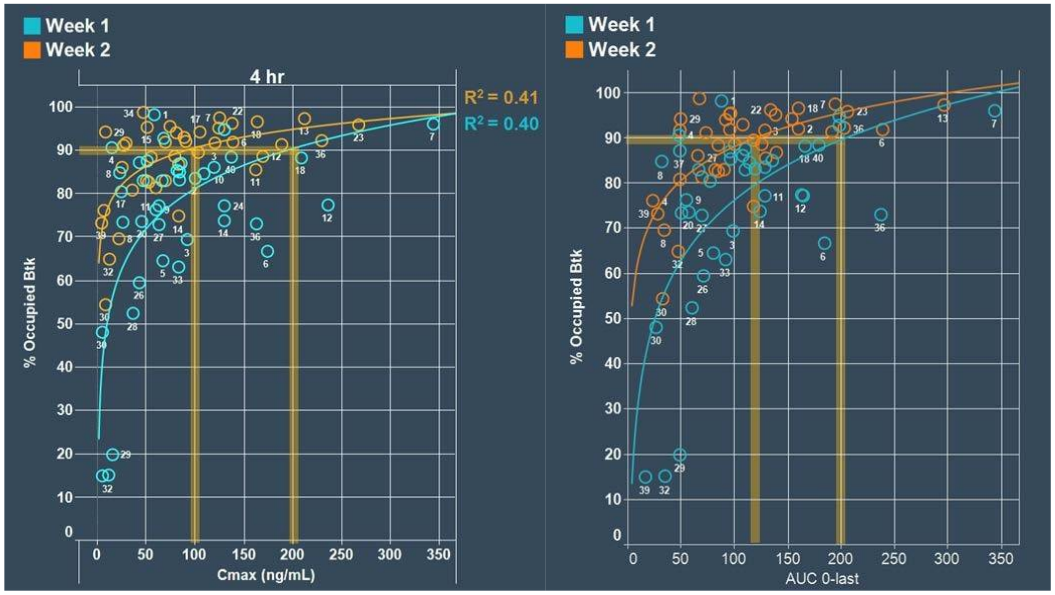
阻害率における個体間変動（CV）は、CD86、CD69 及び CXCR4 のいずれにおいても、最終評価時点に比べ投与後 4 時間の方が小さかった。2 つの投与期の間で CV に大きな差は認められなかった。

<u>BTK 占有率</u>

BTK 占有率（図 21 参照）は、第 1 期の投与 4～12 時間後で約 74%、第 2 期の投与 4～12 時間後では約 88%であった。第 1 期では、BTK 占有率は投与 24 時間後に 45%、48 時間後に 11%と、投与 12 時間後から 48 時間後にかけて減少したが、第 2 期では、このような減少は認められず、48 時間後まで高い占有率（75%～79%）が維持されていた。第 1 期と第 2 期の間で BTK 占有率に予想以上の差が認められたが、これは第 1 期後の休薬期間が不十分であり、第 1 期に投与されたアカラブルチニブによる効果が残存していたためと考えられる。このため、個体内変動は算出できなかった。

アカラブルチニブの C_{max} 又は $AUC_{(0\text{-}t)}$ と投与 4 後時間における BTK 占有率との関係を図 21 に示す。

図 21　　アカラブルチニブの C_{max} 又は $AUC_{(0-t)}$ と投与 4 時間後の BTK 占有率との関係



Week 1 = Treatment A (投与 A、Period 1); Week 2 = Treatment B (投与 B、Period 2)
ACE-HV-008 試験の治験総括報告書 In-Text Figure 12 及び In-Text Figure 13 から引用

投与 4 時間後の BTK 占有率と C_{max} の間に非線形の関連性が認められた（決定係数［R^2］は第 1 期で 0.40、第 2 期で 0.41）。BTK 占有率は第 1 期に比べて第 2 期の方が高く、第 2 期の方が低い血漿中アカラブルチニブ濃度で BTK 占有率は 90%に達した（90%の BTK 占有率到達時の C_{max}：第 1 期では 200 ng/mL、第 2 期では 100 ng/mL）。C_{max} と同様に、$AUC_{(0-t)}$ と BTK 占有率との間にも非線形の関連性が認められ、かつ、BTK 占有率は第 1 期に比べて第 2 期の方が高値を示した。投与 4 時間後において、第 1 期では $AUC_{(0-t)}$ が 200 ng·hr/mL のときに BTK 占有率の平均値が 90%に達したが、第 2 期では $AUC_{(0-t)}$ が 120 ng·hr/mL のときに 90%に達した。

2.7.6.2.10.2.3　安全性

アカラブルチニブ 25 mg の忍容性は良好であった。本試験では、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の両投与期合計の発現率は 10%であった。ほとんどの有害事象の重症度はグレード 1 であり、すべての有害事象が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び診察所見の結果においては、特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.10.3　結論

- 健康被験者に異なる 2 投与期（第 1 期及び第 2 期）にそれぞれアカラブルチニブ 25 mg を単回経口投与したときのアカラブルチニブの薬物動態は第 1 期と第 2 期との間で同様であった。全例を比較したところ、第 1 期と第 2 期の間で薬物動態の主要評価項目である $AUC_{(0-t)}$ 及び C_{max} に有意差（$p > 0.05$）は認められなかった。
- $AUC_{(0-t)}$ 及び C_{max} の個体間変動はそれぞれ 63%及び 113%、個体内変動はそれぞれ 22%及び 39%であった。

- アカラブルチニブの薬物動態をピロリ菌感染状況で比較した場合、薬物動態の主要評価項目である $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} はピロリ菌感染陽性被験者で概ね低かったが、有意差は認められなかった（$p > 0.05$）。
- アカラブルチニブ 25 mg 単回投与は生物学的活性を示し、BTK 結合による生化学的占有及び BCR 反応阻害における効果が確認された。第 1 期及び第 2 期の間で BTK 占有率に明らかな差が認められ、その原因は明確になっていない。
- 第 1 期と第 2 期の間で BTK 占有率に予想外の差が認められたが、これは第 1 期の薬剤効果が第 2 期までに完全には消失していなかったためと考えられる。このため、個体内変動は算出できなかった。個体間変動（CV）は、第 2 期に比べ第 1 期で高かった。
- BTK 占有率と薬物動態パラメータの間に正の非線形な関連性が認められた。
- 本試験の結果から、健康成人被験者にアカラブルチニブ 25 mg を異なる 2 投与期（第 1 期及び第 2 期）にそれぞれ単回経口投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.11 ACE-HV-111 試験（参考資料）5.3.4.1.4

治験の標題： 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
治験実施施設： [redacted], US
公表文献： 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.11.1 試験方法

2.7.6.2.11.1.1 治験目的及び評価方法

主要目的

健康被験者を対象に、空腹時にアカラブルチニブを 30 mg の用量で 1 日 1 回（QD）又は 15 mg の用量で 1 日 2 回（BID）反復経口投与し、投与期間中及び投与期間後の末梢血単核細胞

（PBMC）におけるアカラブルチニブのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率、B リンパ球活性化マーカーCD69 及び CD86 の発現量、総 BTK レベル及びリン酸化 BTK（pBTK）レベルを比較検討することにより、アカラブルチニブの薬力学を評価する。

副次目的

健康被験者を対象としてアカラブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

末梢血中 T 細胞及び骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）に対するアカラブルチニブの影響を評価する。

評価方法

薬力学

アカラブルチニブの薬力学的作用検討用の検体採取は 1 日目の投与前から、治験期間中及び最終 14 日目投与の 96 時間後まで実施した。薬力学評価項目として、以下の薬力学バイオマーカーについて評価した。

1 アカラブルチニブの BTK 占有率：酵素結合免疫吸着法（ELISA 法）による検査を用いて、各 PBMC 検体における BTK 占有率を測定した。

2 Phosphoflow 法によるシグナル伝達解析（B 細胞受容体［BCR］を介した阻害）：Phosphoflow 法により BCR シグナル伝達を解析し、各被験者の 1 日目の投与前データと比較することにより、測定した各リン酸化タンパク質（pBTK、pS6 及び総 BTK）の阻害率を確認した。

3 B 細胞機能の生物学的マーカー：正常な B 細胞では、BCR 刺激により細胞表面の CD86 及び CD69 の発現は増加し、ケモカイン受容体-4（CXCR4）の発現は減少する。アカラブルチニブを PBMC 培養に加えると、用量依存的にこれらの作用を阻害する（Research Report R20[redacted]003）。本試験では、BCR を介して PBMC を刺激後、CD19+B 細胞における CD86、CD69 及び CXCR4 の発現を評価した。

薬物動態

30 mg QD コホート（コホート 1）及び 15 mg BID コホート（コホート 2）のいずれも、投与 1 日目及び 14 日目の投与前から投与 24 時間後まで採血を実施した。投与 4、7 及び 10 日目は、1 回目の投与前及び投与 4 時間後に採血した。

液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析法を用いて血漿中アカラブルチニブ濃度を測定した。アカラブルチニブの定量範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。個々の血漿中アカラブルチニブ濃度に基づき、Phoenix® WinNonlin® Version 6.3 を用いてノンコンパートメント法により解析を実施した。薬物動態パラメータの算出には実際の採血時間を使用した。

初回投与時（投与 1 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度を用いて、可能であれば以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}4)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、$AUC_{\%extrap}$、C_4、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F

反復投与時（投与 14 日目）の血漿中アカラブルチニブ濃度を用いて、可能であれば以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0-4)}$、AUC_{τ}、C_4、C_{max_ss}、C_{min}、C_{trough}、C_{avg}、t_{max_ss}、$t_{½}$、λ_z、%Fluc 及び%Swing

安全性

安全性は、臨床検査、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

2.7.6.2.11.1.2 治験デザイン

本試験は、健康被験者 48 例を対象に空腹時にアカラブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態／薬力学を評価することを目的とした、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第 I 相試験であった。本試験は 2 コホートから成り、コホート 1 では、アカラブルチニブ 30 mg（2×15 mg カプセル）を QD で 14 日間（投与 1～14 日目）、コホート 2 では、アカラブルチニブ 15 mg（1×15 mg カプセル）を BID で 14 日間（投与 1～14 日目）投与した。

2.7.6.2.11.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験に組み入れられた全例が、本試験の選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触していない健康被験者であると治験担当医師により判断された。

合計 48 例を 2 コホート（各 24 例）のいずれかに組み入れた。各コホート 24 例を 1:5 の比率でプラセボ（4 例）又はアカラブルチニブ（15 mg 又は 30 mg、各 20 例）に無作為割付けし、コホート 1 又は 2 でそれぞれ QD 又は BID 投与した。46 例が治験を完了した。

実薬を投与した 40 例のデータを用いて薬力学及び薬物動態解析を実施した。

48 例全例を対象に安全性の解析を実施した。

2.7.6.2.11.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬は、アカラブルチニブ 15 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）及びアカラブルチニブ 15 mg カプセルに対応するプラセボ（ロット番号：[redacted]）であった。

コホート 1（投与 A）では、アカラブルチニブ 30 mg（2×15 mg カプセル）を QD で 14 日間（投与 1～14 日目）投与し、コホート 2（投与 B）では、アカラブルチニブ 15 mg（1×15 mg カプセル）を BID で 14 日間（投与 1～14 日目）投与した。コホート 1 のプラセボ群に割り付けられた被験者には、プラセボ 2 カプセルを QD で 14 日間（投与 1～14 日間）投与し、コホート 2 のプラセボ群に無作為割付けされた被験者には、プラセボ 1 カプセルを BID で 14 日間（投与 1～14 日間）投与した。BID 投与（コホート 2）の場合は治験薬を約 12 時間（±5 分）間隔で投与した。

治験薬は、空腹条件下で約 240 mL の水と共に経口投与した。

2.7.6.2.11.1.5 投与期間

QD 又は BID で 14 日間投与。被験者は、投与 1 日目の前日の治験実施施設より指定された時間から、投与 14 日目の 1 回目の投与の 96 時間後まで治験実施施設に滞在した。試験参加期間は、スクリーニングから治験手順終了までの約 60 日間であった。

2.7.6.2.11.1.6 統計手法

薬力学

薬力学解析は Acerta Pharma 社が実施した。薬力学解析及び薬物動態/薬力学解析の結果は、Acerta Pharma 社作成の Technical Report for PD analysis に記載する。

薬物動態

血漿中アカラブルチニブ濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量は SAS® Version 9.3 を用いて算出した。各被験者の血漿中アカラブルチニブ濃度を評価日及び採血時点毎に一覧に示した。各被験者の薬物動態パラメータを評価日及びパラメータ別に一覧に示した。全ての採血時点及び薬物動態パラメータ毎に、症例数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。さらに、全ての薬物動態パラメータについて幾何平均値及び CV を示した。

定常状態解析

投与 1、4、7、10 及び 14 日目における投与後 4 時間の血漿中アカラブルチニブ濃度（C_4）を対数変換し、Helmert contrasts を用いて解析を実施した。分散分析（ANOVA）モデルには、評価日を固定効果として含めた。Helmert contrasts は、各評価時点の平均を次の評価時点の平均と比較するように設定した。統計学的有意差（$\alpha = 5\%$）が認められなくなった時点を定常状態と判断した。

用法・用量（投与 A vs 投与 B）間での投与 14 日目の $AUC_{(0-4)}$比較

アカラブルチニブの AUC(0-4)を対数変換し ANOVA を実施した。アカラブルチニブ 30 mg QD 反復経口投与（投与 A）又はアカラブルチニブ 15 mg BID 反復経口投与（投与 B）14 日目の $AUC_{(0-4)}$を比較した。ANOVA モデルには用法・用量（投与 A vs 投与 B）を固定効果として含めた。

最小二乗平均（LSM）、LSM 間の差、並びに差の標準誤差（SE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの推定値（LSM、LSM 間の差、及び差の 90% CI）を指数変換して元のスケールに戻した。幾何 LSM、幾何 LSM の比（GMR）、90% CI 及び残差変動係数を示した。

投与 A（アカラブルチニブ 30 mg QD：コホート 1）を、投与 B（アカラブルチニブ 15 mg BID：コホート 2）に対する比較対照とした。

用法・用量（投与 A vs 投与 B）及びピロリ菌感染状況間での投与 14 日目の AUC(0-4)比較

上述の解析モデルを用いて、用法・用量及びピロリ菌感染状況間で $AUC_{(0-4)}$の比較を行った。

また、ピロリ菌感染状況、用法・用量、及びピロリ菌感染状況と用法・用量の交互作用を固定効果として ANOVA モデルにより用法・用量とピロリ菌感染状況の交互作用が $AUC_{(0-4)}$に及ぼす影響を評価した。

それぞれの解析について、各パラメータの LSM、LSM 間の差、並びに差の SE 及び 90% CI を求めた。これらの推定値（LSM、LSM 間の差、及び差の 90% CI）は、指数変換して元のスケールに戻した。幾何 LSM、GMR 及び 90% CI を示した。

遺伝子型別に実施した用法・用量（投与 A vs 投与 B）間での投与 14 日目の AUC(0-4)比較

注目すべき 3 種類の遺伝子（GSTM1、CYP3A5 及び ABCG2［breast cancer resistance protein：BCRP］）について、遺伝子型別に $AUC_{(0-4)}$の平均値を算出した。

安全性

有害事象を要約した。また、バイタルサイン及び安全性臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を要約し、ベースラインからの変化量を示した。さらに、臨床検査結果についてはシフトテーブルを示した。すべての安全性データについて、被験者別の一覧を示した。安全性データの推測統計解析は実施しなかった。

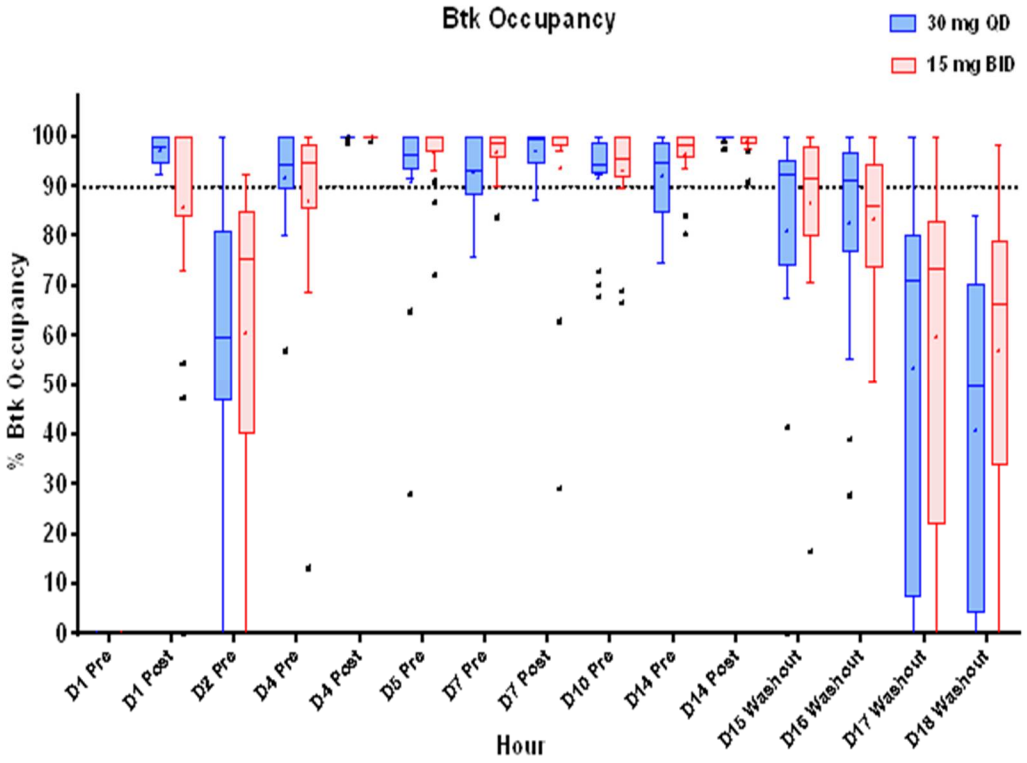
2.7.6.2.11.2　試験成績

2.7.6.2.11.2.1　薬力学

BTK 占有率

両コホートで、初回投与の 4 時間後に高い BTK 占有率（中央値、97.8%以上）が得られた。その後、2 日目の投与前には 59.8%（投与 A：アカラブルチニブ 30 mg QD 投与）及び 75.3%（投与 B：アカラブルチニブ 15 mg BID 投与）まで低下した。BTK 占有率は、その後 4 日目に定常状態に達するまで各投与後に増加した。アカラブルチニブ 15 mg BID コホートでは、複数の測定時点にわたる定常状態の占有率の平均値は、投与前及び投与後でそれぞれ 96.8%及び 99.8%であった。アカラブルチニブ 30 mg QD コホートでも、概ね同様の結果であり、投与前及び投与後の占有率はそれぞれ 94.6%及び 99.7%であった。BTK 占有率の中央値を以下に示す。

図 22　　BTK 標的占有率



The percentage of Btk occupancy by acalabrutinib at each time point is shown using box and whiskers (Tukey method) showing outliers. Within each box the horizontal line represents the median value while the dot represents the mean value. For the 30 mg QD cohort the N is 16, except at D14 post and D18 washout, where N is 15. For the 15 mg BID cohort the N is 19. Abbreviations:　BID = twice daily; Btk = Bruton tyrosine kinase; D = Day; QD = once daily.

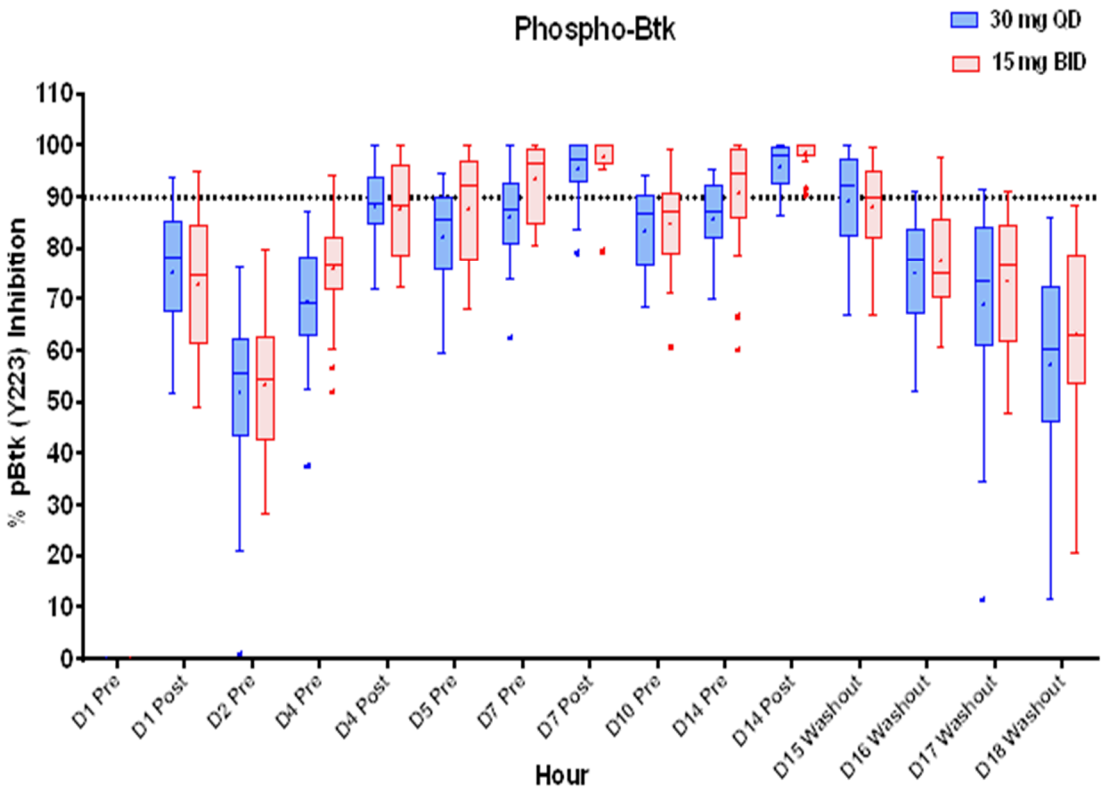
ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Figure 11-10 から引用

pBTK 阻害

ゲーティングされた B 細胞における pBTK の阻害状況は、BTK 占有率（中央値）の結果と同様の特徴を示した。以下に示すように、阻害率は、4 日目の投与 4 時間後にアカラブルチニブ

30 mg QD コホートで 88.7%、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートで 88.5%となり、定常状態に達した。複数の評価時点にわたる定常状態の pBTK 阻害率の平均値は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートでは、投与前及び投与後でそれぞれ 87.1%及び 95.7%であった。アカラブルチニブ 30 mg QD コホートでも、概ね同様の結果であり、投与前及び投与後の pBTK 阻害率はそれぞれ 83.9%及び 94.8%であった。

図 23　　BCR 刺激後 pBTK（Y223）に対する阻害

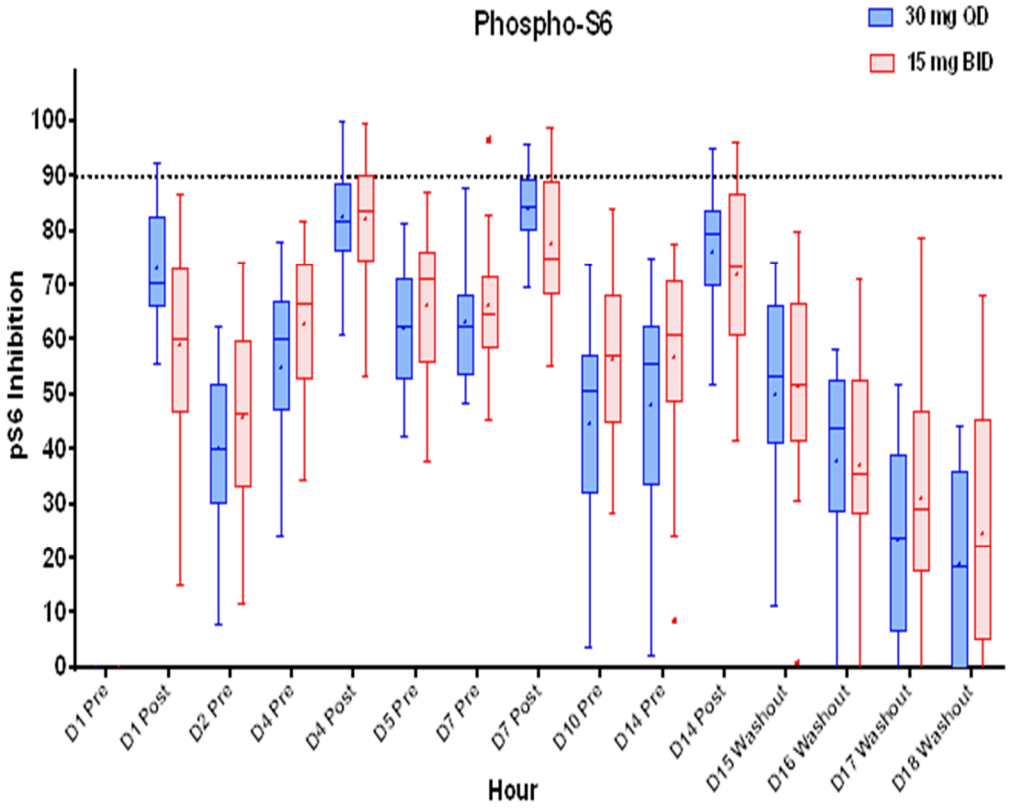


Inhibition of BCR-induced p-Btk (Y223) is shown using box and whiskers (Tukey method) showing outliers. Within each box the horizontal line represents the median value while the dot represents the mean value. For the 30 mg QD cohort the N is 20, except at day 14 post where N is 19. For the 15 mg BID cohort the N is 18.
Abbreviations:　BCR = B-cell receptor; BID = twice daily; D = Day; pBtk = phospho-Btk; QD = once daily.
ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Figure 11-11 から引用

<u>BCR 刺激後 pS6 に対する阻害</u>

mTOR シグナル伝達経路の下流にある pS6 はやや減少したが、以下に示す中央値に基づくと pBTK 阻害率（中央値）と同様の傾向を示した。阻害率は、4 日目の投与 4 時間後にアカラブルチニブ 30 mg QD コホートで 81.6%、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートで 83.6%となり、定常状態に達した。複数の評価時点にわたる定常状態の pS6 阻害率の平均値は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートでは、投与前及び投与後でそれぞれ 63.4%及び 78.1%であった。アカラブルチニブ 30 mg QD コホートでも、概ね同様の結果であり、投与前及び投与後の pS6 阻害率はそれぞれ 57.8%及び 82.2%であった。

図 24　　BCR 刺激後 pS6 に対する阻害



Inhibition of BCR-induced p-S6 is shown using box and whiskers (Tukey method) showing outliers. Within each box the horizontal line represents the median value while the dot represents the mean value. For the 30 mg QD cohort the N is 16, except at day 14 post where N is 15. For the 15 mg BID cohort the N is 18. Abbreviations: BCR = B-cell receptor; BID = twice daily; D = Day; pS6 = phospho-S6; QD = once daily
ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Figure 11-12 から引用

総 BTK

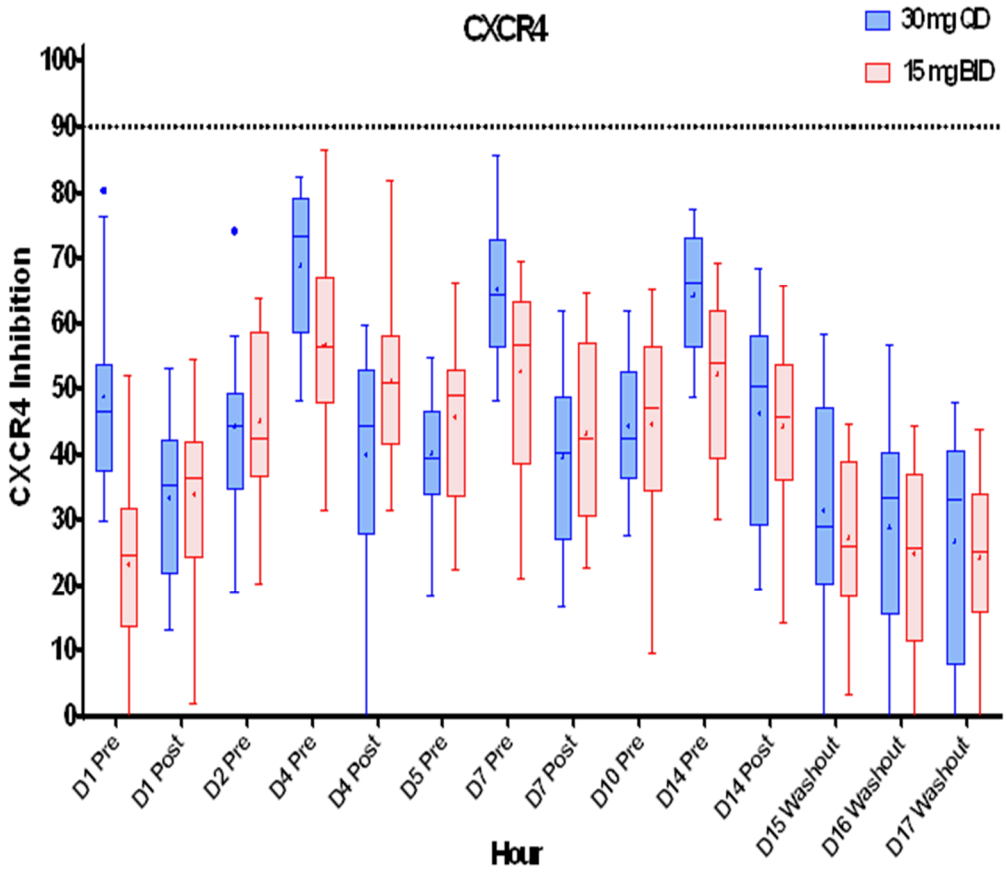
ゲーティングされた B 細胞内の総 BTK タンパク質レベルも測定したところ、両コホートで初回投与 4 時間後に総 BTK タンパク質レベルの中央値にわずかな増加が認められた（ベースラインの 111.3%～122.9%）。その後、投与後の短時間の増加を除き、投与前測定値は投与期間を通じて一貫して減少し、投与期間終了後は最終投与 4 日後にベースライン値に復するまで徐々に低下した。

BCR 刺激後 CXCR4 減少に対する阻害

以下に示すように、BCR 刺激による CXCR4 減少の阻害は、pS6 及び pBTK よりも減少した。阻害率は、4 日目の投与 4 時間後の中央値がアカラブルチニブ 30 mg QD コホートで 73.3%、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートで 56.4%となり、定常状態に達した。複数の評価時点にわたる定常状態の CXCR4 阻害率の平均値は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートでは、投与前及び

投与後でそれぞれ 46.0%及び 55.6%であった。アカラブルチニブ 30 mg QD コホートにおける投与前及び投与後の CXCR4 阻害率はそれぞれ 39.8%及び 67.3%であった。

図 25　　BCR 刺激後 CXCR4 減少に対する阻害



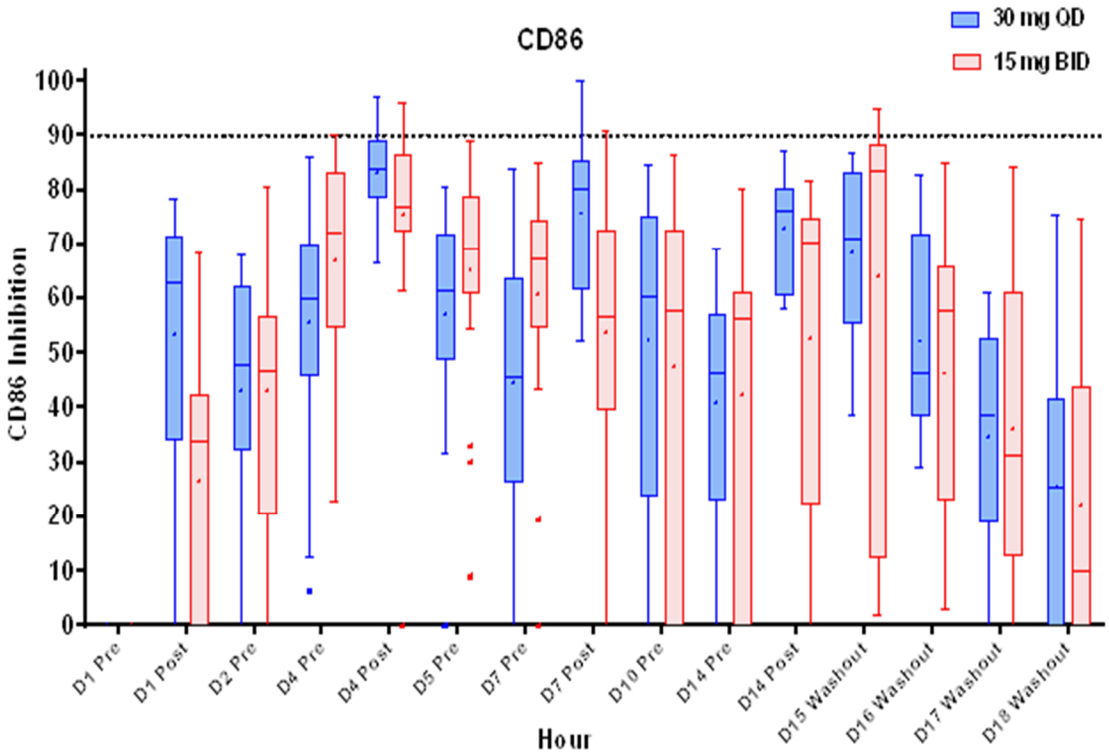
Inhibition of BCR-induced down regulation of CXCR4 surface expression is shown using box and whiskers (Tukey method) showing outliers. Within each box the horizontal line represents the median value while the dot represents the mean value. For the 30 mg QD cohort the N is 18, except at day 14 post where N is 17. For the 15 mg BID cohort the N is 20, except at day 14 post where N is 19. Abbreviations:　BCR = B-cell receptor; BID = twice daily; CXCR4 = CXC chemokine receptor 4; D = Day; QD = once daily.

ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Figure 11-14 から引用

<u>BCR 刺激後 CD86 発現に対する阻害</u>

他の薬力学評価項目と同様に、細胞表面受容体 CD86 阻害率の中央値は、投与 4 日目に定常状態に達するまで各投与後に増加した（図 26 参照）。4 日目の投与 4 時間後の CD86 阻害率は、アカラブルチニブ 30 mg QD コホートで 84.0%、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートで 76.7%であった。定常状態の CD86 阻害率の平均値は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートでは、投与前及び投与後でそれぞれ 68.7%及び 69.1%であった。アカラブルチニブ 30 mg QD コホートにおける投与前及び投与後の CD86 阻害率はそれぞれ 57.5%及び 81.0%であった。

図 26　　BCR 刺激後 CD86 発現に対する阻害



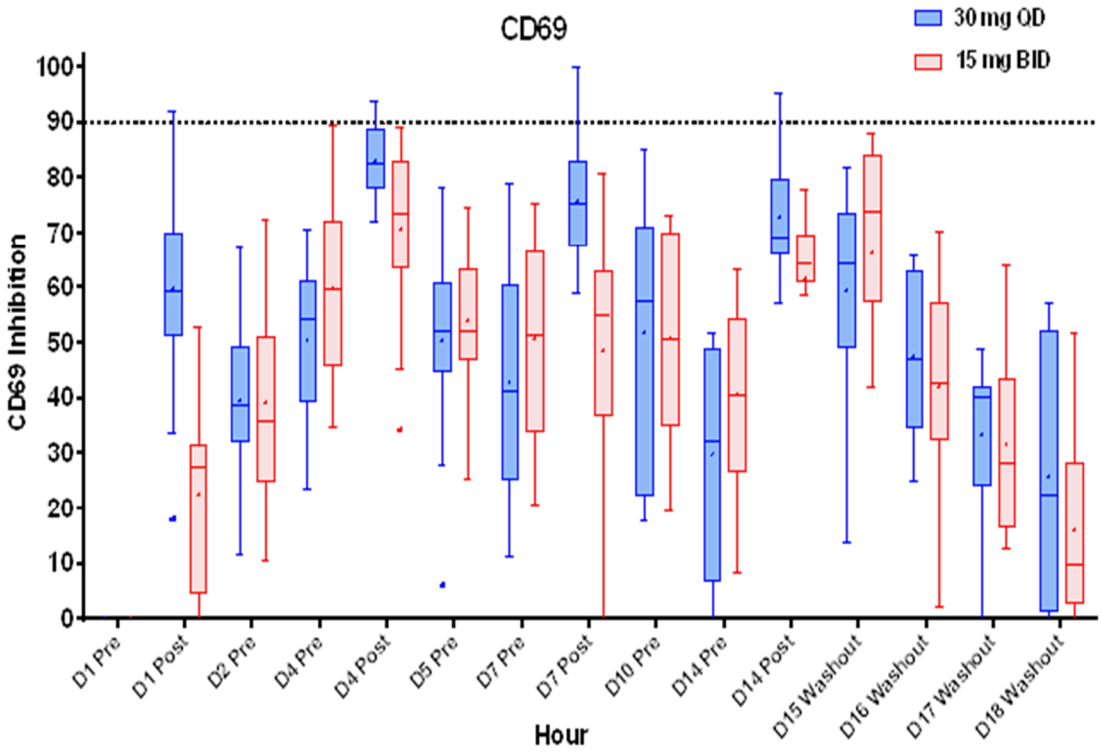
Inhibition of BCR-induced CD86 surface expression is shown using box and whiskers (Tukey method) showing outliers. Within each box the horizontal line represents the median value while the dot represents the mean value. For the 30 mg QD cohort, the N is 16 for D1 Pre to D7 Post, and N is 8 for all others. For the 15 mg BID cohort, the N is 19 for D1 Pre to D7 Post. The N is 11 for D10 Pre, D14 Pre, and washout samples. The N is 10 for D14 Post sample.　The reduced number of patient samples included in this analysis was due to sample quality issues interfering with the CD86 readout. Abbreviations:　BCR = B-cell receptor; BID = twice daily; D = Day; QD = once daily.

ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Figure 11-15 から引用

BCR 刺激後 CD69 発現に対する阻害

他の薬力学評価項目と同様に、細胞表面受容体 CD69 の阻害率の中央値は、投与 4 日目に定常状態に達するまで各投与後に増加した（図 27 参照）。4 日目の投与 4 時間後の CD69 阻害率は、アカラブルチニブ 30 mg QD コホートで 82.5%、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートで 73.7%であった。定常状態の CD69 阻害率の平均値は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートでは、投与前及び投与後でそれぞれ 56.4%及び 60.8%であった。アカラブルチニブ 30 mg QD コホートにおける投与前及び投与後の CD69 阻害率はそれぞれ 44.0%及び 79.2%であった。なお、両群の 95% CI は重なっていなかったことから、アカラブルチニブ 30 mg QD コホートの投与 4 時間後の阻害率は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホートと比較して統計学的に高いことが示された。

図 27　　BCR 刺激後 CD69 発現に対する阻害



Inhibition of BCR-induced CD69 surface expression is shown using box and whiskers (Tukey method) showing outliers. Within each box the horizontal line represents the median value while the dot represents the mean value. For the 30 mg QD cohort, the N is 16 for D1 Pre to D7 Post, and N is 8 for all others. For the 15 mg BID cohort, the N is 19 for D1 Pre to D7 Post. The N is 10 for D10 Pre, D14 Pre, and washout samples. The N is 9 for D14 Post sample.　The reduced number of patient samples included in this analysis was due to sample quality issues interfering with the CD69 readout. Abbreviations:　BCR = B-cell receptor; BID = twice daily; D = Day; QD = once daily.

ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Figure 11-16 から引用

<u>循環血中 B 細胞、T 細胞及び単球</u>

フローサイトメトリーの PBMC ゲーティングに基づくと、被験者におけるアカラブルチニブ投与前の B 細胞の割合は平均 10%であった。初回投与後、血中 B 細胞割合は増加した（アカラブルチニブ 30 mg QD コホートで約 25%の増加及びアカラブルチニブ 15 mg BID コホートで約 2%の増加）。その後、投与 4 日目に B 細胞割合の中央値が約 16%で定常状態に達するまで、各投与後に増加した。リンパ球中の T 細胞の割合の中央値は、1 日目の投与前 76%から投与 14 日目の 70%まで減少した。いずれのコホートでも同様の結果が認められた。

血中の単球の割合は、初回投与後から投与 4 日目にアカラブルチニブ 30 mg QD コホート（約 27%増加）及びアカラブルチニブ 15 mg BID コホート（約 49%増加）で定常状態に達するまで一貫して増加した。

<u>薬物動態／薬力学の比較</u>

各被験者における投与 1 日目のアカラブルチニブの C_{max} と薬力学との関係を評価した。アカラブルチニブの C_{max} は、15 mg BID 投与に比べて 30 mg QD 投与の方が高値を示した。C_{max} と BTK

占有率の間に正の相関が認められた。さらに、C_{max} と pBTK、pS6、CD69、CD86 及び CXCR4 阻害の間にも正の相関が認められた。

アカラブルチニブ最終投与後の解析

4 日間の休薬期間中、すべての薬力学評価項目の減少は緩やかであり、ベースライン値に完全に回復することはなかった。回帰直線の傾きから回復率を推測した。BTK 占有の回復率は、アカラブルチニブ 30 mg QD コホート及びアカラブルチニブ 15 mg BID コホートでそれぞれ約 14.8%/日及び約 11.5%/日であった。pBTK 阻害の回復率は、アカラブルチニブ 30 mg QD コホート及びアカラブルチニブ 15 mg BID コホートでそれぞれ約 10.8%/日及び約 8.6%/日であった。これらに比べ、下流において機能的反応を示す CXCR4 阻害の回復は遅く、回復率はアカラブルチニブ 30 mg QD コホート及びアカラブルチニブ 15 mg BID コホートでそれぞれ 9.3%/日及び 7.7%/日であった。

2.7.6.2.11.2.2 薬物動態

定常状態の評価

C_4 値の評価から、30 mg QD 投与では投与 14 日目においても血漿中アカラブルチニブ濃度が定常状態に到達していることを確認できなかった。15 mg BID 投与では、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与 4 日目までに定常状態に到達していることが示唆されたが、14 日目の C_4 値は投与 10 日目に比べ有意に高かった（$p < 0.0001$）。この差は、投与 1 及び 14 日目の C_4 値が、投与 4、7 及び 10 日目と比べて高かったことに起因すると推察される。投与 4、7 及び 10 日目に比べ、投与 1 及び 14 日目で C_4 値が高かった原因として、以下の 2 つの条件の違いが関与すると考えられた。投与 1 及び 14 日目は空腹時投与に対し、投与 4、7 及び 10 日目は食後投与であったこと、及び投与 1 及び 14 日目は頻回採血に対し、投与 4、7 及び 10 日目は投与前及び投与後 4 時間のみの採血であったことである。30 mg QD 投与、15 mg BID 投与ともに、C_4 値（平均値）は投与 1 日目と 14 日目で同程度であった（6%未満の差）。

全例を対象とした用法・用量（投与 A vs 投与 B）間での投与 14 日目の曝露量の比較

アカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$の GMR は、30 mg QD 投与に比べ 15 mg BID 投与の方が 56%低かった。これは、投与 14 日目においては、いずれの用法・用量においても投与後 0～4 時間の曝露量のみを評価しており、1 回あたりの投与量の違いを概ね反映しているもの推察される。24 時間にわたって曝露量を測定した場合、15 mg QD 投与と比較して 15 mg BID 投与の方がアカラブルチニブの曝露量は約 2 倍高値を示すものの、30 mg QD 投与と比較して 15 mg BID 投与では、幾何 LSM は 12%程度低いという結果となった可能性が高い。30 mg QD 投与に対する 15 mg BID 投与後の GMR の 90% CI を以下に示す。

表 47　投与 14 日目におけるアカラブルチニブの曝露量の統計解析結果（投与 A vs 投与 B）

Pharmacokinetic Parameter	- Geometric LSM -		GMR (%)	90% Confidence Interval (p-Value)	Residual %CV
	Acalabrutinib on Day 14 (Treatment B) (Test, N=19)	Acalabrutinib on Day 14 (Treatment A) (Reference, N=20)			
$AUC_{(0-4)}$ (ng·hr/mL)	55.076	125.783	43.79	31.66 - 60.55 (0.0001)	65.80

Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from the ANOVA.
% Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference)
Residual %CV = 100 × sqrt[exp(residual variance)-1]
Treatment A (投与 A、Cohort 1): Multiple oral doses of acalabrutinib 30 mg QD from Day 1 to Day 14
Treatment B (投与 B、Cohort 2): Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg BID from Day 1 to Day 14
ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Table 11-5 から引用

用法・用量（投与 A vs 投与 B）及びピロリ菌感染状況間での投与 14 日目における曝露量の比較

アカラブルチニブ 15 mg BID 投与 14 日目におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$の幾何 LSM は、ピロリ菌感染陽性被験者と陰性被験者で同程度であった。アカラブルチニブ 30 mg QD 投与 14 日目の $AUC_{(0-4)}$の幾何 LSM は、ピロリ菌感染陰性被験者と比較してピロリ菌感染陽性被験者で約 25%低かった。

表 48　用法・用量（投与 A vs 投与 B）及びピロリ菌感染状況別に示した投与 14 日目におけるアカラブルチニブの曝露量

Parameter	H pylori Status	Day 14 Treatment B		Day 14 Treatment A	
		Geometric LSM	90% CI	Geometric LSM	90% CI
$AUC_{(0-4)}$ (ng·hr/mL)	Negative	53.391	37.16 - 76.72	143.206	105.13 - 195.08
	Positive	56.334	41.35 - 76.74	107.340	76.27 - 151.07

Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSM from the ANOVA.
Treatment A (投与 A、Cohort 1): Multiple oral doses of acalabrutinib 30 mg QD from Day 1 to Day 14
Treatment B (投与 B、Cohort 2): Multiple oral doses of acalabrutinib 15 mg BID from Day 1 to Day 14
ACE-HV-111 試験の治験総括報告書 Table 11-6 から引用

30 mg QD 又は 15 mg BID 投与時の投与 14 日目におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$に及ぼす遺伝子多型の影響

投与 14 日目におけるアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$の算術平均は GSTM1 の null 型変異陽性（-/-）被験者と null 型変異陰性（+/-又は+/+）被験者間で概ね類似していた（30 mg QD 投与：null 型変異陽性被験者で 124 ng·hr/mL、null 型変異陰性被験者で 176 ng·hr/mL、15 mg BID 投与：null 型変異陽性被験者で 60.7 ng·hr/mL、null 型変異陰性被験者で 68.1 ng·hr/mL）。30 mg QD 投与では、1 例（被験者 [redacted]）が原因で、GSTM1 null 型変異陰性被験者で平均値が高く算出された。$AUC_{(0-4)}$と GSTM1 遺伝子多型の間に明らかな傾向はみられなかった。

投与 14 日目の $AUC_{(0-4)}$の算術平均値は、CYP3A5 *1/*1 遺伝子型を有する被験者と CYP3A5 *1/*3 遺伝子型を有する被験者で同程度であったが、CYP3A5 *3/*3 遺伝子型を有する被験者では低かった。この傾向は、30 mg QD 投与でより顕著であった（30 mg QD 投与：CYP3A5 *1/*1、CYP3A5 *1/*3、CYP3A5 *3/*3 遺伝子型でそれぞれ 161、160 及び 38.4 ng·hr/mL、15 mg BID 投与：CYP3A5 *1/*1、CYP3A5 *1/*3、CYP3A5 *3/*3 遺伝子型でそれぞれ 63.7、62.7 及び 44.0 ng·hr/mL）。しかしながら、CYP3A5 *3/*3 遺伝子型の被験者は 30 mg QD 投与、15 mg BID

投与でそれぞれ 1 例のみであったため、CYP3A5 *3/*3 の遺伝子多型による $AUC_{(0-4)}$への影響について明確な結論を導くことはできなかった。

30 mg QD 投与では、投与 14 日目の $AUC_{(0-4)}$の算術平均値は、ABCG2 G/G 型（野生型）、G/T 型及び T/T 型の被験者で概ね同程度であった（G/G 型、G/T 型及び T/T 型の被験者でそれぞれ 170、134 及び 127 ng·hr/mL）。1 例（被験者 [redacted]）が原因で、G/G 型で平均値が高く算出された。30 mg QD 投与において、曝露量と ABCG2 遺伝子型の間に明確な傾向はみられなかった。

15 mg BID 投与では、投与 14 日目の $AUC_{(0-4)}$の算術平均値は、G/G 型の被験者と比較して G/T 型の被験者で高かった（G/G 型及び G/T 型でそれぞれ 56.4 及び 93.6 ng·hr/mL）。15 mg BID 投与を受けた G/T 型の被験者は 3 例のみであったため、明確な結論は出せなかった。

概して、30 mg QD 投与及び 15 mg BID 投与のいずれについても、投与 14 日目のアカラブルチニブの $AUC_{(0-4)}$に GSTM1、CYP3A5 又は BCRP の遺伝子多型による明確な影響はみられなかった。

2.7.6.2.11.2.3 安全性

本試験では、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。治験期間中に有害事象として報告された臨床検査値はなかった。2 例（プラセボ群 1 例及びアカラブルチニブ 15 mg BID 群 1 例）が発疹の有害事象のため治験薬投与を中止した。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

本試験全体で 16 例（33%）に合計 48 件の有害事象が認められた（アカラブルチニブ群合計で 12 例［30%］に 37 件、プラセボ群で 4 例［50%］に 11 件）。全体で最も多く発現した有害事象は頭痛（5 例［10%］）、次いで便秘（4 例［8%］）であった。報告された有害事象（合計 48 件）の重症度は、42 件がグレード 1 であり、6 件がグレード 2 であった。13 件は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、35 件は関連なしと判断された。

その他の安全性評価（臨床検査値、バイタルサイン及び心電図）においては特筆すべき安全性の所見は認められなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

- アカラブルチニブ 15 mg BID 反復投与又はアカラブルチニブ 30 mg QD 反復投与により、BTK 標的部位の占有が蓄積し、BCR 経路が阻害され、B 細胞が末梢血中に動員された。
- ほとんどの項目において、投与 4 日目に見かけ上の定常状態に達した。
- いずれのコホートでも、定常状態における BTK 占有率の中央値は 95%以上であった。
- 定常状態における pBTK 阻害率の中央値は、アカラブルチニブ 15 mg BID コホート及びアカラブルチニブ 30 mg QD コホートでそれぞれ 87%～96%及び 83%～95%であった。
- 投与 1 日目の C_{max}と BTK 占有率（投与 4 時間後）、pBTK 及び pS6 の阻害、及び CD69、CD86 及び CXCR4 発現阻害の間に正の非線形相関が認められた。
- 最終投与後の BTK 占有率の回復率は、アカラブルチニブ 30 mg QD コホート及びアカラブルチニブ 15 mg BID コホートでそれぞれ 14.8%/日及び 11.5%/日であった。
- BTK から遠位の機能的反応において、アカラブルチニブ 15 mg BID とアカラブルチニブ 30mg QD でわずかな差が認められた。

- アカラブルチニブ 30 mg QD 又は 15 mg BID を 14 日間反復投与したときの薬物動態パラメータは、投与 1 日目と 14 日目で概ね同様であった。
- 投与 14 日目のアカラブルチニブ $AUC_{(0-4)}$は、30 mg QD 投与と比較して 15 mg BID 投与の方が 56%低かった。BID 投与 14 日目において、各投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）は 1 回目投与と 2 回目投与で同程度と仮定すると、15 mg BID 投与時の 1 日総曝露量（$AUC_{(0-24)}$）は 30 mg QD 投与の約 88%であると予測された。
- 投与 14 日目の $AUC_{(0-4)}$は、15 mg BID 投与ではピロリ菌感染陽性及び陰性被験者で同程度であったが、30 mg QD 投与ではピロリ菌感染陰性被験者と比較してピロリ菌感染陽性被験者で約 25%低かった。
- 30 mg QD 投与及び 15 mg BID 投与のいずれにおいても、投与 14 日目 $AUC_{(0-4)}$に GSTM1、CYP3A5 又は BCRP の遺伝子多型による明らかな影響は認められなかった。
- 本試験において、健康被験者にアカラブルチニブ 30 mg を QD で 14 日間投与、又はアカラブルチニブ 15 mg を BID で 14 日間投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。
- 2 例（プラセボ群 1 例及びアカラブルチニブ 15 mg BID 群 1 例）が発疹の発現により投与を中止した。

2.7.6.2.12 ACE-CL-309 試験（評価資料）5.3.5.1.1

治験の標題：

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

治験実施施設：

海外（ポーランド、チェコ共和国等 25 カ国）の 102 施設

公表文献：

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib or bendamustine by investigator choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results from a pre-planned interim analysis of the Phase 3 ASCEND Study. Abstract LBA2606 at: European Hematology Association 2019 Annual Meeting. Available online. Accessed June 2019.

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib (iDR) or bendamustine (BR) by investigator choice in relapsed/refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia: phase 3 ASCEND study. Presented at: 2019 International Conference on Malignant Lymphoma; June 18-22, 2019; Lugano, Switzerland. Abstract 048. onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.54_2629

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 12 月 1 日

データカットオフ日：2019 年 1 月 15 日

開発のフェーズ：

第 III 相

2.7.6.2.12.1 試験方法

2.7.6.2.12.1.1 治験目的及び評価方法

表 49 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブ単独療法（アカラブルチニブ群）の idelalisib+リツキシマブ（IR）又はベンダムスチン+リツキシマブ（BR）（IR/BR 群）に対する有効性を、治療によるリンパ球増加の取り扱いを追加した IWCLL 2008 基準（以下、「IWCLL 2008 基準」と表記）に基づく IRC 評価による PFS を用いて評価する。	PFS（無作為割付け日から最初の IRC 評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義） KM 曲線を用いて PFS の分布を推定した。

目的	評価項目
副次目的	
以下について、アカラブルチニブ群を IR/BR 群と比較検討する。	
IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師評価による PFS	PFS（無作為割付け日から最初の治験担当医師評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義） KM 曲線を用いて PFS の分布を推定した。
IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師及び IRC 評価による ORR（最良効果が CR、CRi、nPR 又は PR であった被験者の割合と定義）	最良総合効果は、後治療開始時までに得られた、治験担当医師又は IRC 評価による最良効果と定義した。
OS	OS は、無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。
FACIT-Fatigue による PRO	24 週目及び 48 週目における GFS のベースラインからの変化量、GFS が改善／不変／悪化であった被験者の割合、及び GFS に最初の臨床的に意義のある改善が認められるまでの期間
治験担当医師及び IRC 評価による DOR（客観的奏効が最初に確認された時点から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義）	治験担当医師及び IRC 評価による DOR は上述の PFS と同様の方法で解析した。
TTNT（無作為割付けから治験実施計画書に規定されていない CLL に対する治療開始までの期間と定義）	TTNT は上述の PFS と同様の方法で解析した。
安全性に関する目的	
有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度	安全性及び忍容性は、有害事象の発現率、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量、リンパ球増加症の解析、心電図及び ECOG performance status に基づいて評価した。
探索的目的	
以下について、アカラブルチニブ群を IR/BR 群と比較検討する。	
疾患関連症状の改善及び消失	後治療開始までに発現した疾患関連症状（全身症状－体重減少、発熱、寝汗及び疲労）を評価時点毎に要約した
ベースライン時に血球減少症を有する被験者サブセットにおける血液学的改善	各パラメータの血液学的改善は以下のように定義した。 • ANC：>1.5x10^9/L 又はベースラインから 50%以上の増加 • ヘモグロビン値：>11 g/dL 又はベースラインから 50%以上の増加 • 血小板数：>100x10^9/L 又はベースラインから 50%以上の増加

目的	評価項目
EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L による PRO	24 週目及び 48 週目における EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L VAS の GHS 及びその他のドメインのスコアのベースラインからの変化量、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L VAS スコアが改善／不変／悪化であった被験者の割合、及び EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L VAS スコアに最初の臨床的に意義のある改善が認められるまでの期間
MRU	入院、救急部門来院、血液製剤輸血、及び造血成長因子の使用を投与群毎に収集した。
潜在的な効果予測バイオマーカー及び疾患耐性機序	本試験の治験総括報告書（中間解析）作成時点で解析は実施しなかった。

ANC：絶対好中球数、BR：ベンダムスチン+リツキシマブ、CLL：慢性リンパ性白血病、CR：完全奏効、CRi：骨髄回復が不完全な完全奏効、DOR：奏効期間、ECOG：米国東海岸がん臨床試験グループ、EORTC QLQ-C30：European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30、EQ-5D-5L VAS：EuroQoL five dimensions, five level visual analog scale、FACIT：Functional Assessment of Chronic Illness Therapy、GFS：global fatigue score、GHS：global health status、IR：Idelalisib+リツキシマブ、IRC：独立評価委員会、IWCLL：International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia、KM：Kaplan-Meier、MRU：医療資源利用、nPR：結節性部分奏効、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PRO：患者報告アウトカム、PR：部分奏効、R/R：再発／難治性、TTNT：次治療開始までの期間

2.7.6.2.12.1.2 治験デザイン

本試験は、1 レジメン以上の前治療歴のある CD20 陽性慢性リンパ性白血病（CLL）が確認された患者を対象とした非盲検、無作為化、第 III 相試験である。本試験は現在進行中である。本試験は、主要評価項目とした無増悪生存期間（PFS）に基づき、アカラブルチニブ単独療法の有効性を idelalisib+リツキシマブ（IR）又はベンダムスチン+リツキシマブ（BR）と比較検討するデザインとなっている。また、全奏効率（ORR）、全生存期間（OS）、奏効期間（DOR）、次治療開始までの期間（TTNT）及び患者報告アウトカム（PRO）も評価した。

被験者を 1:1 の比率で 2 群に無作為割付けし、アカラブルチニブ群に割り付けられた被験者にはアカラブルチニブ単独療法を、IR/BR 群に無作為割付けられた被験者には治験担当医師が選択した治療（IR 又は BR）を投与した。

無作為化は、17p 欠失の有無、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）performance status（0 又は 1 vs 2）及び前治療の回数（1、2 又は 3 vs ≥4）によって層別化された。

治験薬投与は、28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。アカラブルチニブ群の被験者には、アカラブルチニブをサイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで経口投与した。IR/BR 群の IR レジメンの被験者には、idelalisib をサイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで経口投与し、更にリツキシマブをサイクル 1 の 1 日目、その後は 2 週間毎に 4 回、更にその後は 4 週毎に 3 回の計 8 回静脈内投与した。IR/BR 群の BR レジメンの被験者には、ベンダムスチンを各サイクルの 1 日目及び 2 日目に最大 6 サイクルまで静脈内投与し、更にリツキシマブをサイクル 1～6 の 1 日目に静脈内投与した。

なお、IR/BR 群の被験者で病勢進行が確認され、かつクロスオーバーの適格基準を満たした場合には、治験担当医師の判断で、アカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーし、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブの投与を継続することを可とした。

腫瘍反応（奏効及び進行）は、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）2008 基準に病勢進行の他の徴候又は症状が認められない場合は、治療により誘発されたリンパ球増加を病勢進行（PD）とみなさない旨を追加した改定基準に基づき評価した。治験担当医師は、画像検査（主要評価）、診察所見又は必要に応じその他の検査、血液学的検査及び血液生化学検査の評価、並びに疾患関連症状の評価により病変部位を評価した。治験期間を通じて、ベースラインと同じ方法を用いて疾患の評価を行うこととした。完全奏効（CR）の確定には、骨髄検査及び画像による腫瘍評価を必要とした。主要評価項目の解析に関するすべての血液学的検査を中央検査機関で実施した。スクリーニング時にベースライン腫瘍評価を実施し、その後はサイクル 25 までは 12 週（±14 日）毎、その後は 24 週（±14 日）毎に治療効果の評価を実施した。

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化、リンパ球増加症の解析、心電図及び ECOG PS に基づいて評価した。

治験薬の投与を中止した被験者（病勢進行による中止を含む）については、全ての治験薬の最終投与から 7 日以内に投与中止時の安全性評価を実施した。更に、治験薬の投与を中止した被験者に対しては、投与中止時の安全性評価に加えて、全ての治験薬の最終投与から 30 日（+7 日）後に安全性追跡調査を実施した。治験薬投与中止後の疾患追跡調査は、被験者が新たな抗癌治療を受けたかどうかにかかわらず、疾患進行が認められるまで約 3 カ月（12 週間）毎に実施した。この期間中、コンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴画像診断（MRI）、全血球数、血球分画、診察所見、血液生化学検査、骨髄生検及び骨髄穿刺液（臨床的に必要な場合）を用いて病勢進行の追跡調査を行った。

病勢進行後においては、死亡、同意撤回、追跡不能又は治験終了まで約 12 週間毎に生存状況、後治療及び他の悪性腫瘍の発現状況についての追跡調査を実施した。

有効性の主要解析は独立評価委員会（IRC）による評価に基づいて実施した。IRC 評価では、独立中央放射線科医による画像評価及び中央検査機関の血液学的検査結果が提供された。独立データモニタリング委員会（DMC）は安全性データを定期的に評価し、DMC 規約に従って勧告を行った。

治験終了は、最初の被験者の無作為割付けから 48 カ月後と定義した。

本試験の治験総括報告書（中間解析）には、事前に計画した中間解析の結果を示した。データカットオフ日は、2019 年 1 月 15 日とした。

2.7.6.2.12.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断及び主な選択基準

診断及び必要とする治療に関する基準を満たす CD20 陽性 CLL であることが確認され、かつ、CLL に対する全身療法を 1 回以上受けたことがある患者。

目標症例数及び解析対象例数

本試験では約 306 例の被験者を組み入れる計画とした。合計 310 例が無作為割付けされ、310 例全例が解析対象となった。

2.7.6.2.12.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

- アカラブルチニブ：100 mg カプセルを 1 日 2 回経口投与（200 mg/日）した。ロット番号については、第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.6 を参照のこと。
- Idelalisib：150 mg 錠を 1 日 2 回経口投与した。なお、用量減量用として 100 mg 錠も用意した。
- ベンダムスチン：各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 70 mg/ m^2 の用量で最大 6 サイクルまで静脈内投与した。
- リツキシマブ：idelalisib と併用投与する場合、リツキシマブはサイクル 1 の 1 日目に 375 mg/ m^2 の用量で、その後は 500 mg/ m^2 の用量で 2 週間毎に 4 回、更にその後は 4 週間毎に 3 回の計 8 回静脈内投与した。ベンダムスチンと併用投与する場合、リツキシマブはサイクル 1 の 1 日目に 375 mg/ m^2 の用量で、サイクル 2～6 の 1 日目に 500 mg/m^2 の用量で静脈内投与した。

2.7.6.2.12.1.5 治療期間

いずれのコホートにおいても、28 日間を 1 サイクルとして治験薬を投与した。

アカラブルチニブ及び idelalisib は、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した。ベンダムスチン及びリツキシマブは上述した期間投与した。

2.7.6.2.12.1.6 統計手法

症例数の設定

本試験には約 306 例を組み入れ、1:1 の割付け比でアカラブルチニブ群及び IR/BR 群に無作為割付けする計画とした。PFS の最終解析は IRC 評価による PFS イベント数が 119 件に達した時点で実施する計画とした。PFS の中間解析は、IRC 評価による PFS イベント数が最終解析の 2/3（即ち 79 例）に達した時点で実施することとした。症例数は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群の PFS の中央値をそれぞれ 31 カ月及び 17 カ月と想定し、約 90%の検出力で PFS のハザード比（アカラブルチニブ群／IR/BR 群）0.55 を片側有意水準 0.025 で検出できる例数とした。ここで仮定したハザード比は PFS の中央値において 82%の相対的改善及び 14 カ月の延長に相当する。この仮定に基づくと、PFS の最終解析において有意差が得られる最小の群間差は、ハザード比で約 0.69 となる。

解析方法

有効性の主要解析では、intent-to-treat（ITT）集団を対象に層別割付け因子で調整した層別ログランク検定にてアカラブルチニブ群と IR/BR 群の IRC 評価による PFS を比較することとした。層別割付け因子で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（IR/BR 群／アカラブルチニブ群）の推定値及び 95%信頼区間（CI）を求めた。PFS の分布は Kaplan-Meier 曲線を用いて推定した。所定の時点における Kaplan-Meier 点推定値に基づく PFS イベントが認められなかった被験者の割合及びその 95% CI を投与群毎に算出した。PFS の主要解析を裏付けるための感度解析として、非層別解析、後治療開始よる打切りなしとした場合の PFS に関する解析、来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントを含めた解析、及び重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析を実施した。また、事前に規定したサブグループ解析も実施した。

ORR は被験者の例数及び割合を要約し、その 95% CI を正規近似（Wilson のスコア法）に基づき算出した。ORR は層別割付け因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。IRC 及び治験担当医師評価による最良総合効果の一致率を投与群別に要約した。OS、治験担当医師評価による PFS、IRC 及び治験担当医師評価による DOR 及び TTNT は、上述の有効性の主要評価項目と同じ方法で解析した。また、OS については、アカラブルチニブにクロスオーバーした IR/BR 群の被験者をアカラブルチニブの初回投与の前日に打切りとした感度解析を実施した。

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 310 例（各群 155 例）が組み入れられ、これらのうち、3 例（アカラブルチニブ群 1 例及び IR/BR 群 2 例）を除く 307 例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ日（2019 年 1 月 15 日）時点で、無作為割付けされた治験薬の投与を中止していた被験者は、アカラブルチニブ群の 30 例（19.4%）及び IR/BR 群の 111 例（71.6%）であった。試験を継続していた被験者は、264 例（85.2%）であった。

被験者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：32～90 歳）であった。被験者の約 2/3（62.9%）は 65 歳以上であり、75 歳以上であった被験者は 21.0%であった。被験者の約 2/3（67.1%）は男性、92.3%は白人、89.0%は非ヒスパニック／ラテン系であった。ほとんどの被験者は、中欧及び東欧（63.9%）又は西欧（21.0%）で組み入れられた。アカラブルチニブ群と IR/BR 群の人口統計学的特性に顕著な差は認められなかった。

2.7.6.2.12.2.2 有効性

アカラブルチニブ群では、IR/BR 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクを 69%減少した（ハザード比 0.31［95% CI：0.20～0.49］、p <0.0001）。アカラブルチニブ群において推定 PFS は中央値に達していなかった。IR/BR 群における推定 PFS の中央値は 16.5 カ月（95% CI：14.0～17.1 カ月）であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ群で 87.8%（95% CI：81.3～92.1%）、IR/BR 群で 68.0%（95% CI：59.4～75.1%）であった。同様に、18 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、アカラブルチニブで 79.0%（95% CI：69.7～85.8%）、IR/BR 群で 38.6%（95% CI：27.3～49.8%）であった。

IR/BR 群と比較したアカラブルチニブ群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループのうち、17p 欠失、11q 欠失、TP53 変異、免疫グロブリン重鎖可変部（IgHV）遺伝子変異陰性、Rai 分類 III～IV 期、ベースラインの B2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変におけるハザード比は 0.21～0.33 の範囲であった。予後不良の染色体特性（17p 欠失、TP53 変異、11q 欠失又は IgHV 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者でのアカラブルチニブ群の PFS に対するベネフィットは、IR/BR 群と比較して大きかった（ハザード比 0.27［95% CI：0.17～0.44］）。

主要な感度解析とした後治療開始による打切りをなしとした場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、アカラブルチニブ群では IR/BR 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.33［95% CI：0.22～0.52］、p <0.0001）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.29～0.31 の範囲であり、いずれも名目上有意であった（p <0.0001）。

治験担当医師評価による PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、アカラブルチニブ群では IR/BR 群と比較して PFS を名目上有意に延長した（ハザード比 0.28［95% CI：0.18～0.45］、p <0.0001）。IRC 及び治験担当医師評価による PD の一致率は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 93.5%及び 81.3%であった。

IRC 評価による ORR（CR+CRi+nPR+PR）は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 81.3%及び 75.5%であった。リンパ球増加を伴う PR（PRL）を含む ORR は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 88.4%及び 77.4%であった。治験担当医師評価による ORR（CR+CRi+nPR+PR）はアカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 79.4%及び 83.2%であり、PRL を含む ORR は、それぞれ 92.9%及び 87.1%であった。

OS の中央値はアカラブルチニブ群及び IR/BR 群のいずれにおいても未到達であった。OS のハザード比は 0.84（95% CI：0.42～1.66、p=0.6089）であった。

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、アカラブルチニブ群では IR/BR 群と比較して臨床的に意義のある改善が示された。IRC 評価による病勢進行の発現割合は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 9.5%及び 35.9%であり、治験担当医師評価による病勢進行の発現割合は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 5.7%及び 34.1%であった。Kaplan-Meier 法により推定したアカラブルチニブ群及び IR/BR 群における 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった奏効例の割合は、IRC 評価でそれぞれ 85.0%及び 59.5%、治験担当医師評価でそれぞれ 90.0%及び 57.2%であった。

アカラブルチニブ群では、IR/BR 群と比較して TTNT を名目上有意に延長した（ハザード比 0.35［95% CI：0.21～0.58］、p <0.0001）。Kaplan-Meier 法により推定したアカラブルチニブ群及び IR/BR 群で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、12 カ月時点ではそれぞれ 88.9%及び 79.7%、18 カ月時点ではそれぞれ 84.9%及び 60.0%であった。

2.7.6.2.12.2.3 安全性

アカラブルチニブ群における曝露期間の中央値は 15.7 カ月（範囲：1.1～22.4 カ月）であり、1 年以上治療を継続した被験者の割合は 85.7%であった。

アカラブルチニブ群で発現率 10%以上であった有害事象は、頭痛（22.1%）、好中球減少症（19.5%）、下痢（18.2%）、貧血及び咳嗽（いずれも 14.9%）、上気道感染（14.3%）、発熱（12.3%）、血小板減少症（11.0%）、肺炎及び気道感染（いずれも 10.4%）であった。ほとんどの有害事象のグレードは 1 又は 2 であった。アカラブルチニブ群で最も高頻度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（15.6%）であり、次いで貧血（11.7%）及び肺炎（5.2%）であった。IR/BR 群の IR 投与例と比較してアカラブルチニブ群で発現率が著しく低かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（15.6% vs 39.8%）、下痢（1.3% vs 23.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.3% vs 8.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.6% vs 5.1%）及びトランスアミナーゼ上昇（0 vs 5.1%）であった。アカラブルチニブと関連ありと判断された主な有害事象は、好中球減少症（14.9%）、頭痛（14.3%）、下痢（9.1%）、挫傷（7.1%）、並びに貧血、疲労及び血小板減少症（いずれも 5.8%）であった。アカラブルチニブと関連ありと判断されたグレード 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症（11.7%）、貧血（4.5%）、心房細動及び好中球数減少（いずれも 1.3%）であった。

グレード 5（死亡）の有害事象は、アカラブルチニブ群で 6 例（3.9%）、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 5 例（4.2%）及び 2 例（5.7%）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グレード 5 の有害事象はなかった。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 14.4.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 28.6%、55.9%及び 25.7%に認められた。グレード 3 以上の重篤な有害事象は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 26.6%、50.8%及び 25.7%に認められた。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、アカラブルチニブ群及び IR/BR 群でそれぞれ 14 例（9.1%）及び 52 例（34.0%）に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の治験薬剤別の内訳は、アカラブルチニブ、idelalisib、ベンダムスチン、IR 投与例でのリツキシマブ及び BR 投与例でのリツキシマブでそれぞれ 9.1%、39.0%、8.6%、12.7%及び 5.7%であった。アカラブルチニブと関連ありと判断された重篤な有害事象のうち、2 例以上で報告された事象は心房細動のみであった。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.1.1 項、ACE-CL-309 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 10.4%、52.5%及び 17.1%に認められた。減量に至った有害事象は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 3.9%、12.7%及び 14.3%に認められた。治験薬投与遅延に至った有害事象は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 33.8%、64.4%及び 20.0%に認められた。

注目すべき有害事象（承認済みのブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬の既知の副作用に基づき設定した事象）がほとんどの被験者で認められた。心房細動はアカラブルチニブ群で 5.2%、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 3.4%及び 2.9%に認められた。好中球減少症関連事象（基本語の好中球減少症、好中球数減少及び発熱性好中球減少症を含む）はアカラブルチニブ群で 21.4%、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 50.8%及び 37.1%に認められた。出血関連事象の発現頻度は、アカラブルチニブ群（26.0%）で IR/BR 群の IR 投与例（7.6%）及び BR 投与例（5.7%）と比較して高かったが、重大な出血関連事象の発現頻度は同程度であった（それぞれ 1.9%、2.5%及び 2.9%）。肝毒性関連事象はアカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 4.5%、28.0%及び 8.6%に認められた。感染関連事象はアカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 56.5%、65.3%及び 48.6%に認められ、それらのうちグレード 3 以上の感染はそれぞれ 14.9%、28.0%及び 11.4%であった。間質性肺疾患／肺臓炎関連事象はアカラブルチニブ群で 1.9%、IR/BR 群の IR 投与例で 6.8%に認められ、IR/BR 群の BR 投与例では認められなかった。二次性悪性腫瘍関連事象は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 11.7%、2.5%及び 2.9%に認められた。治験薬投与下以外で発現した二次性悪性腫瘍関連事象又は注目すべき有害事象に含まれない基本語に該当する二次性悪性腫瘍は、アカラブルチニブ群、IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例でそれぞれ 3 例（1.9%）、1 例（0.8%）及び 2 例（5.7%）に認められた。腫瘍崩壊症候群（TLS）はアカラブルチニブ群の 1 例及び IR/BR 群の IR 投与例の 1 例に認められた。

アカラブルチニブ群では、血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン、細胞数（T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー［NK］細胞）、及びバイタルサインの推移に臨床的に重要な平均値の変化はみられなかった。絶対リンパ球数（ALC）増加、絶対好中球数（ANC）減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、白血球増加を含む一部の血液学的検査項目では、ベースライン時と比較して毒性グレードの悪化傾向が認められた。アカラブルチニブ群で IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例と比較して発現率が著しく低かった血液学的検査値異常は、ANC 減少（46.8% vs 78.8%及び 80.0%）、ALC 減少（5.2% vs 15.3%及び 71.4%）、白血球数減少（15.6% vs 42.4%及び 74.3%）であった。また、アカラブルチニブ群で IR/BR 群の IR 投与例及び BR 投与例と比較して発現率が著しく低かった血液生化学検査値異常は、ALT 増加（14.9%、59.3%及び 25.7%）、アル

ブミン減少（4.5%、9.3%及び5.7%）、アルカリホスファターゼ増加（9.1% vs 27.1%及び22.9%）、AST増加（13.0%、47.5%及び31.4%）、カルシウム減少（4.5% vs 13.6%及び11.4%）であった。リンパ球増加症の発現率は、アカラブルチニブ群（70.8%）でIR/BR群のIR投与例（50.9%）及びBR投与例（2.9%）と比較して高かった。アカラブルチニブ群でALT又はASTが基準値上限の3倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上を示した被験者は報告されなかった。

2.7.6.2.12.3 結論

R/R CLL患者を対象とした本試験において、アカラブルチニブ群ではIR/BR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、病勢進行又は死亡のリスクを69%減少した（ハザード比0.31、p <0.0001）。アカラブルチニブのPFSに対するベネフィットは、高リスクの細胞遺伝学的特性を有するサブグループを含む予め規定された全サブグループで一貫しており、後治療を開始した後の進行した被験者でも認められた。他のアカラブルチニブ単独療法の臨床試験と同様に、アカラブルチニブは許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

2.7.6.2.13 ACE-CL-007 試験（参考資料）5.3.5.1.2

治験の標題： 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
治験実施施設： 海外（米国、ポーランド等 18 カ国）の 142 施設
公表文献： 該当なし
治験期間： 最初の被験者の組入れ日： 2015 年 9 月 14 日（最初の被験者の無作為割付け日） 最後の被験者の完了日： 該当せず データカットオフ日： 2019 年 2 月 8 日
開発のフェーズ： 第 III 相

2.7.6.2.13.1 試験方法

2.7.6.2.13.1.1 治験目的及び評価方法

表 50 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	**種類**	**内容**	**内容**
主要目的	有効性	未治療 CLL 患者を対象に、オビヌツズマブ+chlorambucil 併用療法のアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法に対する有効性を、治療によるリンパ球増加の取り扱いを追加した IWCLL 2008 基準（以下、「IWCLL 2008 基準」と表記）に基づく IRC 評価による PFS を用いて比較検討する。	PFS（無作為割付け日から最初の IRC 評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義） KM 曲線を用いて PFS の分布を推定した。

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
重要な副次目的	有効性	以下について、オビヌツズマブ+chlorambucil をアカラブルチニブ単独療法と比較検討する。	
		未治療 CLL 患者における IWCLL 2008 基準に基づく IRC 評価による PFS	PFS（無作為割付け日から最初の IRC 評価による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義） KM 曲線を用いて PFS の分布を推定した。
他の副次目的	有効性	以下について、アカラブルチニブ+オビヌツズマブとオビヌツズマブ+chlorambucil、並びにアカラブルチニブ単独療法とオビヌツズマブ+chlorambucil を比較検討する。	
		IWCLL 2008 基準に基づく IRC 評価による ORR	ORR は後治療開始時までに得られた最良効果が CR、CRi、nPR 又は PR であった被験者の割合と定義した。PRL を含めた ORR は後治療開始時までに得られた最良効果が CR、CRi、nPR、PR 又は PRL であった患者の割合と定義した。
		TTNT	TTNT は無作為割付けから治験実施計画書に規定されていない CLL に対する治療開始又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。 TTNT は有効性の主要解析と同様の方法で解析した。
		OS	OS は、無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。
探索的目的	有効性	以下について、オビヌツズマブ+chlorambucil をアカラブルチニブ+オビヌツズマブと比較検討する。	
		治験担当医師評価による PFS 及び ORR	上述の IRC 評価による PFS 及び ORR と同様の方法で解析した。
		治験担当医師及び IRC 評価による ORR+PRL	上述の IRC 評価による ORR と同様の方法で解析した。
		疾患関連症状の改善	全身症状（体重減少、発熱、寝汗及び疲労）の評価
		持続的な血液学的改善	ベースライン時に血球減少症を有する被験者を対象として解析を行った。持続的な血液学的改善は、輸血及び成長因子投与を受けずに 56 日（8 週）間以上持続した血液学的改善と定義した。
		MRU	入院、救急部門来院、血液製剤輸血、及び造血成長因子の使用を投与群毎に収集した。

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
		FACIT-Fatigue、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による PRO	FACIT-Fatigue、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D スコアのベースラインからの変化量。PRO の結果は PRO 報告書として別途報告する。
		アカラブルチニブ単独投与時及びオビヌツズマブとの併用投与時の体内動態	経時的に採血を行い、アカラブルチニブ及び主要な活性代謝物である ACP-5862 の血漿中濃度を測定した。生体試料分析報告書を別途作成し、本試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13 に添付した。
		潜在的な効果予測バイオマーカー及び疾患耐性機序	本試験の治験総括報告書（中間解析）作成時点で解析は実施しなかった。
		クローン進化（薬力学評価）	ベースライン、投与 6 カ月後及び病勢進行時に新たな細胞遺伝学的異常（11q del、17p del、13q del 又は trisomy 12 等）が FISH 法で検出された患者の割合を評価した。本解析に関する考察は本試験の治験総括報告書（中間解析）には記載されていない。
		分子的寛解（MRD 陰性）を評価した。	別途作成した MRD 解析報告書は本試験の治験総括報告書添付資料 16.1.17 に添付した。
		DNA に基づく MRD 測定法とフローサイトメトリーによる MRD 測定法の性能比較	
安全性		有害事象及び重篤な有害事象の発現率及び重症度、臨床検査値の変化	安全性及び忍容性は、有害事象の発現率、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化、リンパ球増加症の解析、心電図及び ECOG PS に基づいて評価した。

CLL：慢性リンパ性白血病、CR：完全奏効、CRi：骨髄回復が不完全な完全奏効、del：欠失、ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法、EORTC QLQ-C30：European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30、EQ-5D：EuroQoL five dimension、FACIT：Functional Assessment of Chronic Illness Therapy、FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、IRC：独立評価委員会、IWCLL：International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia、KM：Kaplan-Meier、MRD：微小残存病変、MRU：医療資源利用、nPR：結節性部分奏効、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、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、PRO：患者報告アウトカム、TTNT：次治療開始までの期間

2.7.6.2.13.1.2 治験デザイン

本試験は、慢性リンパ性白血病（CLL）に対する全身療法を受けたことがない CD20 陽性 CLL が確認された患者を対象とした非盲検、無作為化、第 III 相試験である。本試験は現在進行中である。本試験は、未治療 CLL 患者を対象に、主に独立評価委員会（IRC）評価による無増悪生存期間（PFS）に基づき、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法とオビヌツズマブ

+chlorambucil 併用療法の有効性を比較検討（主要評価項目）、並びにアカラブルチニブ単独療法とオビヌツズマブ+chlorambucil 併用療法の有効性を比較検討（重要な副次評価項目）するデザインとなっている。また、全奏効率（ORR）、次治療開始までの期間（TTNT）、全生存期間（OS）及び患者報告アウトカム（PRO）も評価した。

被験者を 1:1:1 の比率で 3 群に無作為割付けし、オビヌツズマブ+chlorambucil 群に割付けられた被験者にはオビヌツズマブ及び chlorambucil を、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群に割付けられた被験者にはアカラブルチニブ及びオビヌツズマブを、アカラブルチニブ単独療法群に無作為割付けられた被験者にはアカラブルチニブを単独療法として投与した。

被験者は、17p 欠失の有無、米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）（0 又は 1 vs 2）及び地域（北米、西欧及びその他）を層別因子として無作為割付けされた。

治験薬投与は、28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ単独療法群の被験者には、アカラブルチニブ 100 mg をサイクル 1 の 1 日目から病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで 1 日 2 回経口投与した。オビヌツズマブ+chlorambucil 群及びアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の被験者には、オビヌツズマブ 100～1000 mg をサイクル 1 の 1 日目から合計 6 サイクルにわたり静脈内投与した。オビヌツズマブ+chlorambucil 群の被験者には、chlorambucil 0.5 mg/kg をサイクル 1～6 の 1 日目及び 15 日目に経口投与した。

なお、オビヌツズマブ+chlorambucil 群の被験者のうち IRC 評価で病勢進行が確認され、かつクロスオーバーの適格基準を満たした場合には、治験担当医師の判断で、アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回単独療法にクロスオーバーし、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまでアカラブルチニブの投与を継続することを可とした。

腫瘍反応（奏効及び進行）は、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）2008 基準に病勢進行の他の徴候又は症状が認められない場合は治療により誘発されたリンパ球増加を病勢進行（PD）とみなさない旨を追加した改定基準に基づき評価した。治験担当医師は、画像検査による病変部位の評価（主要評価）、診察所見又は必要に応じその他の検査、血液学的検査の評価、並びに疾患関連症状の評価を行った。治験期間を通じて、ベースラインと同じ方法を用いて疾患の評価を行うこととした。主要評価項目の解析に関するすべての血液学的検査を中央検査機関で実施した。完全奏効（CR）の確定には、骨髄検査及び画像による腫瘍評価を必要とした。スクリーニング時にベースライン腫瘍評価を実施し、その後はサイクル 25 までは 12 週（±14 日）毎、その後は 24 週（±14 日）毎に治療効果の評価を実施した。

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化、リンパ球増加症の解析、心電図及び ECOG performance status に基づいて評価した。

治験薬の投与を中止した被験者（病勢進行による中止を含み、死亡、追跡不能又は同意撤回による中止を除く）については、全ての治験薬の最終投与から 7 日以内に早期中止時の安全性評価を実施した。ただし、治験実施計画書で規定された来院の 10 日以内に治験薬の投与を中止した場合、又は安全性追跡調査を 14 日以内に実施する場合には、投与中止時の安全性評価の実施は不要とした。また、治療中止後期間において、安全性追跡調査を治験実施計画書で規定された来院の±7 日以内に実施する場合は、1 回の来院にまとめて実施することを可とした。

病勢進行後においては、死亡、追跡不能、同意撤回又は治験終了のいずれか最も早い時点まで後治療（治療開始日及び IWCLL ガイドラインに基づく治療開始基準）、他の悪性腫瘍の発現状況及び生存状況についての追跡調査を実施した。

有効性の主要解析は IRC による評価に基づいて実施した。IRC 評価では、独立中央放射線科医による画像評価及び中央検査機関の血液学的検査結果が提供された。これらのデータがない場合は実施医療機関の検査機関からの血液学的検査結果が提供された。規制当局のガイドラインに従い、独立データモニタリング委員会（DMC）を設置した。DMC は安全性データを定期的に評価し、DMC 規約に従って勧告を行った。

中間解析を 1 回実施する予定とした。中間解析の詳細及び結果については、第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 9.8.4 項を参照のこと。

治験終了は、最後の被験者の病勢進行又は死亡、或いは追跡不能のいずれか早い時点までと定義した。組入れ期間を含めた予想される治験期間は 4.5 年である。

本試験の治験総括報告書（中間解析）には、事前に計画した中間解析の結果を示した。データカットオフ日は、2019 年 2 月 8 日とした。

2.7.6.2.13.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断及び主な選択基準

診断及び必要とする治療に関する基準を満たす CD20 陽性 CLL であることが確認され、かつ、CLL に対する全身療法を受けたことがない患者。

目標症例数及び解析対象例数

本試験では約 510 例の被験者を組み入れる計画とした。合計 535 例が無作為割付けされ、535 例全例が intent-to-treat（ITT）集団となった。

2.7.6.2.13.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブ

100 mg カプセルを 1 日 2 回経口投与（200 mg/日）した。ロット番号については、第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.6 を参照のこと。

オビヌツズマブ

濃度 25 mg/mL の注射剤を用いて 100～1000 mg を合計 6 サイクルにわたり静脈内投与した。投与量は、サイクル 1 の 1 日目が 100 mg、サイクル 1 の 2 日目が 900 mg、サイクル 1 の 8 日目及び 15 日目が 1000 mg、サイクル 2～6 の 1 日目が 1000 mg であった。

Chlorambucil

2 mg フィルムコーティング錠を用いて、0.5 mg/kg の用量をサイクル 1～6 の 1 日目及び 15 日目に合計 6 サイクルにわたり経口投与した。

2.7.6.2.13.1.5 治療期間

いずれのコホートにおいても、28 日間を 1 サイクルとして治験薬を投与した。

アカラブルチニブは、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した。オビヌツズマブ及び chlorambucil は最大 6 サイクルまで投与した。

2.7.6.2.13.1.6 統計手法

症例数の設定

本試験には約 510 例の被験者を組み入れ、1:1:1 の割付け比で 3 群（1 群約 170 例）に無作為割付けする計画とした。この症例数は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブとオビヌツズマブ+chlorambucil の比較検定に関する仮説に基づいて算出した。

約 510 例を組み入れることで、約 90%の検出力で PFS のハザード比（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ対オビヌツズマブ+chlorambucil）0.60 を検出できる。ここで仮定したハザード比は PFS の中央値において 67%の相対的改善及び 17.8 カ月の延長（すなわち、オビヌツズマブ+chlorambucil 群の PFS 中央値 26.7 カ月、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の PFS 中央値 44.5 カ月）に相当する。この仮定に基づくと、PFS の最終解析において有意差が得られる最小の群間差は、ハザード比で約 0.735 となる。

解析方法

すべての有効性の解析には ITT 集団（無作為割付けされた全被験者と定義）を用い、無作為割付けされた群に基づいて解析を実施した（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群 179 例、アカラブルチニブ単独療法群 179 例、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群 177 例）。オビヌツズマブ+chlorambucil 群からアカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーした被験者については、クロスオーバー前の有効性評価項目のデータ（ただし、OS は除く）を用いた。OS については、ITT 集団に基づいてクロスオーバー期間を含めた全期間のデータを用いて解析を実施した。

有効性の主要解析では、ITT 集団を対象に層別割付け因子で調整した層別ログランク検定にてオビヌツズマブ+chlorambucil 群とアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の IRC 評価による PFS を比較した。層別割付け因子で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群／オビヌツズマブ+chlorambucil 群）の推定値及び 95%信頼区間（CI）を求めた。自動ウェブ応答システム（IWRS）により収集された層別割付け因子の情報を用いた。PFS の分布は Kaplan-Meier 曲線を用いて推定した。各評価時点における Kaplan-Meier 点推定値に基づく PFS イベントが認められなかった被験者の割合及びその 95%CI を投与群毎に算出した。PFS イベントは投与群毎に要約した。PFS の主要解析を裏付けるための感度解析として、非層別解析、後治療開始を打切りとしない場合の PFS に関する解析、来院を 2 回以上連続で実施しなかった後の PFS イベントを含めた解析、及び重要な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析を実施した。また、一部のサブグループ解析も実施した。

有効性の重要な副次評価項目は、ITT 集団を対象としてオビヌツズマブ+chlorambucil 群とアカラブルチニブ単独療法群の IRC 評価による PFS の比較であった。本解析は、上述の有効性の主要解析と同様の方法で実施した。また、サブグループ解析及び感度解析も上述と同様の方法で実施した。

追加の有効性評価項目として、IRC 評価による ORR、リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）を含む ORR、TTNT 及び OS に基づき、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ単独療法群をそれぞれオビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較した。ORR は被験者の例数及び割合を要約し、その 95% CI は正規近似（Wilson のスコア法）に基づいて算出した。ORR は層別割付け因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。PRL を含む ORR も同様の方法で解析した。TTNT 及び OS は主要解析と同様の方法で解析した。

有効性の探索的評価項目として、治験担当医師評価による PFS 及び ORR、治験担当医師及び IRC 評価による PRL を含む ORR、疾患関連症状の改善、持続的な血液学的改善、医療資源利用（MRU）、微小残存病変（MRD）及び PRO に基づき、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群及

びアカラブルチニブ単独療法群をそれぞれオビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較した。治験担当医師評価による PFS 及び ORR 並びに治験担当医師及び IRC 評価による PRL を含む ORR は、IRC 評価による PFS 及び ORR と同様の方法で解析した。疾患関連症状の改善については、ベースライン時に症状を有する患者のサブセットを対象として全身症状（体重減少、発熱、寝汗及び疲労）を要約した。持続的な血液学的改善は、ベースライン時に血球減少症を有する患者のサブセットを対象とし、輸血又は成長因子の投与を受けずに 56 日（8 週）間以上持続した血液学的改善を評価した。ベースライン時に血球減少症を有する患者のサブセットのうち、後治療開始前に持続的な血液学的改善が得られた患者の割合を投与群毎に要約した。MRU は、入院、救急部門来院、血液製剤輸血、及び造血成長因子の使用回数の人年あたりの記述統計量を用いて要約した。MRD の解析については、別途作成した探索的解析計画に記載した。MRD 解析報告書は第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.17 に添付した。PRO 解析では、3 つの質問票（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue［FACIT-Fatigue］、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30［EORTC QLQ-C30］及び European Quality of Life Five-dimension［EQ-5D］）を用いて評価を実施した。PRO の結果は PRO 報告書として別途報告する。

治験期間中の所定の時点に、アカラブルチニブ単独及びオビヌツズマブとの併用時の薬物動態を評価した。記述統計量を用いてアカラブルチニブ及び主要代謝物 ACP-5862 の薬物動態濃度を要約した。

安全性の解析は安全性解析対象集団（治験薬の投与を受けた全被験者と定義）を用いて実施した。オビヌツズマブ+chlorambucil 群からアカラブルチニブ単独療法にクロスオーバーした被験者については、クロスオーバー前の期間のデータを用いてすべての安全性解析（ただし、死亡を除く）を実施した。安全性解析方法の詳細については、第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 9.8.1.3 項を参照のこと。

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験の組入れは完了している。本試験では、2015 年 9 月 14 日から 2017 年 2 月 8 日までの期間に 18 カ国 142 施設で合計 535 例をアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群、アカラブルチニブ単独療法群又はオビヌツズマブ+chlorambucil 群に 1:1:1 の比率で無作為割付けした。その内訳は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群 179 例、アカラブルチニブ単独療法群 179 例、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群 177 例であった。無作為割付け例のうち 9 例（アカラブルチニブ単独療法群 1 例及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群 8 例）は、治験薬の投与を受けなかった。

データカットオフ（2019 年 2 月 8 日）時点で、6 サイクルのオビヌツズマブ投与を完了していた被験者はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 163 例（91.1%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 152 例（85.9%）であった。また、6 サイクルの chlorambucil 投与を完了していた被験者はオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 137 例（77.4%）であった。合計 289 例（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 146 例［81.6%］及びアカラブルチニブ単独療法群の 142 例［79.3%］）がアカラブルチニブの投与を継続していた。オビヌツズマブ又は chlorambucil の投与を継続中の被験者はいなかった。

被験者の年齢の中央値は 70.0 歳であった。ほとんどの被験者（83.7%）は 65 歳以上であり、半数以上（61.3%）の被験者は男性であった。ほぼ全ての被験者（93.3%）は白人並びに民族は非ヒスパニック／ラテン系（89.9%）であった。3 投与群の人口統計学的特性に顕著な差は認められなかった。

65 歳未満であった被験者は 87 例であり、それらのうちクレアチニンクリアランスが 30～69 mL/分であった被験者は 13 例（14.9%）、Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric（CIRS-G）スコアが 6 を超えていた被験者は 66 例（75.9%）であった。65 歳未満の被験者で、クレアチニンクリアランスに関する適格基準（30～69 mL/分）又は CIRS-G スコアに関する基適格準（>6）のいずれかを満たしていたのは 87 例中 75 例（86.2%）であった。

2.7.6.2.13.2.2 有効性

アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群では、オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクは 90%減少した（ハザード比 0.10［95% CI：0.06～0.17］、p<0.0001）。追跡調査期間の中央値はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 28.5 カ月、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 28.0 カ月であった。この追跡調査期間で、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の推定 PFS は中央値に達していなかった。オビヌツズマブ+chlorambucil 群における推定 PFS の中央値は 22.6 カ月（95% CI：20.2～27.6 カ月）であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 95.9%（95% CI：91.7～98.0%）、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 84.6%（95% CI：78.0～89.3%）であった。同様に、36 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 89.6%（95% CI：82.0～94.1%）、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 31.3%（95% CI：21.8～41.3%）であった。

オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較したアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループのうち、17p 欠失、11q 欠失、TP53 変異、免疫グロブリン重鎖可変部（IgHV）遺伝子変異陰性、Rai 分類 III～IV 期、ベースラインの B2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変におけるハザード比は 0.04～0.18 の範囲であった。予後不良の染色体特性（17p 欠失、TP53 変異、11q 欠失又は IgHV 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者でのアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の PFS に対するベネフィットは、オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して大きかった（ハザード比 0.08［95% CI：0.04～0.15］）。

主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は主要解析の結果と一貫しており、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群ではオビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.11［95% CI：0.06～0.18］、p<0.0001）。その他の感度解析の結果も主要解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.08～0.11 の範囲であり、いずれも名目上有意であった（p<0.0001）。

アカラブルチニブ単独療法群では、オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して IRC 評価による PFS に統計学的に有意な延長が認められ、病勢進行又は死亡のリスクは 80%減少した（ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.30］、p<0.0001）。追跡調査期間の中央値はアカラブルチニブ単独療法群で 28.4 カ月、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 28.0 カ月であった。この追跡調査期間で、アカラブルチニブ単独療法群の推定 PFS は中央値に達していなかった。オビヌツズマブ+chlorambucil 群における推定 PFS の中央値は 22.6 カ月（95% CI：20.2～27.6 カ月）であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ単独療法群で 92.9%（95% CI：87.8～95.9%）、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 84.6%（95% CI：78.0～89.3%）であった。同様に、36 カ月時点で PFS イベントが認められなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ単独療法群で 63.9%（95% CI：29.4～84.9%）、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 31.3%（95% CI：21.8～41.3%）であった。

オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較したアカラブルチニブ単独療法群の PFS に対するベネフィットは、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。事前に規定したサブグループのうち、17p 欠失、11q 欠失、TP53 変異、IgHV 遺伝子変異陰性、Rai 分類 III～IV 期、ベースラインの B2-マイクログロブリン値 3.5 mg/L 超、及び 5 cm 以上の巨大病変におけるハザード比は 0.07～0.76 の範囲であった。予後不良の染色体特性（17p 欠失、TP53 変異、11q 欠失又は IgHV 遺伝子変異陰性）を 1 つ以上有する被験者でのアカラブルチニブ単独療法群の PFS に対するベネフィットは、オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して大きかった（ハザード比 0.13［95% CI：0.08～0.21］）。

主要な感度解析とした後治療開始を打切りとしない場合の PFS の結果は重要な副次解析の結果と一貫しており、アカラブルチニブ単独療法群ではオビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して PFS を延長することが示された（ハザード比 0.20［95% CI：0.13～0.31］、p<0.0001）。その他の感度解析の結果も重要な副次解析の結果と一貫していた。その他の感度解析におけるハザード比は 0.15～0.21 の範囲であり、いずれも名目上有意であった（p<0.0001）。

IRC 評価による ORR（CR+骨髄回復が不完全な完全奏効［CRi］+結節性部分奏効［nPR］+部分奏効［PR］）は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群、アカラブルチニブ単独療法群及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群でそれぞれ 93.9%、85.5%及び 78.5%であった。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群とオビヌツズマブ+chlorambucil 群の IRC 評価による ORR の差は 15.3%（p<0.0001）であった。IRC 評価による CR が得られた被験者はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 23 例、アカラブルチニブ単独療法群で 1 例、オビヌツズマブ+chlorambucil 群で 8 例であった。PR が得られた被験者はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 143 例（79.9%）、アカラブルチニブ単独療法群で 150 例（83.8%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群で 128 例（72.3%）であった。

IRC 評価による PRL を含む ORR（CR+CRi+nPR+PR+PRL）は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群、アカラブルチニブ単独療法群及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群でそれぞれ 93.9%、86.6%及び 78.5%であった。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群とオビヌツズマブ+chlorambucil 群の IRC 評価による PRL を含む ORR の差は 15.3%（p<0.0001）であった。アカラブルチニブ単独療法とオビヌツズマブ+chlorambucil の IRC 評価による PRL を含む ORR の差は 8.1%（p<0.0376）であった。

アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ単独療法群では、オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較して TTNT を名目上有意に延長した（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群：ハザード比 0.14［95% CI：0.08～0.26］；p<0.0001、アカラブルチニブ単独療法群（ハザード比 0.24［95% CI：0.15～0.40］；p<0.0001）。Kaplan-Meier 法により推定した 18 カ月時点で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群、アカラブルチニブ単独療法群及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群でそれぞれ 93.2%、92.6%及び 78.5%であった。同様に、36 カ月時点で次の抗癌治療を開始しなかった被験者の割合は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群、アカラブルチニブ単独療法群及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群でそれぞれ 90.0%、86.3%及び 50.2%であった。

OS の中央値はいずれの投与群においても未到達であった。オビヌツズマブ+chlorambucil 群に対する OS のハザード比はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 0.47（95% CI：0.21～1.06；p=0.0577）、アカラブルチニブ単独療法で 0.60（95% CI：0.28～1.27；p=0.1556）であった。

2.7.6.2.13.2.3 薬物動態

全般的に、投与 1、2 及び 4 時間後のアカラブルチニブの血漿中濃度はサイクル 1 とサイクル 2 で同程度であったことから、初回投与後に定常状態に達したと考えられる。また、アカラブルチニブとオビヌツズマブを併用投与後及びアカラブルチニブ単独療法後のアカラブルチニブ及び ACP-5862 の血漿中濃度は同程度であり、これまでの報告と同様にオビヌツズマブはアカラブルチニブ及び ACP-5862 の体内動態に影響を及ぼさなかった。別途作成した生体試料分析報告書は第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13 に添付した。

2.7.6.2.13.2.4 安全性

アカラブルチニブの曝露期間の中央値はアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群では 27.7 カ月（範囲：0.7～40.3 カ月）、アカラブルチニブ単独療法群では 27.7 カ月（範囲：0.3～40.2 カ月）あった。

アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で最も高頻度（発現率≥20%）に認められた有害事象は、頭痛（39.9%）、下痢（38.8%）、好中球減少症（31.5%）、疲労（28.1%）、挫傷（23.6%）、関節痛（21.9%）、咳嗽（21.9%）、上気道感染（21.3%）及び悪心（20.2%）であり、これらの有害事象の重症度は、好中球減少症（大多数がグレード 3 又は 4）を除き、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。アカラブルチニブ単独療法群で最も高頻度（発現率≥20%）に認められた有害事象は、頭痛（36.9%）、下痢（34.6%）及び悪心（22.3%）であり、これらの有害事象の重症度は、頭痛の 2 例（1.1%）及び下痢の 1 例（0.6%）がいずれもグレード 3 であったのを除き全てがグレード 1 又は 2 であり、グレード 4 はなかった。オビヌツズマブ+chlorambucil 群で最も高頻度（発現率≥20%）に認められた有害事象は、好中球減少症（45.0%）、注入に伴う反応（39.6%）、悪心（31.4%）、下痢（21.3%）及び発熱（20.7%）であり、これらの有害事象の重症度は、好中球減少症（大多数がグレード 3 又は 4 であった）を除き、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。

グレード 3 以上の有害事象は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 125 例（70.2%）、アカラブルチニブ単独療法群の 89 例（49.7%）、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 118 例（69.8%）に認められ、アカラブルチニブ単独療法群の発現率は他の 2 群と比較して著しく低かった。最も高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群、アカラブルチニブ単独療法群、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群でそれぞれ 29.8%、9.5%、及び 41.4%）であり、次いで血小板減少症（8.4%、2.8%及び 11.8%）及び貧血（5.6%、6.7%及び 7.1%）であった。

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+オビヌツズマブ群（80.9%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群（91.1%）と比較して、アカラブルチニブ単独療法群（65.7%）で低かった。

データカットオフ日（2019 年 2 月 8 日）時点で、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 8 例（4.5%）、アカラブルチニブ単独療法群の 12 例（6.7%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 13 例（7.7%）が死亡した。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ単独療法群のそれぞれ 3 例（1.7%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 2 例（1.2%）が治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した。クロスオーバー期間にさらに 2 例が死亡した（このうち 1 例はアカラブルチニブの投与後 30 日以内の死亡であった）。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 14.4.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 69 例（38.8%）、アカラブルチニブ単独療法群の 57 例（31.8%）、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 37 例（21.9%）に認めら

れた。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で最も高頻度に認められた重篤な有害事象は肺炎（6.7%）であったが、本事象は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でもあった（発現率：4.5%）。アカラブルチニブ単独療法群でみられた重篤な有害事象（全グレード及びグレード 3 以上）の発現率は全て 3%以下であった。オビヌツズマブ+chlorambucil 群で最も高頻度（発現率>3%）に認められた重篤な有害事象は腫瘍崩壊症候群（TLS、4.7%）及び発熱性好中球減少症（4.1%）であり、これらは、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でもあった（TLS：4.7%、発熱性好中球減少症：4.1%）。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.1.2 項、ACE-CL-007 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 19 例（10.7%）及びアカラブルチニブ単独療法群の 17 例（9.5%）が有害事象によりアカラブルチニブの投与を中止した。発現例数が 2 例以上であったアカラブルチニブ投与中止に至った有害事象は、B 型肝炎再活性化及び敗血症（各 2 例［1.1%］）であり、いずれもアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群であった。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群の 11 例（6.2%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群の 10 例（5.9%）が有害事象によりオビヌツズマブの投与を中止した。発現例数が 2 例以上であったオビヌツズマブ投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群：1.1%、オビヌツズマブ+chlorambucil 群：1.2%）及び好中球減少症（アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群：1.1%、オビヌツズマブ+chlorambucil 群：1.8%）であった。オビヌツズマブ+chlorambucil 群の 24 例（14.2%）が有害事象により chlorambucil の投与を中止した。発現例数が 2 例以上であった chlorambucil 投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（6.5%）、血小板減少症（1.2%）及び上気道感染（1.2%）であった。

注目すべき有害事象（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ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬の薬理作用に基づき設定した事象）がほとんどの被験者で認められた。心房細動関連事象の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 3.4%、アカラブルチニブ単独療法群で 3.9%、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群で 0.6%であった。好中球減少症関連事象（MedDRA 基本語の好中球減少症、好中球数減少及び発熱性好中球減少症を含む）の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（33.1%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群（49.1%）と比較して、アカラブルチニブ単独療法群（11.7%）で低かった。出血関連事象の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（42.7%）及びアカラブルチニブ単独療法群（39.1%）と比較して、オビヌツズマブ+chlorambucil 群（11.8%）で低かった。肝毒性関連事象の発現率は、アカラブルチニブ単独療法群（2.2%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群（4.7%）と比較して、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（9.0%）で高かった。注目すべき有害事象のカテゴリーのうち感染関連事象の発現率が最も高く、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 69.1%、アカラブルチニブ単独療法群で 65.4%、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群で 43.8%であった。二次性悪性腫瘍関連事象の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 10.7%、アカラブルチニブ単独療法群で 8.4%、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群で 3.6%であった。TLS の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（1.7%）及びアカラブルチニブ単独療法群（0%）と比較して、オビヌツズマブ+chlorambucil 群（8.9%）で高かった。間質性肺疾患／肺臓炎関連事象の発現率は低く、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群で 0.6%、アカラブルチニブ単独療法群で 1.1%、及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群で 0.6%であった。

アカラブルチニブ投与例において、血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン、細胞数（T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー［NK］細胞）、及びバイタルサインに臨床的に重要な傾向はみられなかった。オビヌツズマブを含む投与群の血液学的検査では、絶対リンパ球数、絶対好中球数、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数の減少において、毒性グレードのベースラインからの悪化傾向が共通して認められた。アカラブルチニブを含む投与群では、絶対好中球数及び血小板数の減少、並びに白血球数の増加において、毒性グレードのベースラインからの悪化傾

向が認められた。Hallek 2008 基準に基づきグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常と判断された絶対好中球数減少及び血小板数減少の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（それぞれ 34.3%及び 15.2%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群（それぞれ 46.7%及び 29.0%）と比較して、アカラブルチニブ単独療法群（それぞれ 11.7%及び 7.3%）で顕著に低かった。リンパ球増加症の発現率は、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群（57.9%）及びオビヌツズマブ+chlorambucil 群（0%）と比較してアカラブルチニブ単独療法群（63.1%）で高かった。合計 6 例（各群 2 例）が Hy's Law の生化学的基準（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上増加）に該当した。

2.7.6.2.13.3 結論

未治療 CLL 患者を対象とした本試験では主要評価項目を達成した。アカラブルチニブ+オビヌツズマブ群では、オビヌツズマブ+chlorambucil 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、病勢進行又は死亡のリスクは 90%減少した（ハザード比 0.10、$p<0.0001$）。本試験では重要な副次評価項目についても達成した。すなわち、アカラブルチニブ単独療法群では、オビヌツズマブ+chlorambucil 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、病勢進行又は死亡のリスクを 80%減少した（ハザード比 0.20、$p<0.0001$）。オビヌツズマブ+chlorambucil 群と比較したアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群及びアカラブルチニブ単独療法群の PFS に対するベネフィットは、高リスクの細胞遺伝学的特性を有するサブグループを含む予め規定された全サブグループで一貫しており、後治療を開始した後に進行した被験者でも認められた。本試験において、アカラブルチニブ（オビヌツズマブとの併用又は単独療法）は許容可能な安全性及び良好な忍容性プロファイルを示した。

2.7.6.2.14 15-H-0016 試験（参考資料）5.3.5.2.1

治験の標題：

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

治験実施施設：

National Institutes of Health (NIH)
Hematology Branch at the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
Building 10, CRC 4e-5140
Bethesda, MD 20892, US

公表文献：

Byrd JC, Owen R, O’ Brien S, et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in hematologic malignancies. Presented at: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2017; Atlanta, GA. Abstract 4326.

Pleyer C, Nierman P, Sun C, et al. Partial reconstitution of humoral and cellular immunity in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with acalabrutinib. Presented at: 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 1-4, 2018; San Diego, CA. Abstract 111919.

Sun C, Nierman P, Inhye AE, et al. Acalabrutinib in patients with relapsed/refractory and high-risk, treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Presented at: 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 1-4, 2018; San Diego, CA. Abstract 4424.

Alsadhan, AA, Cheung J, Gulrajani M, et al. Variable Bruton tyrosine kinase (BTK) resynthesis across patients with chronic lymphocytic Leukemia (CLL) on acalabrutinib therapy affect target occupancy and reactivation of B-Cell Receptor (BCR) signaling. Blood 2018;132:4401.

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015 年 1 月 12 日

最後の被験者の完了日：該当せず

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

開発のフェーズ：

第 II 相

2.7.6.2.14.1 試験方法

2.7.6.2.14.1.1 治験目的及び評価方法

表 51 目的及び評価項目

目的			評価項目 [a]
主要/副次	種類	内容	内容
主要	有効性	CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブの治療効果を評価する。	最良効果は、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）2008 基準、並びにキナーゼ阻害薬による治療を受ける CLL 患者に関連する改定（2012 年及び 2013 年）に基づいて判定した。ORR は、他の抗癌療法又は幹細胞移植を開始する前に CR、CRi 又は PR を達成した患者の割合とした。
副次	安全性	アカラブルチニブの安全性及び忍容性を検討する。	アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性を検討する。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び診察所見により評価した。
副次	有効性	効果及び DOR	DOR とは、CR、Cri 又は PR が最初に達成された日から病勢進行又は原因を問わない死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義した。PR 以上の DOR 及び PRL 以上の DOR をそれぞれ算出した。
副次	有効性	アカラブルチニブ治療中の TTP	TTP とは、初回投与日から最初の病勢進行日までの期間と定義した。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに病勢進行が認められなかった被験者又は死亡した被験者は、データカットオフ日前又は死亡日前の最後の適切に評価された時点で打切りとした。 最初の奏効（PR 以上）までの期間を、（最初に PR 以上が認められた日－初回投与日+1）／30.4376 として算出し、記述統計量を用いて要約した。また、CLL/SLL の疾患サブグループにおける最初の奏効（PRL 以上）までの期間についても同様に要約した。
副次	有効性	PFS	PFS とは、初回投与日から病勢進行が最初に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。
副次	有効性	アカラブルチニブ治療中の OS	OS とは、アカラブルチニブの初回投与日から死亡又は最終追跡調査日までの期間と定義した。

目的			評価項目 [a]
主要/副次	種類	内容	内容
副次	薬力学	CLL/SLL 患者から採取したリンパ節、骨髄及び血液中の CLL 細胞を用いてアカラブルチニブ単剤の BTK 阻害効果及び on-target 効果を測定する。 CLL 腫瘍細胞に対するアカラブルチニブ 1 日 1 回投与の生物学的作用を 1 日 2 回投与と比較して探索する。	アカラブルチニブ治療中の腫瘍検体（血液、骨髄及びリンパ節）及び継続投与 2 カ月及び 6 カ月後の腫瘍検体（血液及び骨髄）における BTK 阻害の程度を、特異的なプローブアッセイ法を用いて評価した。 増殖（Ki67）、活性化（CD38、CD69、CD86 等のフローサイトメトリーマーカー）及び遺伝子発現を含む、血液、骨髄及びリンパ節中の CLL 細胞に対する治療効果。 FISH 法による細胞遺伝学的検査及び体細胞変異の遺伝子塩基配列解析により評価する治療中のクローン動態。 治療中の細胞性及び液性免疫の変化（免疫グロブリン値、T 細胞サブセットの変化）。 薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14 に示す。

[a] 全ての評価項目を R/R 患者及び未治療患者それぞれで評価した。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、CLL：慢性リンパ性白血病、CR：完全奏効、Cri：骨髄回復が不完全な CR、DOR：奏効期間、FISH：Fluorescence in situ Hybridization、IWCLL：International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、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、TTP：病勢進行までの期間

2.7.6.2.14.1.2 治験デザイン

本試験は、再発／難治性（R/R）又は未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象に International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）基準、並びに、キナーゼ阻害薬による治療を受ける CLL 患者に関連する改定（2012 年及び 2013 年）に基づいてアカラブルチニブの治療効果を全奏効率（ORR）により評価する第 II 相、単施設、非盲検、無作為化試験であり、現在進行中である。また、他の有効性評価項目（奏効期間［DOR］、病勢進行までの期間［TTP］、PFS、OS 及び最初の奏効までの期間）、薬力学及び安全性の評価も行った。被験者には、病勢進行又は治験薬投与に関連する毒性が発現するまでアカラブルチニブを継続投与した。

本試験では薬力学評価のための導入期間を設け、その期間中はアカラブルチニブを 3 日間投与した後に投与を中断し、最終投与から様々な間隔で検体を採取した。

組入れはすでに完了しており、最後の被験者の組入れは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

表在リンパ節腫脹の有無に基づき、被験者を以下の 2 つの Arm に割り当てた。

- Arm A：表在リンパ節腫脹を有し、薬力学評価のためのリンパ節生検を受ける意思のある患者（予定例数：約 32 例）

- Arm B：表在リンパ節腫脹の有無にかかわらず、薬力学評価のための骨髄生検を受ける意思のある患者（予定例数：約 16 例）

各 Arm の被験者をアカラブルチニブ 200 mg 1 日 1 回（QD）投与又は 100 mg 1 日 2 回（BID）投与のいずれかのレジメンに無作為割付けし、各レジメンの投与例が約 24 例になるよう計画した。コホートは、導入期間中の最初の検体採取スケジュール別、並びに患者群及び用量別に設定した。

Arm A（表在リンパ節生検を受ける意思があり、かつそれが可能な被験者）では、以下のスケジュールに従って組織検体を採取した。

- A1a コホート（アカラブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回投与）：投与 3 日目の投与 4 時間後にリンパ節生検
- A1b コホート（アカラブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回投与）：投与 4 日目の投与 24 時間後にリンパ節生検
- A2a コホート（アカラブルチニブ 100 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回投与）：投与 4 日目の最終投与 12 時間後にリンパ節生検
- A2b コホート（アカラブルチニブ 100 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回投与）：投与 5 日目の最終投与 36 時間後にリンパ節生検

Arm B（骨髄生検を受ける意思があり、かつそれが可能な被験者）では、以下のスケジュールに従って検体を採取した。

- B1c コホート（アカラブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回投与）： 投与 3 日目の投与 4 時間後に骨髄生検
- B2c コホート（アカラブルチニブ 100 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回投与）：投与 4 日目の最終投与 12 時間後に骨髄生検

いずれのコホートにおいても、生検を実施した時点、即ち、投与 3 日目の投与 4 時間後（ピーク値）、投与 4 日目（トラフ値）、及び投与 5 日目（トラフ値+投与なし 24 時間）に末梢血検体を採取した。全ての検体採取が完了した後、投与 6 日目に 28 日サイクルの治療を再開し、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで投与を継続した。

1 日 1 回投与コホートの被験者は、治験担当医師の判断により、6 サイクル投与後であれば 1 日 2 回投与コホートへの移行を可能とした。

疾患評価は、スクリーニング時、サイクル 2 及び 6 終了時、12 カ月時点及びその後は年 1 回、或いは病勢進行時又は病勢進行が疑われた時点、更に安全性追跡調査来院時（治験薬最終投与から 30［+7］日後）にコンピュータ断層撮影（CT）により実施した。

病勢進行又は他の抗癌治療開始以外の理由により治験薬投与を中止した被験者は、病勢進行又はその後の抗癌治療開始のいずれか早い時点まで、約 3 カ月（±15 日）毎に追跡調査を行った。

Arm A の組入れが Arm B よりも早く完了した場合、治験実施計画書に従い、残りの被験者は全て B 群に組み入れる計画であった（第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.1 治験実施計画書の改訂 K、3.0 項）が、Arm A の組入れは Arm B より早く完了しなかった。

本試験の手順が完了した被験者には、その後の CLL 治療を紹介することとした。

2.7.6.2.14.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断及び主な選択基準

本試験にはCLL（クローン性Bリンパ球増加［5,000/L以上］）又はSLL（CLLと同じ組織形態であるが非白血病性のリンパ節腫脹を示す［Bリンパ球数5,000/L未満］）と診断されたR/R又は未治療の男性又は女性成人被験者を組み入れた。CLL/SLLに対して1レジメン以上の前治療歴を有する患者（R/R患者）の年齢中央値は64.0歳（範囲：48.0～83.0歳）であり、前治療歴の無い患者（未治療患者）の年齢中央値は63.5歳（範囲：45.0～81.0歳）であった。

目標症例数及び解析対象例数

主要評価項目を達成するために、評価可能症例を44例組み入れる予定であった。アカラブルチニブの2種類のレジメンの被験者を併合して主要評価項目を評価した。各レジメンの例数を約22例とし、治験期間（6カ月）完了前の治験中止例を想定して更に最大4例を追加して合計最大48例に治験薬を投与することとした。また、スクリーニング不適格例を想定して最大12例を追加でスクリーニングすることとした。即ち、最大60例がスクリーニングにおいて同意書に署名し、最大48例が治験治療開始に対する同意書に署名すれば、44例の評価可能症例を得ることができると想定した。

薬力学試験では、各コホートで6例以上、合計で36例から投与前及び投与中両方の腫瘍検体が得られると想定した。

2.7.6.2.14.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブ100 mgカプセル：100 mgを1日2回及び200 mgを1日1回経口投与。個々のロット番号及び詳細情報は、第5部3.5.2.1項、15-H-0016試験の治験総括報告書添付資料16.1.6に示す。

2.7.6.2.14.1.5 治療期間

全コホートの被験者は、連続サイクル（1サイクル28日間）で治験薬投与を受けた。本試験のアカラブルチニブの用法・用量に関する詳細は、第5部3.5.2.1項、15-H-0016試験の治験総括報告書9.4.2項を参照のこと。

2.7.6.2.14.1.6 統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。記述統計量を用いて、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、治験薬投与、有効性及び安全性のデータを要約した。カテゴリカル変数はコホート毎に要約した。

本治験総括報告書（中間解析）には、CLL/SLL患者集団に含まれるR/R患者及び未治療患者における有効性の解析結果を示す。全ての有効性評価項目（ORR、PFS、DOR［PR以上］、DOR［PRL以上］、TTP、OS、最初の奏効［PR以上］までの期間、及び最初の奏効［PRL以上］までの期間）の解析は、All-Treated Populationを対象に実施した。また、主要解析対象集団である有効性評価可能集団6m（治験薬投与を6カ月以上受けた被験者集団と定義し、以降「EEP6集団」と称す）、並びに有効性評価可能集団（治験薬初回投与後に治療効果評価を1回以上受けた被験者集団と定義し、以降「EEP集団」と称す）を対象としてORR、DOR（PR以上）及びDOR（PRL以上）を要約した。解析対象集団に関する詳細は、第5部3.5.2.1項、15-H-0016試験の治験総括報告書9.8.2項を参照のこと。

安全性の解析は All-Treated Population を対象に実施した。有害事象及び重篤な有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。要約した有害事象は全て試験治療下で発現した有害事象である。また、有害事象の重症度（有害事象共通用語規準［CTCAE］version 4.03 以降）別及び治験担当医師の判断による治験薬との因果関係別の要約も示した。グレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止／減量／投与遅延に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象も要約した。さらに詳細な解析を行うために、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、可能な限り SOC 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、注目すべき有害事象を集計した。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー［NK］細胞数）の結果を要約した。一部の臨床検査値については、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。更に一部の臨床検査値については、ベースラインから治療期間中の最大グレードまでの変化をシフトテーブルで示した。各バイタルサイン測定値については記述統計量を示し、ベースラインからの変化量を要約した。QTc 間隔を含む心電図データはベースライン値を要約した。QTc パラメータについては記述統計量を算出した。妊娠が報告された場合は一覧を示す。B 症状については記述統計量を示す。米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）のベースラインから治療期間中の最悪スコアへの変化をシフトテーブルで示した。

2.7.6.2.14.2 試験成績

2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験には、米国の 1 施設において合計 32 例の R/R 患者（100 mg BID 群 18 例、200 mg QD 群 14 例）及び合計 16 例の未治療患者（100 mg BID 群 6 例、200 mg QD 群 10 例）が組み入れられ、その全例（48 例）に治験薬を投与した。本試験の組入れは完了している。

R/R 患者は、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で合計 24 例（100 mg BID 群 14 例、200 mg QD 群 10 例）がアカラブルチニブの投与を継続していた。R/R 患者全体の試験期間の中央値は 25.0 カ月（範囲：4.1～46.4 カ月）であった。

未治療患者は、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で合計 12 例（100 mg BID 群の 5 例及び 200 mg QD 群 7 例）がアカラブルチニブの投与を継続していた。未治療患者全体の試験期間の中央値は 26.4 カ月（範囲：5.8～42.1 カ月）であった。

年齢の中央値は、R/R 患者（64.0 歳［範囲：48.0～83.0 歳］）と未治療患者（63.5 歳［範囲：45.0～81.0 歳］）で同程度であった。R/R 患者及び未治療患者の大部分は非ヒスパニック／ラテン系の白人男性であった。最初の CLL/SLL 診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は、R/R 患者で 5.7 年、未治療患者で 2.7 年であった。本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、予定される対象患者集団（R/R 又は未治療の CLL/SLL 患者）を代表するものであると考えられた。

2.7.6.2.14.2.2 有効性

ORR の主要解析対象集団である EEP6 集団には R/R 患者 31 例及び未治療患者 16 例が含まれた。

EEP6 集団（両投与群合計）では大部分の R/R 患者（87.1%）が PR を達成した。各投与群の R/R 患者数は少数であった（100 mg BID 群 31 例中 18 例、200 mg QD 群 31 例中 13 例）ものの、

R/R 患者の ORR は投与群間で同程度であった。EEP6 集団の R/R 患者（両投与群合計）の ORR は 90.3%であった。全体で 3 例の R/R 患者の最良効果が安定（SD）であり、また、200 mg QD 群の 1 例の最良効果が CR であった。EEP 集団及び All–Treated Population でも同様の結果が認められた。

EEP6 集団（両投与群合計）では大部分の未治療患者（87.5%）が PR を達成した。各投与群の未治療患者数は少数であったものの、未治療患者の ORR は投与群間で同程度であった（奏効例は、100 mg BID 群 6 例中 6 例、200 mg QD 群 10 例中 8 例）。EEP6 集団の未治療患者（両投与群合計）の ORR は 87.5%であった。200 mg QD 群の 2 例の未治療患者の最良効果が SD であった。EEP 集団及び All-Treated Population でも同様の結果が認められた。

効果判定を行った R/R 患者及び未治療患者のうちデータカットオフ日時点で病勢進行が認められた患者は R/R 患者の 4 例のみであったため、これらの患者の DOR（PR 以上）、DOR（PRL 以上）及び TTP の中央値は推定不能であった。未治療患者では、いずれの投与群でも病勢進行は認められなかった。また、PFS の中央値も、R/R 患者又は未治療患者共に推定不能であった。

データカットオフ日時点で、全ての未治療患者、及び 200 mg QD 群の 1 例（被験者 [redacted]）を除く全 R/R 患者が生存していた。

R/R 患者又は未治療患者の組入れ例数は少数であったものの、最初の奏効（PR 以上）までの期間の中央値及び最初の奏効（PRL 以上）までの期間の中央値は、R/R 患者と未治療患者の各奏効例間で同程度であった。

2.7.6.2.14.2.3 薬物動態

中間解析では該当なし。

2.7.6.2.14.2.4 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14 に示す。

2.7.6.2.14.2.5 薬物動態／薬力学の関係

中間解析では該当なし。

2.7.6.2.14.2.6 薬理遺伝学的解析

中間解析では該当なし。

2.7.6.2.14.2.7 安全性

R/R 患者及び未治療患者のデータカットオフ日までの安全性データを、アカラブルチニブ 100 mg BID 群又は 200 mg QD 群別に評価した。概して、CLL/SLL 患者集団における R/R 患者及び未治療患者にアカラブルチニブを単独投与（100 mg 1 日 2 回投与及び 200 mg 1 日 1 回投与）したときの忍容性は良好であった。

アカラブルチニブ投与期間の中央値は、投与群間、又は R/R 患者と未治療患者の間で同程度であった。

R/R 患者全例（32 例）及び未治療患者全例（16 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。

重症度がグレード 3 又は 4 の有害事象は、R/R 患者で 13 例（100 mg BID 群 7 例、200 mg QD 群 6 例）及び未治療患者で 9 例（100 mg BID 群 3 例、200 mg QD 群 6 例）に認められた。

R/R 患者の 13 例（100 mg BID 群 6 例、200 mg QD 群 7 例）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められ、そのうち最も高頻度であった重篤な有害事象は肺感染（投与群合計で 2 例［6.3%］）であった。R/R 患者の 100 mg BID 群ではグレード 4 又は 5 の重篤な有害事象は認められなかったが、200 mg QD 群では被験者 [redacted] にグレード 4 の B 型肝炎再活性化（重篤な有害事象）及びグレード 5 の肝不全（重篤な有害事象）が認められ、死亡に至った（下記参照）。R/R 患者の重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

未治療患者の 7 例（100 mg BID 群 2 例、200 mg QD 群 5 例）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。未治療患者の 100 mg BID 群ではグレード 4 又は 5 の重篤な有害事象は認められなかったが、200 mg QD 群では被験者 [redacted] にグレード 4 の骨髄異形成症候群（重篤な有害事象）が認められた。本事象は治験薬と関連なしと報告された。未治療患者の重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

データカットオフ日までに 1 例（被験者 [redacted]、200 mg QD 群の R/R 患者）が有害事象により死亡に至った。当該被験者はグレード 4 の肝細胞損傷（非重篤の有害事象）のためアカラブルチニブの投与を中止し、投与 310 日目にグレード 4 の B 型肝炎再活性化（重篤な有害事象）により入院し、投与 316 日目（アカラブルチニブ 200 mg QD の最終投与の 7 日後）にグレード 5 の肝不全（重篤な有害事象）により死亡した。3 件の事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.1 項、15-H-0016 試験の治験総括報告書 14.4.1 項を参照のこと。

全体で 5 例に治験薬投与中止に至った有害事象が認められ、その内訳は、R/R 患者 1 例（被験者 [redacted]）の肺腺癌、R/R 患者 1 例（被験者 [redacted]）の肝細胞損傷、未治療患者 1 例（被験者 [redacted]）の転移性前立腺癌、未治療患者 1 例（被験者 [redacted]）の溶血、未治療患者 1 例（被験者 [redacted]）の骨髄異形成症候群であった。

ほとんどの被験者で注目すべき有害事象（再発血液腫瘍患者との関連性及び既承認の BTK 阻害薬の既知の副作用に基づき設定した事象）が認められた。感染関連事象は R/R 患者 27 例及び未治療患者 12 例で認められた。R/R 患者において、発現例数が 2 例以上であったグレード 3 又は 4 の感染関連事象は肺感染（3 例［100 mg BID 群 1 例及び 200 mg QD 群 2 例］）のみであり、その他のグレード 3 又は 4 の感染関連事象はいずれも発現例数が 1 例であった。未治療患者で認められたグレード 3 又は 4 の感染関連事象は、肺感染（1 例、100 mg BID 群）及び憩室炎（1 例、200 mg QD 群）のみであった。R/R 患者及び未治療患者のいずれにおいてもグレード 3 又は 4 の血球減少症関連事象として報告された貧血はなかった。注目すべき有害事象である間質性肺疾患／肺臓炎関連事象が R/R 患者 1 例（基本語：肺浸潤）に認められたが、未治療患者では認められなかった。グレード 3 又は 4 の出血は、R/R 患者 2 例（100 mg BID 群 1 例、200 mg QD 群 1 例）に認められたが未治療患者では認められなかった。R/R 患者又は未治療患者のいずれにおいても、腫瘍崩壊症候群（TLS）は認められなかった。

データカットオフ日時点で 2 件の過量投与が認められ、2 件とも 200 mg QD 群の未治療患者 1 例（被験者 [redacted]）による過量投与であった。当該患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に誤ってアカラブルチニブ 200 mg を 2 回分（合計でアカラブルチニブ 400 mg 1 日 1 回）服用した。この過量投与は治験実施計画書に従って報告及びモニタリングされた。過量投与期間中、当該被験者に臨床的徴候及び症状は認められなかった。

データカットオフ日時点で、R/R 患者又は未治療患者のいずれにおいても、血液学的検査値、血液生化学検査値、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／NK 細胞数及びバイタルサインに

臨床的に意味のある傾向又は臨床的に重要な変動はみられなかった。全般的に、R/R 患者及び未治療患者共に、絶対リンパ球数（ALC）の減少傾向、並びにヘモグロビン及び血小板数の安定又は改善傾向が認められた。ECOG PS のベースラインからの 1 段階悪化が R/R 患者 16 例及び未治療患者 4 例に認められたが、これらを含む全例の ECOG PS が全評価時点で 2 以下であった。

2.7.6.2.14.3 結論

R/R 及び未治療の CLL/SLL 患者におけるアカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 1 回単独投与の有効性が示された。IWCLL 2008 基準並びにキナーゼ阻害薬による治療を受ける患者に関連する改定（2012 年及び 2013 年）に基づく治験担当医師評価による ORR は、EEP6 集団の R/R 患者（両投与群合計）で 90.3%であった。また、EEP6 集団の R/R 患者における治験担当医師評価による最良効果は、27 例で PR、3 例で安定及び 1 例で CR であった。

EEP6 集団の未治療患者（両投与群合計）の治験担当医師評価による ORR は 87.5%であった。また、EEP6 集団の未治療患者における治験担当医師評価による最良効果は 14 例で PR、2 例で安定であった。有害事象による治験薬投与中止例は少数であった。本試験の結果から、R/R の CLL/SLL 患者及び未治療の CLL/SLL 患者のいずれにおいても、アカラブルチニブの有効性、並びに許容可能な忍容性及び安全性プロファイルが示された。

2.7.6.2.15 ACE-CL-001 試験（評価資料）5.3.5.2.2

治験の標題：

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

治験実施施設：

海外（米国、英国及びイタリア）の 12 施設

公表文献：

Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with ibrutinib intolerance: results from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study [abstract 638]. Blood. 2016;128(22):638.

Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: updated results from the phase 1/2 ACE-CL-001 study [abstract 692]. Presented at the 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 1-4, 2018; San Diego, CA. Blood 2018;132(Suppl 1):692.

Byrd JC, Owen R, O'Brien SM, et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in hematologic malignancies [abstract 4326]. Presented at the 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2017; Atlanta, GA. Blood 2017;130(Suppl 1):4326.

Byrd J, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. NEJM. 2016;374:323-32.

Byrd JC, Jones JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib, a second-generation Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract 7521]. J Clin Oncol. 2016;34:7521.

Byrd J, Wierda W, Jones J, et al. The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ACP-196: marked activity in relapsed/refractory CLL with a favorable safety profile [abstract 831]. Blood. 2015;126:831.

Covey T, Gulrajani M, Cheung J, et al. Pharmacodynamic evaluation of acalabrutinib in relapsed/refractory and treatment-naive patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the phase 1/2 ACE-CL-001 study [Poster 1741]. Presented at the 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2017; Atlanta, GA.

Hillmen P, Schuh A, Eyre TA, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Richter Transformation from the phase 1/2 ACE-CL-001 clinical study. [abstract 60]. Blood. 2016.

Wierda W, Jones J, Furman R. Acalabrutinib, a second-generation Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract S431]. Haematologica. July 2016;101:1-881 (suppl; abstr S431).

治験期間：
最初の被験者の組入れ日：2014 年 1 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
最後の被験者の完了日：該当せず
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：
第 I/II 相

2.7.6.2.15.1 試験方法

2.7.6.2.15.1.1 治験目的及び評価方法

表 52 目的及び評価項目

主要/副次	目的	評価項目
主要	CLL/SLL 患者を対象としてアカラブルチニブを経口投与したときの安全性を検討し、MTD を特定する。	安全性：有害事象（注目すべき有害事象及び重篤な有害事象を含む）、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、その他の臨床検査項目及びバイタルサインにより評価した。 MTD：1 サイクル目において DLT の発現が被験者の 33%未満であった最高 1 日用量と定義した。
主要	アカラブルチニブ経口投与後の体内動態を評価し、主要代謝物を特定する。	血漿中濃度に基づき、ノンコンパートメント解析法を用いて、アカラブルチニブ及びその主要代謝物の薬物動態パラメータを算出した。
副次	ORR、DOR 及び PFS に基づき抗腫瘍効果を評価する[a]。	治験担当医師評価による ORR、DOR 及び PFS
探索	標的酵素である BTK 占有率及び B 細胞機能の生物学的マーカーに対する作用等の薬力学パラメータを測定する。	BTK 占有率を測定した。 B 細胞機能の生物学的マーカー：B 細胞活性化、ケモカインの測定、治療中の耐性又は再発の測定（Cys481 変異を含むがこれに限定しない）。

[a] 本治験総括報告書（中間解析）には、R/R サブグループ（コホート 1、2a、2b、2c、3、4a 及び 4b）並びに未治療サブグループ（コホート 7 及びコホート 11）の被験者における有効性の結果を示した。他の疾患サブグループの有効性の結果は、最終の治験総括報告書に示す。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、CLL：慢性リンパ性白血病、DLT：用量制限毒性、DOR：奏効期間、MTD：最大耐量、ORR：全奏効率、R/R：・ 再発／難治性、PFS：無増悪生存期間、SLL：小リンパ球性リンパ腫

2.7.6.2.15.1.2 治験デザイン

本試験は、慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者に加え、リヒター症候群（RS）及び前リンパ球性白血病（PLL）等の疾患サブグループを対象としてアカラブルチニブの推奨用量を決定し、アカラブルチニブの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するよう

デザインされた多施設共同、非盲検、非無作為化、逐次群、用量漸増試験であり、海外 3 カ国（12 施設）において現在進行中である。本試験では抗腫瘍効果の評価も行った。

18 歳以上の男性及び女性患者を以下のコホートへ組み入れ、各コホートで規定された用量のアカラブルチニブを 1 日 1 回又は 1 日 2 回、1 サイクルを 28 日間として経口投与した。安定又は奏効が認められた被験者では、病勢進行（画像上又は臨床上）が認められるまで、或いは治験薬の投与が忍容できない又は患者にとって利益にならないと治験担当医師が判断するまで、治験薬の投与を継続した（治験実施計画書の改訂 5 にて治療期間を 24 サイクルから 36 サイクルに延長し、治験実施計画書の改訂 6 にて追加サイクルを可能とした）。病勢進行が認められた場合は治験薬の投与を中止した。

第 I 相（用量漸増期）

本試験は当初、アカラブルチニブの最大耐量（MTD）を決定するために 6 種類のレジメンを評価する第 I 相試験であった。MTD とは、1 サイクル目において用量制限毒性（DLT）の発現が被験者の 33%未満であった最高 1 日用量と定義した。本試験の用量漸増期として、以下のコホートを評価した。

1 日 1 回投与コホート

- コホート 1：100 mg 1 日 1 回 28 日間投与
- コホート 2a：175 mg 1 日 1 回 28 日間投与
- コホート 3：250 mg 1 日 1 回 28 日間投与
- コホート 4a：400 mg 1 日 1 回 28 日間投与

1 日 2 回投与コホート

- コホート 2b：100 mg 1 日 2 回 28 日間投与
- コホート 4b：200 mg 1 日 2 回 28 日間投与

第 II 相（拡大投与期）

本試験の第 I 相用量漸増期において DLT は認められず、400 mg 1 日 1 回の用量まで検討したが MTD に達しなかった。

治験実施計画書の改訂 3 にて本試験を拡大して新たな疾患サブグループ（コホート 7～10）を追加した。また、改訂 4 にてコホート 2c 及びコホート 11 を追加し、更に改訂 5 にて用量漸増コホート 1、2a 及び 4a のレジメンを 100 mg 1 日 2 回投与に変更かつコホート 2b を拡大した。また、改訂 6 にてコホート 9 及び 10 を除く全被験者のレジメンを 100 mg 1 日 2 回投与に変更した。

本試験の第 II 相パートには以下の疾患サブグループを含めた。

- 再発／難治性（R/R）サブグループ：
  - コホート 2b：用量漸増期の被験者が 100 mg 1 日 2 回投与を継続
  - コホート 2c：当初は 200 mg 1 日 1 回投与であったが、治験実施計画書の改訂 6 にて 100 mg 1 日 2 回投与に変更

- 未治療サブグループ：本サブグループには、CLL/SLL と診断され治療を要する患者のうち、a）化学免疫療法の投与を希望しない、又は b）化学免疫療法が不適格となる併存疾患を有する患者が組み入れられた。
  - コホート 7：当初は 200 mg 1 日 1 回投与であったが、治験実施計画書の改訂 6 にて 100 mg 1 日 2 回投与に変更
  - コホート 11：100 mg 1 日 2 回投与
- イブルチニブ不耐容サブグループ：本サブグループには、CLL/SLL と診断され、イブルチニブに関連ありと判断された有害事象の発現によりイブルチニブ不耐容と判断された患者を組み入れた。
  - コホート 8a：当初は 200 mg 1 日 1 回投与であったが、治験実施計画書の改訂 4 にて 100 mg 1 日 2 回に変更
  - コホート 8b：100 mg 1 日 2 回投与

    注：解析結果の要約表におけるコホート 8 には、200 mg 1 日 1 回で投与を開始した後に 100 mg 1 日 2 回に変更したコホート 8a の被験者、及び最初から 100 mg 1 日 2 回の投与を受けたコホート 8b の被験者の両方が含まれている。
- RS/PLL 転化サブグループ：本サブグループには、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）への転化（Richter's transformation）又は PLL transformation が生検で確認された患者を組み入れた。CLL 患者の 5%～10%が CLL から DLBCL へ形質転換すると報告されている。本サブグループには当初は RS 患者のみを組み入れていたが、治験実施計画書の改訂 4 によりコホートを拡大して PLL 患者も組み入れることとした。
  - コホート 9：200 mg 1 日 2 回投与
- イブルチニブ投与後の R/R サブグループ： 本サブグループには、CLL/SLL と診断され、イブルチニブ治療 2 サイクル後の最良効果が安定であった患者、或いは治療に反応を示さなかった患者、又は当初イブルチニブに反応性であったが臨床的進行の徴候がみられた患者を組み入れた。
  - コホート 10：200 mg 1 日 2 回投与

評価スケジュールは全コホートで同一とした。安全性の評価（血液生化学検査及び血液学的検査を含む）は、投与を開始（投与 1 日目）した全例を対象に、最初の 4 週間は週 1 回、サイクル 2 では 2 週間に 1 回、その後は月 1 回の頻度で行った。治験薬投与を中止した被験者は、アカラブルチニブ最終投与の 30 日（+7 日）後に安全性追跡調査のために来院することとした。本試験の終了は、最後の組入れ例がサイクル 60 を完了した時点又は何らかの理由で治験薬投与を中止し 30 日後の安全性追跡調査の来院（該当する場合）を完了した時点のいずれか早い方と定義した。治験実施計画書の改訂 9 にて、本試験終了時点で臨床的ベネフィットがみられる被験者は、アカラブルチニブの他の臨床試験へ移行することにより治験薬投与継続を可能とした。

腫瘍の画像検査は、コホート 9 以外のコホートでは、スクリーニング時及びサイクル 2、4 及び 6 の終了時、その後サイクル 36 までは 6 サイクル毎、その後は 12 サイクル毎に実施し、コホート 9 ではスクリーニング時及びサイクル 2、4、6、9、12、15、18、21 及び 24 の終了時、その後は 6 サイクル毎に実施した。これら以外でも、治験担当医師の判断により追加の画像検査を行うこととした。完全奏効（CR）の確認には骨髄検査及び画像による腫瘍評価が必要であった。

薬物動態及び薬力学の検体は、サイクル 1 及びサイクル 6（投与前の薬力学検体採取のみ）に採取した。

スクリーニング時には全例を対象として血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。本試験では、膵機能検査（血清アミラーゼ及び血清リパーゼ）、心筋トロポニン測定及び心電図検査も行った。

2.7.6.2.15.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断及び主な選択基準

本試験の対象集団は、18 歳以上の男性及び女性で、CLL/SLL の診断が確定し、2 レジメン以上の前治療を受けた後に再発又は難治性を示している患者であった。全ての疾患サブグループ共通の主要な選択基準は、測定可能な病変（最長径が 2 cm 以上のリンパ節が 1 つ以上と定義）を有すること、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia（IWCLL）2008 基準における要治療基準を 1 つ以上満たす活動性疾患であること、及び米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）が 2 以下であることとした。また、疾患サブグループ特有の選択基準をサブグループ毎に設定しており、これらについては治験実施計画書に詳述している。

目標症例数及び解析対象例数

本試験への組入れ予定例数は約 286 例であり、実際には 306 例を組み入れた。

2.7.6.2.15.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブは 25 mg 及び 100 mg の硬ゼラチンカプセルとして提供した。各コホートで規定された用量のアカラブルチニブ（2.7.6.2.15.1.2 項参照）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、1 サイクルを 28 日間として経口投与した。用量変更は治験実施計画書の規定に従って実施できることとした。治験依頼者の医学専門家と協議し承認を得た場合は、同一患者で 100 mg 1 日 2 回投与から 200 mg 1 日 2 回投与への用量漸増を可能とした。各患者に提供された治験薬のロット番号は、第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.6 に示す。本試験では対照薬は使用しなかった。

2.7.6.2.15.1.5 治療期間

安定又は奏効が認められた患者では、病勢進行（画像上又は臨床上）が認められるまで、或いは治験薬の投与が忍容できない又は患者にとって利益にならないと治験担当医師が判断するまで、治験薬の投与を継続した。病勢進行が認められた場合は治験薬の投与を中止した。

2.7.6.2.15.1.6 統計手法

症例数の設定

<u>第 I 相（用量漸増期）</u>

第 I 相用量漸増期の症例数は検出力を考慮して設定していなかった。MTD は、1 サイクル目において DLT の発現が被験者の 33%未満であった最高 1 日用量と定義した。本試験の第 I 相用量漸増期において DLT は認められず、MTD に達しなかった。

<u>第 II 相（拡大投与期）</u>

第 II 相拡大投与期における帰無仮説は全奏効率（ORR）が 10%以下、対立仮説は ORR が 35%以上とした。Simon の 2 段階デザインに基づくと、各コホートに 30 例を組み入れた場合、片側

有意水準 0.025 以下で検出力は 0.90 となる。第 1 段階では、各コホートに 11 例を組み入れる予定であった。最初の 4 サイクル以内に 2 例以上（18%）で部分奏効（PR）／リンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）以上の客観的奏効が認められた場合、当該コホートへの組入れを最後まで継続した。Simon の 2 段階デザインでは、ORR が 23%以上（即ち、評価例 30 例中奏効例が 7 例以上）であれば、有意水準が 0.025 以下となると考えられた。正確な二項信頼区間（CI）を用いると、ORR が 23%（即ち、評価例 30 例中奏効例が 7 例以上）であれば、両側 90% CI の下限は 11.5%となると考えられた。認められ得る奏効率の範囲について、真の奏効率の二項分布に基づく正確な両側 90% CI を第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.9 統計解析計画書の Table 1 に示す。

治験実施計画書初版～改訂 2

これらの治験実施計画書には拡大投与期が含まれていなかった。治験実施計画書初版では用量漸増期コホート 1、2a、2b（用量漸増）及び 3 が設定されていた。治験実施計画書の改訂 2 にて、用量漸増コホート 4a 及び 4b が追加された。全コホートが R/R 患者を対象とした。

治験実施計画書改訂 3

本改訂により、拡大コホート 7（未治療サブグループ）、コホート 8a（イブルチニブ不耐容サブグループ）、コホート 9（RS/PLL 転化サブグループ、各 8～12 例）、及びコホート 10（イブルチニブ投与後 R/R 患者、12～16 例）を追加した。

治験実施計画書改訂 4

コホート 8a（イブルチニブ不耐容サブグループ）の既存被験者のレジメンを 200 mg 1 日 1 回投与から 100 mg 1 日 2 回投与に変更し、本コホートに新たに組み入れる被験者にはサイクル 1 の 1 日目から 100 mg 1 日 2 回投与とした（コホート 8b）。拡大コホート 2b、2c（R/R サブグループ）、8b（イブルチニブ不耐容サブグループ）及び 11（未治療サブグループ 100 mg 1 日 2 回投与）を追加した。各拡大コホートの症例数は Simon の 2 段階デザインに基づき 30 例に変更した。

治験実施計画書改訂 5

CLL 患者を対象とした第 III 相プログラムを支持する安全性及び有効性データを得るために、コホート 2b（R/R サブグループ）の症例数を 30 例から 200 例に、及びコホート 11（未治療サブグループ 100 mg 1 日 2 回投与）の症例数を 30 例から 60 例に増やした。

治験実施計画書改訂 6

症例数の変更は必要なかった。

治験実施計画書改訂 7

本試験の主要目的を達成するために十分な症例数と考えられたため、コホート 2b（R/R サブグループ）の症例数を 200 例から 65 例に変更した。本集団の安全性及び有効性データをさらに収集するために、コホート 8b（イブルチニブ不耐容サブグループ 100 mg 1 日 2 回投与）の症例数を 30 例から 35 例に増やした。

治験実施計画書の改訂 8、9 又は 10

症例数の変更は必要なかった。

本試験には、合計約 286 例の適格例を組み入れる予定であった。

統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、治験薬投与、有効性及び安全性の結果を含む連続変数については、記述統計量（例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を示した。カテゴリカル変数についてはカテゴリー別に例数及び割合を要約した。

CLL/SLL 患者に対する治験担当医師評価による効果判定は、IWCLL 2008 基準及びその改定（治療により誘発されたリンパ球増加に関する説明を取り入れた Cheson et al 2012）に基づき、また、リヒター症候群については Cheson et al 2014 に基づき評価した。

ORR とは、新たな抗癌治療開始前又は幹細胞移植前に、CR、骨髄回復が不完全な CR（CRi）又は PR が認められた被験者の割合と定義した。正確な二項分布による 95% CI を算出した。RS/PLL 転化サブグループについては、ORR は CR 又は PR が認められた被験者の割合と定義した。有効性評価可能集団（主要解析対象集団）及び All-Treated Population を対象として ORR を要約した。CLL サブグループ（RS/PLL 以外）については、PRL を含む ORR も奏効とみなして同様に要約した。二項分布に基づく正確な 95% CI を算出した。

奏効期間（DOR）とは、最初の CR、CRi 又は PR 達成日から、病勢進行又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。病勢進行又は死亡が認められなかった被験者のデータは、無増悪生存期間（PFS）と同様の規則に基づいて打切りとした。RS/PLL 患者の DOR は最初の CR 又は PR 達成日を起算点とした。DOR の分布は Kaplan-Meier 法により推定した。PFS 及び DOR については、同じ記述統計量を示した。CLL サブグループ（RS/PLL 以外）については、PRL を奏効として含めた DOR を同様に要約した。

最初の PR 以上の奏効までの期間は、「（最初の PR 以上達成日－初回投与日+1）/30.4376」として算出し、記述統計量を用いて要約した。CLL サブグループ（即ち、RS/PLL 転化サブグループ以外）については、最初の PRL 以上の奏効までの期間も同様に要約した。

PFS とは、初回投与日から病勢進行又は死因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。病勢進行又は死亡が認められなかった被験者のデータは、最後に適切な評価を行った日で打切りとした。自家又は同種造血幹細胞移植を受けた患者は、移植日で打切りとした。病勢進行又は死亡前に新たな抗癌治療を開始した患者は、新たな抗癌治療開始前の最後に適切な評価を行った日で打切りとした。適切な評価とは、診察所見及び全血球計算（CBC）、又は CLL サブグループにおいてはコンピュータ断層撮影（CT）及び CBC、或いは RS/PLL 転化サブグループにおいては陽電子放出断層撮影（PET）-CT 及び CBC の実施と定義した。初回投与後に適切な評価を受けなかった被験者のデータは、投与 1 日目で打切りとした。PFS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS の中央値及び 95% CI、並びに特定の時点における無増悪生存割合及び 95% CI を算出した。病勢進行、死亡及び打切りイベントの件数を理由別に要約した。

R/R サブループの探索的解析として、有効性評価可能集団を対象に、年齢、性別、人種、前治療としての全身療法数、染色体異常の有無、改訂 Rai 分類及び ECOG PS について、ORR（PR 以上）のサブグループ解析を実施した。さらに、有効性評価可能集団及び All-Treated Population を対象に、前述の染色体異常の有無に基づく DOR（PR 以上を含む）の解析を実施した。

安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図結果、診察所見及び ECOG PS の評価により検討した。安全性解析は All-Treated Population を対象として行った。

本治験総括報告書（中間解析）には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日とし、R/R 及び未治療サブグループにおける有効性、及び全てのサブグループにおける安全性の結果を示した。

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

データカットオフ日時点で、3 カ国の 12 施設（米国 8 施設、英国 3 施設及びイタリア 1 施設）において合計 306 例が組み入れられており、合計 301 例が治験薬投与を 1 回以上受けていた（All-Treated Population）。そのうち 60.1%の被験者が治験薬投与を継続中であり、39.9%が治験薬投与を中止していた。治験薬投与を受けた全例の試験期間中央値は 41.9 カ月（範囲：0.03～58.48 カ月）であったが、疾患サブグループ間でばらつきが大きかった。RS/PLL 転化サブグループの試験期間の中央値は全体集団と比較して大幅に短かったが、本サブグループには原疾患の悪性度がよりアグレッシブな患者又は後期ステージの患者が組み入れられていた。最も多かった投与中止理由は病勢進行（19.9%）であり、次いで有害事象（8.6%）であった。

All-Treated Population の過半数が男性（67.4%）及び大多数が白人（90.0%）であった。年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：33.0～85.0 歳）であり、全体の 51.8%が 65 歳以上、29.9%が 70 歳以上であった。

ベースライン時の診断では、All-Treated Population のうち 269 例（89.4%）が CLL であり、3 例（1.0%）は SLL であった。CLL の初回診断から治験薬初回投与までの期間の中央値は 6.4 年（範囲：0.06～25.51 年）であったが、疾患サブグループ間でばらつきが大きく、特に未治療サブグループの中央値は 3.4 年と差が大きかった。ほとんどの被験者の ECOG PS は 0（30.9%）又は 1（64.8%）であった。ベースライン時の改訂 Rai 分類は、ほとんどの被験者が I～II（中間リスク：30.2%）又は III～IV（高リスク、41.2%）であった。染色体検査を受けた 272 例中 112 例（41.2%）が 17p 欠失又は 11q 欠失等の高リスク特性を有しており、このうち 17p 欠失（11q 欠失の有無を問わない）を有していたのは 272 例中 60 例（22.1%）、11q 欠失のみ（17p 欠失なし又は不明）を有していたのは 272 例中 52 例（19.1%）であった。ほぼ全例（298 例［99.0%］）がベースライン時に測定可能なリンパ節を有しており、リンパ節の径が 5 cm 以上であったのは 298 例中 126 例（42.3%）であった。B 症状は 55 例（18.3%）に認められ、主な B 症状は盗汗（48 例［15.9%］）であった。ほとんどの被験者（190 例［63.1%］）が組入れ時に血球減少症を有していた。

2.7.6.2.15.2.2 有効性

有効性については、R/R 及び未治療サブグループの結果を考察する。その他のサブグループの結果は治験総括報告書最終版に記載する。

R/R サブグループの有効性評価可能集団（130 例）において、治験担当医師評価による ORR は 90.8%（95% CI：84.4%～95.1%）であり、このうち CR は 6 例（4.6%）、PR は 112 例（86.2%）であった。ORR は全てのコホートで一貫して高かった（75%以上）。17p 欠失患者における ORR は 92.3%（95% CI：74.9%～99.1%）であった。未治療サブグループの有効性評価可能集団（97 例）においては、治験担当医師評価による ORR は 99.0%（95% CI：94.4%～100%）であり、このうち CR は 5 例（5.2%）、PR は 91 例（93.8%）であった。17p 欠失患者における ORR は 100%（95% CI：66.4%～100%）であった。

R/R サブグループ及び未治療サブグループのいずれにおいても、年齢、性別、人種、前治療としての全身療法数（3 未満又は 3 以上［R/R サブグループのみ］）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 サブグループでは、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）、免疫グロブリン重鎖可変領域（IgVH）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 に数値的な差が認められた。更に、改訂 Rai 分類のリスクが高い集団ほど、また、ECOG PS が高い集団ほど ORR は低値を示した。

有効性評価可能集団では、R/R サブグループ（最大追跡期間 51 カ月）及び未治療サブグループ（最大追跡期間 48 カ月）のいずれにおいても DOR の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法による推定では、48 カ月時点の無増悪患者の割合はそれぞれ 58.1%（R/R サブグループ）及び 92.3%（未治療サブグループ）であった。

All-Treated Population では、R/R サブグループ（最大追跡期間 54 カ月）及び未治療サブグループ（最大追跡期間 48 カ月）のいずれにおいても、DOR の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法による推定では、48 カ月時点の無増悪患者の割合はそれぞれ 61.8%（R/R サブグループ）及び 93.6%（未治療サブグループ）であった。

R/R サブグループ及び未治療サブグループの奏効例における最初の奏効までの期間の中央値はそれぞれ 4.7 カ月（範囲：1.6～43.7 カ月）及び 3.7 カ月（範囲：1.7～22.1 カ月）であった。

2.7.6.2.15.2.3 薬物動態

薬物動態の結果は、第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13 に示す。

2.7.6.2.15.2.4 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14 に示す。

2.7.6.2.15.2.5 薬物動態／薬力学の関係

アカラブルチニブの薬物動態／薬力学の関係は、薬力学報告書（第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14）において考察する。

2.7.6.2.15.2.6 安全性

安全性については、5 つの疾患サブグループ（R/R、未治療、イブルチニブ不耐容、RS/PLL 転化及びイブルチニブ投与後の R/R）の結果を考察する。

All-Treated Population（301 例）の曝露期間中央値は 39.0 カ月（範囲：0.03～58.48 カ月）であった。累積投与量の中央値は 233.0 g であり、平均 1 日用量の中央値は 195.5 mg/日であった。

ほとんどの被験者（99%超）で試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は下痢（155 例［51.5%］）であり、次いで頭痛（139 例［46.2%］）であった。合計 195 例（64.8%）にグレード 3 以上の有害事象が認められ、そのうち最も高頻度に認められたのは好中球減少症（13.0%）であり、次いで肺炎（8.0%）及び高血圧（6.6%）であった。RS/PLL 転化サブグループで貧血（9 例［31.0%］）及び好中球減少症（7 例［24.1%］）の発現率が他のサブグループに比べて高かったことを除き、有害事象の発現傾向は疾患サブグループ間で概ね類似していた。重篤な有害事象は 145 例（48.2%）に認められ、投与中止に至った有害事象は 27 例（9.0%）に認められた。本試験の第 I 相パートでは DLT は認められず、400 mg 1 日 1 回投与まで評価したが MTD に達しなかった。

合計 37 例（12.3%）の死亡が報告され、最も多い死因は病勢進行（19 例［6.3%］）であった。次いで多かった死因は有害事象（18 例［6.0%］）であり、そのうち最も高頻度にみられた有害事象は肺炎（6 例［2.0%］）であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師により

治験薬と関連なしと判断された。死亡した被験者の割合は、All-Treated Population（12.3%）に比べて RS/PLL 転化サブグループ（48.3%）で高かったことを除き、死亡の頻度及び死因については疾患サブグループ間で概ね類似していた。尚、RS/PLL 転化サブグループで最も多い死因は病勢進行（37.9%）であった。死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.2 項、ACE-CL-001 試験の治験総括報告書 14.4.1 項及び 14.4.2 項を参照のこと。

疾患サブグループ合計の発現率が 10%以上であった注目すべき有害事象は、感染関連事象（79.7%）、出血関連事象（64.1%）、心血管系の事象（22.3%）、二次性悪性腫瘍関連事象（20.3%）、白血球減少症関連事象（17.9%、このうち好中球減少症関連事象は 17.3%）、高血圧関連事象（17.3%）及び貧血関連事象（14.0%）であった。疾患サブグループ合計の発現率が 10%以上であったグレード 3 以上の注目すべき有害事象は、感染関連事象（23.3%）及び白血球減少症関連事象（16.9%、全て好中球減少症関連事象）であった。

臨床検査値、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー（NK）細胞数又はバイタルサインに臨床的に重要な経時的変動はみられなかった。一部の血液学的検査値（絶対リンパ球数［ALC］、絶対好中球数［ANC］及び白血球数の減少等）及び一部の血液生化学検査値（リン酸塩の減少及び尿酸の増加等）では、毒性グレードのベースラインからの悪化傾向がみられた。ベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった被験者のうち、30 例はベースライン後に 2 又は 3 に悪化した。1 例は 1 から 4 へ、2 例は 2 から 3 へ悪化した。

試験期間中に妊娠 1 件が認められ出産に至った。合併症の報告はなかった。

第 I 相用量漸増期において、アカラブルチニブの安全性は R/R サブグループの全ての用量コホート間で概ね一貫していた。

2.7.6.2.15.3 結論

- 本試験に組み入れられた CLL/SLL 患者及び様々な疾患サブタイプの患者において、アカラブルチニブの忍容性は良好であり、許容可能なベネフィット・リスクプロファイルを示した。安全性の本中間解析結果において、CLL/SLL 患者に対するアカラブルチニブ投与の新たな安全性の懸念は特定されなかった。
- R/R 又は未治療 CLL 患者においてアカラブルチニブは高い ORR を示し、奏効の発現は速やかかつ持続的であった。

2.7.6.2.16 ACE-CL-003 試験（参考資料）5.3.5.2.3

治験の標題： 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
治験実施施設： The Ohio State University Wexner Medical Center 455D Wiseman Hall 410 W. 12th Ave. Columbus, OH 43210, US
公表文献： Woyach J, Awan FT, Jianfar M, et al. Acalabrutinib with obinutuzumab in relapsed/refractory and treatment-naive patients with chronic lymphocytic leukemia: The Phase 1b/2 ACE-CL-003 study. Blood 2017;130:432.
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：該当せず データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 Ib 相

2.7.6.2.16.1 試験方法

2.7.6.2.16.1.1 治験目的及び評価方法

表 53 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	**種類**	**内容**	**内容**
主要 （コホート 1）	有効性 [a]	R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法の投与 12 カ月時点の ORR を評価する。	IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師評価による ORR（PR 以上）
主要 （コホート 2）	有効性 [a]	未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法の投与 12 カ月時点の ORR を評価する。	CLL/PLL 患者については IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師による ORR、SLL 患者については悪性リンパ腫の効果判定基準改訂版（2007 年）に基づく治験担当医師による ORR

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
主要（コホート 1 及び 2）	安全性 [b]	アカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法の安全性及び治療実施可能性を検討する。	有害事象（重篤な有害事象を含む）、血液学的検査、血液生化学検査、その他の臨床検査項目、バイタルサイン及び ECOG PS による評価
主要（コホート 3）	安全性 [b]	R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブ+リツキシマブ+venetoclax 併用療法の安全性を検討する。	
主要（コホート 4）	安全性 [b]	未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブ+オビヌツズマブ+venetoclax 併用療法の安全性を検討する。	
副次（全コホート）	有効性 [a]	未治療及び R/R CLL 患者における前述 3 種類の併用療法それぞれの CR 率及び MRD 陰性の CR 率を評価する。	IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師評価による CR フローサイトメトリー法及び次世代シーケンシングによる骨髄 MRD 陰性（コホート 3 及び 4 のみ）
副次 （コホート 3 及び 4）	有効性 [a]	アカラブルチニブ +venetoclax+抗 CD20 抗体併用療法のサイクル 16 時点の ORR を評価する。	IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師評価による ORR
副次（全コホート）	有効性 [a]	前述 3 種類の併用療法それぞれの奏効までの期間、DOR、PFS、CR までの期間、TTNT 及び OS を評価する。	IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師評価による効果判定
副次（全コホート）	薬力学 [c]	ベースライン及び長期的に薬剤耐性の発現を評価するために、BTK 及び PLCG2 変異の有無を、定期的な追跡調査間隔、診断時及び再発時の検体で全エクソーム解析を行う。	血液又は骨髄を用いた 3 カ月間隔の BTK 及び PLCG2 変異の評価
副次（全コホート）	PRO [d]	アカラブルチニブに対する心理的行動的反応の変化及び治療効果との相関性を評価する。	健康関連 QOL の評価
副次 (全コホート／コホート 3 及び 4）	薬物動態 [c]	経口投与したアカラブルチニブ（全コホート）及び venetoclax（コホート 3 及び 4）の体内動態を検討する。	血漿中濃度を用いたノンコンパートメントモデル解析により、アカラブルチニブ、ACP-5862 及び venetoclax の薬物動態パラメータを算出

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
探索 （全コホート）	薬力学[c]	アカラブルチニブ投与後 8 日目及び 29 日目の BTK 占有率、並びに miR の変化及び遺伝子発現を評価する。	BTK 占有率、並びに、mRNA 及び／又は miR 解析による miR 又は遺伝子発現、変異及びクローナル増殖の評価
探索 （コホート 3 及び 4）	有効性[a]	アカラブルチニブ+venetoclax+抗 CD20 抗体併用療法後の MRD の状態を評価する。	フローサイトメトリー法及び次世代シーケンシングによる血液及び／又は骨髄 MRD の状態の確認
探索 （全コホート）	バイオマーカー[c]	ベースライン及び治療中の潜在的な効果予測バイオマーカーを検討する。	バイオマーカーの解析

[a] 本治験総括報告書（中間解析）にはコホート 2 のみの有効性データを示している。

[b] 本治験総括報告書（中間解析）にはコホート 1 及び 2 のみの安全性データを示している。

[c] 相関研究（correlative laboratory study）の結果は本治験総括報告書（中間解析）には記載しない。

[d] 健康関連 QOL の評価結果は本治験総括報告書（中間解析）には記載しない。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、CLL：慢性リンパ性白血病、CR：完全奏効、DOR：奏効期間、ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法、QOL：生活の質、IWCLL：International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia、IWCLL 2008 基準：IWCLL ガイドラインの効果判定基準、MRD：微小残存病変、mRNA：メッセンジャーリボ核酸、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PLCG2：ホスホリパーゼ Cγ2、PLL：前リンパ球性白血病、PR：部分奏効、PRO：患者報告アウトカム、R/R：再発／難治性、SLL：小リンパ球性リンパ腫、TTNT：次治療開始までの期間

2.7.6.2.16.1.2 治験デザイン

本試験は、米国の 1 施設で実施された非盲検、逐次群、用量漸増／拡大、第 Ib 相試験であり、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法又はアカラブルチニブ+venetoclax+抗 CD20 抗体（リツキシマブ又はオビヌツズマブ）併用療法の安全性及び予備的有効性を評価するようデザインされた。本治験総括報告書（中間解析）には、コホート 1 及び 2 のみを対象にデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに収集されたデータを提示する。

本試験では、再発／難治性（R/R）又は未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）患者を以下の 4 コホートのいずれかに組入れ、3 種類の併用療法を評価した。

- コホート 1：R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法
- コホート 2：未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法
- コホート 3：R/R CLL 患者におけるアカラブルチニブ+リツキシマブ+venetoclax 併用療法
- コホート 4：未治療 CLL 患者におけるアカラブルチニブ+オビヌツズマブ+venetoclax 併用療法

本試験では標準的な 3+3 デザインの用量設定期を設け、コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ最初の 6 例において推奨用量を決定した。用量設定期が終了して用量が確定した後、両コホートを拡大してコホート 1 には R/R CLL 患者 26 例、コホート 2 には未治療 CLL 患者 19 例を組み入れた。続いて、R/R CLL 患者 12 例及び未治療 CLL 患者 12 例をそれぞれコホート 3 及び 4 に組み入れた。

有効性の評価項目は、全奏効率（ORR）及び完全奏効（CR）率、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、CR までの期間、次治療開始までの期間（TTNT）、全生存期間（OS）及び患者報告アウトカム（PRO）／健康関連の生活の質（健康関連 QOL）であった。CLL 患者及び前リンパ球性白血病（PLL）の効果判定は、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia（IWCLL）ガイドラインの効果判定基準（IWCLL 2008 基準）の改定（治療により誘発されたリンパ球増加を伴う部分奏効（PR）について記載した）に基づいて実施した。小リンパ球性リンパ腫（SLL）の効果判定基準は、悪性リンパ腫の効果判定基準改訂版に基づいて設定した。CR の確定には、骨髄検査及び画像による腫瘍評価が必要であった。4 コホート全てについて、最初の 24 カ月間は 12 週毎に、その後は 24 週毎に効果判定を実施することとした。コホート 3 及び 4 の被験者については、サイクル 36 以降は年 1 回コンピュータ断層撮影（CT）検査を実施することとした。

安全性評価では、有害事象（重篤な有害事象及び治験薬投与中止又は減量に至った有害事象を含む）及び臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査を含む）を評価した。コホート 1 拡大期に組み入れた最初の 8 例、並びにコホート 3 及び 4 に組み入れた最初の 8 例の検体を用いて薬物動態解析を実施した。

相関性の評価では、CLL 細胞、T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞におけるアカラブルチニブによるブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有及び不活性化作用、並びに BTK 阻害の転帰を中心に評価した。微小残存病変（MRD）解析を実施し、長期的治療効果と MRD 陰性との相関性を評価した。また、これらの併用療法後に再発した被験者からは、耐性機序を評価するために再発時の検体を採取した。

病勢進行が認められた被験者は治験薬の投与を中止した。病勢進行により治験薬の投与を中止した被験者も含め、治験薬の投与を中止した全例が、同意撤回又は死亡しない限り、治験薬最終投与から 30（±7）日後に安全性追跡調査のために来院することとした。治験薬投与中止後は、病勢進行又は他の抗癌療法の開始まで被験者の追跡調査を実施した。中止後の追跡調査期間中の CT スキャンは、2 年間は 24 週毎に、その後は年 1 回実施することとした。病勢進行又は他の抗癌療法の開始後は、死亡、同意撤回、追跡不能まで、約 12 週毎に被験者に連絡を取り、生存状況を確認することとした。

本試験の終了は、最後の被験者の組入れから 36 サイクル後と定義した。

2.7.6.2.16.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断及び主な選択基準

本試験には、IWCLL 2008 基準に基づく中間・高リスク CLL（様々な免疫表現型を含む）、SLL 又は B 細胞性前リンパ球性白血病（PLL）と診断された成人患者を組み入れた。R/R コホート（コホート 1 及び 3）の被験者は、1 回以上の前治療歴を有する患者とした。未治療コホート（コホート 2 及び 4）の被験者は、前治療歴のない 65 歳以上の患者、或いは化学療法を拒否した又は実施不可能な 65 歳未満の患者とした。

目標症例数及び解析対象例数

コホート 1 及び 2 の組入れ予定例数は 45 例であり、実際の組入れ例数も 45 例であった。

2.7.6.2.16.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブ

100 mg カプセルを用い、100 mg を 1 日 2 回経口投与（200mg/日）した。個々のロット番号の一覧は第 5 部 3.5.2.3 項、ACE-CL-003 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.6 に示す。

オビヌツズマブ

サイクル 2 の 1 日目から合計 6 サイクルにわたり静脈内投与した。サイクル 2 の 1 日目は 100 mg を、サイクル 2 の 2 日目には 900 mg を、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目には 1000 mg を投与した。サイクル 3～7 では、それぞれのサイクルの 1 日目に 1000 mg を投与した。

リツキシマブ

サイクル 2 の 1 日目から合計 6 サイクルにわたり静脈内投与した。サイクル 2 の 1 日目に開始用量の 375 mg/m^2 を投与し、その後 375 mg/m^2 を週 1 回で計 3 回、4 週間毎に 1 回で計 5 回投与し、サイクル 7 終了までに合計 9 回投与した。

Venetoclax

10 mg 錠、50 mg 錠又は 100 mg 錠を経口投与した。週 1 回の用量漸増スケジュールで、5 週間かけて推奨 1 日用量の 400 mg まで増量した。サイクル 3 の 1 日目から 1 週間は 20 mg、サイクル 3 の 8 日目から 1 週間は 50 mg、サイクル 3 の 15 日目から 1 週間は 100 mg、サイクル 3 の 22 日目から 1 週間は 200 mg、サイクル 4 の 1 日目からサイクル 15 終了時までは 400 mg を、全て 1 日 1 回経口投与した。

2.7.6.2.16.1.5 治療期間

全コホートの被験者に対し、1 サイクルを 28 日間として治験薬を連続投与した。

コホート 1 及びコホート 2 では、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまでアカラブルチニブを投与した。骨髄 MRD 陰性 CR を達成した被験者は、アカラブルチニブ投与を中止することができ、臨床的病勢進行時にアカラブルチニブの投与を再開してもよいこととした。オビヌツズマブは、サイクル 2 からサイクル 7 まで投与した。

コホート 3 及び 4 では、サイクル 24 までアカラブルチニブを投与し、その後は MRD の状態及び臨床的有効性に基づいて継続するか否かを判断した。オビヌツズマブ及びリツキシマブはサイクル 2 からサイクル 7 まで、venetoclax はサイクル 3 からサイクル 15 まで投与した。

2.7.6.2.16.1.6 統計手法

症例数の算出

コホート 1 及び 2 の症例数は、1）用量漸減の規定、及び 2）第一種過誤を 0.10 に制御するのに十分な検出力により、既存の対照薬と比較して中程度から大幅な ORR 上昇を検出するために必要な症例数に基づいて設定した。コホート 1 及び 2 に 45 例（各コホート 6 例の安全性評価対象例、及びコホート 1 及び 2 にそれぞれ追加する 20 例及び 13 例を含む）が必要であると予測された。

安全性及び忍容性の評価を実施するため、コホート 3 及び 4 の症例数はそれぞれ 12 例と設定した。

解析方法

正式な仮説検定は実施しなかった。記述統計量を用いて、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、治験薬服薬状況及び安全性のデータを要約した。カテゴリカル変数はコホート毎に要約した。

治験総括報告書（中間解析）には、コホート 2 のみの有効性の解析結果（PRO 結果を除く）を示す。ORR、CR 率、PFS、DOR、奏効までの期間、CR までの期間、TTNT 及び OS の解析は、All-Treated Population を対象に実施した。また、ORR は有効性評価可能集団を対象とした結果も要約した。DOR 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

安全性の解析は All-Treated Population を対象とした。有害事象及び重篤な有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 に基づき器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。要約した有害事象は全て試験治療下で発現した有害事象である。また、有害事象の重症度（有害事象共通用語規準［CTCAE］version 4.03 以降）別及び治験担当医師の判断による治験薬との因果関係別の要約も示した。グレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象も要約した。さらに詳細な解析を行うために、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、可能な限り SOC 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、注目すべき有害事象を集計した。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T 細胞／B 細胞／NK 細胞数）の結果を要約した。一部の臨床検査値については、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。更に一部の臨床検査値については、ベースラインから治療期間中の最大グレードまでの変化をシフトテーブルで示した。各バイタルサイン測定値については記述統計量を示し、ベースラインからの変化量を要約した。診察時の異常所見は来院別及び器官別に集計した。米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）のベースラインから治療期間中の最悪スコアへの変化をシフトテーブルで示した。

PRO／健康関連 QOL の解析結果は、本治験総括報告書（中間解析）には示さない。

2.7.6.2.16.2 試験成績

2.7.6.2.16.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験には合計 45 例（コホート 1：R/R 患者 26 例、コホート 2：未治療患者 19 例）が組み入れられ、その全例がアカラブルチニブの投与、1 例を除く全例がオビヌツズマブの投与を受けた。データカットオフ日時点では、45 例中 38 例が試験を継続しており、45 例全例がオビヌツズマブの投与を完了又は中止していたが、アカラブルチニブの投与は 36 例（80.0%）が継続中であった。

全被験者の年齢中央値は 61 歳（範囲：42～76 歳）であった。人種は全例が白人であった。また、ほとんどの被験者が男性（71.1%）であり、民族はほとんどが非ヒスパニック／ラテン系（97.8%）であった。最初の CLL/SLL 診断から治験薬初回投与までの期間の中央値は、コホート 1 では 8.0 年（範囲：0.76～21.11 年）、コホート 2 では 2.4 年（範囲：0.13～20.44 年）であった。コホート 1 の前治療数の中央値は 1 回（範囲：1～9 回）であった。本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、予定される対象患者集団（R/R 又は未治療の CLL/SLL 患者）を代表するものであると考えられた。

2.7.6.2.16.2.2 有効性

有効性はコホート 2 のみの結果を示す。

コホート 2 の All-Treated Population（19 例）における投与 12 カ月時点の ORR は 94.7%（95% CI：74.0～99.9%）であり、投与 12 カ月時点の最良効果は 3 例（15.8%）が CR、15 例（78.9%）が PR であった。コホート 2 の 1 例は、ベースライン後の初回疾患評価の前に有害事象により治験を中止したため有効性評価可能集団から除外した。有効性評価可能集団（18 例）における投与 12 カ月時点の ORR は 100%（95% CI：81.5～100.0%）であった。All Treated Population におけるデータカットオフ日時点の ORR は 94.7%であり、6 例（31.6%）が CR、12 例（63.2%）が PR を達成していた。最初の PR までの期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：2.8～2.8 カ月）であり、最初の CR までの期間の中央値は 18.4 カ月（範囲：5.6～32.3 カ月）であった。データカットオフ日時点で病勢進行が認められたのは効果判定例 18 例のうち 1 例のみ（サイクル 18 に進行、最初の奏効から進行までの期間は 12.9 カ月）であったため、DOR（PR 以上）の中央値は算出できなかった。PFS の中央値も未到達であった。データカットオフ日時点でコホート 2 の全例が生存していた。

2.7.6.2.16.2.3 薬物動態

薬物動態の結果は、第 5 部 3.5.2.3 項、ACE-CL-003 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13 に示す。

2.7.6.2.16.2.4 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.3 項、ACE-CL-003 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14 に示す。

2.7.6.2.16.2.5 薬力動態／薬力学の関係

本試験では、アカラブルチニブの薬物動態／薬力学の関係を評価しなかった。

2.7.6.2.16.2.6 薬理遺伝学解析

薬理遺伝学的解析の結果は治験総括報告書とは別に報告する予定である。

2.7.6.2.16.2.7 安全性

安全性はコホート 1 及びコホート 2 の結果を示す。

アカラブルチニブ投与期間の中央値は 37.7 カ月（範囲：0.92～44.94 カ月）であり、オビヌツズマブの投与期間の中央値は 168 日（範囲：140～169 日）であった。

最も高頻度に認められた有害事象は上気道感染及び体重増加（各 32 例［71.1%］）であり、次いで斑状丘疹状皮疹（30 例［66.7%］）、咳嗽及び下痢（各 29 例［64.4%］）、頭痛（25 例［55.6%］）、悪心（24 例［53.3%］）、関節痛及び浮動性めまい（各 21 例［46.7%］）、便秘（20 例［44.4%］）であった。合計 32 例（71.1%）にグレード 3 以上の有害事象が認められ、そのうち 8 例（17.8%）の有害事象がグレード 4 であった。グレード 5（死亡）の有害事象は報告されなかった。最も高頻度に認められたアカラブルチニブ投与に関連ありと判断された有害事象は下痢及び体重増加（各 14 例［31.1%］）であり、次いで頭痛（11 例［24.4%］）、悪心（10 例［22.2%］）、関節痛（9 例［20.0%］）であった。

グレード 3 以上の有害事象は 32 例に認められ、このうち好中球数減少が最も多かった（11 例）。グレード 3 以上の好中球数減少発現例のうち、2 例はアカラブルチニブと関連あり、3 例

はオビヌツズマブと関連あり、さらに 1 例はアカラブルチニブとオビヌツズマブの両剤に関連ありと判断された。6 例のグレード 3 以上の好中球数減少は治験薬と関連なしと判断された。グレード 3 以上の好中球数減少はすべて非重篤であり、すべて回復した。グレード 4 の有害事象は、好中球数減少以外では 2 例に 4 件認められ、その内訳は、1 例の血小板数減少（2 件）及び高尿酸血症（いずれも非重篤）、並びに 1 例の敗血症（重篤）であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。グレード 4 の血小板数減少はデータカットオフ日時点で継続しており、その他のグレード 4 の事象はすべて回復と報告された。好中球数減少以外で高頻度（発現例数>2 例）に認められたグレード 3 の有害事象は、失神（5 例）、蜂巣炎及び体重増加（各 4 例）、次いで血小板数減少、高血圧及び低リン酸血症（各 3 例）であった。

本試験ではデータカットオフ日までに 4 例（すべてコホート 1）が死亡した（リヒター症候群 2 例、病勢進行 1 例、肺癌 1 例）。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.3 項、ACE-CL-003 試験の治験総括報告書 14.4.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象は 14 例（31.1%）に認められた。最も高頻度に認められた重篤な有害事象は蜂巣炎（4 例）であり、次いで下痢、呼吸困難、肺炎及び失神（各 2 例）であった。アカラブルチニブとオビヌツズマブの両剤に関連ありと判断されたグレード 3 の発熱性好中球減少症 1 件を除き、すべての重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.3 項、ACE-CL-003 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

5 例が有害事象によりアカラブルチニブの投与を中止し、このうち斑状丘疹状皮疹及び嘔吐（各 1 例）はアカラブルチニブと関連ありと判断された。オビヌツズマブの投与中止に至った有害事象はなかった。27 例（60.0%）にアカラブルチニブの投与延期に至った有害事象が認められ、その内訳は、好中球数減少（11 例）、嘔吐（4 例）、並びに、蜂巣炎、下痢、悪心及び血小板数減少（各 3 例）であった。16 例（35.6%）にオビヌツズマブの投与延期に至った有害事象が認められ、その内訳は、注入に伴う反応（12 例）及び好中球数減少（4 例）であった。

注目すべき有害事象（再発血液腫瘍患者との関連性及び既承認の BTK 阻害薬の既知の副作用に基づき設定した事象）はほとんどの被験者に認められた。感染関連事象は 42 例（93.3%）に認められ、そのほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上であったのは 11 例であった。ほとんどの感染が非重篤であり、また、治験薬と関連なしと判断された。出血関連事象は 32 例（71.1%）に認められ、そのほとんどがグレード 1 又は 2 であった。重大な出血関連事象は 3 例に認められ、その内訳は、グレード 3 の血尿（非重篤）が 1 例、グレード 3 の筋肉内出血（重篤）が 1 例、及びグレード 1 の網膜出血（非重篤）が 1 例であった。最も高頻度に認められた心血管系事象は動悸（9 例）であり、次いで狭心症、洞性徐脈、洞性頻脈（各 3 例）であった。ほとんどの心血管系の有害事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象は 2 例に認められた（心房細動［1 例、重篤］及び狭心症［1 例、重篤］）。最も高頻度に認められた血球減少症関連事象は好中球減少症（12 例）であり、その内訳は、好中球数減少（非重篤）が 12 例、及び発熱性好中球減少症（重篤）が 1 例であった。貧血は 3 例に認められ、このうち 2 例の貧血はグレード 3（うち 1 例は重篤）であった。血小板減少症は 4 例に認められ、いずれも非重篤かつグレード 3 又は 4 であった。二次性悪性腫瘍関連事象は 10 例（22.2%）に認められ、そのうち 1 例はグレード 3 の肺腺癌、1 例はグレード 3 の転移性扁平上皮癌であった。グレード 3 の腫瘍崩壊症候群（重篤）が 1 例に認められた。

臨床検査値、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／NK 細胞数、又はバイタルサイン値に臨床的に重要な経時的変動は認められなかった。絶対リンパ球数（ALC）、白血球数及び絶対好中球数（ANC）の減少を含む一部の血液学的パラメータでは、グレードがベースラインより悪化する傾向がみられた。ECOG PS のベースラインからの悪化が 8 例に認められたが、当該 8 例を含む全例の ECOG PS が全評価時点で 2 以下であった。

2.7.6.2.16.3 結論

本試験において、未治療 CLL/SLL 患者に対するアカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法の有効性が確認された。未治療 CLL/SLL 患者（19 例）における投与 12 カ月時点の ORR は 94.7%であり、IWCLL 2008 基準に基づく治験担当医師評価による投与 12 カ月時点の最良効果は 3 例（15.8%）が CR、15 例（78.9%）が PR であった。データカットオフ日時点で 6 例（31.6%）が CR、12 例（63.2%）が PR を達成していた。

本試験では、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法を受けた CLL/SLL 患者において認められた重篤な有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、死亡に至った有害事象は報告されなかった。概して、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ併用療法の CLL/SLL 患者に対する安全性及び忍容性プロファイルは、R/R 患者及び未治療患者のいずれにおいても許容可能なものであった。

2.7.6.2.17 ACE-LY-002 試験（参考資料）5.3.5.2.4

治験の標題：
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
治験実施施設：
海外（米国及び英国）の 7 施設
公表文献：
該当せず
治験期間：
最初の被験者の組入れ日：2014 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
最後の被験者の完了日： 該当せず
データカットオフ日：2017 年 10 月 30 日
開発のフェーズ：
第 Ib 相

2.7.6.2.17.1 試験方法

2.7.6.2.17.1.1 治験目的及び評価方法

表 54 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	**種類**	**内容**	**内容**
主要	安全性	R/R ABC 型 DLBCL 患者を対象としてアカラブルチニブの安全性プロファイルを検討する。	有害事象（重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及びその他の臨床検査項目）、バイタルサイン及び ECOG PS により評価した。
副次	薬物動態	アカラブルチニブの体内動態を検討する。	血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析を行い、アカラブルチニブの薬物動態パラメータを算出した。
副次	薬力学	アカラブルチニブの薬力学作用を評価する。	BTK 占有率及び B 細胞活性化を評価した。
副次	有効性	アカラブルチニブの有効性を ORR、DOR、PFS 及び後治療開始までの期間に基づき評価する。	Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による ORR、DOR 及び PFS、並びに DLBCL に対する後治療開始までの期間

ABC：活性 B 細胞、BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、DOR：奏効期間、ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法、ORR：全奏効率、PFS：無増悪生存期間、R/R：再発／難治性

2.7.6.2.17.1.2 治験デザイン

本試験は、再発／難治性（R/R）de novo 活性 B 細胞（ABC）型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回（1 日の投与量 200 mg）投与したときの安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する多施設共同、非盲検試験であった。

本試験の被験者には、1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与するデザインであった。アカラブルチニブの投与は、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで継続した。臨床的ベネフィットが認められ、アカラブルチニブに対する忍容性が確認された被験者は、サイクル 12 終了以降も治験を継続できることとした。治験薬投与を中止した全被験者（中止理由が病勢進行である場合も含む）は、他の抗癌療法を開始又は同意を撤回しない限り、治験薬最終投与から 30 日（±7 日）後に安全性追跡調査のために来院することとした。

安全性評価では、重篤な有害事象及び治験薬投与中止又は減量に至った有害事象を含む全ての有害事象の解析を行った。臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）は、最初の 4 週間は週 1 回、サイクル 2 では 2 週間に 1 回、その後は月 1 回実施した。薬物動態／薬力学評価はサイクル 1 及び 2 で実施した。また、アカラブルチニブが B 細胞機能の生物学的マーカーに及ぼす影響についても評価した。本試験における有効性は非ホジキンリンパ腫の Lugano 分類に基づいて評価した。画像検査による腫瘍評価は、スクリーニング時及び治験期間中 8～12 週間隔で実施した。

本治験総括報告書には、2017 年 10 月 30 日（データカットオフ日）までに収集した安全性及び有効性データを示した。

2.7.6.2.17.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験には、標準的なアントラサイクリン系及びリツキシマブを含む初回治療レジメンによる治療歴を有し、R/R の de novo ABC 型 DLBCL であることが病理学的に確認されている成人患者を組み入れた。再発患者とは、前治療で部分奏効以上の効果が得られた後に進行した患者と定義した。難治性患者とは、前治療により最良総合効果が安定であった被験者又は前治療による効果が不明の患者と定義した。B 細胞受容体（BCR）阻害薬による治療歴がある患者は除外した。

再発患者 10 例及び難治性患者 10 例を組み入れる予定であった。実際には再発患者 11 例及び難治性患者 10 例を組み入れた。

2.7.6.2.17.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブ 100 mg カプセルを 1 日 2 回（200 mg/日）経口投与した。本試験では 10 ロットのアカラブルチニブを使用し、個々のロット番号及び詳細情報は治験総括報告書に示す。本試験では対照薬は使用しなかった。

2.7.6.2.17.1.5 治療期間

治験の終了とは、最後に組み入れられた被験者がサイクル 12 を完了した時点、若しくは、何らかの理由で治験薬投与を中止し（該当する場合は）30 日間の追跡調査期間を完了した時点のいずれか早い方と定義した。臨床的ベネフィットが認められる被験者は、サイクル 12 以降も投与を継続できることとした。

2.7.6.2.17.1.6 統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、治験薬投与、安全性及び有効性の結果は、記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数は全体集団及びコホート別（再発又は難治性）に集計した。

有効性についてはコホート別（再発又は難治性）及び全体集団で解析を行った。All-treated population を全奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）及び後治療開始までの期間の解析対象集団とした。また、All-treated population のうち最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であったサブ集団を奏効期間（DOR）の解析対象集団とした。DOR、PFS 及び後治療開始までの期間の解析では、Kaplan-Meier 法に基づき推定値を求めた。

有害事象及び重篤な有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 20.1 に基づき器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。要約した有害事象は全て試験治療下で発現した有害事象である。また、有害事象の重症度（有害事象共通用語規準［CTCAE］version 4.03 以降）別及び治験担当医師の判断による治験薬との因果関係別の要約も示した。さらに詳細な解析を行うために、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、可能な限り SOC 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、注目すべき有害事象を集計した。注目すべき有害事象には次の有害事象を含めた：心血管系事象（心房細動を含む）、血球減少症関連事象（貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、出血関連事象（重大な出血関連事象を含む）、肝臓関連事象、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（皮膚を除く二次性悪性腫瘍）及び腫瘍崩壊症候群。

最終投与 30 日後又は安全性追跡調査のための来院日のいずれか遅い時点までの臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー［NK］細胞数）については、CTCAE version 4.03 に基づいてグレードを評価した。一部の臨床検査値については、ベースライン値、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。更に一部の臨床検査値については、ベースラインから治療期間中の最大グレードまでの変化をシフトテーブルで示した。

バイタルサインについても同様に、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）については、ベースラインから治療期間中の最大値までの変化をシフトテーブルで示した。心電図検査はスクリーニング時及び追跡調査時にのみ実施した。スクリーニング時に臨床的に重要な心電図異常がみられた又は補正 QT（QTc）間隔が 480 msec 超であった患者を一覧にした。

2.7.6.2.17.2 試験成績

2.7.6.2.17.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、米国の 5 施設及び英国の 2 施設において、ABC 型 DLBCL 患者（再発 11 例及び難治性 10 例）を組み入れた。全 21 例がアカラブルチニブの投与を受け、難治性コホートの 1 例を除く全例がデータカットオフ日（2017 年 10 月 30 日）時点で治験薬投与を中止していた。全 21 例の年齢中央値は 64 歳（範囲：32～84 歳）であった。約半数が女性（52.4%）であり、半数以上が 65 歳未満であった。ほとんどの被験者の人種は白人であり、民族は非ヒスパニック／ラテン系であった。DLBCL 初回診断からアカラブルチニブ初回投与までの期間の中央値は、難治性コホート（10.0 カ月、範囲：4.6～34.0 カ月）と比較して再発コホートで長く（69.1 カ月、範囲：17.7～301.9 カ月）、治験実施計画書に規定する 2 コホートの前治療の奏効状況と一致してい

た。本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、予定される対象患者集団（R/R ABC 型 DLBCL 患者）を代表するものであると考えられた。

2.7.6.2.17.2.2 有効性

本試験における ORR は 23.8%であった。最良効果が CR であった被験者は合計 4 例（各コホート 2 例）、PR であった被験者は 1 例（難治性コホート）であった。CR 又は PR が得られた 5 例の DOR の中央値は 7.8 カ月（95%信頼区間［CI］：1.8 カ月、推定不能［NE］）であった。Kaplan-Meier 法で推定した全体の PFS の中央値は 1.9 カ月（95% CI：1.8～2.7 カ月）であった。

11 例が他の抗癌治療を新たに受け、これらの被験者の後治療開始までの期間の中央値は 3 カ月（範囲：0.8～21.9 カ月）であった。Kaplan-Meier 法で推定した後治療開始までの期間の中央値は 4.0 カ月であった（95% CI：3.0～7.5 カ月）。

全例の全生存期間中央値は 15.5 カ月（95% CI：4.0 カ月～NE）であった。

再発コホートの全生存期間（中央値 15.5 カ月、95% CI：3.1～15.5 カ月）が難治性コホート（中央値：6.0 カ月、95% CI：1.8 カ月～NE）と比較して顕著に長かったことを除き、全ての有効性結果は再発コホートと難治性コホートで同様であった。

2.7.6.2.17.2.3 薬物動態

薬物動態の結果は、第 5 部 3.5.2.4 項、ACE-LY-002 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.13 に示す。

2.7.6.2.17.2.4 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.4 項、ACE-LY-002 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.14 に示す。

2.7.6.2.17.2.5 薬力動態／薬力学の関係

薬物動態／薬力学の関係については、第 5 部 3.5.2.4 項、ACE-LY-002 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.14 で考察する。

2.7.6.2.17.2.6 安全性

アカラブルチニブの投与を受けた 21 例全例の投与期間中央値は 2.3 カ月（範囲：0.5～22.5 カ月）であり、曝露期間は両コホートで同程度であった。

最も高頻度に認められた有害事象は下痢及び疲労（各 42.9%）であり、次いで貧血（28.6%）、咳嗽（28.6%）、浮動性めまい（28.6%）、頭痛及び悪心（各 23.8%）であった。グレード 3 以上の有害事象は約半数の被験者に認められ、うち 1 例ではグレード 4 の呼吸不全（重篤、治験薬と関連なし）及びグレード 5 の敗血症性ショック（致死的、治験薬と関連なし）が認められた。他の 1 例ではグレード 4 の肺炎（重篤、治験薬と関連なし）及びグレード 5 の呼吸不全（致死的、治験薬と関連なし）が同日に認められた。更に他の 1 例で、グレード 5 の髄膜転移（治験薬と関連なし）が認められた。グレード 3 以上の有害事象の発現頻度及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度において、2 コホート間で特筆すべき差はみられなかった。

本試験で報告された有害事象の大多数が治験薬投与中止に至るものではなかった。3 例（14.3%）が有害事象（髄膜転移［致死的］、呼吸不全［致死的］及び発熱）のため治験薬投与を中止し、3 例（14.3%）が有害事象のため投与を延期した。

3 例が治験薬に関連しないと判断された有害事象（敗血症性ショック、呼吸不全及び髄膜転移）により死亡し、5 例が病勢進行により死亡した。重篤な有害事象は 9 例（42.9%）で 15 件認められた。このうち、腹痛、発熱及び呼吸不全の発現頻度はそれぞれ 2 例（9.5%）であり、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例（4.8%）であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象が 2 例に認められた（発熱及びインフルエンザ B ウイルス検査陽性）。死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.4 項、ACE-LY-002 試験の治験総括報告書 11.4.1 項及び 11.4.2 項を参照のこと。

複数例で注目すべき有害事象（再発血液腫瘍患者との関連性及び承認済みのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬の既知の副作用に基づき設定した事象）が認められた。心房細動関連事象、好中球減少症関連事象、血小板減少症関連事象、重大な出血関連事象、高血圧関連事象、二次性悪性腫瘍関連事象、肺臓炎関連事象または腫瘍崩壊症候群関連事象は認められなかった。グレード 3 以上の注目すべき有害事象は、貧血（5 例）及び感染関連事象（基本語：肺炎、敗血症性ショック、ライノウイルス感染、尿路感染及びウイルス感染）（4 例）であった。

血液生化学検査、血液学的検査及び血清免疫グロブリン値において、ベースラインから最終評価時点までに臨床的に重要な変動はみられなかった。本試験では、1 例が血液生化学検査の結果から Potential Hy’s Law の基準に該当したが、薬物性肝障害は認められなかった。治験薬投与後のバイタルサインに臨床的に意味のある傾向はみられなかった。5 例において初回投与後の ECOG PS 上昇がみられたが、全例のスコアが 2 以下であった。

2.7.6.2.17.3 結論

本試験において、R/R ABC 型 DLBCL 患者にアカラブルチニブを投与したときの ORR は 23.8%であり、うち 4 例では Lugano 分類に基づく CR が得られたことから、アカラブルチニブの有効性が示された。また、死亡を含む重篤な有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率はいずれも低く、アカラブルチニブの忍容性は許容可能であることが示された。

2.7.6.2.18 ACE-LY-003 試験（参考資料）5.3.5.2.5

治験の標題：

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

治験実施施設：

海外（米国）の 10 施設

公表文献：

Fowler NH, Coleman M, Stevens DA, et al. Acalabrutinib alone or in combination with rituximab in follicular lymphoma [Abstract 7549]. Presented at the 2018 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2018; Chicago, IL.

Fowler NH, Coleman M, Stevens DA, et al. Acalabrutinib alone or in combination with rituximab in follicular lymphoma [Abstract PF438]. Presented at the 23rd European Hematology Association (EHA) congress; June 14-17, 2018; Stockholm, Sweden.

治験期間：

最初の被験者の組入れ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）

最後の被験者の完了日： 該当せず

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

開発のフェーズ：

第 Ib/II 相

2.7.6.2.18.1 試験方法

2.7.6.2.18.1.1 治験目的及び評価方法

表 55 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
主要	安全性	R/R FL 患者を対象としてアカラブルチニブ単独療法又はリツキシマブとの併用療法の安全性プロファイルを検討する。	有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T/B/NK 細胞数、バイタルサイン、ECOG PS、並びに併用薬による評価。
副次	安全性	未治療 FL 患者を対象としてアカラブルチニブとリツキシマブの併用療法の安全性プロファイルを検討する。	有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T/B/NK 細胞数、バイタルサイン、ECOG PS、並びに併用薬による評価。

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
副次	薬物動態	アカラブルチニブ単独療法及びリツキシマブとの併用療法での薬物動態を評価する。	薬物動態パラメータの算出。
副次	薬力学	アカラブルチニブ単独療法及びリツキシマブとの併用療法の薬力学的作用を評価する。	PBMC 及び骨髄（得られた場合）におけるアカラブルチニブの BTK 占有率、B 細胞機能の生物学的マーカーに及ぼすアカラブルチニブの影響。
副次	有効性	ORR、DOR、後治療開始までの期間及び PFS に基づきアカラブルチニブ単独療法及びリツキシマブとの併用療法の有効性を評価する。	Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による ORR、DOR、PFS 及び非ホジキンリンパ腫に対する後治療開始までの期間。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、DOR：奏効期間 ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法、FL：濾胞性リンパ腫、ORR：全奏効率、PBMC：末梢血単核細胞、PFS：無増悪生存期間、R/R：再発／難治性、T/B/NK：T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー細胞

2.7.6.2.18.1.2 治験デザイン

本試験は、濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象としてアカラブルチニブ単独療法又はリツキシマブとの併用療法の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間試験であり、現在進行中である。本試験では次の 2 コホートへの組入れを並行して行った：再発／難治性（R/R）FL 患者約 24 例を組み入れる R/R コホート、及び未治療の FL 患者約 12 例を組み入れる未治療コホート。なお、中間解析の前に改訂した治験実施計画書（改訂 4.0）において追加されたパート（すなわちパート 2）には、辺縁帯リンパ腫患者を組み入れることとしていたが、中間解析時点で完了していたのはパート 1（R/R 及び未治療 FL 患者）への組入れのみであったことから、中間解析は当該パート 1 の被験者のみを対象として行った。

R/R コホート

約 24 例を 1:1 の比率（各 12 例）で以下の 2 群のいずれかに無作為割付けすることとした。

- 第 1 群：1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与
- 第 2 群：1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与+リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15 及び 22 日目、並びにサイクル 2～6 の 1 日目に静脈内投与

未治療コホート

約 12 例にアカラブルチニブとリツキシマブを併用投与（1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与+リツキシマブ 375 mg/m^2 をサイクル 1 の 1、8、15 及び 22 日目、並びにサイクル 2～6 の 1 日目に静脈内投与）することとした。

アカラブルチニブの投与は、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで継続した。用量変更基準は、第 5 部 3.5.2.5 項、ACE-LY-003 試験の治験総括報告書（中間解析）9.4.2.2 項に示す。何らかの理由で治験薬投与を中止した被験者は、アカラブルチニブ最終

投与の 30 日（+7 日）後に安全性追跡調査のために来院することとした。同意を撤回した被験者は安全性追跡調査のために来院することが推奨されたが必須とすることはできなかった。

スクリーニング時には全例を対象として、12 誘導心電図、血液学的検査、血清生化学検査、肝炎血清検査及び尿検査に基づく安全性評価を行った。投与を開始（投与 1 日目）した全例を対象に、最初の 4 週間は週 1 回、サイクル 2 では 2 週間に 1 回、サイクル 3～13 では月 1 回、その後は 3 カ月に 1 回の頻度で血液学的検査及び血清生化学検査を含む安全性の評価を行った。薬物動態評価はサイクル 1 及び 2 で実施し、薬力学評価はサイクル 1、2 及び 3 で実施した。腫瘍評価は、試験期間を通じて 8～12 週間隔で実施した。肝炎血清検査では、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎表面抗体（HBsAb）、B 型肝炎コア抗体（抗 HBc）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体を評価した。抗 HBc 陽性又は B 型肝炎（HBV）感染の既往がある被験者については、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法による HBV-DNA 定量測定を治験薬の最終投与から 12 カ月後まで毎月実施してモニタリングした。

2.7.6.2.18.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

2 コホートへの組入れを並行して行った。R/R コホートには R/R FL 患者約 24 例を組み入れ、未治療コホートには未治療 FL 患者約 12 例を組み入れる予定であった。

2.7.6.2.18.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬	剤型及び含量	製造者	ロット番号
アカラブルチニブ	経口投与 100 mg 硬ゼラチンカプセル	Acerta Pharma	治験総括報告書参照.
リツキサン （リツキシマブ）	点滴静注 市販の 100 mg/10 mL 単回使用バイアル及び 500 mg/50 mL 単回使用バイアル	Genentech USA, Inc.	市販品

2.7.6.2.18.1.5 治療期間

アカラブルチニブの治療期間の中央値は R/R アカラブルチニブ群、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群でそれぞれ 7.0 カ月（範囲：1.8～35.0 カ月）、6.0 カ月（範囲：0.2～37.7 カ月）及び 27.6 カ月（範囲：1.8～38.2 カ月）であり、アカラブルチニブの相対用量強度の中央値はそれぞれ 96.2%、97.2%及び 95.4%であった。

2.7.6.2.18.1.6 統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。本治験総括報告書（中間解析）には、データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする本非盲検試験パート 1 の安全性の中間解析結果を示す。

2.7.6.2.18.2 試験成績

2.7.6.2.18.2.1 有効性

中間解析時に有効性の解析は行わなかった。

2.7.6.2.18.2.2 薬物動態

薬物動態の結果は、第 5 部 3.5.2.5 項、ACE-LY-003 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13 に示す。

2.7.6.2.18.2.3 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.5 項、ACE-LY-003 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14 に示す。

2.7.6.2.18.2.4 薬物動態／薬力学の関係

中間解析では該当なし。

2.7.6.2.18.2.5 薬理遺伝学

中間解析では該当なし。

2.7.6.2.18.2.6 安全性

アカラブルチニブの治療期間の中央値は R/R アカラブルチニブ群、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群でそれぞれ 7.0 カ月（範囲：1.8～35.0 カ月）、6.0 カ月（範囲：0.2～37.7 カ月）及び 27.6 カ月（範囲：1.8～38.2 カ月）であり、アカラブルチニブの相対用量強度の中央値はそれぞれ 96.2%、97.2%及び 95.4%であった。

休薬とは、連続 7 日間以上にわたり投与を中断することと定義した。アカラブルチニブの休薬を要した被験者は、R/R アカラブルチニブ群で 2 例（16.7%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 7 例（53.8%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 7 例（53.8%）であった。アカラブルチニブの最初の休薬までの期間の中央値は、R/R アカラブルチニブ群で 47.5 日（範囲：8.0～87.0 日）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 48.0 日（範囲：11.0～842.0 日）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 208.0 日（範囲：59.0～495.0 日）であった。

減量とは、連続 3 日間以上にわたり予定投与量よりも低用量（100 mg 1 日 1 回）を服用することと定義した。アカラブルチニブの減量を要した被験者は、R/R アカラブルチニブ群で 2 例（16.7%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 1 例（7.7%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 3 例（23.1%）であった。アカラブルチニブの最初の減量までの期間の中央値は、R/R アカラブルチニブ群で 253.5 日、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 148.0 日及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 819.0 日であり、全体の範囲は 5.0～849.0 日であった。

アカラブルチニブの投与を 1 回以上受けた 40 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。投与群合計で最も高頻度に認められた有害事象は疲労（21 例［52.5%］）であり、その内訳は R/R アカラブルチニブ群で 7 例（58.3%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 8 例（61.5%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 6 例（46.2%）であった。次いで高頻度であったのは頭痛（19 例［47.5%］）であり、その内訳は R/R アカラブルチニブ群で 8 例（66.7%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 5 例（38.5%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 6 例（46.2%）で、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の頭痛は R/R アカラブルチニブ群の 1 例でのみ認められた。

グレード 3 又は 4 の有害事象は、R/R アカラブルチニブ群で 5 例（41.7%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 8 例（61.5%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 7 例（53.8%）に認められた。グレード 4 の有害事象は全体で 2 例に認められた（R/R アカラブルチニブ群の 1 例の低ナトリウム血症、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群の 1 例の好中球減少症）。未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群でグレード 4 の有害事象は認められなかった。

アカラブルチニブのみと関連ありと判断された有害事象は、R/R アカラブルチニブ群で 7 例（58.3%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 12 例（92.3%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 13 例（100%）に認められた。全体で最も高頻度に認められたアカラブルチニブのみと関連ありと判断された有害事象は、下痢（R/R アカラブルチニブ群：4 例［33.3%］、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群：4 例［30.8%］、未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群：4 例［30.8%］、以下同順）及び頭痛（4 例［33.3%］、4 例［30.8%］及び 5 例［38.5%］）、次いで悪心（3 例［25.0%］、2 例［15.4%］、3 例［23.1%］）であった。

本試験で死亡は認められなかった。重篤な有害事象は R/R アカラブルチニブ群で 1 例（8.3%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 5 例（38.5%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 2 例（15.4%）に認められた。このうち、治験担当医師によりアカラブルチニブのみと関連ありと判断された重篤な有害事象は、R/R アカラブルチニブ群の 1 例（8.3%）（肺感染）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群の 2 例（15.4%）（1 例の菌血症、他の 1 例の蜂巣炎及び上気道感染）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群の 1 例（7.7%）（非心臓性胸痛）に認められた。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.5 項、ACE-LY-003 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

試験中にアカラブルチニブ及びリツキシマブ両剤の投与中止に至った有害事象は 6 例に認められた（R/R アカラブルチニブ群：2 例、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群：3 例、未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群：1 例）。用量変更に至った有害事象は、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 1 例（7.7%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 3 例（23.1%）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、R/R アカラブルチニブ群で 3 例（25.0%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 5 例（38.5%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群で 8 例（61.5%）に認められた。

投与群合計で最も高頻度に認められた注目すべき有害事象（全グレード）は感染関連事象（25 例［62.5%］）であり、次いで出血関連事象（14 例［35.0%］）及び心血管系事象（6 例［15.0%］）であった。報告された注目すべき有害事象のほとんどが非重篤で、ほとんどがグレード 1 又は 2 であり、また、ほとんどがアカラブルチニブ及びリツキシマブの投与中止又はアカラブルチニブ投与遅延に至らなかった。注目すべき有害事象である心室性頻脈性不整脈、重大な出血、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）及び腫瘍崩壊症候群（TLS）に関連する有害事象は認められなかった。

臨床検査の結果において、グレード 3 の尿酸増加が R/R アカラブルチニブ群の 3 例（25.0%）、R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群 2 例（15.4%）及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群 1 例（7.7%）に認められた。グレード 4 の尿酸増加は 2 例（R/R アカラブルチニブ+リツキシマブ群及び未治療アカラブルチニブ+リツキシマブ群の各 1 例）で認められた。TLS の有害事象は報告されなかった。バイタルサインにおいて臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.2.18.3 結論

本試験において、R/R FL 患者集団にアカラブルチニブを単独又はリツキシマブと併用投与したとき、及び未治療 FL 患者集団にアカラブルチニブとリツキシマブを併用投与したときの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。

2.7.6.2.19 ACE-LY-004 試験（参考資料）5.3.5.2.6

治験の標題：
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
治験実施施設：
海外（米国、英国等 9 カ国）の 40 施設
公表文献：
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;391(10121):659-67.
治験期間：
最初の被験者の組入れ日：2015 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
最後の被験者の完了日： 該当せず
治験総括報告書初版のデータカットオフ日：2017 年 2 月 [redacted] 日
治験総括報告書第 2 版（24 カ月後更新）のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：
第 II 相

2.7.6.2.19.1 試験方法

2.7.6.2.19.1.1 治験目的及び評価方法

表 56 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	**種類**	**内容**	**内容**
主要	有効性	ORR（主要評価項目）並びに DOR、PFS 及び OS（副次評価項目）に基づき、R/R MCL 患者におけるアカラブルチニブの有効性を評価する。	主要評価項目：Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による ORR
			副次評価項目：Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による DOR 及び PFS、OS、並びに Lugano 分類に基づく IRC 評価による ORR、DOR 及び PFS
			探索的評価項目： PRO／QOL、Lugano 分類に基づく治験担当医師評価及び IRC 評価による TTR[a]、悪性リンパ腫の効果判定基準改訂版に基づく IRC 評価による ORR、DOR、TTR[a] 及び PFS

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
副次	安全性	アカラブルチニブの安全性プロファイルを検討する。	有害事象（重篤な有害事象を含む）、血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T/B/NK 細胞数、バイタルサイン、ECOG PS、並びに併用薬により評価した。
副次	薬物動態	アカラブルチニブの体内動態を検討する。	薬物動態パラメータの算出。薬物動態報告書は、治験総括報告書初版に添付した。
副次	薬力学	アカラブルチニブの薬力学的作用を評価する。	PBMC 及び骨髄（得られる場合）におけるアカラブルチニブの BTK 占有率、B 細胞機能の生物学的マーカーに及ぼすアカラブルチニブの影響。薬力学報告書は、治験総括報告書初版に添付した。

[a] TTR には、最初の奏効までの期間、最良効果までの期間及び CR までの期間が含まれる。

注：治験総括報告書初版において IRC 評価の結果と治験担当医師評価の結果の一致率が非常に高く追加確認が不要と判断したため、治験総括報告書第 2 版（24 カ月後更新）では IRC 評価の解析を実施しなかった。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、CR：完全奏効、DOR：奏効期間、ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法、IRC：独立評価委員会、MCL：マントル細胞リンパ腫、NHL：非ホジキンリンパ腫、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PBMC：末梢血単核細胞、PFS：無増悪生存期間、PRO：患者報告アウトカム、QOL：生活の質、R/R：再発／難治性、T/B/NK 細胞：T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー細胞、TTR：奏効までの期間

2.7.6.2.19.1.2 治験デザイン

本試験は、組織学的にマントル細胞リンパ腫（MCL）が確認され、1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を受けた後に再発した患者を対象とする第 II 相、多施設共同、非盲検試験であり、主に全奏効率（ORR）に基づいて、再発／難治性（R/R）MCL 患者におけるアカラブルチニブの有効性を評価するようデザインされた。奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）に基づく評価も行った。

約 117 例を組み入れ、1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与するデザインであった。アカラブルチニブの投与は、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで継続した。用量変更は治験実施計画書の規定に従って実施した。病勢進行を含め何らかの理由（死亡、追跡不能及び同意撤回を除く）で治験薬の投与を中止した被験者は中止時来院を行うこととした。さらに、治験薬の投与を中止した全ての被験者は、中止時来院に加えて、治験薬最終投与から 30 日（+7 日）後に安全性追跡調査のために来院することとした。

治療期間中は、禁忌でない限り造影剤を使用して腫瘍評価のためのコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを、サイクル 2 終了時（±7 日）、サイクル 4 終了時（±7 日）、サイクル 6 終了時、及びその後は 3 サイクル（12 週）毎に実施したが、治験担当医師の判断によってはそれより頻回に実施することとした。また、陽電子放射断層撮影（PET）/CT スキャンは、サイクル 2 終了時（±7 日）及びサイクル 6 終了時に実施し、完全奏効（CR）確認時又は臨床的に必要と判断された場合には随時実施することとした。サイクル 6 以降は、撮像時間帯（予定来院日の 21 日前から 7 日後まで）内において、CT スキャン及び PET/CT スキャンを実施することが可能で

あった。CR が確定した被験者は、病勢進行（PD）が疑われない限り、それ以降の試験期間中に PET/CT スキャンを実施する必要はなかった。消化管浸潤の既往が確認されている被験者では、CR 確認のために内視鏡検査を必須とした。

PD 以外の理由でアカラブルチニブの投与を中止した被験者は、治験薬最終投与から PD が認められる又は後治療開始のいずれか早い時点まで、約 12 週毎に追跡調査を実施した。本期間中は、病勢評価のために約 12 週毎にスキャンを実施した。

病勢進行又は後治療を開始した被験者は、同意を撤回しない限り、死亡又は追跡不能となるまで約 12 週毎に来院又は電話にて連絡をとり、生存状況及び後治療開始の有無を確認した。

スクリーニング時には全被験者に対して安全性評価のための検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を実施した。

投与を開始（投与 1 日目）した全被験者に対して、最初の 4 週間は毎週、サイクル 2 は 2 週毎、サイクル 3 からサイクル 12 までは 4 週毎、その後は 12 週毎に安全性の評価を実施した。薬物動態又は薬力学の検査は、サイクル 1 及びサイクル 2 に最大 48 例を対象に実施した。腫瘍評価は、試験期間を通じて 8～12 週間隔で実施した。

有効性の主要解析は、治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）に従い、治験担当医師評価に基づいて行った。独立評価委員会（IRC）による有効性評価項目の独立評価は、治験総括報告書初版作成時の解析対象集団に対してのみ実施した。治験総括報告書初版において IRC 評価及び治験担当医師評価の結果の一致率が非常に高く追加確認が不要と判断したため、24 カ月後更新では IRC 評価の解析を実施しなかった。

2.7.6.2.19.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断

1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療歴を有する R/R MCL

主な選択基準

- 病理学的に MCL が確認されている 18 歳以上の男性及び女性で、染色体転座 t(11;14)(q13;q32)及び／又はサイクリン D1 過剰発現を有する単クローン性 B 細胞が確認されている患者
- MCL に対して 1 レジメン以上 5 レジメン以下の前治療を受けた後に再発又は難治性を示し、現在さらなる治療を必要とする患者
- 放射線画像上で測定可能なリンパ節腫大又は節外性リンパ系腫瘍を有する患者（CT スキャンで測定した最長径が 2.0 cm 以上、垂直方向の最長径が 1.0 cm 以上の病変を 1 つ以上有すると定義）。

目標症例数及び解析対象例数

本試験には約 117 例を組み入れる予定であった。実際には合計 124 例を組み入れ、全例を All-treated Population とした。

2.7.6.2.19.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg カプセルを 1 日 2 回継続投与した。本試験で使用したアカラブルチニブ 100 mg のロット番号は、第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.6.24m に示す。本試験では対照薬は使用しなかった。

2.7.6.2.19.1.5 治療期間

アカラブルチニブの投与は、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで、あるいは同意撤回、死亡又は治験担当医師が判断するまで継続した。

2.7.6.2.19.1.6 統計手法

本試験では、スクリーニング時、サイクル 2 終了時、サイクル 4 終了時、サイクル 6 終了時、及びその後は 3 サイクル（12 週）毎に疾患評価を実施した。サイクル 2 終了時に速やかな効果発現が認められたことから、組入れ完了日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から約 14 カ月後にデータが必要数に達すると予想された（第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.9.24m、SAP の 8.0 項参照）。1 サイクルは 28 日であることから、14 カ月時点はサイクル 15 の来院時となる。そこで治験依頼者は、第 II 相試験終了後（EOP2）相談における米国食品医薬品局（FDA）の助言に従い、解析のデータカットオフ日を 2017 年 2 月 [redacted] 日とした（治験総括報告書初版作成時の解析）。更に、FDA の要請に従い、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフした時点のデータを用いて 24 カ月追跡調査後の追加解析を行った（治験総括報告書第 2 版［24 カ月後更新］作成時の解析）。治験総括報告書初版（データカット日：2017 年 2 月 [redacted] 日）の時点で、治験実施計画書に規定する解析に大きな変更はなかった。

治験総括報告書には、2015 年 3 月 [redacted] から最後の被験者の組入れの約 14 カ月後（サイクル 15）までの有効性（主要及び副次評価項目）、安全性、薬物動態及び薬力学の解析結果を示す（第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書初版［データカットオフ：2017 年 2 月 [redacted] 日］）。更に、2015 年 3 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までの有効性及び安全性の累積データに対する解析結果（24 カ月後更新）も示す（第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書第 2 版［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）。全例が本試験を完了した時点でも解析を行う計画である。

MCL に関する Type C Content and Format meeting において、FDA より、添付文書の記載を考慮し、IRC 評価による ORR を主要評価項目として使用すべきとの助言を受けた。本試験は、Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による ORR を主要評価項目として実施したため、治験実施計画書に合わせて SAP においても治験担当医師評価の ORR を主要評価項目としていた。添付文書の要件を満たすために、治験担当医師評価の ORR について実施することになっていた全ての解析を、Lugano 分類に基づく IRC 評価の ORR に対しても行うこととした。しかし、治験総括報告書初版において、IRC 評価の結果と治験担当医師評価の結果の一致率が非常に高く追加確認が不要と判断したため、治験総括報告書第 2 版（24 カ月後更新）では IRC 評価の解析を実施しなかった。従って、治験総括報告書初版及び第 2 版（24 カ月後更新）では主要評価項目として治験担当医師評価の ORR を解析した。尚、治験総括報告書初版における Lugano 分類に基づく治験担当医師評価と IRC 評価間の ORR 及び CR の一致率は、それぞれ 91.1%及び 93.5%であった。

ORR は、Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による最良効果が CR 又は部分奏効（PR）であった被験者の割合と定義した。ORR 及び正確な二項分布を用いて算出した両側 95%信頼区間（CI）を示した。サブグループ解析は、治験総括報告書初版及び第 2 版（24 カ月後更新）作成時における結果を提示した。

DOR、PFS 及び OS の解析では、Kaplan-Meier 法を用いて推定値を求めた。治験総括報告書初版及び第 2 版（24 カ月後更新）作成時において、イベント発生時点の四分位点及び選択した時点における無イベント生存率について、Kaplan-Meier 推定値及び 95% CI を算出した。

治験総括報告書初版及び第 2 版（24 カ月後更新）においては、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 及び 20.1 を用いて全有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。

2.7.6.2.19.2 試験成績

2.7.6.2.19.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

2015 年 3 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に合計 124 例を本試験に組み入れ、全例に治験薬を投与した。本多施設共同試験は 9 カ国の 40 施設で実施した。各国の被験者組入れ率は、高い順では米国（36.3%）、フランス（21.0%）、ポーランド（15.3%）、英国（10.5%）、イタリア（6.5%）、オランダ（4.0%）、スペイン（3.2%）、オーストラリア及びベルギー（各 1.6%）であった。24 カ月後更新時点において、被験者の 39.5%が治験薬の投与を継続しており、61.3%が治験を継続していた。治験薬投与中止の主な理由は PD（43.5%）であり、試験中止の主な理由は死亡（34.7%）であった。試験期間の中央値は 26.3 カ月（範囲：0.3～35.1 カ月）であった。

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、予定される対象患者集団（1 レジメン以上の前治療歴を有する R/R MCL 患者）を代表するものであると考えられた。過半数の被験者が 65 歳以上（64.5%）であり、うち 25.8%が 75 歳以上であった。ほとんどの被験者が男性（79.8%）及び白人（74.2%）であり、ベースラインの米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）は 0（57.3%）又は 1（35.5%）であった。ベースライン時点で 24.2%の被験者が難治性であった。MCL に対する前治療数中央値は、2 レジメン（範囲：1～5）であり、22.6%の患者が 3 レジメン以上の治療を受けていた。大部分の患者（95.2%）が前治療としてリツキシマブの投与を受けていた。それ以外で最も多かった前治療は、シクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチン／プレドニゾン（CHOP）療法をベースとしたレジメン（51.6%）であり、次いでシタラビン（AraC）をベースとしたレジメン（33.9%）であった。合計 17.7%の被験者が幹細胞移植を受けていた。節外臓器浸潤は、治験総括報告書初版作成時点では 90 例（72.6%）、第 2 版（24 カ月後更新）作成時点では 89 例（71.8%）に認められた。節外臓器浸潤がみられた被験者の 50.8%が骨髄浸潤であった。骨髄以外で高頻度に浸潤が認められた部位は、消化管（10.5%）及び肺（9.7%）であった。ベースラインの予後不良因子は、Ann-Arbor リンパ腫病期分類が IV 期（75.0%）、及び simplified MCL International Prognostic Index のスコアが中リスク（43.5%）及び高リスク（16.9%）であった。

2.7.6.2.19.2.2 有効性

2015 年 3 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに組み入れられた R/R MCL 患者 124 例の 24 カ月後更新（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の有効性の結果を以下及び表 57 に要約する。

- Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による ORR は 80.6%（95% CI：72.6%～87.2%）であった。
- Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による CR 率は 42.7%（95% CI：33.9%～51.9%）であった。治験総括報告書初版以降に PR から CR に変化した被験者は 4 例（被験者 ID：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）であった。
- 全体の追跡調査期間（試験期間）の中央値は 26.3 カ月（範囲：0.3～35.1）であった、Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による DOR の中央値は 25.7 カ月であった。推定持続的奏効率は 12 カ月時点では 73.2%（95% CI：63.1%～80.9%）、18 カ月時点では

59.0%（95% CI：48.3%～68.1%）、24 カ月時点では 52.4%（95% CI：41.5%～62.2%）、30 カ月時点では 38.1%（95% CI：22.2%～53.9%）であった。

- Lugano 分類に基づく治験担当医師評価による PFS は 19.5 カ月であった。推定無増悪生存割合は 12 カ月時点では 67.1%（95% CI：57.8%～74.8%）、18 カ月時点では 53.6%（95% CI：44.1%～62.2%）、24 カ月時点では 49.0%（95% CI：39.6%～57.8%）、30 カ月時点では 37.5%（95% CI：26.1%～48.8%）であった。
- 大多数の被験者（80.6%）の最良効果が CR 又は PR であった。奏効例の 92%がサイクル 2 終了時の初回腫瘍評価において奏効が得られ、100%がサイクル 4 終了時の 2 回目の腫瘍評価において奏効が得られていた。奏効までの期間の中央値は 1.9 カ月（範囲：1.5～4.4）であった。
- 最良効果までの期間の中央値は 2.0 カ月（範囲：1.6～25.7）であった。42.7%の被験者で CR が得られた。CR までの期間の中央値は 3.7 カ月（範囲：1.7～25.7 カ月）であった。
- ORR は事前に規定したサブグループ（年齢、性別、人種、前治療のレジメン数、Ann Arbor の病期、ECOG PS、消化管浸潤の有無、腫瘍の大きさ、前治療の種類［ボルテゾミブ、レナリドミド含む］）で一貫していた。
- 24 カ月後更新時点で 61.3%が試験を継続し、34.7%が死亡していた。ほとんどの死因は病勢進行であった（全例の 23.4%、第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書 8.3.1 項参照）。12 カ月時点の推定全生存割合は 86.8%（95% CI：79.3%～91.7%）であった。本試験では OS は中央値に到達していない。推定全生存割合は、18 カ月時点では 76.6%（95% CI：68.0%～83.2%）、24 カ月時点では 72.4%（95% CI：63.5%～79.5%）、30 カ月時点では 65.6%（95% CI：56.0%～73.6%）であった。

表 57　主要評価項目及び主な副次的評価項目の Lugano 分類に基づく治験担当医師評価（24 カ月後更新時点）

	Investigator assessments N=124	
	n (%)	95% CI [a]
ORR (CR + PR)	100 (80.6%)	(72.6%, 87.2%)
CR	53 (42.7%)	(33.9%, 51.9%)
PR	47 (37.9%)	(29.3%, 47.1%)
DOR [b], N=100		
Median (95% CI), months	25.7 (17.5, NE)	
6-month estimate (95% CI), %	81.8 (72.6, 88.1)	
12-month estimate (95% CI), %	73.2 (63.1, 80.9)	
18-month estimate (95% CI), %	59.0 (48.3, 68.1)	
24-month estimate (95% CI), %	52.4 (41.5, 62.2)	
30-month estimate (95% CI), %	38.1 (22.2, 53.9)	
PFS [c], N=124		
Median (95% CI), months	19.5 (16.5, 27.7)	
6-month estimate (95% CI), %	74.1 (65.2, 81.0)	
12-month estimate (95% CI), %	67.1 (57.8, 74.8)	
18-month estimate (95% CI), %	53.6 (44.1, 62.2)	

	Investigator assessments N=124	
	n (%)	95% CI [a]
24-month estimate (95% CI), %	49.0 (39.6, 57.8)	
30-month estimate (95% CI), %	37.5 (26.1, 48.8)	

[a] 95% exact binomial CI.

[b] Duration of response was calculated as the number of months from first documented response to the date of the first event (PD or death) or censoring before the data cutoff date.

[c] Progression-free survival was calculated as the number of months from first dose date to the date of first event (PD or death) or censoring prior to the data cutoff.

Note: The 24-month update data cutoff date was [redacted] 20[redacted].

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response.

ACE-LY-004 試験の治験総括報告書 Synopsis Table 2 から引用

2.7.6.2.19.2.3 薬物動態及び薬力学

治験総括報告書初版において、薬物動態報告書及び薬力学報告書を別途作成し、第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書の添付資料 12.1.13 及び 12.1.14 にそれぞれ示した。治験総括報告書第 2 版（24 カ月後更新）においては、薬物動態報告書及び薬力学報告書は作成していない。

2.7.6.2.19.2.4 安全性

24 カ月後更新（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の安全性の結果を以下に要約する。本試験に組み入れられた 124 例全例の治験実施計画書規定による治験治療は、1 サイクルを 28 日間としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回連続投与することであった。24 カ月後更新時点における相対用量強度は 98.7%であった。投与期間中央値は 17.3 カ月（範囲：0.1～35.1 カ月）であった。

合計 36 例（29.0%）が治験薬を休薬（未投与期間が連続 7 日以上と定義）した。その主な理由は「その他－試験手順」及び有害事象（各 16.9%）であった。治験実施計画書では、大手術の前後 3 日間はアカラブルチニブを休薬するよう推奨していた。また、最初の休薬までの期間の中央値は 182 日（範囲：4～679 日）であった。

合計 10 例（8.1%）が治験薬を減量（連続 3 日間以上にわたり予定投与量よりも低用量を投与と定義）した。

ほとんどの被験者（98.4%）で 1 件以上の有害事象が認められた。最も高頻度（発現率≥20%）に認められた有害事象は、頭痛（37.9%）、下痢（36.3%）、疲労（28.2%）、咳嗽（21.8%）、及び筋肉痛（21.0%）であった。最も高頻度（発現率≥5%）に認められたグレード 3 又は 4 の有害事象は、好中球減少症（10.5%）、貧血（10.5%）、及び肺炎（5.6%）であった。

本試験において、合計 43 例（34.7%）が試験期間中に死亡した（死亡のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。このうちの過半数（29 例）が病勢進行による死亡であった。合計 6 例が有害事象により死亡し、その内訳は、大動脈狭窄（治験薬と関連しない重篤な有害事象）、肺塞栓症（治験薬と関連しない重篤な有害事象）、非小細胞肺癌（治験薬と関連しない重篤な有害事象）、骨髄異形成症候群（治験薬と関連しない重篤な有害事象）、自殺（重篤な有害事象）、及

び肺炎（全て各 1 例）であった。また、合計 3 例の死亡が「原因が病勢進行か否か不明」に分類された（1 例は治験薬最終投与 198 日後に死亡、1 例は治験薬最終投与 705 日後に死亡、1 例は最終投与 176 日後に多臓器不全で死亡）。更に、5 例の死亡原因が「その他」に分類され、その内訳は、二次性骨髄性白血病（治験薬最終投与 277 日後に死亡）、大腸腫瘍及びストーマ除去の合併症による腸閉塞（治験薬最終投与 63 日後に死亡）、同種移植後の移植片対宿主病（治験薬最終投与 275 日後に死亡）、続発性急性骨髄性白血病（治験薬最終投与 516 日後に死亡）、及び肺癌（治験薬最終投与 728 日後に死亡）（全て各 1 例）であった。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書 11.4.1 項を参照のこと。

治験総括報告書初版で死亡原因が「不明」であった 2 例の死亡については、24 カ月後更新時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において以下のように変更された。1 例は骨髄異形成症候群及び病勢進行が認められ、治験薬最終投与 109 日後に死亡した被験者で、24 カ月後更新において主な死因が「不明」から「骨髄異形成症候群」に変更された。他の 1 例は病勢進行のため治験薬投与を中止し、治験薬最終投与 344 日後に死亡した被験者で、24 カ月後更新において主な死因が「不明」から「病勢進行」に変更された。

重篤な有害事象の発現率は 43.5%であった。2 例以上で報告された重篤な有害事象は、肺炎（4.8%）、貧血（4.0%）、全身健康状態悪化（2.4%）、敗血症（1.6%）、腫瘍崩壊症候群（TLS）（1.6%）、嘔吐（1.6%）、大腸炎（1.6%）及び発熱（1.6%）であった。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書 11.4.2 項を参照のこと。

治験薬投与中止に至った有害事象が 10 例（8.1%）に、治験薬の用量変更に至った有害事象が 2 例（1.6%）に、及び治験薬投与遅延に至った有害事象が 39 例（31.5%）に認められた。2 例以上で報告された投与遅延に至った有害事象は、嘔吐（4.8%）、肺炎（4.0%）、悪心（3.2%）、貧血（2.4%）、帯状疱疹（2.4%）、好中球減少症（2.4%）、発疹（2.4%）、尿路感染（2.4%）、下痢（1.6%）、頭痛（1.6%）、腸閉塞（1.6%）及び好中球数減少（1.6%）であった。

注目すべき有害事象

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新たなデータ及び既承認の BTK 阻害薬の薬理作用に基づき、解析を実施する前に特定した。

心血管系事象の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 の事象は 24 カ月後更新時点で 4 例（3.2%）に認められた。2 例以上で報告された心血管系事象は、僧帽弁閉鎖不全症（グレード 1 又は 2）及び頻脈（グレード 1 又は 2）であった。また、1 例にグレード 1 の心房細動が認められたが、本事象は有害事象の基準を満たしていなかったことから、データカットオフ後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験実施医療機関により有害事象から削除された。全体で 4 例（3.2%）に認められたグレード 3 又は 4 の心血管系事象の内訳は、治験総括報告書初版に記載されている急性心筋梗塞及び心肺停止（各 1 例）、並びに、新たに報告されたグレード 3 の冠動脈疾患（被験者 [redacted]。投与 133 日目に冠動脈疾患を発症し、本事象に対する治療及び入院の後、投与 163 日目に本事象は回復した）であった。この冠動脈疾患は治験薬と関連なしと判断され、当該被験者は治験薬最終投与 109 日後に骨髄異形成症候群により死亡した。

最も高頻度に認められたグレード 3 又は 4 の血球減少症関連事象は好中球減少症（13.7%）であり、次いで貧血（10.5%）、血小板減少症（4.8%）であった。治験薬投与遅延に至った血球減少症関連事象は、好中球減少症（3 例）、好中球数減少（2 例）及び貧血（3 例）であった。治験薬投与中止に至った血球減少症関連事象は、血小板減少症の 1 例のみであった。24 カ月後更新時点において、被験者 [redacted] が治験薬最終投与 109 日後に骨髄異形成症候群により死亡していたことが明らかとなった。当該被験者の主な死因は「不明」から有害事象に変更された。

出血関連事象の発現率は 33.1%であった。最も高頻度に認められた出血関連事象は挫傷（12.9%）、次いで点状出血（8.9%）であった。重大な出血関連事象は合計 3 例に認められ、その内訳は、胃潰瘍の既往歴のある 1 例で投与遅延に至るグレード 3 の胃腸出血（治験薬と関連なし）、1 例で投与遅延に至るグレード 3 の血尿の重篤な有害事象（治験薬と関連あり）、及び 1 例で投与遅延に至るグレード 3 の（左大腿部の）血腫（治験薬と関連あり）であった。

肝臓関連事象（全グレード）は 5 例（4.0%）に認められた。このうちグレード 3 又は 4 の事象は 2 例であり、その内訳は、1 例がピペラシリン／タゾバクタムに関連するグレード 3 の薬物性肝障害、他の 1 例がグレード 3 の肝毒性（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］にグレード 3 の一過性増加がみられたが、ビリルビン及びアルカリホスファターゼは正常）であった。いずれの事象も治験薬の投与遅延に至ったが、投与中止には至らなかった。

高血圧関連事象は 3 例（2.4%）に認められ、うち 1 例は治験薬の投与遅延に至る（投与中止には至らない）グレード 3 の高血圧であった。また、血圧上昇が 1 例（0.8%）に認められた。

感染関連事象（全グレード）の発現率は 61.3%であった。グレード 3 又は 4 の感染関連事象の発現率は 14.5%であり、このうち最も高頻度であったのは肺炎（5.6%）であった。

間質性肺疾患関連事象は 3 例（2.4%）に認められた。3 例のうちの 1 例（被験者 [redacted]）は、投与 57 日目に重篤な間質性肺疾患（グレード４）を発現し、本事象は治験薬と関連ありと判断された。投与 79 日目にプレドニゾンによる治療が開始され、投与 86 日目に本事象は回復した。本事象発現中に治験薬の投与中断はされなかった。24 カ月後更新時点においては、当該被験者は投与 598 日目に発疹（非重篤）により治験薬投与中止に至り、投与 774 日目に死亡した。2 例目（被験者 [redacted]）は、投与 163 日目にグレード 2 の肺線維症を発現し、本事象は治験薬投与と関連ありと判断された。投与 186 日目に治験薬投与を中止し、投与 270 日目に本事象は回復した。3 例目（被験者 [redacted]）は、投与 516 日目にグレード 1 の間質性肺疾患を発現し、本事象は治験薬と関連ありと判断された。治験薬投与の変更又は本事象に対する治療はされなかった。24 カ月後更新のためのデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で本事象は継続していた。

二次性悪性腫瘍関連事象は 10 例（8.1%）に認められ、このうち 4 例（3.2%）は皮膚以外の二次性悪性腫瘍（Epstein-Barr ウイルス［EBV］に関連する大細胞型 B 細胞リンパ腫、浸潤性乳管癌、髄膜転移及び非小細胞肺癌）であった。浸潤性乳管癌が認められた被験者は治験薬投与を延期した。EBV に関連する大細胞型 B 細胞リンパ腫が認められた被験者及び髄膜への転移が認められた被験者では治験薬投与を中止した。24 カ月後更新時点で、被験者 [redacted] は MCL による髄膜転移（腰椎穿刺により確認）及び病勢進行により治験薬投与を中止した。リツキシマブ及びメトトレキサートによる他の抗癌治療を開始した後、緩和目的の全脳放射線治療を受けた。当該被験者は病勢進行により死亡した。また、被験者 [redacted] が死亡したことにより、当該被験者の非小細胞肺癌（グレード 3 の重篤な有害事象）は、24 カ月後更新時点でグレード 5 の重篤な有害事象に変更された。

TLS が 3 例（2.4%）に認められた。全ての事象がグレード 3 又は 4 であり、いずれも病勢進行に伴って発現した。治験薬投与遅延又は投与中止に至った TLS はなかった。

過量投与が 1 例で 1 件報告された。当該被験者は予定通りに朝の治験薬を服用した後、夜の治験薬服用時に誤って 2 回分（100 mg×2 カプセル）を服用した。その 2 日後にグレード 2 の有害事象が 2 件（下痢及び悪心）発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

本試験において、血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン値、T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー（NK）細胞数、又はバイタルサインに臨床的に重要な経時的変動はみられなかった（第 5 部 3.5.2.6 項、ACE-LY-004 試験の治験総括報告書 8.5 項及び 8.6 項参照）。

1 例が臨床検査結果において Hy's law 基準の一部（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上に増加し、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上に増加）を満たしたためさらにデータを評価したところ、治験薬以外の原因（胆管閉塞及び病勢進行）が存在したことから、本症例は Hy's law case には該当しないと判断された。

本試験期間中に妊娠はみられなかった。

概して、本試験において、アカラブルチニブ 100 mg を R/R MCL 患者に 1 日 2 回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.19.3 結論

本第 II 相非盲検試験において R/R MCL 患者を対象としてアカラブルチニブを単独投与した結果、治験総括報告書初版作成（データカットオフ日：2017 年 2 月 [redacted] 日）時点では、ORR 及び CR 率は高く、奏効は持続的かつ臨床的に意味のあるものであった。また、有害事象の発現頻度及び重症度は低く、さらに有害事象による治験薬投与中止例は少数であり、アカラブルチニブの安全性プロファイルは許容可能なものであった。総じて、アカラブルチニブによる治療は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したことから、R/R MCL 患者に対する有望な治療選択肢になると考えられた。

24 カ月後更新時点における有効性及び安全性の全般的結果は、前述の治験総括報告書初版時点の結果と一貫していた。

2.7.6.2.20 ACE-MY-001 試験（参考資料）5.3.5.2.7

治験の標題：
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
治験実施施設：
海外（米国及び英国）の 11 施設
公表文献：
該当せず
治験期間：
最初の被験者の組入れ日：2015 年 2 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
最後の被験者の完了日： 該当せず
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：
第 Ib 相

2.7.6.2.20.1 試験方法

2.7.6.2.20.1.1 治験目的及び評価方法

表 58 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	**種類**	**内容**	**内容**
主要	安全性	再発又は難治性 MM 患者を対象にデキサメタゾン併用下又は非併用下のアカラブルチニブの安全性を検討する。	有害事象（重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及びその他の臨床検査項目）、バイタルサイン、並びに ECOG PS により評価した。
副次	薬物動態	デキサメタゾン併用下及び非併用下のアカラブルチニブの体内動態、及びアカラブルチニブ併用下のデキサメタゾンの体内動態を検討する。	血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析を行い、アカラブルチニブ及びデキサメタゾンの薬物動態パラメータを算出した。
副次	薬力学	デキサメタゾン併用下及び非併用下のアカラブルチニブの薬力学作用を評価する。	BTK 占有率及び B 細胞活性化を評価した。

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	内容
副次	有効性	デキサメタゾン併用下及び非併用下のアカラブルチニブの有効性を ORR、DOR、臨床的ベネフィットの割合、疾患コントロール率及び PFS に基づき評価する。	国際骨髄腫ワークショップ コンセンサスパネル 1 及び欧州血液骨髄移植学会（EBMT）が提唱する現行ガイドラインに基づく治験担当医師の評価による ORR、DOR、臨床的ベネフィットの割合、疾患コントロール率及び PFS
副次	有効性	MM 細胞における生物学的バイオマーカーと治療効果の関係を探索する。	薬力学バイオマーカーのベースライン値又は早期変化と BTK 阻害効果との間の相関性

治験薬に対する奏効例が少なかったため、MM 細胞における生物学的マーカーと治療効果の関係は評価しなかった。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、DOR：奏効期間、ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ（による全身状態の総括的評価方法）、EBMT：European Group for Blood and Marrow Transplant （欧州血液骨髄移植学会）、MM：多発性骨髄腫、ORR：全奏効率、PFS：無増悪生存期間

2.7.6.2.20.1.2 治験デザイン

本試験は、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間試験であった。組み入れられた被験者は、デキサメタゾン併用下又は非併用下でアカラブルチニブを投与する以下の 2 つのコホートに 1:1 の比で無作為割付けされた。

- コホート 1：アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回連続投与
- コホート 2：アカラブルチニブ 100 mg 1 日 2 回連続投与+デキサメタゾン 40 mg 週 1 回投与

いずれのコホートも 1 サイクルを 28 日間とし、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで投与を継続した。また、安全性が確認されベネフィットが得られている限り、無期限にアカラブルチニブの投与を継続できた。コホート 1 の被験者は、病勢進行が確認された場合はデキサメタゾンを治療レジメンに追加する、又は疾患状態にかかわらずコホート 2（アカラブルチニブ+デキサメタゾンコホート）へクロスオーバーすることが可能であった（治験実施計画書の Amendment 1 において追加）。

安全性評価では、重篤な有害事象を含む全ての有害事象の解析を行った。臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）は、最初の 4 週間は週 1 回、サイクル 2 では 2 週間に 1 回、その後は月 1 回実施した。薬物動態／薬力学評価は、サイクル 1 及び 2 で実施した。

国際骨髄腫ワークショップコンセンサスパネル 1 及び欧州血液骨髄移植学会（EBMT）が提唱する現行ガイドラインに基づき、治験担当医師が疾患反応及び進行の評価を行った。腫瘍評価はスクリーニング時及び治験期間中 8～12 週間隔で実施した。

本治験総括報告書には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）までに収集した安全性及び有効性データを示した。

2.7.6.2.20.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

本試験には、多発性骨髄腫（MM）と確定診断され、1 レジメン以上の前治療を受けた後に再発又は難治性を示し、治験登録時に病勢進行している患者を組み入れた。

スクリーニング時に評価可能な骨髄腫は、以下のいずれか 1 つ以上を満たすものと定義した。

- 血清中 M 蛋白が 0.5g/dL 以上
- 尿中 M 蛋白が 200 mg/24 時間以上
- 血清中又は尿中 M 蛋白が検出不能である被験者は、血清中遊離軽鎖（SFLC）が 100 mg/L 超（involved 軽鎖）かつ血清中 κ/λ 比が異常値
- 血清中免疫グロブリン A（IgA）定量が唯一の信頼できる測定法である場合は、IgA が 750 mg/dL（0.75 g/dL）以上
- 米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）が 2 以下

当初、各コホートに 19 例を組み入れる予定であったが、有効性がみられなかったため組入れを中止した。実際には全体で 27 例を組み入れ、無作為割付けした。

2.7.6.2.20.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブ 100 mg カプセルを 1 日 2 回（200 mg/日）経口投与した。デキサメタゾンは 40 mg を週 1 回経口投与した。アカラブルチニブ及びデキサメタゾンのロット番号及びその他の詳細情報は治験総括報告書に示す。

2.7.6.2.20.1.5 治療期間

試験期間の中央値は、アカラブルチニブ単独療法コホートでは 1.4 カ月（範囲：0.5～27.8 カ月）、アカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートでは 2.6 カ月（範囲：0.4～14.2 カ月）であった。アカラブルチニブ単独療法コホートから併用療法コホートへクロスオーバーした 2 例におけるデキサメタゾンの投与期間はそれぞれ 0.9 カ月及び 20.5 カ月であった。

2.7.6.2.20.1.6 統計手法

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、治験薬投与、安全性及び有効性の結果は、記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル（非連続）変数は、全体集団及びコホート別に集計した。

有害事象及び重篤な有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 に基づき器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。要約した有害事象は全て試験治療下で発現した有害事象である。また、有害事象の重症度（有害事象共通用語規準［CTCAE］version 4.03）別及び治験担当医師の判断による治験薬との因果関係別の要約も示した。より詳細な解析を目的として注目すべき有害事象を、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、可能な限り SOC 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した。注目すべき有害事象には次の有害事象を含めた：心血管系事象（一部の心房細動を含む）、血球減少症関連事象（貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）、出血関連事象（重大な出血を含む）、肝臓関連事象、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、二次原発悪性腫瘍関連事象（皮膚を除く二次原発悪性腫瘍）及び腫瘍崩壊症候群。

最終投与 30 日後又は安全性追跡調査のための来院日のいずれか遅い時点までの臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー［NK］細胞数）については、CTCAE version 4.03 に基づいてグレードを評価した。一部の臨床検査値については、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。更に一部の臨床検査値については、ベースラインから治療期間中の最大グレードまでの変化をシフトテーブルで示した。

バイタルサインについても同様に、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。ECOG PS は、ベースラインから所定期間（治験薬初回投与からアカラブルチニブ最終投与 30 日後又は安全性追跡調査のための来院日のいずれか遅い時点までの期間）の最大値までの変化をシフトテーブルで示した。心電図検査については、スクリーニング時の結果を要約した。臨床的に重要な心電図異常がみられた又は補正 QT（QTc）間隔が 480 msec 超であった患者を一覧にした。

2.7.6.2.20.2 試験成績

2.7.6.2.20.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 27 例が組み入れられ、全例が治験薬投与を 1 回以上受けた。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、ほとんどの被験者（26 例）が治験薬投与を中止し、1 例のみが治験薬投与を継続していた。過半数の被験者（66.7%）が病勢進行のため、2 例が有害事象のため、1 例が他の抗癌治療を開始するためにアカラブルチニブの投与を中止した。アカラブルチニブ単独療法コホートに組み入れられた 2 例がアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートにクロスオーバーした（1 例は 4 サイクル後、他の 1 例は 8 サイクル後）。

年齢を除き、人口統計学的特性は 2 コホート間で類似していた。全体の年齢の中央値は 65 歳（範囲：49～83 歳）であった。65 歳以上の被験者の割合は、アカラブルチニブ単独療法コホートに比べてアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートで多かった（アカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホート：71.4%、アカラブルチニブ単独療法コホート：30.8%）。全被験者の約 3 分の 2 が男性であった（男性：63.0%、女性：37.0%）。ほとんどの被験者の人種は白人（74.1%）であり、民族は非ヒスパニック／ラテン系（92.6%）であった。

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、予定される対象患者集団（MM 患者）を代表するものであると考えられた。ほとんどの被験者の血清クレアチニン値は 2 mg/dL 未満、血清カルシウムは 12 mg/dL 以下であった。ヘモグロビンの中央値は 10.7 g/dL（範囲：7.1～14.4 g/dL）であった。全被験者の ECOG PS は 1 以下であった。27 例中 15 例が自家造血幹細胞移植を受けていた。MM 診断からアカラブルチニブ初回投与までの期間の中央値は 56.6 カ月（範囲：21.4～169.6 カ月）であった。

国際病期分類（ISS）は、アカラブルチニブ単独療法コホート及びアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートでそれぞれ I 期が 38.5%及び 50.0%、II 期が 7.7%及び 28.6%、III 期が 53.8%及び 21.4%であった。

いずれのコホートの被験者も MM に対して複数の前治療歴（中央値：4 レジメン）を有していた。大多数の被験者がプロテアソーム阻害薬／免疫調節薬（IMiD）を含有するレジメンによる治療を受けていた。

2.7.6.2.20.2.2 有効性

奏効（厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］又は部分奏効［PR］）がみられた被験者はいなかった。3 例（11.1%）の最良効果が最小の奏効（MR）、11 例（40.7%）の最良効果が安定であった。臨床的ベネフィットの割合は 11.1%（95%信頼区間［CI］：2.4%～29.2%）及び疾患コントロール率は 51.9%（95% CI：31.9%～71.3%）であった。これらの有効性の結果に基づき、本試験の組入れを中止し、アカラブルチニブ単独療法コホートの被験者はアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法にクロスオーバーできることとした。

2.7.6.2.20.2.3 薬物動態

薬物動態の結果は、第 5 部 3.5.2.7 項、ACE-MY-001 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.13 に示す。

2.7.6.2.20.2.4 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.7 項、ACE-MY-001 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.14 に示す。

2.7.6.2.20.2.5 薬物動態／薬力学

薬物動態／薬力学の関係については、第 5 部 3.5.2.7 項、ACE-MY-001 試験の治験総括報告書添付資料 12.1.14 で考察する。

2.7.6.2.20.2.6 安全性

治験薬投与を 1 回以上受けた 27 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。最も高頻度（発現率≥30%）に認められた有害事象は、貧血（48.1%）、下痢（44.4%）、頭痛（37.0%）、及び呼吸困難（33.3%）であった。全体で 18 例（66.7%）にグレード 3 又は 4 の有害事象（グレード 3 の貧血及びグレード 4 の血小板減少症を含む）が認められた。グレード 3 の不眠症がアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートの 2 例に認められた。

治験薬と関連ありと判断された有害事象（全グレード）発現例数は、両コホートとも 7 例であった。最も高頻度（発現率≥10%）に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、下痢（29.6%）、頭痛（18.5%）、及び不眠症及び悪心（各 14.8%）であった。治験薬と関連ありと判断された不眠症がアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートの 2 例及び併用療法コホートにクロスオーバーした後の被験者 2 例に認められたが、アカラブルチニブ単独療法コホートでは認められなかった。治験薬と関連ありと判断された挫傷は、アカラブルチニブ単独療法コホートでは 3 例に認められたが、アカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホートでは認められなかった。治験薬と関連ありの有害事象において、これら以外では 2 コホート間で特筆すべき差はなかった。

アカラブルチニブ単独療法コホート 1 例及びアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホート 3 例の合計 4 例（14.8%）がアカラブルチニブの最終投与後 30 日以内に死亡した。このうち 2 例は治験薬と関連なしと判断された有害事象（インフルエンザ性肺炎及び急性腎障害）による死亡であり、2 例は病勢進行による死亡であった。他の 2 例がアカラブルチニブ最終投与後 30 日以降に死亡した。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.7 項、ACE-MY-001 試験の治験総括報告書 11.4.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象は 14 例（51.9%）に認められ、このうち高カルシウム血症の発現例数は 2 例であった。その他の重篤な有害事象の発現例数は全て 1 例であった。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.7 項、ACE-MY-001 試験の治験総括報告書 11.4.2 項を参照のこと。

2 例が死亡に至った有害事象のため治験薬投与を中止した。アカラブルチニブ単独投与コホートの 6 例が、治験薬に関連ありと判断された下痢、好中球減少症、白血球数減少及び頭痛（各 1 件）を含む有害事象により治験薬投与を延期した。治験薬の用量変更に至った有害事象が 2 例（いずれもアカラブルチニブ+デキサメタゾン併用療法コホート）に認められ、このうち 5 件の不眠症は治験薬と関連ありと判断された。

注目すべき有害事象は複数例に認められた。比較的よくみられた（発現例数≥5 例）注目すべき有害事象は、貧血関連事象、感染関連事象、出血関連事象及び血小板減少症関連事象であった。比較的よくみられた（発現例数≥4 例）グレード 3 以上の注目すべき有害事象は、貧血関連事象、血小板減少症関連事象及び感染関連事象であった。心房細動関連事象、肝臓関連事象、高血圧関連事象、間質性肺疾患／肺臓炎関連事象又は腫瘍崩壊症候群（いずれも注目すべき有害事象）は認められなかった。二次性悪性腫瘍関連事象はアカラブルチニブ単独療法コホートの 1 例（基本語：皮膚新生物出血）に認められた。

ヘモグロビン低値（グレード 3）、血小板低値（グレード 4）及びカルシウム増加（グレード 3）等の臨床検査値異常が認められた。また、尿酸増加（グレード 3）も認められたが臨床的に重要な変動ではなかった。ナトリウム減少（グレード 3）の臨床検査値異常が 3 例に認められ、このうち 2 例のナトリウム減少は臨床的に重要と判断された。尿検査値及びバイタルサインに特筆すべき所見はなかった。Hy’s law 基準に該当する被験者はみられなかった。

2.7.6.2.20.3 結論

本試験では、再発又は難治性 MM 患者においてデキサメタゾン併用下又は非併用下のアカラブルチニブの有効性は立証されなかった。いずれのレジメンも、再発又は難治性 MM 患者における安全性プロファイルは許容可能なものであった。

2.7.6.2.21 ACE-WM-001 試験（参考資料）5.3.5.2.8

治験の標題： 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
治験実施施設： 海外（英国、米国等 6 カ国）の 27 施設
公表文献： Owen R, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. J Clin Onc 2018;36 (suppl; abstract 7501).
治験期間： 最初の被験者の組入れ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 最後の被験者の完了日： 該当せず データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 第 II 相（イタリアのみ第 Ib/II 相試験として実施した）

2.7.6.2.21.1 試験方法

2.7.6.2.21.1.1 治験目的及び評価方法

表 59 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要/副次	**種類**	**内容**	**種類**
主要	有効性 [a]	WM 患者を対象として治験担当医師評価によるアカラブルチニブの ORR を検討する。	ORR は、WM の奏効評価基準、並びに、これまでの判定基準を改変した第 3 回 IWWM の判定基準（以下、「第 3 回 IWWM の判定基準）と表記）に基づき MR 以上と判定された患者の割合と定義した。
副次	有効性 [a]	IRC 評価によるアカラブルチニブの ORR を検討する	ORR は第 3 回 IWWM の判定基準に基づき MR 以上を達成した被験者の割合と定義した。
副次	有効性 [a]	治験担当医師及び IRC 評価によるアカラブルチニブの DOR を検討する。	WM の奏効評価基準（治験担当医師及び IRC 評価）及び第 3 回 IWWM の判定基準（IRC 評価）に基づく DOR
副次	有効性 [a]	治験担当医師及び IRC 評価によるアカラブルチニブの PFS を検討する。	WM の奏効評価基準（治験担当医師及び IRC 評価）及び第 3 回 IWWM の判定基準（IRC 評価）に基づく PFS

目的			評価項目
主要/副次	種類	内容	種類
副次	有効性[a]	アカラブルチニブの OS を評価する。	OS（アカラブルチニブの初回投与日から死亡日までと定義）
副次	薬物動態	アカラブルチニブの体内動態を検討する。	アカラブルチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
副次	安全性	アカラブルチニブの安全性を検討する。	有害事象の発現率、重症度及び因果関係 治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象の発現率
副次	その他[a]	アカラブルチニブの健康関連 QOL への効果を評価する。	健康関連 QOL
副次	薬力学	アカラブルチニブの薬力学作用を評価する。	BTK 占有率及び B 細胞機能の生物学的マーカー

[a] 本治験総括報告書（安全性の中間解析）作成時点では解析を行わなかった。解析結果は最終の治験総括報告書に記載する。

BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、DOR：奏効期間、IWWM：International Workshops on Waldenström Macroglobulinemia（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症の国際的ワークショップ）、IRC：独立評価委員会、MR：小奏効、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PK：薬物動態、QOL：生活の質、WM：ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

2.7.6.2.21.1.2 治験デザイン

本試験は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）患者を対象としてアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検試験であり、Simon の 2 段階デザインを用いた。本試験は現在進行中である。既治療コホートに加え、未治療 WM 患者の小規模コホートを探索的コホートとして設けることにより、未治療 WM 患者集団におけるアカラブルチニブの予備的な安全性及び有効性を評価することとした。オランダ及びフランスでは、Simon の 2 段階デザインの第 1 ステージで有効性が確認された後に未治療コホートへの組入れを開始し、その他の地域では既治療コホートと未治療コホートへの組入れを同時に実施した。

当初の治験実施計画書では、治療歴を有する患者 32 例（Simon の 2 段階デザインの第 1 ステージ）を 1:1 の比率で 2 コホートに無作為割付けし、コホート 1 ではアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回 28 日間投与し、コホート 2 ではアカラブルチニブ 200 mg を 1 日 1 回 28 日間投与する計画であったが、組入れ開始後に投与レジメンの変更が 2 回行われ、最終的には全例にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与することとなった。さらに、別のコホートを追加し、未治療患者 8～12 例を組み入れることとした。最初の被験者の組入れ後に治験実施計画書を複数回改訂し、治験デザイン及び症例数に影響を及ぼす変更を多く行った。組入れ開始後にアカラブルチニブ 200 mg 1 日 1 回投与を廃止したため、当初の試験デザインに従って 200 mg 1 日 1 回投与を受けていた被験者は、100 mg 1 日 2 回投与へ切り替えることとなった。

有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び健康関連生活の質（QOL）の評価項目については表 59 を参照のこと。

本治験総括報告書（中間解析）には、データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする安全性のデータを示す。

2.7.6.2.21.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

診断及び主な選択基準

本試験の対象集団は、WM の診断が確定し治療を要する 18 歳以上の男性及び女性で、B 細胞受容体阻害剤（ブルトン型チロシンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ、Spleen tyrosine kinase 阻害剤等）又は BCL-2 阻害剤（ABT-199 等）による前治療歴を有しない以下の患者とした。

- 既治療：WM に対する 1 レジメン以上の前治療後に再発又は難治性を示した患者
- 未治療：化学免疫療法の投与を希望しない又は化学免疫療法実施不可能な併存疾患（免疫グロブリン M が 5000 mg/dL 以上の過粘稠度症候群、疾患関連のニューロパチー等）を有する未治療 WM 患者

目標症例数及び解析対象例数

複数回の治験実施計画書の改訂により試験デザインが大幅に変更されたため、当初計画していた目標症例数に影響が及んだ（第 5 部 3.5.2.8 項、ACE- WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.9 統計解析計画書［SAP］の 3.2 項参照）。実際には合計 106 例を組み入れ、全例を All-Treated Population とした。

2.7.6.2.21.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

治験薬としてアカラブルチニブ 100 mg カプセルを提供し、100 mg を 1 日 2 回又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。製造ロット番号は第 5 部 3.5.2.8 項、ACE- WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.6 に示す。

2.7.6.2.21.1.5 治療期間

アカラブルチニブの投与は、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が発現するまで継続した。本試験の終了は、最後の被験者の組入れから 48 サイクル後と定義した。

2.7.6.2.21.1.6 統計手法

症例数の算出

本試験は、帰無仮説を全奏効率（ORR）≤35%、対立仮説を ORR ≥55%と設定して検定するようデザインされている。Simon の 2 段階デザインに基づいて既治療 WM 患者の症例数を 76 例とした場合、片側有意水準 0.025 で 90%の検出力が得られる。第 1 段階では 28 例の有効性を評価し、28 例中 12 例（43%）以上で奏効が得られたため、組み入れ完了まで本試験を継続した。第 2 段階ではさらに 48 例を組み入れた。当初の Simon の 2 段階デザインに基づくと、ORR が 46%以上（即ち、評価した 76 例中 35 例以上が奏効例）であれば片側有意水準が 0.025 以下となる。

最初の被験者の組入れ後に治験実施計画書を数回改訂した。症例数及び投与コホートに影響を及ぼす試験デザインの主な変更点については、第 5 部 3.5.2.8 項、ACE- WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.9 SAP の 3.2 項に記載した。

解析方法

正式な仮説検定は実施しなかった。ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、治験薬投与及び安全性の結果は、記述統計量を用いて要約した。カテゴリカル変数はコホート別に集計した。

本治験総括報告書（中間解析）作成時点では有効性の解析は実施しなかった。有効性の解析結果については最終の治験総括報告書に記載する。有効性の解析計画の詳細は、第 5 部 3.5.2.8 項、ACE- WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.9 SAP の 10.6 項に示す。

ノンコンパートメント法により解析を行い、アカラブルチニブの血漿中薬物動態を検討した。可能な限り、血漿中アカラブルチニブ濃度を用いて薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータは、記述統計量を用いて一覧表に要約した。各薬力学的共変量について、ベースラインから各評価時点までの変化量を要約した。薬物動態及び薬力学の解析結果は、薬物動態報告書（第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13）及び薬力学報告書（第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14）に記載する。

安全性の解析は All-Treated Population を対象に実施した。有害事象及び重篤な有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。要約した有害事象は全て試験治療下で発現した有害事象である。また、有害事象の重症度（有害事象共通用語規準［CTCAE］version 4.03）別及び治験担当医師の判断による治験薬との因果関係別の要約も示した。グレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止／減量に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象も要約した。さらに詳細な解析を行うために、MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、可能な限り SOC 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、注目すべき有害事象を集計した。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血清免疫グロブリン及び T 細胞／B 細胞／ナチュラルキラー［NK］細胞数）の結果を要約した。一部の臨床検査値については、ベースライン値、最終来院時の値、ベースライン以降の最小値及び最大値、並びにベースライン後のこれら 3 時点までの変化量について記述統計量を示した。更に一部の臨床検査値については、ベースラインから治療期間中の最大グレードまでの変化をシフトテーブルで示した。各バイタルサイン測定値については記述統計量を示し、ベースラインからの変化量を要約した。診察時の異常所見は来院別及び器官別に集計した。米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）のベースラインから治療期間中の最悪スコアへの変化をシフトテーブルで示した。

解析に関する詳細は、SAP 最終版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）に示す（第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書添付資料添付資料 16.1.9）。

2.7.6.2.21.2 試験成績

2.7.6.2.21.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、予定される対象患者集団（WM 患者）を代表するものであると考えられた。前治療数の中央値は 2 回（範囲：1～7 回）であった。最も多くみられた WM に対する前治療は、シクロホスファミドを含むレジメン（34.8%）、クロラムブシルを含むレジメン（31.5%）、プロテアソーム阻害剤を含むレジメン（30.4%）及びプリン類似体±リツキシマブ（22.8%）であった。ほとんどの被験者に進行疾患（99.1%）、骨髄浸潤（97.2%）及び髄外病変（64.2%）が認められ、これは再発／難治性の患者集団の特性と一致するものであった。ベースライン時に血球減少症を有していた被験者の割合は 62.3%であり、このうち貧血（ヘモグロビン 110 g/L 未満）を有していた被験者の割合（60.4%）が最も高かった。

2.7.6.2.21.2.2 有効性

有効性の解析結果は、最終的な治験総括報告書に示す。

2.7.6.2.21.2.3 薬物動態

薬物動態の結果は、第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.13 に示す。

2.7.6.2.21.2.4 薬力学

薬力学の結果は、第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書添付資料 16.1.14 に示す。

2.7.6.2.21.2.5 安全性

データカットオフ日時点で 106 例が組み入れられ、その全例が治験薬投与を 1 回以上受けていた。治験薬の曝露期間中央値は 35.1 カ月（範囲：2.8～49.3 カ月）であった。被験者が受けた 1 日用量の中央値は 196.1 mg（範囲：101.2～204.8 mg）であり、相対用量強度の中央値は 98.1%であった。データカットオフ日時点で 68.9%の被験者が治験薬の投与を継続していた。

治験薬投与を受けた 106 例全例に有害事象が認められた。最も高頻度（発現率≥20%）に認められた有害事象は、頭痛（38.7%）、下痢（34.9%）、挫傷（29.2%）、浮動性めまい（24.5%）、疲労及び上気道感染（各 23.6%）、関節痛及び悪心（各 22.6%）並びに便秘（21.7%）であった。グレード 1 又は 2 の有害事象が 36 例（34.0%）に認められた。グレード 3 又は 4 の有害事象は 63 例（59.4%）に認められ、このうち治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたのは 35 例（33.0%）であった。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（因果関係を問わない）は、好中球減少症（16.0%）、肺炎（7.5%）及び下気道感染（5.7%）であった。

8 例がグレード 5 の有害事象（肺炎、多臓器機能不全症候群、悪性腹水、多形性神経膠芽細胞腫、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、食道癌、頭蓋内血腫及び心筋虚血）により死亡し、このうち 7 例の死亡に至った有害事象の発現は治験薬の最終投与後 30 日以内であった。残り 1 例の死亡に至った有害事象の発現は最終投与の 45 日後であった。1 例の死亡に至った有害事象（頭蓋内血腫）が治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。死亡例の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書 14.4.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象が 59 例（55.7%）に認められ、このうち治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたのは 26 例（24.5%）であった。最も高頻度（発現率≥3%）に認められた重篤な有害事象は、下気道感染（7.5%）、肺炎（6.6%）、発熱及び敗血症（各 3.8%）であった。重篤な有害事象の個別症例の詳細については、第 5 部 3.5.2.8 項、ACE-WM-001 試験の治験総括報告書 14.4.2 項を参照のこと。

合計で 11 例（10.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められたが、2 例以上に認められたものはなかった。

最も高頻度（発現率≥20%）に認められた注目すべき有害事象は、感染関連事象（78.3%）、出血関連事象（59.4%）及び白血球減少症関連事象（20.8%）であった。

2.7.6.2.21.3 結論

概して、アカラブルチニブ単独療法の WM 患者に対する忍容性は良好であった。

2.7.6.2.22 D8220C00001 試験（評価資料）5.3.5.2.9

治験の標題： 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
治験実施施設： 国内の 14 施設（パート 1 は 3 施設、パート 2 は 12 施設）
公表文献 該当せず
治験期間： 最初の被験者の組入れ日： 2017 年 6 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日： 該当せず データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ 1：DCO1）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ 2：DCO2）
開発のフェーズ： 第 I 相

2.7.6.2.22.1 試験方法

2.7.6.2.22.1.1 治験目的及び評価方法

表 60 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的	
パート 1（単独療法用量確認期） 進行期 B 細胞性腫瘍の日本人患者で、アカラブルチニブの安全性及び忍容性を評価し、今後の臨床評価における用量を確認する。	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血液凝固検査、T 細胞/B 細胞/NK 細胞/単球数及び血清免疫グロブリン）、バイタルサイン（心拍数、収縮期及び拡張期血圧、及び体温）、心電図（PR、QRS、QT 及び RR 間隔、QTcB、QTcF、全般的評価）
パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期） 再発又は難治性の CLL／SLL、MCL の日本人患者で、アカラブルチニブの安全性プロファイルを明らかにする。	
パート 3（併用療法用量確認期）[a] 未治療 CLL の日本人患者を対象にアカラブルチニブとオビヌツズマブを併用したときの安全性及び忍容性を評価し、今後の臨床評価における用量を確認する。	

目的	評価項目
副次目的	
アカラブルチニブを単独投与及びオビヌツズマブと併用投与したときのアカラブルチニブの体内動態を評価する[a]。	アカラブルチニブ及び代謝物（ACP-5862）の血漿中濃度、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V_z/F、R_{AC}、Tc
アカラブルチニブの抗腫瘍効果を評価する。	ORR、奏効期間、PFS
アカラブルチニブの薬力学を評価する。	BTK 占有率
探索的目的[a]	
アカラブルチニブとオビヌツズマブの併用時における微小残存病変（MRD）を評価する（パート 3）。	MRD 陰性率
ベースライン時、治療開始から 6 カ月（24 週）後及び病勢進行時にクローン進化を評価する。FISH により検出される新たな細胞遺伝学的異常（例えば染色体 11q 欠失、17p 欠失、13q 欠失又は 12 トリソミー）を評価する（パート 3）。	クローン進化

[a] 本試験のパート 3 に関するすべての目的及び評価項目、並びに探索的評価項目及び目的は本治験総括報告書の補遺として別途報告予定である。

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、$AUC_{(0-12)}$ ：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{(0-24)}$：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、$AUC_{(0-t)}$：投与後 0 時間から血漿中濃度が測定可能であった最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、B 細胞：骨髄由来細胞、BTK：ブルトン型チロシンキナーゼ、CL/F：経口クリアランス、CLL：慢性リンパ性白血病、C_{max}：最高血漿中濃度、FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法、λ_z：消失速度定数、MCL：マントル細胞リンパ腫、MRD：微小残存病変、NK 細胞；ナチュラルキラー細胞、ORR：全奏効率、PFS：無増悪生存期間、PR：心電図の P 波の開始から QRS 群の開始までの間隔、QT：心電図の QRS 群の開始から T 波終了までの間隔、QTc：心拍数で補正した QT 間隔（QTcF：Fridericia 補正法、QTcB：Bazet 補正法）、R_{AC}：反復投与による蓄積係数、RR：心電図上連続する 2 つの R 波間上の対応点の間の間隔、R/R：再発又は難治性、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、Tc：単回投与時の AUC に対する定常状態における $AUC_{(0-12)}$の比、T 細胞：胸腺細胞、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積

2.7.6.2.22.1.2 治験デザイン

本試験は、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（BTK）阻害薬であるアカラブルチニブの多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、パート 1（単独療法用量確認期）、パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）及びパート 3（併用療法用量確認期）の 3 つのパートで構成されている。

パート 1（単独療法用量確認期）

被験者は 1 日目に単回投与を受け、2 日～7 日間の休薬期間の後、28 日間を 1 サイクルとして 1 日 2 回反復経口投与を開始した。アカラブルチニブは、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が認められるまで、サイクル 2 以降も 1 日 2 回投与を継続できた。

投与 1 日目の単回投与時には、アカラブルチニブ 100 mg を朝に投与した。反復投与期には、約 12 時間の間隔で毎日ほぼ同時刻に 1 日 2 回（朝夕）投与した。

反復投与の用量は 100 mg 1 日 2 回とした。これは海外の臨床試験において安全で忍容性があり潜在的に有効であることが認められた用量であった。本試験では、日本人集団において 100 mg 1 日 2 回投与で安全かつ忍容性があると判断された場合、規模拡大期に進むこととした。忍容性が認められない場合は、100 mg 1 日 1 回の忍容性を評価することとした。

パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）

規模拡大期では、100 mg 1 日 2 回投与の忍容性をより詳細に探索するため、新たに 2 つの疾患コホートを設け、最大 22 例の被験者を追加組入れした。

- 再発／難治性（R/R）慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）コホート（6～9 例）
- R/R マントル細胞リンパ腫（MCL）コホート（10～13 例）

いずれのコホートでも、アカラブルチニブを 28 日間（即ち、1 サイクル）投与し、その後は病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が認められるまで投与を継続できた。治験薬の投与を中止した被験者全例について、治験薬の最終投与 30 日後に安全性追跡調査のための来院を実施することとした。

パート 3（併用療法用量確認期）

本試験のパート 3 には、評価可能な未治療 CLL 患者 9 例以上を組み入れることとした。被験者にはアカラブルチニブとオビヌツズマブを併用投与することとした。アカラブルチニブは、サイクル 1 の 1 日目から 100 mg の用量で 1 日 2 回経口投与することとした。アカラブルチニブの投与は病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性が認められるまで継続することとした。1 サイクルは 28 日間とした。

オビヌツズマブはサイクル 2 より合計 6 サイクルにわたり静脈内投与することとした。サイクル 2 の 1 日目は 100 mg を、サイクル 2 の 2 日目には 900 mg を、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目には 1000 mg を投与することとした。サイクル 3～7 では、それぞれのサイクルの 1 日目に 1000 mg を投与することとした。

アカラブルチニブとオビヌツズマブ併用時の用量制限毒性評価は、両剤が併用される最初の 1 サイクル（すなわち、サイクル 2）における最初の 6 例で検討することとした。

治験薬の投与を中止した被験者全例について、治験薬の最終投与 30 日後に安全性追跡調査のための来院を実施することとした。なお、パート 3 のオビヌツズマブ投与期間において、中止判断が最終投与から 30 日を超える場合は、中止決定後、速やかに安全性追跡調査のための来院を実施することとした。

2.7.6.2.22.1.3 対象とした被験者集団及び被験者数

選択基準を全て満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触しない進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者を組入れ対象とした。対象集団は、非 GCB 型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、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）患者であった。

本試験のパート 1（単独療法用量確認期）のコホートには、安全性の評価が可能な被験者 6 例を組み入れることとした。

パート 2（再発／難治性疾患規模拡大期）のコホートには、パート 1 と合わせて R/R CLL/SLL 患者が 6～9 例、R/R MCL 患者が 10～13 例となるよう組み入れ、それぞれ評価可能例 9 例及び 13 例を確保した。

パート 3（併用療法用量確認期）のコホートには、安全性の評価可能な未治療 CLL 患者 9 例を組み入れることとした。

2.7.6.2.22.1.4 治験薬の用量、投与方法及びロット番号

アカラブルチニブ 100 mg は、黄色のカプセル本体、青色のキャップ部分から構成される半透明の 1 号硬カプセルである。アカラブルチニブは、約 240 mL の水と共に 1 日 1 回又は 1 日 2 回服用することを意図した薬剤である。食事の有無を問わず服用可能である。単回投与期の投与 1 日目の朝、反復投与期の 8 日目の朝、パート 3 のサイクル 1～3 では 1 日目の朝は、絶食下（投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上）でアカラブルチニブを服用した。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

オビヌツズマブ点滴静注 1000 mg：オビヌツズマブは、絶対（固定）用量を静脈内投与することとした。オビヌツズマブは、初回投与時のサイクル 2 では、用量を 2 日間に分割して連続投与（1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg）したが、それ以外は 1 日の内に投与することとした。サイクル 2 の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目及び 15 日目には 1000 mg を投与し、以降のサイクルでは 1 日目に 1000 mg を投与した。

ロット番号：該当せず

2.7.6.2.22.1.5 治療期間

アカラブルチニブの投与は、病勢進行又は許容できない治験薬投与に関連する毒性の発現のいずれか早い時点まで継続することができた。サイクル 24（パート 3 ではサイクル 25）以降は、評価スケジュールに従い、3 サイクル（±3 日）毎の規定の来院を継続して実施することとした。オビヌツズマブ（パート 3 のみ）は最大で 6 サイクル静脈内投与することとした。

2.7.6.2.22.1.6 統計手法

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点でのパート 1 及びパート 2 のデータに関する統計解析及び解釈結果を示す。ただし、有効性の結果については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点のデータを併記した。

統計解析はアストラゼネカ株式会社の統計グループ及びプログラミンググループが実施した。

特に記載がない限り、原則として、すべてのデータを試験のパート及びコホート毎に要約した。なお、抗腫瘍効果評価に関してはパート 1 とパート 2 で同じ評価基準を用いたことから、R/R CLL/SLL、R/R MCL 各々についてパート 1 とパート 2 で得られたデータを統合した。

本試験では、正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。すべてのデータを記述統計量を用いて一覧に要約した。全奏効率（ORR）については、80%、90%及び 95%信頼区間を算出した。

有害事象及び注目すべき有害事象の発現例数は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語並びに有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード別に要約した。パート 1 及びパート 2 の CLL 患者における血液毒性の有害事象（MedDRA PT：貧血、血小板減少症及び好中球減少症）は、IWCLL 2008 基準（Hallek 2008）に基づき評価した。それぞれの有害事象カテゴリー（例えば、因果関係のあるもの、グレード 3 以上等）について、発現例数及び発現率をコホート別に要約し、事象数が十分である場合は、各カテゴリーの事象を MedDRA の器官別大分類及び基本語別、用量群別に要約した。

2.7.6.2.22.2 試験成績

2.7.6.2.22.2.1 症例の内訳及び人口統計学的特性

本試験は、国内の 14 施設（パート 1 は 3 施設、パート 2 は 12 施設）で実施した。パート 1 及びパート 2 では 28 例を組み入れ、うち 25 例が治験薬の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で 16 例（64.0%）が投与継続中であった。9 例（36.0%）が試験を中止し、中止理由は、死亡が 2 例（8.0%）、病勢進行が 7 例（28.0%）であった。

全体の年齢の中央値は 71.0 歳で、過半数（19 例［76.0%］）が男性、全例がアジア人であった。全体の body mass index（BMI）の中央値は、21.28 kg/m^2 であった。

過半数の患者において、腫瘍の種類は MCL 及び CLL/SLL であった。ベースライン時の米国東海岸がん臨床試験グループによる全身状態の総括的評価方法（ECOG PS）は、ほとんどの患者（19 例［76.0%］）が 0 であり、Ann-Arbor リンパ腫病期分類では 13 例（52.0%）が IV 期に分類された。

2.7.6.2.22.2.2 有効性

<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>

パート 1 とパート 2 の CLL/SLL コホートを合わせた ORR は 66.7%（6/9 例）（80%信頼区間：40.1～87.1）、CLL/SLL コホートのリンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）は 100%（9/9 例）（80%信頼区間：77.4～100.0）、MCL コホートの ORR は 61.5%（8/13 例）（80%信頼区間：40.2～79.9）であった。

CLL 患者の最良総合効果は、パート 1 では部分奏効が 1 例中 1 例、パート 1+パート 2 では部分奏効が 5 例中 2 例であった。非ホジキンリンパ腫患者では、MCL 患者の最良総合効果は、パート 1 では完全奏効が 2 例中 1 例、部分奏効が 2 例中 1 例、パート 1+パート 2 では完全奏効が 8 例中 4 例、部分奏効が 8 例中 4 例であった。SLL 患者の最良総合効果は、パート 1+パート 2 で部分奏効が 4 例中 4 例、FL 患者の最良総合効果は、パート 1 で部分奏効が 2 例中 2 例であった。WM 患者の最良総合効果は、パート 1 で小奏効が 1 例中 1 例であった。

奏効期間はパート 1 についてのみ算出可能であった。奏効例は 6 例中 6 例で、奏効期間の中央値は 9.46 カ月であった。

無増悪生存期間は MCL コホートのパート 1+パート 2 についてのみ算出可能であった。無増悪生存期間の中央値は 7.46 カ月であった。

<u>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）</u>

パート 1 とパート 2 の CLL/SLL コホートを合わせた ORR は 88.9%（8/9 例）（80%信頼区間：63.2～98.8）、CLL/SLL コホートのリンパ球増加を伴う部分奏効（PRL）は 100%（9/9 例）（80%信頼区間：77.4～100.0）、MCL コホートの ORR は 61.5%（8/13 例）（80%信頼区間：40.2～79.9）であった。

CLL 患者の最良総合効果は、パート 1 では部分奏効が 1 例中 1 例、パート 1+パート 2 では部分奏効及び骨髄回復が不完全な完全奏効がそれぞれ 5 例中 2 例であった。非ホジキンリンパ腫患者では、MCL 患者の最良総合効果は、パート 1 では完全奏効が 2 例中 1 例、部分奏効が 2 例中 1 例、パート 1+パート 2 では完全奏効が 13 例中 5 例、部分奏効が 13 例中 3 例であった。SLL 患者の最良総合効果は、パート 1+パート 2 で部分奏効が 4 例中 4 例、FL 患者の最良総合効果は、

パート 1 で部分奏効が 2 例中 2 例であった。WM 患者の最良総合効果は、パート 1 で小奏効が 1 例中 1 例であった。

奏効期間の中央値については、パート 1 及びパート 1+パート 2 のいずれのコホートにおいても算出不能であった。

無増悪生存期間は MCL コホートのパート 1+パート 2 についてのみ算出可能であった。無増悪生存期間の中央値は 6.83 カ月であった。

患者数が少ないため、解釈には注意が必要であるものの、本試験での ORR は、これまでに報告されている ORR と同程度であり、CLL/SLL コホートでは全ての患者で PRL 以上の効果が得られたことを考慮すると、日本人患者においてもアカラブルチニブの他の試験と同程度の有効性が得られると考えられる。

2.7.6.2.22.2.3 薬物動態

アカラブルチニブを単回経口投与したとき、アカラブルチニブは速やかに吸収され、t_{max} は 0.47～1.02 時間であった。単回投与時、アカラブルチニブの C_{max} には大きな個体間変動が認められ、CV は 174%であった。2 例では、他の被験者と比べて著しく低い C_{max} を示した。これらの 2 例を除き、血漿中アカラブルチニブ濃度は C_{max} 到達後、速やかに消失した。

アカラブルチニブを反復経口投与したとき、薬物動態パラメータの個体間変動は比較的小さく、いずれのパラメータも CV は 30%未満であった。反復投与時のデータから、アカラブルチニブの $t_{½}$ は 1.8 時間と推定された。

単回投与時、血漿中 ACP-5862 濃度は投与後 0.5 時間において 6 例中 5 例で定量下限以上の値を示したことから、ACP-5862 はアカラブルチニブ投与後速やかに生成されると考えられた。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12)}$（幾何平均値）について、アカラブルチニブに対する ACP-5862 の比を算出したところ、単回投与でそれぞれ 0.53 及び 1.23、反復投与でそれぞれ 0.56 及び 1.64 であった。

投与前のトラフ血漿中濃度を視覚的に評価した結果、アカラブルチニブを 1 日 2 回反復投与したとき、血漿中アカラブルチニブ濃度は投与 8 日目までに定常状態に達することが示唆された。

2.7.6.2.22.2.4 薬力学

パート 1 において、CLL、MCL、FL 及び WM を含む全体で BTK 占有率を測定したところ、ピーク時点（単回投与 4 時間後）での BTK 占有率の中央値は 99%超であった。1 日 2 回反復経口投与時において、定常状態のトラフ時点での BTK 占有率の中央値は 98%～99%であった。

パート 2 において、BTK 占有率を CLL/SLL 又は MCL の疾患別に測定したところ、1 日 2 回反復経口投与時の定常状態のトラフ時点の BTK 占有率は CLL/SLL 患者で 97%～98%、MCL 患者で 94%～98%であった。

2.7.6.2.22.2.5 安全性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点において全体で 25 例全例に 251 件の有害事象が認められ、このうち 22 例（88.0%）で認められた 119 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。全体で 14 例（56.0%）に 35 件のグレード 3 以上の有害事象が認められ、このうち 9 例（36.0%）で認められた 16 件のグレード 3 以上の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

最も高頻度に認められた有害事象（基本語）は以下のとおりであった。

- 上咽頭炎：9 例（36.0%）

- 頭痛：8 例（32.0%）
- 発疹：7 例（28.0%）

最も高頻度に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（基本語）は以下のとおりであった。

- 頭痛：7 例（28.0%）
- 紫斑：6 例（24.0%）

死亡に至った有害事象はなかった。全体で 6 例（24.0%）に 6 件の重篤な有害事象が認められ、このうち 4 例（16.0%）に認められた 4 件の重篤な有害事象は、治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象はなかった。全体で 22 例（88.0%）に合計 95 件の注目すべき有害事象が認められた。

臨床検査及びその他の安全性評価の結果は、これまでに報告されているアカラブルチニブの安全性プロファイル及び患者集団（進行期 B 細胞性腫瘍の成人患者）に合致するものであった。

2.7.6.2.22.3 結論

- 本試験において、進行期 B 細胞性腫瘍の日本人成人患者にアカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性は概ね良好であった。
- 本試験でみられた安全性はこれまでに報告されているものと変わらず、新たな安全性の懸念は認められなかった。
- CLL/SLL コホート及び MCL コホートの ORR は、患者数が少なく解釈には注意が必要であるものの、これまでに報告されている ORR と同程度であった。
- 単回及び 1 日 2 回反復経口投与時のアカラブルチニブの吸収は速やかであった。
- アカラブルチニブ投与後、血漿中に ACP-5862 が速やかに検出されたことから、アカラブルチニブは速やかに ACP-5862 へ代謝されるものと考えられた。
- アカラブルチニブに対する ACP-5862 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12)}$（幾何平均値）比は、単回投与でそれぞれ 0.53 及び 1.23、反復投与でそれぞれ 0.56 及び 1.64 であった。
- アカラブルチニブを 1 日 2 回反復投与したとき、血漿中アカラブルチニブ濃度は概ね投与 8 日目に定常状態に到達することが示された
- CLL、MCL、FL 及び WM 患者を含む全体で、アカラブルチニブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したときのトラフ時点の定常状態における BTK 占有率（中央値）は 98～99%の間であった。
- 造血器腫瘍の種類に関わらず、アカラブルチニブ 1 日 2 回投与により高い BTK 占有率が得られた（CLL/SLL 患者：97～98%、MCL 患者：94～98%）。

2.7.6.3 有効性及び安全性の評価資料とした試験における有害事象及び因果関係の否定できない有害事象の集計結果

2.7.6.3.1 ACE-CL-309 試験

ACE-CL-309 試験の全ての有害事象及び全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果を表 61 及び表 62 に示す。

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Subjects with at least one TEAE	有害事象発現例数	144(93.5%)	117(99.2%)	28(80.0%)	145(94.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	59(38.3%)	67(56.8%)	15(42.9%)	82(53.6%)
Neutropenia	好中球減少症	30(19.5%)	53(44.9%)	12(34.3%)	65(42.5%)
Anaemia	貧血	23(14.9%)	10(8.5%)	4(11.4%)	14(9.2%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	17(11.0%)	16(13.6%)	5(14.3%)	21(13.7%)
Cytopenia	血球減少症	1(0.6%)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1(0.6%)	3(2.5%)	1(2.9%)	4(2.6%)
Hyperleukocytosis	著明な白血球増多	1(0.6%)	0	0	0
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1(0.6%)	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1(0.6%)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1(0.6%)	0	0	0
Lymph node pain	リンパ節痛	1(0.6%)	0	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.6%)	0	0	0
Lymphocytosis	リンパ球増加症	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Monocytosis	単球増加症	1(0.6%)	0	0	0
Splenic infarction	脾臓梗塞	1(0.6%)	0	0	0
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Hypergammaglobulinaemia	高γグロブリン血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Polycythaemia	赤血球増加症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Cardiac disorders	心臓障害	20(13.0%)	9(7.6%)	3(8.6%)	12(7.8%)
Atrial fibrillation	心房細動	8(5.2%)	3(2.5%)	1(2.9%)	4(2.6%)
Palpitations	動悸	4(2.6%)	0	0	0
Cardiac failure	心不全	3(1.9%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	2(1.3%)	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1(0.6%)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6%)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1(0.6%)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1(0.6%)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1(0.6%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1(0.6%)	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1(0.6%)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1(0.6%)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Angina pectoris	狭心症	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Atrial flutter	心房粗動	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cardiomyopathy	心筋症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	5(3.2%)	4(3.4%)	2(5.7%)	6(3.9%)
Ear pain	耳痛	2(1.3%)	0	0	0

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Tinnitus	耳鳴	2(1.3%)	0	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1(0.6%)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1(0.6%)	1(0.8%)	2(5.7%)	3(2.0%)
Ear discomfort	耳不快感	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Hypoacusis	聴力低下	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Eye disorders	眼障害	9(5.8%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3(1.9%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dry eye	ドライアイ	2(1.3%)	0	0	0
Accommodation disorder	調節障害	1(0.6%)	0	0	0
Cataract	白内障	1(0.6%)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	1(0.6%)	0	0	0
Myopia	近視	1(0.6%)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1(0.6%)	0	0	0
Vision blurred	霧視	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	62(40.3%)	80(67.8%)	14(40.0%)	94(61.4%)
Diarrhoea	下痢	28(18.2%)	55(46.6%)	5(14.3%)	60(39.2%)
Nausea	悪心	11(7.1%)	15(12.7%)	7(20.0%)	22(14.4%)
Constipation	便秘	10(6.5%)	9(7.6%)	5(14.3%)	14(9.2%)
Abdominal pain	腹痛	6(3.9%)	6(5.1%)	1(2.9%)	7(4.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5(3.2%)	5(4.2%)	0	5(3.3%)
Stomatitis	口内炎	3(1.9%)	5(4.2%)	1(2.9%)	6(3.9%)
Vomiting	嘔吐	3(1.9%)	6(5.1%)	2(5.7%)	8(5.2%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dry mouth	口内乾燥	2(1.3%)	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Haemorrhoids	痔核	2(1.3%)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Flatulence	鼓腸	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastric polyps	胃ポリープ	1(0.6%)	0	0	0
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	1(0.6%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	1(0.6%)	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1(0.6%)	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1(0.6%)	0	0	0
Lip haemorrhage	口唇出血	1(0.6%)	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1(0.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Palatal swelling	口蓋腫脹	1(0.6%)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Anal fissure	裂肛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Anal incontinence	肛門失禁	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Breath odour	呼気臭	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Colitis	大腸炎	0	4(3.4%)	0	4(2.6%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	6(5.1%)	0	6(3.9%)
Dysphagia	嚥下障害	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Enteritis	小腸炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Enterocolitis	腸炎	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Faeces soft	軟便	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Fistula of small intestine	小腸瘻	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Gastric disorder	胃障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gingival pain	歯肉痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Glossodynia	舌痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Lip pain	口唇痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Noninfective sialoadenitis	非感染性唾液腺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Oesophageal pain	食道痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Oesophagitis	食道炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Toothache	歯痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	44(28.6%)	43(36.4%)	17(48.6%)	60(39.2%)
Pyrexia	発熱	19(12.3%)	21(17.8%)	6(17.1%)	27(17.6%)
Fatigue	疲労	15(9.7%)	10(8.5%)	8(22.9%)	18(11.8%)
Asthenia	無力症	8(5.2%)	5(4.2%)	3(8.6%)	8(5.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7(4.5%)	4(3.4%)	3(8.6%)	7(4.6%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5(3.2%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Chest pain	胸痛	2(1.3%)	2(1.7%)	2(5.7%)	4(2.6%)
Chills	悪寒	2(1.3%)	7(5.9%)	3(8.6%)	10(6.5%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2(1.3%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Gait disturbance	歩行障害	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hernia	ヘルニア	1(0.6%)	0	0	0
Inflammation	炎症	1(0.6%)	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1(0.6%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Oedema	浮腫	1(0.6%)	0	0	0
Condition aggravated	状態悪化	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Extravasation	溢出	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hyperpyrexia	異常高熱	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hyperthermia	高熱	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3(1.9%)	13(11.0%)	0	13(8.5%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1(0.6%)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hepatotoxicity	肝毒性	1(0.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Hepatic lesion	肝病変	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Liver injury	肝損傷	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	6(3.9%)	5(4.2%)	3(8.6%)	8(5.2%)
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	5(3.2%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Hypersensitivity	過敏症	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Contrast media reaction	造影剤反応	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Immunodeficiency	免疫不全症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	87(56.5%)	77(65.3%)	17(48.6%)	94(61.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	22(14.3%)	17(14.4%)	4(11.4%)	21(13.7%)
Pneumonia	肺炎	16(10.4%)	14(11.9%)	2(5.7%)	16(10.5%)
Respiratory tract infection	気道感染	16(10.4%)	8(6.8%)	0	8(5.2%)
Bronchitis	気管支炎	13(8.4%)	7(5.9%)	3(8.6%)	10(6.5%)
Rhinitis	鼻炎	9(5.8%)	2(1.7%)	3(8.6%)	5(3.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7(4.5%)	10(8.5%)	1(2.9%)	11(7.2%)
Pharyngitis	咽頭炎	5(3.2%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Sinusitis	副鼻腔炎	5(3.2%)	5(4.2%)	0	5(3.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	5(3.2%)	6(5.1%)	0	6(3.9%)
Lung infection	肺感染	4(2.6%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3(1.9%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Herpes zoster	帯状疱疹	3(1.9%)	4(3.4%)	0	4(2.6%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	3(1.9%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Ear infection	耳感染	2(1.3%)	0	0	0

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	2(1.3%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2(1.3%)	2(1.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Otitis media	中耳炎	2(1.3%)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2(1.3%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Tooth infection	歯感染	2(1.3%)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1(0.6%)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1(0.6%)	0	0	0
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	1(0.6%)	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	1(0.6%)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.6%)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1(0.6%)	0	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Erysipelas	丹毒	1(0.6%)	0	0	0
Eye infection	眼感染	1(0.6%)	0	0	0
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	1(0.6%)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1(0.6%)	0	0	0
Furuncle	せつ	1(0.6%)	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1(0.6%)	0	0	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1(0.6%)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1(0.6%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1(0.6%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1(0.6%)	5(4.2%)	1(2.9%)	6(3.9%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Localised infection	限局性感染	1(0.6%)	0	0	0
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1(0.6%)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1(0.6%)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1(0.6%)	2(1.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1(0.6%)	1(0.8%)	2(5.7%)	3(2.0%)
Peritonitis	腹膜炎	1(0.6%)	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1(0.6%)	0	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1(0.6%)	0	0	0
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	1(0.6%)	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1(0.6%)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1(0.6%)	0	0	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1(0.6%)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1(0.6%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Tinea pedis	足部白癬	1(0.6%)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1(0.6%)	0	0	0
Wound infection pseudomonas	シュードモナス性創感染	1(0.6%)	0	0	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	8(6.8%)	0	8(5.2%)
Cytomegalovirus viraemia	サイトメガロウイルス血症	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Fungal infection	真菌感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Infection	感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Pneumonia haemophilus	ヘモフィルス性肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	4(3.4%)	0	4(2.6%)
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス菌性肺炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Wound infection	創傷感染	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	30(19.5%)	20(16.9%)	9(25.7%)	29(19.0%)
Contusion	挫傷	13(8.4%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	3(1.9%)	0	0	0
Fall	転倒	3(1.9%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Limb injury	四肢損傷	3(1.9%)	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	2(1.3%)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1(0.6%)	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1(0.6%)	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Gastroenteritis radiation	放射線胃腸炎	1(0.6%)	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1(0.6%)	0	0	0
Procedural nausea	処置による悪心	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	1(0.6%)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1(0.6%)	0	0	0
Skin injury	皮膚損傷	1(0.6%)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1(0.6%)	0	0	0
Wound	創傷	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Forearm fracture	前腕骨折	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gastrointestinal procedural complication	胃腸処置合併症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	9(7.6%)	8(22.9%)	17(11.1%)
Mouth injury	口腔内損傷	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Procedural complication	処置合併症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Scratch	引っかき傷	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Investigations	臨床検査	24(15.6%)	44(37.3%)	8(22.9%)	52(34.0%)
Platelet count decreased	血小板数減少	6(3.9%)	5(4.2%)	1(2.9%)	6(3.9%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5(3.2%)	4(3.4%)	3(8.6%)	7(4.6%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(1.9%)	14(11.9%)	3(8.6%)	17(11.1%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(1.9%)	11(9.3%)	2(5.7%)	13(8.5%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3(1.9%)	9(7.6%)	1(2.9%)	10(6.5%)
Weight decreased	体重減少	2(1.3%)	5(4.2%)	1(2.9%)	6(3.9%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1(0.6%)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6%)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1(0.6%)	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.6%)	0	0	0
Borrelia test positive	ボレリア検査陽性	1(0.6%)	0	0	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1(0.6%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1(0.6%)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Human rhinovirus test positive	ヒトライノウイルス検査陽性	1(0.6%)	0	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1(0.6%)	0	0	0

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Streptococcus test positive	レンサ球菌検査陽性	1(0.6%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Candida test positive	カンジダ検査陽性	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Cardiac murmur	心雑音	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Faecal calprotectin increased	便中カルプロテクチン増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Gamma-glutamyltransferase decreased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Immunoglobulins decreased	免疫グロブリン減少	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	7(5.9%)	0	7(4.6%)
Weight increased	体重増加	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	29(18.8%)	33(28.0%)	3(8.6%)	36(23.5%)
Decreased appetite	食欲減退	7(4.5%)	5(4.2%)	1(2.9%)	6(3.9%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4(2.6%)	3(2.5%)	1(2.9%)	4(2.6%)
Hyperglycaemia	高血糖	3(1.9%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3(1.9%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Gout	痛風	2(1.3%)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2(1.3%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Cachexia	悪液質	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Diabetes mellitus	糖尿病	1(0.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1(0.6%)	0	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1(0.6%)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1(0.6%)	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1(0.6%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1(0.6%)	7(5.9%)	0	7(4.6%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1(0.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Iron overload	鉄過剰	1(0.6%)	0	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1(0.6%)	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1(0.6%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Vitamin K deficiency	ビタミンＫ欠乏	1(0.6%)	0	0	0
Carbohydrate intolerance	炭水化物不耐症	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Dehydration	脱水	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Fluid overload	水分過負荷	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	44(28.6%)	27(22.9%)	3(8.6%)	30(19.6%)
Arthralgia	関節痛	13(8.4%)	7(5.9%)	1(2.9%)	8(5.2%)
Back pain	背部痛	9(5.8%)	7(5.9%)	1(2.9%)	8(5.2%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Pain in extremity	四肢痛	7(4.5%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	5(3.2%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5(3.2%)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	4(2.6%)	0	0	0
Arthritis	関節炎	2(1.3%)	0	0	0
Bone pain	骨痛	2(1.3%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Flank pain	側腹部痛	2(1.3%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2(1.3%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2(1.3%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	2(1.3%)	0	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	1(0.6%)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1(0.6%)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Muscular weakness	筋力低下	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Pain in jaw	顎痛	1(0.6%)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Spinal pain	脊椎痛	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1(0.6%)	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Exostosis	外骨腫	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Joint effusion	関節滲出液	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	26(16.9%)	6(5.1%)	2(5.7%)	8(5.2%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	5(3.2%)	0	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	4(2.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	3(1.9%)	0	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	3(1.9%)	2(1.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1(0.6%)	0	0	0
Bowen's disease	ボーエン病	1(0.6%)	0	0	0
Brain neoplasm	脳新生物	1(0.6%)	0	0	0
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0
Haemangioma	血管腫	1(0.6%)	0	0	0
Lip squamous cell carcinoma	口唇扁平上皮癌	1(0.6%)	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	1(0.6%)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1(0.6%)	0	0	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	1(0.6%)	0	0	0
Meningioma	髄膜腫	1(0.6%)	0	0	0
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1(0.6%)	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌	1(0.6%)	0	0	0
Neurofibroma	神経線維腫	1(0.6%)	0	0	0
Pancreatic neoplasm	膵新生物	1(0.6%)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1(0.6%)	0	0	0
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Gastric neoplasm	胃新生物	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Rectal adenoma	直腸腺腫	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	45(29.2%)	19(16.1%)	3(8.6%)	22(14.4%)
Headache	頭痛	34(22.1%)	7(5.9%)	0	7(4.6%)
Dizziness	浮動性めまい	9(5.8%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Dysgeusia	味覚異常	3(1.9%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Neuralgia	神経痛	3(1.9%)	0	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.6%)	0	0	0
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	1(0.6%)	0	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1(0.6%)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1(0.6%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Facial paresis	顔面不全麻痺	1(0.6%)	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1(0.6%)	0	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1(0.6%)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1(0.6%)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Somnolence	傾眠	1(0.6%)	0	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	1(0.6%)	0	0	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Aphonia	失声症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Balance disorder	平衡障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Dysarthria	構語障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Syncope	失神	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Tremor	振戦	0	2(1.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	14(9.1%)	11(9.3%)	1(2.9%)	12(7.8%)
Insomnia	不眠症	9(5.8%)	7(5.9%)	0	7(4.6%)
Depression	うつ病	2(1.3%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Agitation	激越	1(0.6%)	0	0	0
Anxiety	不安	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Confusional state	錯乱状態	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Irritability	易刺激性	1(0.6%)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	1(0.6%)	0	0	0
Neurosis	神経症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13(8.4%)	10(8.5%)	3(8.6%)	13(8.5%)
Renal failure	腎不全	5(3.2%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Urinary retention	尿閉	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1(0.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Dysuria	排尿困難	1(0.6%)	0	0	0
Haematuria	血尿	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Renal colic	腎仙痛	1(0.6%)	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	1(0.6%)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Bladder dilatation	膀胱拡大	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Bladder pain	膀胱痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Hydronephrosis	水腎症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5(3.2%)	3(2.5%)	1(2.9%)	4(2.6%)
Erectile dysfunction	勃起不全	1(0.6%)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1(0.6%)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1(0.6%)	0	0	0
Spermatocele	精液瘤	1(0.6%)	0	0	0
Vaginal haematoma	腟血腫	1(0.6%)	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Prostatism	前立腺症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Prostatomegaly	前立腺腫大	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Vulvar dysplasia	外陰異形成	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	41(26.6%)	36(30.5%)	3(8.6%)	39(25.5%)
Cough	咳嗽	23(14.9%)	18(15.3%)	2(5.7%)	20(13.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	7(4.5%)	4(3.4%)	0	4(2.6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4(2.6%)	4(3.4%)	1(2.9%)	5(3.3%)
Productive cough	湿性咳嗽	4(2.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Pleural effusion	胸水	3(1.9%)	0	0	0
Atelectasis	無気肺	2(1.3%)	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2(1.3%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Epistaxis	鼻出血	2(1.3%)	0	0	0

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Nasal congestion	鼻閉	2(1.3%)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	2(1.3%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Dry throat	咽喉乾燥	1(0.6%)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1(0.6%)	0	0	0
Lung consolidation	肺硬化	1(0.6%)	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1(0.6%)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1(0.6%)	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1(0.6%)	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1(0.6%)	0	0	0
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1(0.6%)	0	0	0
Bronchiectasis	気管支拡張症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dysphonia	発声障害	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Lung disorder	肺障害	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Lung infiltration	肺浸潤	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Nasal septum perforation	鼻中隔穿孔	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Organising pneumonia	器質化肺炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	42(27.3%)	36(30.5%)	5(14.3%)	41(26.8%)
Rash	発疹	10(6.5%)	16(13.6%)	2(5.7%)	18(11.8%)
Skin lesion	皮膚病変	5(3.2%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Petechiae	点状出血	4(2.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pruritus	そう痒症	4(2.6%)	7(5.9%)	0	7(4.6%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	3(1.9%)	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	2(1.3%)	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	2(1.3%)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	2(1.3%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2(1.3%)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2(1.3%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Acne	ざ瘡	1(0.6%)	0	0	0
Alopecia	脱毛症	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Blister	水疱	1(0.6%)	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1(0.6%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Eczema	湿疹	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Erythema	紅斑	1(0.6%)	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Hyperhidrosis	多汗症	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Night sweats	寝汗	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1(0.6%)	0	0	0
Psoriasis	乾癬	1(0.6%)	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Purpura	紫斑	1(0.6%)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1(0.6%)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1(0.6%)	0	0	0

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍	1(0.6%)	0	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Angioedema	血管浮腫	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Hyperkeratosis	過角化	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Lichen planus	扁平苔癬	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Precancerous skin lesion	前癌性皮膚病変	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Rash generalised	全身性皮疹	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Swelling face	顔面腫脹	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Vascular disorders	血管障害	23(14.9%)	15(12.7%)	8(22.9%)	23(15.0%)
Haematoma	血腫	9(5.8%)	2(1.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Hypertension	高血圧	5(3.2%)	5(4.2%)	0	5(3.3%)
Hypotension	低血圧	2(1.3%)	2(1.7%)	3(8.6%)	5(3.3%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1(0.6%)	0	0	0
Arterial haemorrhage	動脈出血	1(0.6%)	0	0	0
Capillary fragility	毛細血管脆弱	1(0.6%)	0	0	0
Haemorrhage	出血	1(0.6%)	0	0	0
Hot flush	ほてり	1(0.6%)	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	1(0.6%)	1(0.8%)	0	1(0.7%)

表 61　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

System Organ Class/Preferred Term	器官別大分類／基本語	Arm A	Arm B		
		Acala (N=154)	IR (N=118)	BR (N=35)	Total (N=153)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	1(0.6%)	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1(0.6%)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1(0.6%)	0	0	0
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	1(0.6%)	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1(0.6%)	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1(0.6%)	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Varicose vein	静脈瘤	1(0.6%)	0	0	0
Vasculitis	血管炎	1(0.6%)	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
Flushing	潮紅	0	1(0.8%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Thrombosis	血栓症	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
Uncoded	_Uncoded_	0	3(2.5%)	0	3(2.0%)
FEBRILIA*	FEBRILIA*	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
PAIN LEFT GROIN*	PAIN LEFT GROIN*	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)
URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	0	1(0.8%)	0	1(0.7%)

MedDRA version 21.1
Acala: Acalabrutinib, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Subjects with at least one Treatment Related TEAE	因果関係の否定できない有害事象発現例数	101(65.6%)	107(90.7%)	62(52.5%)	22(62.9%)	19(54.3%)	135(88.2%)
Neutropenia	好中球減少症	23(14.9%)	46(39.0%)	22(18.6%)	12(34.3%)	5(14.3%)	59(38.6%)
Headache	頭痛	22(14.3%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	14(9.1%)	47(39.8%)	5(4.2%)	2(5.7%)	1(2.9%)	50(32.7%)
Contusion	挫傷	11(7.1%)	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	9(5.8%)	4(3.4%)	2(1.7%)	4(11.4%)	3(8.6%)	8(5.2%)
Fatigue	疲労	9(5.8%)	1(0.8%)	1(0.8%)	6(17.1%)	4(11.4%)	8(5.2%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	9(5.8%)	12(10.2%)	3(2.5%)	4(11.4%)	2(5.7%)	16(10.5%)
Nausea	悪心	6(3.9%)	4(3.4%)	1(0.8%)	6(17.1%)	2(5.7%)	11(7.2%)
Pneumonia	肺炎	6(3.9%)	7(5.9%)	3(2.5%)	0	0	9(5.9%)
Pyrexia	発熱	6(3.9%)	5(4.2%)	5(4.2%)	2(5.7%)	1(2.9%)	10(6.5%)
Constipation	便秘	5(3.2%)	1(0.8%)	0	2(5.7%)	1(2.9%)	3(2.0%)
Haematoma	血腫	5(3.2%)	0	0	0	0	0
Asthenia	無力症	4(2.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	2(5.7%)	2(5.7%)	4(2.6%)
Cough	咳嗽	4(2.6%)	4(3.4%)	1(0.8%)	1(2.9%)	1(2.9%)	5(3.3%)
Petechiae	点状出血	4(2.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Rash	発疹	4(2.6%)	7(5.9%)	3(2.5%)	2(5.7%)	1(2.9%)	11(7.2%)
Arthralgia	関節痛	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	3(1.9%)	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3(1.9%)	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3(1.9%)	4(3.4%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)	5(3.3%)

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Renal failure	腎不全	3(1.9%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	3(1.9%)	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	2(1.3%)	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Dizziness	浮動性めまい	2(1.3%)	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Dysgeusia	味覚異常	2(1.3%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	2(1.3%)	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Epistaxis	鼻出血	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2(1.3%)	8(6.8%)	3(2.5%)	1(2.9%)	1(2.9%)	10(6.5%)
Pain in extremity	四肢痛	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2(1.3%)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2(1.3%)	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	4(2.6%)
Respiratory tract infection	気道感染	2(1.3%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Sinusitis	副鼻腔炎	2(1.3%)	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Stomatitis	口内炎	2(1.3%)	2(1.7%)	2(1.7%)	1(2.9%)	0	3(2.0%)
Abdominal pain	腹痛	1(0.6%)	3(2.5%)	0	0	0	3(2.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Acne	ざ瘡	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	12(10.2%)	1(0.8%)	3(8.6%)	1(2.9%)	15(9.8%)
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6%)	9(7.6%)	1(0.8%)	2(5.7%)	1(2.9%)	11(7.2%)
Bladder transitional cell carcinoma	膀胱移行上皮癌	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.6%)	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Brain neoplasm malignant	脳の悪性新生物	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	1(0.6%)	0	5(4.2%)	2(5.7%)	3(8.6%)	8(5.2%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Cytopenia	血球減少症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Dry mouth	口内乾燥	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Erysipelas	丹毒	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Fall	転倒	1(0.6%)	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Haematuria	血尿	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Haemorrhage	出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1(0.6%)	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	3(2.0%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Inflammation	炎症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Irritability	易刺激性	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lip haemorrhage	口唇出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1(0.6%)	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Lung infection	肺感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Meningioma	髄膜腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Monocytosis	単球増加症	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Purpura	紫斑	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1(0.6%)	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Somnolence	傾眠	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1(0.6%)	0	0	0	0	0

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Tonsillar haemorrhage	扁桃出血	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1(0.6%)	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1(0.6%)	2(1.7%)	0	3(8.6%)	2(5.7%)	5(3.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	1(0.6%)	5(4.2%)	3(2.5%)	0	0	5(3.3%)
Urticaria	蕁麻疹	1(0.6%)	1(0.8%)	0	0	1(2.9%)	2(1.3%)
Vaginal haematoma	膣血腫	1(0.6%)	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Vomiting	嘔吐	1(0.6%)	2(1.7%)	1(0.8%)	2(5.7%)	1(2.9%)	5(3.3%)
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Alopecia	脱毛症	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Anal fissure	裂肛	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Anal incontinence	肛門失禁	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Aphonia	失声症	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Blood alkaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Breath odour	呼気臭	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Candida test positive	カンジダ検査陽性	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Colitis	大腸炎	0	4(3.4%)	0	0	0	4(2.6%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	7(5.9%)	2(1.7%)	0	0	7(4.6%)
Cytomegalovirus viraemia	サイトメガロウイルス血症	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	4(3.4%)	0	0	0	4(2.6%)
Enteritis	小腸炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Enterocolitis	腸炎	0	3(2.5%)	0	0	0	3(2.0%)
Epididymitis	精巣上体炎	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer	エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Erythema	紅斑	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
FEBRILIA*	FEBRILIA*	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Faecal calprotectin increased	便中カルプロテクチン増加	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Faeces soft	軟便	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	3(2.0%)
Flatulence	鼓腸	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Flushing	潮紅	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Gamma-glutamyltransferase decreased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	0	2(1.3%)
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Gastritis	胃炎	0	0	0	1(2.9%)	0	1(0.7%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	3(2.0%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Hepatic lesion	肝病変	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	3(2.0%)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	3(2.5%)	0	0	0	3(2.0%)
Hot flush	ほてり	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Hypergammaglobulinaemia	高γグロブリン血症	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	2(1.7%)	0	0	2(1.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	1(2.9%)	1(0.7%)
Hypertension	高血圧	0	0	2(1.7%)	0	0	2(1.3%)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	8(6.8%)	0	8(22.9%)	16(10.5%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	3(2.0%)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Lichen planus	扁平苔癬	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Liver injury	肝損傷	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Lung infiltration	肺浸潤	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Malaise	倦怠感	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Oesophagitis	食道炎	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1(0.8%)	1(0.8%)	1(2.9%)	0	2(1.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	0	0	0	1(2.9%)	0	1(0.7%)
Organising pneumonia	器質化肺炎	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	3(2.5%)	1(0.8%)	0	0	3(2.0%)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Procedural complication	処置合併症	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Productive cough	湿性咳嗽	0	2(1.7%)	0	0	0	2(1.3%)
Psoriasis	乾癬	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	1(2.9%)	0	1(0.7%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Renal impairment	腎機能障害	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
Scratch	引っかき傷	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	1(2.9%)	0	1(0.7%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	7(5.9%)	1(0.8%)	0	0	7(4.6%)
Tremor	振戦	0	0	0	1(2.9%)	1(2.9%)	1(0.7%)
URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY	URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)

表 62　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-309 試験）

Preferred Term	基本語	Arm A	Arm B				
		Acala	IR (N=118)		BR (N=35)		Total
		(N=154)	Idelalisib	Rituximab	Bendamustine	Rituximab	(N=153)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA*							
Urinary retention	尿閉	0	1(0.8%)	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	2(1.7%)	1(0.8%)	0	0	2(1.3%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	1(0.8%)	0	0	1(0.7%)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)
Vertigo	回転性めまい	0	1(0.8%)	0	1(2.9%)	1(2.9%)	2(1.3%)
Viral infection	ウイルス感染	0	1(0.8%)	0	0	0	1(0.7%)

MedDRA version 21.1
Acala: Acalabrutinib, IR: Idelalisib + Rituximab, BR: Bendamustine + Rituximab

2.7.6.3.2 ACE-CL-001 試験

ACE-CL-001 試験の全ての有害事象及び全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果を表 63 及び表 64 に示す。

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Subjects with at least one TEAE	有害事象発現例数	134(100.0%)	99(100.0%)	33(100.0%)	28(96.6%)	6(100.0%)	300(99.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	59(44.0%)	31(31.3%)	14(42.4%)	16(55.2%)	2(33.3%)	122(40.5%)
Anaemia	貧血	18(13.4%)	7(7.1%)	4(12.1%)	9(31.0%)	1(16.7%)	39(13.0%)
Neutropenia	好中球減少症	19(14.2%)	8(8.1%)	4(12.1%)	7(24.1%)	1(16.7%)	39(13.0%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	15(11.2%)	10(10.1%)	3(9.1%)	1(3.4%)	0	29(9.6%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7(5.2%)	2(2.0%)	3(9.1%)	0	0	12(4.0%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	6(4.5%)	1(1.0%)	1(3.0%)	3(10.3%)	0	11(3.7%)
Lymph node pain	リンパ節痛	3(2.2%)	4(4.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	10(3.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	4(3.0%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	6(2.0%)
Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Leukocytosis	白血球増加症	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Haemolysis	溶血	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Jaundice acholuric	無胆汁色素尿性黄疸	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Leukopenia	白血球減少症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Methaemoglobinaemia	メトヘモグロビン血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Microcytic anaemia	小球性貧血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	34(25.4%)	20(20.2%)	8(24.2%)	4(13.8%)	1(16.7%)	67(22.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	9(6.7%)	5(5.1%)	3(9.1%)	2(6.9%)	0	19(6.3%)
Tachycardia	頻脈	2(1.5%)	8(8.1%)	2(6.1%)	3(10.3%)	0	15(5.0%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Palpitations	動悸	6(4.5%)	2(2.0%)	0	0	0	8(2.7%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	3(2.2%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	1(16.7%)	8(2.7%)
Bradycardia	徐脈	6(4.5%)	1(1.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Angina pectoris	狭心症	1(0.7%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Atrial flutter	心房粗動	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Aortic valve disease	大動脈弁疾患	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cardiac arrest	心停止	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Extrasystoles	期外収縮	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Left ventricular failure	左室不全	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Ventricular fibrillation	心室細動	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Laryngocele	喉頭嚢胞	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Porokeratosis	汗孔角化症	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	24(17.9%)	16(16.2%)	8(24.2%)	2(6.9%)	0	50(16.6%)
Vertigo	回転性めまい	7(5.2%)	6(6.1%)	5(15.2%)	1(3.4%)	0	19(6.3%)
Ear pain	耳痛	4(3.0%)	2(2.0%)	2(6.1%)	0	0	8(2.7%)
Tinnitus	耳鳴	4(3.0%)	0	2(6.1%)	1(3.4%)	0	7(2.3%)
Ear discomfort	耳不快感	3(2.2%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	6(2.0%)
Hypoacusis	聴力低下	0	4(4.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Middle ear effusion	中耳滲出液	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Deafness	難聴	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Deafness unilateral	片耳難聴	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Ear congestion	耳閉	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Ear haemorrhage	耳出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Eustachian tube disorder	耳管障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hyperacusis	聴覚過敏	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4(3.0%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	7(2.3%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Thyroid calcification	甲状腺石灰化	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Thyroid disorder	甲状腺障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Eye disorders	眼障害	35(26.1%)	23(23.2%)	7(21.2%)	1(3.4%)	0	66(21.9%)
Cataract	白内障	6(4.5%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	11(3.7%)
Vision blurred	霧視	5(3.7%)	5(5.1%)	0	1(3.4%)	0	11(3.7%)
Dry eye	ドライアイ	3(2.2%)	4(4.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4(3.0%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	6(2.0%)
Macular degeneration	黄斑変性	1(0.7%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	2(1.5%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Lacrimation increased	流涙増加	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Photopsia	光視症	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Retinal detachment	網膜剥離	0	3(3.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Visual acuity reduced	視力低下	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Visual impairment	視力障害	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Eye disorder	眼の障害	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Eye haemorrhage	眼出血	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Eye inflammation	眼の炎症	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Eye pain	眼痛	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Cataract nuclear	核性白内障	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Episcleritis	上強膜炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Eye irritation	眼刺激	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Eye swelling	眼部腫脹	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Eyelid thickening	眼瞼肥厚	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Macular detachment	黄斑剥離	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Photophobia	羞明	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Retinal tear	網膜裂孔	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Scleral haemorrhage	強膜出血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Strabismus	斜視	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vitreous degeneration	硝子体変性	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	114(85.1%)	74(74.7%)	29(87.9%)	21(72.4%)	5(83.3%)	243(80.7%)
Diarrhoea	下痢	70(52.2%)	49(49.5%)	21(63.6%)	14(48.3%)	1(16.7%)	155(51.5%)
Nausea	悪心	42(31.3%)	30(30.3%)	11(33.3%)	4(13.8%)	2(33.3%)	89(29.6%)
Constipation	便秘	34(25.4%)	16(16.2%)	6(18.2%)	3(10.3%)	1(16.7%)	60(19.9%)
Vomiting	嘔吐	28(20.9%)	19(19.2%)	8(24.2%)	3(10.3%)	1(16.7%)	59(19.6%)
Stomatitis	口内炎	12(9.0%)	14(14.1%)	4(12.1%)	1(3.4%)	0	31(10.3%)
Abdominal pain	腹痛	18(13.4%)	5(5.1%)	4(12.1%)	1(3.4%)	2(33.3%)	30(10.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	10(7.5%)	15(15.2%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	28(9.3%)
Abdominal distension	腹部膨満	10(7.5%)	8(8.1%)	3(9.1%)	2(6.9%)	1(16.7%)	24(8.0%)
Dyspepsia	消化不良	12(9.0%)	7(7.1%)	4(12.1%)	1(3.4%)	0	24(8.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	8(6.0%)	3(3.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	13(4.3%)
Toothache	歯痛	6(4.5%)	5(5.1%)	1(3.0%)	0	0	12(4.0%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Dry mouth	口内乾燥	4(3.0%)	5(5.1%)	1(3.0%)	0	0	10(3.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4(3.0%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	9(3.0%)
Dental caries	齲歯	7(5.2%)	1(1.0%)	0	0	0	8(2.7%)
Dysphagia	嚥下障害	6(4.5%)	0	1(3.0%)	1(3.4%)	0	8(2.7%)
Angina bullosa haemorrhagica	水疱性出血性口峡炎	5(3.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	7(2.3%)
Flatulence	鼓腸	6(4.5%)	1(1.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	3(2.2%)	1(1.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	7(2.3%)
Oral disorder	口腔障害	3(2.2%)	3(3.0%)	0	0	0	6(2.0%)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	2(1.5%)	3(3.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Gastritis	胃炎	2(1.5%)	3(3.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	3(2.2%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	5(1.7%)
Oral pain	口腔内痛	3(2.2%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	3(2.2%)	2(2.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	3(2.2%)	0	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2(1.5%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Gingival bleeding	歯肉出血	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Coeliac disease	セリアック病	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Colitis	大腸炎	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Gastric haemorrhage	胃出血	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Gingival blister	歯肉水疱	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Haematochezia	血便排泄	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Haemorrhoids	痔核	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Tongue geographic	地図状舌	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Anal fissure	裂肛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Breath odour	呼気臭	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Cheilitis	口唇炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Diverticulum	憩室	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Dumping syndrome	ダンピング症候群	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Enterocolitis	腸炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Eosinophilic oesophagitis	好酸球性食道炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Epiploic appendagitis	腹膜垂炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gastrointestinal ulcer	胃腸潰瘍	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Gingival discolouration	歯肉変色	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gingival disorder	歯肉障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Gingival pain	歯肉痛	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Ileus	イレウス	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lip blister	口唇水疱	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lip dry	口唇乾燥	0	0	0	0	1(16.7%)	1(0.3%)
Lip erythema	口唇紅斑	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lip swelling	口唇腫脹	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lip ulceration	口唇潰瘍	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Melaena	メレナ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Oesophageal spasm	食道痙攣	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Oesophagitis	食道炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Oral mucosa haematoma	口腔粘膜血腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pancreatitis	膵炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pharyngo-oesophageal diverticulum	咽頭食道憩室	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Proctalgia	肛門周囲痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Reactive gastropathy	反応性胃障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Rectal discharge	直腸分泌物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Rectal polyp	直腸ポリープ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Rectal prolapse	直腸脱	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Retching	レッチング	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Swollen tongue	舌腫脹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tongue ulceration	舌潰瘍	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	92(68.7%)	56(56.6%)	24(72.7%)	15(51.7%)	2(33.3%)	189(62.8%)
Fatigue	疲労	45(33.6%)	19(19.2%)	6(18.2%)	7(24.1%)	1(16.7%)	78(25.9%)
Pyrexia	発熱	35(26.1%)	12(12.1%)	9(27.3%)	5(17.2%)	0	61(20.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	24(17.9%)	15(15.2%)	5(15.2%)	1(3.4%)	0	45(15.0%)
Chills	悪寒	14(10.4%)	8(8.1%)	3(9.1%)	2(6.9%)	1(16.7%)	28(9.3%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	12(9.0%)	8(8.1%)	3(9.1%)	1(3.4%)	0	24(8.0%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	6(4.5%)	7(7.1%)	5(15.2%)	3(10.3%)	0	21(7.0%)
Malaise	倦怠感	6(4.5%)	4(4.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	13(4.3%)
Asthenia	無力症	6(4.5%)	1(1.0%)	1(3.0%)	2(6.9%)	0	10(3.3%)
Chest discomfort	胸部不快感	4(3.0%)	3(3.0%)	0	0	1(16.7%)	8(2.7%)
Chest pain	胸痛	5(3.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	1(16.7%)	8(2.7%)
Cyst	嚢胞	3(2.2%)	3(3.0%)	0	0	0	6(2.0%)
Facial pain	顔面痛	1(0.7%)	3(3.0%)	2(6.1%)	0	0	6(2.0%)
Gait disturbance	歩行障害	3(2.2%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	6(2.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	4(3.0%)	2(2.0%)	0	0	0	6(2.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	1(0.7%)	1(1.0%)	0	2(6.9%)	0	4(1.3%)
Pain	疼痛	3(2.2%)	0	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Early satiety	早期満腹	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Oedema	浮腫	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Axillary pain	腋窩痛	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Crepitations	捻髪音	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Localised oedema	限局性浮腫	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Nodule	小結節	0	0	2(6.1%)	0	0	2(0.7%)
Physical deconditioning	体調不良	0	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Swelling	腫脹	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Complication associated with device	医療機器関連合併症	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Fat necrosis	脂肪壊死	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Feeling abnormal	異常感	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Feeling cold	冷感	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Granuloma	肉芽腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hyperpyrexia	異常高熱	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Hypothermia	低体温	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Infusion site injury	注入部位損傷	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Injection site swelling	注射部位腫脹	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Medical device site bruise	医療機器使用部位内出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Polyp	ポリープ	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pseudopolyp	偽ポリープ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.7%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gallbladder disorder	胆嚢障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Perforation bile duct	胆管穿孔	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	16(11.9%)	12(12.1%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	31(10.3%)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	6(4.5%)	3(3.0%)	0	0	0	9(3.0%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	3(2.2%)	4(4.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1(0.7%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Food allergy	食物アレルギー	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	消化管移植片対宿主病	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Graft versus host disease in skin	皮膚移植片対宿主病	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Hypersensitivity	過敏症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	112(83.6%)	82(82.8%)	25(75.8%)	17(58.6%)	4(66.7%)	240(79.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	50(37.3%)	42(42.4%)	12(36.4%)	2(6.9%)	1(16.7%)	107(35.5%)
Sinusitis	副鼻腔炎	28(20.9%)	19(19.2%)	3(9.1%)	2(6.9%)	1(16.7%)	53(17.6%)
Pneumonia	肺炎	25(18.7%)	9(9.1%)	3(9.1%)	1(3.4%)	1(16.7%)	39(13.0%)
Bronchitis	気管支炎	13(9.7%)	11(11.1%)	5(15.2%)	2(6.9%)	0	31(10.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	13(9.7%)	9(9.1%)	6(18.2%)	2(6.9%)	0	30(10.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	11(8.2%)	9(9.1%)	3(9.1%)	0	0	23(7.6%)
Influenza	インフルエンザ	11(8.2%)	8(8.1%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	21(7.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	11(8.2%)	2(2.0%)	3(9.1%)	0	0	16(5.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Lung infection	肺感染	9(6.7%)	4(4.0%)	1(3.0%)	2(6.9%)	0	16(5.3%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	10(7.5%)	0	2(6.1%)	0	0	12(4.0%)
Herpes zoster	帯状疱疹	3(2.2%)	2(2.0%)	3(9.1%)	1(3.4%)	1(16.7%)	10(3.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	5(3.7%)	2(2.0%)	3(9.1%)	0	0	10(3.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	3(2.2%)	5(5.1%)	0	1(3.4%)	0	9(3.0%)
Sepsis	敗血症	3(2.2%)	3(3.0%)	0	2(6.9%)	1(16.7%)	9(3.0%)
Ear infection	耳感染	6(4.5%)	2(2.0%)	0	0	0	8(2.7%)
Rhinitis	鼻炎	4(3.0%)	1(1.0%)	1(3.0%)	2(6.9%)	0	8(2.7%)
Tooth infection	歯感染	2(1.5%)	4(4.0%)	2(6.1%)	0	0	8(2.7%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	5(3.7%)	2(2.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2(1.5%)	2(2.0%)	2(6.1%)	0	0	6(2.0%)
Otitis media	中耳炎	5(3.7%)	1(1.0%)	0	0	0	6(2.0%)
Respiratory tract infection	気道感染	3(2.2%)	0	1(3.0%)	2(6.9%)	0	6(2.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	2(1.5%)	3(3.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Skin infection	皮膚感染	2(1.5%)	0	3(9.1%)	0	0	5(1.7%)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	3(2.2%)	2(2.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Eye infection	眼感染	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Nail infection	爪感染	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Otitis externa	外耳炎	1(0.7%)	1(1.0%)	2(6.1%)	0	0	4(1.3%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	3(10.3%)	0	3(1.0%)
Epididymitis	精巣上体炎	0	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Furuncle	せつ	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Laryngitis	喉頭炎	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1(0.7%)	0	0	2(6.9%)	0	3(1.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	1(16.7%)	3(1.0%)
Salmonellosis	サルモネラ症	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Vaginal infection	腟感染	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Body tinea	体部白癬	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Coccidioidomycosis	コクシジオイデス症	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Diverticulitis	憩室炎	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Folliculitis	毛包炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Fungal infection	真菌感染	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Gingivitis	歯肉炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Infection	感染	0	0	0	2(6.9%)	0	2(0.7%)
Lymphangitis	リンパ管炎	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Paronychia	爪囲炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Pneumonia streptococcal	レンサ球菌性肺炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	0	1(3.0%)	0	1(16.7%)	2(0.7%)
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Tinea cruris	股部白癬	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Tinea infection	白癬感染	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Wound infection	創傷感染	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Abscess of eyelid	眼瞼膿瘍	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Bacteraemia	菌血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Bacteriuria	細菌尿	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Brain abscess	脳膿瘍	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Breast abscess	乳房膿瘍	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Campylobacter infection	カンピロバクター感染	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Candida infection	カンジダ感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Candida sepsis	カンジダ性敗血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cystitis	膀胱炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Encephalitis	脳炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gastrointestinal bacterial infection	細菌性消化管感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Genital infection fungal	真菌性性器感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hepatic infection	肝感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Kidney infection	腎感染	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Localised infection	限局性感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Lyme disease	ライム病	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Mastoiditis	乳様突起炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Mycobacterium avium complex infection	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Myringitis	鼓膜炎	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Parotitis	耳下腺炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pneumonia cryptococcal	クリプトコッカス性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pneumonia parainfluenzae viral	パラインフルエンザウイルス性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Propionibacterium infection	プロピオニバクテリウム感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Prostatic abscess	前立腺膿瘍	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Tinea versicolour	癜風	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Tracheitis	気管炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Ureteritis	尿管炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vascular device infection	血管デバイス感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Viral myocarditis	ウイルス性心筋炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	77(57.5%)	65(65.7%)	18(54.5%)	11(37.9%)	1(16.7%)	172(57.1%)
Contusion	挫傷	39(29.1%)	41(41.4%)	11(33.3%)	6(20.7%)	0	97(32.2%)
Fall	転倒	16(11.9%)	17(17.2%)	6(18.2%)	4(13.8%)	1(16.7%)	44(14.6%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	10(7.5%)	7(7.1%)	0	0	0	17(5.6%)
Limb injury	四肢損傷	4(3.0%)	4(4.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	10(3.3%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3(2.2%)	4(4.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Rib fracture	肋骨骨折	4(3.0%)	3(3.0%)	0	0	0	7(2.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Skin laceration	皮膚裂傷	4(3.0%)	3(3.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Joint injury	関節損傷	3(2.2%)	2(2.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Muscle strain	肉離れ	2(1.5%)	3(3.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Tooth fracture	歯牙破折	4(3.0%)	0	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Animal bite	動物咬傷	3(2.2%)	0	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	1(1.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Scratch	引っかき傷	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Tendon rupture	腱断裂	1(0.7%)	3(3.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Meniscus injury	半月板損傷	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Thermal burn	熱傷	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Wound	創傷	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Bone contusion	骨挫傷	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Foot fracture	足骨折	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Hip fracture	股関節部骨折	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Ligament rupture	靭帯断裂	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Periorbital haemorrhage	眼窩周囲出血	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Post procedural complication	処置後合併症	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Road traffic accident	交通事故	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Tendon injury	腱損傷	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Venous injury	静脈損傷	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Anaemia postoperative	術後貧血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cartilage injury	軟骨損傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Chest injury	胸部損傷	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Concussion	脳振盪	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Ear canal injury	外耳道損傷	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Eye contusion	眼挫傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Face injury	顔面損傷	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Foreign body in eye	眼内異物	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Fracture	骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Fractured coccyx	尾骨骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Genital contusion	生殖器挫傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hand fracture	手骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Human bite	人による咬傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Ligament injury	靭帯損傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Muscle injury	筋損傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Muscle rupture	筋断裂	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Musculoskeletal injury	筋骨格系損傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Nail injury	爪損傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Perirenal haematoma	腎周囲血腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Post procedural inflammation	処置後炎症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Respiratory fume inhalation disorder	フューム吸引性呼吸障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Scar	瘢痕	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Skin wound	皮膚創傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Stomal hernia	ストーマ部ヘルニア	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tibia fracture	脛骨骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Traumatic lung injury	外傷性肺損傷	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vascular access complication	血管確保合併症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Wound haemorrhage	創傷出血	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Wrist fracture	手首関節骨折	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Investigations	臨床検査	62(46.3%)	43(43.4%)	14(42.4%)	13(44.8%)	2(33.3%)	134(44.5%)
Weight increased	体重増加	32(23.9%)	32(32.3%)	10(30.3%)	0	0	74(24.6%)
Weight decreased	体重減少	24(17.9%)	5(5.1%)	2(6.1%)	4(13.8%)	0	35(11.6%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7(5.2%)	2(2.0%)	0	0	1(16.7%)	10(3.3%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3(2.2%)	1(1.0%)	1(3.0%)	5(17.2%)	0	10(3.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.2%)	1(1.0%)	0	3(10.3%)	0	7(2.3%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.0%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	6(2.0%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1(0.7%)	0	0	3(10.3%)	0	4(1.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Blood immunoglobulin G decreased	血中免疫グロブリンG減少	0	0	2(6.1%)	0	0	2(0.7%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Cardiac murmur	心雑音	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Troponin I increased	トロポニンＩ増加	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Troponin increased	トロポニン増加	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Blood beta-D-glucan increased	血中β－Ｄ－グルカン増加	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Blood folate decreased	血中葉酸減少	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Blood testosterone decreased	血中テストステロン減少	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bone density decreased	骨密度減少	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cytology abnormal	細胞診異常	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cytomegalovirus test positive	サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Immunosuppressant drug level increased	免疫抑制剤濃度増加	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Influenza B virus test positive	Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Influenza virus test positive	インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Neutrophil count increased	好中球数増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Norovirus test positive	ノロウイルス検査陽性	0	0	0	0	1(16.7%)	1(0.3%)
Platelet count increased	血小板数増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	48(35.8%)	32(32.3%)	12(36.4%)	9(31.0%)	1(16.7%)	102(33.9%)
Decreased appetite	食欲減退	20(14.9%)	11(11.1%)	2(6.1%)	4(13.8%)	0	37(12.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	8(6.0%)	3(3.0%)	0	4(13.8%)	1(16.7%)	16(5.3%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	7(5.2%)	6(6.1%)	2(6.1%)	0	0	15(5.0%)
Dehydration	脱水	3(2.2%)	7(7.1%)	1(3.0%)	3(10.3%)	0	14(4.7%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3(2.2%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	8(2.7%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	4(3.0%)	0	0	3(10.3%)	0	7(2.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5(3.7%)	2(2.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2(1.5%)	2(2.0%)	0	2(6.9%)	0	6(2.0%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1(0.7%)	4(4.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2(1.5%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	1(0.7%)	1(1.0%)	2(6.1%)	0	0	4(1.3%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	3(2.2%)	0	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Gout	痛風	0	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Hyperglycaemia	高血糖	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Fluid overload	水分過負荷	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Fluid retention	体液貯留	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Failure to thrive	成長障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vitamin B complex deficiency	ビタミンＢ群欠乏	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	93(69.4%)	70(70.7%)	24(72.7%)	16(55.2%)	4(66.7%)	207(68.8%)
Arthralgia	関節痛	43(32.1%)	37(37.4%)	8(24.2%)	6(20.7%)	0	94(31.2%)
Back pain	背部痛	17(12.7%)	17(17.2%)	4(12.1%)	5(17.2%)	0	43(14.3%)
Myalgia	筋肉痛	16(11.9%)	12(12.1%)	7(21.2%)	3(10.3%)	1(16.7%)	39(13.0%)
Pain in extremity	四肢痛	20(14.9%)	10(10.1%)	4(12.1%)	4(13.8%)	1(16.7%)	39(13.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	11(8.2%)	14(14.1%)	2(6.1%)	0	0	27(9.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7(5.2%)	9(9.1%)	1(3.0%)	0	0	17(5.6%)
Arthritis	関節炎	6(4.5%)	6(6.1%)	2(6.1%)	0	0	14(4.7%)
Bone pain	骨痛	3(2.2%)	1(1.0%)	3(9.1%)	2(6.9%)	0	9(3.0%)
Flank pain	側腹部痛	4(3.0%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	9(3.0%)
Muscular weakness	筋力低下	3(2.2%)	5(5.1%)	1(3.0%)	0	0	9(3.0%)
Neck pain	頚部痛	4(3.0%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	1(16.7%)	8(2.7%)
Groin pain	鼠径部痛	5(3.7%)	2(2.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	5(3.7%)	2(2.0%)	0	0	0	7(2.3%)
Joint swelling	関節腫脹	3(2.2%)	2(2.0%)	0	1(3.4%)	0	6(2.0%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2(1.5%)	1(1.0%)	2(6.1%)	0	0	5(1.7%)
Limb mass	四肢腫瘤	4(3.0%)	0	0	0	0	4(1.3%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	3(2.2%)	0	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Joint stiffness	関節硬直	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2(2.0%)	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Osteopenia	骨減少症	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.7%)	0	1(3.0%)	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Tendonitis	腱炎	0	3(3.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Bursitis	滑液包炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Joint effusion	関節滲出液	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Muscle atrophy	筋萎縮	0	1(1.0%)	0	0	1(16.7%)	2(0.7%)
Osteoarthritis	変形性関節症	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Osteonecrosis	骨壊死	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Pain in jaw	顎痛	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Tendon pain	腱痛	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Trigger finger	弾発指	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Bursa disorder	滑液包障害	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Joint hyperextension	関節過伸展	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Scoliosis	側弯症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Soft tissue disorder	軟部組織障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Spinal pain	脊椎痛	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Tendon disorder	腱障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vertebral column mass	脊柱腫瘤	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	44(32.8%)	34(34.3%)	5(15.2%)	2(6.9%)	0	85(28.2%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	10(7.5%)	9(9.1%)	2(6.1%)	0	0	21(7.0%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	10(7.5%)	8(8.1%)	1(3.0%)	0	0	19(6.3%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	4(3.0%)	5(5.1%)	0	0	0	9(3.0%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	5(3.7%)	2(2.0%)	0	1(3.4%)	0	8(2.7%)
Prostate cancer	前立腺癌	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	3(3.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Lipoma	脂肪腫	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Neoplasm	新生物	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Renal neoplasm	腎新生物	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Skin cancer	皮膚癌	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Angiosarcoma	血管肉腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Benign neoplasm	良性新生物	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Bladder cancer	膀胱癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bladder cancer recurrent	再発膀胱癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bowen's disease	ボーエン病	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Breast cancer	乳癌	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Chronic lymphocytic leukaemia	慢性リンパ性白血病	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Colon adenoma	大腸腺腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Colon cancer	結腸癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Dysplastic naevus	異形成母斑	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Endometrial cancer metastatic	遠隔転移を伴う子宮内膜癌	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Eye naevus	眼の母斑	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Glioblastoma multiforme	多形性神経膠芽細胞腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Large intestine benign neoplasm	大腸の良性新生物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lip neoplasm	口唇新生物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lung adenocarcinoma stage 0	肺腺癌第０期	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lung neoplasm	肺新生物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Metastases to meninges	髄膜転移	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Metastases to spine	脊椎転移	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Neoplasm malignant	悪性新生物	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Neuroendocrine carcinoma of the skin	皮膚神経内分泌癌	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Ovarian neoplasm	卵巣新生物	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Papillary renal cell carcinoma	乳頭状腎細胞癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Paraneoplastic syndrome	腫瘍随伴症候群	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Plasmablastic lymphoma	形質芽球性リンパ腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Sebaceous adenoma	脂腺腺腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Tongue neoplasm benign	舌の良性新生物	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Transitional cell carcinoma	移行上皮癌	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tumour flare	腫瘍フレア	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	88(65.7%)	69(69.7%)	23(69.7%)	19(65.5%)	2(33.3%)	201(66.8%)
Headache	頭痛	68(50.7%)	45(45.5%)	13(39.4%)	12(41.4%)	1(16.7%)	139(46.2%)
Dizziness	浮動性めまい	18(13.4%)	14(14.1%)	6(18.2%)	4(13.8%)	1(16.7%)	43(14.3%)
Paraesthesia	錯感覚	16(11.9%)	4(4.0%)	5(15.2%)	0	0	25(8.3%)
Syncope	失神	6(4.5%)	5(5.1%)	3(9.1%)	0	0	14(4.7%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	5(3.7%)	4(4.0%)	2(6.1%)	2(6.9%)	0	13(4.3%)
Memory impairment	記憶障害	5(3.7%)	3(3.0%)	2(6.1%)	0	0	10(3.3%)
Dysgeusia	味覚異常	4(3.0%)	2(2.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	9(3.0%)
Presyncope	失神寸前の状態	4(3.0%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	7(2.3%)
Lethargy	嗜眠	2(1.5%)	2(2.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	6(2.0%)
Neuralgia	神経痛	3(2.2%)	1(1.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	6(2.0%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	3(2.2%)	1(1.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	6(2.0%)
Sciatica	坐骨神経痛	1(0.7%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	6(2.0%)
Mental impairment	精神的機能障害	2(1.5%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	3(2.2%)	0	0	0	0	3(1.0%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Dizziness postural	体位性めまい	3(2.2%)	0	0	0	0	3(1.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Migraine	片頭痛	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Seizure	痙攣発作	1(0.7%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Amnesia	健忘	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Balance disorder	平衡障害	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Burning sensation	灼熱感	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Encephalopathy	脳症	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Tremor	振戦	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Aphasia	失語症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Carotid artery aneurysm	頚動脈瘤	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Dysarthria	構語障害	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Facial paralysis	顔面麻痺	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	0	0	1(16.7%)	1(0.3%)
Hemiparesis	不全片麻痺	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hypersomnia	過眠症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hypogeusia	味覚減退	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Multiple system atrophy	多系統萎縮症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Parosmia	嗅覚錯誤	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Resting tremor	安静時振戦	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Visual field defect	視野欠損	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	41(30.6%)	26(26.3%)	6(18.2%)	6(20.7%)	0	79(26.2%)
Insomnia	不眠症	16(11.9%)	11(11.1%)	4(12.1%)	4(13.8%)	0	35(11.6%)
Anxiety	不安	14(10.4%)	5(5.1%)	1(3.0%)	0	0	20(6.6%)
Depression	うつ病	9(6.7%)	2(2.0%)	1(3.0%)	2(6.9%)	0	14(4.7%)
Confusional state	錯乱状態	2(1.5%)	3(3.0%)	0	3(10.3%)	0	8(2.7%)
Libido decreased	リビドー減退	3(2.2%)	0	0	0	0	3(1.0%)
Affect lability	感情不安定	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Delirium	譫妄	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Depressed mood	抑うつ気分	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Stress	ストレス	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Abnormal dreams	異常な夢	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Anger	怒り	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Emotional distress	感情的苦悩	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Homicidal ideation	殺人念慮	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Insomnia related to another mental condition	他の精神疾患に関連する不眠症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Mental status changes	精神状態変化	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Panic attack	パニック発作	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Premature ejaculation	早漏	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	46(34.3%)	29(29.3%)	4(12.1%)	4(13.8%)	2(33.3%)	85(28.2%)
Pollakiuria	頻尿	13(9.7%)	6(6.1%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	21(7.0%)
Haematuria	血尿	5(3.7%)	8(8.1%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	16(5.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	8(6.0%)	2(2.0%)	1(3.0%)	2(6.9%)	2(33.3%)	15(5.0%)
Nocturia	夜間頻尿	6(4.5%)	3(3.0%)	0	0	0	9(3.0%)
Dysuria	排尿困難	6(4.5%)	2(2.0%)	0	0	0	8(2.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	6(4.5%)	2(2.0%)	0	0	0	8(2.7%)
Micturition urgency	尿意切迫	5(3.7%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	7(2.3%)
Urinary incontinence	尿失禁	4(3.0%)	2(2.0%)	0	0	0	6(2.0%)
Urinary retention	尿閉	1(0.7%)	3(3.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Renal failure	腎不全	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Urinary tract pain	尿路痛	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Lower urinary tract symptoms	下部尿路症状	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Renal colic	腎仙痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Renal impairment	腎機能障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Renal mass	腎腫瘤	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Renal pain	腎臓痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Urinary hesitation	排尿躊躇	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	18(13.4%)	12(12.1%)	2(6.1%)	0	0	32(10.6%)
Erectile dysfunction	勃起不全	4(3.0%)	2(2.0%)	0	0	0	6(2.0%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Pelvic pain	骨盤痛	3(2.2%)	0	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Peyronie's disease	ペイロニー病	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Scrotal haematocoele	陰嚢血瘤	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Vaginal haemorrhage	腟出血	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Breast mass	乳房腫瘤	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Breast pain	乳房痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Genital haemorrhage	性器出血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Gynaecomastia	女性化乳房	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Haematospermia	血精液症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Oedema genital	性器浮腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Penile oedema	陰茎浮腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Prostatic obstruction	前立腺閉塞	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Prostatitis	前立腺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Testicular cyst	精巣嚢胞	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vaginal discharge	腟分泌物	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	95(70.9%)	67(67.7%)	22(66.7%)	14(48.3%)	3(50.0%)	201(66.8%)
Cough	咳嗽	40(29.9%)	27(27.3%)	12(36.4%)	4(13.8%)	1(16.7%)	84(27.9%)
Dyspnoea	呼吸困難	22(16.4%)	10(10.1%)	4(12.1%)	3(10.3%)	2(33.3%)	41(13.6%)
Nasal congestion	鼻閉	18(13.4%)	15(15.2%)	5(15.2%)	1(3.4%)	0	39(13.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	20(14.9%)	13(13.1%)	3(9.1%)	0	0	36(12.0%)
Epistaxis	鼻出血	15(11.2%)	11(11.1%)	3(9.1%)	3(10.3%)	0	32(10.6%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Productive cough	湿性咳嗽	20(14.9%)	6(6.1%)	3(9.1%)	2(6.9%)	0	31(10.3%)
Rhinorrhoea	鼻漏	15(11.2%)	9(9.1%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	26(8.6%)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	12(9.0%)	7(7.1%)	3(9.1%)	0	0	22(7.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	12(9.0%)	7(7.1%)	1(3.0%)	0	0	20(6.6%)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	6(4.5%)	6(6.1%)	0	0	0	12(4.0%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	3(2.2%)	5(5.1%)	2(6.1%)	0	1(16.7%)	11(3.7%)
Pleural effusion	胸水	2(1.5%)	3(3.0%)	0	5(17.2%)	0	10(3.3%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	3(2.2%)	5(5.1%)	1(3.0%)	0	0	9(3.0%)
Dysphonia	発声障害	5(3.7%)	3(3.0%)	0	0	0	8(2.7%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	2(1.5%)	5(5.1%)	1(3.0%)	0	0	8(2.7%)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	3(2.2%)	2(2.0%)	0	1(3.4%)	0	6(2.0%)
Sneezing	くしゃみ	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Hypoxia	低酸素症	1(0.7%)	0	0	2(6.9%)	0	3(1.0%)
Laryngeal inflammation	喉頭の炎症	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	1(0.7%)	0	1(3.0%)	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Respiratory failure	呼吸不全	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Throat irritation	咽喉刺激感	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Wheezing	喘鳴	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Asthma	喘息	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Hiccups	しゃっくり	0	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Pleuritic pain	胸膜痛	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Respiratory symptom	呼吸器症状	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Sinus pain	副鼻腔痛	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Asthma exercise induced	運動誘発喘息	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Atelectasis	無気肺	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Catarrh	カタル	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Emphysema	肺気腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Haemoptysis	喀血	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Laryngeal haemorrhage	喉頭出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lung infiltration	肺浸潤	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Orthopnoea	起坐呼吸	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Paranasal sinus hypersecretion	副鼻腔分泌過多	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pleurisy	胸膜炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pulmonary pain	肺痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Respiratory tract haemorrhage	気道出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Rhinalgia	鼻痛	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Sinus disorder	副鼻腔障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Sputum increased	喀痰増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tonsillolith	扁桃結石	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vocal cord polyp	声帯ポリープ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	94(70.1%)	75(75.8%)	25(75.8%)	10(34.5%)	3(50.0%)	207(68.8%)
Petechiae	点状出血	28(20.9%)	18(18.2%)	3(9.1%)	2(6.9%)	0	51(16.9%)
Rash	発疹	20(14.9%)	17(17.2%)	6(18.2%)	3(10.3%)	1(16.7%)	47(15.6%)
Ecchymosis	斑状出血	18(13.4%)	16(16.2%)	5(15.2%)	0	1(16.7%)	40(13.3%)
Night sweats	寝汗	21(15.7%)	14(14.1%)	2(6.1%)	2(6.9%)	0	39(13.0%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	14(10.4%)	10(10.1%)	3(9.1%)	0	0	27(9.0%)
Skin lesion	皮膚病変	14(10.4%)	5(5.1%)	3(9.1%)	0	0	22(7.3%)
Dry skin	皮膚乾燥	11(8.2%)	4(4.0%)	5(15.2%)	0	1(16.7%)	21(7.0%)
Pruritus	そう痒症	11(8.2%)	6(6.1%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	20(6.6%)
Alopecia	脱毛症	7(5.2%)	5(5.1%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	14(4.7%)
Erythema	紅斑	11(8.2%)	3(3.0%)	0	0	0	14(4.7%)
Hyperhidrosis	多汗症	5(3.7%)	6(6.1%)	1(3.0%)	2(6.9%)	0	14(4.7%)
Actinic keratosis	光線角化症	6(4.5%)	5(5.1%)	2(6.1%)	0	0	13(4.3%)
Eczema	湿疹	3(2.2%)	4(4.0%)	3(9.1%)	0	0	10(3.3%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	5(3.7%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	10(3.3%)
Urticaria	蕁麻疹	4(3.0%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	1(16.7%)	9(3.0%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(1.5%)	4(4.0%)	2(6.1%)	0	0	8(2.7%)
Blood blister	血性水疱	3(2.2%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	6(2.0%)
Onychoclasis	爪破損	0	2(2.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	5(1.7%)
Rash macular	斑状皮疹	3(2.2%)	2(2.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2(1.5%)	3(3.0%)	0	0	0	5(1.7%)
Scab	痂皮	4(3.0%)	1(1.0%)	0	0	0	5(1.7%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Skin mass	皮膚腫瘤	0	3(3.0%)	2(6.1%)	0	0	5(1.7%)
Nail discolouration	爪変色	2(1.5%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Rosacea	酒さ	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	2(1.5%)	2(2.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Swelling face	顔面腫脹	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Drug eruption	薬疹	0	0	3(9.1%)	0	0	3(1.0%)
Blister	水疱	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Cold sweat	冷汗	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Dermatitis	皮膚炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Erythema annulare	環状紅斑	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Erythema nodosum	結節性紅斑	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Hair texture abnormal	毛質異常	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Macule	斑	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Nail disorder	爪の障害	0	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Precancerous skin lesion	前癌性皮膚病変	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Psoriasis	乾癬	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Rash papular	丘疹性皮疹	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Acne	ざ瘡	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Dermatosis	皮膚症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Follicular mucinosis	毛包性ムチン沈着症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Granulomatous dermatitis	肉芽腫性皮膚炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Hypertrichosis	多毛症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Ingrown hair	内方発育毛	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Lichenoid keratosis	苔癬様角化症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Nail bed bleeding	爪床出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Necrobiosis lipoidica diabeticorum	糖尿病性脂肪類壊死症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Nodular rash	結節性発疹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Panniculitis	脂肪織炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Purpura	紫斑	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Purpura senile	老人性紫斑	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Skin plaque	皮膚局面	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Solar lentigo	日光黒子	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Vascular disorders	血管障害	44(32.8%)	36(36.4%)	14(42.4%)	4(13.8%)	2(33.3%)	100(33.2%)
Hypertension	高血圧	24(17.9%)	18(18.2%)	5(15.2%)	1(3.4%)	0	48(15.9%)
Hypotension	低血圧	5(3.7%)	8(8.1%)	5(15.2%)	1(3.4%)	2(33.3%)	21(7.0%)
Haematoma	血腫	6(4.5%)	4(4.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	12(4.0%)
Hot flush	ほてり	5(3.7%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	0	9(3.0%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	5(5.1%)	0	0	0	5(1.7%)
Flushing	潮紅	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Extravasation blood	血液溢出	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Lymphoedema	リンパ浮腫	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	0	0	0	1(16.7%)	1(0.3%)
Brachiocephalic vein thrombosis	腕頭静脈血栓症	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Essential hypertension	本態性高血圧症	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Haemorrhage	出血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Malignant hypertension	悪性高血圧	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Peripheral coldness	末梢冷感	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 63　　全ての有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	器官別大分類／基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Vasculitis	血管炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Uncoded	_Uncoded_	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
MUCOSITIS ORAL (CANKER SORES)*	MUCOSITIS ORAL (CANKER SORES)*	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

MedDRA version 21.1

R/R = Relapsed/Refractory, T-N = Treatment-Naïve, Ibru Intol. = Ibrutinib Intolerant, RS/PLL = Richter Syndrome/Prolymphocytic leukemia Transformation, Ibru R/R = Ibrutinib Relapsed/Refractory

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Subjects with at least one Treatment Related TEAE	因果関係の否定できない有害事象発現例数	99(73.9%)	75(75.8%)	24(72.7%)	19(65.5%)	1(16.7%)	218(72.4%)
Headache	頭痛	42(31.3%)	34(34.3%)	8(24.2%)	10(34.5%)	0	94(31.2%)
Contusion	挫傷	19(14.2%)	24(24.2%)	5(15.2%)	5(17.2%)	0	53(17.6%)
Diarrhoea	下痢	20(14.9%)	19(19.2%)	6(18.2%)	8(27.6%)	0	53(17.6%)
Arthralgia	関節痛	11(8.2%)	9(9.1%)	3(9.1%)	3(10.3%)	0	26(8.6%)
Nausea	悪心	12(9.0%)	9(9.1%)	3(9.1%)	1(3.4%)	0	25(8.3%)
Petechiae	点状出血	15(11.2%)	8(8.1%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	25(8.3%)
Neutropenia	好中球減少症	11(8.2%)	5(5.1%)	2(6.1%)	4(13.8%)	0	22(7.3%)
Ecchymosis	斑状出血	8(6.0%)	9(9.1%)	2(6.1%)	0	1(16.7%)	20(6.6%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	11(8.2%)	3(3.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	16(5.3%)
Vomiting	嘔吐	5(3.7%)	4(4.0%)	2(6.1%)	0	0	11(3.7%)
Rash	発疹	4(3.0%)	3(3.0%)	2(6.1%)	1(3.4%)	0	10(3.3%)
Epistaxis	鼻出血	5(3.7%)	2(2.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	9(3.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	5(3.7%)	4(4.0%)	0	0	0	9(3.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5(3.7%)	3(3.0%)	0	1(3.4%)	0	9(3.0%)
Dizziness	浮動性めまい	3(2.2%)	3(3.0%)	1(3.0%)	1(3.4%)	0	8(2.7%)
Fatigue	疲労	5(3.7%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	8(2.7%)
Weight increased	体重増加	3(2.2%)	4(4.0%)	1(3.0%)	0	0	8(2.7%)
Atrial fibrillation	心房細動	3(2.2%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	0	7(2.3%)
Decreased appetite	食欲減退	5(3.7%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	7(2.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3(2.2%)	3(3.0%)	0	0	0	6(2.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1(0.7%)	3(3.0%)	2(6.1%)	0	0	6(2.0%)
Anaemia	貧血	2(1.5%)	0	0	3(10.3%)	0	5(1.7%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	4(3.0%)	0	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Myalgia	筋肉痛	1(0.7%)	3(3.0%)	0	1(3.4%)	0	5(1.7%)
Stomatitis	口内炎	1(0.7%)	3(3.0%)	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Weight decreased	体重減少	4(3.0%)	0	1(3.0%)	0	0	5(1.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.7%)	1(1.0%)	0	2(6.9%)	0	4(1.3%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.5%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Constipation	便秘	3(2.2%)	0	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Dyspepsia	消化不良	3(2.2%)	0	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Haematoma	血腫	2(1.5%)	1(1.0%)	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Hypertension	高血圧	1(0.7%)	2(2.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Pain in extremity	四肢痛	3(2.2%)	0	0	1(3.4%)	0	4(1.3%)
Palpitations	動悸	3(2.2%)	1(1.0%)	0	0	0	4(1.3%)
Pneumonia	肺炎	4(3.0%)	0	0	0	0	4(1.3%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2(1.5%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	4(1.3%)
Cough	咳嗽	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Dehydration	脱水	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Dysgeusia	味覚異常	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	3(2.2%)	0	0	0	0	3(1.0%)
Hyperhidrosis	多汗症	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Migraine	片頭痛	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Paraesthesia	錯感覚	2(1.5%)	1(1.0%)	0	0	0	3(1.0%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Platelet count decreased	血小板数減少	2(1.5%)	0	0	1(3.4%)	0	3(1.0%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1(0.7%)	1(1.0%)	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2(1.5%)	0	1(3.0%)	0	0	3(1.0%)
Vertigo	回転性めまい	1(0.7%)	2(2.0%)	0	0	0	3(1.0%)
Abdominal pain	腹痛	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Alopecia	脱毛症	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Angina bullosa haemorrhagica	水疱性出血性口峡炎	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Back pain	背部痛	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Bradycardia	徐脈	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	2(6.1%)	0	0	2(0.7%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Drug eruption	薬疹	0	0	2(6.1%)	0	0	2(0.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Ear pain	耳痛	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Gingival bleeding	歯肉出血	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Hypotension	低血圧	1(0.7%)	0	1(3.0%)	0	0	2(0.7%)
Insomnia	不眠症	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Nocturia	夜間頻尿	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Pollakiuria	頻尿	2(1.5%)	0	0	0	0	2(0.7%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Productive cough	湿性咳嗽	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Pruritus	そう痒症	1(0.7%)	1(1.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1(0.7%)	0	0	1(3.4%)	0	2(0.7%)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	2(2.0%)	0	0	0	2(0.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Abnormal dreams	異常な夢	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Asthenia	無力症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Atrial flutter	心房粗動	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Blood immunoglobulin G decreased	血中免疫グロブリンG減少	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Cataract	白内障	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Cheilitis	口唇炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Chills	悪寒	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Confusional state	錯乱状態	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Dry eye	ドライアイ	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Dysphagia	嚥下障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Dysphonia	発声障害	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Ear haemorrhage	耳出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Epididymitis	精巣上体炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Erectile dysfunction	勃起不全	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Extravasation blood	血液溢出	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Eye pain	眼痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Face oedema	顔面浮腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Facial pain	顔面痛	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Facial paralysis	顔面麻痺	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Fall	転倒	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Flatulence	鼓腸	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Flushing	潮紅	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Gastric haemorrhage	胃出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Genital contusion	生殖器挫傷	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Gout	痛風	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Haemolysis	溶血	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Haemorrhage	出血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Hair texture abnormal	毛質異常	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hemiparesis	不全片麻痺	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hot flush	ほてり	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Hyperacusis	聴覚過敏	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hypogeusia	味覚減退	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Joint swelling	関節腫脹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Leukopenia	白血球減少症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lip blister	口唇水疱	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Localised infection	限局性感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Localised oedema	限局性浮腫	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lung infection	肺感染	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Lymph node pain	リンパ節痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Memory impairment	記憶障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Multiple system atrophy	多系統萎縮症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Nail disorder	爪の障害	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Neuralgia	神経痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Night sweats	寝汗	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Nodular rash	結節性発疹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Oral mucosa haematoma	口腔粘膜血腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Oral pain	口腔内痛	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Otitis media	中耳炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Panniculitis	脂肪織炎	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Perirenal haematoma	腎周囲血腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Peyronie's disease	ペイロニー病	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Pneumonia cryptococcal	クリプトコッカス性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

表 64　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（ACE-CL-001 試験）

Preferred Term	基本語	R/R (N=134)	T-N (N=99)	Ibru Intol. (N=33)	RS/PLL (N=29)	Ibru R/R (N=6)	Total (N=301)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Respiratory tract haemorrhage	気道出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Retching	レッチング	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	1(3.4%)	0	1(0.3%)
Scrotal haematocoele	陰嚢血瘤	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Splenic infarction	脾臓梗塞	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Swelling	腫脹	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Swelling face	顔面腫脹	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Syncope	失神	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Tachycardia	頻脈	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1(3.0%)	0	0	1(0.3%)
Vasculitis	血管炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	1(1.0%)	0	0	0	1(0.3%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.3%)

MedDRA version 21.1

R/R = Relapsed/Refractory, T-N = Treatment-Naïve, Ibru Intol. = Ibrutinib Intolerant, RS/PLL = Richter Syndrome/Prolymphocytic leukemia Transformation, Ibru R/R = Ibrutinib Relapsed/Refractory

2.7.6.3.3 D8220C00001 試験

D8220C00001 試験の全ての有害事象及び全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果を表 65 及び表 66 に示す。

表 65　　全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Patients with any AE	有害事象発現例数	0	6 (100.0)	9 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	6 (100.0)	6 (66.7)	7 (53.8)	16 (64.0)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (8.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
Cystitis	膀胱炎	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Eye infection	眼感染	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	4 (66.7)	3 (33.3)	4 (30.8)	9 (36.0)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	2 (8.0)
Pneumonia	肺炎	0	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (23.1)	4 (16.0)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (8.0)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Colon cancer	結腸癌	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	1 (4.0)

表 65　　全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (33.3)	3 (33.3)	3 (23.1)	7 (28.0)
Anaemia	貧血	0	2 (33.3)	2 (22.2)	3 (23.1)	6 (24.0)
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	2 (8.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (16.7)	0	8 (61.5)	8 (32.0)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (16.7)	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (16.7)	0	4 (30.8)	4 (16.0)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	4 (30.8)	4 (16.0)
Delirium	譫妄	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (33.3)	2 (22.2)	7 (53.8)	11 (44.0)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Headache	頭痛	0	1 (16.7)	2 (22.2)	5 (38.5)	8 (32.0)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)

表 65　　全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Syncope	失神	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3)	1 (11.1)	5 (38.5)	6 (24.0)
Cough	咳嗽	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Laryngitis allergic	アレルギー性喉頭炎	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	4 (66.7)	4 (44.4)	9 (69.2)	15 (60.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Anal incontinence	肛門失禁	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Constipation	便秘	0	0	1 (11.1)	4 (30.8)	5 (20.0)
Dental caries	齲歯	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)

表 65　　全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Nausea	悪心	0	2 (33.3)	0	2 (15.4)	4 (16.0)
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Stomatitis	口内炎	0	2 (33.3)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
Vomiting	嘔吐	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	6 (100.0)	7 (77.8)	10 (76.9)	20 (80.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (7.7)	3 (12.0)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Erythema	紅斑	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.0)
Petechiae	点状出血	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Pruritus	そう痒症	0	1 (16.7)	0	2 (15.4)	3 (12.0)
Purpura	紫斑	0	0	4 (44.4)	2 (15.4)	6 (24.0)
Rash	発疹	0	4 (66.7)	2 (22.2)	3 (23.1)	7 (28.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	2 (8.0)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)

表 65　　全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Back pain	背部痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
Dysuria	排尿困難	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Urinary retention	尿閉	0	1 (16.7)	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Breast swelling	乳房腫脹	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Penile erosion	陰茎びらん	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	5 (55.6)	1 (7.7)	6 (24.0)
Fatigue	疲労	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Pyrexia	発熱	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.0)
Investigations	臨床検査	0	2 (33.3)	4 (44.4)	7 (53.8)	11 (44.0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)

表 65　　全ての有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (8.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	2 (33.3)	2 (22.2)	2 (15.4)	4 (16.0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
Weight increased	体重増加	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	4 (16.0)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Chillblains	凍瘡	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Face injury	顔面損傷	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Wound	創傷	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)

MedDRA version 22.1

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to follow up periods (last dose + 30 days)

Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted]

表 66　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Patients with any possibly related AE	因果関係の否定できない有害事象発現例数	0	5 (83.3)	8 (88.9)	12 (92.3)	22 (88.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (50.0)	3 (33.3)	4 (30.8)	8 (32.0)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (8.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Pneumonia	肺炎	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (12.0)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (33.3)	3 (33.3)	2 (15.4)	6 (24.0)
Anaemia	貧血	0	2 (33.3)	2 (22.2)	2 (15.4)	5 (20.0)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.0)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	3 (12.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	3 (12.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (33.3)	2 (22.2)	5 (38.5)	9 (36.0)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Headache	頭痛	0	1 (16.7)	2 (22.2)	4 (30.8)	7 (28.0)
Syncope	失神	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)

表 66　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3)	0	3 (23.1)	3 (12.0)
Cough	咳嗽	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (33.3)	0	5 (38.5)	6 (24.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Nausea	悪心	0	1 (16.7)	0	2 (15.4)	3 (12.0)
Stomatitis	口内炎	0	1 (16.7)	0	2 (15.4)	2 (8.0)
Vomiting	嘔吐	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (50.0)	6 (66.7)	5 (38.5)	12 (48.0)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Erythema	紅斑	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Petechiae	点状出血	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Purpura	紫斑	0	0	4 (44.4)	2 (15.4)	6 (24.0)
Rash	発疹	0	3 (50.0)	1 (11.1)	1 (7.7)	3 (12.0)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Back pain	背部痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)

表 66　　全ての因果関係の否定できない有害事象の集計結果（D8220C00001 試験）

System organ class / Preferred term	器官別大分類／基本語	Part 1		Part 1 + Part 2		Total
		Single dose period	Multiple dose period	CLL/SLL cohort	MCL cohort	
		(N=6)	(N=6)	(N=9)	(N=13)	(N=25)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Breast swelling	乳房腫脹	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)	1 (4.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (44.4)	0	4 (16.0)
Fatigue	疲労	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Pyrexia	発熱	0	0	2 (22.2)	0	2 (8.0)
Investigations	臨床検査	0	2 (33.3)	4 (44.4)	4 (30.8)	8 (32.0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (7.7)	3 (12.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (8.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	1 (7.7)	1 (4.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	2 (33.3)	2 (22.2)	2 (15.4)	4 (16.0)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (7.7)	2 (8.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.0)

MedDRA version 22.1

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Possibly related to any investigational product, as assessed by the investigator.

Includes only terms with at least one possibly related AE.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to follow up periods (last dose + 30 days)

Data shown are through the data cutoff dates of [redacted] 20[redacted]