

審査報告書

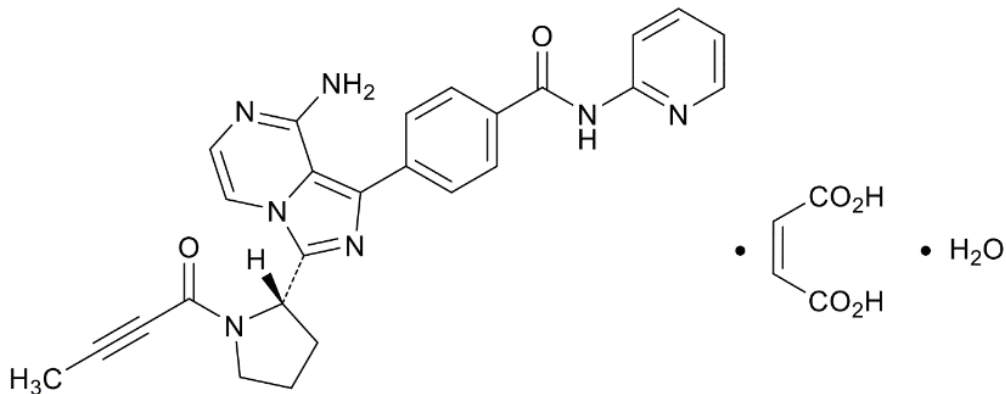
令和 6 年 10 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] カルケンス錠 100 mg
[一 般 名] アカラブルチニブマレイン酸塩水和物
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 5 年 11 月 22 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にアカラブルチニブマレイン酸塩水和物 129 mg（アカラブルチニブとして 100 mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{26}H_{23}N_7O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

分子量： 599.59

化学名：

（日 本 名） 4-{8-アミノ-3-[(2*S*)-1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル]イミダゾ[1,5-*a*]ピラジン-1-イル}-*N*-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド ーマレイン酸塩一水和物

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 8 月 26 日

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

申請品目

[販 売 名] カルケンス錠 100 mg
[一 般 名] アカラブルチニブマレイン酸塩水和物
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 22 日
[剤形・含量] 1 錠中にアカラブルチニブマレイン酸塩水和物 129 mg（アカラブルチニブとして 100 mg）を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

[申請時の用法・用量]

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

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BTK は主に B 細胞に発現する BCR の下流シグナル伝達分子であり (Dev Immunol 2001; 8: 171-81 等)、CLL、SLL 等の多くの B 細胞性腫瘍の発症、増殖及び進展に BCR シグナル伝達経路が関与している (Nat Rev Cancer 2014; 14: 219-32 等)。

本薬は、申請者により創製された、BTK に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬の活性本体であるアカラブルチニブは、BTK と結合し、BTK のキナーゼ活性を阻害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖等を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

本邦では、有効成分としてアカラブルチニブ 100 mg を含有するカプセル剤 (販売名: カルケンスカプセル 100 mg) が、2021 年 1 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」を効能・効果として承認されている。また、2022 年 12 月に上記の効能・効果が「慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」に製造販売承認事項一部変更承認されている。

アカラブルチニブの溶解性は pH に依存し、胃内 pH が 4 以上の条件下では溶解性が低くなることによりアカラブルチニブの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、カプセル剤では、胃内 pH を上昇させる薬剤 (PPI 等) との併用に関して注意喚起されている (「カルケンスカプセル 100 mg 添付文書」参照)。

本剤 (錠剤) は、アカラブルチニブをマレイン酸塩水和物化することで溶解性を改善し、胃内 pH 条件にかかわらず投与可能な製剤として開発された。

本剤の臨床開発として、海外において、申請者により、健康成人を対象とした第 I 相試験 (C00013 試験) が 2021 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、C00013 試験を主要な試験成績として、いずれも 2021 年 10 月にカプセル剤の既承認効能・効果に係る本剤の承認申請が行われ、2022 年 8 月及び 2023 年 2 月に以下の効能・効果にて承認された。

- 米国
 - CALQUENCE is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.
 - CALQUENCE is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).
- EU
 - Calquence as monotherapy or in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).
 - Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.

なお、2024 年 7 月時点において、本剤は 60 以上の国・地域で承認されている。

今般、C00013 試験を主要な試験成績として、本剤の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微褐色の粉末であり、性状、熱分析、溶解性、酸解離定数、分配係数、比旋光度及び吸湿性について検討されている。原薬には、少なくとも 3 種類の結晶形（、及び一水和物）が認められているが、実生産における製造方法では一水和物の結晶形のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、MS、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、IR、元素分析及び UV-VIS により確認されている。また、原薬は分子中に 1 個の不斉炭素を有し、S 体として合成される。

2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX¹⁾ 及び XXXXXXXXXX²⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

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

表1 原薬の管理戦略の概要

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

重要工程として、[REDACTED]³⁾ 及び [REDACTED] の [REDACTED] による [REDACTED]⁴⁾ の合成工程並びに [REDACTED] を用いた [REDACTED] の [REDACTED] による [REDACTED] の合成工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

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

[illegible]

2) [REDACTED]

3) [REDACTED]

4)

なお、審査の過程で、水分が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

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

表 2 原薬の安定性試験

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

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

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 129 mg（アカラブルチニブとして 100 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム及び■が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■、■、■、■、打錠、フィルムコーティング、バルク包装・表示・保管及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

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

表 3 製剤の管理戦略の概要

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

重要工程は、■、■、■、■及び■工程とされ、打錠工程、フィルムコーティング工程及び包装・表示・保管・試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製造の管理

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

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■スケール：	25℃	60%RH	PTP (■、■、	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	■及びアルミニウム箔)	6 カ月

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

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 製剤の溶出試験の規格値について

製剤の溶出試験の規格値について、ロット分析及び安定性試験では、■分時点の溶出率が 100%に近い値であったものの、PBBM を用いたシミュレーションの結果に基づき、「■分間 Q 値 ■%」と設定されていた。当該規格値の適切性について、申請者は以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (C00018 試験) の []、[] と [] の相関データ等の要素を組み込んだ PBBM に基づき、製剤の溶出試験条件において [] 分時点で [] % の溶出性を示す [] を構築し、実際の製造ロットである []⁵⁾ に対する BE のシミュレーションを実施した。その結果、pH [] ([]) 及び pH [] ([]) のそれぞれの [] を想定したアカラブルチニブの曝露量の予測結果 (図 1) において、pH [] の条件では [] は [] と同様の曝露を示した一方、pH [] の条件では [] に対する [] は規定した BE の判定基準⁶⁾ の下限 ([]) を下回った。

5) ■■■■：海外第Ⅰ相試験（C00013 試験及び C00018 試験）に使用した製剤のロット番号

6) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成9年12月22日付け医薬審第487号）に基づく



図1 pH ■ (■■■■) 及び pH ■ (■■■■) のそれぞれの■■■■における
■■■■に対する各種製剤ロットの曝露量 (■■■■ (■) 及び ■■■■ (■)) ■■■■の予測結果
■■■■ ■■■■ ■■■■ : 海外第 I 相試験 (C00018 試験) に使用した製剤のロット番号
■■■■ : PBBM に基づき構築された製剤の溶出試験条件において ■ 分時点で溶出率 ■%の■■■■
黄緑色の範囲 (■■■■) : 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」 (平成 9 年 12 月 22 日付け医
薬審第 487 号) に基づき規定した BE の判定基準

上記の結果から、■■■■ ■■■■ は、■■■■ ■■■■を想定した条件 (pH ■) において、■■■■と
比較し ■■■■が低下すると予測されたものの、海外第 I 相試験 (ACE-HV-001 試験及び ACE-CL-001 試
験) から得られたアカラブルチニブの曝露量 (■■■■ 及び ■■■■) と定常状態での ■■■■ ■■■■の相関を踏
まえると、pH ■ における ■■■■と比較した■■■■ ■■■■の ■■■■の低下の程度は、定常状態での ■■■■
■■■■に影響を及ぼさないと考える。

以上を踏まえ、溶出試験の規格値に適合するロットは、■■■■ ■■■■においても ■■■■と同様の有効性
及び安全性を示すと考えことから、溶出試験の規格値「■ 分間 Q 値 ■%」は適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PBBM に基づいた曝露量の■■■■の予測結果において、■■■■に対する■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■は、
規定した BE の判定基準の下限 (■■■■) を下回っていたことを踏まえると、製剤の品質の一貫性確保の観
点から、上記の検討に基づき溶出試験の規格値を設定することは適切ではなく、ロット分析及び安定性
試験の実測値に基づき溶出試験の規格値を設定することが適切と考える。

以上より、機構は、ロット分析及び安定性試験の実測値を踏まえて溶出試験の規格値の厳格化するよ
う求め、申請者より再提案された規格値「■ 分間 Q 値 ■%」について、製剤の *in vitro* の溶出プロファ
イル及び ■ 分時点の溶出率の実測値等を考慮し、受入れ可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬の活性本体は既承認のカプセル剤の有効成分であるアカラブルチニブであることから、「非臨床薬理試験に関する資料」はカプセル剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬の活性本体は既承認のカプセル剤の有効成分であるアカラブルチニブであることから、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はカプセル剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新有効成分に係るものであるが、本薬の活性本体は既承認のカプセル剤の有効成分であるアカラブルチニブであることから、「毒性試験に関する資料」はカプセル剤の初回承認時に評価済みであるとされ、不純物の毒性試験成績のみが提出された。

5.1 不純物の毒性試験

5.1.1 反復投与毒性試験

製剤中の分解生成物である不純物A*はICH Q3Bガイドラインで規定されている安全性確認の必要な閾値を超える可能性があることから、ラットを用いた不純物A*を含有する本薬及びアカラブルチニブの4週間反復経口投与毒性試験が実施された(表5)。当該試験において、不純物曝露に起因した毒性は認められなかった。

表5 不純物の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	28日間	溶媒*2 不純物A*を含有する 本薬*3(100) アカラブルチニブ (100)	不純物A*含有本薬 100: 脾臓脾島出血/色素沈着/炎症/線維化(雄) アカラブルチニブ 100: 流涎(雌雄)、脾臓脾島出血/色素沈着/炎症/線維化(雄)	—*4	4.2.3.7.6.4

*1: 遊離塩基(無水物)換算量、*2: Methocel E5 Premium LV(0.4%ヒドキシプロピルメチルセルロース/0.2%Tween 80 w/v水溶液)、*3: 不純物A*含有率0.06%、*4: 無毒性量は求められていない

5.1.2 遺伝毒性試験

原薬中の潜在的ニトロソアミン類である不純物B*及び不純物C*について、細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)が実施され、いずれも変異原性は認められなかった(表6)。また、製剤中に残存するジエチルアミン及びジメチルアミンから、本薬の臨床最大用量200 mg/日において生成する可能性のあるNDEA及びNDMAはそれぞれ0.24 ng及び0.002 ngと算出⁷⁾され、申請者は、暫定許容値⁸⁾

⁷⁾ 溶液状態の反応速度論(Org Process Res Dev 2020; 24: 1629-46)に基づき算出された。

⁸⁾ Non-clinical Working Party, Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines, Appendix 1 to Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products, EMA/72902/2024/Rev. 3, 15, February 2024

(NDEA : 26.5 ng、NDMA : 96 ng) を下回っていることから安全性上のリスクは低いと考える旨を説明している。

表 6 不純物の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
Ames 試験 (不純物B*)	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 ^{uvrA}	S9-/+ (ラット S9)	0*、0.5、1.6、5、16、50、160、500、 1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6.1
	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 ^{uvrA}	S9-/+ (ハムスター S9)	0*、0.5、1.6、5、16、50、160、500、 1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6.2
Ames 試験 (不純物C*)	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 ^{uvrA}	S9-/+ (ラット S9)	0*、0.5、1.6、5、16、50、160、500、 1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6.3
		S9-/+ (ハムスター S9)			

* : DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、不純物の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

本項では、本薬の投与量は遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験

本薬の経口製剤として錠剤、アカラブルチニブの経口製剤として液剤及びカプセル剤があり、これらの製剤を用いてアカラブルチニブの PK が検討された。C00013 試験ではカプセル剤及び錠剤が、C00018 試験⁹⁾ では液剤、カプセル剤及び錠剤がそれぞれ用いられた。なお、錠剤は市販予定製剤、カプセル剤は既承認製剤とそれぞれ同一の処方である。

6.1.1 本剤とカプセル剤の溶出挙動の比較

本剤及びカプセル剤の溶出挙動は図 2 のとおりであった。カプセル剤は pH ■■ 及び ■■ の条件下で溶出速度が低下した一方、本剤はいずれの pH 条件下においても速やかに溶出した。本剤において、アカラブルチニブをマレイン酸塩とすることにより、薬物粒子周囲の環境が微酸性に維持されることで、生理学的 pH の範囲内で pH が上昇した場合に溶解性が高まる、と申請者は説明している。

⁹⁾ 市販予定製剤に加え、市販予定製剤と原薬の粒子径が異なる 2 種類の錠剤及び液剤が C00018 試験のパート 2 で用いられた。

● Capsule (free base)
● tablet (maleate)

図2 各 pH における本剤及びカプセル剤の溶出挙動

(左図：pH 1.2、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、中図：pH 1.2、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、右図：pH 1.2、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0)

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : C00013 試験<2021 年 2 月～5 月>)

健康成人 66 例 (PK 解析対象は 66 例) を対象に、本剤とカプセル剤の間の BE を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤又はカプセル剤 100 mg を絶食下¹⁰⁾で単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 5 日間以上とされた。

カプセル剤投与時に対する本剤投与時における①アカラブルチニブ及び②ACP-5862 (アカラブルチニブの主要代謝物) の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.00 [0.908, 1.11] 及び 0.988 [0.936, 1.04]、②1.04 [0.957, 1.12] 及び 1.02 [0.982, 1.05] であった。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : C00018 試験 パート 1¹¹⁾ <2020 年 6 月～2021 年 1 月>)

健康成人 30 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、本剤の PK に及ぼす食事及びラベプラゾールの影響、並びに本剤とカプセル剤の間の相対的 BA を検討することを目的とした 3 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、以下①～④のうち、①、②及び③又は①、②及び④を投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。なお、相対的 BA に関する成績については、C00013 試験成績と同様であったことから、記載を省略する。

- ① カプセル剤 100 mg を絶食下¹⁰⁾で単回経口投与
- ② 本剤 100 mg を絶食下¹⁰⁾で単回経口投与
- ③ 本剤 100 mg を高脂肪食¹²⁾摂取後に単回経口投与
- ④ 本剤投与 3 日前～投与前日にラベプラゾール 20 mg を BID で経口投与し、本剤投与当日にラベプラゾール 20 mg を絶食下で経口投与した 2 時間後に、本剤 100 mg を経口投与

¹⁰⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間まで絶食する。

¹¹⁾ C00018 試験のパート 2 において、原薬の粒子径が錠剤の PK に及ぼす影響及び本剤と液剤の間の相対的 BA を検討することを目的とした 4 期非盲検試験が実施されたが、市販予定製剤の開発過程で検討されたものであることから、パート 2 の PK の成績は記載を省略する。

¹²⁾ 総カロリー約 918 kcal のうち、脂質約 59 g

本剤の PK に及ぼす食事及びラベプラゾールの影響は、表 7 のとおりであった。

表 7 本剤の PK に及ぼす食事及びラベプラゾールの影響

	測定対象	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
		C _{max}	AUC _{last}
本剤高脂肪食後/本剤絶食下投与	アカラブルチニブ	0.460 [0.359, 0.590]	0.977 [0.872, 1.10]
	ACP-5862	0.639 [0.542, 0.755]	1.00 [0.955, 1.05]
ラベプラゾール併用/本剤単独	アカラブルチニブ	0.764 [0.549, 1.06]	1.14 [1.01, 1.28]
	ACP-5862	0.698 [0.513, 0.949]	0.994 [0.908, 1.09]
本剤とラベプラゾール併用/カプセル剤単独	アカラブルチニブ	0.641 [0.463, 0.889]	1.11 [1.00, 1.23]
	ACP-5862	0.689 [0.529, 0.898]	1.03 [0.946, 1.12]

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

食事によりアカラブルチニブ及び ACP-5862 の C_{max} が低下したものの、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の C_{max} と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」参照）等を考慮すると、当該低下が臨床上問題となる可能性は低いと考える。また、食事によりアカラブルチニブ及び ACP-5862 の AUC_{last} に対する明確な影響は認められなかったことを踏まえると、本剤は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考ええる。

なお、ラベプラゾール等の胃内 pH を上昇させる薬剤の、本剤の PK に及ぼす影響については、「6.R.2 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について」の項に記載する。

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 BE について

申請者は、C00013 試験において、カプセル剤投与時に対する本剤投与時におけるアカラブルチニブ及び ACP-5862 の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比の 90%CI (6.1.2.1 参照) は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 12 月 22 日付け医薬審第 487 号）における BE の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが示された旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について

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

海外第 I 相試験 (ACE-HV-004 試験)¹³⁾ において、PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤との併用により、pH の上昇に伴うアカラブルチニブの溶解性の低下に起因すると考えられるアカラブルチニブの C_{max} 及び AUC の低下が認められたことから、既承認のカプセル剤の添付文書では、胃内 pH を上昇させる薬剤 (PPI、制酸剤及び H₂ 受容体拮抗剤) との併用投与について注意喚起されている（「カルケンスカプセル 100 mg 添付文書」参照）。

¹³⁾ カプセル剤と炭酸カルシウム（制酸剤）又はオメプラゾール（PPI）との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験

本剤は、pH によらずアカラブルチニブの溶解性を改善させたアカラブルチニブマレイン酸塩水和物（本薬）を含有する製剤であり（1.2 及び 6.1.1 参照）、本剤を用いた C00018 試験パート 1 において、下記の結果が得られた（6.1.2.2 参照）。

- ラベプラゾール（PPI）との併用により、本剤投与時のアカラブルチニブ及び ACP-5862 の $C_{\max}$ が低下したものの、 AUC_{last} に明確な影響は認められなかった。
- カプセル剤単独投与時と比較して、本剤とラベプラゾールとの併用投与時におけるアカラブルチニブ及び ACP-5862 の $C_{\max}$ が低下したものの、 AUC_{last} に明確な影響は認められなかった。

上記の結果において、いずれもアカラブルチニブ及び ACP-5862 の $C_{\max}$ が低下したものの、アカラブルチニブ及び ACP-5862 の $C_{\max}$ と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」参照）等を考慮すると、当該 $C_{\max}$ の低下は有効性に明確な影響を及ぼさないと考える。したがって、本剤は PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤との併用状況にかかわらず投与可能であり、カプセル剤の添付文書において注意喚起されていた、PPI、制酸剤又は H_2 受容体拮抗剤との併用投与に関する注意喚起は、本剤においては不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 オレンジジュース又は GFJ との併用投与について

申請者は、本剤と①オレンジジュース及び②GFJ との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

① オレンジジュースとの併用について

海外第 I 相試験（ACE-HV-112 試験）¹⁴⁾ において、オレンジジュースとの併用により、オレンジジュース存在下でカプセル剤からのアカラブルチニブの溶出率が低かったことに起因すると考えられるアカラブルチニブの曝露量の低下が認められたこと（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」参照）から、カプセル剤の添付文書では、オレンジジュースとの併用投与について注意喚起されている。

本剤では、オレンジジュース存在下で溶出率の低下は認められなかった¹⁵⁾ ことを考慮すると、本剤とオレンジジュースとの併用はアカラブルチニブの曝露量に明確な影響を及ぼす可能性は低いことから、本剤とオレンジジュースとの併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

② GFJ との併用について

海外第 I 相試験（ACE-HV-112 試験）¹⁴⁾ において、GFJ との併用はアカラブルチニブの曝露量に明確な影響を及ぼさなかった（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」参照）ことから、カプセル剤の添付文書では、GFJ との併用投与について注意喚起は設定されていない。なお、上記の結果が得られた理由は、GFJ 存在下でカプセル剤からのアカラブルチニブの溶出率は低下するも

¹⁴⁾ カプセル剤とオレンジジュース又は GFJ との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験

¹⁵⁾ 水又はオレンジジュース 240 mL と人工胃液 60 mL の混合液における本剤の溶出率は、水又はオレンジジュースのいずれにおいても 10 分で概ね 90%超であった。なお、オレンジジュース 240 mL と人工胃液 60 mL の混合液におけるカプセル剤の溶出率は、10 分で 10%未満であった。

の、GFJ の消化管における CYP3A 阻害作用により、アカラブルチニブの曝露量は顕著に低下しなかったと考えられた。

本剤について、GFJ 存在下で溶出率の低下は認められなかった¹⁶⁾ことから、GFJ の消化管による CYP3A 阻害作用の影響を種々のモデル解析（静的モデル、PBBM 及び PBPK）で検討した結果、アカラブルチニブの AUC の増加は保守的な検討¹⁷⁾であっても 1.69 倍以下と推定された。当該 AUC の増加は臨床問題となる可能性は低いこと（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」参照）から、本剤と GFJ との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料及び参考資料として、表 8 に示す試験が提出された。

表 8 臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	C00013	I	健康成人	66	本剤 100 mg 及びカプセル剤 100 mg をそれぞれ単回空腹時経口投与（2 期クロスオーバー）	PK 安全性
参考	海外	C00018	I	健康成人	パート 1 : 30 パート 2 : 24	パート 1 : カプセル剤 100 mg 及び本剤 100 mg を単回空腹時経口投与並びに本剤 100 mg を単回食後経口投与又は本剤 100 mg とラベプラゾールとの併用で空腹時経口投与（3 期） パート 2 : 3 種類の錠剤（原薬の粒子径が異なる 3 つの製剤）100 mg を単回空腹時経口投与、及びアカラブルチニブ液剤 100 mg を単回空腹時経口投与（4 期）	PK 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1 : C00013 試験＜2021 年 2 月～2021 年 5 月＞）

健康成人（目標症例数 64 例）を対象に、本剤とカプセル剤の間の BE を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はカプセル剤 100 mg をそれぞれ絶食下で単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 5 日間以上とされた。

本試験に登録された 66 例に本剤又はカプセル剤が投与され、本剤投与完了例 65 例及びカプセル剤投与完了例 63 例が、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。有害事象は本剤投与後で 10/65 例（15.4%）、カプセル剤投与後で 3/63 例（4.8%）に認められ、治験薬との因果関係

¹⁶⁾ 水又は GFJ 240 mL と人工胃液 60 mL の混合液における本剤の溶出率は、水又は GFJ のいずれにおいても 10 分で概ね 90%超であった。なお、GFJ 240 mL と人工胃液 60 mL の混合液におけるカプセル剤の溶出率は、10 分で 10%未満であった。

¹⁷⁾ GFJ により消化管における CYP3A が完全に阻害される条件を設定した。

が否定できない有害事象は、本剤投与後で 5/65 例（7.7%）、カプセル剤投与後で 1/63 例（1.6%）に認められた。各投与後で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤投与後で頭痛 5 例（7.7%）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：C00018 試験＜2020 年 6 月～2021 年 1 月＞）

健康成人（目標症例数：パート 1 は 28 例、パート 2 は 24 例）を対象に、本剤の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 54 例（パート 1 は 30 例、パート 2 は 24 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。有害事象はパート 1 で 9/30 例（30.0%）、パート 2 で 8/24 例（33.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、パート 1 で 2/30 例（6.7%）、パート 2 で 1/24 例（4.2%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、パート 1 で頭痛 2 例（6.7%）、パート 2 で便秘 2 例（8.3%）であった。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はパート 1 で 2/30 例（6.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、そう痒性皮疹 1 例、ALT 増加 1 例であり、このうち、ALT 増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、本剤は新有効成分含有医薬品であるものの、本剤の活性本体は既承認製剤（カプセル剤）の有効成分と同一のアカラブルチニブであることから、本剤の臨床的有用性を検討する上では、既に有効性及び安全性が確認されているカプセル剤と本剤との間での BE を確認することにより、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験を実施することなく、カプセル剤を用いた臨床試験成績¹⁸⁾ を利用可能と考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明は理解可能であり、本剤の有効性及び安全性については、カプセル剤の承認時の内容（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」及び「令和 4 年 11 月 7 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」参照）に基づき評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、本剤と既承認製剤（カプセル剤）の BE が示されたこと（6.R.1 参照）から、カプセル剤を用いて実施された臨床試験¹⁸⁾ において有効性が示された CLL/SLL 患者に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。

¹⁸⁾ 再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ACE-CL-309 試験）、未治療の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ACE-CL-007 試験）、未治療及び再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験（D8220C00001 試験）

7.R.3 安全性について

機構は、本剤と既承認製剤（カプセル剤）の BE が示されたこと（6.R.1 参照）、また、本申請において提出された臨床試験（C00013 試験及び C00018 試験）において認められた有害事象はカプセル剤において既知の事象であったことを踏まえると、安全性プロファイルは本剤とカプセル剤で同様と考えられることから、本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、カプセル剤の承認時に注意が必要と判断された事象（感染症、骨髄抑制、出血、不整脈、虚血性心疾患、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群及び二次性悪性腫瘍）（「令和 2 年 10 月 12 日付け審査報告書 カルケンスカプセル 100 mg」等参照）であり、本剤の使用にあたっては、カプセル剤と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、既承認製剤（カプセル剤）と同様に、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤投与は忍容可能であると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請において、本剤の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、既承認製剤（カプセル剤）から変更なく、同一の内容が以下のように設定されていた。

<効能・効果>

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

<効能・効果に関連する注意>

- 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「6.R.1 BE について」、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本剤はカプセル剤と同様の有効性及び安全性が得られると考えることから、カプセル剤の適応である CLL/SLL に対する治療選択肢の一つとして位置付けて差し支えないと判断した。

以上より、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、既承認のカプセル剤から変更なく、申請どおり設定することは受入れ可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

本申請において、本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように既承認製剤（カプセル剤）と同一の内容が設定されていた。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 血液毒性（重大な出血を伴う Grade 3*の血小板減少症、Grade 4*の血小板減少症、又は7日以上持続する Grade 4*の好中球減少症）、又は Grade 3*以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1*又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

用量調節の目安

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

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本剤を 28 日間投与した後にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。
- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「6.R.1 BE について」の項に示す検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、既承認のカプセル剤から変更なく、申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤と既承認製剤（カプセル剤）との間で BE が示されていること等から、現時点では、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、本剤のみを対象とした追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える旨を説明している。なお、CLL/SLL 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における既承認製剤（カプセル剤）の副作用発現状況を把握することを目的として現在実施中の一般使用成績調査において、既承認製剤（カプセル剤）から本剤へ切り替えた患者の情報についても収集する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.1.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目は、既承認製剤（カプセル剤）との BE が示されており、カプセル剤と同様の有効性及び安全性が得られると考える。本品目は BCR の下流のシグナル伝達分子である BTK 活性を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、既承認製剤（カプセル剤）の適応である CLL/SLL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 10 月 10 日

申請品目

[販 売 名] カルケンス錠 100 mg
[一 般 名] アカラブルチニブマレイン酸塩水和物
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 BE、有効性及び安全性について

機構は、審査報告 (1) の「6.R.1 BE について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、健康成人を対象とした第 I 相試験 (C00013 試験) において、既承認製剤 (カプセル剤) に対する本剤 (錠剤) の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%CI は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 12 月 22 日付け医薬審第 487 号）における BE の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であり、本剤とカプセル剤は生物学的に同等であることが示されたことから、本剤においてもカプセル剤と同様の有効性及び安全性が得られると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果並びに用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4. 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤は、カプセル剤の適応である CLL/SLL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。したがって、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項、並びに、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、既承認のカプセル剤と同一の内容を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本剤と既承認製剤 (カプセル剤) との間で BE が示されていること等から、現時点では、本申請において新た

に特定された安全性の検討課題はなく、本剤のみを対象とした追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、専門協議後に、本薬の医薬品安全性監視活動について、申請者より以下の旨が説明された。

CLL/SLL 患者を対象に現在実施中の一般使用成績調査において、既承認製剤（カプセル剤）から本剤へ切り替えた患者の情報についても収集する予定としていた（審査報告（1）7.R.6 参照）が、最新の登録状況¹⁹⁾を踏まえると、当該切替え例の情報収集は困難と考え収集しないこととした。なお、本剤（錠剤）の安全性情報については、通常の医薬品安全性監視活動により収集する。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 10 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 出血 - 感染症 - 骨髄抑制 - 不整脈 - 虚血性心疾患 - 腫瘍崩壊症候群 - 間質性肺疾患	二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

既承認製剤（カプセル剤）と同一の内容

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）* - 未治療の CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査*	該当なし	医療従事者向け資材の作成及び提供

*：既承認製剤（カプセル剤）を対象とした調査

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下

¹⁹⁾ 未治療の CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査が実施されており、当初は 2025 年 2 月までの登録完了を予定していたものの、2024 年 8 月時点で目標症例数である 60 例の登録が完了しており、本剤の販売が想定される時点では全ての登録例の観察期間が終了する見込みである。

記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であるものの、既承認医薬品であるカルケンスカプセル 100 mg と活性本体は同一であり、効能・効果及び用法・用量も同一であることから、再審査期間はカルケンスカプセル 100 mg の残余期間（令和 11 年 1 月 21 日まで）と設定することが適切であり、また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

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

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

〈効能共通〉

1. 血液毒性（重大な出血を伴う Grade 3^{注)} の血小板減少症、Grade 4^{注)} の血小板減少症、又は 7 日以上持続する Grade 4^{注)} の好中球減少症）、又は Grade 3^{注)} 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1^{注)} 又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

用量調節の目安

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

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

3. オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本剤を 28 日間投与した後にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。
4. オビヌツズマブ（遺伝子組換え）以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BID	bis in die	1 日 2 回
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFJ	grapefruit juice	グレープフルーツジュース
HCl	hydrochloric acid	塩酸
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NDEA	N-nitrosodiethylamine	N-ニトロソジエチルアミン
NDMA	N-nitrosodimethylamine	N-ニトロソジメチルアミン
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PBBM	physiologically-based biopharmaceutics model	生物薬剤学モデル
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitors	プロトンポンプ阻害剤
PTP	press through packaging	
RH	relative humidity	相対湿度
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
カプセル剤		カルケンスカプセル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本剤		カルケンス錠
本薬		アカラブルチニブマレイン酸塩水和物

C00013 試験		D8223C00013 試験
C00018 試験		D8220C00018 試験