

審査報告書

令和7年7月4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7年1月23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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[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、本品目のマントル細胞リンパ腫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、以下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）

マントル細胞リンパ腫

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

通常、成人には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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

- 未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。

- 再発又は難治性の場合

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。

（下線部追加）

[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 7 年 5 月 28 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 7 年 1 月 23 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）

マントル細胞リンパ腫

（下線部追加）

[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。

（変更なし）

[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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	5
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	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[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

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 (Aca) 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。

本邦において、有効成分として Aca 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、2022 年 12 月に「慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」に変更されている。また、本薬 (錠剤) は、2024 年 12 月に「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。

1.2 開発の経緯等

MCL に対する臨床開発として、米国 Acerta Pharma 社 (現英国 AstraZeneca 社) により、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (LY-004 試験) 及び未治療の MCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ECHO 試験) が、それぞれ 2015 年 3 月及び 2017 年 4 月から実施された。なお、LY-004 試験及び ECHO 試験においては、Aca を含有するカプセル剤が用いられたが、本薬 (錠剤) と Aca を含有するカプセル剤との間で BE が示されている (「令和 6 年 10 月 10 日付け審査報告書 カルケンス錠 100 mg」参照)。

米国では、カプセル剤について、LY-004 試験を主要な試験成績として、2017 年 6 月に再発又は難治性の MCL に対する Aca 単独投与に係る承認申請が行われ、2017 年 10 月に「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.」を効能・効果として迅速承認された。また、本薬 (錠剤) については、上記の効能・効果にて 2022 年 8 月に承認された。その後、カプセル剤及び本薬 (錠剤) について、ECHO 試験を主要な試験成績として、2024 年 8 月に未治療の MCL に対する BR 併用に係る承認申請が行われ、2025 年 1 月に「CALQUENCE in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who are ineligible for autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).」を効能・効果として承認されるとともに、再発又は難治性の MCL に係る効能・効果が「CALQUENCE is indicated for the treatment of adult patients with MCL who have received at least one prior therapy.」に変更された。

EU では、カプセル剤及び本薬 (錠剤) について、LY-004 試験及び ECHO 試験を主要な試験成績として、2024 年 8 月に未治療及び再発又は難治性の MCL に係る承認申請が行われ、2025 年 5 月に以下の効能・効果にて承認された。

- Calquence in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).
- Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) not previously treated with a BTK inhibitor.

なお、2025 年 5 月時点において、本薬は、MCL に係る効能・効果にて、40 以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、ECHO 試験への患者の組入れが 20■年 ■月から開始された。

今般、Aca を含有するカプセル剤を用いた ECHO 試験及び LY-004 試験を主要な試験成績として、MCL に係る効能・効果を追加する本薬（錠剤）の一変申請が行われた¹⁾。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「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

本申請は新効能に係るものであるが、「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

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」はカプセル剤の初回承認時及び本薬（錠剤）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。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : ECHO 試験<2017 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 2 月 15 日] >）

65 歳以上の未治療の MCL 患者 598 例（PK 解析対象は 221 例）を対象に、Aca/BR 投与の有効性及び安全性をプラセボ/BR 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、BR（RIT の維持投与を含む）²⁾ との併用で、Aca 100 mg 又はプラセボを BID で連日経口投与することとされ、Aca、ベンダムスチン等の血漿中濃度が検討された。

¹⁾ Aca を含有するカプセル剤については、MCL に係る効能・効果を追加する一変申請は行われていない。

²⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。また、第 6 サイクル終了後に CR 又は PR を達成した患者には、維持療法として RIT 375 mg/m² を第 8 サイクル以降の偶数サイクルの第 1 日目に最大 12 回（30 サイクルまで）静脈内投与することとされた。

PK サブスタディ³⁾における Aca の PK パラメータは表 1 のとおりであった。また、Aca 100 mg を単独で BID 経口投与した際の第 8 日目における Aca の $C_{\max}$ (ng/mL) 及び $AUC_{0-\text{last}}$ (ng・h/mL) の幾何平均値 (幾何変動係数%) は、それぞれ 458 (208) 及び 636 (104) ⁴⁾ であり、Aca 単独投与時と Aca/BR 投与時との間で Aca の曝露量に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

表 1 PK サブスタディにおける Aca の PK パラメータ

投与日 (日)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\text{last}}$ (ng・h/mL)
2	32	359 (173)	622 (113)
8	33	370 (230)	665 (139)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

また、PK サブスタディにおける血漿中ベンダムスチン濃度は表 2 のとおりであった。Aca/BR 群とプラセボ/BR 群との間で血漿中ベンダムスチン濃度に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

表 2 血漿中ベンダムスチン濃度

測定時点	Aca/BR群		プラセボ/BR群	
	例数	血漿中濃度 (ng/mL)	例数	血漿中濃度 (ng/mL)
第 1 サイクル第 2 日目ベンダムスチン投与終了時	19	3,763 (91.7)	22	4,153 (60.3)
第 1 サイクル第 2 日目ベンダムスチン投与開始 2 時間後	21	431 (126)	21	380 (107)
第 1 サイクル第 2 日目ベンダムスチン投与開始 4 時間後	22	24.3 (281)	22	27.4 (265)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (ECHO 試験) の結果に基づき、Aca、ACP-5862 (開環体) 及び非結合形活性成分⁵⁾ の曝露量⁶⁾ (定常状態の $C_{\max}$ 及び AUC) と PFS との関連について検討された。その結果、Aca、ACP-5862 (開環体) 及び非結合形活性成分⁵⁾ の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (ECHO 試験) の結果に基づき、Aca、ACP-5862 及び非結合形活性成分⁵⁾ の曝露量⁶⁾ (定常状態の $C_{\max}$ 及び AUC) と有害事象⁷⁾ の発現との関連について検討された。その結果、Aca、ACP-5862 及び非結合形活性成分⁵⁾ の曝露量と有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

³⁾ Aca、ベンダムスチン等の PK を検討することを目的として、Aca/BR 群 44 例、プラセボ/BR 群 34 例の患者を対象に頻回採血が実施された。

⁴⁾ 未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象に、Aca 単独投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験 (ACE-CL-001 試験) の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象としたコホート 2b (「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)

⁵⁾ ACP-5862 の k_{inact}/K_i は Aca の約 0.5 倍であることを考慮し、血漿タンパク非結合形 Aca のモル濃度に、血漿タンパク非結合形 ACP-5862 のモル濃度の 0.5 倍の数値を合算し、非結合形活性成分の結果とした (「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)。

⁶⁾ 初回承認時に提出された PPK 解析 (「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) で用いられたデータに、ECHO 試験のデータが統合され (Aca : 975 例 9,691 測定時点、ACP-5862 : 580 例 3,743 測定時点)、更新された PPK モデルにより推定された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.3)。

⁷⁾ Grade 3 以上の有害事象、貧血関連事象、心血管関連事象、肝毒性関連事象、高血圧関連事象、感染症関連事象、好中球減少症関連事象及び血小板減少症関連事象、並びに Aca の休薬、減量又は投与中止に至った有害事象

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	C00001 試験	I	①進行期 B 細胞性腫瘍患者 ②再発又は難治性の CLL/SLL 及び MCL 患者	①6 ②19	①パート 1 : Aca 100 mg を経口投与し、2～7 日間の休薬後、Aca 100 mg を BID で連日経口投与 ②パート 2 : Aca 100 mg を BID で連日経口投与	安全性 PK
	国際共同	ECHO 試験	III	未治療の MCL 患者	598 ①299 ②299	BR*2 との併用で、①Aca 100 mg 又は②プラセボを BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	LY-004 試験	II	再発又は難治性の MCL 患者	124	Aca 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	LY-106 試験*1	I b	未治療及び再発又は難治性の MCL 患者	パート 1 : 38	BR*2 との併用で、Aca 100 mg を BID で連日経口投与	安全性

*1 : 本申請においては、Aca/BR が投与されたパート 1 における検討結果が提出された、*2 : 1 サイクルを 28 日間とし、ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。第 6 サイクル終了後に CR 又は PR を達成した患者には、維持療法として RIT 375 mg/m² を第 8～30 サイクルの第 1 日目（2 サイクルごと）に最大 12 回静脈内投与。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.4 : C00001 試験＜2017 年 6 月～2022 年 10 月＞）

進行期 B 細胞性腫瘍患者⁸⁾（パート 1、目標症例数：6 例）、再発又は難治性の CLL/SLL 及び MCL 患者（パート 1 及び 2、目標症例数：22 例⁹⁾（CLL/SLL コホート 6～9 例、MCL コホート 10～13 例）を対象に、Aca の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された¹⁰⁾。なお、パート 1 及び CLL/SLL コホートは、Aca の初回承認時に評価済みであることから（「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）、本報告書では、MCL コホートの成績のみ記載する。

用法・用量は、Aca 100 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

⁸⁾ 標準的治療の適応とならない DLBCL、MCL、FL、CLL/SLL 及び WM 患者が対象とされた。

⁹⁾ パート 2 では、再発又は難治性の CLL/SLL 及び MCL 患者が、パート 1 とあわせてそれぞれ 6～9 例及び 10～13 例となるよう患者を組み入れることとされた。

¹⁰⁾ C00001 試験では、未治療の CLL 患者を対象に、Aca とオビヌツズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の安全性等を検討することを目的としたパート 3 も設定されている。

本試験の MCL コホートに登録された 13 例（パート 1 に組み入れられた 2 例を含む）全例に Aca が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、MCL コホートにおける Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく治験責任医師判定による奏効率は表 4 のとおりであった。

表 4 最良総合効果及び奏効率 (治験責任医師判定、有効性解析対象集団、20■年■月■日データカットオフ)	
最良総合効果	例数 (%)
	再発又は難治性の MCL 患者 (パート 1 及び 2) 13 例
CR	5 (38.5)
PR	3 (23.1)
SD	3 (23.1)
PD	2 (15.4)
奏効 (CR+PR)	8
(奏効率 [95%CI] (%))	(61.5 [31.6, 86.1])

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、1/13 例 (7.7%) に認められ、死因は疾患進行であった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: ECHO 試験<2017 年 4 月～実施中 [データカットオフ日: 2024 年 2 月 15 日] >)

65 歳以上の未治療の MCL 患者（目標症例数: 546 例¹¹⁾、中国人コホート 80 例以上¹²⁾）を対象に、Aca/BR 投与の有効性及び安全性をプラセボ/BR 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、189 施設で実施された。

用法・用量は、BR (RIT の維持投与を含む)²⁾ との併用で、Aca 100 mg 又はプラセボを BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、プラセボ/BR 群に組み入れられた患者については、試験期間のいずれかの時点で PD が認められた場合、Aca 100 mg を BID で連日経口投与に切り替えることが可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された 635 例¹³⁾ のうち、データカットオフ時点で追跡期間が 2 年未満であった中国人コホートの 37 例¹⁴⁾ を除く 598 例 (Aca/BR 群 299 例、プラセボ/BR 群 299 例) が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Aca/BR 群 9 例、プラセボ/BR 群 7 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 4 例 (Aca/BR 群 2 例、プラセボ/BR 群 2 例) を除く 594 例 (Aca/BR 群 297 例、プラセボ/BR 群 297 例) が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Aca/BR 群 9 例、プラセボ/BR 群 7 例）。

¹¹⁾ 主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、未治療の MCL 患者を対象に Ibr/BR 投与の国際共同第Ⅲ相試験 (SHINE 試験) (N Engl J Med 2022; 386: 2482-94) のプラセボ/BR 群の PFS の中央値が 52.9 カ月であったこと等を参考に、中央値を Aca/BR 群 79 カ月、プラセボ/BR 群 52.9 カ月、ハザード比を 0.67 と仮定し、両側有意水準 0.05、検出力を 90%とした場合の必要イベント数は 268 件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数が 546 例と設定された。

¹²⁾ 治験実施計画書改訂第 1 版 (20■年■月■日付け) において、中国人コホートが追加された。

¹³⁾ 地域 (北米、西欧、その他)、簡易版 MIPI スコア (低リスク [0-3]、中リスク [4-5]、高リスク [6-11]) が層別因子とされた。

¹⁴⁾ 中国人コホートに登録された 85 例のうち 37 例については、申請時点では盲検下で試験を継続中であった。

本試験の主要評価項目は、Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS¹⁵⁾ とされた。主要評価項目に係る本試験の統計解析計画の主な変更は表 5 のとおりであり、統計解析計画書第 4.0 版 (20 年 月 日付け) で解析時点が修正された中間解析 (2024 年 2 月 15 日データカットオフ) が主解析と位置付けられた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

表 5 統計解析計画の主な変更 (ECHO 試験)

治験実施計画書	治験実施計画書 初版	治験実施計画書 改訂第 3.0 版	治験実施計画書 改訂第 4.0 版	統計解析計画書 第 4.0 版*
作成日	20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日	20 年 月 日
改訂内容及び 改訂理由	—	入手可能な外部の臨床試験データに基づき、中間解析時点で前向きな結果が得られる可能性は低いと判断したため、中間解析を削除した	主要評価項目に対する COVID-19 の潜在的な影響を軽減するため、中間解析を再設定するとともに、最終解析時点を延長した	IRC 判定による PFS イベントに占める COVID-19 による死亡の割合は常に 10%を超えていたことを踏まえ、中間解析時点を約 10%多くのイベントが発現すると予測された時点に変更した
有効性評価を目的とした中間解析の実施時期	PFS イベント約 152 件 (約 67%)	—	PFS イベント約 227 件 (約 85%)	227 件の PFS イベントよりも約 10%多いイベントが発現すると予測された時点
最終解析の実施時期	PFS イベント 227 件	変更なし	PFS イベント 268 件	変更なし
検出力	85%	変更なし	90%	変更なし

—: 該当なし、*: 治験実施計画書には規定されなかった

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 6 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/BR 群に対する Aca/BR 群の優越性が検証された。

表 6 中間解析における PFS の解析結果 (IRC 判定、FAS、2024 年 2 月 15 日データカットオフ)

	Aca/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	299	299
死亡又は増悪数 (%)	110 (36.8)	137 (45.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	66.4 [55.1, —]	49.6 [36.0, 64.1]
ハザード比*1 [95%CI]	0.73 [0.57, 0.94] *2	
p 値 (両側) *3	0.0161	

—: 推定不能、*1: 地域 (北米、西欧、その他)、簡易版 MIPI スコア¹⁶⁾ (低リスク [0-3]、中リスク [4-5]、高リスク [6-11]) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 96.1%CI は [0.56, 0.96]、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.039

¹⁵⁾ 無作為割付け日から、病勢進行又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間として定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で切りとすることとされた。

- ・無作為化後の疾患評価が実施されていない場合、無作為化日
- ・連続 2 回以上の疾患評価の欠測がある場合、連続 2 回以上の疾患評価の欠測前の最後の疾患評価日
- ・次の抗 MCL 治療を開始した場合、後続治療開始前の最後の疾患評価日

¹⁶⁾ 年齢 (<50 歳: 0 点、50~59 歳: 1 点、60~69 歳: 2 点、≥70 歳: 3 点)、ECOG performance status (0~1 点: 0 点、2~4 点: 2 点)、LD 値 (<0.67×ULN: 0 点、0.67~0.99×ULN: 1 点、1.00~1.49×ULN: 2 点、≥1.50×ULN: 3 点) 及び白血球数 (×10⁹/L) (<6.700: 0 点、6.700~9.999: 1 点、10.000~14.999: 2 点、≥15.000: 3 点) から算出 (Blood 2008; 111: 558-65)

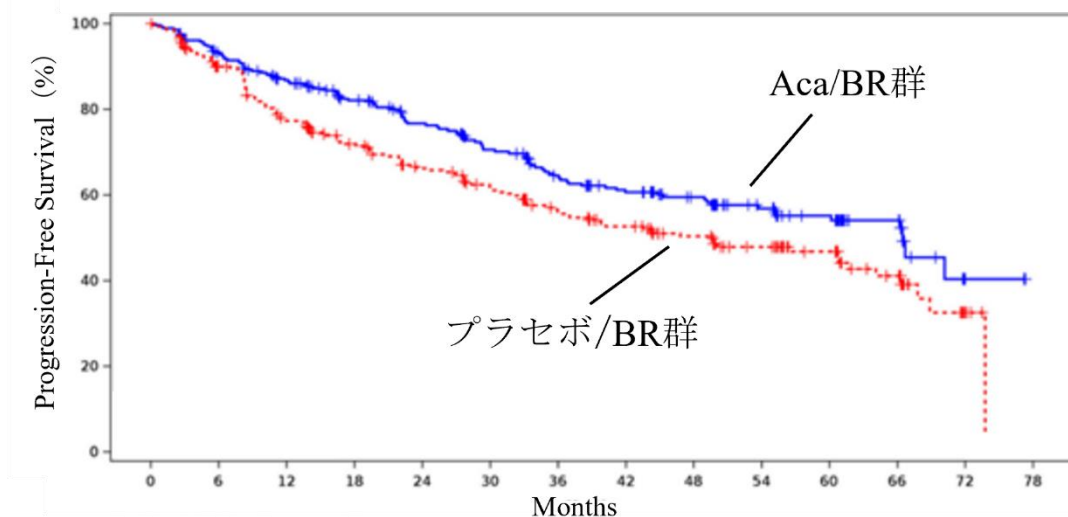


図1 中間解析における PFS の Kaplan-Meier 曲線（IRC 判定、FAS、2024 年 2 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、Aca/BR 群 37/297 例（12.5%）、プラセボ/BR 群 48/297 例（16.2%）に認められた。疾患進行による死亡（Aca/BR 群 9 例、プラセボ/BR 群 17 例）を除く死因は、Aca/BR 群で COVID-19 肺炎 11 例、COVID-19 8 例、肺炎 2 例、死亡¹⁷⁾、呼吸困難、サイトメガロウイルス性肺炎、肺臓炎、敗血症、腫瘍崩壊症候群及び尿路性敗血症各 1 例、プラセボ/BR 群で COVID-19 肺炎 11 例、COVID-19 4 例、心停止、肺塞栓症及び敗血症各 2 例、大動脈瘤破裂、心肺不全、脳卒中、死亡¹⁸⁾、銃創、心筋梗塞、呼吸不全、交通事故、敗血症性ショック及び腫瘍崩壊症候群各 1 例であった。うち、Aca/BR 群の肺炎 2 例、COVID-19 肺炎、COVID-19、サイトメガロウイルス性肺炎、肺臓炎及び腫瘍崩壊症候群各 1 例、プラセボ/BR 群の COVID-19 肺炎、肺塞栓症、呼吸不全、敗血症及び腫瘍崩壊症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3：LY-004 試験＜2015 年 3 月～2020 年 12 月＞）

BTK 阻害剤による治療歴のない再発又は難治性の MCL 患者（目標症例数：117 例¹⁹⁾）を対象に、Aca の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 40 施設で実施された。

¹⁷⁾ 71 歳女性。Aca/BR 投与され、第 37 サイクル（1,009 日目）の評価で CR が確認された。1,022 日目に Grade 2 のカポジ肉腫（非重篤）と診断され、Aca は中止された（最終投与は 1,037 日目）。1,053 日目に死亡し、死因は不明であった。

¹⁸⁾ 61 歳女性。プラセボ/BR 投与され、第 31 サイクル（842 日目）の評価で PR が確認された。962 日目に死亡し、死因は不明であった（最終投与は 962 日目）。

¹⁹⁾ 再発又は難治性の MCL 患者を対象としたテムシロリムス（MCL に対して本邦適応外）の第Ⅲ相試験（J Clin Oncol 2009; 27: 3822-9）の奏効率（22%）を参考に、閾値奏効率を 20%、ボルテゾミブの国際共同第Ⅱ相試験（Ann Oncol 2009; 20: 520-5）の奏効率（32%）等を参考に、期待奏効率を 40%と仮定し、片側有意水準 0.025 の下で、症例数を 117 例とした場合の検出力は 99%以上と算出された。なお、安全性の観点からも、1%以上の発現割合の有害事象を特定するために十分と考えられる症例数として設定した。

用法・用量は、Aca 100 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 124 例全例に Aca が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率は、表 7 のとおりであった。なお、①12 カ月時点（2017 年 2 月 28 日データカットオフ）及び②24 カ月時点（2018 年 2 月 12 日データカットオフ）における、Lugano 基準に基づく治験担当医師判定の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①80.6 [72.6, 87.2] 及び②80.6 [72.6, 87.2] であった²⁰⁾。

表 7 最良総合効果及び奏効率
(治験担当医師判定、有効性解析対象集団^{*1}、2020 年 12 月 4 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	124 例
CR	59 (47.6)
PR	42 (33.9)
SD	10 (8.1)
PD	10 (8.1)
NE ^{*1}	3 (2.4)
奏効 (CR+PR)	101
(奏効率 [95%CI ^{*2}] (%))	(81.5 [73.5, 87.9])

*1 : Aca 投与後の腫瘍評価がない患者を含む、*2 : Exact 法

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、8/124 例 (6.5%) に認められた。疾患進行による死亡 (6 例) を除く死因は、肺塞栓症及び自殺企図各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 I b 相試験 パート 1²¹⁾ (CTD 5.3.5.2.5 : LY-106 試験<2016 年 5 月~2022 年 6 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、コホート 1 (未治療の MCL 患者) で 3/18 例 (16.7%)、コホート 2 (再発又は難治性の MCL 患者) で 3/20 例 (15.0%) に認められた。死因は、コホート 1 で不明 2 例、肺臓炎 1 例、コホート 2 で不明 2 例、COVID-19 1 例であった。うち、コホート 1 の肺臓炎 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

機構は、提出された評価資料のうち、未治療の MCL に対する本薬/BR 投与の有効性及び安全性は、未治療の MCL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ECHO 試験) を評価する方針とした。日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則

²⁰⁾ 有効性の解析は、データが必要数に達すると予想された組入れ完了日 (2017 年 2 月 28 日データカットオフ)、②24 カ月時点 (2018 年 2 月 12 日データカットオフ) 及び③54 カ月時点 (2020 年 12 月 4 日データカットオフ) に実施された。

²¹⁾ LY-106 試験では、未治療の MCL 患者を対象に、Aca、RIT 及びベネトクラクスとの併用投与の安全性等を検討することを目的としたパート 2 も設定されている。

に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、ECHO 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

また、提出された評価資料のうち、再発又は難治性の MCL に対する本薬単独投与の有効性及び安全性は、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (LY-004 試験) を評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与の有効性は示されたと判断した。また、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬単独投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群について

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

ECHO 試験の計画当時の海外診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (非ホジキンリンパ腫) (v.2.2015)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2014; 25 Suppl3: iii83-92)) において、ECHO 試験の対象である強力な化学療法の適応とならない 65 歳以上の未治療の MCL 患者に対する治療選択肢の一つとして BR 投与が推奨されていたことに加え、RIT と化学療法との併用により奏効が得られた MCL 患者に対しては、維持療法として RIT の投与が推奨されていた。以上より、ECHO 試験の対照群として、BR 投与及びその後の維持療法として RIT 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、ECHO 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

未治療の MCL 患者に対して治癒が期待できる治療法はなく、当該患者において PFS が延長することは、病勢進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えたことから、ECHO 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、Aca/BR 投与の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目とされた OS の結果も重要と考えることから、Aca/BR 投与の有効性については、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

ECHO 試験において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS について、プラセボ/BR 群に対する Aca/BR 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。なお、PFS の中間解析について、治験実施計画書では約 227 件 (約 85%) の PFS イベントが発現した時点で実施する計画であったが、統計解析計画書第 4.0 版 (20■年 ■月 ■日付け) において上記イベント数よりも約 10%多いイベントが発現すると予測された時点で実施する計画に変更された (表 5)。申請者は、当該変更が ECHO 試験の有効性評価に及ぼす影響について、以下のように説明している。

①上記の変更は盲検下での COVID-19 による死亡の影響の検討に基づくものであり、PFS の有効性評価の妥当性は保たれていると考えること、②事後的な解析結果ではあるものの IRC 判定による PFS イベ

ントが 227 件発現した時点 (20■年 ■月 ■日) における PFS のハザード比 [95%CI] は 0.75 [0.57, 0.97] であり、主解析結果と同様であったことを踏まえると、上記の変更は PFS の主要解析の結果の解釈に影響を及ぼすものではなかったと考える。

また、ECHO 試験では、PD により後治療を開始した場合に打ち切りとして扱われる計画であり、治験担当医師判定による PD が認められた場合に後治療を開始することが、IRC 判定による PFS の結果に影響を及ぼした可能性について、申請者は以下のように説明している。

①後治療の開始により打ち切りとなった件数は、Aca/BR 群で 8 件 (2.7%) 及びプラセボ/BR 群で 14 件 (4.7%) と限られていたこと、②IRC 判定と治験担当医師判定²²⁾ による PFS の一致率は、Aca/BR 群で 94.3%及びプラセボ/BR 群で 95.7%といずれも高かったこと、③後治療の開始をイベントとする補足的解析の結果、プラセボ/BR 群に対する Aca/BR 群の PFS のハザード比 [95%CI] が 0.71 [0.55, 0.91] であったことを踏まえると、上記の点が ECHO 試験における PFS の評価に及ぼす影響は限定的であると考ええる。

副次評価項目の一つとされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった²³⁾。

表 8 OS の解析結果 (FAS、2024 年 2 月 15 日データカットオフ)

	Aca/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	299	299
死亡数 (%)	97 (32.4)	106 (35.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [72.1, NE]	NE [73.8, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.86 [0.65, 1.13]	

*1：地域 (北米、西欧、その他)、簡易版 MIPI スコア (低リスク [0-3]、中リスク [4-5]、高リスク [6-11]) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

²²⁾ 治験担当医師判定による PFS について、中央値 [95%CI] (カ月) は Aca/BR 群で 70.2 [61.7, NE]、プラセボ/BR 群で 49.7 [36.0, 62.4] であり、ハザード比 [95%CI] は 0.68 [0.53, 0.88] であった。

²³⁾ ECHO 試験の主要評価項目である PFS について統計学的な有意差が認められた場合、奏効率、OS の順で検定を実施する計画であったが、奏効率の統計学的な有意差が認められなかったことから、OS の検定は実施されていない。

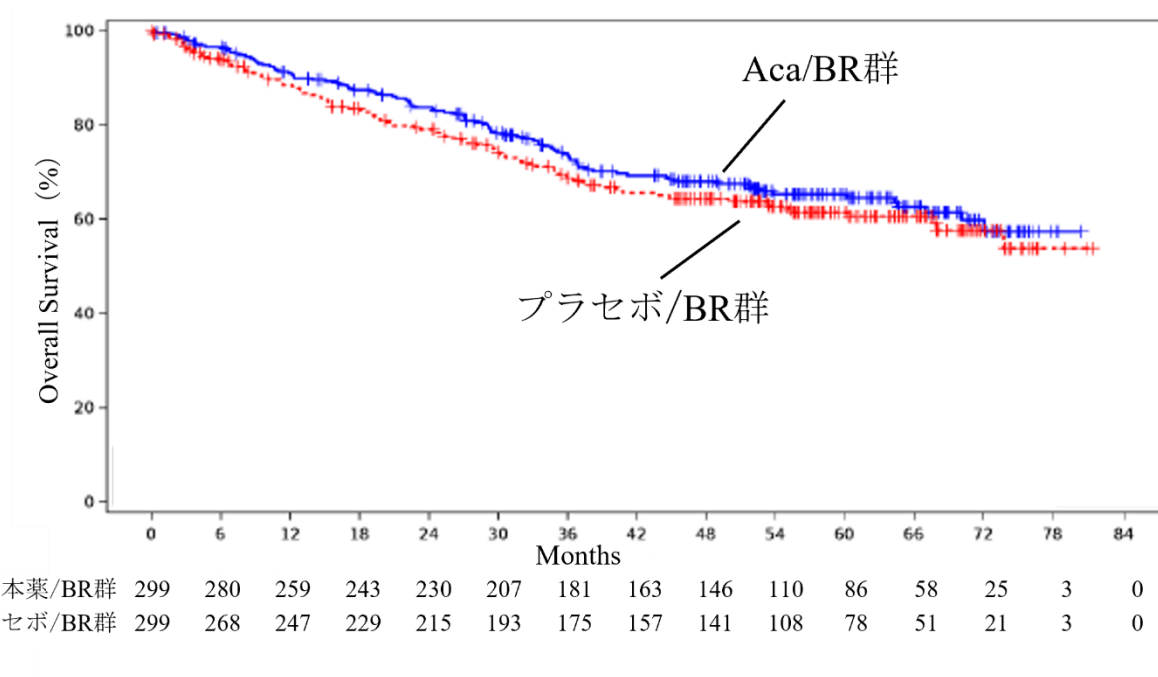


図2 OSのKaplan-Meier曲線（FAS、2024年2月15日データカットオフ）

また、申請者は、再発又は難治性のMCL患者に対する本薬単独投与の有効性について、以下のよう
に説明している。

LY-004試験において、主要評価項目とされたLugano基準に基づく治験担当医師判定による奏効率の
95%CIの下限値は事前に設定された閾値（20%）を上回った（7.1.3.1参照）。また、12カ月時点（2017
年2月28日データカットオフ）におけるLugano基準に基づくIRC判定による奏効率〔95%CI〕（%）
は、79.8〔71.7, 86.5〕（99/124例）であった²⁴⁾。

なお、LY-004試験における標的病変の腫瘍サイズ（複数病変の二方向積和）のベースラインからの最
大変化率は、図3のとおりであった。また、LY-004試験における奏効期間の中央値〔95%CI〕（カ月）
は、28.6〔17.5, 39.1〕であった。

²⁴⁾ 12カ月時点（2017年2月28日データカットオフ）における治験担当医師判定及びIRC判定での奏効率（それぞれ
80.6及び79.8%）が概ね一致していたことを考慮し、その後の解析時点ではIRC判定による奏効率の解析は実施され
なかった。

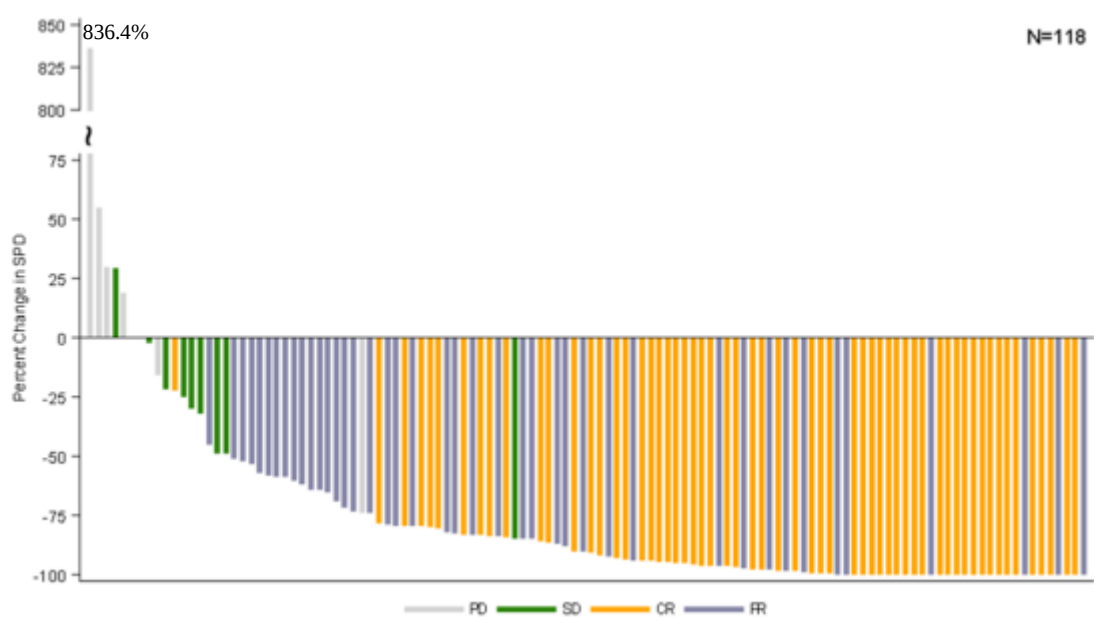


図3 標的病変の腫瘍サイズ（複数病変の二方向積和）のベースラインからの最大変化率
（LY-004 試験、有効性解析対象集団*、治験担当医師判定、2020 年 12 月 4 日データカットオフ）

*：ベースライン後の病変測定値がなかった 6 例を除外した 118 例の結果

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

ECHO 試験の日本人集団における、Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 4 のとおりであった。

表 9 日本人集団における PFS の中間解析結果（IRC 判定、FAS、2024 年 2 月 15 日データカットオフ）

	Aca/BR 群	プラセボ/BR 群
例数	9	7
死亡又は増悪数（％）	2（22.2）	0
中央値〔95％CI〕（カ月）	NE〔4.4, NE〕	NE〔NE, NE〕

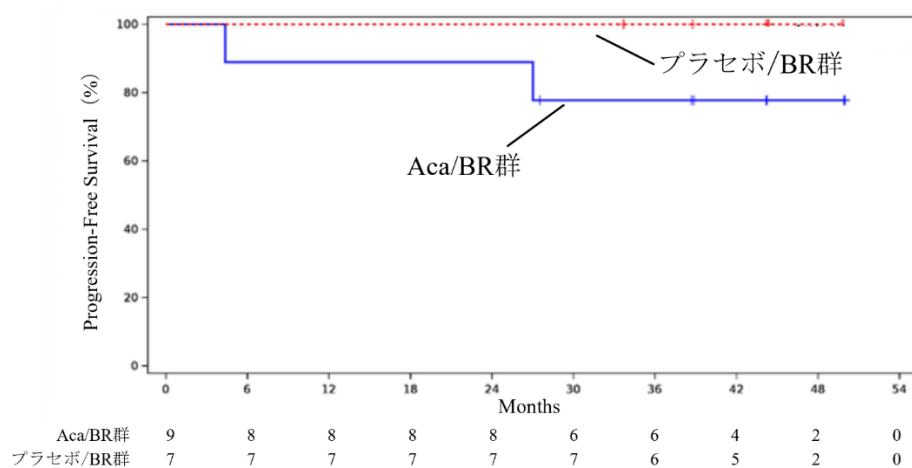


図 4 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（IRC 判定、FAS、2024 年 2 月 15 日データカットオフ）

また、ECHO 試験の全体集団及び日本人集団における最良総合効果及び奏効率の結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 最良総合効果及び奏効率
(IRC 判定、FAS、2024 年 2 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	Aca/BR 群 299 例	プラセボ/BR 群 299 例	Aca/BR 群 9 例	プラセボ/BR 群 7 例
CR	199 (66.6)	160 (53.5)	8 (88.9)	7 (100)
PR	73 (24.4)	103 (34.4)	1 (11.1)	0
SD	3 (1.0)	5 (1.7)	0	0
PD	8 (2.7)	13 (4.3)	0	0
不明*1	1 (0.3)	5 (1.7)	0	0
データ欠損*2	15 (5.0)	13 (4.3)	0	0
奏効 (CR 又は PR)	272	263	9	7
(奏効率 [95%CI] (%))	(91.0 [87.3, 93.8])	(88.0 [83.9, 91.3])	(100 [71.7, 100])	(100 [65.2, 100])

*1：画像評価が困難、かつ、骨髄生検、内視鏡生検等の評価による PD の証拠がない患者、*2：ベースライン以降の評価時点で、画像評価又は骨髄生検等を用いた臨床評価が実施されず、効果判定が行われなかった患者

日本人の未治療の MCL 患者に対する Aca/BR 投与の有効性について、ECHO 試験において検討された日本人患者数は限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する有効性を評価することには限界があるものの、下記の点を考慮すると、日本人の未治療の MCL 患者においても Aca/BR 投与の有効性は期待できると考える。

- ECHO 試験の患者背景について、全体集団においては Aca/BR 群とプラセボ/BR 群との間で明確な差異は認められなかったのに対し、日本人集団においては Aca/BR 群ではプラセボ/BR 群よりも予後不良因子²⁵⁾を有する患者の割合が数値的に高い傾向が認められ²⁶⁾、Aca/BR 群で PFS 及び OS イベントが認められた 2 例²⁷⁾については、患者背景（既往歴等）等がイベント発現に影響を及ぼした可能性が考えられたこと
- 実臨床における MCL 患者に対する BR 投与から次治療を開始又は死亡までの期間²⁸⁾を考慮すると、発現した PFS 及び OS イベントに全体集団の傾向との乖離が認められたことは偶発的であったと考

²⁵⁾ 簡易版 MIPI (Blood 2008; 111: 558-65) で挙げられている年齢、ECOG performance status、LD 値及び白血球数の他、revised MIPI (Br J Haematol 2015; 170: 657-68) で挙げられている骨髄浸潤の有無及びアルブミン値、並びに MIB-1 インデックス (Haematologica 2010; 95: 1350-7) が予後因子と考えられている。

²⁶⁾ Aca/BR 群及びプラセボ/BR 群において、①簡易版 MIPI 高リスク群（脚注 16 における簡易版 MIPI スコアが 6～11 点）、②LD 値高値、③骨髄浸潤あり、④MIB-1 インデックス $\geq 50\%$ は、それぞれ①2/9 例 (22.2%) 及び 0 例、②2/9 例 (22.2%) 及び 1/7 例 (14.3%)、③6/9 例 (66.7%) 及び 4/7 例 (57.1%)、④3/9 例 (33.3%) 及び 2/7 例 (28.6%) であった。

²⁷⁾ ①71 歳男性。診断時、LD 値高値、骨髄浸潤あり、MIB-1 インデックス高値等の予後不良な背景因子を有していた。第 4 サイクルの評価で CR が得られたものの、第 5 サイクルの評価で PD となり、Aca/BR 投与は中止され、救済化学療法及び放射線療法が行われたが、本薬の最終投与から 495 日目に、PD のために死亡した。

②61 歳男性。Aca/BR 投与により、第 6 サイクルの評価で CR が得られ、RIT の維持療法が開始された。第 25 サイクル (674 日目) の評価で CR 維持が確認され、702 日目に 26 サイクル投与完了したが、754 日目に重篤な敗血症のために入院となり、その後、腹水及び肝硬変を伴う肝機能障害及び腎機能障害を合併し、821 日目に敗血症のために死亡した。

²⁸⁾ 65 歳以上の未治療の MCL 患者に対する BR 投与の有効性を評価したカナダの後方視的研究では、BR 投与開始から 3 年時点までに次治療開始又は死亡した患者の割合 [95%CI] (%) は 35.8 [27.4, 44.2] であった (Curr Oncol 2023; 30: 5529-45)。また、本邦で 2008 年 4 月～2024 年 4 月に新規 MCL 患者と診断され、初回治療として BR 投与が行われた 616 人の診療データベースを用いて申請者が実施した解析では、BR 投与から次治療を開始するまでの期間の中央値 [95%CI] (週) は 179 [138, 247] であった。

えられること。なお、20■年■月■日データカットオフ時点²⁹⁾でのPFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、表11及び図5のとおりであった³⁰⁾。

表11 日本人集団におけるPFSの追加解析結果（FAS、20■年■月■日データカットオフ）

	Aca/BR群	プラセボ/BR群
例数	9	7
死亡又は増悪数（%）	2（22.2）	2（28.6）
中央値〔95%CI〕（カ月）	NE〔4.4, NE〕	NE〔47.8, NE〕

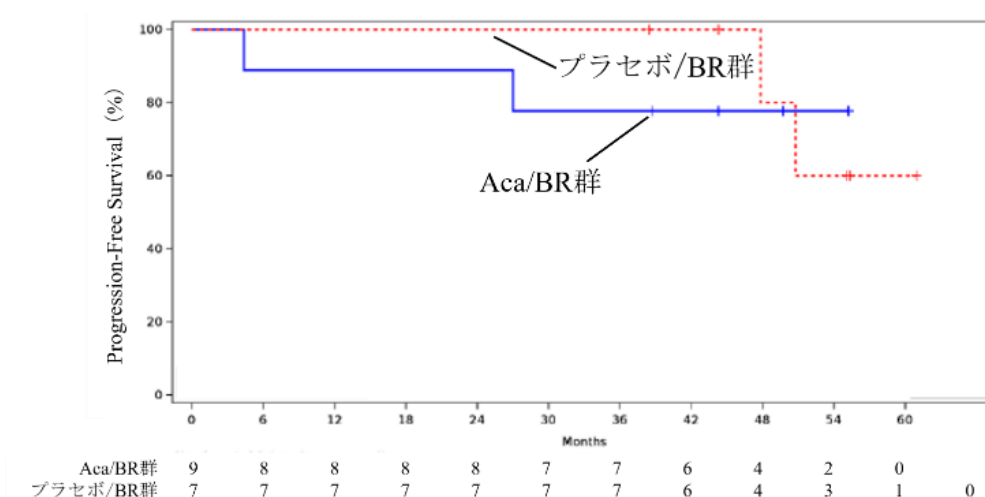


図5 日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線
（FAS、20■年■月■日データカットオフ）

- 未治療及び再発又は難治性のCLL/SLL患者を対象としたAcaの臨床試験において、本薬のPKに明確な国内外差は認められていないこと（「令和2年10月12日付け審査報告書 カルケンスカプセル100mg」参照）、また日本人患者と外国人患者との間でAcaの有効性に明確な差異は認められていないこと（「令和2年10月12日付け審査報告書 カルケンスカプセル100mg」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100mg」参照）を踏まえると、本薬のMCL患者に対する有効性に明確な国内外差が生じる可能性は低いと考えること
- MCLの診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、未治療のMCL患者に対するAca/BR投与の有効性は示されたと判断した。

- ECHO試験において、主要評価項目とされたLugano基準に基づくIRC判定によるPFSについて、プラセボ/BR群に対するAca/BR群の優越性が検証され、かつ得られた効果の大きさに臨床的意義があると考えること
- ECHO試験のプラセボ/BR群では、試験期間のいずれかの時点でPDが認められた場合、Aca単独投与に切り替えることが可能とされていたことに加え、OSの統計学的な検定は実施されていない

²⁹⁾ OSの追加解析について、海外規制当局との協議を踏まえ、推定追跡期間の中央値が51カ月となる20■年■月に長期のOSデータを確認することとされた。また、ECHO試験では、PFSの中間解析（2024年2月15日データカットオフ）時点において主要目的を達成したため、PFSに関して更なる解析計画はなかったものの、本申請において、OSの追加解析と同じ時点でPFSの追加解析が実施された。

³⁰⁾ いずれの症例も、Aca単独投与へのクロスオーバーは行われなかった。

ことから評価に限界があるものの、審査時点での OS の結果について、プラセボ/BR 群と比較して Aca/BR 群で短縮する傾向は認められなかったこと

- 日本人患者における有効性について、ECHO 試験において検討された日本人患者数が極めて限られていることから、当該試験の結果のみに基づき日本人患者の有効性について一定の結論を導くことは困難と考える。しかしながら、ECHO 試験の結果に加え、MCL の診断及び治療体系並びに Aca の PK に明確な国内外差は認められていないこと等も総合的に考慮すると、日本人の未治療の MCL 患者においても本薬/BR 投与の有効性は期待できると考えること

また、LY-004 試験において主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率の結果等を考慮すると、再発又は難治性の MCL 患者における Aca 単独投与の有効性は期待できると判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、MCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、Aca の承認時に注意が必要とされた事象³¹⁾であり、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、本薬投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、ECHO 試験、LY-004 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ECHO 試験、LY-004 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおける安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

³¹⁾ 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 100mg」、「令和 6 年 10 月 10 日付け審査報告書 カルケンス錠 100mg」参照）

表 12 安全性の概要 (ECHO 試験、LY-004 試験、C00001 試験) *

	例数 (%)			
	ECHO 試験		LY-004 試験	C00001 試験
	Aca/BR 群 297 例	プラセボ/BR 群 297 例	Aca 単独投与 124 例	MCL コホート Aca 単独投与 13 例
全有害事象	296 (99.7)	294 (99.0)	123 (99.2)	13 (100)
Grade 3 以上の有害事象	264 (88.9)	262 (88.2)	82 (66.1)	9 (69.2)
死亡に至った有害事象	37 (12.5)	30 (10.1)	4 (3.2)	0
重篤な有害事象	205 (69.0)	186 (62.6)	62 (50.0)	4 (30.8)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (4.7)	19 (6.4)	15 (12.1)	0
Aca 又はプラセボ	128 (43.1)	92 (31.0)	15 (12.1)	0
BR	85 (28.6)	73 (24.6)	—	—
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	250 (84.2)	230 (77.4)	51 (41.1)	5 (38.5)
Aca 又はプラセボ	221 (74.4)	180 (60.6)	51 (41.1)	5 (38.5)
BR	177 (59.6)	174 (58.6)	—	—
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	94 (31.6)	77 (25.9)	3 (2.4)	0
Aca 又はプラセボ	30 (10.1)	25 (8.4)	3 (2.4)	0
BR	77 (25.9)	60 (20.2)	—	—

*: ECHO 試験は 20 年 月 日データカットオフ、LY-004 試験は 2020 年 12 月 4 日データカットオフ、C00001 試験は 2022 年 10 月 27 日データカットオフ

ECHO 試験において、Aca/BR 群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。
なお、発現割合が 5%以上のすべての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。

表 13 Aca/BR 群で一定以上の発現が認められた有害事象* (ECHO 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Aca/BR 群 297 例	プラセボ/BR 群 297 例
全有害事象		
悪心	127 (42.8)	112 (37.7)
好中球減少症	121 (40.7)	123 (41.4)
下痢	113 (38.0)	84 (28.3)
COVID-19	92 (31.0)	62 (20.9)
頭痛	90 (30.3)	42 (14.1)
疲労	87 (29.3)	72 (24.2)
発熱	86 (29.0)	72 (24.2)
咳嗽	80 (26.9)	60 (20.2)
嘔吐	77 (25.9)	41 (13.8)
便秘	73 (24.6)	75 (25.3)
貧血	70 (23.6)	60 (20.2)
発疹	62 (20.9)	48 (16.2)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	107 (36.0)	110 (37.0)
好中球数減少	46 (15.5)	30 (10.1)
COVID-19 肺炎	40 (13.5)	31 (10.4)
白血球数減少	30 (10.1)	11 (3.7)
死亡に至った有害事象		
COVID-19 肺炎	15 (5.1)	10 (3.4)
重篤な有害事象		
COVID-19 肺炎	41 (13.8)	34 (11.4)
肺炎	30 (10.1)	22 (7.4)
COVID-19	26 (8.8)	20 (6.7)
発熱	17 (5.7)	15 (5.1)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	77 (25.9)	72 (24.2)
COVID-19	40 (13.5)	28 (9.4)
注入に伴う反応	30 (10.1)	56 (18.9)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	Aca/BR 群 297 例	プラセボ/BR 群 297 例
いずれか治験薬の減量に至った有害事象		
好中球減少症	40 (13.5)	39 (13.1)

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は発現割合が 5%以上の事象を記載した

LY-004 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおける有害事象の発現状況は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。なお、LY-004 試験では、発現割合が 5%以上の死亡に至った有害事象、Aca の投与中止又は減量に至った有害事象、C00001 試験の MCL コホートでは、死亡に至った有害事象、Aca の投与中止又は減量に至った有害事象、発現割合が 20%以上の Aca の休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 14 有害事象の発現状況* (LY-004 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%) 124 例
全有害事象	
頭痛	48 (38.7)
下痢	47 (37.9)
疲労	37 (29.8)
咳嗽	29 (23.4)
悪心	27 (21.8)
筋肉痛	27 (21.8)
Grade 3 以上の有害事象	
好中球減少症	14 (11.3)
貧血	14 (11.3)
肺炎	9 (7.3)
重篤な有害事象	
肺炎	8 (6.5)
休薬に至った有害事象	
带状疱疹	8 (6.5)

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は発現割合が 5%以上の事象を記載した

表 15 有害事象の発現状況* (C00001 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%) MCL コホート 13 例
全有害事象	
頭痛	6 (46.2)
便秘	4 (30.8)
上咽頭炎	4 (30.8)
高尿酸血症	4 (30.8)
肺炎	4 (30.8)
発疹	3 (23.1)
血中クレアチニン増加	3 (23.1)
リパーゼ増加	3 (23.1)
Grade 3 以上の有害事象	
肺炎	3 (23.1)
重篤な有害事象	
肺炎	3 (23.1)

*：発現割合が 20%以上の事象を記載した

また、申請者は、再発又は難治性の MCL 患者を対象に Aca 単独投与が評価された海外第Ⅱ相試験 (LY-004 試験) と、既承認の効能・効果のうち、再発又は難治性の CLL 患者を対象に Aca 単独投与が評価された海外第Ⅲ相試験 (CL-309 試験) の Aca 群との間での安全性プロファイルの差異について、以下のよう

に説明している。

LY-004 試験及び CL-309 試験の Aca 群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 安全性の概要 (LY-004 試験及び CL-309 試験)

	例数 (%)	
	CL-309 試験 Aca 群	LY-004 試験
	154 例	124 例
全有害事象	144 (93.5)	123 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	76 (49.4)	82 (66.1)
死亡に至った有害事象	6 (3.9)	4 (3.2)
重篤な有害事象	44 (28.6)	62 (50.0)
投与中止に至った有害事象	16 (10.4)	15 (12.1)
休薬に至った有害事象	52 (33.8)	51 (41.1)
減量に至った有害事象	6 (3.9)	3 (2.4)

*: LY-004 試験は 2020 年 12 月 4 日データカットオフ、CL-309 試験は 2019 年 1 月 15 日データカットオフ

CL-309 試験の Aca 群と比較して、LY-004 試験で発現割合が高かった有害事象は、表 17 のとおりであった。なお、CL-309 試験の Aca 群と比較して LY-004 試験で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Aca の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。CL-309 試験の Aca 群と比較して、LY-004 試験で発現割合が高かった有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、Aca の休薬等により管理可能であった。

表 17 CL-309 試験 (Aca 群) と比較して LY-004 試験で発現割合が高かった有害事象*

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	CL-309 試験 Aca 群	LY-004 試験
	154 例	124 例
全有害事象*		
頭痛	34 (22.1)	48 (38.7)
下痢	28 (18.2)	47 (37.9)
疲労	15 (9.7)	37 (29.8)
悪心	11 (7.1)	27 (21.8)
無力症	8 (5.2)	22 (17.7)
呼吸困難	7 (4.5)	19 (15.3)
嘔吐	3 (1.9)	19 (15.3)
筋肉痛	2 (1.3)	27 (21.8)

*: 発現割合が 10%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ECHO 試験の Aca/BR 群において認められた上記の有害事象は本薬又は BR 投与において既知の事象であった。また、LY-004 試験において、既承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験と比較して、発現割合が高い有害事象が認められたものの、認められた事象は既承認の効能・効果で認められた事象と同様であり、引き続き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場合には、MCL 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、ECHO 試験において認められた安全性情報を基に、Aca/BR 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ECHO 試験における外国人患者及び日本人患者における安全性の概要は、表 18 のとおりであった。

表 18 安全性の国内外差の概要 (ECHO 試験、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	Aca/BR 群 9 例	プラセボ/BR 群 7 例	Aca/BR 群 288 例	プラセボ/BR 群 290 例
全有害事象	9 (100)	7 (100)	287 (99.7)	287 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	9 (100)	7 (100)	255 (88.5)	255 (87.9)
死亡に至った有害事象	0	0	37 (12.8)	30 (10.3)
重篤な有害事象	5 (55.6)	5 (71.4)	200 (69.4)	181 (62.4)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (22.2)	0	12 (4.2)	19 (6.6)
Aca 又はプラセボ	6 (66.7)	3 (42.9)	122 (42.4)	89 (30.7)
BR	5 (55.6)	1 (14.3)	80 (27.8)	72 (24.8)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	9 (100)	6 (85.7)	241 (83.7)	224 (77.2)
Aca 又はプラセボ	9 (100)	2 (28.6)	212 (73.6)	178 (61.4)
BR	8 (88.9)	4 (57.1)	169 (58.7)	170 (58.6)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	5 (55.6)	2 (28.6)	89 (30.9)	75 (25.9)
Aca 又はプラセボ	2 (22.2)	0	28 (9.7)	25 (8.6)
BR	5 (55.6)	2 (28.6)	72 (25.0)	58 (20.0)

ECHO 試験の Aca/BR 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象は、表 19 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びすべての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。

表 19 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (ECHO 試験の Aca/BR 群)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 9 例	外国人患者 288 例
全有害事象*1		
リンパ球数減少	7 (77.8)	15 (5.2)
便秘	5 (55.6)	68 (23.6)
好中球数減少	5 (55.6)	48 (16.7)
倦怠感	4 (44.4)	6 (2.1)
白血球数減少	4 (44.4)	37 (12.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
リンパ球数減少	5 (55.6)	14 (4.9)
好中球数減少	5 (55.6)	41 (14.2)
白血球数減少	4 (44.4)	26 (9.0)
CD4 リンパ球減少	2 (22.2)	3 (1.0)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	4 (44.4)	22 (7.6)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象*2		
好中球数減少	3 (33.3)	11 (3.8)

*1：発現割合が 30%以上高かった事象、*2：発現割合が 20%以上高かった事象

また、ECHO 試験の Aca/BR 群において組み入れられた日本人患者は 9 例と限られていることから、Aca 単独投与した LY-004 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおいて認められた安全性情報に基づき、安全性の国内外差について更なる検討を行った。

外国人患者（LY-004 試験）と比較して、日本人患者（C00001 試験（MCL コホート））で発現割合が高かった有害事象は、表 20 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、Aca の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

表 20 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 C00001 試験 MCL コホート	外国人患者 LY-004 試験
	13 例	124 例
全有害事象*1		
高尿酸血症	4 (30.8)	5 (4.0)
上咽頭炎	4 (30.8)	10 (8.1)
血中クレアチニン増加	3 (23.1)	3 (2.4)
リパーゼ増加	3 (23.1)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
肺炎	3 (23.1)	9 (7.3)
高尿酸血症	2 (15.4)	3 (2.4)
リンパ球数減少	2 (15.4)	0
リンパ球減少症	2 (15.4)	0
重篤な有害事象*2		
肺炎	3 (23.1)	8 (6.5)
休業に至った有害事象*2		
高尿酸血症	2 (15.4)	0
リパーゼ増加	2 (15.4)	0
肺炎	2 (15.4)	6 (4.8)

*1：発現割合が 20%以上高かった事象、*2：発現割合が 10%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ECHO 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおいて検討された日本人患者数が限られており、本薬の国内外差の検討には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い事象が認められていることから、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、ECHO 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおいて認められた重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象について、外国人患者と比較して日本人患者での発現割合が明らかに高い傾向は認められていないこと（表 19 及び表 20 参照）に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、日本人の MCL 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「マントル細胞リンパ腫」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請しており「マントル細胞リンパ腫」と設定することは可能であると判断した。

< 効能・効果に関連する注意 >

- 強力な化学療法の適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者への本薬単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン³²⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書³³⁾において、MCL に対する本薬/BR 投与又は本薬単独投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

< 診療ガイドライン >

- NCCN ガイドライン (B 細胞リンパ腫) (v.2.2025) : 限局期の未治療の MCL 患者、又は TP53 変異の有無にかかわらず、強力な化学療法の適応とならない未治療の MCL 患者に対する低強度化学療法の一つとして、Aca/BR 投与が推奨される (Category 2A³⁴⁾)。また、再発又は難治性の MCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、Aca の投与が推奨される (Category 2A³⁴⁾)。
- 米国 NCI-PDQ (B-cell Non-Hodgkin Lymphoma) (2024 年 2 月 13 日版) : LY-004 試験の結果から、再発又は難治性の MCL 患者に対して、Aca を投与した際の奏効率は 81%であった。

< 教科書 >

- Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) : 再発又は難治性の MCL に対して、Aca を含む BTK 阻害剤が治療の主流となっており、各薬物の毒性プロファイルに基づいて治療が選択できる。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

未治療の MCL 患者を対象とした ECHO 試験の結果、Aca/BR 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬/BR 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした LY-004 試験の結果、Aca 単独投与の有効性は期待でき安全性は忍容可能であったこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) 等を踏まえると、本薬単独投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、①未治療及び②再発又は難治性の MCL 患者における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、それぞれ下記のように考える。

³²⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (B 細胞リンパ腫) (v.2.2025)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: iv62-71) 及び米国 NCI-PDQ B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (2025 年 2 月 13 日版)

³³⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)、Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)

³⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

① 未治療の MCL 患者における本薬/BR 投与と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて

強力な化学療法の適応とならない未治療の MCL 患者に対する治療選択肢として、国内の診療ガイドラインでは、BR 投与以外に、R-CHOP 投与、VR-CAP 投与、Ibr/BR 投与等が推奨されており（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））、これらの併用療法と本薬/BR 投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を踏まえると、本薬/BR 投与は未治療の MCL 患者において優先して検討すべき治療選択肢となり得ると考える。

- BR 投与の有効性及び安全性を R-CHOP 投与と比較した海外第Ⅲ相試験の MCL 患者のサブグループ解析において、R-CHOP 投与と比較して BR 投与で PFS が延長する傾向が認められていること（Lancet 2013; 381: 1203-10）
- 未治療の MCL 患者を対象とした、Ibr/BR 投与の有効性及び安全性をプラセボ/BR 投与と比較した国際共同第Ⅲ相試験の成績（N Engl J Med 2022; 386: 2482-94）を踏まえると、Aca 及び Ibr で共通して認められる有害事象の発現割合は、Ibr/BR 投与と比較して Aca/BR 投与で低い傾向が認められたこと³⁵⁾

② 再発又は難治性の MCL 患者における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて

再発又は難治性の MCL 患者に対する治療選択肢として、国内の診療ガイドラインでは、Ibr 単独、BR 投与、ボルテゾミブ単独、ボルテゾミブと RIT との併用投与等が推奨されており（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））、これらの薬剤と本薬の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を踏まえると、本薬は再発又は難治性の MCL 患者における有用な治療選択肢として、本薬と同じ共有結合型 BTK 阻害剤である Ibr よりも優先して使用されるものと考ええる。

- 本薬と同じ共有結合型の BTK 阻害剤である Ibr について、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における Ibr 群の奏効率は 77%であったこと（Leukemia 2018; 32: 1799-803）等を踏まえると、本薬は Ibr と同等以上の有効性を示す可能性があると考えること。また、再発又は難治性の CLL 患者を対象に、Aca と Ibr の安全性等を比較した海外第Ⅲ相試験において、Ibr 群と比較して Aca 群で出血、下痢、心房細動等の有害事象の発現割合が低い傾向が認められていること（J Clin Oncol 2021; 39: 3441-52）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承した。

一方、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与と BR 投与以外の他の治療、及び再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬と他の治療との使い分けについては、現時点で当該患者を対象に本薬と他の抗悪性腫瘍剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られておらず、これらの治療よりも本薬を優先して使用することを推奨する根拠は得られていないと考える。したがって、現時点で本薬とこれらの治療との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、各薬

³⁵⁾ Aca 又は Ibr の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている①肺炎、②好中球減少症（Grade 3 以上）及び③心房細動の発現割合は、ECHO 試験の Aca/BR 群及び Ibr/BR 投与の有効性及び安全性をプラセボ/BR 投与と比較した国際共同第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2022; 386: 2482-94）の Ibr/BR 投与群で、それぞれ①16.2%及び 33.6%、②35.4%及び 47.1%、③6.1%及び 13.9%であった。

剤の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

未治療の MCL 患者に対しては、年齢・全身状態等を考慮し、強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応の有無を踏まえて治療方針が決定される。ECHO 試験の計画当時の ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2014; 25 Suppl3: iii83-92）において、65 歳以上の未治療の MCL 患者に対して強力な化学療法及び HDC/AHSCT は適応とされず、化学療法（BR 投与等）による治療が推奨されていたことから、ECHO 試験では強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応とならない患者の基準として 65 歳以上と設定とした。

ECHO 試験において、Aca/BR 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、未治療の MCL 患者のうち強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応とならない患者に対して本薬/BR 投与は推奨され则认为る。

また、強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応となる 65 歳未満の患者に対して、実臨床においては、強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応の有無にかかわらず、BR 投与が実施されていること（Blood Adv 2020; 4: 3486-94）等を考慮すると、本薬/BR 投与は、年齢や強化な化学療法及び HDC/AHSCT の適応の有無にかかわらず推奨され则认为る。

さらに、LY-004 試験及び C00001 試験の MCL コホートにおいて、再発又は難治性の MCL 患者に対して Aca 単独投与の一定の有効性及び安全性が認められたこと（7.1.1.1、7.1.3.1 及び 7.R.3 参照）から、再発又は難治性の MCL 患者に対して本薬単独投与は推奨され则认为る。

以上より、本薬の効能・効果を「マンツル細胞リンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の MCL 患者のうち、強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応とならない患者に対して本薬/BR 投与が推奨され则认为る旨の申請者の説明は受入れ可能である。一方、強力な化学療法及び HDC/AHSCT の適応となる 65 歳未満の患者を対象に Aca/BR 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切である则认为る。

また、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬単独投与は許容され则认为るものの、本邦において検証的試験成績に基づき再発又は難治性の MCL に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤が存在する一方で、現時点で当該患者に対する本薬単独投与の有効性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬単独投与にあたっては、当該投与以外の他の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うことが適切である则认为る。

以上の検討に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等も考慮すると、ECHO 試験では 65 歳以上の未治療の MCL 患者が対象とされた旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「マンツル細胞リンパ腫」と設定することは可能であると判断した。

- 強力な化学療法の適応となる未治療のマンツル細胞リンパ腫患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者への本薬単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはアカラブルチニブとして1回 100 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

〈再発又は難治性の MCL〉

- 副作用発現時の用量調節の目安
- 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 MCL〉

- ベンダムスチン及び RIT と併用すること。ベンダムスチン及び RIT 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。
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。
- 本薬とベンダムスチン及び RIT との併用における副作用発現時の本薬及びベンダムスチンの用量調節の目安

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、MCLに係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- 未治療の場合
ベンダムスチン及び RIT との併用において、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。
- 再発又は難治性の場合
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>

〈未治療の MCL〉

- ベンダムスチン及び RIT 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。
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

- 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、7 日以上持続する Grade 4^{注)} の好中球減少症、Grade 3^{注)} のその他の血液毒性（管理困難で忍容不能な場合）、又は Grade 4^{注)} のその他の血液毒性）、又は Grade 3^{注)} 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。ベンダムスチン及び RIT と併用投与終了後の維持療法としての RIT との併用投与時及びその後の本薬単独投与時に、上記の血液毒性又は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薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

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		
	血小板減少症	好中球減少症、 その他の血液毒性	非血液毒性
1 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回
2 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回
3 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回 ただし、重大な出血を伴う場合は投与中止	1 回 100 mg を 1 日 1 回	投与中止
4 回	投与中止	投与中止	—

〈再発又は難治性の MCL〉

- 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薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

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

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

ECHO 試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、BR との併用により、本薬 100 mg を BID で連日経口投与することとされた。

- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者等を対象とした海外第 I / II 相試験 (ACE-CL-001 試験) において、Aca 100 mg BID で高い BTK 占有率が認められ、また、Aca 200 mg QD と比較して、Aca 100 mg BID で高い BTK 占有率が維持されたこと（「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）
- 未治療及び再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (ACE-LY-006 試験) において、BR との併用時における Aca 100 mg BID 投与は忍容可能であったこと

また、ECHO 試験では、1 サイクルを 28 日間として、BR との併用で Aca を 6 サイクル投与した後、CR 又は PR を達成した患者は、RIT の維持療法との併用で Aca を投与する設定とされていた。

上記の設定で ECHO 試験が実施された結果、Aca/BR 投与の臨床的有用性が示された(7.R.2 及び 7.R.3 参照)。また、LY-004 試験において、再発又は難治性の MCL 患者に対する Aca 単独投与の有効性が期待でき安全性は忍容可能であったこと(7.1.3.1 及び 7.R.3 参照)等から、ECHO 試験及び LY-004 試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、①未治療の MCL 患者及び②再発又は難治性の MCL 患者に対して、本薬と①BR 以外の抗悪性腫瘍剤及び②他の抗悪性腫瘍剤をそれぞれ併用投与した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、当該併用は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に ECHO 試験におけるベンダムスチン及び RIT の用法・用量、並びに本薬と BR の併用投与を 6 サイクル実施した後、本薬は RIT の維持療法と併用していた旨を記載した上で、未治療及び再発又は難治性の MCL に係る用法・用量に関連する注意の項において、それぞれ下記の旨を注意喚起する。

〈未治療の MCL〉

- ベンダムスチン及び RIT と併用すること。ベンダムスチン及び RIT 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。
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

〈再発又は難治性の MCL〉

- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、未治療の MCL 患者に対して、BR との併用において本薬を投与する旨については、用法・用量に関連する注意の項ではなく、本薬の用法・用量に明記することが適切であると判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

- 未治療の場合
ベンダムスチン及び RIT との併用において、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。
- 再発又は難治性の場合
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>

<未治療の MCL>

- ベンダムスチン及び RIT 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。
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

<再発又は難治性の MCL>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、①未治療及び②再発又は難治性の MCL に対する副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

① 未治療の MCL について

ECHO 試験において、有害事象発現時の Aca の休薬・減量・投与中止基準が設定され、当該基準に従うことにより Aca の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更等を加えた上で、ECHO 試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

- 非血液毒性について、ECHO 試験では、Grade 3（管理困難な場合に限る）又は Grade 4 の場合に用量調節を行う旨が規定されていたものの、実臨床ではより慎重に管理が必要であると考えことから、添付文書においては、Grade 3 又は 4 の事象が発現した場合に用量調節を行う設定とする。
- 悪心、嘔吐又は下痢について、ECHO 試験では、適切な制吐剤又は止痢療法を施しても継続している Grade 3 又は 4 の場合に用量調節を行う旨が規定されていたものの、実臨床ではより慎重に管理が必要であると考えことから、添付文書においては、Grade 3 又は 4 の非血液毒性が発現した場合に用量調節を行う設定とする。
- 維持療法としての RIT との併用投与時及び RIT 投与終了後（本薬単独投与時）における Aca の用量調節基準について、ECHO 試験では、回復時の基準³⁶⁾を除き、BR との併用投与時と同様の基準が設定されていたものの、BR よりも治療強度の低い、維持療法としての RIT との併用投与時及び RIT 投与終了後（本薬単独投与時）には、BR 投与時と同様の用量調節基準により管理可能と考え、添付文書においては当該基準は削除した。

また、骨髄抑制及び感染症、胃腸障害等の非血液毒性は、Aca 及びベンダムスチンにおける既知の副作用であり、これらの薬剤を併用することで副作用のリスクが増大する可能性があることから、ECHO 試験では、ベンダムスチンにおける用量調節基準について、本邦の現行のベンダムスチンの添付文書に

³⁶⁾ ECHO 試験では、維持療法としての RIT との併用投与時及びその後の本薬単独投与時に、血液毒性（Grade 3（重大な出血を伴う場合）若しくは Grade 4 の血小板減少症、7 日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 のその他の血液毒性（管理困難な場合）、又は Grade 4 のその他の血液毒性）、又は Grade 3（管理困難な場合）若しくは Grade 4 の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1 又はベースラインに回復するまで本薬を休薬することとされた。

おける用量調節基準³⁷⁾よりも、減量時の用量を除き、保守的な基準が設定されていた³⁸⁾。Aca/BR が投与された日本人患者について、ECHO 試験におけるベンダムスチンの用量調節基準に従うことにより忍容可能であったこと³⁹⁾から、当該試験におけるベンダムスチンの用量調節基準についても、本薬の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

② 再発又は難治性の MCL について

副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止基準について、LY-004 試験及び C00001 試験では、Aca の既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、当該基準に従うことにより本薬単独投与の臨床的有用性が示されたことから、再発又は難治性の MCL に対する本薬の用量調節基準は、既承認の効能・効果と同一の内容を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ECHO 試験において規定されていた Grade 4 のリンパ球減少症発現時の用量調節は担当医が臨床的に重要と判断した場合のみ行う旨については、実臨床においては臨床的に重要と判断した場合のみならず、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、用量調節の可否が適切に判断されるものと考えことから、当該内容を添付文書において注意喚起する必要性は低いと判断した。また、維持療法としての RIT との併用投与時及び RIT 投与終了後（本薬単独投与時）における Aca の用量調節基準について、ECHO 試験の設定に基づき本薬は忍容可能であったことを踏まえると、当該規定を削除せずに設定することが適切と判断した。一方、ECHO 試験で設定されたベンダムスチンの用量調節基準については、本薬の添付文書ではなく、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

以上を踏まえ、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

<未治療の MCL>

- 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、7 日以上持続する Grade 4^{注)} の好中球減少症、Grade 3^{注)} のその他の血液毒性（管理困難で忍容不能な場合）、又

³⁷⁾ 本邦のベンダムスチンの添付文書では、ベンダムスチンの用量変更は、①Grade 4 の好中球減少症（好中球数 500/mm³ 未満）若しくは Grade 4 の血小板減少症（血小板数 25,000/mm³ 未満）の血液毒性が発現した場合は、Grade 2 以下（好中球数 1,000/mm³ 以上）若しくは Grade 1（血小板数 75,000/mm³ 以上）に回復するまでベンダムスチンを休薬し、1 段階低い用量で再開及び②Grade 3 以上のベンダムスチンに関連する非血液毒性が発現した場合は、Grade 2 以下に回復するまでベンダムスチンを休薬し、1 段階低い用量で再開する旨が設定されている（開始用量：90 mg/m²、レベル-1：60 mg/m²、レベル-2：中止）。

³⁸⁾ ECHO 試験において、ベンダムスチンの用量変更は、①Grade 3 以上の好中球減少症若しくは血小板減少症、又はその他の Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 2 以下又はベースライン値に回復するまでベンダムスチンを休薬し、1 段階低い用量で再開及び②Grade 3 以上のベンダムスチンに関連する非血液毒性が発現した場合は、Grade 1 又はベースライン値に回復するまでベンダムスチンを休薬し、1 段階低い用量で再開する旨が設定されていた（開始用量：90 mg/m²、レベル-1：70 mg/m²、レベル-2：中止）。また、ベンダムスチンの用量調節基準の設定が、各地域のベンダムスチンの添付文書の用量調節と異なる場合には、各地域の添付文書に従うことも記載されていた。

³⁹⁾ ECHO 試験の用量調節基準に従って、日本人患者 8 例（Aca/BR 群 7 例、プラセボ/BR 群 1 例）で有害事象（Grade 3 の好中球数減少 2 例、Grade 4 の好中球減少症、Grade 4 の好中球数減少、Grade 4 のリンパ球数減少、Grade 3 の発熱性好中球減少症、Grade 3 の斑状丘疹状皮疹及び Grade 1 の好中球減少症各 1 例）の発現によりベンダムスチンが 90 mg/m² から 70 mg/m² に減量された。

は Grade 4^{注)} のその他の血液毒性)、又は Grade 3^{注)} 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。ベンダムスチン及び RIT と併用投与終了後の維持療法としての RIT との併用投与時及びその後の本薬単独投与時に、上記の血液毒性又は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薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

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		
	血小板減少症	好中球減少症、 その他の血液毒性	非血液毒性
1 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回
2 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回
3 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回 ただし、重大な出血を伴う場合は投与中止	1 回 100 mg を 1 日 1 回	投与中止
4 回	投与中止	投与中止	—

〈再発又は難治性の MCL〉

- 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薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

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

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP⁴⁰⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP (案) について、現在公表されている RMP⁴⁰⁾ (表 21) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 21 RMP (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		

*: 今般の一変申請において変更なし

40) カルケンス錠 100 mg に係る RMP (令和 7 年 5 月 21 日提出)

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題等はなく、現時点では、MCL 患者に対する本薬投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ECHO 試験において、プラセボ/BR 群と比較して Aca/BR 群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であり、新たな安全性の懸念は認められていないこと（7.R.3.1 参照）
- 再発又は難治性の MCL 患者を対象とした LY-004 試験及び C00001 試験の MCL コホート並びに既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査⁴¹⁾ 及び製造販売後の使用経験等において本薬投与時の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（C00001 試験）MCL コホート

有害事象は 13/13 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、12/13 例（92.3%）に認められた（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の概要は表 12 参照、一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は表 15 参照）。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（ECHO 試験）

有害事象は、Aca/BR 群で 296/297 例（99.7%）、プラセボ/BR 群で 294/297 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Aca/BR 群で 281/297 例（94.6%）、プラセボ/BR 群で 274/297 例（92.3%）に認められた（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の概要は表 12 参照、Aca/BR 群で一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 13 参照）。

7.3.3 海外第Ⅱ相試験（LY-004 試験）

有害事象は 123/124 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、99/124 例（79.8%）に認められた（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の概要は表 12 参照、一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 14 参照）。

⁴¹⁾ ①再発又は難治性の CLL/SLL 患者に係る使用成績調査（全例調査）：2024 年 9 月 13 日までに調査票が回収された 97 例に対して安全性解析が実施された。②未治療の CLL/SLL 患者に係る使用成績調査：20■年 ■月 ■日までに調査票が回収された 27 例に対して安全性解析が実施された。

7.3.4 海外第 I b 相試験 (LY-106 試験) パート 1

有害事象は、コホート 1 で 18/18 例 (100%)、コホート 2 で 20/20 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で全例、コホート 2 で 17/20 例 (85.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、コホート 1 で 11/18 例 (61.1%)、コホート 2 で 13/20 例 (65.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で肺炎 4 例 (22.2%)、低酸素症及び発熱各 2 例 (11.1%)、コホート 2 で肺炎 3 例 (15.0%) であった。このうち、コホート 1 の肺炎 2 例及びコホート 2 の肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 1/18 例 (5.6%)、コホート 2 で 1/20 例 (5.0%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で肺胞出血 1 例 (5.6%)、コホート 2 で狭心症 1 例 (5.0%) であった。このうち、コホート 1 の肺胞出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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 5.3.5.1.1) 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、本品目の MCL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、MCL 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。また機構は、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 7 月 4 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 7 年 1 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、本薬（錠剤）と Aca を含有するカプセル剤との間で BE が示されていること（「令和 6 年 10 月 10 日付け審査報告書 カルケンス錠 100 mg」参照）を踏まえ、以下のように判断した。

- 65 歳以上の未治療の MCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ECHO 試験）において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS について、プラセボ/BR 群に対する Aca/BR 群の優越性が検証されたこと等から、未治療の MCL 患者に対する本薬/BR 投与の有効性は示されたと判断した。
- BTK 阻害剤による治療歴のない再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（LY-004 試験）において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率[95%CI] は 81.5 [73.5, 87.9]（101/124 例）であり、事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと等から、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬単独投与の有効性は期待できると判断した。

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 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、MCL 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、Aca の承認時に注意が必要とされた事象であり、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、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「マント細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 強力な化学療法の適応となる未治療のマント細胞リンパ腫患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、再発又は難治性のマント細胞リンパ腫患者への本薬単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

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

＜用法・用量＞

- 未治療の場合
ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。
- 再発又は難治性の場合
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＞

〈未治療のマント細胞リンパ腫〉

- ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（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。
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。
- 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、7日以上持続するGrade 4^注の好中球減少症、Grade 3^注のその他の血液毒性（管理困難で忍容不能な場合）、又はGrade 4^注のその他の血液毒性）、又はGrade 3^注以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2^注以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬すること。ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与終了後の維持療法としてのリツキシマブ（遺伝子組換え）との併

用投与時及びその後の本薬単独投与時に、上記の血液毒性又は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薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

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		
	血小板減少症	好中球減少症、 その他の血液毒性	非血液毒性
1 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回
2 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回
3 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回 ただし、重大な出血を伴う場合は投与中止	1 回 100 mg を 1 日 1 回	投与中止
4 回	投与中止	投与中止	—

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

- 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薬を休薬すること。また、以下の目安を参考に用量調節すること。

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

- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 22）を変更する必要はないと判断した。

表 22 RMP（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		

*：今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、MCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 23 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 23 RMP（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

*：カプセル剤を対象とした調査、下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 11 年 1 月 21 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

マントル細胞リンパ腫

[用法・用量]（下線部追加）

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

通常、成人にはアカブルチニブとして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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

• 未治療の場合

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアカブルチニブとして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。

• 再発又は難治性の場合

通常、成人にはアカブルチニブとして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]（変更なし）

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]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

1. 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。

〈マントル細胞リンパ腫〉

2. 強力な化学療法の適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 「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。特に、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）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）〉

- 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。

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

- ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（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。
- 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。
- 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、7 日以上持続する Grade 4^{注)} の好中球減少症、Grade 3^{注)} のその他の血液毒性（管理困難で忍容不能な場合）、又は Grade 4^{注)} のその他の血液毒性）、又は Grade 3^{注)} 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2^{注)} 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬すること。ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与終了後の維持療法としてのリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用投与時及びその後の本剤単独投与時に、上記の血液毒性又は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		
	血小板減少症	好中球減少症、 その他の血液毒性	非血液毒性
1 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回	1 回 100 mg を 1 日 2 回
2 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回
3 回	1 回 100 mg を 1 日 1 回 ただし、重大な出血を伴う場合は投与中止	1 回 100 mg を 1 日 1 回	投与中止
4 回	投与中止	投与中止	二

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

8. 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

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

9. 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
Aca		アカラブルチニブ
Aca/BR		Aca と BR との併用
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die	1 日 2 回
BR		ベンダムスチン及び RIT の併用
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
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
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FAS	full analysis set	
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
HDC/AHSCT	high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation	大量化学療法を伴う自家造血幹細胞移植
Ibr	ibrutinib	イブルチニブ
Ibr/BR		Ibr と BR との併用
IRC		独立評価委員会
LD	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index	マントル細胞リンパ腫国際予後指標
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (非ホジキンリンパ腫)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCCN ガイドライン (B 細胞リンパ腫)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準

略語	英語	日本語
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluated	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
R-CHOP		RIT、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
SD	stable disease	安定
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VR-CAP		ボルテゾミブ、RIT、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンの併用
WM	Waldenström's macroglobulinaemia	原発性マクログロブリン血症
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
C00001 試験		D8220C00001 試験
CL-309 試験		ACE-CL-309 試験
ECHO 試験		ACE-LY-308 試験
LY-004 試験		ACE-LY-004 試験
LY-106 試験		ACE-LY-106 試験
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
プラセボ/BR		プラセボと BR との併用
本薬		アカラブルチニブマレイン酸塩水和物
本薬/BR		本薬と BR との併用