

アカラブルチニブマレイン酸塩水和物の「使用上の注意」等の改訂 について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	アカラブルチニブマレイン 酸塩水和物	カルケンス錠（アストラゼネ カ株式会社）
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）	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「7. 用法及び用量に関連する注意」の項のオビヌツズマブ（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旨の記載を、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 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旨に変更する。また、上記の変更に応じて、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）の投与を開始する旨の記載を削除する。さらに、本剤、ベネトクラクス及びオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の併用について、有効性及び安全性は確立していない旨の記載を追記する。「17. 臨床成績」の項に、未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象に、本剤及びベネトクラクスを併用投与した臨床試験（AMPLIFY試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験成績より、本剤及びベネトクラクスの併用投与の臨床的有用性が認められたこと、本剤と併用するオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項に記載されていること等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する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20達第8号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉</p> <p>5.1 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3 参照]</p> <p>〈マントル細胞リンパ腫〉 （略）</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉</p> <p>5.1 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-<u>17.1.4</u> 参照]</p> <p>〈マントル細胞リンパ腫〉 （略）</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉</p> <p>7.1（略） 〈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）〉</p> <p>7.2（略） 〈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）〉</p> <p>7.3 <u>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。</u></p> <p>7.4 <u>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。</u></p> <p>〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉</p> <p>7.5～7.7（略）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉</p> <p>7.1（略） 〈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）〉</p> <p>7.2（略） 〈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）〉</p> <p>7.3 <u>本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 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。[17.1.2-17.1.4参照]</u></p> <p>7.4 <u>本剤、ベネトクラクス及びオビヌツズマブ（遺伝子組換え）の併用について、有効性及び安全性は確立していない。[17.1.3参照]</u></p> <p>〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉</p>

<p>〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉 7.8～7.9 (略)</p>	<p>7.5～7.7 (略) 〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉 7.8～7.9 (略)</p>
<p>11 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 頭蓋内血腫 (頻度不明)、胃腸出血 (0.2%)、網膜出血 (0.1%) 等の重篤な出血があらわれることがある。[8.1 参照] 11.1.2 感染症 肺炎 (4.7%)、アスペルギルス症 (0.1%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照] 11.1.3 骨髄抑制 貧血 (8.0%)、好中球減少症 (24.0%)、白血球減少症 (25.0%)、血小板減少症 (10.4%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.1、7.7、7.8、8.3 参照] 11.1.4 不整脈 心房細動 (2.3%)、心房粗動 (0.3%) 等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.1 参照] 11.1.5 虚血性心疾患 急性冠動脈症候群 (0.2%) 等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがある。 11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (0.5%) 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5 参照] 11.1.7 間質性肺疾患 (1.3%) 異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、</p>	<p>11 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 頭蓋内血腫 (頻度不明)、胃腸出血 (0.2%)、網膜出血 (0.1%未満) 等の重篤な出血があらわれることがある。[8.1 参照] 11.1.2 感染症 肺炎 (3.9%)、アスペルギルス症 (0.1%未満) 等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照] 11.1.3 骨髄抑制 貧血 (6.6%)、好中球減少症 (25.3%)、白血球減少症 (26.2%)、血小板減少症 (8.9%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.1、7.7、7.8、8.3 参照] 11.1.4 不整脈 心房細動 (1.8%)、心房粗動 (0.2%) 等の重篤な不整脈があらわれることがある。[8.4、9.1.1 参照] 11.1.5 虚血性心疾患 急性冠動脈症候群 (0.2%) 等の重篤な虚血性心疾患があらわれることがある。 11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (0.4%) 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5 参照] 11.1.7 間質性肺疾患 (1.0%) 異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、</p>

副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.2 その他の副作用

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

17.1.1～17.1.2（略）

（新設）

副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.2 その他の副作用

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

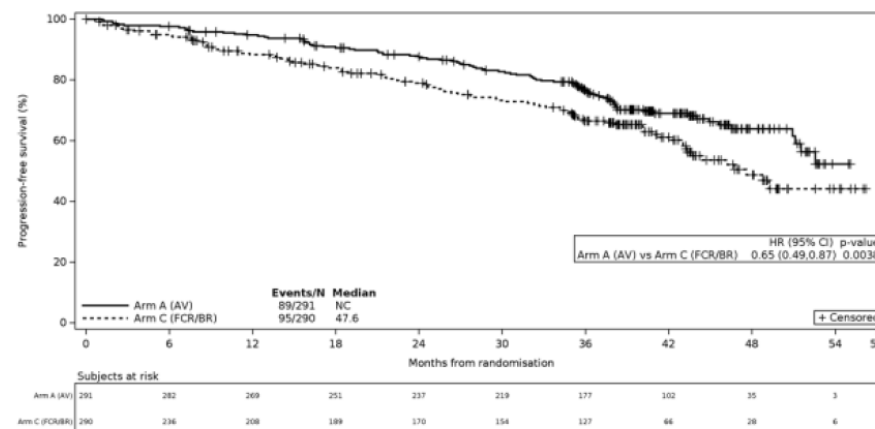
17.1.1～17.1.2（略）

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（AMPLIFY試験）（EudraCT2018-002443-28）

未治療の慢性リンパ性白血病患者^{注8)} 867例を対象に、アカラブルチニブ（カプセル剤）をベネトクラクスと併用^{注9)} 又はアカラブルチニブ（カプセル剤）をベネトクラクス+オビヌツズマブと併用したときの有効性及び安全性を治験担当医師が選択する化学免疫療法（FCR/BR）（対照群）^{注10)} と比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。

独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中間解析の結果、アカラブルチニブ（カプセル剤）+ベネトクラクス併用投与群は対照群と比較して、統計学的に有意な延長を示した（主要評価

項目：ハザード比0.65、95%信頼区間0.49～0.87、有意水準に対応した95.31%信頼区間0.49～0.88、 $p=0.0038$ 、有意水準両側0.0469)。無増悪生存期間の中央値は、アカラブルチニブ（カプセル剤）+ベネトクラクス併用投与群で未到達、対照群で47.6カ月であった（2024年4月30日データカットオフ）。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（AMPLIFY試験）

アカラブルチニブ（カプセル剤）+ベネトクラクス併用投与群の291例中221例（75.9%）に副作用（アカラブルチニブに関連すると判断された有害事象）が認められた。主な副作用は、頭痛30.9%（90/291例）、好中球減少症25.8%（75/291例）、及び下痢20.3%（59/291例）であった。〔5.1、7.3、7.4 参照〕

注8) 18歳以上の重大な併存疾患を有さない患者(①総CIRS-Gスコアが6以下、並びに眼、耳、鼻、咽頭及び喉頭及び現病関連臓器を除く領域における各CIRS-Gスコアについて4未満、②CrCLが50 mL/min以上（対照群においてFCR（フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ）を投与される患者は70 mL/min以上))であり、かつ17番染色短腕欠失又はTP53変異のない患者が対象とされた。

注9) 28日間を1サイクルとし、アカラブルチニブ（カプセル剤）1回100 mg

<p>17.1.3 (略) <マントル細胞リンパ腫> 17.1.4~17.1.6 (略)</p>	<p><u>を1日2回、サイクル1のDay1から14サイクル投与した。ベネトクラク スはサイクル3のDay1から投与を開始し、5週間の用量漸増期（第1週 目に20 mg、第2週目に50 mg、第3週目に100 mg、第4週目に200 mg、 第5週目に400 mgをそれぞれ1日1回、7日間投与）後、400 mg1日1回で サイクル14まで投与を継続した。</u> 注10) <u>FCR（フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ）又はBR （ベンダムスチン+リツキシマブ）を最大6サイクル投与した。</u></p> <p>17.1.4 (略) <マントル細胞リンパ腫> 17.1.5~17.1.7 (略)</p>
<p>23. 主要文献 1) ~11) (略) (新設) <u>12) 社内資料：D8220C00001試験（2025年8月25日承認、 CTD2.7.6.2.3）</u> <u>13) 社内資料：ECHO試験（ACE-LY-308試験）（2025年8月25日 承認、CTD2.7.6.2.1）</u> <u>14) 社内資料：ACE-LY-004試験（2025年8月25日承認、 CTD2.7.6.2.2）</u> 15) (略) 16) (略) 17) (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) ~11) (略) <u>12) Brown JR, et al. N Engl J Med. 2025;392(8):748-762.</u> <u>13) 社内資料：D8220C00001試験（2025年8月25日承認、 CTD2.7.6.2.3）</u> <u>14) Wang M, et al. J Clin Oncol. 2025;43(20):2276-2284.</u> <u>15) Gouill SL et al. Haematologica. 2024;109(1):343-350.</u> 16) (略) 17) (略) 18) (略)</p>