

審査報告書

令和4年11月7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] カルケンスカプセル 100 mg
[一 般 名] アカラブルチニブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和4年2月14日
[剤 形 ・ 含 量] 1カプセル中にアカラブルチニブ 100 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[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。なお、感染症及び骨髄抑制について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

(取消線部削除)

[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。

(変更なし)

[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4年9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]	カルケンスカプセル 100 mg
[一般名]	アカラブルチニブ
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和4年2月14日
[剤形・含量]	1カプセル中にアカラブルチニブ 100 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） (取消線部削除)
[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	2
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	2
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	3
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	20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

[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、米国 Acerta Pharma 社（現英国 AstraZeneca 社）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、本薬は、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。

1.2 開発の経緯等

未治療の CLL/SLL に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Acerta Pharma 社（現英国 AstraZeneca 社）により、未治療の CLL/SLL 患者等を対象とした第 I / II 相試験（CL-001 試験）が 2014 年 1 月から実施された。その後、未治療の CLL 患者を対象とした第 III 相試験（CL-007 試験）が 2015 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、CL-007 試験及び CL-309 試験¹⁾ を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 9 月及び 2019 年 10 月に CLL/SLL に係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2019 年 11 月に「CALQUENCE is indicated for the treatment of adult patients with Chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).」を効能・効果として承認²⁾ され、EU では、2020 年 11 月に「Calquence as monotherapy or in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).」及び「Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2022 年 8 月時点において、本薬は未治療の CLL/SLL に係る効能・効果にて、80 カ国以上で承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療の CLL を含む進行期 B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（C00001 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

今般、CL-007 試験及び C00001 試験を主要な試験成績として、未治療の CLL/SLL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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。

¹⁾ 再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第 III 相試験。

²⁾ CLL/SLL に対する本薬単独投与、及び未治療の CLL/SLL に対する本薬/OBI 投与の用法・用量が承認された。

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。

本一変申請において新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と概ね相違ないと判断した。

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 1 に示す国内第 I 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 1 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 ③未治療の CD20 陽性の CLL 患者	① 6 ②19 ③10	①パート 1：本薬 100 mg を経口投与し、2～7 日間の休薬後、本薬 100 mg を BID で連日経口投与 ②パート 2：本薬 100 mg を BID で連日経口投与 ③パート 3：OBI* ¹ との併用で、本薬 100 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	CL-007 試験	III	未治療の CD20 陽性の CLL 患者	535 ①179 ②179 ③177	①本薬/OBI 群：OBI* ¹ 併用下、本薬 100 mg を BID で連日経口投与 ②本薬単独群：本薬 100 mg を BID で連日経口投与 ③OBI/CLB 群：OBI* ² との併用で、CLB 0.5 mg/kg を Q2W で最大 6 サイクル経口投与	有効性 安全性

*1：1 サイクルを 28 日間とし、第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与、*2：1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 2～6 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : C00001 試験<2017 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

未治療の CD20 陽性の CLL 患者³⁾ (パート 3、目標症例数 : 9 例) を対象に、本薬/OBI 投与の有効性、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 13 施設で実施された。なお、パート 1 及び 2⁴⁾ の成績については、初回承認時に評価済みであることから、本報告書では当該成績の記載は省略し、新たに提出されたパート 3 の成績のみ記載する (「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)。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルは本薬 100 mg を BID で連日経口投与し、第 2 サイクル以降は、本薬 100 mg を BID で連日経口投与、OBI を第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内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 10 例のうち、9 例に本薬/OBI が投与され、有効性の解析対象とされた。また、本薬のみが投与された 1 例を含む 10 例全例が安全性の解析対象とされ、うち、本薬/OBI が投与された最初の 6 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 2 サイクルにおいて、DLT は 1/6 例 (Grade 4 の好中球減少症) に認められた。

有効性について、修正 IWCLL 基準 (Blood 2008; 111: 5446-56 及び J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2) に基づく治験責任医師判定による奏効率⁵⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 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 (%)
	未治療の CLL 患者 (パート 3) 9 例
CR	3 (33.3)
CRi	0
PR	6 (66.7)
PRL	0
SD	0
PD	0
奏効 (CR+CRi+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	9 (100 [66.4, 100])

安全性について、本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。

³⁾ 65 歳以上の患者、又は 65 歳未満で①CrCL が 30～69 mL/min、②CIRS-G スコアが 6 超の少なくとも 1 つを満たす患者が組入れ対象とされた。

⁴⁾ 再発又は難治性の CLL 患者等を対象に本薬単独投与の有効性、安全性等を検討することを目的としたパート。

⁵⁾ 未治療の CLL 患者を対象としたベンダムスチン塩酸塩の国内第 II 相試験 (Int J Hematol 2017; 105: 631-7) における奏効率を参考に、閾値奏効率は 30%と設定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CL-007 試験<2015年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2019年2月8日] >)

未治療の CD20 陽性の CLL 患者³⁾ (目標症例数 : 約 510 例) を対象に、本薬/OBI 投与又は本薬単独投与の有効性及び安全性を OBI/CLB 投与 (本邦未承認) と比較することを目的とした無作為化非盲検試験が、海外 142 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、それぞれ以下のとおりとされた。なお、OBI/CLB 群に組み入れられた患者については、中央判定により疾患進行と判断され、かつ適格基準⁶⁾ を満たした場合、治験責任医師の判断で本薬単独投与に切り替えることが可能とされた。

- 本薬/OBI 群 : 第 1 サイクルは本薬 100 mg を BID で連日経口投与し、第 2 サイクル以降は、本薬 100 mg を BID で連日経口投与、OBI を第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内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。
- 本薬単独群 : 本薬 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。
- OBI/CLB 群 : CLB 0.5 mg/kg を Q2W で経口投与、OBI を第 1 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 2～6 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 535 例 (本薬/OBI 群 179 例、本薬単独群 179 例、OBI/CLB 群 177 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 9 例 (本薬単独群 1 例、OBI/CLB 群 8 例) を除く 526 例 (本薬/OBI 群 178 例、本薬単独群 179 例、OBI/CLB 群 169 例)⁷⁾ が安全性の解析対象とされた。なお、OBI/CLB 群 177 例のうち、45 例が本薬単独投与に切り替えられた。

本試験の主要評価項目は、修正 IWCLL 基準 (Blood 2008; 111: 5446-56、J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2) に基づく中央判定による PFS (本薬/OBI 群と OBI/CLB 群の比較) とされた。1 回の間中解析が、本薬/OBI 群と OBI/CLB 群をあわせて約 111 件の PFS イベント (目標のイベント数 167 件の 66%) が観察された時点で有効性の評価を目的として実施される計画とされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。また、中央判定による PFS について、主要評価項目とされた本薬/OBI 群と OBI/CLB 群の比較において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目として本薬単独群と OBI/CLB 群の比較を階層的に実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS (本薬/OBI 群と OBI/CLB 群の比較) の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、OBI/CLB 群に対する本薬/OBI 群の優越性が検証されたことから、DMC により試験の早期中止が勧告された。また、副次評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS (本薬単独群と

⁶⁾ ECOG PS 及び臨床検査値について、選択基準と同一の内容を満たす場合に適格とされた。

⁷⁾ 本薬/OBI 群に割り付けられた 1 例は、本薬/OBI 投与が実施されず、本薬のみが投与されたことから、安全性の解析対象において、本薬単独群として取り扱われた。

OBI/CLB 群の比較) の解析において、OBI/CLB 群と比較して本薬単独群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた (表 3 及び図 1)。

表 3 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2019 年 2 月 8 日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	179	179	177
死亡又は増悪数 (%)	14 (7.8)	26 (14.5)	93 (52.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [34.2, NE]	22.6 [20.2, 27.6]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.10 [0.06, 0.17]	0.20 [0.13, 0.30]	—
p 値 (両側) ^{*2}	<0.0001 ^{*3}	<0.0001 ^{*3}	—

*1: 17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.0102、*3: OBI/CLB 群との比較

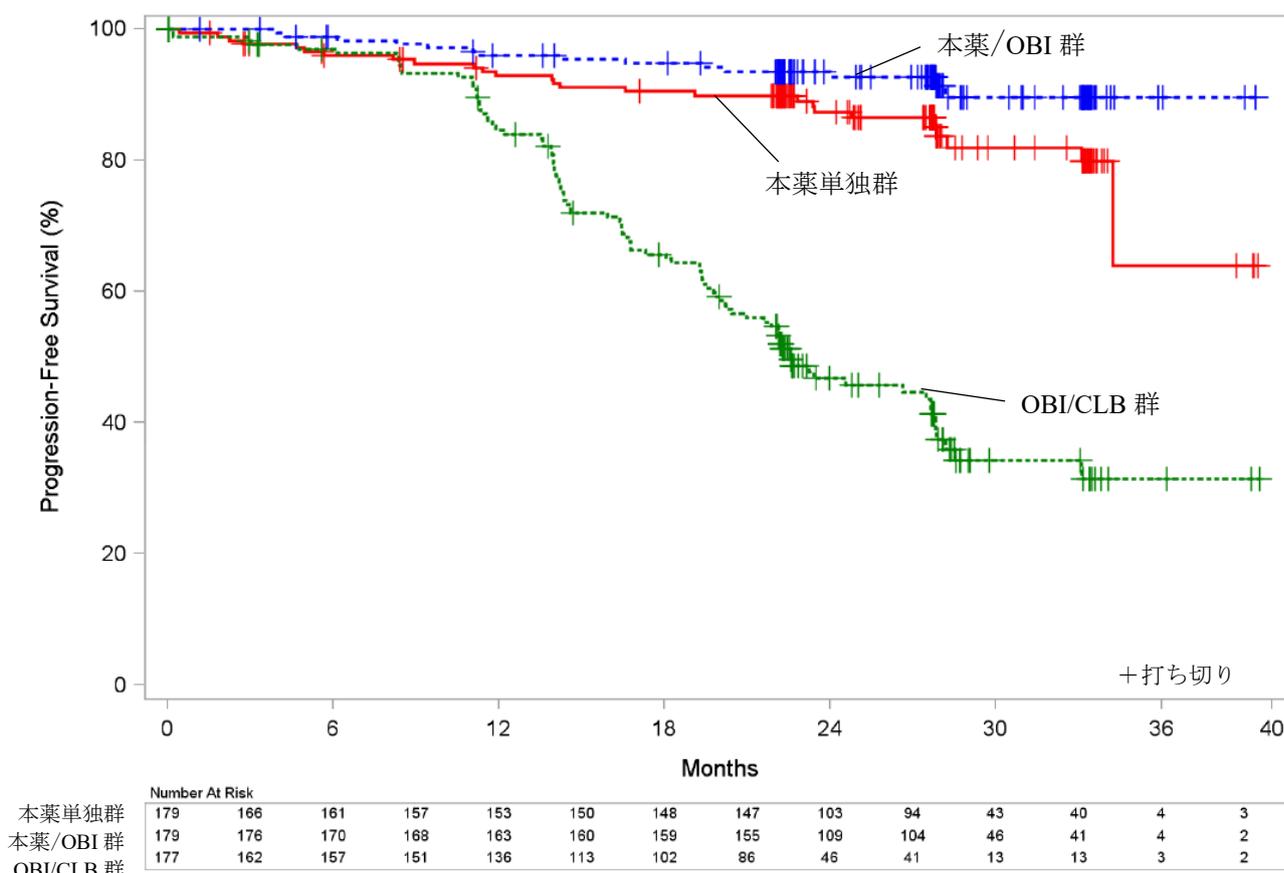


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2019 年 2 月 8 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/OBI 群 3 例、本薬単独群 3 例、OBI/CLB 群 2 例に認められた。死因は、本薬/OBI 群で敗血症 2 例、肺炎 1 例、本薬単独群で敗血症性ショック、筋炎及び気管支肺アスペルギルス症各 1 例、OBI/CLB 群で細菌性敗血症及び不明⁸⁾ 各 1 例であり、うち、OBI/CLB 群の細菌性敗血症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、OBI/CLB 群のうち本薬単独投与に切り替えた患者において、本薬投与期間中又は投与 30 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は急性心筋梗塞であり、治験薬との因果関係は否定された。

⁸⁾ 死亡に至った有害事象は心停止であった。

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、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、未治療の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CL-007 試験）であると判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、未治療の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（C00001 試験）のパート 3 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 CLL 患者に対する本薬/OBI 投与及び本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、CL-007 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。

CL-007 試験が計画された当時、NCCN ガイドライン（v.1.2015）等において、CL-007 試験の対象となる FCR 等の免疫化学療法への適応とならない高齢者又は非高齢者で重大な併存疾患を有する未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、OBI/CLB 投与の 6 サイクルの実施が推奨されていたことから、CL-007 試験の対照群として OBI/CLB 群を設定した。

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、CL-007 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

未治療の CLL に対する主な治療目的は、症状の改善及び病勢進行の遅延であり、PFS の延長は、症状の緩和及び病勢進行までの期間を延長することが期待でき（Blood 2008; 111: 5446-56）、臨床的意義があると考えことから、CL-007 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。

未治療の CLL 患者に対する治療は延命を期待して行われることから、本薬の有効性をより厳密に評価する上では OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS の延長が得られることに臨床的意義があるとする申請者の説明は一定の理解は可能である。以上より、本薬の有効性評価においては、CL-007 試験で主要評価項目とされた中央判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果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

CL-007 試験において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS（本薬/OBI 群と OBI/CLB 群の比較）について、OBI/CLB 群に対する本薬/OBI 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。また、副次評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS（本薬単独群と OBI/CLB 群の比較）について、本薬単独群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた（7.1.2.1 参照）。

修正 IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 4 のとおりであった。

表4 PFSの中間解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2019年2月8日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	179	179	177
死亡又は増悪数 (%)	15 (8.4)	19 (10.6)	86 (48.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	27.8 [22.6, 28.8]
ハザード比* [95%CI]	0.12 [0.07, 0.21]	0.16 [0.10, 0.27]	—

* : 17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

なお、予後不良因子である 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS の結果は表 5 のとおりであった⁹⁾。

表5 17p 欠失又は TP53 の有無別の PFS の中間解析結果
(ITT 集団、上表 : 17p 欠失又は TP53 変異を有する患者集団、下表 : 17p 欠失及び TP53 変異のない患者集団、中央判定、2019年2月8日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	25	23	25
死亡又は増悪数 (%)	3 (12.0)	6 (26.1)	16 (64.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [27.8, NE]	NE [23.4, NE]	19.8 [11.3, 22.1]
ハザード比* [95%CI]	0.10 [0.03, 0.34]	0.23 [0.09, 0.61]	—

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	154	156	151
死亡又は増悪数 (%)	11 (7.1)	20 (12.8)	76 (50.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [34.2, NE]	23.4 [21.9, 27.8]
ハザード比* [95%CI]	0.10 [0.05, 0.18]	0.19 [0.12, 0.31]	—

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

CL-007 試験では、中央判定による PFS において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による奏効率 (本薬/OBI 群と OBI/CLB 群の比較)、②中央判定による奏効率 (本薬単独群と OBI/CLB 群の比較)、③OS (本薬/OBI 群と OBI/CLB 群の比較)、及び④OS (本薬単独群と OBI/CLB 群の比較) の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析では統計学的な有意差が認められたものの、上記②の解析では統計学的な有意差は認められなかったことから¹⁰⁾、③以降の仮説検定は実施されなかった。

また、副次評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。

表6 OSの解析結果 (ITT 集団、2019年2月8日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	179	179	177
死亡数 (%)	9 (5.0)	11 (6.1)	17 (9.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.47 [0.21, 1.06]	0.60 [0.28, 1.27]	—

* : 17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

⁹⁾ OBI/CLB 群のうち、1 例は 17p 欠失及び TP53 変異が不明であったことから、解析から除外された。

¹⁰⁾ PFS の中間解析時における①及び②の有意水準 (両側) は 0.05 と設定された。

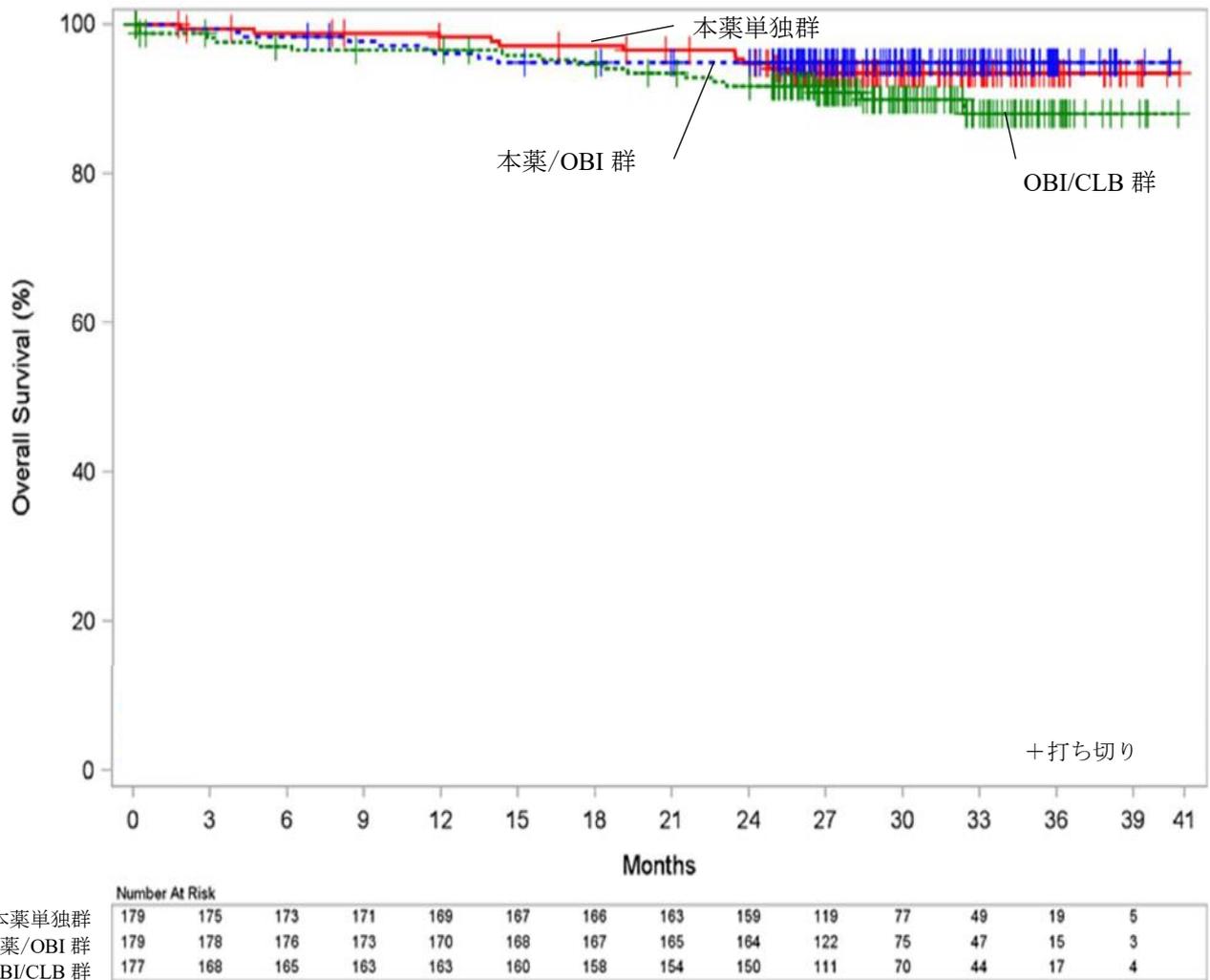


図2 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2019年2月8日データカットオフ)

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 CLL 患者に対する本薬/OBI 投与及び本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

- CL-007 試験において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく PFS について、OBI/CLB 群に対する本薬/OBI 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- CL-007 試験において、副次評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく PFS について、OBI/CLB 群と比較して本薬単独群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- CL-007 試験の PFS の結果について、17p 欠失又は TP53 変異の有無別のいずれにおいても、全体集団と同様の結果であったこと。
- CL-007 試験において、OBI/CLB 群と比較して本薬/OBI 群及び本薬単独群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

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

C00001 試験のパート3において、修正 IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率[95%CI] (%) は、100 [66.4, 100] (9/9 例) であったことから (7.1.1.1 参照)、日本人患者に対しても本薬/OBI 投与の有効性は期待できると考える。なお、CL-007 試験における治験責任医師判定による奏効率[95%CI] (%) は、本薬/OBI 群、本薬単独群及び OBI/CLB 群において、それぞれ 96.1 [92.1, 98.1] (172/179 例)、89.4 [84.0, 93.1] (160/179 例) 及び 82.5 [76.2, 87.4] (146/177 例) であった。

また、日本人の未治療 CLL 患者に対して本薬単独投与の有効性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、CL-007 試験及び C00001 試験のパート3の結果に加え、既承認の再発又は難治性の CLL 患者において本薬単独投与の有効性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 100 mg」参照) を考慮すると、日本人の未治療 CLL 患者に対しても本薬単独投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C00001 試験のパート3において検討された日本人症例数は極めて限られていること、C00001 試験における有効性の評価は副次的な位置付けであること等から、日本人の未治療の CLL 患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、CLL の診断及び治療体系並びに本薬の 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 100 mg」参照) 等も考慮すると、日本人の未治療 CLL 患者においても本薬/OBI 投与及び本薬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、「7.2 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、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/OBI 投与又は本薬単独投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査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、ILD、TLS 及び二次性悪性腫瘍) であり、本薬の使用にあたっては、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、本薬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、造血器悪性腫瘍の治療に関する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、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/OBI 投与及び本薬単独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及び日本人患者における安全性について

申請者は、本薬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。

CL-007 試験及び C00001 試験パート3における安全性の概要は、表7のとおりであった。なお、CL-007 試験における安全性について、OBI/CLB 群における有害事象は、OBI/CLB 投与中に認められた事象を集計し、OBI/CLB 群のうち本薬単独投与に切り替えた後に認められた有害事象は、本薬切替え投与例として集計した。

表7 安全性の概要 (CL-007 試験、C00001 試験のパート3)

	例数 (%)				C00001 試験 パート3 10 例
	CL-007 試験				
	本薬/OBI 群 178 例	本薬単独群 179 例	OBI/CLB 群 169 例	本薬切替え投与例 45 例	
全有害事象	171 (96.1)	170 (95.0)	167 (98.8)	37 (82.2)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	125 (70.2)	89 (49.7)	118 (69.8)	10 (22.2)	7 (70.0)
死亡に至った有害事象	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (2.2)	0
重篤な有害事象	69 (38.8)	57 (31.8)	37 (21.9)	6 (13.3)	0
投与中止*1に至った有害事象	6 (3.4)	17 (9.5)	7 (4.1)	3 (6.7)	1 (10.0)
休薬*2に至った有害事象	105 (59.0)	61 (34.1)	125 (74.0)	8 (17.8)	4 (40.0)
減量*2に至った有害事象	14 (7.9)	7 (3.9)	45 (26.6)	3 (6.7)	0

*1: 本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2: 本薬、OBI、又は CLB のいずれか1 剤以上の休薬又は減量

①本薬/OBI 群又は本薬単独群と OBI/CLB 群の比較:

CL-007 試験において、OBI/CLB 群と比較して本薬/OBI 群又は本薬単独群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、頭痛 (本薬/OBI 群: 71 例 (39.9%)、本薬単独群: 66 例 (36.9%)、OBI/CLB 群: 20 例 (11.8%)、以下、同順)、挫傷 (42 例 (23.6%)、27 例 (15.1%)、7 例 (4.1%))、下痢 (69 例 (38.8%)、62 例 (34.6%)、36 例 (21.3%))、関節痛 (39 例 (21.9%)、28 例 (15.6%)、8 例 (4.7%))、上気道感染 (38 例 (21.3%)、33 例 (18.4%)、14 例 (8.3%))、咳嗽 (39 例 (21.9%)、33 例 (18.4%)、15 例 (8.9%))、浮動性めまい (32 例 (18.0%)、21 例 (11.7%)、10 例 (5.9%)) 及び疲労 (50 例 (28.1%)、33 例 (18.4%)、29 例 (17.2%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 (10 例 (5.6%)、4 例 (2.2%)、3 例 (1.8%)) 及び下痢 (8 例 (4.5%)、1 例 (0.6%)、3 例 (1.8%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (12 例 (6.7%)、5 例 (2.8%)、3 例 (1.8%)) 及び貧血 (3 例 (1.7%)、4 例 (2.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎 (7 例 (3.9%)、2 例 (1.1%)、1 例 (0.6%))、貧血 (4 例 (2.2%)、6 例 (3.4%)、0 例)、発疹 (4 例 (2.2%)、0 例、0 例)、嘔吐 (4 例 (2.2%)、6 例 (3.4%)、2 例 (1.2%)) 及び頭痛 (1 例 (0.6%)、4 例 (2.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

②本薬/OBI 群と本薬単独群の比較:

CL-007 試験において、本薬単独群と比較して本薬/OBI 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (本薬/OBI 群: 56 例 (31.5%)、本薬単独群: 19 例 (10.6%)、以下、同順) 及び注入に伴う反応 (24 例 (13.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (53 例 (29.8%)、17 例 (9.5%))、血小板減少症 (15 例 (8.4%)、5 例 (2.8%))、下痢 (8 例 (4.5%)、1 例 (0.6%))、肺炎 (10 例 (5.6%)、4 例 (2.2%))、注入に伴う反応 (4 例 (2.2%)、0 例)、上気道感染 (4 例 (2.2%)、0 例) 及び ALT 増加 (5 例 (2.8%)、1 例 (0.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (12 例 (6.7%)、5 例 (2.8%)) 及び注入に伴う反応 (4 例 (2.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (36 例 (20.2%)、9 例 (5.0%))、注入に伴う反応 (18 例 (10.1%)、0 例)、血小板減少症 (9 例 (5.1%)、1 例 (0.6%))、肺炎 (7 例 (3.9%)、2 例 (1.1%)) 及び発疹 (4 例 (2.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬/OBI 投与の安全性の国内外差について、CL-007 試験の本薬/OBI 群及び C00001 試験のパート 3 の結果に基づき、以下のように説明している。

外国人患者（CL-007 試験の本薬/OBI 群）と比較して日本人患者（C00001 試験のパート 3）で発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた有害事象は、注入に伴う反応（日本人患者 3 例（30.0%）、外国人患者 24 例（13.5%）、以下、同順）、貧血（3 例（30.0%）、21 例（11.8%））、血中乳酸脱水素酵素増加（3 例（30.0%）、0 例）、ALT 増加（2 例（20.0%）、8 例（4.5%））、斑状丘疹状皮疹（2 例（20.0%）、8 例（4.5%））、血中クレアチニン増加（2 例（20.0%）、7 例（3.9%））、血小板数減少（2 例（20.0%）、5 例（2.8%））、皮膚乾燥（2 例（20.0%）、4 例（2.2%））、好中球数減少（2 例（20.0%）、3 例（1.7%））、紫斑（2 例（20.0%）、2 例（1.1%））、関節炎（2 例（20.0%）、1 例（0.6%））及びしゃっくり（2 例（20.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（2 例（20.0%）、10 例（5.6%））であった。なお、日本人患者において 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象、並びに外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-007 試験において、OBI/CLB 群と比較して本薬/OBI 群又は本薬単独群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要である。また、本薬単独群と比較して本薬/OBI 群で発現率が高かった有害事象については、本薬/OBI 投与により発現する事象として注意が必要である。

本薬/OBI 投与の安全性の国内外差について、C00001 試験のパート 3 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明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、本薬/OBI 群及び本薬単独群に認められた有害事象は、いずれも本薬又は OBI の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に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、未治療の CLL 患者において、本薬/OBI 投与及び本薬単独投与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、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、未治療の CLL/SLL に対する本薬/OBI 投与及び本薬単独投与の記載内容については、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 (v.3.2022) : 17p 欠失及び TP53 変異のない未治療の CLL/SLL 患者のうち、① 65 歳以上、又は 65 歳未満で重大な併存疾患 (CrCL が 70 mL/min 未満) を有する患者、及び②65 歳未満で重大な併存疾患のない患者のいずれに対しても、本薬/OBI 投与及び本薬単独投与が推奨される (Category 1¹¹⁾)。また、17p 欠失又は TP53 変異を有する未治療の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/OBI 投与及び本薬単独投与が推奨される (Category 2A¹²⁾)。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 23-33) : 17p 欠失及び TP53 変異のない未治療の CLL 患者のうち、標準治療が実施不可能な (unfit) 患者に対して、本薬単独投与が推奨される (エビデンスレベル I, A)¹³⁾。また、17p 欠失又は TP53 変異を有する未治療の CLL 患者に対して、本薬単独投与は治療選択肢の一つである (エビデンスレベル III, A)¹⁴⁾。
- 米国 NCI-PDQ (2022 年 2 月 25 日版) : 未治療の CLL 患者に対して本薬が承認されており、17p 欠失又は TP53 変異を有する場合には、治療選択肢の一つとして本薬の投与を考慮すべきである。また、症候性又は進行期の未治療 CLL 患者に対して、本薬/OBI 投与又は本薬単独投与が考慮される。

<教科書>

- Williams Hematology, 10th edition (The McGraw-Hill Education. 2021, USA) : 再発 CLL だけでなく未治療 CLL に対しても本薬は承認されている。イブルチニブに対して忍容性がない CLL 患者に対して有効な選択肢である。

申請者は、未治療の CLL/SLL に対する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 CLL 患者を対象とした CL-007 試験において、本薬/OBI 投与及び本薬単独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/OBI 投与及び本薬単独投与はいずれも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。

なお、①本薬/OBI 投与と本薬単独投与との使い分け、及び②本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、それぞれ下記のように考える。

① 本薬/OBI 投与と本薬単独投与との使い分けについて :

CL-007 試験の結果、本薬/OBI 群及び本薬単独群のいずれも、OBI/CLB 群に対して統計学的に有意な PFS の延長が示された (7.1.2.1 参照)。さらに、探索的な検討であり解釈には限界があるものの、CL-007 試験における本薬単独群に対する本薬/OBI 群の中央判定による PFS のハザード比 [95%CI] は、0.50 [0.26, 0.95] (層別 log-rank 検定) であり、本薬単独群と比較して本薬/OBI 群で PFS が延長する傾向が

¹¹⁾ 高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。

¹²⁾ 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。

¹³⁾ 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

¹⁴⁾ 前方視的試験で、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

認められた。一方、本薬単独群と比較して本薬/OBI 群において Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かったこと (7.R.3 参照) を考慮すると、OBI による毒性が懸念される場合等、患者の状態を考慮した上で、本薬/OBI 投与又は本薬単独投与が選択されるものとする。

② 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて：

海外の診療ガイドラインにおいて、年齢や併存疾患の有無を問わない未治療 CLL/SLL 患者に対して、本薬/OBI 投与及び本薬単独投与は、ベンダムスチン塩酸塩と抗 CD20 抗体との併用投与及び FCR 投与よりも推奨度が高い治療とされていること (NCCN ガイドライン (v.3.2022) 等) を踏まえると、本薬はこれらの薬剤よりも優先して使用されるものとする。また、海外の診療ガイドラインにおいて本薬と推奨度が同じで、本薬と同様の作用機序を有するイブルチニブとの使い分けについて、以下の点を考慮すると、イブルチニブによる毒性が懸念される未治療 CLL/SLL 患者に対しては本薬の投与が選択されるものとする。

- 治療歴のある CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本薬単独投与とイブルチニブで PFS の非劣性が示され、心房細動又は心房粗動の発現割合はイブルチニブと比較して本薬投与で低い傾向が認められていること (J Clin Oncol 2021; 39: 3441-52)。
- イブルチニブ対して忍容性が不良であった CLL 患者において、本薬単独投与の忍容性は良好であったこと (Blood Adv 2019; 3:1553-62 及び Haematologica 2021; 106: 2364-73)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-007 試験の対照薬である OBI/CLB 投与は本邦で未承認であることから、日本人の CLL/SLL 患者に対する CL-007 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるものの、下記の点を考慮すると、本薬/OBI 投与及び本薬単独投与は当該試験の対象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判断した。

- 海外において、OBI/CLB 投与は 65 歳以上、又は 65 歳未満で重大な併存疾患 (CrCL が 70 mL/min 未満) を有する未治療の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されていること。
- 日本人の未治療 CLL 患者を対象とした C00001 試験のパート 3 において、本薬/OBI 投与により一定の奏効が認められたこと (7.1.1.1 参照)。

また、本薬/OBI 投与と本薬単独投与との使い分けについて、申請者の説明を了承した。一方、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、未治療の CLL/SLL 患者を対象に本薬と本邦既承認の抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬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 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

CL-007 試験計画当時、未治療の CLL/SLL の治療体系は FCR 等の免疫化学療法の適応の可否で治療体系が異なっており、免疫化学療法の適応とならない高齢者又は非高齢者で重大な併存疾患を有する未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして OBI/CLB 投与が推奨されていた (NCCN ガイドライン

(v.1.2015))。以上より、OBI/CLB 投与に対する本薬/OBI 投与及び本薬単独投与の有効性及び安全性を検討するため、CL-007 試験では 65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する (①CrCL が 30~69 mL/min、②CIRS-G スコアが 6 超の少なくとも 1 つを満たす) 未治療の CLL 患者が対象とされた。また、C00001 試験のパート 3 についても、試験実施当時、免疫化学療法への適応の可否で治療体系が異なっていたこと (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 (日本血液学会編)) 等を考慮し、CL-007 試験と同様の患者が対象とされた。

CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 より、本薬の臨床的有用性が認められたことを考慮すると、当該試験の対象患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。また、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の対象から除外された、65 歳未満で併存疾患のない未治療 CLL 患者に対する本薬の投与について、現時点で当該患者を対象に本薬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ものの、下記の点等を考慮すると、当該患者についても本薬の投与対象になると考える。

- NCCN ガイドライン (v.3.2022) において、年齢や併存疾患の有無を問わず、未治療 CLL 患者に対して本薬/OBI 投与及び本薬単独投与が推奨されていること (7.R.4.1 参照)。

なお、CL-007 試験における対照群が本邦未承認の OBI/CLB であったこと等を考慮し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解し、適応患者の選択を行う必要があると考えることから、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、効能・効果を「慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」と設定した。

- 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。

また、CL-007 試験では本薬/OBI 群又は CLB/OBI 群に無作為化される可能性があること、及び C00001 試験のパート 3 では OBI が併用されることから、両試験では、抗 CD20 抗体である OBI の有効性が期待できる CD20 陽性の CLL 患者が組入れ対象とされており、CD20 陰性の未治療の CLL/SLL 患者を対象に本薬単独投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない。しかしながら、本薬は 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薬剤であり、CD20 抗原の発現の有無にかかわらず有効性が期待できると考えることから、本薬の投与対象を CD20 陽性の患者に限定する必要はないと考える。なお、未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者等を対象とした CL-001 試験では CD20 発現の有無を問わない患者が対象とされ、当該患者において本薬の一定の有効性が認められている (「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)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象を CD20 陽性の患者に限定する必要はないと考える旨の申請者の説明を了承した。

一方、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の対象とされなかった 65 歳未満で併存疾患のない未治療 CLL/SLL 患者に対する本薬の投与について、当該患者を対象に本薬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から、現時点で当該患者に対して本薬の投与が推奨できる根拠は十分に得られていないと考える。しかしながら、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し、添付文書の臨床成績の項に、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の対象患者は 65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する未治療の CLL 患者

であった旨を記載し、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することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり、「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することは可能と判断した。

- 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。

7.R.5 用法・用量について

未治療の CLL/SLL に係る本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

<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>

- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。
- 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、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり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>

- 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。
*：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

- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本薬を 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び併用投与する抗悪性腫瘍剤について

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。

CL-007 試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、OBI との併用（本薬/OBI 群）又は非併用（本薬単独群）により、本薬 100 mg を BID で連日経口投与することとされた。

- 再発又は難治性及び未治療の CLL/SLL 患者等を対象とした CL-001 試験の結果、CLL/SLL 患者に対して本薬 400 mg/日までの用量の忍容性が示されたこと。
- CL-001 試験で検討された用量（100～250 mg QD、又は 100～200 mg BID）のうち、本薬 100 mg BID で高い BTK 占有率が認められ、また、本薬 200 mg QD と比較して、本薬 100 mg BID で高い BTK 占有率が維持されたこと。
- CL-001 試験の再発又は難治性の CLL/SLL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、本薬 100 及び 200 mg BID 投与時で、それぞれ 86.2 [75.3, 93.5] (56/65 例) 及び 83.3 [35.9, 99.6] (5/6 例) であり、本薬 100 mg BID 投与と 200 mg BID 投与で有効性が同程度であったこと。
- BTK 阻害剤の単独投与により持続的奏効は得られる一方、CR が得られることは稀であり、CL-007 試験の計画当時、BTK 阻害剤と抗 CD20 抗体の併用により、寛解に至るまでの期間を早めるとともに寛解の可能性を高めると考えられていたこと（Lancet Oncol 2014, 15: 1090-9 等）。

なお、本薬/OBI 投与時の OBI の投与開始時期について、再発又は難治性の CLL 患者を対象としたイブルチニブとオフアツムマブの併用投与の臨床試験において、最初に BTK 阻害剤であるイブルチニブを投与し、その後抗体薬であるオフアツムマブの投与を開始するスケジュールの有効性及び忍容性がより良好であったこと（Blood 2015, 126: 842-50）を考慮し、CL-007 試験の本薬/OBI 群及び C00001 試験のパート 3 では、第 1 サイクルは本薬を単独投与し、第 2 サイクルから本薬/OBI 投与するとされた。

上記の設定で CL-007 試験が実施された結果、本薬/OBI 投与及び本薬単独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、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、未治療の CLL/SLL 患者に対して、本薬と OBI 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、当該併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該併用投与の有効性及び安全性は不明であること等から、現時点において、本薬と OBI 以外の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。

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、本薬/OBI 投与の際の OBI の投与開始時期について、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 において、第 1 サイクルは本薬を単独投与し、第 2 サイクルから OBI を併用することにより本薬/OBI 投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬の用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起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>

- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本薬を 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。

7.R.6 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はなく、現時点では、未治療の CLL/SLL 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、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的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。

- CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 と既承認の効能・効果における本薬投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること (7.R.3 参照)。
- CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の結果から、本薬/OBI 投与の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考えること (7.R.3 参照)。
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査 (目標症例数: 84 例) は実施中であるものの、現時点までに収集された安全性情報¹⁵⁾ から、現時点で新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、本邦での使用実態下における未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬投与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実施する必要があると判断した。

- 日本人の未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬の安全性情報は限られていること。
- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査 (目標症例数: 84 例) において現時点までに収集された安全性情報は極めて限られており、当該結果に基づき新たな安全性上の懸念は認められないと判断することは困難であると考えられること。

本調査の安全性検討事項については、未治療の CLL/SLL 患者に対して本薬は OBI との併用投与が可能になること、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 における本薬/OBI 投与の安全性プロファイル等を考慮し、骨髄抑制を設定することが適切であると判断した。また、本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で引き続き検討が必要と考える。

7.2 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」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。

7.2.1 国内第 I 相試験 (C00001 試験)

有害事象は 35/35 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、33/35 例 (94.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、頭痛 12 例 (34.3%)、上咽頭炎 11 例 (31.4%)、発疹、貧血及び紫斑各 8 例 (22.9%)、下痢 7 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、7/35 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例 (11.4%)、結腸癌、貧血、胸膜炎及び上腹部痛各 1 例 (2.9%) (重複あり) であった。このうち、肺炎 3 例、貧血、胸膜炎及び上腹部痛各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹⁵⁾ 令和 ■年■月■日までに調査票が回収された 21 例 (調査票が固定されたのは 8 例) に対して安全性解析が実施された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/35 例 (5.7%) 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、好中球減少症及び斑状丘疹状皮疹各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CL-007 試験)

有害事象は、①本薬/OBI 群で 171/178 例 (96.1%)、②本薬単独群で 170/179 例 (95.0%)、③OBI/CLB 群で 167/169 例 (98.8%)、④本薬切替え投与例で 37/45 例 (82.2%) 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、①144/178 例 (80.9%)、②118/179 例 (65.9%)、③154/169 例 (91.1%)、④23/45 例 (51.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)							
	本薬/OBI 群 178 例		本薬単独群 179 例		OBI/CLB 群 169 例		本薬切替え投与例 45 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	171 (96.1)	125 (70.2)	170 (95.0)	89 (49.7)	167 (98.8)	118 (69.8)	37 (82.2)	10 (22.2)
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症	56 (31.5)	53 (29.8)	19 (10.6)	17 (9.5)	76 (45.0)	70 (41.4)	1 (2.2)	1 (2.2)
血小板減少症	23 (12.9)	15 (8.4)	13 (7.3)	5 (2.8)	24 (14.2)	20 (11.8)	3 (6.7)	2 (4.4)
貧血	21 (11.8)	10 (5.6)	25 (14.0)	12 (6.7)	20 (11.8)	12 (7.1)	0	0
胃腸障害								
下痢	69 (38.8)	8 (4.5)	62 (34.6)	1 (0.6)	36 (21.3)	3 (1.8)	8 (17.8)	3 (6.7)
悪心	36 (20.2)	0	40 (22.3)	0	53 (31.4)	0	9 (20.0)	1 (2.2)
便秘	25 (14.0)	0	20 (11.2)	0	17 (10.1)	1 (0.6)	5 (11.1)	0
嘔吐	24 (13.5)	1 (0.6)	22 (12.3)	1 (0.6)	19 (11.2)	1 (0.6)	2 (4.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	50 (28.1)	3 (1.7)	33 (18.4)	2 (1.1)	29 (17.2)	1 (0.6)	6 (13.3)	0
発熱	23 (12.9)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	35 (20.7)	1 (0.6)	5 (11.1)	0
末梢性浮腫	22 (12.4)	1 (0.6)	16 (8.9)	1 (0.6)	12 (7.1)	0	3 (6.7)	0
悪寒	20 (11.2)	0	8 (4.5)	0	14 (8.3)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症								
上気道感染	38 (21.3)	4 (2.2)	33 (18.4)	0	14 (8.3)	1 (0.6)	6 (13.3)	1 (2.2)
尿路感染	22 (12.4)	1 (0.6)	22 (12.3)	3 (1.7)	8 (4.7)	0	3 (6.7)	0
上咽頭炎	20 (11.2)	1 (0.6)	17 (9.5)	0	7 (4.1)	0	4 (8.9)	0
肺炎	19 (10.7)	10 (5.6)	13 (7.3)	4 (2.2)	5 (3.0)	3 (1.8)	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	42 (23.6)	0	27 (15.1)	0	7 (4.1)	0	5 (11.1)	0
注入に伴う反応	24 (13.5)	4 (2.2)	0	0	67 (39.6)	9 (5.3)	1 (2.2)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	18 (10.1)	0	10 (5.6)	0	13 (7.7)	1 (0.6)	2 (4.4)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	39 (21.9)	2 (1.1)	28 (15.6)	1 (0.6)	8 (4.7)	2 (1.2)	3 (6.7)	0
背部痛	25 (14.0)	1 (0.6)	25 (14.0)	2 (1.1)	14 (8.3)	1 (0.6)	4 (8.9)	0
四肢痛	22 (12.4)	1 (0.6)	11 (6.1)	0	7 (4.1)	0	3 (6.7)	0
神経系障害								
頭痛	71 (39.9)	2 (1.1)	66 (36.9)	2 (1.1)	20 (11.8)	0	10 (22.2)	0
浮動性めまい	32 (18.0)	0	21 (11.7)	0	10 (5.9)	0	4 (8.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	39 (21.9)	0	33 (18.4)	1 (0.6)	15 (8.9)	0	7 (15.6)	0
呼吸困難	15 (8.4)	0	12 (6.7)	3 (1.7)	17 (10.1)	3 (1.8)	2 (4.4)	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	21 (11.8)	1 (0.6)	25 (14.0)	1 (0.6)	8 (4.7)	0	4 (8.9)	0

重篤な有害事象は、①69/178 例 (38.8%)、②57/179 例 (31.8%)、③37/169 例 (21.9%)、④6/45 例 (13.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺炎 12 例 (6.7%)、注入に伴う反応 4 例 (2.2%)、貧血、発熱性好中球減少症及び尿路性敗血症各 3 例 (1.7%)、②肺炎 5 例 (2.8%)、貧血 4 例 (2.2%)、尿路感染、急性心筋梗塞及び呼吸困難各 3 例 (1.7%)、③TLS 8 例 (4.7%)、発熱性好中球減少症 7 例 (4.1%)、肺炎 3 例 (1.8%) であった。このうち、①の注入に伴う反応及び肺炎各 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、貧血 1 例、②の肺炎及び急性心筋梗塞各 2 例、貧血 1 例、③の TLS 8 例、発熱性好中球減少症 6 例では、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、①23/178 例 (12.9%)、②17/179 例 (9.5%)、③26/169 例 (15.4%)、④3/45 例 (6.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①B 型肝炎再活性化、注入に伴う反応、好中球減少症及び敗血症各 2 例 (1.1%)、③好中球減少症 11 例 (6.5%)、注入に伴う反応、血小板減少症及び上気道感染各 2 例 (1.2%) であった。このうち、①の B 型肝炎再活性化、注入に伴う反応及び好中球減少症各 2 例、③の好中球減少症 10 例、注入に伴う反応、血小板減少症及び上気道感染各 2 例では、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 5.3.5.2.1) 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、本品目の未治療の CLL/SLL 患者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。本薬は未治療の CLL/SLL 患者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。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果等については、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。

審査報告 (2)

令和4年11月7日

申請品目

[販売名] カルケンスカプセル 100 mg
[一般名] アカラブルチニブ
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月14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、未治療のCD20陽性のCLL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(CL-007試験)において、主要評価項目とされた修正IWCLL基準に基づく中央判定によるPFS(本薬/OBI群とOBI/CLB群の比較)について、OBI/CLB群に対する本薬/OBI群の優越性が検証されたこと、副次評価項目とされた修正IWCLL基準に基づく中央判定によるPFS(本薬単独群とOBI/CLB群の比較)について、OBI/CLB群と比較して本薬単独群で統計学的に有意な延長が認められたこと等から、当該患者に対する本薬/OBI投与及び本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

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、未治療のCLL/SLL患者に対する本薬/OBI投与又は本薬単独投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査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、ILD、TLS及び二次性悪性腫瘍)であると判断した。

また、機構は、本薬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、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/OBI投与及び本薬単独投与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

1.3.1 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)の「7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本薬/OBI投与及び本薬単独投与は未治療の CLL/SLL 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概ね支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- CL-007 試験の中間解析の結果からは、本薬単独群に対する本薬/OBI 群の PFS の延長効果はわずかであり、本薬に OBI を上乗せ投与することの臨床的意義が明確になっていない。観察期間を延長した時点での試験結果を確認し、本薬に OBI を上乗せ投与することの有効性を明らかにする必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬単独投与と比較した際の本薬/OBI 投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL-007 試験では、本薬/OBI 群と本薬単独投与群の有効性を比較する計画とはされていなかったものの、事後的に実施した解析において、本薬単独群と比較して本薬/OBI 群で PFS が延長する傾向が認められた（審査報告(1) 7.R.4.1 参照）。

また、CL-007 試験において副次評価項目とされた OS について、20■■年■■月■■日データカットオフ時点¹⁶⁾の OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 3 のとおりであった。

表 9 OS の解析結果 (ITT 集団、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	本薬単独群	OBI/CLB 群
例数	179	179	177
死亡数 (%)	18 (10.1)	30 (16.8)	28 (15.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.55 [0.30, 0.99]	0.98 [0.58, 1.64]	—

*: 17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

¹⁶⁾ 当該データカットオフに基づく解析は治験実施計画書に規定されていないものの、追跡期間の中央値の約 5 年時点の OS 等のフォローアップデータを確認することを目的に、データカットオフが実施された。

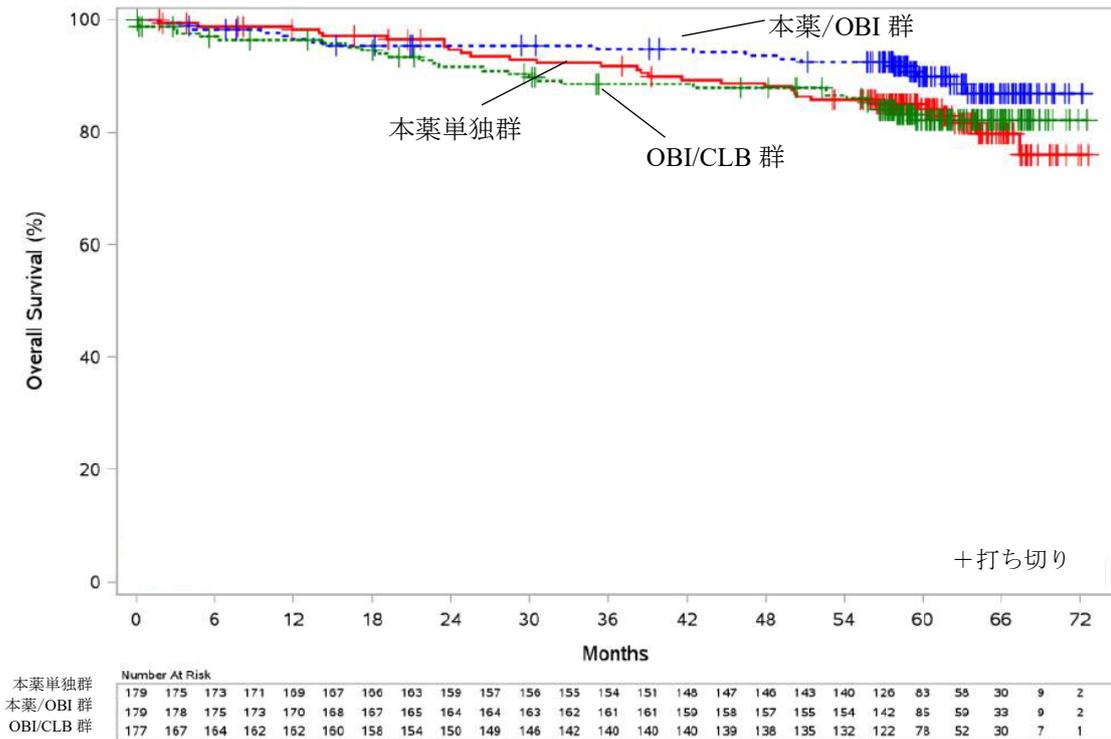


図3 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、20■年■月■日データカットオフ)

探索的な検討であり解釈には限界はあるものの、上記の CL-007 試験の結果から、本薬単独投与と比較して本薬/OBI 投与でより高い有効性が期待できると考えること等から、本薬/OBI 投与及び本薬単独投与は、いずれも未治療 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本来であれば、本薬に OBI を上乗せ投与することの臨床的意義が明確となるように、本薬/OBI 投与と本薬単独投与の有効性の比較に関する判断基準を事前に計画した上で、CL-007 試験を実施すべきであったと考える。しかしながら、探索的な検討であり評価には限界があるものの、申請者から示された上記の結果を考慮すると、本薬単独投与に加え、本薬/OBI 投与についても未治療の 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判断した。

ただし、患者の状態等に応じて本薬/OBI 投与及び本薬単独投与の適切な選択がなされるよう、CL-007 試験における本薬/OBI 投与及び本薬単独投与の有効性及び安全性の結果については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応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。

1.3.2 本薬の効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4.2 本薬の効能・効果及び投与対象について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、臨床試験の対象が 65 歳以上の患者、又は 65 歳未満で併存疾患を有する未治療の CLL 患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚

起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」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>

- 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。

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。

1.4 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、用法・用量及び用量・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>

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>

- 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。

*：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

- オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合には、本薬を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。

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に申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 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、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とし、未治療の CLL/SLL 患者を対象に、安全性検討事項として骨髄抑制を設定した製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした使用成績調査が実施中であり、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした製造販売後調査を同様の計画として実施するのであれば、得られる情報は非常に乏しいと想定される。したがって、医療現場により多くの情報が還元されるよう調査計画(本薬/OBI 併用投与のリスクを考慮する、対照群を設定する等)を検討してほしい。
- 製造販売後調査における安全性検討事項について、骨髄抑制に伴い発現する感染症が臨床的に問題になることがあると考えるため、骨髄抑制に加え、感染症も設定することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性、及び未治療の CLL/SLL 患者のいずれについても、現時点までに得られている日本人患者における本薬の安全性情報は限られていること、再発又は難治性の CLL/SLL 患者と異なり未治療の CLL/SLL 患者に対して本薬は OBI との併用投与が可能になり骨髄抑制及び感染症のリスクが高まる可能性があること等を考慮し、未治療の CLL/SLL 患者を対象とした新たな製造販売後調査の実施が必要であると判断した。

また、製造販売後調査における安全性検討事項については、再発又は難治性 CLL/SLL の患者を対象とした使用成績調査では、出血、感染症、骨髄抑制、不整脈、虚血性心疾患、TLS、ILD 及び二次性悪性腫瘍を設定したが、専門協議における議論を踏まえ、未治療の患者を対象とした製造販売後調査では、感染症及び骨髄抑制を安全性検討事項として設定することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記の検討を踏まえ、安全性検討事項として感染症及び骨髄抑制を設定した製造販売後調査を計画するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、感染症及び骨髄抑制を設定する。
- 調査予定症例数については、CL-007 試験における感染症及び骨髄抑制の発現状況を考慮し、50 例と設定する。
- 観察期間については、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 における感染症及び骨髄抑制の発現時期を考慮し、24 週と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 及び 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び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 10 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
<ul style="list-style-type: none"> 出血 感染症 骨髄抑制 不整脈 虚血性心疾患 TLS ILD 	<ul style="list-style-type: none"> 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

表 11 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
<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬投与時の副作用発現状況等を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本薬が投与された未治療 CLL/SLL 患者
観察期間	24 週
調査予定症例数	50 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、骨髄抑制 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、ECOG PS、既往歴、併存症等）、本薬の投与状況、併用薬剤・併用療法等

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、本薬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、下記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]（取消線部削除）

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）

[用法・用量]（変更なし）

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] (変更なし)

本剤は、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、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に説明し、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・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈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
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
C00001 試験		D8220C00001 試験
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Score-Geriatric	
CL-001 試験		ACE-CL-001 試験
CL-007 試験		ACE-CL-007 試験
CL-309 試験		ACE-CL-309 試験
CLB	chlorambucil	
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
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRi	CR with incomplete bone marrow recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
FCR		フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
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
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (v.1.2015)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 1.2015	
NCCN ガイドライン (v.3.2022)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2022	

略語	英語	日本語
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not estimable	推定不能
OBI	obinutuzumab (genetical recombination)	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
OBI/CLB		OBI と CLB との併用
OS	overall survival	全生存期間
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失
PD	progressive disease	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
PRL	partial response with lymphocytosis	リンパ球増加を伴う部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TP53	tumor protein 53	
オフアツムマブ		オフアツムマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		アカラブルチニブ
本薬/OBI		本薬と OBI との併用