

電子添文改訂のお知らせ

《2022年12月》

抗悪性腫瘍剤
(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)
アカラブルチニブ

カルケンス® カプセル 100mg
CALQUENCE® capsules 100mg

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

この度、カルケンスカプセル100mgにおいて、慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の承認事項一部変更承認により電子添文の改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の電子添文(2022年12月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

効能又は効果を「慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」に変更したものと併せ、以下の項を改訂しました。

- ・4.効能又は効果
- ・5.効能又は効果に関連する注意
- ・7.用法及び用量に関連する注意
- ・11.副作用
- ・17.臨床成績
- ・21.承認条件

2. 改訂内容

4.効能又は効果、5.効能又は効果に関連する注意、7.用法及び用量に関連する注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)
4.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)	4.効能又は効果 <u>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)</u>
5.効能又は効果に関連する注意 <u>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、</u> <u>「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]</u>	該当なし
7.用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 7.1 (略) <u>〈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)〉</u> 7.2 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。 <u>〈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)〉</u> 7.3 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。 7.4 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。	7.用法及び用量に関連する注意 (略)

<改訂理由>

海外第III相試験(ELEVATE-TN試験)及び国内第I相試験(D8220C00001試験)において、未治療の慢性リンパ性白血病に対する有用性が示されたことから、4.効能又は効果を改訂しました。また、新たに追加した効能又は効果に伴う注意の追記を行いました。

11.副作用

改訂後(下線部は変更箇所)					改訂前(下線部は変更箇所)																																																																										
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(0.2%)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(3.2%)、アスペルギルス症(0.2%)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(5.5%)、好中球減少症(17.5%)、白血球減少症(17.5%)、血小板減少症(7.7%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.1、8.3参照] 11.1.4 不整脈 心房細動(1.5%)、心房粗動(頻度不明)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(0.4%) 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、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]					11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 頭蓋内血腫(頻度不明)、胃腸出血(頻度不明)、網膜出血(頻度不明)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(4.9%)、アスペルギルス症(頻度不明)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(6.7%)、好中球減少症(17.2%)、白血球減少症(17.2%)、血小板減少症(7.4%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2、8.3参照] 11.1.4 不整脈 心房細動(1.8%)、心房粗動(頻度不明)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(0.6%)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(0.6%) 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(頻度不明) 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、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 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>10%未満 5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>鼻出血</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢</td><td>悪心</td><td>便秘、腹痛、嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>挫傷</td><td>発疹</td><td></td><td>皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>筋骨格痛、関節痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td><td>無力症</td><td></td></tr></table>						10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明	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	便秘、腹痛、嘔吐		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		11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>10%未満 5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>鼻出血</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢</td><td>悪心、便秘、腹痛、嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>挫傷</td><td>発疹</td><td>皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td></td><td>筋骨格痛、関節痛</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td><td>無力症</td><td></td></tr></table>						10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明	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、便秘、腹痛、嘔吐		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	
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明																																																																											
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	便秘、腹痛、嘔吐																																																																												
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																																																																												
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明																																																																											
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、便秘、腹痛、嘔吐																																																																												
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																																																																												

<改訂理由>

副作用の発現頻度について、海外第III相試験(ASCEND試験、ELEVATE-TN試験)並びに国内第I相試験(D8220C00001試験)の再発又は難治性CLL/SLLコホート及び未治療CLL患者における副作用発現頻度を併合解析した結果をもとに改訂しました。

CLL:慢性リンパ性白血病、SLL:小リンパ球性リンパ腫

17. 臨床成績(該当試験、改訂後のみ記載)

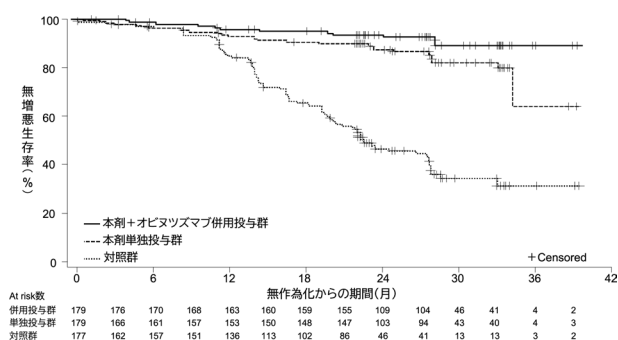
改訂後(下線部は追記箇所)

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.2 海外第III相試験(ELEVATE-TN試験)

未治療の慢性リンパ性白血病患者^{注4)}535例を対象に、本剤+オビヌツズマブ併用投与^{注5)}、及び本剤1回100mgを1日2回投与する本剤単独投与の有効性及び安全性をオビヌツズマブ+chlorambucil^{注6)}併用投与(対照群)^{注7)}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、本剤+オビヌツズマブ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0.10、95%信頼区間0.06~0.17、 $p<0.0001$)。無増悪生存期間の中央値は、本剤+オビヌツズマブ併用投与群で未到達、対照群で22.6カ月であった。また、本剤単独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(副次的評価項目:ハザード比0.20、95%信頼区間0.13~0.30、 $p<0.0001$)。無増悪生存期間の中央値は、本剤単独投与群で未到達であった(2019年2月8日データカットオフ)。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ELEVATE-TN試験)

本剤+オビヌツズマブ併用投与群の178例中133例(74.7%)、本剤単独投与群の179例中118例(65.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、本剤+オビヌツズマブ併用投与群で好中球減少症22.5%(40/178例)、頭痛22.5%(40/178例)、下痢21.9%(39/178例)、挫傷15.2%(27/178例)、疲労12.4%(22/178例)、悪心10.1%(18/178例)、血小板減少症9.6%(17/178例)、発疹6.7%(12/178例)、関節痛6.2%(11/178例)、点状出血5.6%(10/178例)、浮動性めまい5.6%(10/178例)及び貧血5.1%(9/178例)、本剤単独投与群で頭痛24.0%(43/179例)、下痢19.6%(35/179例)、挫傷10.1%(18/179例)、悪心10.1%(18/179例)、疲労9.5%(17/179例)、好中球減少症9.5%(17/179例)、関節痛6.7%(12/179例)及び発疹5.6%(10/179例)であった。[5.1参照]

17.1.3 国内第I相試験(D8220C00001試験)

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者9例を対象に、本剤1回100mgを1日2回単独投与した。また、未治療の慢性リンパ性白血病患者^{注4)}10例を対象に、本剤及びオビヌツズマブを併用投与^{注5)}した。治験責任医師判定による奏効率^{注6)}は本剤単独投与で88.9%[80%信頼区間:63.2~98.8%](8/9例)、併用投与で100%[95%信頼区間:66.4~100%](9/9例)であった。

単独投与の9例中8例(88.9%)、併用投与の10例中9例(90.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、単独投与で紫斑4例(44.4%)、貧血、好中球減少症、頭痛、発熱、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各2例(22.2%)、併用投与で頭痛3例(30.0%)、貧血、好中球数減少、血小板数減少、紫斑及び斑状丘疹状皮疹各2例(20.0%)であった。[5.1参照]

注4)65歳以上、又は65歳未満で併存疾患を有する(①クレアチニンクリアランスが30~69mL/min、②Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric(CIRS-G)スコアが6超の少なくとも1つを満たす)患者が対象とされた。

注5)28日間を1サイクルとし、本剤1回100mgを1日2回、サイクル1のDay1から投与。オビヌツズマブ100mgをサイクル2のDay1、900mgをサイクル2のDay2、1,000mgをサイクル2のDay8及びDay15に投与した後、1,000mgをサイクル3からサイクル7のDay1に投与。

注6)chlorambucilは本邦で未承認である。

注7)28日間を1サイクルとし、オビヌツズマブ100mgをサイクル1のDay1、900mgをサイクル1のDay2、1,000mgをサイクル1のDay8及びDay15に投与した後、1,000mgをサイクル2からサイクル6のDay1に投与。chlorambucil 0.5mg/kgをサイクル1からサイクル6のDay1及びDay15に投与。

<改訂理由>

ELEVATE-TN試験及びD8220C00001試験(未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象)の臨床成績について追記しました。

21.承認条件

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
21.承認条件 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <u>〈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)〉</u> 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	21.承認条件 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<改訂理由>

新たに追加した効能又は効果に伴い、記載を整備しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.314(2023年2月発行予定)」に掲載されます。
最新の電子添文情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。


(01)04987650696011
GS1コード

DI610_04

問合せ先
アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>