

電子添文改訂のお知らせ

《2025年8月》

抗悪性腫瘍剤
(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤)
アカラブルチニブマレイン酸塩水和物

カルケンス®錠 100mg
CALQUENCE® tablets 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、カルケンス錠の電子添文について改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。
なお、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

「マントル細胞リンパ腫」の適応取得に伴い、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
- ・6. 用法及び用量
- ・7. 用法及び用量に関連する注意
- ・11. 副作用
- ・17. 臨床成績
- ・18. 薬効薬理

2. 改訂内容

主な改訂内容のみを記載しています。

軽微な改訂箇所については、2025年8月改訂の電子添文をご参照ください。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
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) ○マントル細胞リンパ腫	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)
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)〉 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] 〈マントル細胞リンパ腫〉 5.2 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。 5.3 「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。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。[17.1.4-17.1.6参照]	5. 効能又は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、「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]

＜改訂理由＞

未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ECHO試験)、再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(ACE-LY-004試験)及び国内第Ⅰ相試験(D8220C00001試験、マントル細胞リンパ腫コホート)の結果より、「マントル細胞リンパ腫」に対する有用性が示されました。本剤投与により期待する効果が得られると考えられる患者を適切に選択するため、設定しました。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)																																			
6. 用法及び用量 <u>〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉</u> 通常、成人にはアカラブルチニブとして1回100mg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。 <u>〈マントル細胞リンパ腫〉</u> ・未治療の場合 <u>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。</u> ・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100mg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。	6. 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100mg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。																																			
7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉</u> 7.1 血液毒性(重大な出血を伴うGrade3^{注)}の血小板減少症、Grade4^{注)}の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade4^{注)}の好中球減少症)、又はGrade3^{注)}以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade1^{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。[8.3、11.1.3参照] 注) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。 用量調節の目安 <table><tr><th>発現回数</th><th>回復後の再開時投与量</th></tr><tr><td>1又は2回</td><td>1回100mgを1日2回</td></tr><tr><td>3回</td><td>1回100mgを1日1回</td></tr><tr><td>4回</td><td>投与中止</td></tr></table> 〈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)〉 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。 〈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)〉 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。 〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉 7.5 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。 7.6 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。[17.1.4参照] 7.7 血液毒性(重大な出血を伴うGrade3^{注)}の血小板減少症、Grade4^{注)}の血小板減少症、7日以上持続するGrade4^{注)}の好中球減少症、Grade3^{注)}のその他の血液毒性(管理困難で忍容不能な場合)、又はGrade4^{注)}のその他の血液毒性)、又はGrade3^{注)}以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade2^{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、Grade1^{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。[8.3、11.1.3参照] 注) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。 用量調節の目安 <table><tr><th rowspan="2">発現回数</th><th colspan="3">回復後の再開時投与量</th></tr><tr><th>血小板減少症</th><th>好中球減少症、 その他の血液毒性</th><th>非血液毒性</th></tr><tr><td>1回</td><td>1回100mgを1日2回</td><td>1回100mgを1日2回</td><td>1回100mgを1日2回</td></tr><tr><td>2回</td><td>1回100mgを1日1回</td><td>1回100mgを1日1回</td><td>1回100mgを1日1回</td></tr><tr><td>3回</td><td>1回100mgを1日1回、 ただし、重大な出</td><td>1回100mgを1日1回</td><td>投与中止</td></tr></table>	発現回数	回復後の再開時投与量	1又は2回	1回100mgを1日2回	3回	1回100mgを1日1回	4回	投与中止	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100mgを1日2回	1回100mgを1日2回	1回100mgを1日2回	2回	1回100mgを1日1回	1回100mgを1日1回	1回100mgを1日1回	3回	1回100mgを1日1回、 ただし、重大な出	1回100mgを1日1回	投与中止	7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 血液毒性(重大な出血を伴うGrade3^{注)}の血小板減少症、Grade4^{注)}の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade4^{注)}の好中球減少症)、又はGrade3^{注)}以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade1^{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。[8.3、11.1.3参照] 注) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。 用量調節の目安 <table><tr><th>発現回数</th><th>回復後の再開時投与量</th></tr><tr><td>1又は2回</td><td>1回100mgを1日2回</td></tr><tr><td>3回</td><td>1回100mgを1日1回</td></tr><tr><td>4回</td><td>投与中止</td></tr></table> 〈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)〉 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。 〈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)〉 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。	発現回数	回復後の再開時投与量	1又は2回	1回100mgを1日2回	3回	1回100mgを1日1回	4回	投与中止
発現回数	回復後の再開時投与量																																			
1又は2回	1回100mgを1日2回																																			
3回	1回100mgを1日1回																																			
4回	投与中止																																			
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100mgを1日2回	1回100mgを1日2回	1回100mgを1日2回																																	
2回	1回100mgを1日1回	1回100mgを1日1回	1回100mgを1日1回																																	
3回	1回100mgを1日1回、 ただし、重大な出	1回100mgを1日1回	投与中止																																	
発現回数	回復後の再開時投与量																																			
1又は2回	1回100mgを1日2回																																			
3回	1回100mgを1日1回																																			
4回	投与中止																																			

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)				改訂前(破線部は変更箇所)			
	<u>血を伴う場合は投与中止</u>						
<u>4回</u>	<u>投与中止</u>	<u>投与中止</u>	<u>二</u>				
<u>〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉</u>							
<u>7.8 血液毒性(重大な出血を伴うGrade3^{注)}の血小板減少症、Grade4^{注)}の血小板減少症、又は7日以上持続するGrade4^{注)}の好中球減少症)、又はGrade3^{注)}以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade1^{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。[8.3、11.1.3参照]</u>							
<u>注) GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。</u>							
<u>用量調節の目安</u>							
<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100mgを1日2回</u>					
<u>3回</u>		<u>1回100mgを1日1回</u>					
<u>4回</u>		<u>投与中止</u>					
<u>7.9 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。</u>							

<改訂理由>

「マントル細胞リンパ腫」の適応取得に伴い追記しました。本剤投与により副作用が発現した場合の用量調節基準については、CCDS^{注)}に設定されている基準、並びにECHO試験、ACE-LY-004試験及びD8220C00001試験の実施計画書の規定に基づき、設定しました。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)				改訂前(破線部は変更箇所)				
11.1 重大な副作用				11.1 重大な副作用				
11.1.1 出血				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]				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				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]				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				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]				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				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]				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				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。				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%)				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]				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%)				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]				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				11.2 その他の副作用				
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満		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	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	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	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	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	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	一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	無力症	

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)				改訂前(破線部は変更箇所)
臨床検査			ALT 増加、 AST増加	

<改訂理由>

・副作用の発現頻度

ECHO試験、ACE-LY-004試験及びD8220C00001試験(マントル細胞リンパ腫コホート)で得られた結果は、既承認の適応で得られた安全性プロファイルと一致していたことから、すべての副作用の発現頻度は、既承認の評価対象試験である海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験、ELEVATE-TN試験)及びD8220C00001試験(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)コホート)に、今回の適応追加の評価対象となったECHO試験、ACE-LY-004試験及びD8220C00001試験(マントル細胞リンパ腫コホート)を合算のうえ、算出した頻度に改訂しました。

・ALT増加、AST増加

マントル細胞リンパ腫並びに既承認の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)患者を対象とした臨床試験等において、ALT増加・AST増加の副作用症例が認められていることから、「その他の副作用」の項に「ALT増加」「AST増加」を追記しました。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)

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 海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

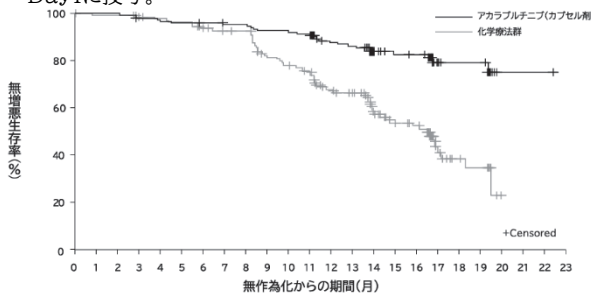
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者310例を対象に、アカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法(idelalisib^{注1)}＋リツキシマブ^{注2)}[IR]又はベンダムスチン＋リツキシマブ^{注3)}[BR])と比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。

主要評価項目である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)群は治験担当医師の選択した化学療法群と比較して、統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.31、95%信頼区間0.20～0.49、p<0.0001)。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)群で未到達、対照群で16.5カ月であった(2019年1月15日データカットオフ)。

注1)idelalisibは本邦で未承認である。

注2)28日間を1サイクルとし、idelalisib 1回150mgを1日2回病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与、リツキシマブは、375mg/m²をサイクル1のDay1に投与した後、500mg/m²を2週毎に4回、その後4週毎に3回、合計8回投与。

注3)28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン70mg/m²を各サイクルのDay1及びDay2に最大6サイクル投与、リツキシマブ375mg/m²をDay1に投与した後、500mg/m²をサイクル2からサイクル6のDay1に投与。



At risk数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
アカラブルチニブ(カプセル剤)	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
化学療法群	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

a: アカラブルチニブ(カプセル剤)

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ASCEND試験)

アカラブルチニブ(カプセル剤)群で154例中101例(65.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症14.9%(23/154例)、頭痛14.3%(22/154例)、下痢9.1%(14/154例)、挫傷7.1%(11/154例)、貧血5.8%(9/154例)、疲労5.8%(9/154例)、血小板減少症5.8%(9/154例)であった。

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、アカラブルチニブ(カプセル剤)＋オビヌツズマブ併用投与^{注5)}、及びアカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mgを1日2回投与するアカラブルチニブ(カプセル剤)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

改訂前(破線部は変更箇所)

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験(ASCEND試験)

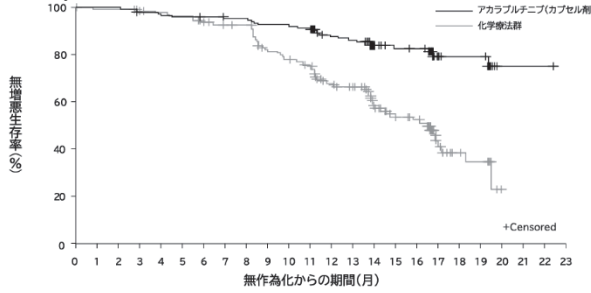
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者310例を対象に、アカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性を治験担当医師が選択した化学療法(idelalisib^{注1)}＋リツキシマブ^{注2)}[IR]又はベンダムスチン＋リツキシマブ^{注3)}[BR])と比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。

主要評価項目である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)群は治験担当医師の選択した化学療法群と比較して、統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.31、95%信頼区間0.20～0.49、p<0.0001)。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)群で未到達、対照群で16.5カ月であった(2019年1月15日データカットオフ)。

注1)idelalisibは本邦で未承認である。

注2)28日間を1サイクルとし、idelalisib 1回150mgを1日2回病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与、リツキシマブは、375mg/m²をサイクル1のDay1に投与した後、500mg/m²を2週毎に4回、その後4週毎に3回、合計8回投与。

注3)28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン70mg/m²を各サイクルのDay1及びDay2に最大6サイクル投与、リツキシマブ375mg/m²をDay1に投与した後、500mg/m²をサイクル2からサイクル6のDay1に投与。



At risk数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
アカラブルチニブ(カプセル剤)	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
化学療法群	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

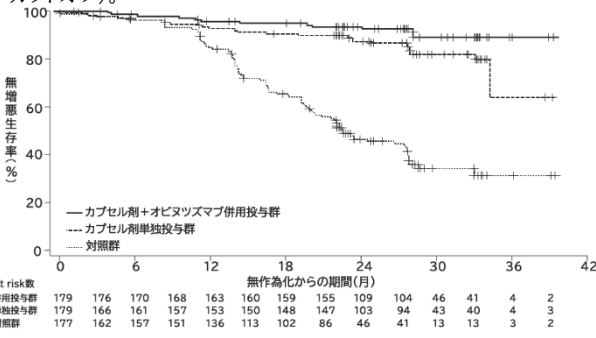
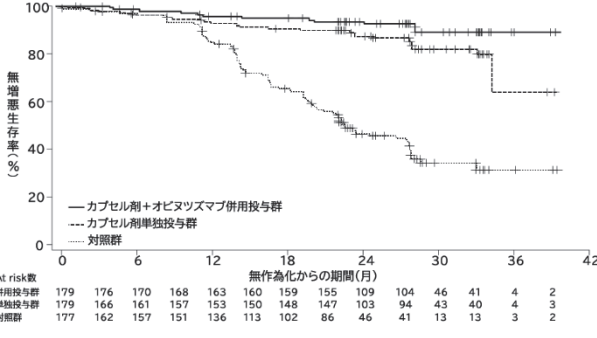
a: アカラブルチニブ(カプセル剤)

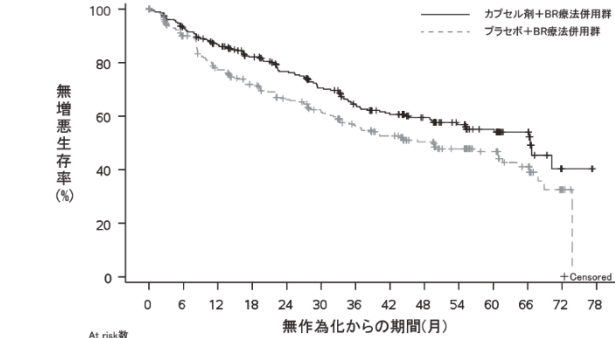
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ASCEND試験)

アカラブルチニブ(カプセル剤)群で154例中101例(65.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症14.9%(23/154例)、頭痛14.3%(22/154例)、下痢9.1%(14/154例)、挫傷7.1%(11/154例)、貧血5.8%(9/154例)、疲労5.8%(9/154例)、血小板減少症5.8%(9/154例)であった。

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、アカラブルチニブ(カプセル剤)＋オビヌツズマブ併用投与^{注5)}、及びアカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mgを1日2回投与するアカラブルチニブ(カプセル剤)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

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
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、アカラブルチニブ(カプセル剤)+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、アカラブルチニブ(カプセル剤)+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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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) アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群の178例中133例(74.7%)、アカラブルチニブ(カプセル剤)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、アカラブルチニブ(カプセル剤)+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)、アカラブルチニブ(カプセル剤)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] <u>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。</u> <u>注5)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。</u> <u>注6)chlorambucilは本邦で未承認である。</u> <u>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。</u> 17.1.3 国内第I相試験(D8220C00001試験)慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)コホート 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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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8)}10例を対象に、アカラブルチニブ(カプセル剤)及びオビヌツズマブを併用投与^{注9)}した。治験責任医師判定による奏効率はアカラブルチニブ(カプセル剤)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(2021年7月19日データカットオフ)。 単独投与の9例中8例(88.9%)、併用投与の10例中9例(90.0%)	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)+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、アカラブルチニブ(カプセル剤)+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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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) アカラブルチニブ(カプセル剤)+オビヌツズマブ併用投与群の178例中133例(74.7%)、アカラブルチニブ(カプセル剤)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、アカラブルチニブ(カプセル剤)+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)、アカラブルチニブ(カプセル剤)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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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、アカラブルチニブ(カプセル剤)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はアカラブルチニブ(カプセル剤)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。[5参照] <u>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。</u> <u>注5)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。</u> <u>注6)chlorambucilは本邦で未承認である。</u> <u>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</u>

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
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8) 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100mgを1日2回、サイクル1のDay1から投与。オピヌツズマブ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。 〈マントル細胞リンパ腫〉 17.1.4 国際共同第III相試験(ECHO試験) 65歳以上の未治療のマントル細胞リンパ腫患者598例(日本人16例を含む)を対象に、ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法(BR^{注10)})にアカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mg(アカラブルチニブ(カプセル剤)+BR併用投与群)又はプラセボ+BR併用投与群を1日2回上乘せ投与したときの有効性及び安全性を比較する二重盲検無作為化第III相試験を実施した。 主要評価項目である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)+BR併用投与群ではプラセボ+BR併用投与群と比較して統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73、96.1%信頼区間0.56～0.96、p=0.0161、有意水準両側0.039)。無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)は、アカラブルチニブ(カプセル剤)+BR併用投与群で66.4(55.1～推定不能)カ月、プラセボ+BR併用投与群で49.6(36.0～64.1)カ月であった。 注10) 28日間を1サイクルとし、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を第1～6サイクルの第1及び2日目、リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/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サイクル終了後に完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した患者には、維持療法としてリツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/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。  無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(ECHO試験) アカラブルチニブ(カプセル剤)+BR併用投与群の297例(日本人9例を含む)中281例(94.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症38.7%(115/297例)、悪心36.0%(107/297例)、頭痛22.6%(67/297例)、疲労21.9%(65/297例)、下痢20.9%(62/297例)であった。[5.3、7.6参照] 17.1.5 海外第II相試験(ACE-LY-004試験) ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤による治療歴のない再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者124例を対象に、アカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第II相試験を実施した。主要評価項目である54カ月時点の最終解析において、治験責任(分担)医師判定による奏効率は81.5%[95%信頼区間:73.5～87.9%](101/124例)であった。 アカラブルチニブ(カプセル剤)を投与された124例中99例(79.8%)	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。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
<u>に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛23.4%(29/124例)、下痢18.5%(23/124例)、疲労13.7%(17/124例)、悪心11.3%(14/124例)であった。[5.3参照]</u> 17.1.6 国内第I相試験(D8220C00001試験)マントル細胞リンパ腫コホート <u>再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者13例を対象に、アカラブルチニブ(カプセル剤)1回100mgを1日2回単独投与した。治験責任医師判定による奏効率は61.5%[95%信頼区間:31.6~86.1%](8/13例)であった(2021年7月19日データカットオフ)。</u> <u>アカラブルチニブ(カプセル剤)を投与された13例中12例(92.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛30.8%(4/13例)、リバーゼ増加、高尿酸血症、肺炎各23.1%(3/13例)であった。[5.3参照]</u>	

<改訂理由>

ECHO試験、ACE-LY-004試験及びD8220C00001試験(マントル細胞リンパ腫コホート)から得られた、本剤の有効性及び安全性に関する臨床成績を追記しました。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
18.2 抗腫瘍効果 <u>アカラブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来CLL細胞を尾静脈から移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス及びヒトマントル細胞リンパ腫由来 Jeko-1 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。</u>	18.2 抗腫瘍効果 アカラブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来CLL細胞を尾静脈から移植したインターロイキン2受容体γ鎖の欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

<改訂理由>

マントル細胞リンパ腫に対する薬理作用(抗腫瘍効果)を追記しました。

注)CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)

グローバル企業で作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行なわれます。

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.339(2025年9月発行予定)」に掲載されます。
最新の電子添付情報は、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)04987650719017
GS1コード

DI660@C

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>