

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/BCL-2阻害剤 ベネクレスタ [®] 錠 10mg ベネクレスタ [®] 錠 50mg ベネクレスタ [®] 錠100mg VENCLEXTA [®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ベネクレスタ錠 10 mg：1錠中ベネトクラクス 10 mg含有 ベネクレスタ錠 50 mg：1錠中ベネトクラクス 50 mg含有 ベネクレスタ錠100 mg：1錠中ベネトクラクス100 mg含有
一般名	和名：ベネトクラクス（JAN） 洋名：Venetoclax（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年11月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ http://www.abbvie.co.jp/

本IFは2023年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏ま

え、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	11. その他	84
1. 開発の経緯	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	85
2. 製品の治療学的特性	2	1. 警告内容とその理由	85
3. 製品の製剤学的特性	3	2. 禁忌内容とその理由	85
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	86
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	86
6. RMPの概要	4	5. 重要な基本的注意とその理由	86
II. 名称に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	89
1. 販売名	5	7. 相互作用	91
2. 一般名	5	8. 副作用	94
3. 構造式又は示性式	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	121
4. 分子式及び分子量	5	10. 過量投与	121
5. 化学名（命名法）又は本質	6	11. 適用上の注意	121
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	12. その他の注意	121
III. 有効成分に関する項目	7	IX. 非臨床試験に関する項目	122
1. 物理化学的性質	7	1. 薬理試験	122
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	2. 毒性試験	123
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	X. 管理的事項に関する項目	127
IV. 製剤に関する項目	9	1. 規制区分	127
1. 剤形	9	2. 有効期間	127
2. 製剤の組成	9	3. 包装状態での貯法	127
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	4. 取扱い上の注意	127
4. 力価	10	5. 患者向け資材	127
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	6. 同一成分・同効薬	127
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	7. 国際誕生年月日	127
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	127
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	128
9. 溶出性	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	128
10. 容器・包装	11	11. 再審査期間	128
11. 別途提供される資材類	11	12. 投薬期間制限に関する情報	128
12. その他	11	13. 各種コード	128
V. 治療に関する項目	12	14. 保険給付上の注意	128
1. 効能又は効果	12	XI. 文献	129
2. 効能又は効果に関連する注意	12	1. 引用文献	129
3. 用法及び用量	12	2. その他の参考文献	130
4. 用法及び用量に関連する注意	16	XII. 参考資料	131
5. 臨床成績	21	1. 主な外国での発売状況	131
VI. 薬効薬理に関する項目	69	2. 海外における臨床支援情報	142
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	69	XIII. 備考	145
2. 薬理作用	69	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたつての参考情報	145
VII. 薬物動態に関する項目	73	2. その他の関連資料	145
1. 血中濃度の推移	73		
2. 薬物速度論的パラメータ	79		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	80		
4. 吸収	80		
5. 分布	80		
6. 代謝	81		
7. 排泄	83		
8. トランスポーターに関する情報	83		
9. 透析等による除去率	84		
10. 特定の背景を有する患者	84		

略語表

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
ALC	Absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours	0 時間から t 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態の濃度-時間曲線下面積
BCL-2	B-cell lymphoma-2	B 細胞性リンパ腫-2
BCL-X _L	B-cell lymphoma – extra large	巨大 B 細胞性リンパ腫
BCL-w	B-cell lymphoma – Walter and Eliza Hall Institute	B 細胞性リンパ腫 – Walter and Eliza Hall Institute
BCR	B-cell receptor	B 細胞受容体
B/P 比	Mean blood-to-plasma ratio	血液/血漿中薬物濃度比
BR	Bendamustine + rituximab	ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	Complete remission	完全奏効/完全寛解
CR _i	Complete remission with incomplete bone marrow recovery/blood count recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効/ 血球数回復が不完全な完全寛解
CR _h	Complete remission with partial hematologic recovery	部分的血液学的回復を伴う完全寛解
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide	一酸化炭素肺拡散能
DLT	Dose limited toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
EC ₅₀	Concentration required for 50% effect	50% 有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item	–
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
EFS	Event-free survival	無イベント生存期間
F1	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second	1 秒量
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GHS/QoL	Global Health Status/Quality of Life	全般的健康状態/生活の質
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HNSTD	Highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
HR	Hazard ratio	ハザード比
IC ₅₀	50% Inhibition concentration	50%阻害濃度
IDH 1/2	Isocitrate dehydrogenase 1/2	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1/2
INR	International normalized ratio	国際標準比
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ITT	Intent to treat	—
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia	慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
LDAC	Low dose cytarabine	シタラビン少量療法/低用量シタラビン
LLOQ	Lower limit of quantification	—
M2H	Mammalian two-hybrid	細胞内哺乳類細胞ツーハイブリッド
MCL	Mantle cell lymphoma	マンツル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MEF	Murine embryonic fibroblast	マウス胚線維芽細胞
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	Non-hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NPM1	Nucleophosmin	—
nPR	nodular partial remission	結節性部分奏効
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Overall response rate	全奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
P+AZA	Placebo + azacitidine	プラセボ及びアザシチジン併用
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
P+LDAC	Placebo + low dose cytarabine	プラセボ及び低用量シタラビン併用
PR	Partial remission	部分奏効
OBF	O'Brien-Fleming	—
QTc	QT interval corrected heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT intervals corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
PROMIS	Patient reported outcomes measurement information system	患者報告アウトカム測定情報システム
RPTD	Recommended phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SE	Safety expansion	拡大安全性
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 p53	—
TR-FRET	Time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解-蛍光共鳴エネルギー転移
TTP	Time to tumor progression	無増悪期間
V ₂ F	Apparent volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V+AZA	Venetoclax + azacitidine	ベネトクラクス及びアザシチジン併用
V+LDAC	Venetoclax + low dose cytarabine	ベネトクラクス及び低用量シタラビン併用
V+R	Venetoclax + rituximab	ベネトクラクス及びリツキシマブ併用
17p	The p13 locus on chromosome 17	17 番染色体短腕
ULN	Upper limit normal	基準範囲上限

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベネトレクスタ錠（以下、本剤）は、B細胞性リンパ腫-2（B-cell lymphoma-2：BCL-2）阻害薬であるベネトクラクスを有効成分とするフィルムコーティング錠である。

慢性リンパ性白血病（CLL）ではBCL-2が過剰発現していることが知られており¹⁾、CLL細胞の生存は一般にBCL-2に依存するとされている²⁾。ベネトクラクスは直接かつ選択的³⁾にBCL-2と結合することにより、BCL-2からアポトーシス促進性タンパク質を遊離させ、CLL細胞を速やかなアポトーシスに誘導する⁴⁾。

BCL-2ファミリータンパク質に対する選択性を検討した*in vitro*試験では、ベネトクラクスはBCL-2に高い結合親和性（ $K_i < 0.01 \text{ nmol/L}$ ）を示したのに対し、他のBCL-2ファミリータンパク質（BCL-X_L、BCL-w、MCL-1）に対する結合親和性は低かった（ K_i はそれぞれ48nmol/L、245nmol/L、>444nmol/L）³⁾。また、抗腫瘍作用の検討では、ベネトクラクスはBCL-2依存性の腫瘍細胞の増殖を*in vitro*で阻害し、さらに患者由来CLL細胞を*ex vivo*で傷害することが示された（ $EC_{50} = 6 \text{ nmol/L}$ ）⁵⁾。

近年、本邦においてもCLLに対する新規分子標的剤が承認され、臨床現場での治療選択肢は拡大しているが、海外に比べ依然として臨床使用可能な承認薬剤は限られている。とくに既存治療に対して再発又は難治性となった患者、予後不良因子を有する患者に対する奏効率の向上、奏効期間の延長、安全性の向上、長期にわたる病勢のコントロールが課題であり、新しい作用機序を有する薬剤の導入が望まれている。

CLLにおける本邦での臨床課題は、再発又は難治性患者の治療、予後不良患者での奏効率向上、奏効期間の延長、安全性の向上、長期の病勢コントロールなどの解決であり、新規作用機序の薬剤が望まれていた。

本剤は2011年5月よりCLLに対する臨床開発を開始し、現在、米国では1回以上の前治療歴を有するCLL及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）に対する単剤投与及びリツキシマブとの併用投与、未治療の成人CLL又はSLLに対するオビヌツズマブ（遺伝子組換え）との併用投与が、欧州では1回以上の前治療歴を有する成人CLLに対するリツキシマブ併用投与が承認されている。

本邦では、2019年9月に再発又は難治性のCLL（SLLを含む）に対する単剤投与及びリツキシマブ併用投与の承認を取得し、2019年11月に発売された。

一方、急性骨髄性白血病（AML）は、成人で最もよく見られる急性白血病であり、CLLと同様にBCL-2が過剰発現している。その罹患率は年齢とともに高くなり、本邦ではAML患者のうち65歳以上の割合は56%で、65歳以上のAML患者の39%は強力な寛解導入療法の適応とならないと推定されている⁶⁾。また、重大な併存疾患を有する若年例も、強力な寛解導入療法に対する忍容性は低く⁷⁾、本邦では65歳未満のAML患者の17%を占めると推定されている⁶⁾。現在、本邦では強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAMLに対する標準的な治療はなく、国内ガイドライン上、使用可能な治療法はシタラピン単剤の少量療法のみであることから、新たな治療法の必要性は高いと考えられてきた。

本剤は、AMLに対して2018年11月に米国で75歳以上又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML成人患者に対するアザシチジン、decitabine*又は低用量シタラピン（LDAC）との併用投与として迅速承認を取得した。その後、2020年5月に検証的試験として実施された本剤とアザシチジンの併用投与試験及び本剤とLDACの併用投与試験の2つの国際共同第Ⅲ相試験（M15-656 [Viale-A] 試験及びM16-043 [Viale-C] 試験）における全生存期間（OS）を含む結果を、米国食品医薬品局（FDA）に提出し、2020年10月に承認された。

本邦では、2014年より臨床試験を開始し、日本人の再発又は難治性のAML患者又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（M13-834 試験 [C群]）、並びに2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験の試験成績に基づき、2021年3月にAMLに対するアザシチジン又はLDACとの併用投与の追加承認を取得した。

*：本邦未承認

注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果については「V. 1. 効能又は効果」の項参照。

2. 製品の治療学的特性

1. *in vitro* における腫瘍細胞の増殖阻害作用と、*in vivo* (マウス) における抗腫瘍作用が示された。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. 海外第Ⅲ相臨床試験 (MURANO 試験) では、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者を対象として、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) におけるベネクレクスタ+リツキシマブ (V+R) 群のベンダムスチン+リツキシマブ (BR) 群に対する優越性が検証された (層別ハザード比: 0.17, 95%CI: 0.11-0.25, $p < 0.0001$, 層別 log-rank 検定, 有意水準: 両側 0.0047).
※1: MURANO 試験には、一部、本剤の用量漸増が承認された用法及び用量である 5 週間よりも短い期間 (4 週間) で行われた症例が含まれる。本剤の承認時には、これらの症例を含む臨床成績が評価された。
(「V. 5. (4) 検証試験」の項参照)
3. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (Viale-A 試験) では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病 (AML) 患者を対象として、主要評価項目である全生存期間 (OS) 及び治験責任医師判定の複合的完全寛解率 (CR+CRi 率) におけるベネクレクスタ+アザシチジン (V+AZA) 群のプラセボ+アザシチジン (P+AZA) 群に対する優越性が検証された (OS: 第 2 回中間解析時点, 層別ハザード比: 0.662, 95%CI: 0.518-0.845, $p < 0.001$, 層別 log-rank 検定, 有意水準: 両側 0.02, CR+CRi 率: 第 1 回中間解析時点, $p < 0.001$, 層別 CMH 検定, 有意水準: 両側 0.01).
(「V. 5. (4) 検証試験」の項参照)
4. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (Viale-C 試験) では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象として、ベネクレクスタ+低用量シタラビン (V+LDAC) 群とプラセボ+低用量シタラビン (P+LDAC) 群の有効性を検討した。主要評価項目である OS の主要解析時点^{※2}での中央値は P+LDAC 群で 4.1 カ月 (95%CI: 3.1-8.8 カ月) であったのに対し、V+LDAC 群で 7.2 カ月 (95%CI: 5.6-10.1 カ月) であり、V+LDAC 群の P+LDAC 群に対する優越性は検証されなかった (主要解析時点, 層別ハザード比: 0.749, 95%CI: 0.524-1.071, $p = 0.114$, 層別 log-rank 検定, 有意水準: 両側 0.044)。6 カ月後の追跡調査時点^{※2}における OS の中央値は、V+LDAC 群は 8.4 カ月、P+LDAC 群は 4.1 カ月であった。
※2: 死亡イベント数が事前に定めた 133 件に達した時点で FAS を対象に主要解析を実施し、その 6 カ月後に追跡調査を実施した。
(「V. 5. (4) 検証試験」の項参照)
5. 特に注意すべき副作用として、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) が認められている。
(「VIII. 8. 副作用頻度一覧表」の項参照)
6. 重大な副作用として、腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制 (好中球減少, 貧血, 血小板減少, 発熱性好中球減少症等), 感染症 (肺炎, 敗血症等) が報告されている。主な副作用として、悪心, 下痢, 嘔吐, 食欲減退が認められている。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は、アポトーシス抑制作用を有する BCL-2 に結合することで、抗アポトーシス作用を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

2. 本剤は、1日1回経口投与の低分子化合物である。

(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

3. 本剤は、10mg、50mg 及び 100mg の淡黄色又は淡褐色のフィルムコーティング錠である。

(「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等一覧

適正使用に関する資材， 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル，参照先
RMP	有	「I. 6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

承認条件としての全例調査の重要性、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、契約を締結した後に本剤の納入を行う。

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説明、同意を得てから投与を開始すること。

(「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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"> 腫瘍崩壊症候群 骨髄抑制 感染症 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 二次性悪性腫瘍 肝機能障害患者における安全性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加 of 医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）を対象とした全例調査） 特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした調査） 製造販売後臨床試験（M15-656 試験）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ベネクレクスタ錠 10mg

ベネクレクスタ錠 50mg

ベネクレクスタ錠 100mg

(2) 洋名：

VENCLEXTA Tablets

(3) 名称の由来：

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベネトクラクス（JAN）

(2) 洋名（命名法）

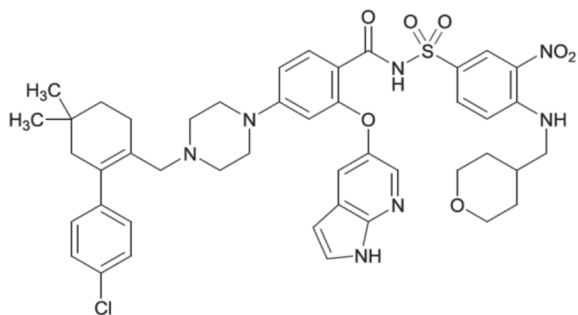
Venetoclax（JAN）

venetoclax（INN）

(3) ステム（stem）

BCL-2 阻害剤：-*toclax*

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₅H₅₀ClN₇O₇S

分子量：868.44

5. 化学名（命名法）又は本質

4-(4-{{2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル}メチル}ピペラジン-1-イル)-*N*-[(3-ニトロ-4-{{(オキサン-4-イル)メチル}アミノ}フェニル)スルホニル]-2-[(1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ]ベンズアミド

4-(4-{{2-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl}piperazin-1-yl)-*N*-[3-nitro-4-{{(oxan-4-yl)methyl}amino}phenyl)sulfonyl]-2-[(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

A-1195425.0, ABT-199, GDC-0199

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒中のベネトクラスの溶解性

溶媒	溶解性 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
1%ドデシル硫酸ナトリウム	2.79	溶けにくい
1%ポリソルベート 80 (w/v aq)	0.30	極めて溶けにくい
1%ポリソルベート 20 (w/v aq)	0.08	ほとんど溶けない
1%ポロキサマー124 (w/v aq)	< 0.0006	ほとんど溶けない
ビニルピロリドン二量体	> 200	極めて溶けやすい
メタノール	0.44	極めて溶けにくい
塩化メチレン	20～25	極めて溶けやすい
酢酸エチル	< 8.8	やや溶けにくい

異なる pH におけるベネトクラスの溶解性 (25°C)

溶解後の pH	溶解性 (µg/mL)
1	2.3
4	< 0.0042
7.4	< 0.0042
12.9	2.6

(3) 吸湿性

吸湿性はなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 138°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 3.4 (スルホンアミド基), 10.3 (ピペラジン基)

(6) 分配係数

オクタノール緩衝液 (pH 7.4) における分配係数: 5.5

(7) その他の主な示性値

特になし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	二重ポリエチレン製袋 及びワイヤリボン	36 ヶ月*	すべての項目で規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験 (温度)	50°C/75%RH		3 ヶ月	
	60°C/75%RH		6 週間	
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射 エネルギー200 W・ h/m ²	ペトリ皿 (ポリエチレ ンフィルム覆い)	—	曝光により, 定量結果, 類 縁物質総量, 色調に変化が 認められた。

測定項目：性状，純度試験，定量等

*：48 ヶ月まで継続予定

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベネクレクスタ錠 10mg	ベネクレクスタ錠 50mg	ベネクレクスタ錠 100mg
色・形状	淡黄色・円形	淡褐色・楕円形	淡黄色・楕円形
外観	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面
大きさ	直径：約 6.0mm 厚さ：約 3.8mm 重量：約 0.1g	長径：約 14.0mm 短径：約 8.0mm 厚さ：約 5.5mm 重量：約 0.6g	長径：約 17.2mm 短径：約 9.5mm 厚さ：約 7.5mm 重量：約 1.1g
識別コード	V 10	V 50	V 100

(3) 識別コード

表示場所：錠剤（「IV. 1. (2) 製剤の概観及び性状」の項参照）、PTP シート

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベネクレクスタ錠 10mg	ベネクレクスタ錠 50mg	ベネクレクスタ錠 100mg
有効成分	1 錠中ベネトクラクス 10mg	1 錠中ベネトクラクス 50mg	1 錠中ベネトクラクス 100mg
添加剤	コポリビドン，ポリソルベート 80，軽質無水ケイ酸，無水リン酸水素カルシウム，フマル酸ステア アリルナトリウム，ポリビニルアルコール（部分けん化物），酸化チタン，マクロゴール 4000， タルク，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄*，黒酸化鉄*		

*：50mg 錠のみ含有

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

保存期間中、原薬由来の類縁物質が認められることがある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<ベネクレクタ錠 10mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP包装 (アルミ箔蓋付ラミネートフィルム)	24 ヶ月*	規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内であった。
苛酷試験 (温度)	50°C/75%RH		3 ヶ月	3 ヶ月で類縁物質の増加が認められた。
	60°C/75%RH		6 週	6 週間で類縁物質の増加が認められた。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	無包装 (透明ペトリ皿)	—	規格内であった。

測定項目：性状，含量，類縁物質，溶出性，水分

*：36 ヶ月まで継続予定

<ベネクレクタ錠 50mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP包装 (アルミ箔蓋付ラミネートフィルム)	24 ヶ月*	規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内であった。
苛酷試験 (温度)	50°C/75%RH		3 ヶ月	規格内であった。
	60°C/75%RH		6 週	規格内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	無包装 (透明ペトリ皿)	—	規格内であった。

測定項目：性状，含量，類縁物質，溶出性，水分

*：36 ヶ月まで継続予定

<ベネクレクタ錠 100mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP包装 (アルミ箔蓋付ラミネートフィルム)	36 ヶ月	規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験 (温度)	50°C/75%RH		3 ヶ月	規格内であった。
	60°C/75%RH		6 週	規格内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	無包装 (透明ペトリ皿)	—	規格内であった。

測定項目：性状，含量，類縁物質，溶出性，水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

米国薬局方 Reciprocoating Cylinder 法により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ベネクレクタ錠 10mg : 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7]

ベネクレクタ錠 50mg : 7 錠 [1 錠 (PTP) × 7]

ベネクレクタ錠 100mg : 7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : フィルム及びアルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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）
- 急性骨髄性白血病

2. 効能又は効果に関連する注意

<急性骨髄性白血病>

5.1 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病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。

5.2 「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。

[17.1.3, 17.1.4 参照]

（解説）

急性骨髄性白血病（AML）患者への投与に際しては、本剤 400mg とアザシチジンを併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（M15 -656 [Viale-A] 試験）及び本剤と LDAC を併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（M16-043 [Viale-C] 試験）における対象患者等を熟知し、適応患者の選択を十分検討するよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<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）>

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第 1 週目に 20mg、第 2 週目に 50mg、第 3 週目に 100mg、第 4 週目に 200mg、第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回、7 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<急性骨髄性白血病>

アザシチジン併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

シタラピン少量療法併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg、4 日目に 600mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・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）

海外第 I 相試験（M12-175 試験 Arm A）では、難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象に、予備的な有効性、薬物動態及び安全性を評価し、本剤単剤投与時の第 II 相試験の推奨用量として 400mg が設定された。

本剤単剤投与で実施した海外第 II 相試験（M13-982 試験及び M14-032 試験）では、それぞれ 17p 欠失を有する CLL 患者及び B 細胞受容体阻害剤が無効であった CLL 患者を対象に本剤 400mg を単剤投与し、有効性及び安全性が検討された。

海外第 I b 相試験（M13-365 試験）では再発の CLL/SLL 患者において、リツキシマブと本剤併用投与時のベネトフィット・リスクバランスに基づき、本剤とリツキシマブ併用投与時の第 II 相試験の推奨用量として 400mg が設定され、ロジスティック回帰分析及び薬物動態/薬力学モデルの解析結果からも、推奨用量を 400mg の 1 日 1 回投与とすることが支持された。

海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）では、再発又は難治性の CLL 患者に本剤 400mg をリツキシマブと併用投与し、最大 6 サイクルの併用投与完了後は本剤 400mg を単剤にて継続投与し、有効性及び安全性が検討された。

国内では、国内第Ⅰ相試験（M13-834 試験 Arm A）において、日本人の再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫患者において 1,200mg までの忍容性が検討され、また、薬物動態は外国人と大きな違いは認められなかった。

日本人 CLL/SLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（M13-834 試験 Arm B）では、海外第Ⅰ相試験（海外 M12-175 試験）で 400mg が推奨され、本試験の Arm A で日本人において 600mg*までの忍容性が検討されていたことから、400mg を評価した。観察された安全性及び薬物動態の結果は外国人と大きな違いはなく、本剤単剤投与による有効性が確認された。

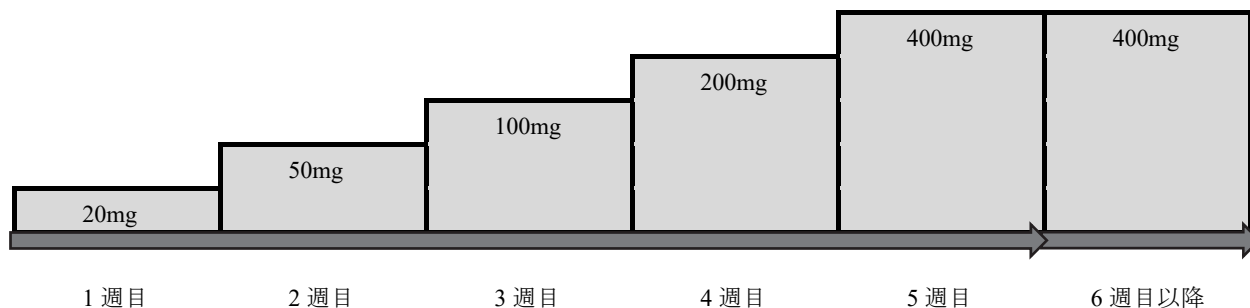
日本人の CLL 被験者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834 試験 Arm D）では、海外第Ⅰb 相試験（M13-365 試験）で 400mg が推奨されたことを考慮し、リツキシマブ併用投与時の本剤用量として 400mg を設定し、本剤とリツキシマブを併用投与した際の安全性及び薬物動態の結果は外国人と大きな違いはなかった。

また、上述の用量漸増試験 2 試験（海外 M12-175 試験、海外 M13-365 試験）で致死的な腫瘍崩壊症候群（TLS）が発現したことを受けて、治験実施計画書の改訂を複数回実施し、TLS 予防措置を改訂した。本剤の増量法については、1 日 20mg から開始し、1 週間毎に 20mg→50mg→100mg→200mg→400mg まで 5 週間かけて緩徐な増量をするように改訂された。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834 試験）の Arm B 及び Arm D でも、TLS の発現リスク軽減を考慮し、5 週間かけて本剤を 400mg まで増量することとし、TLS 診断基準（Howard 基準⁸⁾に該当した臨床検査値異常は認められなかった。

以上より、日本人の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）における用法及び用量として、「通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第 1 週目に 20mg、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 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」と設定した。なお、患者の状態により適宜減量すること。本剤は次図（図 1）のとおり、腫瘍量を緩徐に減少させるために低用量から開始し、5 週間かけて漸増すること。

*：Arm B 開始時点での結果

（図 1）服用スケジュール（本剤単剤療法時）



・急性骨髄性白血病（アザシチジン併用）

海外第Ⅰb 相試験（M14-358 試験）では、併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、予備的な有効性、薬物動態及び安全性を評価し、有効性と安全性の観点から脱メチル化剤と本剤併用投与時における本剤の推奨用量として 400mg が設定された。

国際共同第Ⅲ相試験（M15-656 [Viale-A] 試験）では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、本剤 400mg とアザシチジン（AZA）を併用投与したときの有効性及び安全性を全体集団及び日本人集団において検討した。

上記の 2 試験のデータを用いた曝露-反応解析より、検討したすべての有効性評価項目について、本剤のベネフィットは既に 400mg で最大になっていることが示され、検討した安全性評価項目のうち、治験薬投与後に発現した Grade3 以上の好中球減少症が本剤との関連性を示した。なお、プラセボ+AZA 併用群のデータを解析から除外した場合、治験薬投与後に発現した Grade3 以上の好中球減少症と本剤の曝露量との間に、統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかつ

た（ロジスティック回帰分析）。本剤の曝露量と治験薬投与後に発現した Grade3 以上の血小板減少症又は Grade3 以上の感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

また、国内第 I 相試験（M13-834 試験 Arm C）では日本人の未治療又は再発/難治性の AML 患者を対象に、本剤 400mg と AZA を併用投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を評価し、被験者数が 6 例と限られるものの、観察された安全性プロファイル及び曝露量に海外で実施された AZA 併用投与の結果との大きな差異はなかった。

以上より、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の日本人 AML 患者に対して、AZA 併用投与時の本剤の用量として 400mg を設定した。

また、TLS は AML に対する有効性の高い治療に伴うリスクとされていることから、本剤による TLS 関連事象は管理可能であった。

・急性骨髄性白血病（シタラビン少量療法併用）

海外第 I/II 相試験（M14-387 試験）では、年齢、併存疾患又はその他の要因により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、予備的な有効性、薬物動態及び安全性を評価した結果、最大耐量（MTD）は 600mg となり、LDAC と本剤併用投与時における本剤の推奨用量として 600mg が設定された。国際共同第 III 相試験（M16-043 [Viale-C] 試験）では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、本剤 600mg と LDAC を併用投与したときの有効性及び安全性を全体集団及び日本人集団において検討した。

上記の 2 試験のデータを用いた曝露-反応解析より、検討したすべての有効性評価項目について、本剤のベネフィットは既に 600mg で達成されていることが示され、より高用量では明らかな付加的なベネフィットはないことが示された。検討した安全性評価項目のうち、治験薬投与後に発現した Grade3 以上の好中球減少症の発現割合は、本剤 600mg+LDAC 併用群でプラセボ+LDAC 併用群よりも高い割合を示した。一方、プラセボ+LDAC 併用群のデータを解析から除外した場合、本剤の曝露量と治験薬投与後に発現した Grade3 以上の好中球減少症との間に統計学的に有意な曝露-反応関係は認められず（ロジスティック回帰分析）、本剤の曝露量と治験薬投与後に発現した Grade3 以上の血小板減少症又は Grade3 以上の感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

以上より、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の日本人 AML 患者に対して、LDAC 併用投与時の本剤の用量として 600mg を設定した。

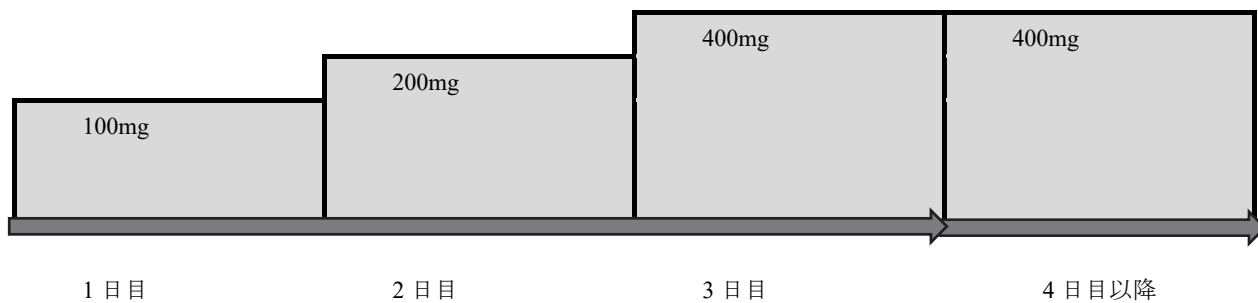
また、本剤の増量法については海外第 I/II 相試験（M14-387 試験）では、4~7 日の増量期間を設定し、TLS 関連事象は、本剤 600mg+LDAC 併用群 2 例（2.4%）、本剤全用量+LDAC 併用群 3 例（3.3%）に認められた。このうち本剤 600mg+LDAC 併用群の 2 例は、本剤増量中に Laboratory TLS が認められたが、TLS に対する通常の臨床管理により Clinical TLS に進行しなかった。本剤 800mg+LDAC 併用群の 1 例は、AML 進行による治験薬投与中止後（治験薬最終投与後 30 日間の追跡期間中）の救援化学療法施行中に Clinical TLS が認められた。また、国際共同第 III 相試験（M16-043 [Viale-C] 試験）では 28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1 での本剤の用量を 1 日目 100mg→2 日目 200mg→3 日目 400mg→4 日目 600mg と増量し、それ以降は規定用量 600mg で継続投与し、全体集団（6 ヶ月後の追跡調査時点）では、TLS 関連事象は、本剤 600mg+LDAC 併用群 8 例（5.6%）に認められ、Clinical TLS が 4 例、Laboratory TLS が 4 例であった。プラセボ+LDAC 併用群では認められなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は、本剤 600mg+LDAC 併用群 9 例（6.3%）、プラセボ+LDAC 併用群 1 例（1.5%）であった。また、日本人集団（6 ヶ月後の追跡調査時点）では、TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかった。M16-043 [Viale-C] 試験において認められた TLS 関連事象の発現割合は低く、TLS 関連事象は管理可能であった。

以上より、日本人の急性骨髄性白血病における用法及び用量として、アザシチジンとの併用において、「通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」と設定した。なお、患者の状態により適宜減量すること。

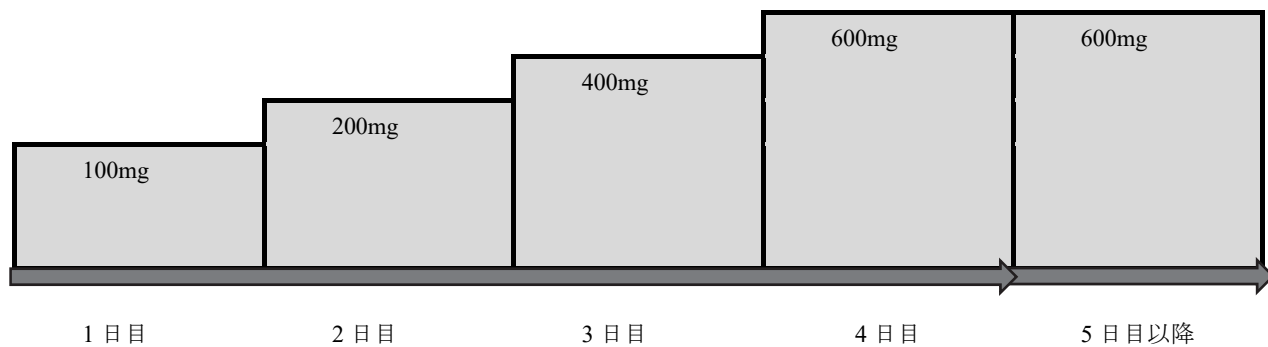
また、シタラビン少量療法との併用において「通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400mg、4 日目に 600mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。」と設定した。なお、患者の状態により適宜減量すること。

本剤は次図（図 2, 3）のとおり，腫瘍量を緩徐に減少させるために低用量から開始し，アザシチジンとの併用では 3 日間，シタラビン少量療法との併用では 4 日間かけて漸増すること．アザシチジン又はシタラビンに関する詳細は，アザシチジン又はシタラビンの電子添文を参照すること．

（図 2）服用スケジュール（アザシチジン併用時）



（図 3）服用スケジュール（シタラビン少量療法併用時）



4. 用法及び用量に関連する注意

〈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）〉

- 7.1 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。
- 7.2 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。[1.2, 8.1, 8.2, 11.1.1, 11.1.2 参照]

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4の血液毒性（好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の血小板減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで投与を再開する。 2週間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3又は4の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。

* : NCI-CTCAE v4.0に基づく

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400mg
用量レベル 4	300mg
用量レベル 3	200mg
用量レベル 2	100mg
用量レベル 1	50mg
用量レベル 0	20mg
用量レベル -1	10mg

7.4 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[2.2, 10.1, 10.2, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を併用しないこと	本剤を100mg以下に減量すること

〈急性骨髄性白血病〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.3, 17.1.4 参照]

7.6 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、中止すること。[8.1, 11.1.2 参照]

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4の好中球減少	寛解達成後初回発現時：Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後2 回目以降の発現時：Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21 日間投与した後、7 日間休薬すること。
Grade 4の血小板減少	寛解達成後初回発現時：Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後2 回目以降の発現時：Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21 日間投与した後、7 日間休薬すること。

*：NCI-CTCAE v4.0に基づく

7.7 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[10.2, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

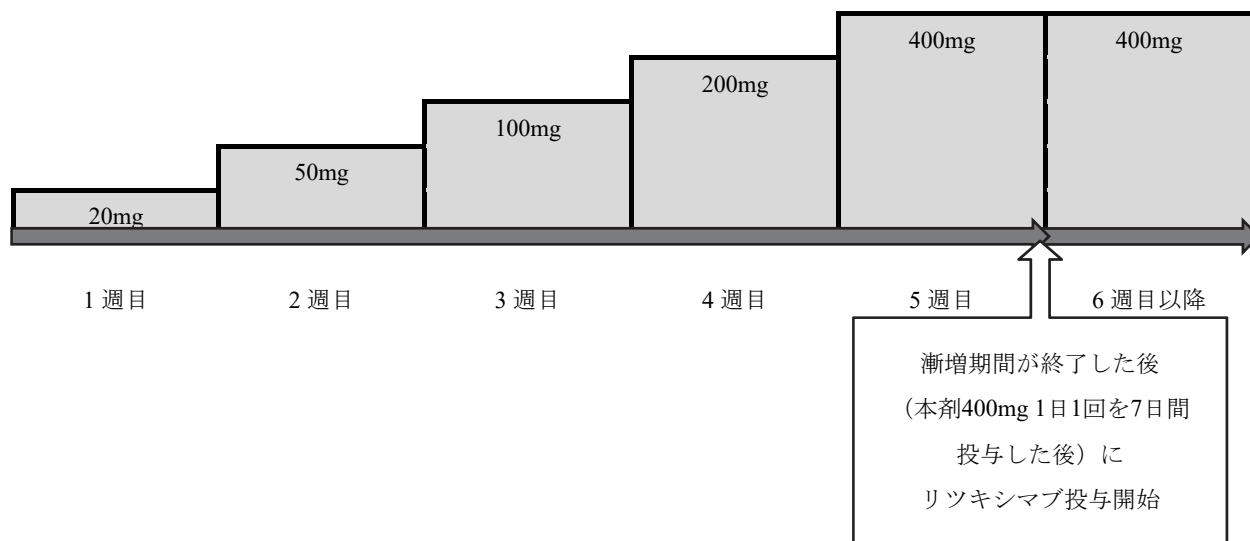
併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を1日目は10mg, 2日目は20mg, 3日目以降は50mgに減量すること	本剤を50mgに減量すること

(解説)

7.1 再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MURANO 試験) 及び日本人の再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M13-834 試験 Arm D) において、本剤とリツキシマブ (遺伝子組換え) を併用投与した際の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果が認められたことより、リツキシマブ (遺伝子組換え) の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ (遺伝子組換え) と併用投与すること (図 4 参照)。

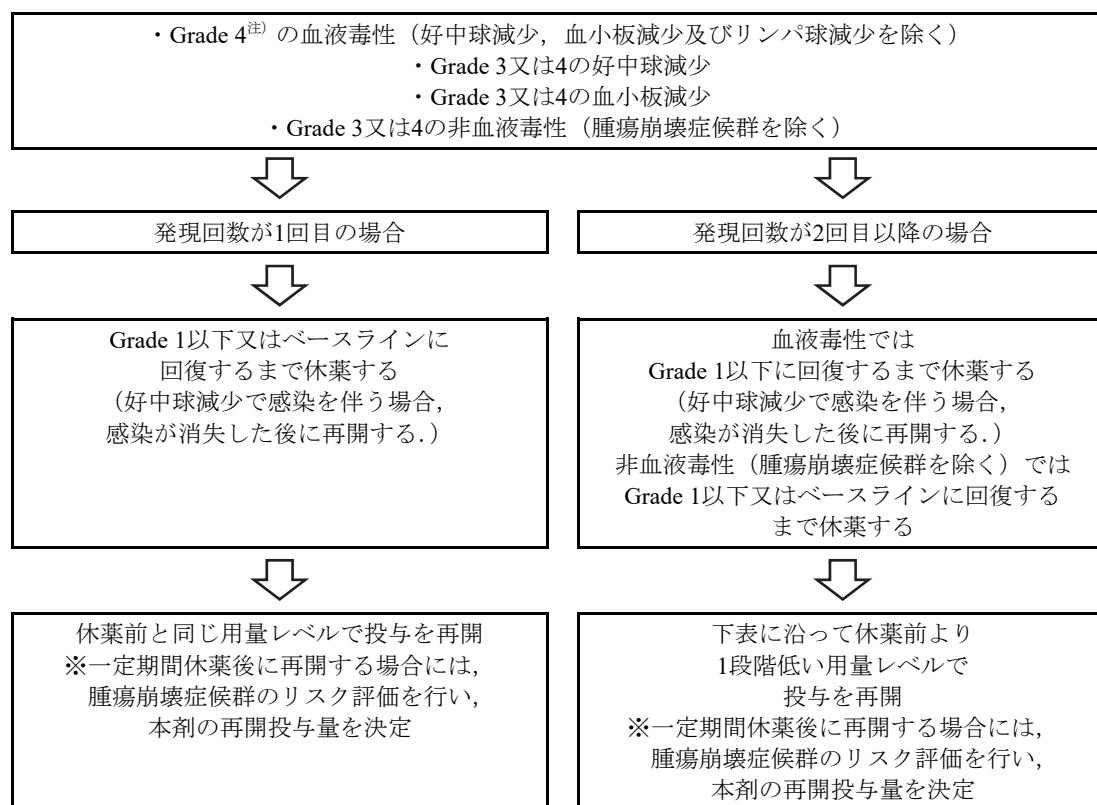
リツキシマブ (遺伝子組換え) に関する詳細は、最新のリツキシマブ (遺伝子組換え) の電子添文を参照すること。

(図4) 服用スケジュール [リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用療法時]

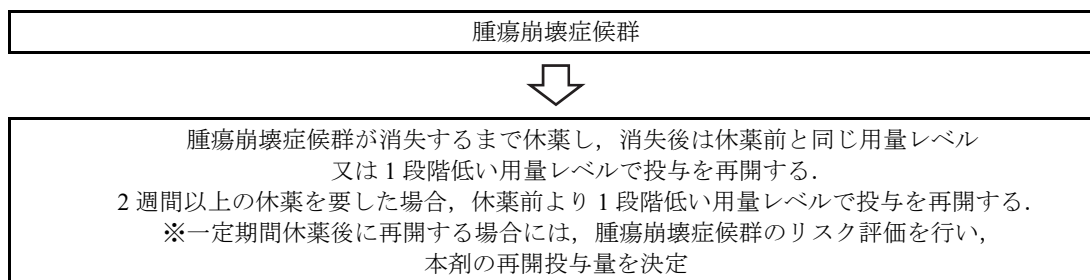


7.2 再発又は難治性の CLL 患者において、リツキシマブ (遺伝子組換え) 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。

7.3 再発又は難治性の CLL 患者において本剤の副作用が発現した際の中断及び再開の方法、及び長期に中断した場合、腫瘍崩壊症候群 (TLS) のリスク評価の必要性から設定した。副作用が発現した場合には、以下の手順に従い本剤の減量・休薬・中止を行うこと。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、TLS のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。また、8.2 項に記載した TLS 予防措置に従って再開すること。



注) GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)Ver4.0に基づく



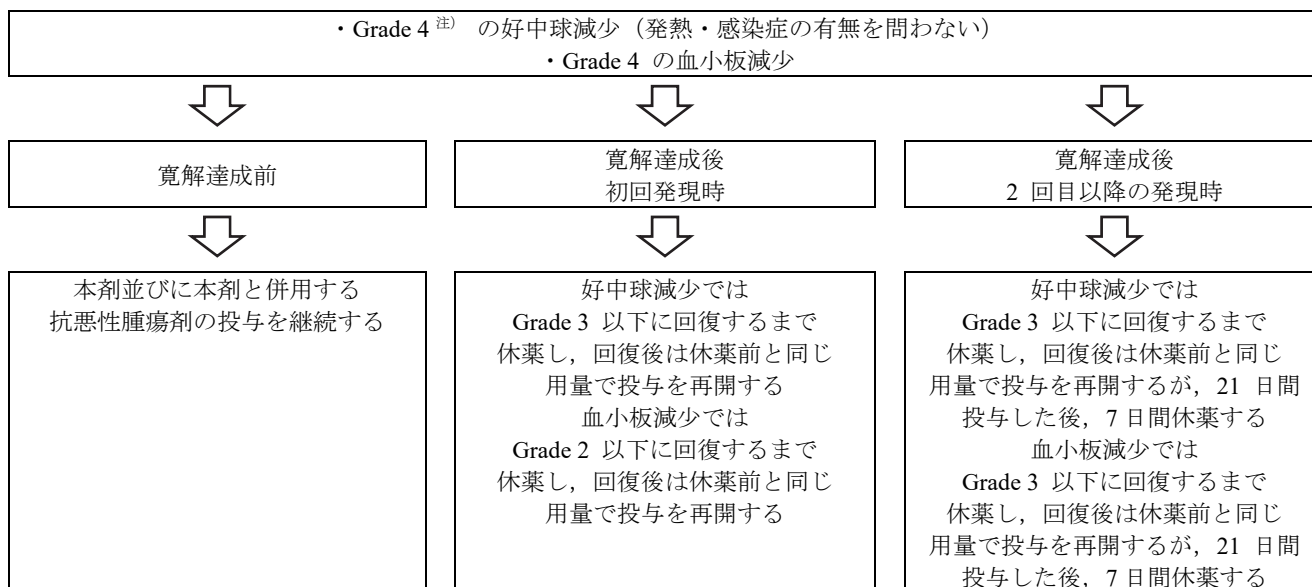
用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400mg
用量レベル 4	300mg
用量レベル 3	200mg
用量レベル 2	100mg
用量レベル 1	50mg
用量レベル 0	20mg
用量レベル -1	10mg

7.4 再発又は難治性の CLL 患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため用量調節基準を設定した。腫瘍崩壊症候群 (TLS) やその他の有害事象のリスクの上昇を避けるため、本剤用量漸増期には、強い CYP3A 阻害剤 (リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール、コビスタット含有製剤) と本剤を併用しないこと (禁忌) と設定した。用量漸増期終了後の維持投与期に、強い CYP3A 阻害剤を併用投与する際には本剤の用量を 100mg 以下に減量すること、中程度の CYP3A 阻害剤を併用投与する場合には、用量漸増期及び維持投与期の本剤の用量を半量以下に減量する設定とした。10.1 併用禁忌及び 10.2 併用注意の項も併せて参照すること。

7.5 AML 患者において、本剤の臨床試験結果に基づき本剤と併用する抗悪性腫瘍剤を選択するよう設定した。国際共同第Ⅲ相試験 (M15-656 [Viale-A] 試験) では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象として、主要評価項目である全生存期間 (OS) 及び治験責任医師判定の複合的完全寛解率 (CR+CRi 率) における本剤+アザシチジン (V+AZA) 併用群のプラセボ+アザシチジン (P+AZA) 併用群に対する優越性が検証された。また、国際共同第Ⅲ相試験 (M16-043 [Viale-C] 試験) では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象として、本剤+シタラビン少量療法 (V+LDAC) 併用群とプラセボ+シタラビン少量療法 (P+LDAC) 併用群の有効性が検討され、主要評価項目である OS は P+LDAC 併用群で 4.1 ヶ月 (95%CI : 3.1-8.8 ヶ月) であったのに対し、V+LDAC 併用群で 7.2 ヶ月 (95%CI : 5.6-10.1 ヶ月) であった。アザシチジンに関する詳細は、最新のアザシチジン電子添文を参照すること。シタラビンに関する詳細は、最新のシタラビン電子添文を参照すること。

7.6 AML患者において本剤の副作用が発現した際の中絶及び再開の方法を設定した。副作用が発現した場合には、以下の手順に従い本剤の休薬・投与期間短縮、又は必要であれば中止すること。処置を判断する際に用いるため、サイクル1終了時に治療効果の判定を行うこと。また、サイクル1終了時及び投与期間中を通し、必要に応じて骨髄検査を行うこと。



注) GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)Ver4.0に基づく

7.7 AML 患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、設定した。腫瘍崩壊症候群 (TLS) やその他の有害事象のリスクの上昇を避けるため、本剤用量漸増期に強い CYP3A 阻害剤 (リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コピシタット含有製剤) を併用投与する際には、本剤を 1 日目 10mg、2 日目 20mg、3 日目以降は 50mg に減量する設定にした。用量漸増期終了後の維持投与期に強い CYP3A 阻害剤を併用投与する際には、本剤を 50 mg に減量する設定にした。なお、中程度の CYP3A 阻害剤を併用投与する際には、用量漸増期及び維持投与期の本剤の用量を半量以下に減量する設定にした。10.2 併用注意の項も併せて参照すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈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）〉

評価資料				
相	試験番号	対象 ^{注1)}	登録例数	試験デザイン及び目的
国内 I	M13-834 ^{注2)} Arm A	日本人再発又は難治性の NHL 又は MM 患者 ^{注3)}	20	本剤を単剤で投与したときの安全性及び薬物動態 を評価する非盲検、用量漸増試験
	M13-834 ^{注2)} Arm B	日本人再発又は難治性の CLL 又は SLL 患者	6 (SLL : 2)	本剤を単剤で投与したときの有効性、安全性及び 薬物動態を評価する非盲検、非対照試験
国内 II	M13-834 ^{注2)} Arm D	日本人再発又は難治性の CLL 患者	6	本剤をリツキシマブとの併用で投与したときの有効性、 安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非 対照試験
海外 I	M12-175 Arm A	難治性の CLL 又は SLL 患 者	116 (SLL : 14)	本剤を単剤で投与したときの安全性、薬物動態、 推奨用量を評価する非盲検、用量漸増、用量設定 試験
	M12-175 Arm B	再発又は難治性の NHL 患 者 ^{注3)}	106	本剤を単剤で投与したときの安全性、薬物動態を 評価する非盲検、用量漸増試験
海外 I b	M13-365	再発の CLL 又は SLL 患者	49 (SLL : 1)	本剤をリツキシマブとの併用で投与したときの安全 性、薬物動態、推奨用量を評価する非盲検、用 量漸増試験
海外 II	M14-032	BCR 阻害剤が無効の再発又 は難治性の CLL 患者	127	本剤を単剤で投与したときの有効性、安全性及び 薬物動態を評価する非盲検、非対照試験
	M13-982	17p 欠失を有する再発又は 難治性の CLL 患者	158	本剤を単剤で投与したときの有効性、安全性及び 薬物動態を評価する非盲検、非対照試験
海外 III	GO28667 (MURANO)	再発又は難治性の CLL 患者	389	本剤をリツキシマブとの併用で投与したときの有 効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、無 作為化、並行群間比較試験
参考資料				
相	試験番号	対象 ^{注1)}	登録例数	試験デザイン及び目的
海外 I	M13-364	再発又は難治性の NHL 患 者 ^{注3)}	12	ケトコナゾールとの薬物相互作用及び併用投与時 の安全性を評価する非盲検試験
	M14-497	健康成人女性*	12	リファンピシンの薬物相互作用及び併用投与時 の安全性を評価する非盲検試験
	M15-065	健康成人女性*	8	ワルファリンとの薬物相互作用及び併用投与時 の安全性を評価する非盲検試験
	M15-719	健康成人女性*	20	リトナビルとの薬物相互作用及び併用投与時の安全 性を評価する非盲検試験
	M16-042	健康成人女性*	10	ジゴキシンの薬物相互作用及び併用投与時の安全 性を評価する非盲検試験
	M16-068	健康成人女性*	12	アジスロマイシンの薬物相互作用及び併用投与 時の安全性を評価する非盲検試験
	M15-342	健康成人女性*	24	肝機能障害を有する被験者での薬物動態を評価す る非盲検試験
	M15-101	健康成人女性*	24	異なる製造所で製造された錠剤のバイオアベイラ ビリティ及び食事の影響を評価する非盲検、単回 投与、絶食及び非絶食、無作為化、4 期、クロスオー バー試験
	M13-363	健康成人女性*	4	[¹⁴ C] ベネトクラクスを単回経口投与したときの 薬物動態を評価する非盲検試験
	M14-253	健康成人女性*	15	50 mg フィルムコート錠と 50 mg 素錠のバイオア ベイラビリティを比較する単回投与、非絶食、非 盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー試験

* : 妊娠の可能性のない女性

NHL : 非ホジキンリンパ腫, MM : 多発性骨髄腫, CLL : 慢性リンパ性白血病, SLL : 小リンパ球性リンパ腫

注 1) CLL 患者の評価にはいずれの試験でも International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) ガイドラインの規準を用いて抗腫瘍効果を評価した。SLL 患者の評価には International Working Group (IWG) ガイドラインを用いた。CLL 患者を対象とした試験では、完全奏効率には CR と CRi の合計 (CR/CRi) を用いた。完全奏効の判定には、リンパ結節のない状態で骨髓検体中のリンパ球が有核細胞の 30%未満である必要がある。iwCLL ガイドラインに記載のとおり、リンパ結節が存在し、かつ、このリンパ結節が残存病変を示す唯一の所見である場合、結節性部分奏効 (nPR) と記録した。

注 2) M13-834 試験では、AML 患者を対象にベネトクラクス単剤及びアザシチジンとの併用投与の安全性等を検討する Arm C が設定されているが、データカットオフ時点で Arm C が実施中であったことなどから、CLL の承認時データパッケージには含まれなかった。

注 3) 本剤の効能又は効果：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）及び急性骨髄性白血病

〈急性骨髄性白血病〉

		評価資料		
相	試験番号	対象 ^{注1)}	登録例数	試験デザイン及び目的
国内 I	M13-834 Arm C	日本人再発又は難治性、又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	6	本剤をアザシチジンとの併用で投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照試験
海外 I	M20-070	健康成人女性 ^{*1}	40	本剤の 3 製剤 (10mg 錠, 50mg 錠, 100mg 錠) 間の生物学的同等性を評価する非盲検、単回投与、無作為化、3 期、クロスオーバー試験
海外 I b	M14-358	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	127 ^{*2}	本剤をアザシチジンとの併用で投与したときの安全性、薬物動態、有効性を評価する非盲検、用量漸増、安全性拡大試験
海外 I/II	M14-387	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	94	本剤を低用量シタラビンとの併用で投与したときの安全性、薬物動態、有効性を評価する非盲検、用量漸増、安全性拡大試験
海外 II	M14-212	再発又は難治性、又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	32	本剤を単剤で投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照試験
国際共同 III	M15-656 (Viale-A)	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	433 ^{*3}	本剤をアザシチジンとの併用で投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
	M16-043 (Viale-C)	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	211	本剤を低用量シタラビンとの併用で投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

*1：妊娠の可能性のない女性

*2：登録された 212 例のうち、本剤とアザシチジンを併用した 127 例を示した。

*3：本試験で登録された被験者数は 443 例であるが、非盲検中国人安全性コホートで登録された 10 例を除いた被験者数である。

AML：急性骨髄性白血病

注 1) AML 患者の評価にはいずれの試験でも国際研究班の規準（以下「AML 改訂 IWG 規準」⁹⁾）を用いて抗腫瘍効果を評価した。また、疾患進行の定義は European LeukemiaNet の勧告¹⁰⁾に従った。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

〈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）〉

M13-834 試験 (Arm A)：国内第 I 相非盲検用量漸増試験¹¹⁾

再発又は難治性の NHL 又は MM の日本人患者 20 例を対象とし、それぞれ 300mg (3 例)、600mg (7 例)、900mg (7 例) 及び最大 1,200mg (3 例) の規定用量コホートに割付け、本剤を 1 日 1 回経口投与した。増量期では初回用量をそれぞれ 50mg、100mg、300mg 又は 400mg とし、各コホートでの規定用量まで 3 段階の増量を行った。

評価した本剤単剤投与による用法及び用量において、最大規定用量の 1,200mg/回までの忍容性は良好で、MTD は特定されなかった。

投与を受けた全 20 例で有害事象が認められ、本剤との因果関係「関連あり」と判定された。発現頻度の高い事象はいずれのコホートでも MedDRA の器官別大分類 (SOC) で血液およびリンパ系障害に分類されるもので、リンパ球減少症 75.0% (15/20 例)、好中球減少症 50.0% (10/20 例) 及び白血球減少症 40.0% (8/20 例) であった。その他に悪心 55.0% (11/20 例) が報告された。重篤な有害事象は全体で 3 例 (心不全、疾患進行、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係「関連なし」と判断された。評価期間後 (本剤の投与終了後 31 日以降) に 1 例がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の悪化により死亡した。

投与中止に至った有害事象は、疾患進行及び薬疹の各 1 例で、2 例以上の患者に発現した投与中断又は延期に至った有害事象は、好中球減少症 15.0% (3/20 例) であった。TLS 関連事象^{注1)} 並びに Laboratory TLS の Howard 基準に該当する臨床検査値異常は認められなかった。好中球減少症関連事象^{注2)} の発現割合は 60.0% (12/20 例)、感染症関連事象^{注3)} の発現割合は 70.0% (14/20 例) で、いずれも重篤な事象は認められなかった。

注 1) MedDRA 標準検索式の「腫瘍崩壊症候群」(狭域検索) にて特定された事象

注 2) MedDRA 基本語「好中球減少症」、「好中球数減少」、「発熱性好中球減少症」、「無顆粒球症」、「好中球減少性感染」及び「好中球減少性敗血症」

注 3) MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」

11) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (M13-834 試験 Arm A) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈急性骨髄性白血病〉

M13-834 試験 (Arm C) : 国内第 I 相非盲検試験¹²⁾

再発又は難治性、又は未治療の 60 歳以上の AML の日本人患者 6 例を対象とし、本剤 1 日 1 回 100mg (2 日目) から投与を開始し、3 日目に 200mg、4 日目に 400mg と増量し、規定用量 400mg で継続投与した。アザシチジン (75mg/m²) は 28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの 1~7 日目にかけて皮下又は静脈内投与した。本剤とアザシチジンとの併用投与による有害事象は 83.3% (5/6 例) に認められ、5 例全例で本剤との因果関係「関連あり」と判定される事象が認められた。発現頻度の高い有害事象はリンパ球減少症及び発熱各 66.7% (4/6 例) 並びに発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、注射部位反応、体重減少及び高カリウム血症各 50.0% (3/6 例) で、発現頻度の高い本剤との因果関係「関連あり」の有害事象はリンパ球減少症 50.0% (3/6 例) であった。重篤な有害事象は 50.0% (3/6 例) に認められ、本剤との因果関係「関連あり」と判定された重篤な有害事象は胃炎及び真菌性肺炎各 16.7% (1/6 例) であった。本剤の投与中止に至った有害事象、及びアザシチジンの投与中止に至った有害事象として肺感染が 16.7% (1/6 例) に認められた。死亡に至った有害事象は 16.7% (1/6 例) に脳出血が認められたが、本剤との因果関係は否定された。また、評価期間後 (本剤の投与終了後 31 日以降) に 1 例が疾患進行のため死亡した。

12) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (M13-834 試験 Arm C) (2021 年 3 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2, 2.7.3.1) [承認時評価資料]

2) 薬力学試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験 (外国人データ)

〈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)〉

M12-175 試験：海外第 I 相非盲検用量漸増試験¹³⁾

ICH E14 ガイドラインの原則に従い、再発又は難治性の外国人 CLL/SLL 及び NHL 患者を対象にベネトクラクスが QT 及び補正 QT 間隔 (QTc) を延長する可能性について評価した。

本剤 (100mg~1,200mg) の投与を受けた対象患者 176 例の心電図より、QT 間隔は Fridericia 法を用いて心拍数で補正した (QTcF)。中心傾向 (central tendency) の解析、カテゴリカル解析、時間を一致させた QTcF のベースラインと定

常状態の差 (Δ QTcF) 並びに QTcF の時間推移及び曝露-反応解析を実施し、ベネトクラクスが QT 間隔に及ぼす影響を評価した。その結果、血漿中ベネトクラクス濃度と QTc の延長との間に関連は認められなかった。QTcF のベースラインからの平均変化量は全ての用量の全ての評価時点で 5ms 未満であった。さらに、曝露-反応解析を用いて、臨床的に意味のある種々の血漿中濃度において、ベネトクラクスの QTc に及ぼす影響を推定した結果、CLL 患者において、臨床用量 (400mg) を大幅に上回る 1,200mg (臨床用量の 3 倍) 投与時の QTc の平均変化量は、ICHE14 ガイドラインで規定された閾値 (片側 95%信頼区間の上限値が 10ms 未満) を下回っていた。以上より、ベネトクラクスが QTc に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

13) 社内資料：QT/QTc 評価試験 (外国人データ) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.2.2)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

〈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)〉

1) M12-175 試験：海外第 I 相試験 (外国人データ)¹⁴⁾

試験概要

目的	再発又は難治性の CLL 又は SLL 患者及び NHL 患者に本剤を単剤で経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び予備の有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験
対象	再発又は難治性の CLL/SLL 患者、及び再発又は難治性の NHL 患者
主な選択基準	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status スコアが 1 以下で、以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・その他の治療が忍容不可、又はその他の治療選択肢がない患者 ・CLL/SLL：フルダラビンをベースとしたレジメン (フルダラビン単剤療法、フルダラビンとシクロホスファミド及び/又はリツキシマブとの併用療法) 又はアルキル化剤 (クロラムブシル、ベンダムスチン) をベースとしたレジメン等の標準治療後に再発、又は標準治療に難治性である患者 ・NHL：R-CHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン及び prednisone*)、R-CVP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone*) 又はフルダラビンをベースとしたレジメンなどの標準治療後に再発、又は標準治療に難治性である患者 等
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 (Arm A) <ul style="list-style-type: none"> ・ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類クラス 2 以上の患者 ・過去 1 年以内に同種幹細胞移植を受けた患者 ・活動性かつ制御不能の自己免疫性血球減少症を有する患者 ・HIV 陽性の患者 ・治験薬投与開始前 14 日以内に抗がん治療を受けた患者 等
試験方法	各 Arm において最大耐量 (MTD) 及び推奨用量 (RPTD) を評価する用量漸増コホートと RPTD の安全性及び有効性を評価する拡大安全性コホートの 2 コホートとし、本剤を 1 日 1 回経口投与した。 <用量漸増コホート> <u>Arm A (再発又は難治性 CLL/SLL 患者：56 例)</u> 患者を 8 段階の用量漸増コホート (C1~C8) に各 3 例以上登録し、増量期に続いてそれぞれの規定用量 (150mg~1,200mg/日：C2~8) を投与した。C1 は増量期間を置かず、初回用量として 200mg を投与しており、2 例に 200mg、1 例に 100mg を投与した。 増量規定：開始用量を 50mg とし 3 段階で増量した。 <u>Arm B (再発又は難治性の NHL 患者：55 例)</u> 患者を 12 段階の用量漸増コホート (C1~C12：200mg~1,200mg/日) に登録し、増量期 (C2~C12) に続いてそれぞれの規定用量を投与した。 <拡大安全性コホート> 各 Arm の MTD 決定後に拡大安全性コホートへ移行し、Arm A に 60 例、Arm B に de novo

	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者約 20 例及び濾胞性リンパ腫 (FL) 患者約 20 例を追加登録し、増量期に続いて本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与した。 増量規定：開始用量を 20mg/日、期間 5 週間で最高用量 (400mg/日) まで増量した。 試験期間：各 Arm の投与期間は 9 ヶ月とし、患者が本剤を忍容可能であり、進行が認められず、中止基準のいずれにも該当しない場合、最後の患者の登録日から最長 2 年間、本剤の投与を継続可能とした。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・奏効率 (ORR) ・無増悪生存期間 (PFS) ・全生存期間 (OS) ・奏効期間 (DOR) ・微小残存病変 (MRD) 等
統計手法	Arm A の有効性のみを要約した。 ORR, CR 及び PR の割合とその 95%信頼区間 (CI) を算出した。 PFS, OS 及び DOR の分布は、Kaplan-Meier 法を用いて算出し、中央値とその 95%CI を算出した。
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、リンパ球サブセットの同定
薬物動態評価項目	ベネトクラクス及び代謝物 (M27) 血漿中濃度

*：本邦未承認

【結果】

Arm A

用量漸増コホート 56 例、拡大安全性コホート 60 例の計 116 例が登録され、本剤の投与を受けた。

用量漸増コホートの 5 例 (C4：1 例、C6：2 例、C8：2 例)、拡大安全性コホートの 2 例は、増量期に投与を中止した。一方、20 例の患者はコホートの用量を超えて増量可能であった (増量時の用量：200mg、300mg：各 1 例、400mg：5 例、600mg：13 例)。また、1,200mg の投与により腫瘍崩壊症候群 (TLS) が発現したことから、規定用量 1,200mg の C8 の患者は 400mg に、800mg の C7 の患者は 600mg に、それぞれ減量することとなった。

データカットオフ時点で 73 例が投与を中止し、43 例が継続中であった。中止理由は臨床的な疾患進行 37 例、画像診断的疾患進行 37 例、リクター症候群 19 例、有害事象 18 例であった (複数の中止理由による中止例を含む)。

各コホートの登録例数及び増量方法

コホート	登録例数	初回用量* (mg)	初回増量* (mg)	規定用量 (mg)
C1 ^a	3	—	—	100 / 200
C2	6	50 ^b	100	150
C3	6	50 ^b	100	200
C4	7	50	100	300
C5	7	50 ^b	100	400
C6	15	50	150 ^c	600
C7	7	50	150	800 ^d
C8	5	50	150	1,200 ^d
SE ^e -C ^f	60	20 ^e	50	400

a：増量なし。初回用量として 2 例に 200mg、1 例に 100mg を投与した。

b：C2、C3 及び C5 の各 1 例は bulky disease と lymphocytosis を有するため初回用量として 20mg を投与された。

c：既定の 600mg への増量前に第 2 段階として 400mg への増量を追加した。

d：TLS の発現により C7 (800mg 群) は 600mg に、C8 (1,200mg 群) は 400mg に減量した。

e：拡大安全コホート

f：開始用量 20mg (1 週目 1 日) とし、→50mg (1 週目 2～7 日) →100mg (2 週目) →200mg (3 週目) →400mg (4 週目)

*：本試験は本剤のヒト初回投与試験であり、初回投与量の 100mg 及び 200mg を投与した初めの 3 例に TLS が認められ、推奨される初回最大用量として、非臨床試験に基づき 200mg と設定していた

Arm A の用量漸増コホートの C5 に登録された 7 例と拡大安全性コホートの 60 例（CLL：59 例及び SLL：8 例）が 400mg の投与を受け、このうち 57 例が独立評価委員会（IRC）の評価を受けた。

データカットオフ時点で、投与期間の中央値は、全 116 例で 22.0 カ月（範囲：0～54.0 カ月）、コホート 5（規定用量 400mg）で 15.6 カ月（範囲：1.4～50.1 カ月）、拡大安全性コホートで 23.4 カ月（範囲：0.5～35.4 カ月）であった。

有効性

ORR：

データカットオフ時点での治験責任医師判定による各コホートの ORR^{注)}を示す。用量漸増コホート及び拡大安全性コホートで本剤を投与された CLL/SLL 全患者 116 例の ORR は 78.4%（91/116 例）で、治験薬の 1 日用量 400mg 未満では 63.6%（14/22 例）、400 mg では 82.1%（55/67 例）、400 mg 超では 81.5%（22/27 例）であった。

コホート別 ORR

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	SE	400mg 投与例
用量 (mg)	100/200	150	200	300	400	600	800	1,200	400	
n/N	1/3	4/6	4/6	5/7	6/7	11/15	7/7	4/5	49/60	55/67
ORR (%)	33.3	66.7	66.7	71.4	85.7	73.3	100.0	80.0	81.7	82.1

注) 完全奏効（CR）、骨髄回復が不完全な完全奏効（CRi）、結節性部分奏効（nPR）、又は部分奏効（PR）を示した患者の割合

PFS：

データカットオフ時点での治験責任医師判定による全患者の PFS の中央値は 27.3 カ月であり、24 カ月時点の無増悪生存率の推定値は 57.2%（95%CI：47.1, 66.1）であった。用量別（400mg 未満、400mg、400mg 超）評価において、12 カ月時点の無増悪生存率の推定値は、400mg 未満では 58.4%、400mg では 79.5%、400mg 超では 73.2%であった。

OS：

データカットオフ時点で、用量漸増コホートの 30.4%（17/56 例）、拡大安全性コホートの 21.7%（13/60 例）が死亡した。両コホートでの Kaplan-Meier 推定による OS の中央値は未達であった。全患者の Kaplan-Meier 法に基づく生存率の推定値は、12 カ月時点で 90.3%、24 カ月時点で 83.0%であった。

用量別（400mg 未満、400mg、400mg 超）評価において、12 カ月時点の Kaplan-Meier 法に基づく生存率の推定値は、400mg 未満で 85.0%、400mg で 92.5%、400mg 超で 88.9%であった。

DOR：

奏効を達成した全患者 91 例について、DOR の中央値は 35.5 カ月であった。Kaplan-Meier 推定による初回奏効から 24 カ月時点で奏効が維持されていた患者の割合は 61.5%（95%CI：49.5, 71.5）であった。用量別（400mg 未満、400mg、400mg 超）評価において、Kaplan-Meier 推定による初回奏効から 12 カ月時点で奏効が維持されていた患者の割合は、400mg 未満では 63.5%、400mg では 92.1%、400mg 超では 90.5%であった。

MRD：

治験責任医師により完全奏効（CR）と判定された患者 25 例中 19 例が MRD の評価を受け、19 例中 6 例（32%）が MRD 陰性を示した（骨髄 MRD 陰性：5 例、末梢血 MRD 陰性：1 例）。

安全性

データカットオフ時点で全 CLL/SLL 患者 116 例において、C6（99.3%：14/15 例）を除く全例で有害事象が認められ、本剤との因果関係「関連あり」の有害事象（副作用）は 91.4%（106/116 例）に認められた。発現率 5%以上の副作用は好中球減少症 41.4%（48/116 例）、悪心 34.5%（40/116 例）、下痢 32.8%（38/116 例）、疲労 25.0%（29/116 例）、血小板減少症 13.8%（16/116 例）、嘔吐 10.3%（12/116 例）、高リン酸塩血症 8.6%（10/116 例）、貧血及び好中球数減少各 7.8%（9/116 例）、腫瘍崩壊症候群及び頭痛各 7.8%（9/116 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び便秘各 6.9%（8/116 例）、胃食道逆流性疾患及び浮動性めまい各 6.0%（7/116 例）で、その他に肺炎、リンパ球数減

少, CD4 リンパ球減少, 発熱, 消化不良及び腹痛が各 5.2% (6/116 例) であった。コホート別の副作用発現率は C1 で 100% (3/3 例), C2 で 83.3% (5/6 例), C3 で 66.7% (4/6 例), C4 で 85.7% (6/7 例), C5 で 100% (7/7 例), C6 で 86.7% (13/15 例), C7 で 85.7% (6/7 例), C8 で 100% (5/5 例), 拡大安全コホートでは 95.0% (57/60 例) であった。重篤な有害事象は 52.6% (61/116 例) に認められ, 3 例以上に発現した重篤な有害事象は, 発熱性好中球減少症 6.0% (7/116 例), 肺炎 5.2% (6/116 例), 上気道感染 3.4% (4/116 例), 免疫性血小板減少性紫斑病, 前立腺癌, 及び腫瘍崩壊症候群 (TLS) が各 2.6% (3/116 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 16.4% (19/116 例) に認められ, そのうち 2 例以上に認められた有害事象は血小板減少症 3.4% (4/116 例) であった。最も多く認められた本剤の投与中断又は減量に至った有害事象は, 好中球減少症 [投与中断 5.2% (6/116 例), 減量 7.8% (9/116 例)] であった。本剤の投与中止, 投与中断, 又は減量に至った有害事象の発現について, 本剤の用量に関連する明らかな傾向は認められなかった。

本剤の最終投与日から 30 日以内に死亡した患者は 5 例, 31 日以降に死亡した患者は 25 例であった。死亡に至った有害事象は用量漸増コホート 56 例中 3 例 (C1 の多臓器機能不全症候群, C8 の突然死, C6 の悪性新生物進行の各 1 例), 拡大安全性コホート 60 例中 3 例 (小腸閉塞, ウイルス性肺炎, 悪性新生物進行の各 1 例) に認められ, このうち 1,200mg を投与された C8 の症例は腫瘍崩壊症候群を発現中に突然死に至り, 本剤との因果関係が「関連あり」と判定された。

薬物動態

CLL/SLL 患者では, 1 日 1 回反復経口投与時の T_{max} は約 5~8 時間であった。定常状態の C_{max} (範囲: 150~600mg) 及び AUC_{0-24h} (範囲: 150~800mg) はほぼ用量比例性を示した。単回経口投与時の $t_{1/2}$ の調和平均値の範囲は 16.9~40.9 時間であった。

NHL 患者では, ベネトクラクスの曝露量が, 絶食時と比較して低脂肪食摂取後及び高脂肪食摂取後投与時に約 4 倍増加した。低脂肪食摂取後のベネトクラクスの 1 日 1 回反復経口投与時の T_{max} は約 6~8 時間であった。定常状態の C_{max} (範囲: 200~900mg) 及び AUC_{0-24h} (範囲: 200~800mg) はほぼ用量比例性を示した。高脂肪食摂取後の単回経口投与時の $t_{1/2}$ の調和平均値の範囲は 14.1~18.2 時間であった。

400mg 投与後の定常状態での曝露量は, CLL/SLL 患者と NHL 患者で同程度であり, C_{max} はそれぞれ 2.1 及び 2.2 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24h} はそれぞれ 31.8 及び 36.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。CLL/SLL 患者と NHL 患者の定常状態のデータを統合した結果, C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 300~900mg の範囲で用量比例性を示した。

尿中濃度データが得られた患者 80 例中, 7 週 1 日目投与後 24 時間の尿検体中にベネトクラクスが検出可能であった患者は 7 例のみで, いずれも尿中濃度は低く, 尿中未変化体の割合の推定値は 0.01%未満であった。

14) 社内資料: 海外第 1 相試験 (M12-175 試験) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]

注意: 本邦で承認されている本剤の効能又は効果, 用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) M13-365 試験：海外第 I b 相試験（外国人データ）¹⁵⁾

試験概要

目的	再発性 CLL 患者に本剤をリツキシマブとの併用で経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び探索的有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験
対象	再発性の CLL 又は SLL 患者
主な選択基準	米国国立がん研究所ワーキンググループ（NCI-WG）の CLL ガイドラインに該当する CLL/SLL と診断され、以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制療法による治療が 3 種類以下である再発性の患者 ECOG パフォーマンススコアが 0 又は 1 の患者 等 ＊過去にベネトクラクスの曝露があった患者は、用量漸増コホートのみ参加できることとし、拡大安全性コホートには参加できないこととした
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> NYHA 分類クラス 2 以上の患者 同種幹細胞移植を受けた患者 制御不能の自己免疫性溶血性貧血を有する患者 HIV 陽性の患者 B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性の患者 リツキシマブに過敏症の既往歴を有する患者 本剤投与開始前 14 日以内に抗がん治療を受けた患者 等
試験方法	本試験は、MTD を評価する用量漸増パートと RPTD 及び投与方法を評価する拡大安全性パートの 2 パートとし、MTD 決定後に拡大安全性パートへ移行した。 ＜用量漸増パート（C1～C5）＞ 用量漸増パート（各 3 例以上）に患者を登録し、本剤を 1 日 1 回（QD）経口投与する増量期 ^{注1)} を経て、各コホートの規定用量（200～600mg） ^{注2)} まで増量した。規定用量で 1 週間投与後、リツキシマブ ^{注3)} と併用投与した。併用投与完了後、本剤の単剤投与を継続した。 ＜拡大安全性パート（C6）＞ 8 例を追加登録し、増量期 ^{注1)} に続いて本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与した。 注1) C1 及び C2 は本剤 50mg QD から開始し、3 段階で規定用量へと増量した。C3～C6 は 20mg QD から開始し、50mg→100mg→200mg→規定用量へと 4～5 週かけて増量した。 注2) C1 (200mg), C2 (300mg), C3 (400mg), C4 (500mg), C5 (600mg) 注3) 初回用量 375mg/m ² 、その後 4 週（28 日）ごとに 5 回、500mg/m ² を静脈内投与 試験期間：併用投与期間ではリツキシマブを 5 週又は 6 週 1 日目から 4 週（28 日）ごとに各 1 回、合計 6 回投与した。リツキシマブの投与中止（リツキシマブに関連した毒性又は投与完了のため）後は、最後の患者の登録日から進行（PD）又は許容できない毒性が発現するまで、最長 4 年間本剤の単剤投与を可能とした。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ORR DOR 等
統計手法	ORR について、推定値及びその 95%CI を算出した。 Kaplan-Meier 法を用いて DOR の中央値及びその 95%CI を算出した。
安全性評価項目	有害事象、リンパ球計数、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査値 等
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度

【結果】

データカットオフ時点で 49 例の患者（CLL：48 例、SLL：C6 の 1 例）が登録され、本剤の投与を 1 回以上受けた。用量漸増パート 30 例（C1：6 例、C2：10 例、C3：8 例、C4：7 例、C5：10 例）及び拡大安全性パート（C6）8 例の計 49 例全例を安全性及び有効性の解析対象に含めた。

データカットオフ時点で、18 例（疾患進行 9 例、同意撤回 6 例、有害事象 3 例）が試験を中止した。49 例中 28 例

(C1 : 3 例, C2 : 6 例, C3 : 6 例, C4 : 2 例, C5 : 7 例, C6 : 4 例) が本剤の投与を中止したが, 主な中止理由は, 疾患進行 10.2% (5/49 例), 同意撤回 8.2% (4/49 例), 疾患進行に関連のない有害事象 4.1% (2/49 例) 等であった. 完全奏効 (CR), MRD 陰性を達成後に本剤投与を中断した患者は 16 例で, そのうち 11 例は投与を中止した.

リツキシマブの併用投与完了前にリツキシマブ投与を中止した患者は 10 例で, 主な中止理由は, 疾患進行に関連のない有害事象 10.2% (5/49 例), 疾患進行 4.1% (2/49 例) 等であった. リツキシマブの併用投与を完了したのは 75.5% (37/49 例) であった.

全試験期間における 49 例の投与期間の中央値は 774.0 日 (範囲 : 1~1404 日) で, 全患者の約 70% が 60 週間を超える投与を受けた.

有効性

ORR :

データカットオフ時点での治験責任医師判定による各コホートの ORR ^{注)} を示す.

49 例中 42 例 (85.7%) の患者が治験責任医師判定による奏効を達成した.

本剤 400mg を投与された 16 例 (用量漸増 C3 : 8 例, 拡大安全性 C6 : 8 例) のうち, SLL 患者 1 例と TLS により死亡した C3 の 1 例を除く CLL 患者 14 例を対象に IRC 判定を実施した (リツキシマブ投与前に同意を撤回し, 本剤 400mg の投与を受けなかった 1 例を含む).

本剤 400mg の投与を受けた CLL 患者に対する ORR は, 治験責任医師判定で 92.9% (13/14 例), IRC 判定で 85.7% (12/14 例) であった.

注) 完全奏効 (CR), 骨髄回復が不完全な完全奏効 (CRi), 結節性部分奏効 (nPR), 又は部分奏効 (PR) を示した患者の割合

コホート別 ORR

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	400mg 投与例	全評価対象例
規定用量	200mg	300mg	400mg	500mg	600mg	400mg		
n/N	6/6	8/10	6/8	6/7	9/10	7/8	13/16	42/49
ORR [95%CI]	100% [54.1, 100.0]	80.0% [44.4, 97.5]	75.0% [34.9, 96.8]	85.7% [42.1, 99.6]	90.0% [55.5, 99.7]	87.5% [47.3, 99.7]	81.3% [54.4, 96.0]	85.7% [72.8, 94.1]

DOR :

本剤 400mg の投与を受け奏効を達成した患者 (IRC による判定 : 12 例, 治験責任医師による判定 : 13 例) を対象に評価した. このうちイベントが認められた患者は IRC 判定による 1 例で, いずれの判定においても奏効期間の中央値は未達であった. 奏効を達成した患者のうち, Kaplan-Meier 推定による初回奏効から 24 ヶ月時点で奏効が維持されていた患者の割合は, IRC 判定で 88.9%, 治験責任医師判定で 100% であった.

本剤 400mg に割り付けられた患者における投与期間の中央値は 766.5 日 (範囲 : 1~1089 日) であった.

安全性

データカットオフ時点で CLL/SLL 患者 49 例全例で 1 件以上の有害事象が認められ, そのうち本剤との因果関係が「関連あり」の有害事象 (副作用) は 95.9% (47/49 例) に認められた. 発現率 10% 以上の副作用は好中球減少症 51.0% (25/49 例), 下痢 40.8% (20/49 例), 悪心 36.7% (18/49 例), 上気道感染 24.5% (12/49 例), 疲労 22.4% (11/49 例), 発熱 18.4% (9/49 例), 白血球減少症 16.3% (8/49 例), 貧血 14.3% (7/49 例), 血小板減少症 12.2% (6/49 例) の他, リンパ球減少症, 腹部膨満, 消化不良, 嘔吐, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 食欲減退, 高カリウム血症及び咳嗽が各 10.2% (5/49 例) であった. コホート別の発現率は C2 の 90.0% (9/10 例) 及び C6 の 87.5% (7/8 例) を除き, いずれも全例 (100%) で認められた.

重篤な有害事象は 51.0% (25/49 例) に認められ, 2 例以上に発現した重篤な有害事象は, 発熱 10.2% (5/49 例), 発熱性好中球減少症及び悪性新生物進行各 8.2% (4/49 例), 下気道感染及び肺炎各 6.1% (3/49 例), 注入に伴う反応及び TLS 各 4.1% (2/49 例) であった.

本剤の投与中止に至った有害事象は 12.2% (6/49 例) に認められ, その内訳は悪性新生物進行 3 例の他, リクター症候群, 末梢性ニューロパチー各 1 例, 高カリウム血症/腫瘍崩壊症候群併発 1 例であった.

リツキシマブの投与中止に至った有害事象は 16.3% (8/49 例) に認められ、その内訳は悪性新生物進行 3 例のほか、貪食細胞性組織球症、好中球減少症、アフタ性潰瘍、注入に伴う反応、末梢性ニューロパチーが各 1 例であった。死亡に至った有害事象は 4 例に発現した。C1 の 1 例はリクター症候群、C2 の 1 例は悪性新生物進行、C3 の 1 例は 1 日目の本剤 50mg の初回投与後に発現した TLS に伴う高カリウム血症、C5 の 1 例は心筋虚血を発現し、死亡した。このうち、高カリウム血症を発現した 1 例は本剤と因果関係が「関連あり」と判断された。

薬物動態

リツキシマブはベネトクラクスの曝露に大きな影響を及ぼさなかった。リツキシマブと併用したときのベネトクラクスの定常状態の C_{max} 及び AUC は、本試験で検討された 100mg から 600mg の範囲で用量比例性を示した。リツキシマブの曝露は、ベネトクラクスの用量による影響を受けなかった。

MTD

用量漸増コホートでリツキシマブと併用投与した本剤の最大投与量は 600mg で、MTD には到達しなかった。

15) 社内資料：海外第 I b 相試験 (M13-365 試験) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) M13-982 試験：海外第Ⅱ相試験（外国人データ）¹⁶⁾

試験概要

目的	17p 欠失を有する再発又は難治性 CLL 患者に本剤を単剤投与したときの有効性、安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	17p 欠失を有し、治療歴のない又は再発/難治性の CLL 患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の 17p 欠失を有する CLL 患者で、以下の基準を満たす患者 ・ 1 つ以上の前治療（当該治療で 2 サイクル以上の投与を完了したと定義する）後に再発した若しくは当該治療に難治性であった患者、又は治療歴のない（過去に化学療法又は免疫療法を受けたことがない）者で末梢血 B リンパ球が 5×10^9 細胞/L 超であった患者 ・ ECOG performance status スコアが 2 以下であった患者 ・ スクリーニング時に、臨床検査値基準範囲に照らして、十分な骨髄機能、血液凝固機能、腎機能、及び肝機能を有する患者
主な除外基準	<p>以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NYHA 分類クラス 2 以上の患者 ・ 同種幹細胞移植を受けた患者 ・ リクター転化が生検で確認された患者 ・ 活動性かつ制御不能の自己免疫性血球減少症を有する患者 ・ 治療を要する慢性 HBV 感染又は HCV 感染の患者（ただし、HBV ワクチン接種歴を裏付ける血清検査結果（B 型肝炎表面抗原陰性、B 型肝炎表面抗体陽性、かつ総 B 型肝炎コア抗体 [HBc] 陰性）を有し、免疫グロブリン静注による抗 HBc 陽性の患者は参加可能とした） ・ HIV 陽性患者 ・ キサンチンオキシダーゼ阻害剤及びラスブリカーゼに対する禁忌又はアレルギーを有する患者 ・ 本剤投与開始前 30 日以内に抗がん治療を目的としたモノクローナル抗体などの生物学的製剤を受けた患者 等
試験方法	<p>単剤投与の有効性及び安全性を評価する主要コホートと TLS に関連する重要な予防管理法の変更を評価する拡大安全性コホートの 2 コホートとし、本剤を 1 日 1 回経口投与した。</p> <p><主要コホート（107 例）> 第 1 週 1 日目に 20mg/日の用量で開始し、忍容性に問題がなければ第 1 週 2～7 日目に 50mg、2 週目 100mg/日、3 週目 200mg/日、4 週目 400mg/日と増量し、その後病態の悪化等が認められるまで 400mg で投与を継続した。</p> <p>TLS リスクが特に高い患者に対しては、個別に更に低い初回用量や導入レジメンの変更も認めた。</p> <p><拡大安全性コホート（51 例）> 第 1 週 1 日目に 20mg/日の用量で開始し、TLS のエビデンスが認められなければ同用量を 1 週間継続投与し、忍容可能な場合 2 週目 50mg/日、3 週目 100mg/日、4 週目 200mg/日、5 週目 400mg/日を投与し、その後規定用量の 400mg/日で投与を継続した。</p> <p>試験期間：患者が継続して本剤に忍容性があり、疾患進行が認められず、中止基準のいずれにも該当しない場合には、最後の患者の登録日から最長 2 年間、本剤の投与を継続可能とした。</p>
有効性の主要評価項目	ORR（IRC 判定及び治験責任医師判定による評価）
有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 完全奏効（CR/CRi）率 ・ DOR ・ OS ・ PFS ・ 初回奏効までの期間 等
有効性の探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ MRD 陰性率 等

統計手法	主要コホートで治験薬が1回以上投与された患者を有効性解析対象、いずれかのコホートで治験薬が1回以上投与された患者を安全性解析対象とした。主要評価項目である ORR（独立評価委員会判定）は40%を帰無仮説、60%を対立仮説として二項検定を実施した。有意水準は両側0.05と設定した。PFSなどの時間-事象解析はKaplan-Meier法を用いた。主要コホートの有効性解析時点は、当初の計画では主要コホートの最初の70例が評価を終了した時点としていたが、海外規制当局の推奨に従い、107例が36週疾患評価を完了した後に実施することに変更した。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12誘導心電図、リンパ球計数 等
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度

【結果】

データカットオフ時点で、158例（主要コホート：107例、拡大安全性コホート：51例）が登録された（拡大安全性コホートには治療歴のないCLL患者5例を含む）。主要コホート107例のうち、104例が規定用量である400mgの投与を受け、3例が増量期中止した。拡大安全性コホート51例では、50例が400mgの投与を受け、1例が400mg到達前に中止した。

主要コホート62例、拡大安全性コホート18例の計80例が投与を中止し、主な中止理由はいずれのコホートでも、疾患進行、リクター症候群、疾患進行に関連のない有害事象であった。

データカットオフ時点で全患者158例の投与期間の中央値は16.7ヵ月（範囲：0～34.4ヵ月）、主要コホートの患者で21.7ヵ月（範囲：0～34.4ヵ月）、拡大安全性コホートの患者で13.9ヵ月（範囲：0.9～20.4ヵ月）であった。

有効性

ITTの原則に従い、登録された全158例を有効性解析の対象とした。

<主要評価項目>

主要コホート全患者107例がIRCの判定を受け、ORRは79.4%（85/107例、95%CI：70.5, 86.6）であった。ORRの信頼区間の下限值は60%超で、閾値奏効率としてORRを40%と設定した帰無仮説が棄却された（ $p < 0.001$ 、二項検定、有意水準：両側0.05）。

また同時点の治験責任医師判定〔73.8%（95%CI：64.4, 81.9）〕でも達成された。データカットオフ時点における主要コホートの治験責任医師判定によるORRは74.8%（80/107例、95%CI：65.4, 82.7）であった。治験責任医師による判定とIRC判定のORRに不一致が生じた主な理由は、脾腫と肝腫大の評価が異なっていたことであった。

<副次評価項目>

CR/CRi率：

主要コホートのIRC判定による完全奏効（CR）又は骨髄回復が不完全な完全奏効（CRi）を認めた割合（CR/CRi率）は、7.5%（8/107例）であった。主要コホートの治験責任医師判定によるCR/CRi率は、19.6%（21/107例、95%CI：12.6, 28.4）であり、全解析対象集団158例の治験責任医師判定によるCR/CRi率は18.4%（29/158例、95%CI：12.7, 25.3）であった。

PFS：

データカットオフ時点で、治験責任医師判定による主要コホート107例及び全解析対象集団158例でのKaplan-Meier法に基づく24ヵ月時点の無増悪生存率推定値は、それぞれ50.5%（95%CI：40.5, 59.7）、52.1%（95%CI：42.7, 60.6）で、PFSの中央値はそれぞれ24.1ヵ月、24.7ヵ月であった。また、IRC判定による主要コホート107例でのKaplan-Meier法に基づく12ヵ月時点の無増悪生存率の推定値は72.0%（95%CI：61.8, 79.8）であった。

OS :

データカットオフ時点で主要コホートの 31.8% (34/107 例), 拡大安全性コホートの 11.8% (6/51 例) が死亡した. Kaplan-Meier 推定による OS の中央値は未達であった. 治験責任医師判定による全患者の Kaplan-Meier 法に基づく生存率の推定値は, 12 ヶ月時点で 86.5% (95%CI : 80.1, 91.0), 24 ヶ月時点で 71.7% (95%CI : 63.0, 78.8) であった.

DOR :

主要コホート及び拡大安全性コホートで奏効を達成した 122 例について, Kaplan-Meier 推定による初回奏効から 24 ヶ月時点で奏効が維持されていた患者の割合は, 治験責任医師判定で 63.3%, 奏効期間の中央値は未達であった. IRC 判定により主要コホートで奏効を達成した 85 例について, 初回奏効から 12 ヶ月時点で奏効が維持されていた患者の割合は 84.7% であった.

初回奏効までの期間 :

データカットオフ時点で, 治験責任医師判定により奏効を達成した患者の, 初回奏効までの期間の中央値は 0.7 ヶ月 (範囲:0.7~4.4 ヶ月) であった. IRC 判定において, 奏効を達成した患者について初回奏効までの期間の中央値は 0.8 ヶ月 (範囲 : 0.1~8.1 ヶ月) であった.

<探索的評価項目>

MRD 陰性率 :

CR の基準をすべて満たした患者又はリンパ節が 1.5 cm 超かつ 2 cm 以下になり PR と判定された患者について, 末梢血及び骨髄の MRD をフローサイトメトリーにより評価した.

データカットオフ時点で 104 例 (主要コホート 64 例, 拡大安全性コホート 40 例) が MRD 評価を受け, 解析対象集団の 26.6% (42/158 例) が末梢血 MRD 陰性を達成し, 10.1% (16/158 例) は骨髄 MRD 陰性を達成した. 末梢血 MRD 陰性を達成した患者 42 例のうち, 50.0% (21/42 例) は治験責任医師判定による奏効 (CR/CRi/nPR)^{注)} を達成し, 残りの 50.0% (21/42 例) は治験責任医師判定による PR を達成した.

解析時点で, 主要コホートで末梢血 MRD 陰性を達成した 30 例の 24 ヶ月時点の PFS の Kaplan-Meier 推定値は 89.9% (95%CI : 71.8, 96.6) であったのに対し, MRD 陽性の患者では 34.6% (95%CI : 24, 45.5) であった.

注) CRi : 骨髄回復が不完全な完全奏効, nPR : 結節性部分奏効

安全性

データカットオフ時点で本試験に登録された 158 例 (主要コホートの患者 107 例, 拡大安全性コホート 51 例) を安全性の解析対象として評価した.

全患者のうち 98.1% (155/158 例) で 1 件以上の有害事象が発現し, 主要コホートでは 97.2% (104/107 例) に, 拡大安全性コホートでは全例 (100%) に有害事象が発現した. 本剤との因果関係が「関連あり」の有害事象 (副作用) は 85.4% (135/158 例) に認められ, 発現率 10%以上の副作用は, 好中球減少症 34.2% (54/158 例), 悪心 24.1% (38/158 例), 下痢 20.3% (32/158 例), 疲労 13.9% (22/158 例), 貧血, 発熱及び高リン酸塩血症各 10.1% (16/158 例) であった. 本剤を投与された主要コホートの 86.9% (93/107 例) に副作用が認められ, 主な副作用は, 好中球減少症 35.5% (38/107 例), 下痢 16.8% (18/107 例), 悪心 17.8% (19/107 例) 等であった.

重篤な有害事象は 57.6% (91/158 例) に認められ, 疾患の進行 21 例を除き, 3 例以上に発現した重篤な有害事象は, 肺炎 8.2% (13/158 例), 自己免疫性溶血性貧血及び発熱各 5.1% (8/158 例), 発熱性好中球減少症 4.4% (7/158 例), TLS 3.2% (5/158 例), 貧血, 好中球減少症及び血小板減少症が各 2.5% (4/158 例), 狭心症, 心房細動, 上気道感染, 腹痛及び全身健康状態低下が各 1.9% (3/158 例) であった.

本剤の投与中止に至った有害事象は 22.8% (36/158 例) に認められ, 疾患の進行 20 例を除き多く認められた有害事象は, 自己免疫性溶血性貧血, 骨髄異形成症候群各 1.3% (2/158 例) であった.

死亡に至った有害事象は全患者の 12.0% (19/158 例) に認められた. 疾患進行の 12 例を除き, 心肺不全, 多臓器機能不全症候群, 肝機能異常, クレブシエラ性敗血症, 敗血症性ショック, 形質細胞性骨髄腫及び出血性卒中が各 0.6%

(1/158 例) であった。各コホート別の内訳は、主要コホートでは悪性新生物進行 10.3% (11/107 例)、心肺不全、多臓器機能不全症候群、肝機能異常、敗血性ショック、出血性卒中が各 0.9% (1/107 例)、拡大安全性コホートではクレブシエラ性敗血症、悪性新生物進行、形質細胞性骨髄腫が各 2.0% (1/51 例) であった。

薬物動態

食後条件下において第 5 週 1 日目 400mg 投与後 (8 時間) のベネトクラクス平均血漿中濃度は 1.89 μ g/mL であった。第 8 週から第 120 週来院時までの投与前平均濃度は 0.69~0.99 μ g/mL の範囲であった。17p 欠失を有する CLL 患者におけるベネトクラクスの曝露は、再発又は難治性の CLL 及び NHL の患者を対象とした第 I 相試験 (M12-175 試験) で得られた曝露と一致していた。

16) 社内資料：海外第 II 相試験 (M13-982 試験) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

4) M14-032 試験：海外第 II 相試験 (外国人データ) ¹⁷⁾

試験概要

目的	B 細胞受容体 (BCR) 阻害剤による治療後に再発又は同治療に難治性を示した CLL 患者に本剤を単剤で経口投与したときの有効性、安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、非対照試験
対象	イブルチニブ及び、又は idelalisib* のいずれかが無効 (投与中又は投与中止後の進行と定義) であった CLL 患者
主な選択基準	以下の基準を満たす BCR 阻害剤による治療抵抗性の再発又は難治性を示した 18 歳以上の CLL 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 2008 年の iwCLL NCI-WG 規準を満たし、CLL と診断された患者 ・ 2008 年の iwCLL NCI-WG 規準によって治療開始対象と分類される再発又は難治性 CLL 患者 ・ イブルチニブ又は idelalisib* による治療に対して難治性であるか、治療後再発に至り、以下のいずれかを満たした患者 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 上記の 2 剤のいずれかで治療無効 ✓ 上記 2 剤のいずれかによる治療中又は治療中止後に増悪 ・ スクリーニング時に以下に定める十分な骨髄機能を示した患者 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 好中球絶対数が 1000/μL 以上： スクリーニング時に ANC が 1000/μL 未満であった患者のうち、基礎疾患による骨髄浸潤が重度 (約 80%以上) の患者については、スクリーニングからベネトクラクス初回投与までの間に治験責任医師の判断で顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与し、ANC の適格性基準 (1000/μL 以上) を満たすようにしてもよい。 ✓ 血小板数が 30000/mm^3 以上 (輸血サポート、粘膜出血の所見、スクリーニング前 3 月以内の出血エピソード歴、及び出血障害歴がない) ✓ ヘモグロビンが 8.0g/dL 以上： 自己免疫性溶血性貧血又は特発性血小板減少性紫斑病であり、副腎皮質ステロイド療法を受けていない状態でヘモグロビン 8.0g/dL 未満かつ血小板数が 30000/mm^3 未満の患者については、治験責任医師と米国アッヴィ社のメディカルモニターで討議しなければならない。等
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 1 年以内に同種幹細胞移植を受けた患者 ・ リクター転化が生検で確認された患者 ・ 低用量副腎皮質ステロイド使用下にもかかわらず自己免疫性溶血性貧血及び特発性血小板減少性紫斑病などの活動性かつコントロール不良の自己免疫性血球減少症の患者 (スクリーニング前 2 週間) ・ 治療を要する慢性 HBV 感染又は HCV 感染の患者 ただし、HBV ワクチン接種歴を裏付ける血清検査結果 [B 型肝炎表面抗原陰性、B 型

	<p>肝炎表面抗体陽性、かつ総 B 型肝炎コア抗体 (HBc) 陰性] を有し、免疫グロブリン静注による抗 HBc 陽性の患者は参加可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HIV 陽性の患者 ・ キサンチンオキシダーゼ阻害剤及びラスプリカーゼに対する禁忌又はアレルギーを有する患者 ・ 吸収不良症候群などによって腸管からの薬物の吸収ができない患者 ・ 過去の抗がん療法による毒性 [Grade2 以上の臨床的に重要な非血液学的毒性 (脱毛症を除く) と定義] が未回復の患者 等
試験方法	<p>BCR 阻害剤無効例における有効性及び安全性を評価する主要コホート及び主要コホートの結果に基づき BCR 阻害剤最終投与からの休薬期間の短縮や腫瘍量の多い患者のための増量方法などを評価する拡大コホートとし、本剤を 1 日 1 回経口投与した。</p> <p><主要コホート> <u>Arm A (イブルチニブ無効: 43 例) / Arm B (idelalisib*無効: 21 例) :</u> 1 週目に 20mg/日, 2 週目 50mg/日, 3 週目 100mg/日, 4 週目 200mg/日, 5 週目 400mg/日と増量し, その後継続投与した。</p> <p><拡大コホート (イブルチニブ又は idelalisib*無効: 63 例) > スクリーニング時に疾患進行の徴候の見られた腫瘍量の患者には, 第 1 週 1 日目に 20mg/日, 2~3 日目に 50mg/日, 4~7 日目に 100mg/日, 2 週目に 200mg/日, 3 週目に 400mg/日を投与することも可能とした。また, Bulkey 病変を有し 6~12 週時の評価で無反応であった患者又は 400mg/日まで増量後に疾患進行の徴候を示した患者では, 600mg/日まで増量することを可能とした。</p> <p>試験期間: 患者が本剤に忍容性があり, 疾患進行が認められず, 中止基準のいずれにも該当しない場合には, 最後の患者の登録日から最長 2 年間, 本剤の投与を継続可能とした。</p>
有効性の主要評価項目	主要コホートにおける ORR
有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ CR/CRi 率及び PR/nPR 率 ・ OS ・ DOR ・ PFS 等
有効性の探索的評価項目	MRD 陰性率 等
統計手法	全患者に対する治験責任医師判定による ORR について, 二項分布に基づき 95%CI を算出した。ORR の評価は, Arm A, Arm B 及び拡大コホートについて独立に実施した。
安全性評価項目	有害事象, バイタルサイン, 臨床検査値, 12 誘導心電図 等
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度

*: 本邦未承認

【結果】

データカットオフ時点で 127 例 [Arm A : 43 例, Arm B : 21 例, 拡大コホート : 63 例 (イブルチニブ無効例 : 48 例, idelalisib*無効例 : 15 例)] が登録され, 本剤の投与を 1 回以上受けた。50 例 (Arm A : 25 例, Arm B : 8 例, 拡大コホート : 17 例) が投与を中止し, 主な中止理由は, 疾患進行 19.7% (25/127 例), 疾患進行に関連のない有害事象 4.7% (6/127 例), 幹細胞移植 3.9% (5/127 例) 等であった。増量期に投与を中止した 7 例のうち 5 例 (Arm A : 2 例, 拡大コホート : 3 例) は有害事象による中止で, 全員がイブルチニブによる前治療を受けていた。

データカットオフ時点で, 127 例全例について治験責任医師による効果判定が得られた。Arm A 及び Arm B の全例が 24 週を超える期間を完了し, 24 週時点の IRC 判定を完了した。拡大コホートでは 63 例中 37 例が投与後 36 週までに 2 回目の評価を完了した。この 37 例の他 2 回目の評価までに進行を示した 7 例の計 44 例を治験責任医師判定による ORR の評価対象とした。36 週時に実施された拡大コホートの IRC 判定の得られた 33 例のうち, 36 週時の治験責任医師判定のない 4 例については IRC の評価より除外し, 29 例を IRC の評価対象とした。

投与期間の中央値 (範囲) は, 全 127 例で 10.2 ヶ月 (0.1~25.6 ヶ月), IRC 判定を受けた患者 97 例で 13.6 ヶ月 (0.1~25.6 ヶ月) であった。Arm A では 18.5 ヶ月 (0.1~25.6 ヶ月), Arm B では 16.3 ヶ月 (1.3~24.0 ヶ月), 拡大コホー

トでは 7.9 カ月 (0.1~13.2 カ月), 拡大コホートを含めたイブルチニブ無効例では 10.1 カ月 (0.1~25.6 カ月) であった。

* : 本邦未承認

有効性^{注)}

<主要評価項目>

データカットオフ時点での主要コホートにおける中間解析の結果では, Arm A の治験責任医師判定による ORR は 69.8% (30/43 例, 95%CI : 53.9, 82.8) であり, 全評価対象 108 例 (主要コホート : 64 例, 拡大コホート : 44 例) の治験責任医師判定による ORR は 65.7% (71/108 例, 95%CI : 56.0, 74.6) であった。IRC 判定では, Arm A の ORR は 69.8% (30/43 例, 95%CI : 53.9, 82.8) であり, 全評価対象 97 例における ORR は 73.2% (71/97 例, 95%CI : 63.2, 81.7) であった。

<副次評価項目>

CR/CRi 率 :

データカットオフ時点での主要コホートにおける中間解析の結果では, Arm A の治験責任医師による完全奏効又は骨髄回復が不完全な完全奏効を認めた割合 (CR/CRi 率) は 9.3% (4/43 例) であり, 全評価対象 108 例 (主要コホート : 64 例, 拡大コホート : 44 例) の CR/CRi 率は 9.3% (10/108 例, 95%CI : 4.5, 16.4) であった。IRC 判定では, Arm A の CR/CRi 率は 2.3% (1/43 例, 95%CI : 0.1, 12.3) であり, 全評価対象 97 例における CR/CRi 率は 1.0% (1/97 例, 95%CI : 0.0, 5.6) であった。

PFS :

データカットオフ時点における治験責任医師判定による Arm A 43 例での PFS 中央値は 21.9 カ月 (95%CI : 13.7, -) で, 全評価対象例では未達であった。Kaplan-Meier 法に基づく治験責任医師判定による 12 カ月時点の無増悪生存率の推定値は, Arm A が 71.0% (95%CI : 54.6, 82.4) であった。

OS :

データカットオフ時点で Arm A の 11 例 (25.6%) が死亡した。Kaplan-Meier 推定による OS の中央値は未達であった。全評価対象 127 例の Kaplan-Meier 法に基づく生存率の推定値は 12 カ月時点で 93.2% (95%CI : 86.7, 96.5) であった。

DOR :

データカットオフ時点で治験責任医師判定により奏効を達成した Arm A の患者 30 例において, 奏効期間の中央値は未達であった。Kaplan-Meier 推定による初回奏効から 12 カ月時点で奏効が維持されていた患者の割合は, Arm A で 79.2%, 全評価対象例で 85.2% であった。

<探索的評価項目>

MRD 陰性率 :

データカットオフ時点で, 127 例中 73 例が末梢血 MRD 評価を 1 回以上受け, 非定型表現型を発現する CLL 細胞を有している 15 例を除く評価可能な患者 58 例のうち 29 例 (50.0%) が末梢血で MRD 陰性 (CLL 細胞 0.01%未満) を達成した。このうち 17 例はその後の 1 回以上の判定で末梢血の MRD 陰性が持続しており, 5 例は骨髄 MRD 陰性を達成した。

注) idelalisib は本邦未承認であり, 拡大コホートは承認外の成績を含むため, 本項では主要コホート A 群における有効性を記載した。

安全性

データカットオフ時点で本試験に登録された 127 例 (Arm A : 43 例, Arm B : 21 例, 拡大コホート : 63 例) を安全性の解析対象として評価した。

全評価対象例中 127 例中, 拡大コホートの 1 例を除く 99.2% (126/127 例) で 1 件以上の有害事象が発現した。本剤との因果関係が「関連あり」の有害事象 (副作用) は 82.7% (105/127 例) に認められ, 発現率 10%以上の副作用は好中球減少症 29.9% (38/127 例), 下痢 27.6% (35/127 例), 悪心 26.0% (33/127 例), 貧血及び好中球数減少各 18.1% (23/127 例), 白血球数減少 17.3% (22/127 例), 血小板減少症 16.5% (21/127 例), リンパ球数減少 12.6% (16/127 例), 疲労 11.8% (15/127 例), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 9.4% (12/127 例) であった。なお, Arm A, Arm B 及び拡大コホートにおける副作用の発現率は, 72.1% (31/43 例), 81.0% (17/21 例) 75.0% (48/64 例) であった。Arm A で認められた主な副作用は, 好中球数減少 30.2% (13/43 例), 下痢 27.9% (12/43 例), 悪心 20.9% (9/43 例) 等であった。

重篤な有害事象は全評価対象では 46.5% (59/127 例) であり, Arm A, Arm B 及び拡大コホートにおける重篤な有害事象の発現率は, 67.4% (29/43 例), 42.9% (29/43 例) 59.4% (38/64 例) であった。Arm A で認められた主な重篤な有害事象は, 発熱性好中球減少症 16.3% (7/43 例), 肺炎 9.3% (4/43 例) 及び血中カリウム増加 4.7% (2/43 例) であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は, 全評価対象の 9.4% [12/127 例, (Arm A 8 例, Arm B 1 例, 拡大コホート 3 例)] に認められ, Arm A で認められた本剤の投与中止に至った有害事象は, 発熱性好中球減少症, リクター症候群, 唾液腺癌, 死亡, 疲労, 多臓器機能不全症候群, 窒息及び呼吸不全が各 2.3% (1/43 例) であった。死亡に至った有害事象は全評価対象の 5.5% [7/127 例, (Arm A 4 例, Arm B 1 例, 拡大コホート 2 例)] に認められ, 疾患の進行以外としては, 多臓器機能不全症候群, サイトカイン放出症候群, コリネバクテリウム性敗血症, 敗血症性ショック, 窒息等が各 0.8% (1/127 例) であった。

薬物動態

増量期の投与後 8 時間のベネトクラクス平均血漿中濃度は, 用量 (20~400mg) に比例して徐々に上昇した。第 5 週 1 日目の 400mg 投与後 8 時間の平均濃度は 1.78µg/mL であった。400mg の 1 日 1 回反復投与では, 第 8 週から第 24 週までの投与前平均濃度は 0.68~0.70µg/mL の範囲であった。BCR 阻害剤無効例で得られたベネトクラクス曝露は, 再発又は難治性 CLL 及び NHL を対象とした試験 (M12-175 試験) で得られた曝露と一致が認められた。

17) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (M14-032 試験) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈急性骨髄性白血病〉

1) M14-358 試験 : 海外第 I b 相試験 (外国人データ) ¹⁸⁾

試験概要 ^{注 1)}

目的	用量漸増ステージ : 未治療の AML 患者に本剤をアザシチジンと併用 (V+AZA) 投与したとき又は, 本剤及び decitabine (本邦未承認) と併用投与したときの安全性, 薬物動態の評価 薬物相互作用 (DDI) サブ試験 : 強力な CYP3A 阻害剤であるボサコナゾールを本剤と併用したときの本剤の安全性及び薬物動態に対するボサコナゾールの影響の評価 拡大ステージ : 未治療の AML 患者に V+AZA を投与したとき又は, 本剤及び decitabine 併用時の安全性及び完全寛解 (CR), 血球数回復が不完全な CR (CRi) 等の有効性の評価, 並びに全生存期間 (OS) の算出
試験デザイン	多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量漸増, 安全性拡大試験
対象	併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者

主な選択基準	以下の基準を満たす 60 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG performance status スコアが 0～2 (75 歳以上) 又は 0～3 (60 歳以上 74 歳以下) の患者 ・ 十分な腎機能及び肝機能を有する患者 ・ 拡大ステージ 2 に組み入れる被験者は、強力な寛解導入療法の適応とならない患者を定めた修正 Ferrara 基準¹⁾を満たす者
主な除外基準	・ AML に対する前治療 (ヒドロキシカルバミドは除く) が行われた患者
試験方法	用量漸増ステージではアザシチジン併用下で本剤を漸増投与したときの安全性及び薬物動態を評価し (Arm B), 続く拡大ステージでは本剤をアザシチジンと併用投与したときの有効性及び安全性を評価した (ステージ 1: Arm E, ステージ 2: Arm G). いずれのステージでも, 本剤を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与し, アザシチジン (75mg/m ²) を各サイクルの 1～7 日目に皮下又は静脈内投与した. <用量漸増ステージ> <u>Arm B (22 例)</u> 患者を 4 段階の用量漸増コホート (C1～C4) に登録し, 本剤 20mg (C1), 50mg (C2) 又は 100mg (C3 及び C4) を 2 日目から開始して 6 日目まで増量し, 以降はそれぞれの規定用量 (400mg [C1], 800mg [C2 及び C3] 及び 1,200mg [C4]) で継続投与した. <拡大ステージ 1> <u>Arm E (50 例)</u> 本剤 100mg を 1 日目から開始して 3 日目まで増量し, 以降は規定用量 400mg で継続投与 (Arm E1), 又は本剤 100mg を 1 日目から開始して 4 日目まで増量し, 以降は規定用量 800mg で継続投与 (Arm E2) した. <拡大ステージ 2> <u>Arm G (55 例)</u> 本剤 100mg を 1 日目から開始し, 2 日目 200mg, 3 日目 400mg まで増量し, 以降は規定用量 400mg で継続投与した. 試験期間: 患者が寛解を示した場合, ベネフィットが継続して認められた場合, 又は血液学的寛解を示した場合 (再発又は治療抵抗が認められない場合) に限り, 治療投与の継続を可能とした.
有効性の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全奏効率 (完全寛解 [CR] + 血球数回復が不完全な完全寛解 [CRi] + 部分寛解 [PR]) (ORR) ・ 複合的完全寛解率 ・ CR+CRi 持続期間 (CR+CRi 率) ・ 全生存期間 (OS) ・ サイクル 2 開始時までの CR+CRi 率 ・ ベースライン後の輸血非依存^{注2)} 率 ・ CR+CRi を達成した患者における微小残存病変 (MRD) 陰性 (<10⁻³) 率 (探索的評価項目) 等
統計手法	ORR, CR+CRi 率, サイクル 2 開始時までの CR+CRi 率, ベースライン後の輸血非依存率とその 95%信頼区間 (CI) を算出した. CR+CRi 持続期間及び OS の分布は, Kaplan-Meier 法を用いて算出し, 中央値とその 95% CI を算出した.
安全性評価項目	有害事象, 臨床検査値, バイタルサイン, 身体所見
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

注 1): 本試験における用量漸増ステージの Arm A, 並びに拡大ステージ 1 の Arm D1 及び D2, 薬物相互作用 (DDI) サブ試験の Arm C は, 本剤と本邦未承認である decitabine との併用投与による承認外の成績を含むため, 本項では本剤とアザシチジンの併用投与による成績を記載した.

注 2): 56 日以上輸血を行わない状態.

【結果】

データカットオフ時点で計 212 例が組み入れられ^{注)}, このうち用量漸増ステージ (Arm B) の 22 例, 拡大ステージ 1 の 50 例 (Arm E1 及び E2 に各 25 例), 並びに拡大ステージ 2 (Arm G) の 55 例の計 127 例で本剤とアザシチジンが

併用投与された。試験全体で規定用量 400, 800 及び 1,200mg が投与された患者はそれぞれ 84 例, 37 例及び 6 例で、本剤投与期間の中央値はそれぞれ 6.4 カ月 (範囲: 0.1~38.1 カ月), 4.8 カ月 (範囲: 0.1~40.1 カ月) 及び 4.5 カ月 (範囲: 0.4~12.2 カ月) であった。

注) 本試験には本剤と本邦未承認である decitabine を併用投与した用量漸増ステージ (Arm A: 23 例), 拡大ステージ 1 (Arm D1 及び D2 各 25 例), DDI サブ試験 (Arm C: 12 例) が設定されているが, 承認外の成績を含むため, 本剤とアザシチジンを併用投与した 127 例の成績を記載した。

用量漸増ステージ (Arm B) の登録例数及び増量方法

コホート	登録例数	初回用量 ^a (mg)	3 日目用量 (mg)	4 日目用量 (mg)	5 日目用量 (mg)	6 日目用量 (mg)	規定用量 (mg)
C1	4	20	50	100	200	400	400
C2	6	50	100	200	400	800	800
C3	6	100	200	400	800	- ^b	800
C4	6	100	200	400	800	1,200	1,200

a: 用量漸増ステージでの本剤の投与は, 2 日目から開始した。

b: C3 での増量は 5 日目までとした。

拡大ステージ 1 (Arm E) の登録例数及び増量方法

Arm	登録例数	初回用量 (mg)	2 日目用量 (mg)	3 日目用量 (mg)	4 日目用量 (mg)	規定用量 (mg)
E1	25	100	200	400	- ^a	400
E2	25	100	200	400	800	800

a: Arm E1 での増量は 3 日目までとした。

用量漸増ステージ (Arm B) では, いずれのコホートにおいても用量制限毒性 (DLT)^{*}は認められなかった。拡大ステージ 1 の本剤 400mg 及び 800mg とアザシチジン併用時の安全性及び有効性の比較では, 有害事象の発現状況と, 有効性及び本剤 800mg 投与時の好中球数回復に要する期間延長による潜在的なリスクを考慮して, 本剤の推奨用量を 400mg に決定した。

※: DLT は以下のように定義した。

- ・ 治験薬との因果関係「関連あり」と判断された Grade 3 以上の非血液学的毒性 (ただし, AML 患者や進行した AML 患者で一般的にみられる事象を除く)
- ・ Grade 3 以上の貧血, 好中球減少症又は血小板減少症で, 骨髓低形成を伴うが 5%以下の骨髓中の芽球割合が 42 日間以上持続している場合

有効性

ORR:

データカットオフ時点における治験責任医師判定の ORR は, V400mg, 800mg 及び 1,200mg+AZA 群でそれぞれ 71.4% (60/84 例, 95%CI: 60.5, 80.8), 62.2% (23/37 例, 95%CI: 44.8, 77.5) 及び 6 例中 2 例であった。また, CR+CRi 率はそれぞれ 71.4% (60/84 例, 95%CI: 60.5, 80.0), 59.5% (22/37 例, 95%CI: 42.1, 75.2) 及び 6 例中 2 例であった。

CR+CRi 持続期間:

データカットオフ時点における治験責任医師判定の CR+CRi 持続期間の中央値は, V400mg, 800mg 及び 1,200mg+AZA 群でそれぞれ 21.9 カ月 (95%CI: 15.1, 30.2 カ月), 16.1 カ月 (95%CI: 10.9, 31.0 カ月), 5.8 カ月 (95%CI: 2.3, 9.4 カ月) であった。

OS :

データカットオフ時点における OS の中央値は、V400mg+AZA 群では 16.4 カ月 (95%CI : 11.3, 24.5 カ月), V800mg+AZA 群では 19.8 カ月 (95%CI : 7.7, 28.5 カ月), V1,200mg+AZA 群では 8.8 カ月 (95%CI : 0.9, 17.0 カ月) であった。

サイクル 2 開始時までの CR+CRi 率 :

データカットオフ時点における治験責任医師判定の V400mg+AZA 群でのサイクル 2 開始時までの CR+CRi 率は、46.4% (39/84 例, 95%CI : 35.5, 57.6) であった。

輸血非依存率 :

データカットオフ時点における V400mg+AZA 群での赤血球及び血小板の輸血非依存 (56 日以上輸血を行わない状態) を達成した患者の割合は、それぞれ 64.3% (54/84 例) 及び 70.2% (59/84 例) で、赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した患者の割合は 61.9% (52/84 例) であった。

<探索的評価項目>

CR+CRi を達成した患者における MRD 陰性率 :

データカットオフ時点における治験責任医師判定の CR+CRi を達成した患者のうち MRD 陰性 (<10⁻³) を達成した患者の割合は、V400mg, +AZA 群で 48.3% (29/60 例) であった。

安全性

有害事象は、V400mg+AZA 群の 100% (84/84 例), V 全用量+AZA 群の 100% (127/127 例) に認められ、本剤との因果関係「関連あり」の有害事象 (副作用) は、V400mg+AZA 群で 90.5% (76/84 例), V 全用量+AZA 群で 91.3% (116/127 例) であった。主な副作用は、V400mg+AZA 群で悪心 44.0% (37/84 例), 白血球数減少 31.0% (26/84 例), 好中球数減少及び血小板数減少各 27.4% (23/84 例), 下痢 23.8% (20/84 例), 嘔吐 22.6% (19/84 例), 貧血及び疲労各 21.4% (18/84 例) 等, V 全用量+AZA 群で悪心 40.2% (51/127 例), 白血球数減少 30.7% (39/127 例), 好中球数減少及び血小板数減少各 25.2% (32/127 例), 疲労 22.8% (29/127 例), 下痢 20.5% (26/127 例) 等であった。

重篤な有害事象は、V400mg+AZA 群の 77.4% (65/84 例), V 全用量+AZA 群の 76.4% (97/127 例) に認められた。本剤との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は、V400mg+AZA 群で発熱性好中球減少症 9.5% (8/84 例), 肺炎 8.3% (7/84 例) 等, V 全用量+AZA 群で発熱性好中球減少症 9.4% (12/127 例), 肺炎 7.1% (9/127 例), 菌血症及び敗血症各 1.6% (2/127 例) 等であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、V400mg+AZA 群の 25.0% (21/84 例), V 全用量+AZA 群の 25.2% (32/127 例) に認められ、主なものは V400mg+AZA 群で発熱性好中球減少症 3.6% (3/84 例), 肺炎 2.4% (2/84 例) 等, V 全用量+AZA 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各 2.4% (3/127 例), 好中球減少症, 敗血症性ショック及び呼吸不全各 1.6% (2/127 例) 等であった。

アザシチジンの投与中止に至った有害事象は、V400mg+AZA 群の 21.4% (18/84 例), V 全用量+AZA 群の 22.0% (28/127 例) に認められ、主なものは V400mg+AZA 群で発熱性好中球減少症 3.6% (3/84 例) 等, V 全用量+AZA 群で発熱性好中球減少症 2.4% (3/127 例), 好中球減少症, 肺炎, 敗血症性ショック, 呼吸不全各 1.6% (2/127 例) 等であった。

死亡に至った有害事象は、V400mg+AZA 群の 15.5% (13/84 例), V 全用量+AZA 群の 15.7% (20/127 例) に認められた。本剤との因果関係「関連あり」の死亡に至った有害事象は、V400mg+AZA 群で突然死, 肺炎及び呼吸不全各 1 例, V 全用量+AZA 群で突然死, 肺炎, 呼吸不全, シュードモナス性敗血症及び敗血症各 1 例であった。

薬物動態

本剤をアザシチジンと併用投与したときの定常状態におけるベネトクラスの C_{max} 又は AUC_{0-24h} は、検討した本剤の用量範囲内 (400~1,200mg) で用量比例性が認められた。本剤 400mg をアザシチジンと併用投与したときのサイクル

1の3日目での投与後8時間の平均血漿中濃度は1.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。本剤400mgを投与した患者のサイクル2～8の来院日での本剤投与前の平均血漿中濃度は0.49～0.84 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内であった。

18) 社内資料：海外第I b相試験（M14-358試験）（2021年3月23日承認，CTD 2.7.2.2）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) M14-387試験：海外第I/II相試験（外国人データ）²⁰⁾

試験概要

<p>目的</p>	<p>第I相： 未治療AML患者に本剤を低用量シタラビン（LDAC）と併用した場合の安全性及び薬物動態を評価し，最大耐量（MTD）*及び第II相の推奨用量（RPTD）の評価する。 ※：DLTの発現が組み入れた症例の33%未満であった場合は規定用量の増量を継続し，DLTの発現が組み入れた症例の33%以上であった場合は増量を中止し，直前のコホートでの規定用量をMTDとすることとした。なお，DLTの定義は以下とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたGrade 4以上の非血液学的毒性（ただし，AML患者や進行したAML患者で一般的にみられる事象を除く） ・ Grade 4以上の汎血球減少症で，骨髓低形成を伴うが5%以下の骨髓中の芽球割合が42日間以上持続している場合 <p>初期第II相： 全奏効率（ORR）を含む有効性を予備的に評価し，本剤をRPTDでLDACと併用した際の安全性を評価する。</p> <p>第II相コホートC： 医学的に適応となる支持療法（CYP3Aを強力に阻害する薬剤等）を追加投与したときの全奏効率（ORR）を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増，安全性拡大試験</p>
<p>対象</p>	<p>併存疾患又はその他の要因により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>以下の基準を満たす60歳以上の患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG performance status スコアが0～2（75歳以上）又は0～3（60歳以上74歳以下）の患者 ・ 推測される余命が12週間以上の患者 ・ 併存疾患または他の要因により標準的なシタラビン+アントラサイクリン寛解導入レジメンによる治療の適応とならない患者 ・ AML治療歴のない患者（ヒドロキシカルバミドでの治療は除く。ただし，ヒドロキシカルバミドの投与は本試験の初回サイクルのみとした） ・ 十分な腎機能及び肝機能を有する患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往の骨髓疾患に対してシタラビンによる治療を受けた患者 ・ 急性前骨髓球性白血病の患者 ・ AMLに関連する活動性の中樞神経系浸潤を有する患者 ・ 試験組み入れ後12週間以内に骨髓又は幹細胞移植が予定されている患者
<p>試験方法</p>	<p>本試験は，3つのパート（第I相パート，初期第II相パート，第II相コホートC）から構成された。第I相パート（用量漸増パート）ではLDAC併用下で本剤を漸増投与したときの安全性及び薬物動態を評価し，最大耐量（MTD）及び推奨用量（RPTD）を決定した。初期第II相パートではRPTDの本剤をLDACと併用投与したときの有効性及び安全性を評価し，続く第II相コホートCでは医学的に適応となる支持療法の追加投与が認められている患者を組み入れて有効性を評価した。いずれのパート及びコホートでも，本剤を28日サイクルで1日1回経口投与し，LDAC（20mg/m²）は各サイクルの1～10日目に皮下投与した。</p> <p><第I相パート（用量漸増パート）> 用量レベル1では本剤50mg（2日目）から開始して6日目に600mgと増量し，以降は規定用量600mgで継続投与し，用量レベル2では本剤100mg（2日目）から開始して6日</p>

	<p>目に 800mg と増量し、以降は規定用量 800mg で継続投与した（用量レベル 1：8 例，用量レベル 2：10 例）。</p> <p><初期第Ⅱ相パート> 本剤 50mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目にそれぞれ 100，200，400 及び 600mg と増量し，以降は規定用量 600mg で継続投与した（53 例）。</p> <p><第Ⅱ相コホート C> 本剤 100mg（1 日目）から開始し，2，3 及び 4 日目にそれぞれ 200，400 及び 600mg と増量し，以降は規定用量 600mg で継続投与した（21 例）。</p> <p>試験期間：副作用に対して忍容性があり，疾患がコントロールされている場合，最終被験者の組み入れ日から最長 2 年間，又は中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続した。2 年間経過後も，治験薬によるベネフィットが継続している可能性のある患者に対しては，継続投与の可否を検討した。</p>
有効性の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全奏効率（完全寛解 [CR] + 血球数回復が不完全の完全寛解 [CRi] + 部分寛解 [PR]）（ORR [治験責任医師判定による評価]） ・複合的完全寛解率（CR+CRi 率） ・サイクル 2 までの CR+CRi 率 ・CR+CRi 持続期間 ・全生存期間（OS） ・ベースライン後の輸血非依存^{注)}率 ・CR+CRi を達成した患者における微小残存病変（MRD）陰性（$<10^{-3}$）率（探索的評価項目）等
統計手法	<p>ORR，CR+CRi 率，ベースライン後の輸血非依存率とその 95%信頼区間（CI）を算出した。</p> <p>CR+CRi 持続期間及び OS の分布は，Kaplan-Meier 法を用いて算出し，中央値とその 95% CI を算出した。</p> <p>MRD データに基づく探索的解析として，MRD レベル別の寛解達成率を算出した。</p>
安全性評価項目	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

注)：56 日以上輸血を行わない状態。

【結果】

データカットオフ時点で，第Ⅰ相パート（用量漸増パート）の計 18 例（規定用量 600mg：8 例，規定用量 800mg：10 例），初期第Ⅱ相パート（規定用量 600mg）の 53 例，第Ⅱ相コホート C（規定用量 600mg）の 21 例の計 92 例で本剤と LDAC が併用投与された。本剤投与期間の中央値は，全体（92 例）で 4.0 カ月（範囲：0.2～41.8 カ月），本剤 600mg を LDAC と併用投与した患者（82 例）で 4.2 カ月（範囲：0.2～41.8 カ月）であった。

第Ⅰ相パート（用量漸増パート）の登録例数及び増量方法

用量レベル	登録例数	初回用量 ^a (mg)	3 日目用量 (mg)	4 日目用量 (mg)	5 日目用量 (mg)	6 日目用量 (mg)	規定用量 (mg)
1	8	50	100	200	400	600	600
2	10	100	200	400	600	800	800

a：第Ⅰ相パート（用量漸増パート）での本剤の投与は，2 日目から開始した。

第Ⅰ相パート（用量漸増パート）で，用量レベル 1 に組み入れられた患者では用量制限毒性（DLT）は認められず，サイクル 2 を開始する前に投与中断となったのは 6 例中 1 例であった。用量レベル 2 に組み入れられた患者（10 例）では，1 例が治験実施計画書に定義された DLT を発現し，別の 2 例はサイクル 1 の最後に臨床的に骨髄中に白血病細胞がない状態に至ったものの，サイクル 2 の投与延期が必要となった。これらの結果及び 600mg の用量レベルで組み入れられた患者に認められた早期の有効性及び忍容性を考慮して，LDAC 併用下での本剤の MTD 及び RPTD を 600mg に決定した。

有効性

ORR :

データカットオフ時点における治験責任医師判定の ORR は、V600mg 又は 800mg+LDAC 群で 53.3% (49/92 例, 95% CI : 42.6, 63.7), V600mg+LDAC 群で 54.9% (45/82 例, 95% CI : 43.5, 65.9) であった。また、CR+CRi 率はそれぞれ 52.2% (48/92 例, 95% CI : 41.5, 62.7), 53.7% (44/82 例, 95% CI : 42.3, 64.7) であった。

CR+CRi 持続期間 :

データカットオフ時点における治験責任医師判定の CR+CRi 持続期間の中央値は、V600mg 又は 800mg+LDAC 群で 9.8 カ月 (95% CI : 5.3, 14.8 カ月), V600mg+LDAC 群で 9.8 カ月 (95% CI : 5.3, 14.9 カ月) であった。

OS :

データカットオフ時点における OS の中央値は、V600mg 又は 800mg+LDAC 群で 9.0 カ月 (95% CI : 5.6, 13.3 カ月), V600mg+LDAC 群で 9.7 カ月 (95% CI : 5.7, 14.0 カ月) であった。

輸血非依存率 :

データカットオフ時点における V600mg+LDAC 群での赤血球及び血小板の輸血非依存 (56 日以上輸血を行わない状態) を達成した患者の割合は、それぞれ 47.6% (39/82 例) 及び 58.5% (48/82 例) で、赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した患者の割合は 45.1% (37/82 例) であった。

<探索的評価項目>

CR+CRi を達成した患者における MRD 陰性率 :

データカットオフ時点における治験責任医師判定の CR+CRi を達成した患者のうち MRD 陰性 (<10⁻³) を達成した患者の割合は、V600mg 又は 800mg+LDAC 群及び V600mg+LDAC 群でそれぞれ 33.3% (16/48 例) 及び 31.8% (14/44 例) であった。

安全性

有害事象は、V600mg+LDAC 群の 100% (82/82 例), V 全用量+LDAC 群の 100% (92/92 例) に認められ、本剤との因果関係「関連あり」の有害事象 (副作用) は、V600mg+LDAC 群で 89.0% (73/82 例), V 全用量+LDAC 群で 89.1% (82/92 例) であった。主な副作用は、V600mg+LDAC 群で悪心 54.9% (45/82 例), 下痢 29.3% (24/82 例), 血小板減少症, 疲労及び白血球数減少各 26.8% (22/82 例), 貧血 24.4% (20/82 例), 好中球減少症及び嘔吐各 23.2% (19/82 例), 血小板数減少及び食欲減退各 20.7% (17/82 例) 等, V 全用量+LDAC 群で悪心 53.3% (49/92 例), 血小板減少症, 下痢及び疲労各 27.2% (25/92 例), 白血球数減少 26.1% (24/92 例), 貧血及び好中球減少症各 25.0% (23/92 例), 嘔吐 23.9% (22/92 例), 食欲減退 20.7% (19/92 例) 等であった。

重篤な有害事象は、V600mg+LDAC 群の 91.5% (75/82 例), V 全用量+LDAC 群の 91.3% (84/92 例) に認められた。本剤との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は、V600mg+LDAC 群で発熱性好中球減少症 8.5% (7/82 例), 肺感染 2.4% (2/82 例) 等, V 全用量+LDAC 群で発熱性好中球減少症 8.7% (8/92 例), 貧血及び肺感染各 2.2% (2/92 例) 等であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、V600mg+LDAC 群の 32.9% (27/82 例), V 全用量+LDAC 群の 34.8% (32/92 例) に認められ、主なものは V600mg+LDAC 群で血小板減少症, 敗血症, 白血球数増加, 悪性新生物進行及び頭蓋内出血各 2.4% (2/82 例) 等, V 全用量+LDAC 群で悪性新生物進行 3.3% (3/92 例), 発熱性好中球減少症, 血小板減少症, 敗血症, 白血球数増加及び頭蓋内出血各 2.2% (2/92 例) 等であった。

LDAC の投与中止に至った有害事象は、V600mg+LDAC 群の 35.4% (29/82 例)、V 全用量+LDAC 群の 37.0% (34/92 例) に認められ、主なものは V600mg+LDAC 群で血小板減少症、敗血症、白血球数増加、頭蓋内出血各 2.4% (2/82 例) 等、V 全用量+LDAC 群で発熱性好中球減少症、血小板減少症、敗血症、白血球数増加、悪性新生物進行、頭蓋内出血各 2.2% (2/92 例) 等であった。

死亡に至った有害事象は、V600mg+LDAC 群の 19.5% (16/82 例)、V 全用量+LDAC 群の 21.7% (20/92 例) に認められた。本剤との因果関係「関連あり」の死亡に至った有害事象は、V600mg+LDAC 群で急性肝不全、死亡、肺感染及び敗血症各 1 例、V 全用量+LDAC 群で急性肝不全、死亡、肺感染、敗血症及びカンジダ性肺炎各 1 例であった。

薬物動態

併用投与時の本剤とシタラビンの曝露は、それぞれを単剤で投与したときの曝露量と同程度であったことから、両薬剤間には薬物動態上の相互作用はないことが示唆された。サイクル 1 の 6 日目での本剤 600mg 投与後 8 時間の平均血漿中濃度は 1.89µg/mL であった。サイクル 2～13 の来院日での本剤投与前の平均血漿中濃度は 0.67～1.01µg/mL の範囲内であった。

20) 社内資料：海外第 I/II 相試験 (M14-387 試験) (2021 年 3 月 23 日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) M14-212 試験：海外第 II 相試験 (外国人データ) ²¹⁾

試験概要

目的	AML 患者に本剤を単剤で投与したときの予備的な有効性及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同, 非盲検, 非対照試験
対象	再発又は難治性, 又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG performance status スコアが 0～2 の患者 ・ 十分な腎機能及び肝機能を有する患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 白血球数が $25 \times 10^9/L$ 超の患者 ・ 急性前骨髄球性白血病の患者
試験方法	<p>本試験は 2 部構成 (パート 1 及びパート 2 [拡大パート]) とした。パート 1 では抗腫瘍効果を評価し、レジメンの安全性を確認した。パート 1 で十分な有効性のシグナルが認められた場合は、抗腫瘍効果及び安全性を評価するパート 2 を開始することとし、新たに患者を追加した。いずれのパートでも、本剤を 1 日 1 回経口投与した。</p> <p><u>パート 1 (32 例)</u> 本剤を 1 日 1 回経口投与で 20mg から開始し、2, 3, 4 及び 5 日目にそれぞれ 50, 100, 200 及び 400mg に増量し、以降は規定用量 800mg で継続投与した。本剤投与開始後 4 週間後に完全寛解 (CR) /白血球数回復が不完全の完全寛解 (CRi) 未達成、かつ腫瘍崩壊症候群 (TLS) 関連のシグナルが認められない場合には、1,200mg まで増量することを可能とした。</p> <p><u>パート 2 (拡大パート: 0 例)</u> 中間解析の結果から、パート 1 での有効性シグナルは不十分であると判断したため、パート 2 は実施しなかった。</p> <p>試験期間：患者は、疾患進行、同意撤回、又は他の中止基準 (例：併用禁止薬の投与、3 週間の投与中断を要する毒性、臨床的ベネフィットがない状況で 3 回以上の減量、治験実施計画書の不遵守) のいずれかに該当しない限り、本剤の投与を継続した。</p>
有効性の主要評価項目	寛解 (CR, CRi 又は部分寛解 [PR]) を達成した患者の割合
統計手法	Simon の 2 段階最適デザインを用いて組み入れた患者 54 例中 16 例以上が寛解を達成した場合、本試験の目標は達成できたとみなした。

安全性評価項目	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

【結果】

AML 患者 32 例（前治療歴あり：30 例，前治療歴なし：2 例）はいずれも本剤 800mg まで増量し，このうち 15 例はさらに 1,200mg まで増量した．本剤投与期間の中央値は 62 日間（範囲：13～244 日間）であった．

有効性

寛解率：

全体として 18.8%（6/32 例）が AML 改訂 IWG 規準⁹⁾に基づく寛解（CR：2 例，CRi：4 例，PR：0 例）を達成した．6 例はすべて再発/難治性の AML 患者で，このうち 5 例は本剤投与開始から 5 週間以内に寛解を達成した．なお，寛解持続期間は寛解率が低かったため算出しなかった．

安全性

有害事象は 100%（32/32 例）に認められ，本剤との因果関係「関連あり」の有害事象（副作用）は 75.0%（24/32 例）であった．主な副作用は，悪心 40.6%（13/32 例），下痢 25.0%（8/32 例）等であった．

重篤な有害事象は 84.4%（27/32 例）に認められた．本剤との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症，下痢及びシュードモナス性菌血症各 1 例であった．

投与中止に至った有害事象は 31.3%（10/32 例）に認められ，主なものは悪性新生物進行 12.5%（4/32 例），発熱性好中球減少症 6.3%（2/32 例）等であった．

死亡に至った有害事象は 37.5%（12/32 例）に認められた．本剤との因果関係「関連あり」の死亡に至った有害事象は認められなかった．

薬物動態

AML 患者 13 例に本剤 800mg を反復投与したときの T_{max} の中央値は 6 時間であり，C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値はそれぞれ 3.74µg/mL 及び 61.6µg・h/mL であった．

21) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（M14-212 試験）（2021 年 3 月 23 日承認，CTD 2.7.2.2）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照．

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験：

〈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）〉

① M13-834 試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験^{11,12,22)}

試験概要

目的	第Ⅰ相パート：血液がん患者を対象に本剤を単剤で経口投与したときの安全性，薬物動態及び予備的有効性の評価 第Ⅱ相パート：再発又は難治性の CLL 患者に本剤とリツキシマブを併用投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照試験
対象	第Ⅰ相パート：再発/難治性 NHL 又は MM 患者 (Arm A)，再発/難治性 CLL/SLL 患者 (Arm B)，再発/難治性 AML 患者 (Arm C) 第Ⅱ相パート：再発/難治性 CLL (Arm D)

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG performance status スコアが 1 以下で、以下の診断及び病態を有し、治療が必要と判断された 20 歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> <CLL/SL (Arm B) > TLS のリスクが高い CLL/SL 患者は、登録前にアッヴィ社のメディカルモニターによる事前許可を必要とした. ✓ フルダラビンを含む治療（フルダラビン+シクロホスファミド、フルダラビン+リツキシマブ、フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ）又はアルキル化剤（chlorambucil, ベンダムスチン）による治療等の標準治療後に再発したか、標準治療に対して難治性の患者 ✓ 他の根治治療の選択肢がなく、標準治療とされる選択肢をすべて実施した患者 <AML (Arm C) > ✓ WHO の分類基準の定義に従って、AML であることが組織学的に診断され、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性の AML 患者 ・ 未治療の AML 患者 ✓ 60 歳以上の患者 ✓ 未治療の AML 患者の場合、以下の定義に従って、寛解導入療法の適応とならない患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 75 歳以上の AML 患者 ・ 60 歳以上 74 歳以下であり、少なくとも以下のいずれかひとつに該当する併存疾患を有しているため、強力な寛解導入療法の適応とならない患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG performance status スコアが 2 又は 3 ・ 治療を要するうっ血性心不全、駆出率 50%以下、又は慢性安定狭心症の既往 ・ 一酸化炭素肺拡散能（DLCO）65%以下、又は 1 秒量（FEV1）65%以下 ・ クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 45 mL/分未満（修正 Cockcroft-Gault 式で算出） ・ 総ビリルビンが基準範囲の上限（以下「ULN」）の 1.5 倍を超え 3.0 倍以下の中等度の肝機能障害 ・ 強力な寛解導入療法の適応とならないと治験責任医師が判断する上記以外の併存疾患を有している患者については、組入れ前に本試験のメディカルモニターの承認を得ることとした. ✓ 少なくとも 12 週間以上の生存が期待できる患者 ✓ ECOG performance status スコアが以下の基準にあてはまる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 75 歳以上：0-2 ・ 60 歳以上 74 歳以下：0-3 <CLL (Arm D) > ✓ 1 ライン以上の治療後に再発したか、治療に対して難治性の患者 2008 年 IWCLL NCI-WG ガイドラインに従い、再発/難治性 CLL と診断された患者 <NHL (Arm A) > スクリーニング時に測定可能な病変を有し以下のいずれかの定義に該当した患者 ✓ WHO 分類で定義された NHL（成熟 B 細胞腫瘍のみ）であると組織学的に診断された患者（ただし、除外基準に該当する場合を除く） ✓ R-CHOP 療法、リツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン、又はフルダラビンを含む治療等の標準治療後に再発したか、標準治療に対して難治性の患者 ✓ 他の根治治療の選択肢がなく、標準治療とされる選択肢をすべて実施した患者 他のリンパ増殖性疾患を有する患者はアッヴィ社のメディカルモニターとの検討により適否を判断された. <MM (Arm A) > 過去に 1 ライン以上の治療（導入療法、その後の幹細胞移植及び維持療法は 1 ラインとみなした）を受けたことのある患者で、スクリーニング時に測定可能な病変を有し、以下のいずれかの定義に該当した患者 TLS のリスクが高い MM 患者の場合、アッヴィ社のメディカルモニターと治験責任医
---------------	--

	<p>師の協議により適格と判断された患者のみ組み入れ可とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 血清たん白電気泳動検査での単クローン性 (M) たん白が 1.0g/dL 以上 ✓ 尿たん白の電気泳動検査 (24 時間蓄尿) で単クローン性 (M) たん白が 200mg 以上, 又は血清免疫グロブリン遊離軽鎖 (FLC) 値が 10mg/dL 以上で, FLC の κ/λ 比が異常 • スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準範囲内にある患者 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間が基準範囲下限 (ULN) の 1.2 倍以下 ✓ 修正 Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿により算出されたクレアチニンクリアランス (CLL/SLL 患者: 50mL/min 以上, NHL 患者: 50mL/min 以上, AML 患者: 30mL/min 以上, MM 患者: 30mL/min 以上) クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以下の MM 患者では, 患者の医学的管理についてアッヴィ社のメディカルモニターと協議することとした。 ✓ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3.0 倍以下 ✓ ビルルビンが ULN の 1.5 倍以下 Gilbert 症候群を有する患者の場合, アッヴィ社のメディカルモニターの許可が得られれば, ビルルビンが ULN の 1.5 倍を超えてもよいこととした。74 歳以下の AML 患者の場合, ビルルビンが ULN の 3.0 倍未満とした。 ✓ 十分な血液機能 AML 患者の場合, ヘモグロビン値, 血小板数及び末梢血好中球数について規定しないが, 白血球数については除外基準に抵触しない患者 • 幹細胞移植を受けたことがある NHL 又は MM 患者 <ul style="list-style-type: none"> ✓ NHL 患者: 自己幹細胞移植 (例; 骨髄) を受けたことがある患者の場合, 本剤投与開始までに移植から 6 ヶ月を上回る期間が経過し, 成長因子製剤の投与と関わりなく, 十分な末梢血球数を有する患者 ✓ MM 患者: 自己又は同種幹細胞移植を受けたことがある患者の場合, 成長因子製剤の投与と関わりなく, 十分な末梢血球数を有し, 移植関連毒性から既に回復している患者で, かつ本剤の投与開始までに自己移植後 100 日経過, 又は同種移植から 6 ヶ月以上経過し, 治療を必要とする活動性の移植片対宿主病を発症していない患者
<p>主な除外基準</p>	<p>以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の臨床的に重要なコントロール不良の状態がみられた患者 (ウイルス性, 細菌性又は真菌性のコントロール不良の全身性感染症, 本剤の初回投与前 1 週間以内に認められた発熱及び好中球減少症が含まれるが, これらに限定されるものではない) • 過去 6 ヶ月以内に腎臓, 神経, 精神, 肺, 内分泌, 代謝, 免疫, 心血管又は肝臓の疾患の重要な既往歴があり, 本試験への参加に悪影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者 過去 6 ヶ月以内に上述の疾患のいずれかに対して介入が必要となった患者については, 治験責任医師とアッヴィ社のメディカルモニターで協議することとした。 • 試験組み入れ前 3 年以内に, MM, NHL, AML 又は CLL/SLL 以外の活動性悪性腫瘍の既往歴を有する患者 ただし, 適切に治療された子宮頸部上皮内癌, 皮膚の基底細胞癌又は皮膚の限局性の有棘細胞癌, 根治目的で外科的に除去された (又は他の方法で治療された) 限局性の悪性腫瘍は除く。 • リクター症候群であることが生検で確認された患者 • 前リンパ球性白血病を有する患者 • 活動性かつコントロール不良の自己免疫性血球減少症 (2 週間以上) を有する患者 (自己免疫性溶血性貧血及び特発性血小板減少性紫斑病を含む) 等

試験方法	<p><第 I 相パート> <u>Arm A (再発又は難治性 NHL 又は MM : 20 例)</u> 患者を規定用量として 300mg, 600mg, 900mg 及び最大 1,200mg とする 4 つの用量漸増コホートに割付け, それぞれ増量期に続き本剤を 1 日 1 回経口投与した. 増量期では, 初回用量をそれぞれ 50mg, 100mg, 300mg 又は 400mg と設定し, 各コホートの規定用量まで 3 段階で増量した.</p> <p><u>Arm B (再発又は難治性 CLL/SLL : 6 例)</u> 本剤投与を増量期では初回の 1 週目に 20mg/日から開始し, その後 2, 3, 4 及び 5 週目に, それぞれ 50mg → 100mg → 200mg → 400mg と 5 週間をかけて規定用量 400mg まで増量した. その後 400mg 1 日 1 回投与を病態の悪化等が認められるまで継続した.</p> <p><u>Arm C (再発又は難治性 AML : 6 例)</u> 本剤 1 日 1 回 100mg (2 日目) から投与を開始し, 3 日目に 200mg, 4 日目に 400mg と増量し, 規定用量 400mg で継続投与した. アザシチジン (75mg/m²) は 28 日を 1 サイクルとして, 各サイクルの 1~7 日目にかけて皮下又は静脈内投与した.</p> <p><第 II 相パート> <u>Arm D (再発又は難治性 CLL : 6 例)</u> Arm B と同様に 5 週間をかけて規定用量 400mg まで増量した後, リツキシマブの点滴静注を開始し (初回に 375mg/m²/回, 2 回目以降 500mg/m²/回), 1 サイクル 28 日として最大 6 サイクルまで投与した. リツキシマブの投与期間中は引き続き本剤 400mg を単剤で 1 日 1 回投与した. リツキシマブとの併用投与終了後, 本剤 400mg の単剤投与を病態の悪化等が認められるまで継続した.</p> <p>試験期間: 第 I 相パートの投与期間では, 患者が継続して本剤に忍容性があり, 疾患進行が認められず, 中止基準のいずれにも該当しない場合には, 最後の患者の登録日から最長 2 年間, 本剤を継続投与してよいとした.</p>
有効性の主要評価項目	<u>Arm D</u> ・ ORR
有効性の副次評価項目	<u>Arm D</u> ・ CR/CRi 率 ・ PFS ・ DOR 等 <u>Arm B</u> ・ ORR ・ CR/CRi 率 ・ PFS ・ DOR 等 <u>Arm C</u> ・ ORR ・ CR 率 ・ CRi 率 ・ CRh 率 等
統計手法	有効性の主要評価項目 ORR は Clopper-Pearson 正確法により 95%CI を算出した. 第 II 相 Arm D の ORR の閾値は 20% とし, 95%CI の下限値が 20% を超えていれば, 本剤の日本人再発又は難治性 CLL 患者における有効性が示されることとした. 注) 有効性解析は, Arm B, C 及び D で実施
安全性評価項目	有害事象, 臨床検査値, バイタルサイン, 12 誘導心電図 等
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

【結果】^{注)}

第 I 相パート : Arm B

計 6 例 (CLL : 4 例, SLL : 2 例) が登録され, 全員が本剤の投与を受けた. データカットオフ時点で, 1 例が疾患進行, 1 例が有害事象 (Grade3 の骨髄異形成症候群) により投与を中止し (いずれも CLL 患者), 4 例が継続中であった. データカットオフ時点で, 投与期間の中央値は, 596.0 日 (範囲 : 289~828 日) であった.

第Ⅱ相パート：Arm D

6例が登録され、本剤及びリツキシマブの投与を受けた。データカットオフ時点で1例が有害事象（Grade4の血小板減少症）により治験薬の投与を中止し、5例が継続中であった。

データカットオフ時点で、本剤投与期間の中央値は、157.0日（範囲：82～219日）であった。

注）Arm A及びCの結果については「V.5（2）1）忍容性試験」の項参照。

有効性

有効性の評価対象はCLL/SLLを対象としたArm B（CLL/SLL）及びArm D（CLLのみ）の12例とした。

第Ⅰ相パート（Arm B）

<副次評価項目>

ORR及び完全奏効（CR/CRi）率：

本剤投与を受けた全CLL/SLL患者6例におけるORRは100% [6/6例（CRi 1例，PR 5例），95%CI：54.1，100]で、CR/CRi率は16.7%（1/6例）（CRi 1例）であった。

CLL患者4例における治験責任医師判定によるORRは100% [4/4例（CRi 1例，PR 3例），95%CI：39.8，100]，CR/CRi率は25.0%（1/4例）（CRi 1例）であった。また、SLL患者2例におけるORRも100% [2/2例（PR 2例），95%CI：15.8，100]であった。

PFS：

CLL/SLL患者6例中、CLL患者の2例にPFSイベントが認められたが、PFS中央値は算出できなかった。

DOR：

奏効を達成した患者6例のうちCLL患者の2例でイベントが認められたが、奏効期間の中央値は未達であった。

第Ⅱ相パート：Arm D

<主要評価項目>

投与を受けたCLL患者6例におけるORRは66.7% [4/6例，（95%CI：22.3，95.7）]であった。

95%CIの下限値は事前に設定した閾値奏効率として設定した20%を上回った。

<副次評価項目>

CR/CRi率：

投与を受けたCLL患者6例における治験責任医師判定のCR/CRi率は16.7% [1/6例（CR 1例），95%CI：0.4，64.1]であった。

PFS：

データカットオフ時点でPFSイベントは6例のいずれの患者にも認められず、PFS中央値は推定できなかった。

DOR：

データカットオフ時点で奏効を達成した4例いずれの患者においてもイベントは認められず、奏効期間の中央値は未達であった。

安全性

<第Ⅰ相パート：Arm B>

本剤を投与された6例のうち、6例全例（100%）に本剤との因果関係が「関連あり」の有害事象（副作用）が認められた。主な副作用は、好中球減少症100%（6/6例）、リンパ球減少症83.3%（5/6例）、血小板減少症及び嘔吐各33.3%（2/6例）等であった。なお、有害事象として腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

重篤な有害事象は33.3% (2/6例)に、大腸潰瘍、播種性帯状疱疹、敗血症、発熱性好中球減少症、肺炎、骨髄異形成症候及び敗血症性ショックが各1件認められ、そのうち1例に発現した2件（播種性帯状疱疹及び敗血症）及び他の1例に発現した1件（骨髄異形成症候群）は本剤との因果関係が「関連あり」と判断された。

本剤の投与中止に至った有害事象は骨髄異形成症候群16.7% (1/6例)であった。

データカットオフ時点で死亡に至った有害事象は認められなかったが、評価期間後1例の死亡が認められた。この患者は、重篤な骨髄異形成症候群（治験責任医師により本剤との因果関係が「関連あり」と判断された）を289日目に発現し、本剤の投与を中止し、評価期間後である投与終了後78日目（投与開始後367日目）に死亡した。

<第II相パート：Arm D>

本剤とリツキシマブを投与された6例のうち、全例(100%)に本剤との因果関係が「関連あり」の有害事象（副作用）が認められた。主な副作用は、好中球減少症、悪心各66.7% (4/6例)、白血球減少症、リンパ球減少症各50.0% (3/6例)等であった。なお、有害事象として腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

データカットオフ時点で重篤な有害事象は、細菌性肺炎が16.7% (1/6例)に認められ、本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。

本剤の投与中止に至った有害事象として血小板減少症が16.7% (1/6例)に発現し、リツキシマブの投与中止に至った有害事象として血小板減少症が16.7% (1/6例)に発現した。

データカットオフ時点で死亡に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態

ベネトクラクスの最高濃度到達時間の中央値は、投与後6~7.5時間の範囲であり、用量400mgの C_{max} の平均値は2.08 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} の平均値は31.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。各来院時のベネトクラクス400mg投与前濃度の平均値は、0.547~0.951 $\mu\text{g/mL}$ の範囲であった。CLL/SLL、NHL及びMMの患者の定常状態時データを併合した結果、300~1,200mgの用量範囲では、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量比例性であることが示唆された。

11) 社内資料：国内第I/II相試験（M13-834試験 Arm A）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.2）[承認時評価資料]

12) 社内資料：国内第I/II相試験（M13-834試験 Arm C）（2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.3.1）[承認時評価資料]

22) 社内資料：国内第I/II相試験（M13-834試験）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.3.1）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

② G028667 (MURANO) 試験：海外第Ⅲ相試験（外国人データ）²³⁾

試験概要

目的	再発又は難治性の CLL 患者に本剤をリツキシマブと併用 (V+R) 投与したときの有効性及び安全性について、ベンダムスチン及びリツキシマブ併用 (BR) 投与との比較による評価
試験デザイン	多施設共同，非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較
対象	1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性 CLL 患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の再発又は難治性 CLL 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG performance status スコアが 1 以下の患者 ・ CD5, CD19/20 及び CD23 をクローン性に発現する末梢血 B リンパ球が計測され，軽鎖は kappa 鎖又は lambda 鎖のいずれかに限定している患者で，以下の 2008 年 iwCLL ガイドラインの診断基準を満たす患者 ✓ 再発：過去に CR 又は PR を達成したが，その後 6 ヶ月以降に疾患進行を示すエビデンスが認められた患者の患者 ✓ 難治：治療無効又は最終抗白血病治療後 6 ヶ月以内に疾患進行が認められた患者 ・ 1 種以上 3 種以下の前治療歴がある患者 ・ スクリーニング時に以下に定める十分な骨髄機能を示した患者 ✓ 好中球絶対数：1000/μL 以上 ✓ 血小板数：75000/mm^3 以上 (CLL の骨髄浸潤による血小板減少の場合 30000/mm^3 以上) ✓ ヘモグロビン：9.0g/dL 以上 等
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ NYHA 分類クラス 3 以上 ・ リクター転化，前リンパ性白血病，DLBCL 又は CLL による中枢神経系浸潤を有する患者 ・ 同種幹細胞移植を受けた患者 ・ 制御不能の自己免疫性溶血性貧血又は免疫性血小板減少症 ・ ベンダムスチン治療に不耐の患者 ・ リツキシマブに過敏症の患者 ・ HIV 陽性の患者 ・ HBV 又は HCV 陽性の患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に抗がん治療を受けた患者 ・ キサンチンオキシダーゼ阻害剤及びラスブリカーゼに対するアレルギーを有する患者等
試験方法	患者を 17p 欠損の有無，リスク状態及び地域により層別化し，V+R 群あるいは BR 群の 2 群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。 <u>V+R 群 (194 例)</u> V+R 群では本剤の用量漸増期 ^{注1)} 完了後，本剤を 1 日 1 回 400mg で病態の悪化等が認められるまで最大 2 年間継続投与した。リツキシマブ ^{注2)} は 28 日を 1 サイクルとし，最大投与回数は 6 サイクルとして投与した。 <u>BR 群 (195 例)</u> 各サイクルの 1 日目，2 日目にベンダムスチンを 1 回量 70mg/ m^2 で 30～60 分かけて 2 日間静脈内投与した。28 日を 1 サイクルとし，最大投与回数は 6 サイクルとした。V+R 群と同様に，各サイクルの 1 日目にリツキシマブを初回に 1 回量 375mg/ m^2 ，2 回目以降は 1 回量 500mg/ m^2 を静脈内投与した。 試験期間：6 サイクルの併用投与完了後，本剤 1 日 1 回 400mg をサイクル 1 の 1 日目から最大 2 年間継続投与した。
有効性の主要評価項目	PFS (治験責任医師判定による評価) ^{注3)}
有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ ORR ・ CR ・ OS

	<ul style="list-style-type: none"> ・ CR/CRi 率 ・ 17p 欠失を有する患者における PFS ・ MRD 陰性率 ・ DOR 等
統計手法	<p><u>有効性解析対象集団</u> Intent-to-Treat (ITT) の原則に従い、無作為割付けされたすべての患者とした。</p> <p><u>主要評価項目の主解析</u> Kaplan-Meier 法により PFS 中央値及び 95%CI を推定した。治療効果の推定値は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出したハザード比 (HR) を 95%CI と併せて示した。中間解析用に調整した各因子の層別 log-rank 検定を両側で実施し、主要解析の確認には非層別 log-rank 検定を両側で実施した。PFS に関する感度分析も実施した。</p> <p><u>副次評価項目の解析</u> 主要評価項目が達成 (PFS の延長) された場合、重要な副次評価項目 (CR/CRi 率, ORR, OS) について検定を実施することとした。副次的評価項目についての多重検定を調整するため、固定順序階層検定手順 (a fixed sequence hierarchical testing procedure) により解析した。2 群間の奏効率は層別化 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定で比較した。有意水準は CR/CRi 率及び ORR で両側 0.05, OS は 0.0499 とした。</p>
安全性評価項目	有害事象, 臨床検査値
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及びサイクル 4 とサイクル 1 のベネトクラクス血漿中濃度の比率

注 1) : 本剤の漸増方法 (用量漸増期) : 第 1 週目に 20mg, 第 2 週目に 50mg, 第 3 週目に 100mg, 第 4 週目に 200mg, 第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回, 7 日間食後に経口投与する。

注 2) : リツキシマブは初回に 1 回量 375mg/m², 2 回目以降は 1 回量 500mg/m² を 28 日ごとに投与した。V+R 群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し, BR 群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始した。

注 3) : 米国の規制当局への報告における有効性の主要評価項目は, 独立評価委員会判定による PFS であった。

※ベンダムスチンの国内における CLL に対する承認用法及び用量は, 「通常, 成人にはベンダムスチン塩酸塩として 100mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い, 26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして, 投与を繰り返す。なお, 患者の状態により適宜減量する。」(抜粋) である。

【結 果】

計 389 例が登録され無作為割付けされた (V+R 群 : 194 例, BR 群 : 195 例)。このうち V+R 群の 194 例が 1 回以上治験薬の投与を, 187 例が V+R 併用投与を 1 回以上受けた。BR 群では 188 例が治験薬投与を 1 回以上受けた。

データカットオフ (2017 年 5 月 8 日) 時点で, V+R 群の 89.7% (174/194 例) が併用投与を完了し, 35.1% (68/194 例) が治験薬投与の全コース (V+R 投与及びその後の本剤単剤投与) を完了し, 40.2% (78/194 例) が本剤単剤投与を継続中であった。V+R 群の 11.9% (23/194 例) が試験を中止し, その主な中止理由は死亡, 脱落であった。BR 群では 79.0% (154/195 例) が併用投与を完了したが, 26.2% (51/195 例) が試験を中止した。主な中止理由は死亡, 脱落, 疾患の進行であった。

V+R 群の 78.9% が少なくとも 18 ヶ月のベネトクラクス投与を受け, 本剤投与期間の中央値は 22.1 ヶ月 (範囲 : 0.1 ~ 27.9 ヶ月) であった。BR 群では, ベンダムスチン投与の中央値は 6 サイクル (範囲 : 0 ~ 6 サイクル) であった。

有 効 性

無作為割付けされた 389 例 (V+R 群 : 194 例, BR 群 : 195 例) を有効性解析対象集団とした。

< 主要評価項目 >

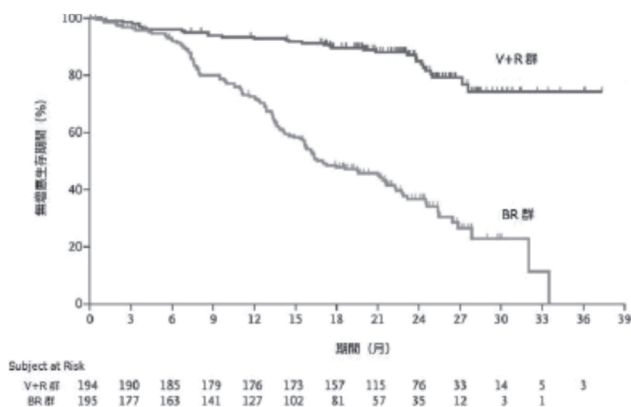
主要評価項目である治験責任医師判定の PFS において, V+R 群は BR 群に対して統計学的に有意な延長を認めた (データカットオフ時点)。Kaplan-Meier 法に基づく無増悪生存率の推定値は, 1 年目時点で V+R 群が 92.7%, BR 群が 72.5% であり, 2 年目時点でそれぞれ 84.9% 及び 36.3% であった。

海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）における成績（主要評価項目）

	V+R 群	BR 群
例数	194	195
イベント発現例数	32	114
PFS 中央値 (95%CI)	未到達	17.0 カ月 (15.5~21.6)
HR ^a (95%CI)	0.17 (0.11~0.25) p<0.0001	

a : 層別 log-rank 検定 (有意水準 : 両側 0.0047)

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



IRC 判定における、PFS の中央値は、BR 群で 18.1 カ月（95%信頼区間：15.8, 22.3 カ月）であったが、V+R 群では未到達であった。Kaplan-Meier 法に基づく無増悪生存率の推定値は、1 年目時点で V+R 群が 91%、BR 群が 74%であり、2 年目時点でそれぞれ 83%及び 37%であった。

<副次評価項目>

ORR :

治験責任医師判定による ORR は、V+R 群 (93.3%) で BR 群 (67.7%) であった。IRC 判定による ORR は、V+R 群 92.3% (179/194 例)、BR 群 72.3%、(141/195 例) であった。

CR/CRi 率 :

治験責任医師判定による CR/CRi 率は、V+R 群で 26.8% (52 例 : CR 47 例, CRi 5 例)、BR 群で 8.2% (16 例 : CR 15 例, CRi 1 例) であった。

IRC 判定による CR/CRi 率は、V+R 群で 8.2% (16 例 : CR 15 例, CRi 1 例)、BR 群で 3.6% (7 例 : CR 7 例, CRi 0 例) で、V+R 群で BR 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった [差 : 4.66% (95%CI : -0.28, 9.60), p = 0.0814, CMH 検定]。治験責任医師判定と IRC 判定の CR/CRi 率に不一致が生じた主な理由は、CT による残存リンパ節腫脹の評価及び標的病変としてのリンパ節の選択の違いによるものであった。なお、CT 検査はサイクル 4、併用投与の最終サイクル Day1 の 12 週間後、その後は SD から PR 又は PR から CR/CRi に変化したことを確認するために実施した。

OS :

データカットオフ時点におけるフォローアップ期間の中央値は、全患者で 23.8 カ月（範囲 : 0~37.4 カ月）であった。V+R 群の 7.7% (15/194 例)、BR 群の 13.8% (27/195 例) が死亡した。Kaplan-Meier 推定による OS の中央値はいずれの群においても未到達であった。[層別 HR=0.48]。

Kaplan-Meier 法に基づく生存率の推定値は、1 年目時点で V+R 群で 95.9%、BR 群が 91.1%であり、2 年目時点でそれぞれ 91.9%、86.6%であった。

DOR :

奏効期間は治験責任医師判定により奏効 (CR, CRi, nPR, PR) が得られた患者 (V+R 群 : 194 例中 181 例, BR 群 : 195 例中 132 例) を評価対象とした。データカットオフ時点でイベントが認められた患者は、V+R 群評価対象例で 11.0% (20/181 例), BR 群評価対象例で 53.8% (71/132 例) であった。奏効期間の中央値は V+R 群では未達, BR 群では 19.4 ヶ月であった。

MRD 陰性率 :

対象患者 389 例中、ベースライン後の末梢血 MRD 検体が得られたのは計 366 例 [V+R 群 : 96.4% (187/194 例), BR 群 : 91.8% (179/195 例)], 骨髄 MRD 検体が得られたのは計 115 例 [V+R 群 : 38.1% (74/194 例), BR 群 : 21.0% (41/195 例)] であった。

併用投与終了後評価来院時において、V+R 群で 62.4% (121/194 例), BR 群では 13.3% (26/195 例) が独立評価委員会判定による末梢血 MRD 陰性であった。

骨髄 MRD は、奏効 (CR 又は PR) を達成した患者でのみ評価した。試験期間中のいずれかの時点で骨髄 MRD 陰性が認められた患者の割合は、V+R 群で 27.3% (53/194 例), BR 群では 1.5% (3/195 例) であった。治験責任医師判定による完全奏効が達成された患者での骨髄 MRD 陰性率は、V+R 群 32.7%及び BR 群 12.5%で、部分奏効が達成された患者での骨髄 MRD 陰性率は、V+R 群 27.1%及び BR 群 0.9%であった。なお、IRC 判定による完全奏効が達成された患者については、解析した骨髄検体数が少なく、また IRC 判定による CR が少数であるため、骨髄 MRD 陰性率の評価は行わなかった。

安全性

1 回以上治験薬の投与を受けた計 382 例 (V+R 群 194 例, BR 群 188 例) を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団全体の 99.2% (379/382 例) に 1 件以上の有害事象が認められ、V+R 群は 100% (194/194 例), BR 群は 98.4% (185/188 例) であった。

本剤投与群 (V+R 群) の 82.5% (160/194 例) に本剤との因果関係が「関連あり」の有害事象 (副作用) が認められた。主な副作用は、好中球減少症 53.6% (104/194 例), 下痢 22.2% (43/194 例), 悪心 14.9% (29/194 例) 等であった。

重篤な有害事象は V+R 群の 46.4% (90/194 例) 及び BR 群の 43.1% (81/188 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎 [V+R 群 8.2% (16/194 例), BR 群 8.0% (15/188 例)], 発熱性好中球減少症 [V+R 群 3.6% (7/194 例), BR 群 8.5% (16/188 例)], 発熱 [V+R 群 2.6% (5/194 例), BR 群 13 例 : 6.9% (13/188 例)] であった。また、腫瘍崩壊症候群は本剤投与群 (V+R 群) で有害事象として 3.1% (6/194 例) に認められ、全例が副作用であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は V+R 群 12.9% (25/194 例) に 30 件認められ、主なものは好中球減少症及び血小板減少症各 2.6% (5/194 例) 等であった。

リツキシマブの投与中止に至った有害事象は BR 群で 6.9% (13/188 例) に 18 件, V+R 群で 5.2% (10/194 例) に 14 件認められた。主なものは BR 群では好中球減少症, 肺炎, 注入に伴う反応が各 1.6% (3/188 例), V+R 群では好中球減少症 1.0% (2/194 例) 等であった。

ベンダムスチンの投与中止に至った有害事象は BR 群で 9.0% (17/188 例) に 23 件認められ、主なものは好中球減少症及び肺炎 1.6% (3/188 例) 等であった。

死亡に至った有害事象は V+R 群 5.2% (10/194 例) 及び BR 群 5.9% (11/188 例) に認められた。その内訳は、V+R 群は肺炎 1.5% (3/194 例), 敗血症, 血小板減少症, 心不全, 心筋梗塞, 心突然死, 結腸直腸癌, てんかん重積状態及び急性呼吸不全の各 0.5% (1/194 例), BR 群は敗血症及び肺の悪性新生物各 1.1% (2/188 例), 突然死, リステリア性敗血症,

スケドスポリウム感染、急性骨髄性白血病、リンパ腫、出血性卒中及び肺塞栓症の各 0.5% (1/188 例) であった。V+R 群で認められた血小板減少症、敗血症及び心筋梗塞各 1 例は本剤との因果関係が「関連あり」と判定された。

薬物動態

ベネトクラクス血漿中濃度は本剤増量期後に定常状態に達し、サイクル 4 の 1 日目まで維持されることが示された。また、最初の V+R 投与 3 サイクルまでは、ベネトクラクスクリアランスは時間依存的に変化しないことも示された。サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 4 の 1 日目の投与前ベネトクラクス濃度は同程度であったことから、リツキシマブはベネトクラクスの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ベネトクラクス血漿中濃度は他の単剤投与及び併用投与試験と類似していた。

23) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (MURANO 試験) (2019 年 9 月 20 日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈急性骨髄性白血病〉

① Viale-A (M15-656) 試験：国際共同第Ⅲ相試験²⁴⁾

試験概要

目的	未治療の AML 患者に本剤をアザシチジンと併用 (V+AZA) 投与したときの有効性及び安全性について、プラセボ及びアザシチジン併用 (P+AZA) 投与との比較による評価
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
対象	年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の未治療の AML 患者 ・ ECOG performance status スコアが 75 歳以上では 0～2、18 歳以上 74 歳以下では 0～3 の患者 ・ 少なくとも 12 週間以上の生存が期待できる患者 ・ 年齢又は併存疾患によりシタラビン及びアントラサイクリンによる強力な寛解導入療法の適応とならない患者 ・ 十分な腎機能及び肝機能を有する患者
主な除外基準	・ AML に対する前治療 (ヒドロキシカルバミドは除く) が行われた患者
試験方法	患者を年齢、細胞遺伝学的リスク及び地域により層別化し、V+AZA 群あるいは P+AZA 群の 2 群のいずれかに 2 : 1 の比率で無作為に割り付けた。 <u>V+AZA 群 (287 例)、P+AZA 群 (146 例)</u> ^{注1)} 本剤又はプラセボは、28 日を 1 サイクルとして 1～28 日目まで 1 日 1 回経口投与した。サイクル 1 の 1～3 日目では、1 日目の用量 100mg から、2 日目 200mg、3 日目 400mg まで増量し、以降は規定用量 400mg で継続投与した。アザシチジン (75mg/m ²) は、各サイクルの 1～7 日目に連日皮下又は静脈内投与した。 試験期間：本剤又はプラセボとアザシチジンの併用は病態の悪化等が認められるまで継続投与した。
有効性の主要評価項目 ^{注2)}	・ 治験責任医師判定による複合的完全寛解率 (完全寛解 [CR] + 血球数回復が不完全な完全寛解 [CRi] : CR+CRi 率) (第 1 回中間解析時点：グループ 2 で最初の 225 例 ^{注3)} が無作為化されてから 6 ヶ月経過した時点) ・ 全生存期間 (OS) (第 2 回中間解析時点：最終解析に必要な死亡イベント数 360 件のうち 75% [約 270 件] に達した時点)
有効性の副次評価項目	・ 第 2 回中間解析時点のサイクル 2 開始時までの CR+CRi 率 ・ 初回寛解 (CR+CRi) までの期間 ・ サイクル 2 開始時までの CR+CRh 率 ・ ベースライン後の赤血球及び ^{注4)} 又は血小板の輸血非依存 ^{注4)} 率 ・ 無イベント生存期間 (EFS) ・ CR+CRi 持続期間

	<ul style="list-style-type: none"> ・ CR+CRi及び微小残存病変 (MRD) 陰性 ($<10^{-3}$) を達成した患者の割合 ・ バイオマーカーサブグループ (IDH1/2, FLT3) でのCR+CRi率及びOS等 																																																
統計手法	<p>有効性解析対象集団 改訂された治験実施計画書 (Amendment 1) に基づいて無作為化されたすべての患者 (最大の解析対象集団 [full analysis set : FAS]) とした。</p> <p>解析計画 主要評価項目である第1回中間解析時点のCR+CRi率及び第2回中間解析時点のOSにおけるV+AZA群のP+AZA群に対する優越性を検証した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析には固定順序法を用いて統計学的有意性を検討した。有意水準は主要評価項目間で両側0.05を分割してCR+CRi率は両側0.01, OSは両側0.04と設定した。第1回中間解析時点のCR+CRi率に有意差を認めた場合は、CR+CRi率に割り当てた有意水準両側0.01を試験全体 (第2回中間解析時点及び最終解析) のOS解析に再利用した。なお、第2回中間解析時点におけるOS及び重要な副次評価項目の検定は、O' Brien-Fleming (OBF) 境界に基づいた。主要評価項目で有意差を認めた場合、以下の順に統計学的有意性を検定し、有意差を認めなかった場合は以降の有効性の副次評価項目の検定は行わないことが事前規定されていた^{注5)}。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>順位</th> <th colspan="2">評価項目</th> <th>OBF境界に基づく有意水準 (両側)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td rowspan="2">主要評価項目</td> <td>CR+CRi率</td> <td>0.01^{注6)}</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>OS</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td rowspan="12">重要な副次評価項目</td> <td>サイクル2開始時までのCR+CRi率</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ベースライン後の赤血球輸血非依存率</td> <td>0.047</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>IDH1/2サブグループでのCR+CRi率</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>CR率</td> <td>0.047</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>FLT3サブグループでのCR+CRi率</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>ベースライン後の血小板輸血非依存率</td> <td>0.047</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>EFS</td> <td>0.032</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>CR+CRi及びMRD陰性 ($<10^{-3}$) を達成した患者の割合</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>IDH1/2サブグループでのOS</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>FLT3サブグループでのOS</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>EORTC QLQ-C30のGHS/QoL尺度のベースラインからの変化量</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>PROMIS Cancer Fatigue SF 7aの全般的疲労スコアのベースラインからの変化量</td> <td>0.0002</td> </tr> </tbody> </table> <p>OS及びEFSは、Kaplan-Meier法を用いて推定し、層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。群間比較^{注7)}は層別log-rank検定^{注8)}を用いた。主要評価項目であるCR+CRi率を含むその他の評価項目は層別Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定等^{注7, 8)}により群間比較した。第2回中間解析時点では、事前に、CR+CRi率及びOSについて、層別因子・ベースライン特性別、及び日本人集団の有効性のサブグループ解析を実施することが規定されていた。</p>	順位	評価項目		OBF境界に基づく有意水準 (両側)	1	主要評価項目	CR+CRi率	0.01 ^{注6)}	1	OS	0.02	3	重要な副次評価項目	サイクル2開始時までのCR+CRi率	0.05	4	ベースライン後の赤血球輸血非依存率	0.047	5	IDH1/2サブグループでのCR+CRi率	0.05	6	CR率	0.047	7	FLT3サブグループでのCR+CRi率	0.05	8	ベースライン後の血小板輸血非依存率	0.047	9	EFS	0.032	10	CR+CRi及びMRD陰性 ($<10^{-3}$) を達成した患者の割合	0.05	11	IDH1/2サブグループでのOS	0.0002	12	FLT3サブグループでのOS	0.0002	13	EORTC QLQ-C30のGHS/QoL尺度のベースラインからの変化量	0.0002	14	PROMIS Cancer Fatigue SF 7aの全般的疲労スコアのベースラインからの変化量	0.0002
	順位	評価項目		OBF境界に基づく有意水準 (両側)																																													
	1	主要評価項目	CR+CRi率	0.01 ^{注6)}																																													
	1		OS	0.02																																													
	3	重要な副次評価項目	サイクル2開始時までのCR+CRi率	0.05																																													
	4		ベースライン後の赤血球輸血非依存率	0.047																																													
	5		IDH1/2サブグループでのCR+CRi率	0.05																																													
	6		CR率	0.047																																													
	7		FLT3サブグループでのCR+CRi率	0.05																																													
	8		ベースライン後の血小板輸血非依存率	0.047																																													
	9		EFS	0.032																																													
	10		CR+CRi及びMRD陰性 ($<10^{-3}$) を達成した患者の割合	0.05																																													
	11		IDH1/2サブグループでのOS	0.0002																																													
	12		FLT3サブグループでのOS	0.0002																																													
	13		EORTC QLQ-C30のGHS/QoL尺度のベースラインからの変化量	0.0002																																													
14	PROMIS Cancer Fatigue SF 7aの全般的疲労スコアのベースラインからの変化量		0.0002																																														
安全性評価項目	有害事象, 臨床検査値																																																
薬物動態評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及び薬物動態パラメータ																																																

注1) : 本試験は、初版の治験実施計画書に基づいて無作為化されたグループ1、及び改訂された治験実施計画書 (Amendment 1以降) に基づいて無作為化されたグループ2より構成されている。第2回中間解析時点で、合計433例が本試験 (グループ1: 2例 [V+AZA群及びP+AZA群各1例], グループ2: 431例 [V+AZA群286例, P+AZA群145例]) に組み入れられているが、治験実施計画書 Amendment 1以降では、若年者で強力な寛解導入療法の適応とならない患者も組み入れることが可能となるように変更しており、割り付け時の層別因子を変更していることから、有効性の解析はグループ2の431例で実施した。

注2) : 日本及びEUにおける主要評価項目。なお、米国ではOSを単一の有効性の主要評価項目とした。

注3) : グループ2の225番目及び226番目の患者が同日に無作為化されたため、226例を対象に実施した。

注4) : 56日以上輸血を行わない状態。

- 注 5)：順位 12 の FLT3 サブグループでの OS の検定で有意差を認めなかったことから、順位 13 以降の結果の記載は省略した。
 注 6)：CR+CRi 率のみ第 1 回中間解析時点のグループ 2 で最初に無作為化された 226 例に対して有意水準（OBF 境界に基づいていない）両側 0.01 にて検定を実施した。その他の評価項目は第 2 回中間解析時点の FAS431 例に対して実施した。
 注 7)：IDH1/2 変異及び FLT3 変異を有する患者の CR+CRi 率は Fisher の正確検定を用いて群間比較した。
 注 8)：層別因子 年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上），AML リスク（中程度，不良）

【結果】

本試験では中間解析を 2 回実施した。第 1 回中間解析時点では、グループ 2^注 で最初に無作為化された 226 例（V+AZA 群：147 例，P+AZA 群：79 例）を対象に，CR+CRi 率のみを解析した。第 2 回中間解析時点では，グループ 2^注 で無作為化されたすべての患者 431 例（FAS：V+AZA 群：286 例，P+AZA 群：145 例）を対象に解析した。

グループ 1^注 及びグループ 2^注 で治験薬の投与を 1 回以上受けた患者における本剤又はプラセボの投与期間の中央値は V+AZA 群 7.6 ヶ月（範囲：0.0～30.7 ヶ月）及び P+AZA 群 4.3 ヶ月（範囲：0.1～24.0 ヶ月）であった。

注)：グループ 1 とは初版の治験実施計画書に基づいて無作為化された患者集団（2 例）であり，グループ 2 とは改訂された治験実施計画書（Amendment 1 以降）に基づいて無作為化された患者集団（431 例）である。

有効性

<主要評価項目>

OS (FAS)：

第 2 回中間解析時点における OS の中央値は，V+AZA 群で 14.7 ヶ月（95%CI：11.9, 18.7 ヶ月），P+AZA 群で 9.6 ヶ月（95%CI：7.4, 12.7 ヶ月）であり，V+AZA 群の P+AZA 群に対する優越性が検証された [HR=0.662 (95%CI：0.518, 0.845)，p<0.001，層別 log-rank 検定，有意水準：両側 0.02]。

国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A 試験）における成績

	V+AZA 群	P+AZA 群
全生存期間		
症例数 ^a	286	145
イベント発現例数	161	109
中央値（月） （95%信頼区間）	14.7 (11.9-18.7)	9.6 (7.4-12.7)
ハザード比 ^b （95%信頼区間）	0.662 (0.518-0.845)	
p 値 ^c	p<0.001	
複合的完全寛解率		
症例数 ^d	147	79
CR + CRi 例数 (%) （95%信頼区間 ^e ）	96 (65.3) [57.0, 73.0]	20 (25.3) [16.2, 36.4]
p 値 ^f	p<0.001	

a：無作為化された 433 例（V+AZA 群 287 例，P+AZA 群 146 例）のうち，治験実施計画書の改訂前に組み入れられた 2 例を除く 431 例が有効性の解析対象とされた

b：層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

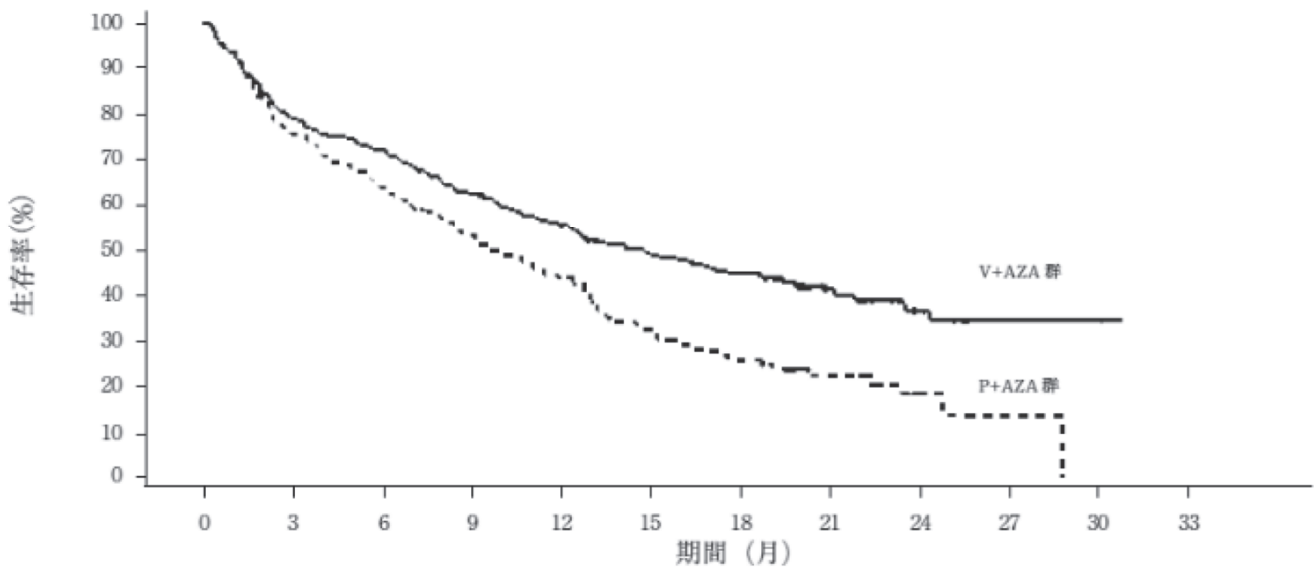
c：層別 log-rank 検定（有意水準：両側 0.02）

d：無作為化された 228 例（V+AZA 群 148 例，P+AZA 群 80 例）のうち，治験実施計画書の改訂前に組み入れられた 2 例を除く 226 例が有効性の解析対象とされた

e：二項分布に基づく正確な信頼区間

f：Cochran-Mantel-Haenszel 検定（有意水準：両側 0.01）

全生存期間のKaplan-Meier 曲線



Subject at Risk

V+AZA群	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3
P+AZA群	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	

CR+CRi 率：

第1回中間解析時点における治験責任医師判定のCR+CRi率は、V+AZA群で65.3% (95%CI: 57.0, 73.0), P+AZA群で25.3% (95%CI: 16.2, 36.4)で、V+AZA群のP+AZA群に対する優越性が検証された [p < 0.001, CMH検定, 有意水準: 両側0.01].

<副次評価項目 (FAS) >

CR+CRi 率及び持続期間：

第2回中間解析時点における治験責任医師判定のCR+CRi率は、V+AZA群で66.4% (95%CI: 60.6, 71.9), P+AZA群で28.3% (95%CI: 21.1, 36.3)であった。

第2回中間解析時点における治験責任医師判定のCR+CRi持続期間の中央値は、V+AZA群で17.5ヵ月 (95%CI: 13.6ヵ月, 推定不能 [NE]), P+AZA群で13.4ヵ月 (95%CI: 5.8, 15.5ヵ月)であった。

サイクル2開始時までのCR+CRi 率：

第2回中間解析時点におけるサイクル2開始時までの治験責任医師判定のCR+CRi率は、V+AZA群では43.4% (95%CI: 37.5, 49.3)であり、P+AZA群の7.6% (95%CI: 3.8, 13.2)と比較して統計学的に有意に高かった [p < 0.001, CMH検定, 有意水準: 両側0.05].

輸血非依存率：

第2回中間解析時点における赤血球及び血小板の輸血非依存 (56日以上輸血を行わない状態)を達成した患者の割合は、V+AZA群ではそれぞれ59.8% (171/286例)及び68.5% (196/286例)であり、P+AZA群 (それぞれ35.2% [51/145例]及び49.7% [72/145例])と比較していずれも統計学的に有意に高かった [いずれも p < 0.001, CMH検定, 有意水準: 両側0.047].

EFS :

第2回中間解析時点における治験責任医師判定のEFSの中央値は、V+AZA群で9.8ヵ月(95%CI:8.4,11.8ヵ月)、P+AZA群の7.0ヵ月(95%CI:5.6,9.5ヵ月)で、V+AZA群でP+AZA群と比較して統計学的に有意に長かった[HR=0.632(95%CI:0.502,0.796), $p < 0.001$, 層別log-rank検定, 両側0.032].

MRD陰性率 :

第2回中間解析時点における治験責任医師判定のCR+CRi及びMRD陰性($< 10^{-3}$)を達成した患者の割合は、V+AZA群では23.4%(67/286例)であり、P+AZA群の7.6%(11/145例)と比較して統計学的に有意に高かった[$p < 0.001$, CMH検定, 両側0.05].

[日本人集団における有効性]

日本人37例(V+AZA群24例, P+AZA群13例)における有効性について解析した.

OS<主要評価項目のサブグループ解析> :

第2回中間解析時点におけるOSの中央値は、V+AZA群で未到達(95%CI:10.6ヵ月, NE), P+AZA群で8.6ヵ月(95%CI:2.7,20.3ヵ月)であった[HR=0.521(95%CI:0.204,1.326), 非層別Cox比例ハザードモデル].

CR+CRi率<主要評価項目のサブグループ解析> :

第2回中間解析時点における治験責任医師判定のCR+CRi率はV+AZA群で66.7%(16/24例)であり、P+AZA群で15.4%(2/13例)であった.

安全性

第2回目のデータカットオフ時点で本試験に登録され、治験薬が投与されたすべての患者427例(グループ1^{注)}:2例[V+AZA群及びP+AZA群各1例], グループ2^{注)}:425例[V+AZA群282例, P+AZA群143例])を安全性解析対象集団とした.

注):グループ1とは初版の治験実施計画書に基づいて無作為化された患者集団(2例)であり、グループ2とは改訂された治験実施計画書(Amendment 1以降)に基づいて無作為化された患者集団(431例)である.

有害事象は、V+AZA群の100%(283/283例)、P+AZA群の100%(144/144例)に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象(副作用)は、V+AZA群で85.2%(241/283例)、P+AZA群で66.7%(96/144例)であった。主な副作用は、V+AZA群で好中球減少症35.7%(101/283例)、血小板減少症33.9%(96/283例)、発熱性好中球減少症27.9%(79/283例)、悪心27.6%(78/283例)、下痢24.0%(68/283例)等、P+AZA群で血小板減少症22.2%(32/144例)、好中球減少症21.5%(31/144例)、悪心20.1%(29/144例)等であった。

重篤な有害事象は、V+AZA群の83.0%(235/283例)、P+AZA群の72.9%(105/144例)に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は、V+AZA群で発熱性好中球減少症20.1%(57/283例)、肺炎7.4%(21/283例)、好中球減少症4.6%(13/283例)、血小板減少症3.2%(9/283例)等、P+AZA群で肺炎7.6%(11/144例)、発熱性好中球減少症4.9%(7/144例)等であった。

本剤投与中止に至った有害事象は、V+AZA群の24.4%(69/283例)、P+AZA群の20.1%(29/144例)に認められ、主なものはV+AZA群で発熱性好中球減少症、好中球減少症、心房細動、肺炎、敗血症、急性腎障害各1.4%(4/283例)等、P+AZA群で敗血症3.5%(5/144例)、肺炎2.8%(4/144例)等であった。

アザシチジンの投与中止に至った有害事象は、V+AZA群の24.0%(68/283例)、P+AZA群の20.1%(29/144例)に認められ、主なものはV+AZA群で好中球減少症、心房細動、肺炎、敗血症各1.4%(4/283例)等、P+AZA群で敗血症3.5%(5/144例)、肺炎2.8%(4/144例)等であった。

死亡に至った有害事象は、V+AZA群の22.6%(64/283例)、P+AZA群の20.1%(29/144例)に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係「関連あり」の死亡に至った有害事象は、V+AZA群で敗血症性ショック0.7%(2/283例)、

死亡、カンジダ性敗血症、大腸菌性敗血症、肺炎、敗血症、頭蓋内出血、腎不全、急性呼吸不全、呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各 0.4% (1/283 例)、P+AZA 群で発熱性好中球減少症及び心肺停止各 0.7% (1/144 例) であった。

[日本人集団における安全性]

日本人 37 例 (V+AZA 群 24 例, P+AZA 群 13 例) における安全性について解析した。

有害事象は、V+AZA 群の 100% (24/24 例)、P+AZA 群の 100% (13/13 例) に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係が「関連あり」の有害事象 (副作用) は、V+AZA 群で 95.8% (23/24 例)、P+AZA 群で 84.6% (11/13 例) であった。主な副作用は、V+AZA 群で発熱性好中球減少症 75.0% (18/24 例)、血小板減少症 54.2% (13/24 例)、食欲減退 41.7% (10/24 例)、好中球減少症 37.5% (9/24 例)、悪心 33.3% (8/24 例)、下痢 33.3% (8/24 例) 等、P+AZA 群で血小板減少症 53.8% (7/13 例)、便秘 30.8% (4/13 例)、好中球減少症 23.1% (3/13 例) 等であった。

重篤な有害事象は、V+AZA 群の 66.7% (16/24 例)、P+AZA 群の 30.8% (4/13 例) に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、V+AZA 群で発熱性好中球減少症 41.7% (10/24 例)、好中球減少症 16.7% (4/24 例)、肺炎 12.5% (3/24 例)、白血球減少症 8.3% (2/24 例) 等であった。

投与中止に至った有害事象は、V+AZA 群の 8.3% (2/24 例)、P+AZA 群の 15.4% (2/13 例) に認められ、V+AZA 群では発熱性好中球減少症及び腹腔動脈閉塞各 1 例、P+AZA 群では好中球減少症、疲労及び急性腎障害各 1 例であった。

死亡に至った有害事象は、V+AZA 群の 4.2% (1/24 例)、P+AZA 群の 7.7% (1/13 例) に認められ、V+AZA 群では腹腔動脈閉塞で、本事象は本剤との因果関係「関連あり」と判定された。P+AZA 群では肺炎であった。

薬物動態

サイクル 2 以降の本剤投与前のベネトクラクスの平均血漿中濃度は、すべての来院日を通して一貫していた。また、ベネトクラクスの平均血漿中濃度は、すべての患者とアジア人患者 (中国、日本、韓国及び台湾) との間でおおむね同程度であった。

24) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (VIALE-A [M15-656] 試験) (2021 年 3 月 23 日承認, CTD 2.7.3) [承認時評価資料]

② Viale-C (M16-043) 試験：国際共同第Ⅲ相試験²⁵⁾

試験概要

目的	未治療の AML 患者に本剤を低用量シタラビンと併用 (V+LDAC) 投与したときの有効性及び安全性について、プラセボ及び低用量シタラビン併用 (P+LDAC) 投与との比較による評価
試験デザイン	多施設共同, 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照, 並行群間比較
対象	年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の未治療の AML 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG performance status スコアが 75 歳以上では 0~2, 18 歳以上 74 歳以下では 0~3 の患者 ・ 少なくとも 12 週間以上の生存が期待できる患者 なお, 骨髄異形成症候群に対する前治療歴 (シタラビンは除く) のある患者は登録可能とした。
主な除外基準	・ AML に対する前治療 (ヒドロキシカルバミドは除く) が行われた患者
試験方法	患者を AML の発症様式, 年齢及び地域により層別化し, V+LDAC 群あるいは P+LDAC 群の 2 群のいずれかに 2 : 1 の比率で無作為に割り付けた。 <u>V+LDAC 群 (143 例), P+LDAC 群 (68 例)</u> 本剤又はプラセボは, 28 日を 1 サイクルとして 1~28 日目まで 1 日 1 回経口投与した。サイクル 1 の 1~4 日目では, 1 日目の用量 100mg から, 2 日目 200mg, 3 日目 400mg, 4 日目 600mg まで増量し, 以降は規定用量 600mg で継続投与した。シタラビン (20mg/m ²) は, 各サイクルの 1~10 日目に連日皮下投与した。 なお, 中程度のシトクロム P450 (CYP) 3A 阻害薬又は p 糖蛋白 (P-gp) 阻害薬を使用する場合には, サイクル 1 の 1~4 日目では, 1 日目の用量 50mg から, 2 日目 100mg, 3 日目 200mg, 4 日目 300mg まで増量し, 以降は 300mg で継続投与し, 強力な CYP3A 阻害薬を使用する場合には, サイクル 1 の 1~4 日目では, 1 日目の用量 10mg から, 2 日目 20mg, 3 日目及び 4 日目 50mg まで増量し, 以降は 50mg で継続投与した。 試験期間: 本剤又はプラセボと LDAC の併用は病態の悪化等が認められるまで継続投与した。
有効性の主要評価項目	全生存期間 (OS)
有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師判定による複合的完全寛解率 (完全寛解 [CR] + 血球数回復が不完全な完全寛解 [CRi] : CR+CRi 率) ・ サイクル 2 開始時までの CR+CRi 率 ・ 初回寛解 (CR+CRi) までの期間 ・ サイクル 2 開始時までの CR+CRh 率 ・ ベースライン後の赤血球及び/又は血小板の輸血非依存^{注1)} 率 ・ 無イベント生存期間 (EFS) ・ CR+CRi 持続期間 ・ CR+CRi 及び微小残存病変 (MRD) 陰性 (<10⁻³) を達成した患者の割合 ・ バイオマーカーサブグループ (IDH1/2, FLT3) での CR+CRi 率及び OS 等
統計手法	<u>有効性解析対象集団</u> 無作為化されたすべての患者 (最大の解析対象集団 [full analysis set : FAS]) とした。 <u>解析計画と追跡調査</u> 主要評価項目である OS における V+LDAC 群の P+LDAC 群に対する優越性を検証した。主要評価項目及び重要な副次評価項目は固定順序法を用いて以下の順に統計学的有意性を検討した。なお, 本試験は最終解析に必要な死亡イベント数 133 件のうち 75% (約 100 件) に達した時点で中間解析を実施し, OS の解析結果について独立データモニタリング委員会 ^{注2)} による審査を行うことが事前規定されていた。しかし, 中間解析時点では有意差を認めなかったため, 最終解析まで (死亡イベント数 133 件に達するまで) 試験を継続し, 主要解析とした。OS の有意水準は, 試験全体 (中間解析時点及び最終解析) で両側 0.05 と設定し, OBF 境界に基づき, 最終解析 (主要解析) は両側 0.044 と設定した。

順位	評価項目	順位	評価項目
1	OS【主要評価項目】	8	CR+CRi 及び MRD 陰性 (<10 ⁻³) を達成した患者の割合
2	CR+CRi 率【順位 2 位以降は重要な副次評価項目】	9 ^{注3)}	EORTC QLQ-C30 の GHS/QoL 尺度のベースラインからの変化量
3	ベースライン後の血小板輸血非依存率	10 ^{注3)}	PROMIS Cancer Fatigue SF 7a の全般的疲労スコアのベースラインからの変化量
4	IDH1/2 サブグループでの CR+CRi 率	11	IDH1/2 サブグループでの OS
5	CR 率	12	FLT3 サブグループでの OS
6	サイクル 2 開始時までの CR+CRi 率	13	FLT3 サブグループでの CR+CRi 率
7	ベースライン後の赤血球輸血非依存率	14	EFS

主要評価項目 (OS) に有意差を認めなかった場合は、副次評価項目の統計学的有意差は示さないこととした。OS 及び EFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、群間比較は層別 log-rank 検定^{注4)} を、CR+CRi 率を含むその他の評価項目は層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定^{注4)} 等を用いることがそれぞれ事前規定されていた。しかし、主要評価項目 (OS) で有意差を認めなかったため、以降の解析は行われなかった。CR+CRi 率及び OS は、事前に、層別因子・ベースライン特性格、及び日本人集団の有効性のサブグループ解析を実施することが規定されていた。さらに、事前規定されていないが、主要解析の 6 ヶ月後に追加解析を実施し、その結果は承認時に評価された。

安全性 評価項目	有害事象，臨床検査値
薬物動態 評価項目	ベネトクラクス血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

注 1) : 56 日以上輸血を行わない状態。

注 2) : 治験の進行，安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適当な間隔で評価し，治験依頼者に治験の継続，変更又は中止を提言することを目的とした，本試験における独立データモニタリング委員会以外の役割を持たない医師及び医学統計学者から成る委員会。

注 3) : 本試験では，主要評価項目 (OS) を達成しなかったため，他の臨床試験と共通する評価項目の記載を優先し，当該評価項目の結果は記載しなかった。

注 4) : 層別因子 年齢 (18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上)，AML の発症様式 (初発，二次性)。

【結果】

合計 211 例が登録され無作為割付けされた (FAS : V+LDAC 群 : 143 例，P+LDAC 群 : 68 例)。このうち V+LDAC 群の 142 例，P+LDAC 群の 68 例が 1 回以上治験薬の投与を受け，主要解析を実施し，更に 6 ヶ月後に追跡調査の解析を実施した。

本剤又はプラセボの投与期間の中央値は，主要解析時点では V+LDAC 群 3.9 ヶ月 (範囲 : 0.0~17.1 ヶ月) 及び P+LDAC 群 1.7 ヶ月 (範囲 : 0.1~14.2 ヶ月)，6 ヶ月後の追跡調査時点ではそれぞれ 4.1 ヶ月 (範囲 : 0.0~23.5 ヶ月) 及び 1.7 ヶ月 (範囲 : 0.1~20.2 ヶ月) であった。

有効性

<主要評価項目 (FAS) >

OS :

OS の中央値は，主要解析時点では V+LDAC 群で 7.2 ヶ月 (95%CI : 5.6, 10.1 ヶ月)，P+LDAC 群で 4.1 ヶ月 (95%CI : 3.1, 8.8 ヶ月) であり，V+LDAC 群の P+LDAC 群に対する優越性は検証されなかった [HR=0.749 (95%CI :

0.524, 1.071), p=0.114, 層別 log-rank 検定]. また, 6 ヶ月後の追跡調査時点ではそれぞれ V+LDAC 群で 8.4 ヶ月, P+LDAC 群で 4.1 ヶ月であった.

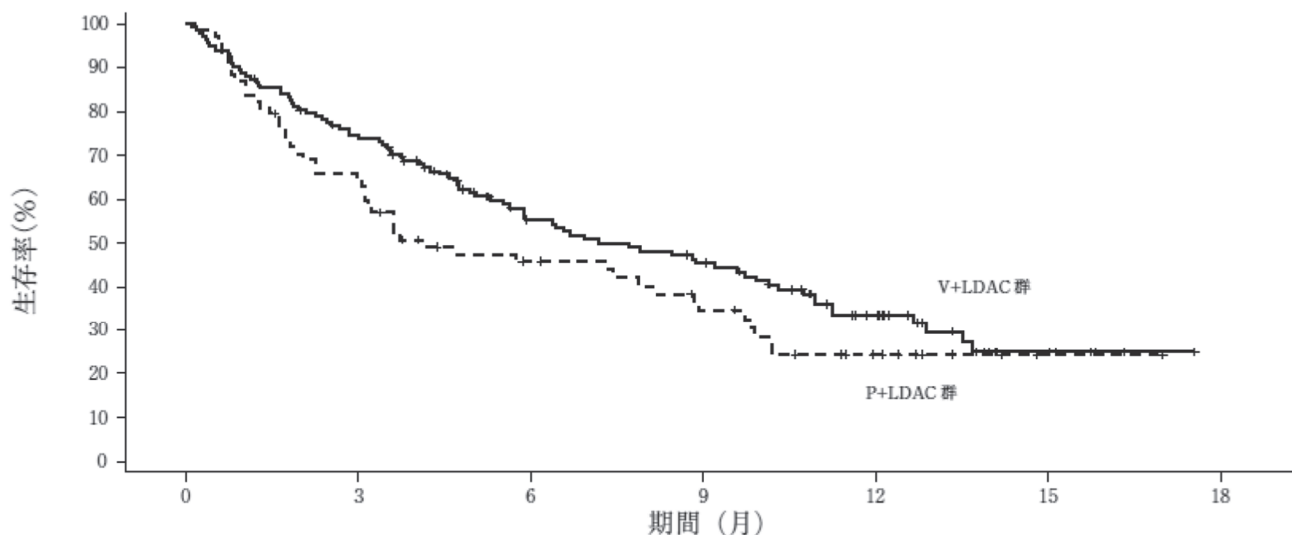
国際共同第Ⅲ相試験 (Viale-C 試験) における成績

	V+LDAC 群	P+LDAC 群
症例数	143	68
イベント発現例数	86	47
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	7.2 (5.6-10.1)	4.1 (3.1-8.8)
ハザード比 ^a (95%信頼区間)	0.749 (0.524-1.071)	
p 値 ^b	p=0.114	

a: 層別Cox 比例ハザードモデルにより算出

b: 層別 log-rank 検定 (有意水準: 両側 0.044)

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (主要解析時点)



Subject at Risk

V+LDAC群	143	102	61	49	24	6
P+LDAC群	68	43	26	18	8	1

< 副次評価項目 (FAS) >

主要評価項目 (OS) で有意差が認められなかったため, 副次的評価項目の検定結果は示さなかった.

CR+CRi 率:

主要解析時点における治験責任医師判定の CR+CRi 率は, V+LDAC 群で 47.6% (95%CI: 39.1, 56.1), P+LDAC 群で 13.2% (95%CI: 6.2, 23.6) であった.

サイクル 2 開始時までの CR+CRi 率:

主要解析時点におけるサイクル 2 開始時までの治験責任医師判定の CR+CRi 率は, V+LDAC 群では 34.3%, P+LDAC 群で 2.9%であった.

輸血非依存率：

赤血球及び血小板の輸血非依存（56 日以上輸血を行わない状態）を達成した患者の割合は、主要解析時点では V+LDAC 群でそれぞれ 40.6% (58/143 例) 及び 47.6% (68/143 例), P+LDAC 群でそれぞれ 17.6% (12/68 例) 及び 32.4% (22/68 例) であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した患者の割合は、主要解析時点では V+LDAC 群で 37.1% (53/143 例), P+LDAC 群で 16.2% (11/68 例) であった。

MRD 陰性率：

主要解析時点において治験責任医師判定の CR+CRi 及び MRD 陰性 ($<10^{-3}$) を達成した患者の割合は、V+LDAC 群では 5.6% (8/143 例) であり、このうち 6 例は MRD が検出下限未満 ($<10^{-4}$) であった。P+LDAC 群の 1.5% (1/68 例) が治験責任医師判定の CR+CRi 及び MRD 陰性 ($<10^{-3}$) を達成したが、MRD が検出下限未満 ($<10^{-4}$) を達成した患者はいなかった。

寛解持続期間：

主要解析時点における治験責任医師判定の CR+CRi 持続期間の中央値は、V+LDAC 群で 10.8 ヶ月、P+LDAC 群で 6.2 ヶ月であった。

[日本人集団における有効性]

日本人 27 例 (V+LDAC 群 18 例, P+LDAC 群 9 例) における有効性について解析した。

OS<主要評価項目のサブグループ解析>：

主要解析時点における OS の中央値は、V+LDAC 群で 4.7 ヶ月、P+LDAC 群で 8.1 ヶ月であった。

CR+CRi 率<副次評価項目のサブグループ解析>：

主要解析時点における治験責任医師判定の CR+CRi 率は V+LDAC 群で 44.4% (8/18 例), P+LDAC 群で 9 例中 1 例であった。

安全性

治験薬が少なくとも 1 回以上投与された患者 210 例 (V+LDAC 群 142 例, P+LDAC 群 68 例) を安全性解析対象集団とした。なお、安全性は 6 ヶ月後の調査時点での結果を示す。

有害事象は、V+LDAC 群の 99.3% (141/142 例), P+LDAC 群の 98.5% (67/68 例) に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（副作用）は、V+LDAC 群で 74.6% (106/142 例), P+LDAC 群で 69.1% (47/68 例) であった。主な副作用は、V+LDAC 群で好中球減少症 34.5% (49/142 例), 血小板減少症 31.7% (45/142 例), 悪心 27.5% (39/142 例) 等, P+LDAC 群で血小板減少症 23.5% (16/68 例), 悪心 22.1% (15/68 例) 等であった。

重篤な有害事象は、V+LDAC 群の 66.9% (95/142 例), P+LDAC 群の 61.8% (42/68 例) に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係「関連あり」の重篤な有害事象は、V+LDAC 群で発熱性好中球減少症 9.9% (14/142 例), 肺炎 4.9% (7/142 例), 血小板減少症 4.2% (6/142 例), 好中球減少症 2.8% (4/142 例), 肺感染 2.1% (3/142 例), 尿路感染, 腫瘍崩壊症候群, 呼吸不全各 1.4% (2/142 例) 等, P+LDAC 群で血小板減少症, 発熱, 肺感染, 敗血症, 敗血症性ショック 2.9% (2/68 例) 等であった。

本剤及び LDAC の投与中止に至った有害事象は、V+LDAC 群の 26.1% (37/142 例) に認められ、主なものは肺炎 4.9% (7/142 例), 発熱性好中球減少症, 肺感染, 敗血症, 敗血症性ショック, 腫瘍崩壊症候群各 1.4% (2/142 例) 等であった。

プラセボ及び LDAC の投与中止に至った有害事象は、P+LDAC 群の 23.5% (16/68 例) に認められ、主なものは発熱性好中球減少症, 腫瘍熱各 2.9% (2/68 例) 等であった。

死亡に至った有害事象は、V+LDAC 群の 23.2% (33/142 例)、P+LDAC 群の 20.6% (14/68 例) に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係「関連あり」の死亡に至った有害事象は、V+LDAC 群で肺炎及び腫瘍崩壊症候群各 2 例、びらん性胃炎、アスペルギルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症性ショック、気管支肺アスペルギルス症及び肺胞出血各 1 例、P+LDAC 群で敗血症、カンジダ性敗血症、頭蓋内出血、敗血症性ショック、心停止各 1 例であった。

[日本人集団における安全性]

日本人 27 例 (V+LDAC 群 18 例、P+LDAC 群 9 例) における安全性について解析した。

有害事象は、V+LDAC 群の 100% (18/18 例)、P+LDAC 群の 100% (9/9 例) に認められた。本剤又はプラセボとの因果関係が「関連あり」の有害事象 (副作用) は、V+LDAC 群で 94.4% (17/18 例)、P+LDAC 群で 88.9% (8/9 例) であった。主な副作用は、V+LDAC 群で悪心、発熱性好中球減少症各 44.4% (8/18 例)、食欲減退 33.3% (6/18 例)、血小板数減少 27.8% (5/18 例)、血小板減少症 22.2% (4/18 例) 等、P+LDAC 群で血小板減少症 44.4% (4/9 例)、発熱性好中球減少症 33.3% (3/9 例)、悪心、食欲減退、肝機能異常各 22.2% (2/9 例) 等であった。

重篤な有害事象は、V+LDAC 群の 50.0% (9/18 例)、P+LDAC 群の 33.3% (3/9 例) に認められた。主な重篤な有害事象は、V+LDAC 群で肺炎 22.2% (4/18 例)、上部消化管出血 11.1% (2/18 例) 等で、P+LDAC 群で肺炎 22.2% (2/9 例) 等であった。

投与中止に至った有害事象は、V+LDAC 群の 33.3% (6/18 例) に認められ、P+LDAC 群では認められなかった。V+LDAC 群で投与中止に至った有害事象は、肺炎 11.1% (2/18 例) 等であった。

死亡に至った有害事象は、V+LDAC 群の 5.6% (1/18 例)、P+LDAC 群の 11.1% (1/9 例) に認められ、V+LDAC 群では肺炎で、本事象は本剤との因果関係「関連あり」と判定された。P+LDAC 群では多臓器機能不全症候群であった。

薬物動態

本剤投与前のベネトクラクスの平均血漿中濃度は来院日を通して一貫していた。サイクル 1 の 4 日目の本剤 600mg 投与後 (6 時間後) のベネトクラクスの平均血漿中濃度は 2.54 μ g/mL であった。シタラビン投与後 (0.25 時間後) のシタラビンの平均血漿中濃度は、V+LDAC 群と P+LDAC 群でおおむね同程度であった。

25) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (VIALE-C [M16-043] 試験) (2021 年 3 月 23 日承認、CTD 2.7.3) [承認時評価資料]

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験 (外国人データ)

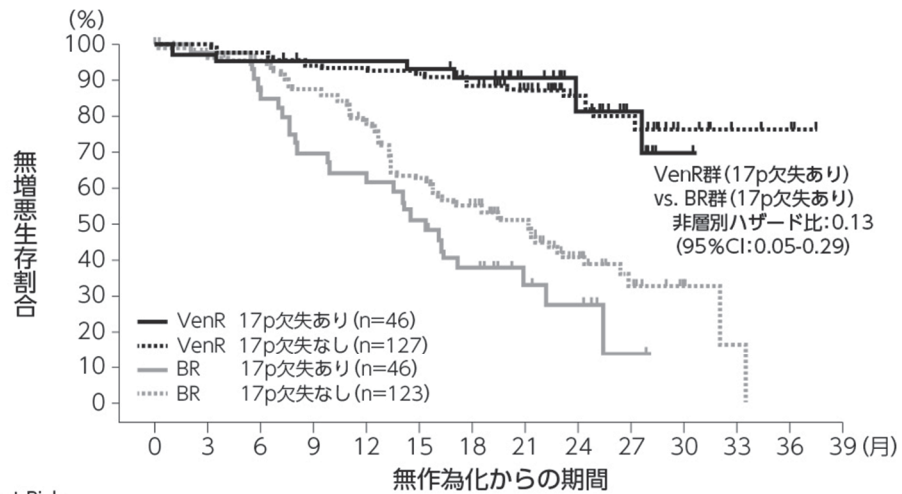
再発又は難治性 CLL/SLL 患者における、17p 欠失の有無による効果判定

① G028667 (MURANO) 試験：海外第Ⅲ相試験²³⁾

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の CLL 患者 389 例を対象とし、本剤 400 mg 及びリツキシマブの併用療法 (V+R) をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法 (BR) と比較する無作為化、非盲検、並行群間比較試験において、17p 欠失を有する患者 92 例 (V+R 群及び BR 群各 46 例) の部分集団について PFS (副次評価項目) を評価した。17p 欠失を有する部分集団の人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性は、全患者集団と類似しており、両投与群間で均衡が取れていた。

試験責任医師判定による PFS イベントは V+R 群の 17p 欠失 46 例中 7 例 (15.2%) で、BR 群の 17p 欠失 46 例中 27 例 (58.7%) に認められ、PFS の中央値は、BR 群で 15.4 ヶ月 (95%CI : 10.0, 21.0)、V+R 群では未達であった。

17p 欠失の有無別の治験責任医師判定による無増悪生存期間のKaplan-Meier プロット



No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
VenR 17p欠失あり	46	44	43	43	43	42	36	25	17	7	2				
VenR 17p欠失なし	127	127	124	118	116	114	105	76	48	20	10	4	3		
BR 17p欠失あり	46	40	34	27	25	20	14	8	5	1					
BR 17p欠失なし	123	114	108	99	88	70	60	44	26	10	3	1			

治験責任医師判定(17p欠失の有無は中央検査機関でFISH検査により確認);
追跡期間中央値23.8ヵ月(範囲:0-37.4); 統計学的な有意差の検定は行われなかった。

23) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.3.1）[承認時評価資料]

② M14-032 試験：海外第Ⅱ相臨床試験¹⁷⁾

BCR 阻害剤無効の再発/難治性 CLL 患者 127 例を対象とし本剤 400mg を単剤で投与した非盲検，非対称試験において，17p 欠失の有無別に治験責任医師判定による ORR を評価した。17p 欠失を有する患者の ORR は 65.9% (29/44 例)，17p 欠失のない患者の ORR は 65.6% (42/64 例) であった。

17) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（M14-032 試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.3.1）[承認時評価資料]

③ M12-175 試験 Arm A：海外第Ⅰ相試験¹⁴⁾

再発又は難治性の CLL/SLL 患者 56 例に本剤 150~1,200mg を単剤で投与した非盲検，非対照，用量漸増試験において，本剤 400 mg の投与を受けた患者を対象に，17p 欠失の有無別に ORR，奏効期間及び PFS を評価した。17p 欠失を有する患者の ORR は 75.0% (9/12 例)，17p 欠失のない患者の ORR は 80.0% (32/40 例) であった。奏効期間及び PFS については，17p 欠失を有する患者の奏効率及び PFS（いずれも中央値）は 19.2 ヶ月及び 15.6 ヶ月，17p 欠失のない患者の奏効率及び PFS（いずれも中央値）は 40.3 ヶ月及び 41.4 ヶ月であった。

14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（M12-175 試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

未治療の AML 患者における、部分集団における効果判定

Viale-A (M15-656) 試験：国際共同第Ⅲ相試験²⁴⁾

年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 433 例を対象とし、本剤 400mg 及びアザシチジンの併用療法 (V+AZA) をプラセボ及びアザシチジンの併用療法 (P+AZA) と比較する無作為化、二重盲検、並行群間比較試験において、部分集団における CR+CRi 率及び OS について評価した。

【細胞遺伝学的リスク】

細胞遺伝学的リスクが中程度の患者集団 (V+AZA 群 182 例及び P+AZA 群 89 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 74.2% 及び 31.5%、CR 率はそれぞれ 44.0% 及び 19.1% であった。OS については、V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR は 0.566 (95%CI : 0.407, 0.786) であった (層別 Cox 比例ハザードモデル)。

細胞遺伝学的リスクが不良である患者集団 (V+AZA 群 104 例及び P+AZA 群 56 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 52.9% 及び 23.2%、CR 率はそれぞれ 24.0% 及び 16.1% であった。OS については、V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR は 0.775 (95%CI : 0.538, 1.117) であった (層別 Cox 比例ハザードモデル)。

【発症様式】

初発 AML の患者集団 (V+AZA 群 214 例及び P+AZA 群 110 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 66.4% 及び 30.0%、CR 率はそれぞれ 38.3% 及び 20.0% であった。OS については、V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR は 0.674 (95%CI : 0.508, 0.895) であった (層別 Cox 比例ハザードモデル)。

二次性 AML の患者集団 (V+AZA 群 72 例及び P+AZA 群 35 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 66.7% 及び 22.9%、CR 率はそれぞれ 31.9% 及び 11.4% であった。OS については、V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR 0.561 (95%信頼区間 : 0.346, 0.910) であった (層別 Cox 比例ハザードモデル)。

【骨髓異形成関連変化※】

骨髓異形成関連変化を有する患者集団 (V+AZA 群 92 例及び P+AZA 群 49 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 60.9% 及び 22.4%、CR 率はそれぞれ 33.7% 及び 10.2% であった。OS については、V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR は 0.732 (95%CI : 0.484, 1.107) であった (層別 Cox 比例ハザードモデル)。

骨髓異形成関連変化のない患者集団 (V+AZA 群 194 例及び P+AZA 群 96 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 69.1% 及び 31.3%、CR 率はそれぞれ 38.1% 及び 21.9% であった。OS については、V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR は 0.616 (95%CI : 0.455, 0.834) であった (層別 Cox 比例ハザードモデル)。

※ : WHO 分類 2017 の定義に基づく

- 1) 末梢血または骨髓の芽球が 20% 以上。2) ①~③のいずれかを満たす。①骨髓異形成症候群あるいは骨髓異形成症候群/骨髓増殖性腫瘍からの芽球 20% 以上の進展②多血球系統に 50% 以上の異形成を認める。③骨髓異形成症候群に関連した染色体異常を認める。3) 抗癌剤や放射線による治療歴がない。(治療関連白血病は別のカテゴリーに含まれる。) 4) AML with recurrent cytogenetic abnormalities にみられる染色体異常がない。

【IDH 1/2 変異及び FLT3 変異】

IDH 1/2 変異を有する患者集団 (V+AZA 群 61 例及び P+AZA 群 28 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 75.4% 及び 10.7% であり、V+AZA 群の P+AZA 群に対する有意な改善が認められた ($p < 0.001$, Fisher の正確検定, 有意水準 : 両側 0.05)。OS については V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR=0.345 (95%CI : 0.199, 0.598) であり、統計学的に有意な延長が認められた ($p < 0.0001$, 非層別 log-rank 検定, 有意水準 : 両側 0.0002)。

FLT3 変異を有する患者集団 (V+AZA 群 29 例及び P+AZA 群 22 例) での CR+CRi 率はそれぞれ 72.4% 及び 36.4% であり、V+AZA 群の P+AZA 群に対する統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.021$, Fisher の正確検定, 有意水準 : 両側 0.05)。OS については V+AZA 群の P+AZA 群に対する HR=0.664 (95%CI : 0.351, 1.257) であり、統計学的に有意な延長は認められなかった ($p=0.2054$, 非層別 log-rank 検定, 有意水準 : 両側 0.0002)。

24) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (VIALE-A [M15-656] 試験) (2021 年 3 月 23 日承認, CTD 2.7.3) [承認時評価資料]

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

a) 一般使用成績調査（慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）を対象とした全例調査）（実施中）

承認時までの国内データが極めて限られていることから，使用実態下における安全性（特に医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項である TLS，骨髄抑制，感染症及び CYP3A 阻害剤との薬物相互作用）及び有効性に関するデータを収集，把握することで本剤の適正使用に必要な措置を講じる事を目的とする．なお，使用実態下において TLS に対する適切な予防管理ができていないかについても確認する．

b) 特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした調査）（実施予定）

主要目的は，実臨床下において本剤を投与された日本人 AML 患者における grade3 以上の好中球減少症の発現状況を調査することである．副次目的は，本剤のその他の安全性及び有効性を把握することとする．

c) 製造販売後臨床試験（M15-656 試験）

実施中の国際共同第 III 相臨床試験 Viale-A [M15-656] 試験に登録された被験者を対象に，M15-656 試験で事前に計画された最終解析時まで，本剤＋アサチジン併用における有効性及び安全性の評価を，プラセボ＋アサチジン併用を対照として継続する．

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照．

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

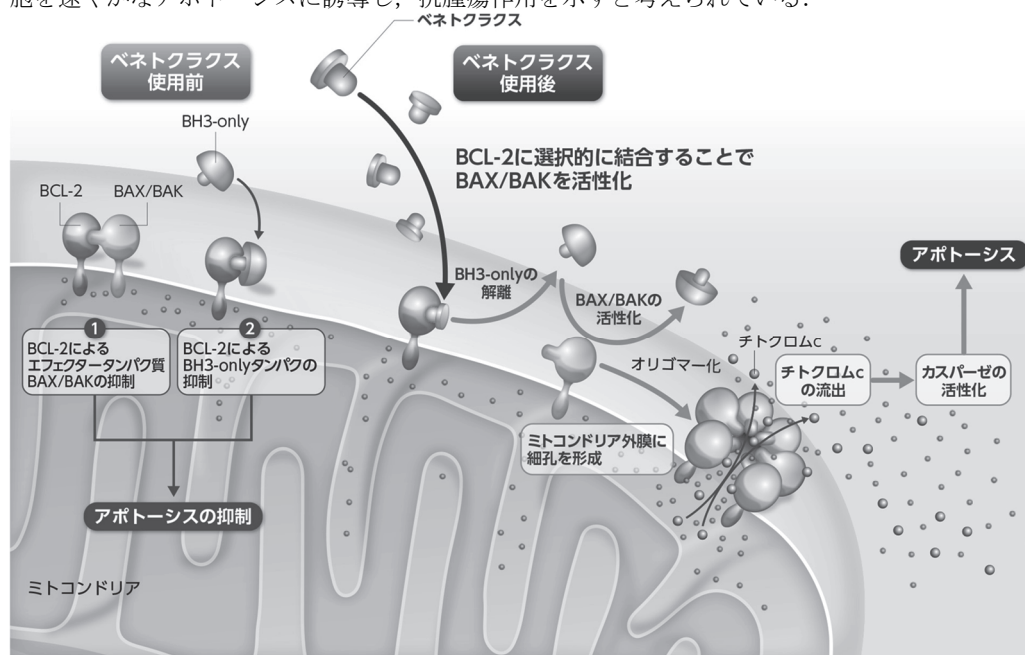
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{4,5)}

ベネトクラクスは、アポトーシス抑制タンパク質である BCL-2 を選択的に阻害する経口投与可能な低分子化合物である。BCL-2 はアポトーシス促進性タンパク質 (BAX/BAK, BIM など) と相互作用することにより、アポトーシス抑制性に機能している。ベネトクラクスは、BCL-2 を直接結合することによりアポトーシス促進性タンパク質を遊離させ、腫瘍細胞を速やかなアポトーシスに誘導し、抗腫瘍作用を示すと考えられている。



監修：南 陽介先生（国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ベネトクラクスの結合親和性及び選択性 (*in vitro*)³⁾

① BCL-2 ファミリーに対する結合親和性及び選択性

時間分解-蛍光共鳴エネルギー転移法 (Time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) により、抗アポトーシスタンパク質であるヒト BCL-2, BCL-XL, BCL-w 及びヒト/マウス融合 MCL-1 に対するベネトクラクスの結合親和性を評価したところ、ベネトクラクスは、ヒト BCL-2 に対してナノモル未満の親和性を示したが、他の BCL-2 ファミリータンパク質である BCL-XL 及び BCL-w に対する親和性は BCL-2 より低く、MCL-1 では K_i 値を算出するのに十分な結合親和性が得られなかった。

ベネトクラクスの *in vitro* 結合親和性及び選択性

BCL-2 ファミリー	K_i (平均値, nmol/L)	標準誤差	例数
ヒト BCL-2	< 0.01	NA	5
ヒト BCL-XL	48	2.3	4
ヒト BCL-w	245 (263, 228)	NA	2
ヒト/マウス MCL-1	> 444	NA	8

NA : K_i 値が測定限界以下又は評価した最高濃度でも K_i 値が得られないため、算出せず。

②ベネトクラクスの細胞活性

インターロイキン-3 (IL-3) 非存在下でヒト BCL-2 又は BCL-X_L に依存した生存活性を示すマウス胎仔肝由来 IL-3 依存性前リンパ球性マウス細胞 (FL5.12) にヒト由来 BCL-2 又は BCL-X_L 遺伝子を導入した FL5.12-BCL-2 細胞及び FL5.12 BCL-X_L 細胞を用いて、ベネトクラクスの BCL-2 選択的な細胞活性を検討した。ベネトクラクスは、FL5.12-BCL-2 細胞を傷害し、EC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は 4±0.4nmol/L (n=4) であった。一方、FL5.12-BCL-X_L 細胞に対する EC₅₀ 値は 261±78nmol/L (n=5) であったことから、ベネトクラクスはヒト BCL-2 に対し選択的であることが示された。

③細胞内哺乳類細胞ツーハイブリッド法によるベネトクラクスの機能解析

細胞内哺乳類細胞ツーハイブリッド (M2H) 法により、抗アポトーシスタンパク質ファミリー (ヒト由来 BCL-2, BCL-X_L 又は MCL-1) 及びアポトーシス促進性の BH3-only タンパク質ファミリー (ヒト由来 BIM, BCL-X_s 又は NOXA) 複合体に対するベネトクラクスの阻害作用を検討したところ、ベネトクラクスの BCL-2-BIM 複合体に対する阻害作用 (EC₅₀=3nmol/L) は、BCL-X_L-BCL-X_s 及び MCL-1-NOXA 複合体に対する阻害作用 (それぞれ、EC₅₀=2167nmol/L, >3000nmol/L) に比べ強かったことから、BCL-2 選択性が示唆された。

M2H 法によるベネトクラクスの機能解析

試験系	試験方法	EC ₅₀ (平均値, nmol/L)	標準誤差	例数
BCL-2-BIM M2H	M2H 法	3	NA	1
BCL-X _L -BCL-X _s M2H	M2H 法	2167	NA	1
MCL-1-NOXA M2H	M2H 法	>3000	NA	1

NA : 各試験は 3 つの異なるウェルの値の平均値を n=1 としているため、標準偏差は算出せず。

2) ベネトクラクスの腫瘍細胞増殖に対する阻害活性

患者由来 CLL 細胞に対するベネトクラクスの腫瘍増殖阻害活性 (*ex vivo*)⁵⁾

CLL 患者由来の末梢単核球にベネトクラクス (1~1000nmol/L) を添加し、24 時間後にフローサイトメトリーにより生存細胞数を測定することにより、ベネトクラクスの患者由来 CLL 細胞に対する活性を検討した。ベネトクラクスは、患者由来 CLL 細胞に対して *ex vivo* で細胞傷害作用を示し、EC₅₀ 値は 6±2nmol/L (平均値±標準誤差, n=35) であった。また、これらの検体のうち高リスク 17p del を有する 5 例の患者由来 CLL 細胞についても活性を示し、EC₅₀ 値は 8±4nmol/L (平均値±標準誤差, n=5) であった。

3) ベネトクラクスの主要代謝物 M27 の結合親和性及び細胞活性 (*in vitro*)³⁾

ヒトの主要な代謝物である M27 に対する活性を評価するため、3 種の BCL-2 ファミリータンパク質との結合親和性及び 2 種のヒト腫瘍細胞株に対する M27 の細胞活性について検討した。

TR-FRET 法を用いて、ヒト BCL-2, BCL-X_L 及びヒト/マウス融合 MCL-1 に対する M27 の結合親和性を評価したとき、M27 の BCL-2 に対する親和性 (K_i 値 : 2.2nmol/L) は、BCL-X_L 及び MCL-1 に対する親和性 (K_i 値 : >560nmol/L 及び >330nmol/L) に比べて高かった。

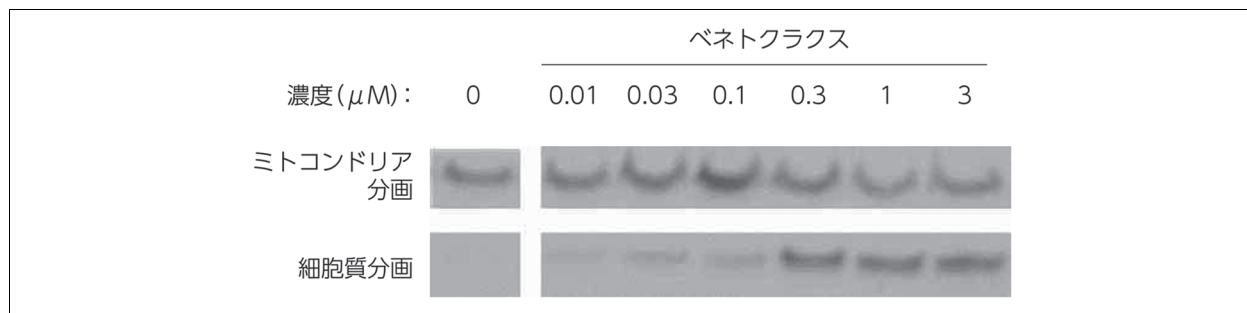
また、M27 の細胞活性及び選択性について、ヒト BCL-2 又は BCL-X_L 依存性の RS4; 11 細胞株又は Molt-4 細胞株に対する細胞傷害作用を検討した結果、M27 は両細胞株のいずれにも細胞傷害作用を示さなかった (EC₅₀>10000nmol/L)。M27 は、ベネトクラクスと比べヒト BCL-2 に対する親和性は弱く、また、他の BCL-X_L 及び MCL-1 に対する親和性も弱かった。更に、M27 はヒト BCL-2 又は BCL-X_L 依存性のヒト腫瘍細胞株に対して細胞活性を示さないことから、薬理活性を介した副作用を引き起こさず、またベネトクラクスの薬理作用に寄与しないと考えられた。

4) 内因性アポトーシス誘導作用 (*in vitro*)³⁾

①チトクロム c 遊離作用

ヒト ALL 細胞株 RS4;11 をベネトクラクス 0.01~3.0 μ M で 4 時間処理し、抗チトクロム c モノクローナル抗体を用いた免疫ブロット法により、細胞質分画及びミトコンドリア分画におけるチトクロム c を定量した。その結果、ベネトクラクスによるミトコンドリアからのチトクロム c 遊離が認められた (最大遊離濃度 : 0.3 μ mol/L)。

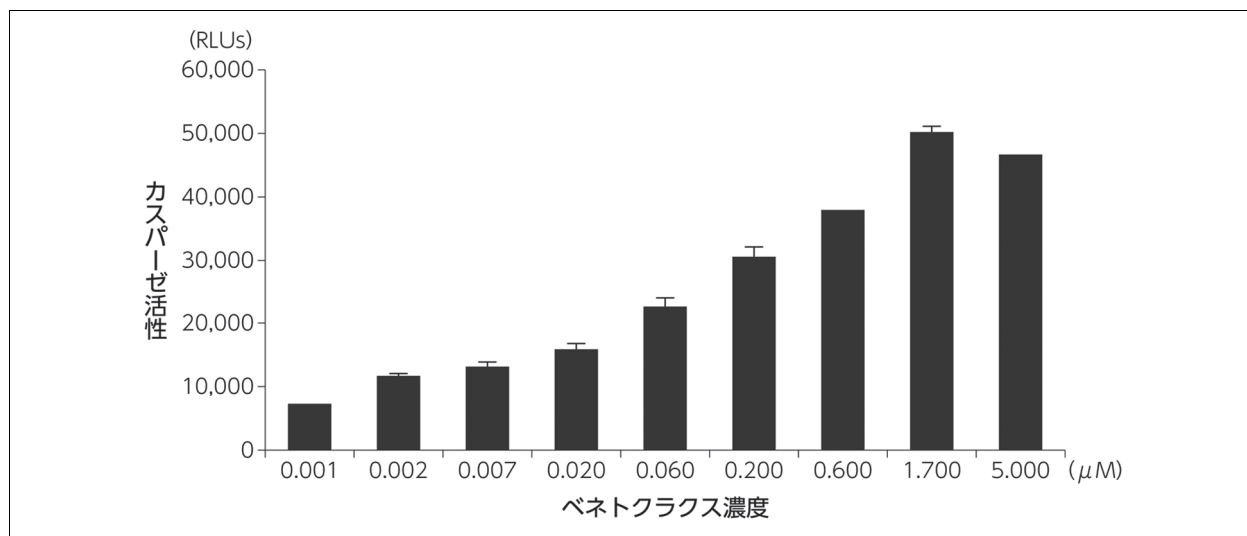
RS4;11 細胞におけるベネトクラクスによるチトクロム c の遊離



②カスパーゼ-3/7 活性化作用

RS4;11 細胞をベネトクラクスで処理し、カスパーゼによる基質切断で発光する Caspase-Glo[®]アッセイ (プロメガ社) を用いてカスパーゼ-3/7 の活性を評価したところ、ベネトクラクスによるカスパーゼ-3/7 の活性化が認められ、EC₅₀ は約 0.1 μ mol/L であった。

RS4;11 細胞におけるベネトクラクスによるカスパーゼ-3/7 の活性化



5) ベネトクラクスの免疫系疾患に対する作用 (*in vivo*)²⁶⁾

①マウスにおける免疫系疾患に対する作用

マウスに本剤 200mg/kg が 28 日間経口投与し、投与開始 7 及び 1 日前、並びに投与開始日を第 1 日目として、第 29、57、85、113、141、169 及び 197 日目の末梢血における、CD3 及び CD4 陽性、CD3 及び CD8 陽性、並びに CD19 陽性細胞数を、フローサイトメトリー法により算出した。その結果、第 29 日目における CD3 及び CD4 陽性、CD3 及び CD8 陽性、並びに CD19 陽性細胞数のいずれも、対照 (溶媒 A) 群と比較して本薬群で統計学的に有意に減少した ($p < 0.0001$, two way ANOVA)。

②イヌにおける免疫系疾患に対する作用（イヌ）

イヌに本剤 2, 5, 30 及び 100mg/kg を単回経口投与し、投与前及び投与 1 時間～約 6 カ月後の末梢血における、CD45 陽性、CD5 及び CD4 陽性、CD5 及び CD8 陽性、並びに CD21 陽性細胞数を、フローサイトメトリー法により算出した。その結果、CD45 陽性細胞数は本剤 5mg/kg 以上の群、CD5 及び CD4 陽性、CD5 及び CD8 陽性細胞数は本剤 30mg/kg 以上の群、及び CD21 陽性細胞数はすべての本剤群において減少した。いずれの細胞数も本剤の用量に依存して減少率が大きくなり、また、回復*するまでの期間が長かった。

溶媒 A：ビタミン E-TPGS、及びコポリビドン（23.5:76.5 w/w）を溶解した水溶液

*：参照値（CD45 陽性細胞数：996/μL、CD21 陽性細胞数：113/μL、CD5 及び CD4 陽性細胞数：403/μL、CD5 及び CD8 陽性細胞数：169/μL）と同じ又は上回る場合に回復したと判断することとした

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁴⁾

〈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）〉

1) 単回投与時の血中ベネトクラクス濃度（外国人データ）

再発又は難治性の CLL/SLL 患者に本剤を単回経口投与したとき（M12-175 試験），投与後約 6～8 時間で最高血漿中濃度に達した。単回投与の最高用量である 200mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は，それぞれ $1.15\mu\text{g/mL}$ 及び $49.5\mu\text{g/mL}$ であった。

再発又は難治性の CLL（SLL を含む）患者に本剤を単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 (mg)	例数	T_{max} (h) ^a	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ ^b (h)
20	3	6.0 (6.0 - 6.0)	0.07 ± 0.02	1.9, 2.1 ^c	16.1, 17.7 ^c
50	50	6.0 (2.0 - 18.2)	0.26 ± 0.12	5.2 ± 3.0 ^d	19.0 ± 6.4 ^d
100	1	8.0	1.19	35.8	22.5
200	2	7.0 (6.0 , 8.0)	$1.15 (0.73, 1.57)$	$49.5 (23.1, 76.0)$	30.9, 50.9

a : 中央値（範囲）

b : 調和平均値±疑似標準偏差

c : n=2

d : n=47

2) 反復投与時の血中ベネトクラクス濃度（国内データ）²²⁾

再発又は難治性の CLL/SLL 患者に，本剤を用量漸増期は第 1 週目に 20mg，第 2 週目に 50mg，第 3 週目に 100mg，第 4 週目に 200mg，第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回，7 日間食後に経口投与し，その後の維持投与期に 400mg を反復投与したとき（M13-834 試験），5～7 時間で最高血漿中濃度に達し， C_{max} 及び AUC_{24} の平均値±SD は第 7 週目では $2.67\pm 1.20\mu\text{g/mL}$ 及び $39.0\pm 17.4\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ，第 10 週目*では， 1.49 ± 0.32 及び 23.0 ± 8.53 であった。

* : リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

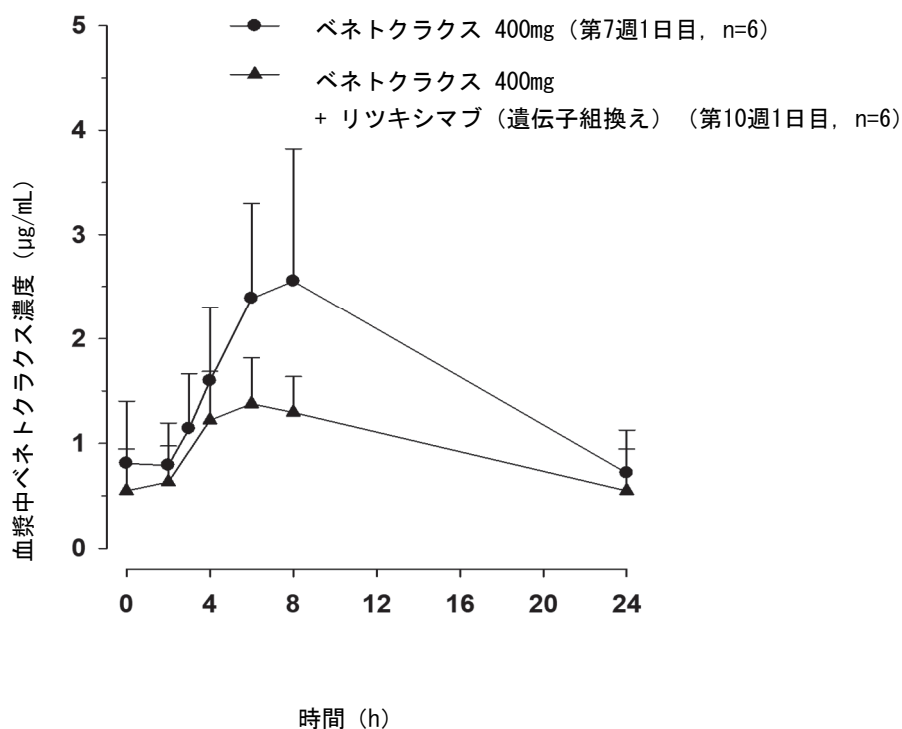
再発又は難治性の日本人 CLL（SLL を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの
定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

時間	用量 (mg)	例数	T_{max} ^a (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
第 7 週 1 日目	400	6	7.0 (6.0 - 8.0)	2.67 ± 1.20	39.0 ± 17.4
第 10 週 1 日目 ^b	400	6	5.0 (4.0 - 8.0)	1.49 ± 0.32	23.0 ± 8.53

a : 中央値（範囲）

b : リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

再発又は難治性の日本人 CLL (SLL を含む) 患者に本剤を反復経口投与したときの
血漿中濃度推移 (平均値 [標準偏差])



注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果，用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」，「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) 日本人及び外国人のベネトクラクス薬物動態の比較 (国内データ/外国人データ)²⁷⁾

国内及び海外第 I 相試験 (M13-834 及び M12-175 試験) において，日本人及び外国人 CLL/SLL 患者に，本剤 400mg を単剤又はリツキシマブとの併用で反復投与したときのベネトクラクスの定常状態における曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24}) を比較した。日本人及び外国人患者の定常状態におけるベネトクラクスの曝露量は以下の通りであった。

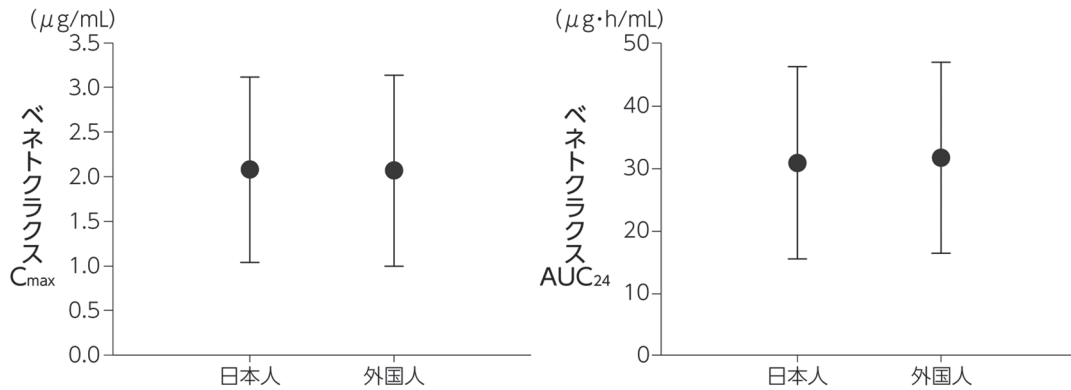
日本人及び外国人の再発又は難治性 CLL/SLL 患者の定常状態における
曝露量の平均値±標準偏差 (幾何平均値, %CV)

患者	C_{max} (µg/mL)	AUC_{24} (µg·h/mL)
日本人 CLL/SLL 患者 ^a	2.08±1.04 (1.87, 50)	31.0±15.5 (27.6, 50)
外国人 CLL/SLL 患者 ^b	2.07±1.07 (1.79, 51)	31.8±15.4 (28.1, 49)

a : M13-834 試験 Arm B 及び Arm D (n=12)

b : M12-175 試験 Arm A 3, 6, 7 週の 1 日目 (C_{max} : n=60, AUC_{24} : n=56)

日本人及び外国人 CLL/SLL 患者における定常状態の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24}) の比較



4) リツキシマブ併用投与時の血中ベネトクラクス濃度 (外国人データ) ²⁷⁾

再発又は難治性の CLL 患者 194 例を対象とし、本剤とリツキシマブを併用投与した海外第Ⅲ相無作為化非盲検試験 (MURANO 試験) において、4~5 週間かけて本剤の規定用量 400mg/回/日まで増量した後、リツキシマブ併用下で引き続き 400mg/回/日を継続投与した。1 サイクルを 28 日とした各サイクルの 1 日目にリツキシマブを点滴静注し、6 サイクル投与した。規定用量 400mg が投与された患者において、サイクル 4 の 1 日目の投与前及び投与後 4 時間の血漿中ベネトクラクス濃度の平均値は、サイクル 1 の 1 日目の同一時点と比較していずれも 9%未満の差であったことから、血漿中濃度は 5 週間の増量期終了後に定常状態に達し、サイクル 4 の 1 日目まで維持されることが示された。この結果は、リツキシマブを併用投与した最初の 3 サイクル (サイクル 1 から 3) において、ベネトクラクスのクリアランスに時間経過に伴う変化が認められなかったことによっても裏付けられた。サイクル 1 の 1 日目とサイクル 4 の 1 日目の血漿中ベネトクラクス濃度の CV% の範囲は 65.7%~109.5%であった。サイクル 1 及び 4 のいずれにおいても、投与後 4 時間の平均値と比較して投与前濃度の平均値の低下は約 50%であったことから、ベネトクラクスの大部分が血漿中から除去されるためには 24 時間の投与間隔以上の時間が必要であることが示唆された。本試験のサイクル 4 の 1 日目における投与前濃度の平均値±標準偏差は $0.681 \pm 0.745 \mu\text{g/mL}$ であった。

再発又は難治性 CLL 患者におけるベネトクラクス・リツキシマブ併用投与時の
評価時点別の血漿中ベネトクラクス濃度 (平均値±標準偏差, %CV)

評価時時点	評価例数	除外例数	血漿中濃度 (µg/mL)		%CV
			平均値±標準偏差	範囲 (最小値 - 最大値)	
サイクル 1 の 1 日目					
投与前	151	6	0.626 ± 0.540	0.0381 - 3.12	86.3
投与後 4 時間	159	10	1.34 ± 0.881	0.0868 - 5.87	65.7
サイクル 4 の 1 日目					
投与前	112	16	0.681 ± 0.745	0.0500 - 4.83	109.5
投与後 4 時間	121	21	1.34 ± 0.905	0.138 - 4.38	67.3

5) 肝機能障害における血中ベネトクラクス濃度 (外国人データ) ²⁸⁾

妊娠する可能性のない成人女性被験者 24 例を対象とした海外第Ⅰ相、非盲検、単回投与試験 (M15-342 試験) において、肝機能障害の程度が異なる被験者 [肝機能正常被験者 6 例、軽度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 6 例、中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 6 例、重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 5 例] に本剤 50mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した (薬物動態解析対象被験者数 計 23 例)。

肝機能障害軽度から中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害患者におけるベネトクラクスの AUC_{∞} は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 1.3 及び 1.4 倍に増加し、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者では、ベネトクラクスの AUC_{∞} は、肝機能正常被験者と比較して 2.7 倍であった。

〈急性骨髄性白血病〉

1) アザシチジン併用投与時の血中ベネトクラクス濃度 (国内データ) ¹²⁾

再発又は難治性又は未治療の AML 患者に、本剤を 1 サイクル 28 日として用量漸増期のサイクル 1 では 2 日目に 100mg, 3 日目に 200mg, 4~28 日目には 400mg を 1 日 1 回食後に経口投与し、その後サイクル 2 の維持投与期に本剤 400mg を 1~28 日目に 1 日 1 回食後に経口投与した。また、いずれのサイクルでも最初の 7 日間はアザシチジン 75mg/m², 1 日 1 回静脈内又は皮下投与と併用した (M13-834 試験 Arm C)。

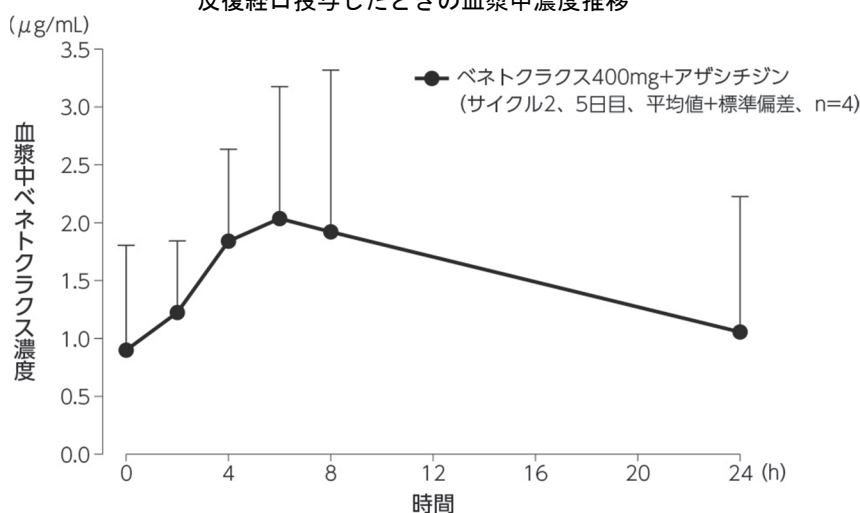
この結果、サイクル 2, 5 日目のベネトクラクスは 6.2 時間で最高血漿中濃度に達し、C_{max} 及び AUC₂₄ の平均値は、それぞれ 2.23µg/mL 及び 36.7µg•h/mL であった。

再発又は難治性又は未治療の日本人 AML 患者に本剤をアザシチジンとの併用で反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

時間	用量 (mg)	例数	T _{max} ^a (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₂₄ (µg•h/mL)
サイクル 2, 5 日目	400	4	6.2 (4.0 - 8.0)	2.23 ± 1.11	36.7 ± 27.6

a : 中央値 (範囲)

再発又は難治性又は未治療の日本人 AML 患者に本剤をアザシチジンとの併用で反復経口投与したときの血漿中濃度推移



注意: 本邦で承認されている本剤の効能又は効果, 用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 低用量シタラビン併用投与時の血中ベネトクラクス濃度 (外国人データ) ²⁰⁾

合併症又はその他の要因のために強力な寛解導入療法の適応とならない未治療でかつ 60 歳以上の AML 患者に、本剤を目標用量 600mg まで漸増しつつ 1 日 1 回経口投与し、各サイクル (28 日間) の 1~10 日目に低用量シタラビン (20mg/m²) の皮下投与を併用した (M14-387 試験)。

この結果、サイクル 1, 10 日目 (併用下) のベネトクラクスは 4.0 時間で最高血漿中濃度に達し、C_{max} 及び AUC₂₄ の平均値は、それぞれ 2.04µg/mL 及び 33.3µg•h/mL であった。また、サイクル 1, 18 日目 (非併用下) のベネトクラクスは 7.0 時間で最高血漿中濃度に達し、C_{max} 及び AUC₂₄ の平均値は、それぞれ 2.92µg/mL 及び 51.8µg•h/mL であった。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に本剤を低用量シタラビンとの併用で
反復経口投与したときの定常状態（併用下及び非併用下）における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

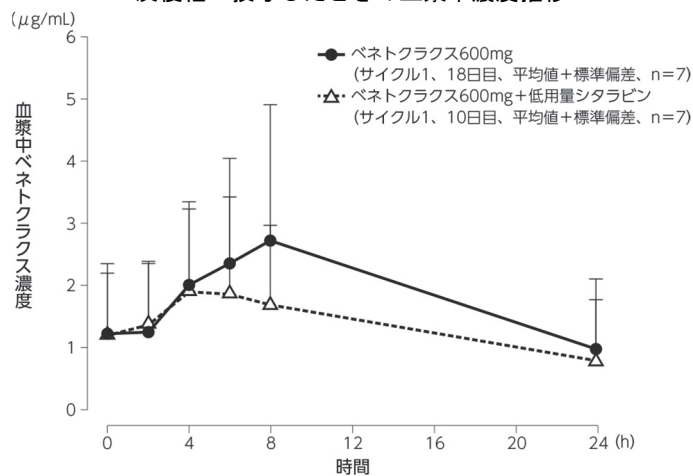
時間 ^a	用量 (mg)	例数	T _{max} ^b (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₂₄ (μg•h/mL)
サイクル1, 10日目	600	7	4.0(4.0 - 6.0)	2.04 ± 1.45	33.3 ± 27.5
サイクル1, 18日目	600	7	7.0(3.5 - 8.0)	2.92 ± 2.15	51.8 ± 36.9 ^c

a : 低用量シタラビン併用下（サイクル1, 10日目）、低用量シタラビン非併用下（サイクル1, 18日目）

b : 中央値（範囲）

c : n=6

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に本剤を低用量シタラビンとの併用で
反復経口投与したときの血漿中濃度推移



注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果，用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」，「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) 本剤の3製剤（10mg錠，50mg錠，100mg錠）間の生物学的同等性（外国人データ）²⁹⁾

妊娠する可能性のない健康成人女性40例を対象とした海外第I相，非盲検，単回投与，無作為化，3期，クロスオーバー試験（M20-070試験）において，低脂肪食の食後投与における本剤100mg錠1錠に対する50mg錠2錠，50mg錠2錠に対する10mg錠10錠，及び100mg錠1錠に対する10mg錠10錠のバイオアベイラビリティを評価した（薬物動態解析対象被験者数 計37例）。

低脂肪食摂取後の条件下で本剤100mgを投与したとき，本剤50mg錠2錠と100mg錠1錠，本剤10mg錠10錠と50mg錠2錠，並びに本剤10mg錠10錠と100mg錠1錠のC_{max}，AUC_t及びAUC_∞の相対的バイオアベイラビリティの90%信頼区間はいずれも0.8～1.25の範囲内であった。これにより，本剤10mg錠，50mg錠，100mg錠に関して，用量100mgにおける製剤間の生物学的同等性が示された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）³⁰⁾

健康成人女性24例を対象とした海外第I相単回投与，クロスオーバー試験（M15-101試験）において，絶食下，低脂肪食及び高脂肪食摂取後に本剤を単回投与した結果，ベネトクラクスの曝露量は絶食下と比較して，低脂肪食及び高脂肪食摂取後にそれぞれ約3.4倍及び5.1～5.3倍であった。

2) 薬物相互作用 (外国人データ)

併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬/用法用量		本剤用量	例数	ベネトクラクスの薬物動態パラメータ比 併用/非併用時 (90%信頼区間)	
				AUC _∞	C _{max}
ケトコナゾール ^{注1) 31)}	400mg QD 反復	50mg	11	6.403 (4.472 - 9.168) 1.801 (0.961 - 3.376) *	2.323 (1.996-2.702) 0.499 (0.419 - 0.595) *
リファンピシン ³²⁾	600 mg 単回	200mg	11	1.78 (1.501 - 2.105) 1.00 (0.908 - 1.103) *	2.06 (1.729 - 2.445) 1.56 (1.386 - 1.751) *
	600 mg QD 反復 ^b	200mg	10	0.29 (0.241 - 0.342) 0.44 (0.397 - 0.486) *	0.58 (0.484 - 0.693) 1.60 (1.413 - 1.800) *
リトナビル ^{注2) 33)}	50 mg 単回	10mg	8	6.109 (5.226 - 7.141)	2.421 (1.908 - 3.072)
	100 mg 単回	10mg	6	8.054 (7.428 - 8.733)	2.327 (2.183 - 2.480)
	50 mg QD 反復 ^c	10mg	6	7.906 (6.451 - 9.689)	2.423 (2.042 - 2.874)
アジスロマイシン ^{a 34)}	250 mg QD 反復	100mg	12	0.651 (0.577 - 0.735)	0.755 (0.665 - 0.857)
ポサコナゾール ^{d 35)}	300mg BID 及び QD 反復 ^e	50mg ^f	6	1.902 (0.929 - 3.894) **	1.606 (0.915 - 2.818)
		100mg ^f	6	2.440 (1.535 - 3.879) **	1.859 (1.214 - 2.847)

* : 代謝物 M27

** : AUC₂₄

a : 1 日目に 500mg, 2~5 日目に 250mg を投与した.

b : 1 日 1 回 60mg を 13 日間投与時に本剤と併用

c : 1 日 1 回 50mg を 14 日間投与時に本剤と併用

d : 本剤 400mg 単独投与時との比較

e : サイクル 1 の 21 日目は 300mg を 1 日 2 回, 投与 22~28 日目は 300mg を 1 日 1 回とした.

f : 本剤 20mg から 400mg (投与 6 日目) まで連日増量し, 投与 20 日目まで規定用量 400mg で継続し, ポサコナゾールを併用投与する 21~28 日目は本剤を 100mg 又は 50mg に減量した.

注 1) ケトコナゾール経口剤は本邦未承認の剤形.

注 2) リトナビル経口剤の HIV 感染症に対して承認されている用法及び用量は, 「通常, 成人にはリトナビルとして 1 回 600mg (本剤 6 錠) を 1 日 2 回食後に経口投与する. ただし, 投与初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回, 2 日目, 3 日目は 1 回 400mg を 1 日 2 回, 4 日目は 1 回 500mg を 1 日 2 回, 5 日目以降は 1 回 600mg を 1 日 2 回食後に経口投与する. 投与に際しては, 必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。」である.

QD : 1 日 1 回投与

BID : 1 日 2 回投与

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬/用法用量		本剤用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
				AUC _∞	C _{max}
ワルファリン ³⁶⁾	5mg 単回	400mg	8	1.226 (1.059 - 1.420) ^R 1.276 (1.238 - 1.315) ^S	1.204 (1.131 - 1.282) ^R 1.181 (1.008 - 1.382) ^S
ジゴキシン ³⁷⁾	0.5mg 単回	100mg	10	1.091 (0.996 - 1.195)	1.354 (1.156 - 1.586)

R : R-ワルファリン, S : S-ワルファリン

3) 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション³⁸⁾

海外第 I 相試験 (M13-364 試験及び M14-497 試験) において, 強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及びリファンピシンとの反復併用投与がベネトクラクスの曝露量に影響を及ぼしたことから, 生理学的薬物動態モデルを用いて, CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した. その結果, イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤), エリスロマイシン及びフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) と本剤 400mg を併用投与したとき, ベネトクラクスの AUC_∞ はそれぞれ 5.8, 4.9 及び 2.7 倍増加すると推定された. 一方, エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) と本剤 400mg を併用投与したとき, ベネトクラクスの AUC_∞ は 61% 減少すると推定された. フルボキサミン

(弱いCYP3A阻害剤)及びprednisone* (弱いCYP3A誘導剤)と本剤400mgを併用投与したとき、ベネトクラクスのAUC_∞に明確な影響を及ぼさないことが推定された。

*：本邦未承認

2. 薬物速度論的パラメータ^{39, 40)}

(1) 解析方法

単回投与後の薬物動態パラメータについてはノンコンパートメントモデル法を用いて求めた。

母集団薬物動態解析ではベネトクラクス10～1,200mgを経口投与したCLL/SLL及びNHL患者505例、並びにAML患者771例のデータを対象に、非線形混合効果モデルを用いて薬物動態パラメータを推定した。ベネトクラクスの血漿中濃度推移データを適切に記述するモデルとして、一次吸収及び排泄過程を含む2-コンパートメントモデルを選択した。併用投与に関する母集団薬物動態は、上記の母集団薬物動態モデルを用いて、ベイズ法により従来のパラメータを事前情報として組み込んで構築した。

(2) 吸収速度定数

〈CLL/SLL 及び NHL 患者〉

母集団薬物動態解析による単剤投与における吸収速度定数：3.72/day (95%信頼区間：3.44～4.00/day)

母集団薬物動態解析による併用投与における吸収速度定数：3.69/day (95%信頼区間：3.40～3.98/day)

〈AML 患者〉

母集団薬物動態解析による単剤又は併用投与における吸収速度定数：3.66/day (95%信頼区間：3.43～3.89/day)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

〈CLL/SLL 及び NHL 患者〉

母集団薬物動態解析による単剤投与における見かけのクリアランス (CL/F)：450 L/day (95%信頼区間：419～481L/day)

母集団薬物動態解析による併用投与における見かけのクリアランス (CL/F)：469 L/day (95%信頼区間：443～495L/day)

〈AML 患者〉

母集団薬物動態解析による単剤又は併用投与における見かけのクリアランス (CL/F)：452 L/day (95%信頼区間：425～479L/day)

(5) 分布容積 (外国人データ)

〈CLL/SLL 及び NHL 患者〉

母集団薬物動態解析による見かけの分布容積 (V_{ss}/F)：261～321L

母集団薬物動態解析による単剤投与における中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V₂/F)：

男性健康成人で108L (95%信頼区間：77.2～139L)

母集団薬物動態解析による併用投与における中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V₂/F)：

118L (95%信頼区間：86～149L)

〈AML 患者〉

母集団薬物動態解析による中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V₂/F)：110L (95%信頼区間：83.7～136L)

(6) その他

特になし

3. 母集団（ポピュレーション）解析^{39, 40)}

(1) 解析方法

ベネトクラクス 10～1,200mg を経口投与した CLL/SLL 及び NHL 患者 505 例、並びに AML 患者 771 例のデータを対象に、非線形混合効果モデルを用いてベネトクラクスの母集団薬物動態パラメータを推定した。ベネトクラクスの血漿中濃度推移データを適切に記述するモデルとして、一次吸収及び排泄過程を含む 2-コンパートメントモデルを選択した。

(2) パラメータ変動要因

〈CLL/SLL 及び NHL 患者〉

年齢、人種、性別及び体重の影響について、母集団薬物動態解析を用いて評価した結果、ベネトクラクスのクリアランスに有意な影響を及ぼす共変量は特定されなかった。

母集団薬物動態解析により特定された共変量として、中程度又は強い CYP3A 阻害薬によりベネトクラクスのクリアランスは有意に減少し、外因性の変動要因であった。弱い CYP3A, P-gp, BCRP 並びに OATP1B1 トランスポーター誘導薬及び阻害薬はベネトクラクスの薬物動態に対する変動要因ではなかった。

〈AML 患者〉

年齢、体重、人種（アジア人対非アジア人）及び性別の影響について、母集団薬物動態解析を用いて評価した結果、ベネトクラクスの曝露量と年齢、体重又は性別との間に関連性は認められなかった。人種（アジア人対非アジア人）は有意な共変量であり、アジア人被験者の F1 は非アジア人被験者より 67% 高く、曝露量の中央値はアジア人被験者の方が高かったが、個々の曝露量の範囲は、アジア人と非アジア人でおおむね同程度であった。

4. 吸収（外国人データ）¹⁴⁾

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

〈参考〉

雄性ラットに絶食下で本剤 5mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中濃度を検討したところ、本剤を経口投与した際のバイオアベイラビリティは 12.0% であった。

本剤の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与量	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h·kg)	V _{ss} (L/kg)
5mg/kg (静脈内)	6	—	—	23.9±5.9	4.5±1.5	0.22±0.07	0.87±0.41
5mg/kg (経口)	3	0.26±0.02	6.7±4.6	2.87±0.32	3.6±1.5	—	—

5. 分布⁴¹⁾

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考（動物試験）〉

有色 long-Evans ラットに [¹⁴C] ベネトクラクスを経口投与したとき、試験全体を通して雌雄ラットにおける水晶体、脳室周囲器官ではない中枢神経系組織（小脳、大脳、髄質、嗅脳及び脊髄）に測定可能な放射能濃度は認められなかった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考（動物試験）>

妊娠 18 日目の Sprague-Dawley (SD) ラットに [¹⁴C] ベネトクラクスを経口投与したとき、投与後 12~72 時間で胎仔肝臓に、投与後 48 時間で胎仔全身に測定可能な放射能が検出された、その他の胎仔組織及び羊水においては、試験期間を通して放射能は検出されなかった。母動物の胎盤においては、投与後 2~72 時間の間、測定可能な放射能が認められた。また、いずれの母動物及び胎仔組織においても蓄積性は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考（動物試験）>

授乳中の SD ラットに [¹⁴C] ベネトクラクスを経口投与したとき、投与後 48 時間まで乳汁中に [¹⁴C] ベネトクラクス由来の放射能は認められ、投与後 72 時間には測定限界未満となった。乳汁/血漿中濃度比は、投与後 2 時間で 0.115、投与後 48 時間で 0.872 であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考（動物試験）>

雄 CD-1 マウスに [³H] ベネトクラクスを 10mg/kg の用量で経口投与したとき、肝、腎、肺、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節に良好な放射能の分布が認められ（投与 0.5 時間で組織/血漿中濃度比 [T/P] >1）、一方、脂肪組織への分布は低かった（投与 0.5 時間で T/P <1）。投与後 0.5 時間において最も高い放射能分布が認められた組織は肝臓であり、次に肺、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、腎、脂肪組織の順であった。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

ベネトクラクスのヒト血漿蛋白非結合型分率は 0.01 未満であった。平均血液/血漿中濃度比は 0.57 であった。

6. 代謝⁴²⁾

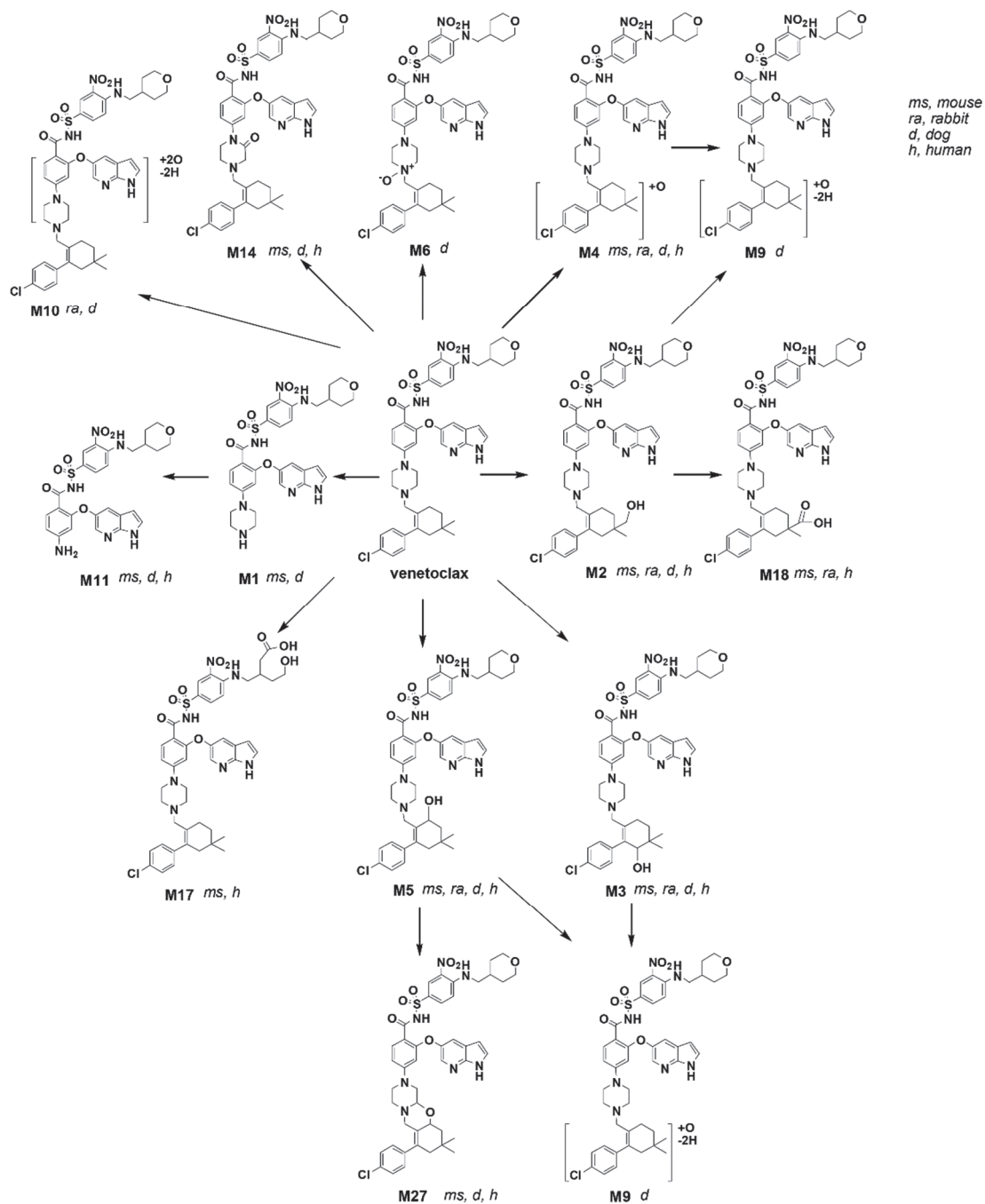
(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*)

ベネトクラクスは主に CYP3A4 により代謝される。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞と 3H 標識体 (2μmol/L) を、NADPH 存在下又は非存在下において 37°C で 1 又は 4 時間インキュベートし本剤の代謝物を検討したところ、肝ミクロソーム及び肝細胞いずれにおいても、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

ベネトクラクスの推定代謝経路

<マウス, ウサギ, イヌ及びヒト定常状態血漿中代謝物に基づき推定>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種, 寄与率 (in vitro)

遺伝子組換えヒト CYP 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼを用いてベネトクラクスの代謝に関与する酵素を特定したところ, ベネトクラクスはCYP3A4/5で代謝されることが示唆された. 主要代謝物であるM27は, 主にCYP3A4/5で代謝され, わずかながらCYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19及びCYP2D6の寄与が認められた. in vitroにおいてrUGTアイソザイムによるベネトクラクスの代謝は認められなかった.

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率 (*in vitro* 及び外国人データ)

ベネトクラクスは主に CYP3A4 により代謝され (*in vitro*), 血漿中の主な代謝物である M27 の BCL-2 阻害活性はベネトクラクスと比較して 1/58 未満であった。

健康成人女性被験者 4 例に [¹⁴C] ベネトクラクス 200mg を単回投与した海外第 I 相試験 (M13-363 試験) において, 血漿中の薬物由来放射能はベネトクラクス未変化体が主たる部分を占め, 主要代謝物として M27 が同定された (血漿中放射能の 12.0%)。その他 2 種の未知代謝物の放射能に対する割合はそれぞれ 9.0% 及び 6.4% であった。

再発又は難治性の CLL 又は NHL 患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (M12-175 試験) において, ベネトクラクス (最終投与量: 400 及び 600mg/日) を投与したとき, 薬物由来の放射能の AUC に対して M27 の AUC が占める割合は, 定常状態においてそれぞれ最大 29.4% 及び 30.6% であった。

ヒト血漿中ベネトクラクス及び M27 の存在比

最終投与量	血漿中化合物	C _{max} (µg/mL)	AUC ₂₄ (µg·hr/mL)	AUC ₂₄ 全体に占める割合 ^b (%)
400mg/日 ^a	ベネトクラクス	2.18	32.9	70.6
	M27	0.686	14.1	29.4
600mg/日 ^a	ベネトクラクス	3.64	63.2	69.4
	M27	1.38	31.4	30.6

a: 400mg 群及び 600mg 群各 5 例の反復投与後定常状態について算出した。

b: 薬物由来総放射能に対する M27 の相対比率については他の代謝物の寄与は最小限であると仮定して算出した。

C_{max} と AUC₂₄ は平均値

注意: 本邦で承認されている本剤の効能又は効果, 用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

7. 排泄 (外国人データ)⁴³⁾

母集団薬物動態解析より終末相におけるベネトクラクスの消失半減期は約 26 時間と見積もられた。

外国人健康成人女性被験者 4 例に [¹⁴C] ベネトクラクス 200 mg を食後単回経口投与し, 血液, 尿及び糞検体を投与後 9 日まで採取した [尿及び糞検体における総放射能の回収率平均値: 100% (範囲: 94.9~105%)]. 投与後 9 日以内に投与した放射能の 99.9% 超が糞中から回収され, 尿中からの回収率は 0.1% 未満であった。投与した放射能の約 20.8% が未変化体として糞中に排泄され, 主な代謝物は M30 (ニトロフェニル基からアニリン基への還元体: 12.9%) 及び M34 (M30 の酸化及び硫酸化体: 16.9%) であり, さらに M2, M5, M14, M16, M17, M18, M23, M27, M31, M32, M33, M35, M36, M37, 非同定代謝物 3 及び非同定代謝物 4 などの代謝物が少量検出されたが, いずれも投与した放射能の 9% 未満であった (M13-363 試験)。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁴⁴⁾

ベネトクラクス及び M27 はいずれも P-gp 及び BCRP の基質であった。OATP1B1, OATP1B3 又は有機カチオントランスポーター (OCT) 1 過剰発現細胞において, ベネトクラクス又は M27 の能動的取込みは認められなかった。

in vitro 試験においてベネトクラクスは P-gp 及び BCRP を阻害した。ベネトクラクス 400mg 1 日 1 回投与時の曝露量において, ベネトクラクスは OATP1B1 に対して弱い阻害作用を有すると推測されたが (R-total=1.33), OATP1B3 又は OCT1 は阻害しないと考えられた (R-total<1.25)。M27 の曝露量は, OATP1B1, OATP1B3 又は OCT1 の阻害を引き起こす程度ではないと推測された (R-total<1.25)。ベネトクラクス 400mg 1 日 1 回投与時の曝露量において, ベネトクラクス及び M27 は腎トランスポーター-OCT2, OAT1, OAT3, multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 又は MATE2K を阻害しないと推測された (非結合型 C_{max} / IC₅₀<0.1)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅶ. 1. (2). 5) 肝機能障害における血中ベネトクラクス濃度」の項参照

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、特に本剤投与開始及び増量後 1～2 日に多く認められている。本剤の投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は、血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。[7.3, 8.2, 8.3, 11.1.1 参照]

(解説)

- 1.1 本剤の国内における使用経験は限られており、重大な副作用が発現する可能性があるため、専門の医療施設及び医師の管理下で、観察を十分に行い投与するよう設定した。本剤及び適応疾患についての十分な知識や経験を有する医師のもとで、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 1.2 臨床試験において腫瘍崩壊症候群（TLS）が認められているため、現在の投与方法並びに TLS 予防措置を設定した。TLS は、悪性腫瘍の治療時、腫瘍が急速に死滅（崩壊）するときに生じ、尿酸値上昇、血清カリウム、カルシウム、リンなどの電解質バランスの不均衡、血液の酸性化、尿量減少などの異常が出現する⁴⁵⁾。血液検査のモニタリングを行い、異常が認められた場合は速やかに補正を行い、必要に応じて投与を中断すること。また、TLS リスクの程度に応じてより集中的な予防措置を行うこと。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

<効能共通>

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<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）>

- 2.2 用量漸増期における強い CYP3A 阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビススタット含有製剤）を投与中の患者 [7.4, 10.1, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]

(解説)

- 2.1 本剤含有の成分（下表）に過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意事項として設定した。

本剤含有成分

有効成分	ベネトクラクス
添加剤	コポリビドン、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄 [*] 、黒酸化鉄 [*]

※錠 50mg のみ含有

- 2.2 再発又は難治性の CLL（SLL を含む）の用量漸増期において、強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者には投与しないこと。10.1 併用禁忌及び 10.2 併用注意の項も併せて参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照.

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照.

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。 [7.3, 7.6, 11.1.2 参照]

〈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）〉

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。 [1.2, 7.3, 11.1.1 参照]

- ・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
- ・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。
- ・本剤投与開始前に、X線（CT検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、以下の表1及び表2を参考に対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表1：低腫瘍量（全てのリンパ節が5cm未満かつリンパ球絶対数 [ALC] $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満）又は
中腫瘍量（いずれかのリンパ節が5～10cm未満又は ALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上）の場合

水分補給 ^{注1)}	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	20mg及び50mgの各初回投与時 ^{注2)}	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前

表2：高腫瘍量（いずれかのリンパ節が10cm以上、又はいずれかのリンパ節が5cm以上かつ ALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上）
の場合

水分補給 ^{注1)}	本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1.5～2L/日摂取に加え、補液投与（可能であれば150～200mL/時）を行う。	
血液検査頻度	20mg及び50mgの各初回投与時 ^{注2)}	投与前及び投与4, 8, 12, 24時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前、投与6～8時間後、投与24時間後

注1)：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

注2)：クレアチンクリアランスが80mL/min未満の中腫瘍量の患者では、20mg及び50mgの各初回投与時には高腫瘍量の場合の表を参照すること。

- ・本剤投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと。
- ・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

〈急性骨髄性白血病〉

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。 [1.2, 11.1.1 参照]

- ・白血球数が $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満となるよう、本剤開始前に調整を行うこと。

- ・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
- ・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。
- ・本剤投与開始前及び用量漸増期には、以下の表3を参考に対応すること。また、本剤投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始するなど、追加の予防策を考慮すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表3：腫瘍崩壊症候群の予防措置

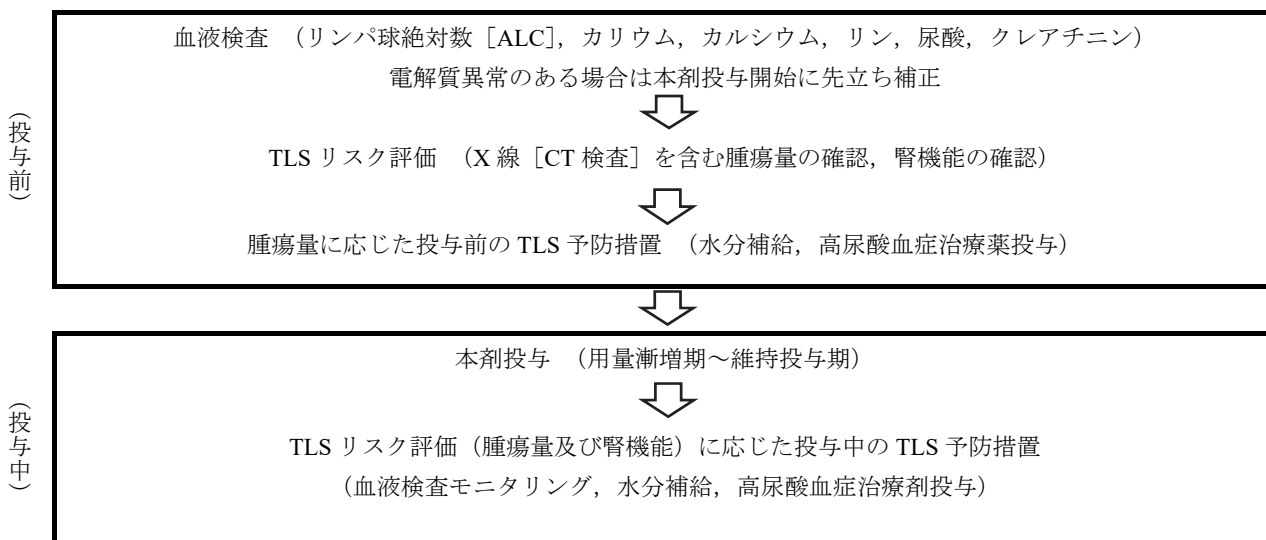
水分補給 ^{注1)}	本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	用量漸増期	投与前、投与6～8時間後
	用量漸増期最終日 (アザシチジン併用の場合400mg到達時、シタラビン少量療法併用の場合600mg到達時)	上記に加え、投与24時間後

注1)：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

- ・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

(解説)

- 8.1 本剤投与による骨髄抑制が報告されていることから、骨髄抑制の発現に注意し、定期的に血液検査を実施することが必要なため設定した。11.1.2 骨髄抑制の項も併せて参照すること。
- 8.2 再発又は難治性の CLL 患者への本剤投与時に腫瘍崩壊症候群（TLS）の発現を予防するために必要な措置を設定した。以下の手順で投与前及び投与中の TLS 予防措置を行うこと。11.1.1 腫瘍崩壊症候群の項も併せて参照すること。



また、腫瘍量の多い患者では本剤を開始する際に TLS のリスクが高いため、TLS リスク評価は腫瘍量に基づき行い、腎機能（クレアチニンクリアランス [CrCl]）も考慮に入れ、TLS 予防措置を設定した。方法やモニタリングスケジュールは患者の合併症等も考慮して決定すること。

- 低腫瘍量：全てのリンパ節が 5cm 未満かつ ALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満
- 中腫瘍量：いずれかのリンパ節が 5～10cm 未満又は ALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上
- 高腫瘍量：いずれかのリンパ節が 10cm 以上、又はいずれかのリンパ節が 5cm 以上かつ ALC $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上

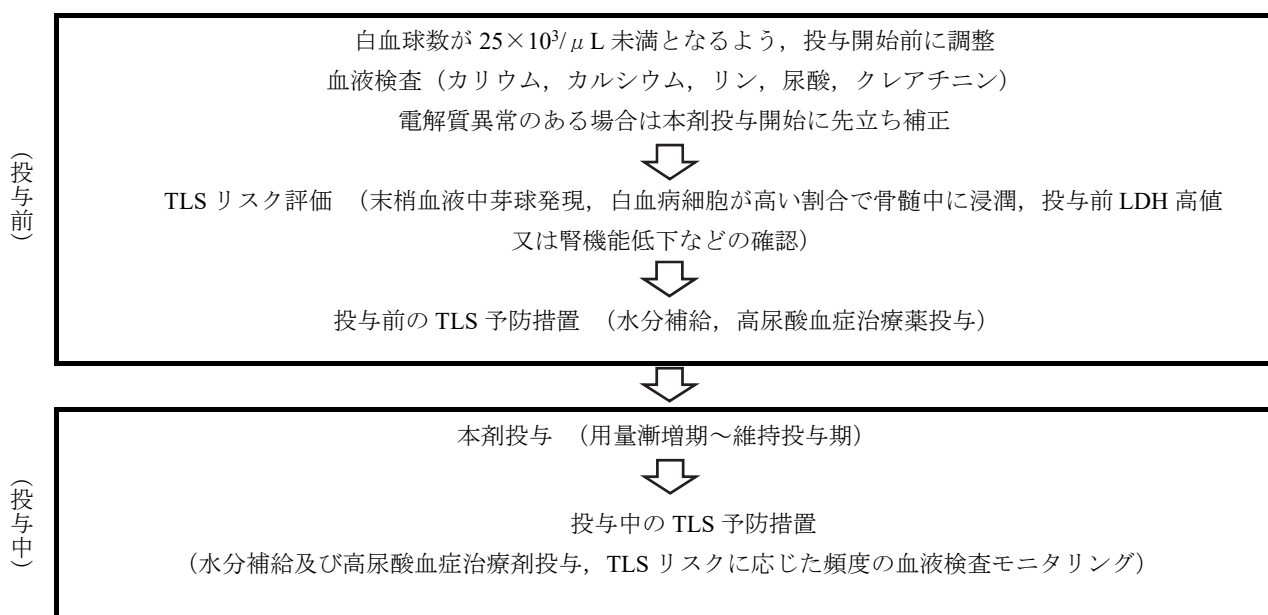
低腫瘍量又は中腫瘍量の場合の TLS 予防措置

予防措置項目	内容
高尿酸血症治療薬	本剤による治療開始前から開始すること。
水分補給	経口水分補給は本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1日当たり1.5～2.0Lを連日摂取する。経口摂取が困難な場合は、補液投与を行う。
血液検査モニタリング (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン)	20mg 及び 50mg の各初回投与時は投与前、投与 6～8 時間後、投与 24 時間後、その後の各漸増用量の初回投与時は投与前に血液検査を実施する。クレアチニンクリアランスが 80mL/min 未満の中腫瘍量の患者については、20mg 及び 50mg の各初回投与時は投与前、投与 4 時間後、投与 8 時間後、投与 12 時間後、投与 24 時間後に血液検査を実施する。

高腫瘍量の場合の TLS 予防措置

予防措置項目	内容
高尿酸血症治療薬	本剤による治療開始前から開始する。
水分補給	経口水分補給は本剤による治療開始の2日前から開始し、用量漸増期を通じて1日当たり1.5～2.0Lを連日摂取に加えて、補液投与（可能であれば150～200mL/時）を行う。
血液検査モニタリング (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン)	20mg及び50mgの各初回投与時は投与前、投与4時間後、投与8時間後、投与12時間後、投与24時間後に血液検査を実施する。 その後の100mg、200mg、400mg各初回投与時は投与前、投与6～8時間後及び24時間後の血液検査のモニタリングを行う。

- 8.3 AML 患者への本剤投与時に腫瘍崩壊症候群（TLS）の発現を予防するために必要な措置を設定した。以下の手順で投与前及び投与中の TLS 予防措置を行うこと。11.1.1 腫瘍崩壊症候群の項も併せて参照すること。



AML 患者での TLS 予防措置

予防措置項目	内容
高尿酸血症治療剤	本剤による治療開始前から開始する。
水分補給	経口水分補給は本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて 1 日当たり 1.5～2.0L を連日摂取する。 経口摂取が困難な場合は、補液投与を行う。
血液検査モニタリング (カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン)	用量漸増期は投与前、投与 6～8 時間後、用量漸増期最終日（アザシチジン併用の場合 400mg 到達時、シタラビン少量療法併用の場合 600mg 到達時）は投与前、投与 6～8 時間後、投与 24 時間後に血液検査を実施する。 維持投与期は定期的に血液検査を実施する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者においては本剤の減量を考慮することが推奨される。肝機能障害を有する患者における薬物動態試験（M15-342 試験）において、本剤 50mg を 1 日目に単回投与した際、本剤の薬物動態で軽度又は中等度肝機能障害患者と肝機能正常被験者との間に統計学的有意差は認められなかった。また、重度の肝機能障害患者では、本剤の平均 C_{max} に関しては肝機能正常被験者との間に統計学的有意差は認められなかったが、AUC に関しては肝機能正常被験者と比べて 2.7 倍高値だった。したがって、重度の肝機能障害患者に本剤を投与する際には、その用量の減量を考慮する設定とした。

(4) 生殖能を有する者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 30 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤 1 日 1 回 400mg 投与した時の臨床曝露量の約 0.5 倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない⁴⁶⁾。

(解説)

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 動物実験（マウス）で胚・胎児毒性が認められていることから設定した。

9.4.2 動物実験（イヌ）で精巣毒性が認められていることから、生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮するよう設定した。

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている⁴⁷⁾。[9.4.1 参照]

(解説)

9.5 妊婦

ヒトにおける影響については分かっていないが、動物実験（マウス）で胚・胎児毒性が認められていることから設定した。

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている⁴¹⁾。

(解説)

9.6 授乳婦

ヒト乳汁中への移行の有無については分かっていないが、動物実験（ラット）では乳汁中への移行が認められているため、授乳しないことが望ましい設定とした。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児等

小児等における使用は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

本剤は主として CYP3A により代謝される。また、本剤は P-糖タンパク (P-gp) の基質であり、P-gp を阻害する。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p><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) の用量漸増期> 強い CYP3A 阻害剤 リトナビル [ノービア] クラリスロマイシン [クラリス] イトラコナゾール [イトリゾール] ポリコナゾール [ブイフェンド] ポサコナゾール [ノクサフィル] コビシスタット含有製剤 [スタリビルド] [2.2, 7.4, 10.2, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]</p>	<p>腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>

(解説)

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

CYP3A 阻害作用を有する薬剤と本剤を併用したとき、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が著しく上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象に、強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール (経口剤：国内未承認) が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した試験 (M13-364 試験)、AML 患者を対象に、強い CYP3A 阻害剤であるポサコナゾールが本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した試験 (M14-358 試験 DDI サブ試験 Arm C)、健康被験者を対象に、本剤の薬物動態に対する強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの影響を評価した試験 (M14-497 試験)、強い CYP3A 阻害剤の 1 つであるリトナビルが本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した試験 (M15-719 試験)、海外第 I 相試験 (M12-175 試験) 及び母集団薬物動態解析から、本剤が主に CYP3A により代謝されることを示した *in vitro* 試験の結果が裏付けられた。強い CYP3A 阻害剤 (リトナビル) を併用投与したとき、本剤の AUC はリトナビル併用投与時に 8.1 倍に増加したことから、腫瘍崩壊症候群 (TLS) やその他の有害事象のリスクの上昇を避けるため、再発又は難治性の CLL 患者における本剤用量漸増期には、本剤と強い CYP3A 阻害剤 (リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤) との併用投与を禁忌と設定することとした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p><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）の維持投与期，急性骨髄性白血病> 強い CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール ポリコナゾール ボサコナゾール 等 [7.4, 7.7, 10.1, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので，本剤を減量するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>
<p>中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 [7.4, 7.7, 16.7.8 参照]</p>		
<p>グレープフルーツ含有食品</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので，摂取しないよう注意すること。</p>	
<p>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン エファビレンツ 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.3, 16.7.8 参照]</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるので，CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより，本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>
<p>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</p>	<p>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>ワクチン接種に対する応答が不明であり，また，生ワクチンによる二次感染が否定できない。</p>
<p>ワルファリン [16.7.5 参照]</p>	<p>ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので，プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。</p>	<p>機序は不明であるが，ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。</p>
<p>P-gp 阻害剤 シクロスポリン タクロリムス リファンピシン 等 [16.7.3 参照]</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤が P-gp を阻害することにより，本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>
<p>治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン エベロリムス シロリムス 等 [16.7.6 参照]</p>	<p>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>本剤が P-gp を阻害することにより，これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>
<p>アジスロマイシン [16.7.4 参照]</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるので，併用を避けることが望ましい。</p>	<p>機序は不明であるが，本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>

(解説)

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

・強い CYP3A 阻害剤

CYP3A 阻害剤 (中程度及び強い阻害剤) 及び弱い CYP3A 誘導剤の併用投与が本剤の見かけのクリアランスへ及ぼす影響に関し、母集団薬物動態解析を用いて評価したところ、用量漸増期終了後の維持投与期に本剤の 1 日 1 回投与を受けている再発又は難治性の CLL (SLL を含む) の患者、並びに AML の患者では、強い CYP3A 阻害薬を併用投与する際には本剤の用量をそれぞれ 100 mg 以下並びに 50 mg に減量すべきであると考えられた。

・中程度の CYP3A 阻害剤

中程度の CYP3A 阻害剤による本剤の見かけのクリアランスに及ぼす影響は、強い CYP3A 阻害剤と比較して小さかったものの、用量漸増期には、本剤と中程度の CYP3A 阻害剤 (エリスロマイシン、ジルチアゼム、フルコナゾール等) との併用投与は推奨されないと考えられた。中程度の CYP3A 阻害剤を投与しなければならない場合には、用量漸増期及び維持投与期の本剤の用量を半量以下に減量することを考慮すべきであると考えられた。

また、CYP3A の薬物相互作用に関し、本剤の生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、中程度及び強い CYP3A 阻害剤の併用投与時に、本剤の用量を 1/2 及び 1/4 に減量したときの本剤の曝露量は、400mg 1 日 1 回投与時と 1,200mg (安全性が確認された最大用量) 1 日 1 回投与時に得られる曝露量の間で維持されることが示された。

・グレープフルーツ含有食品

グレープフルーツ、ダイダイ (Seville orange) 及びスターフルーツは CYP3A 阻害作用を有しており、本剤投与中、特に初回投与時及び増量期には、これらの食品の摂取も避けるべきであると考えられる。

・強い又は中程度の CYP3A 誘導剤

リファンピシン試験の結果より、本剤と強い CYP3A 誘導剤 (カルバマゼピン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ [St. John's wort]) 又は中程度の CYP3A 誘導剤 (エファビレンツ) との併用投与はベネトクラックスの血漿中濃度を低下させることが懸念された。これを避けるため、より作用の弱い CYP3A 誘導剤の選択を考慮すべきであると考えられた。

・生ワクチン又は弱毒生ワクチン

本剤投与により好中球数減少が生じやすいことから、生ワクチン接種に関する注意を設定した。

・ワルファリン

健康被験者 3 名にワルファリン 5 mg とベネトクラックス 400 mg を単回併用投与した薬物相互作用試験 (M15-065 試験) の結果、(R) -及び (S) -ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{∞} は約 18%~28%増加した。

・P-gp 阻害剤

P-gp 阻害作用を有するリファンピシンの単回投与による本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した (M14-497 試験)。リファンピシンの単回併用投与により、本剤の C_{max} 及び AUC_{∞} は本剤単剤投与時と比較して、それぞれ約 106% 及び 78%増加した。リファンピシンの CYP3A 誘導作用は時間依存的であり、本剤は OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないため、リファンピシン単回併用投与時に認められた本剤の曝露量の増加は、腸管の P-gp 排出トランスポーターをリファンピシンが阻害したことによるものと考えられた。本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

・治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤

P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に対して本剤が及ぼす影響を M16-042 試験で評価した。本剤 100mg を単回併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{∞} はジゴキシシン単剤投与時と比較して、それぞれ 35% 及び 9%増加したため、治療域が狭い P-gp を基質とする薬剤 (ジゴキシシン、エベロリムス、シロリムス等) と本剤との併用投与は避けるべきであると考えられた。治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤を使用しなければならない場合には、こ

これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

・アジスロマイシン

本剤併用下でアジスロマイシン (P-gp 阻害剤) 500mg を単回経口投与し、翌日からアジスロマイシン 250mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与したとき、本剤の C_{max} 及び AUC_{∞} は本剤単剤投与時と比較して、それぞれ 25% 及び 35% 減少した (M16-068 試験)。これらの試験で認められた本剤の AUC の変化の程度は、2 倍未満であったこと、また母集団薬物動態解析の結果より、本剤と P-gp 阻害剤を併用投与する際には用量調整は必要ないと考えられた。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腫瘍崩壊症候群 (2.7%)

異常が認められた場合は、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。 [1.2, 7.3, 8.2, 8.3 参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少 (44.2%)、貧血 (15.7%)、血小板減少 (27.7%)、発熱性好中球減少症 (17.6%) 等があらわれることがある。 [7.3, 7.6, 8.1 参照]

11.1.3 感染症 (29.3%)

肺炎 (11.0%)、敗血症 (4.5%) 等があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 腫瘍崩壊症候群

再発又は難治性の CLL 患者にリツキシマブとの併用投与を行った本剤の海外第Ⅲ相試験 (MURANO 試験)、及び日本人の再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M13-834 試験 ArmD)、並びに本剤 400mg とアザシチジンを併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (M15-656 [Viale-A] 試験) 及び本剤と LDAC を併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (M16-043 [Viale-C] 試験) の併合解析では、腫瘍崩壊症候群 (TLS) 関連副作用が発現した患者は 2.7% であった。

このうち現行と同様の TLS 予防措置を適用した本剤とリツキシマブの併用投与では、死亡に至った TLS 関連事象、及び Clinical TLS は報告されなかった。用量漸増期後にリツキシマブを併用投与した際、Laboratory TLS に一致するような代謝の変化は認められなかった。

海外単剤投与試験 (M13-982 試験, M14-032 試験及び M12-175 試験) において、現行と同様の TLS 予防措置を適用した TLS 解析対象集団では、TLS 関連副作用が発現した患者は 2.8% であり、Clinical TLS は認められなかった。

日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者において、本剤単剤投与及びリツキシマブとの併用投与の両方において Clinical TLS 及び Laboratory TLS は認められなかった。

TLS のリスクは、腫瘍量が減少する投与開始後 5 週間の用量漸増期中が最も高く、特に腫瘍量の多い患者で高いことが分かっている。TLS の発現リスク及び重症度を低減するために、本剤を 1 日 20mg から開始し 5 週間かけて 400mg まで増量、及び各患者の腫瘍量に基づく TLS リスクに応じた、水分補給、補液、高尿酸血症治療剤の投与、本剤投与前後の臨床検査値のモニタリングを含む予防措置を実施し、TLS の管理を行った。

国際共同第Ⅲ相試験 (M15-656 [Viale-A] 試験) では、全体集団における TLS 関連事象は、本剤 400mg+AZA 投与群 3 例 (1.1%) に認められ、Clinical TLS が 1 例、Laboratory TLS が 2 例であった。TLS (Howard 基準) に関する臨床検査値異常は、本剤+AZA 投与群 7 例 (2.5%)、プラセボ+AZA 群 3 例 (2.1%) であった。また、日本人集団では、TLS 関連事象及び TLS (Howard 基準) に該当した臨床検査値異常は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験 (M16-043 [Viale-C] 試験) の全体集団 (6 ヶ月後の追跡調査時点) では、TLS 関連事象は、本剤

600mg+LDAC 投与群 8 例 (5.6%) に認められ、Clinical TLS が 4 例、Laboratory TLS が 4 例であった。TLS (Howard 基準) に関する臨床検査値異常は、本剤 600mg+LDAC 投与群 9 例 (6.3%)、プラセボ+LDAC 投与群 1 例 (1.5%) であった。また、日本人集団 (6 ヶ月後の追跡調査時点) では、TLS 関連事象及び TLS (Howard 基準) に関する臨床検査値異常は認められなかった。

これらの結果に基づき、TLS の予防措置について電子添文に記載し注意喚起を行うこととした。

11.1.2 骨髄抑制

再発又は難治性の CLL 患者にリツキシマブとの併用投与を行った本剤の海外第Ⅲ相試験 (MURANO 試験)、及び日本人の再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M13-834 試験 ArmD)、並びに本剤 400mg とアザシチジンを併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (M15-656 [Viale-A] 試験) 及び本剤 600mg と LDAC を併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (M16-043 [Viale-C] 試験) の併合解析では、好中球減少関連副作用が発現した患者は 44.2%であった。また、貧血が 15.7%、血小板減少関連副作用が 27.7%の患者で認められた。

海外単剤投与試験 (M13-982 試験, M14-032 試験及び M12-175 試験) では、好中球減少関連副作用が 41.5%の患者で発現し、投与中止に至った事象が 0.3%、重篤な有害事象が 1.7%という発現割合であり、標準治療、及び投与方法の変更 (投与中断又は減量) により管理を行った。

日本人患者を対象とした M13-834 試験では、本剤をリツキシマブと併用投与した 5 例 (83.3%) 及び本剤を単剤投与した 6 例 (100%) の患者で Grade 3 以上の好中球減少症が認められ、好中球減少関連事象は投与方法の変更 (投与中断又は減量) や標準治療により管理を行った。

血液がん患者では好中球減少症のリスクがあることが知られているが、本剤投与後に認められた好中球減少症についても、投与方法の変更 (投与中断又は減量) や G-CSF を含む標準治療により管理を行った。

本剤 400mg とアザシチジンを併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (M15-656 [Viale-A] 試験) では、好中球減少関連副作用が発現した患者は 35.7%であった。発熱性好中球減少症が発現した患者は 27.9%であった。好中球減少関連副作用は、投与方法の変更 (投与中断又は投与期間短縮)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を含む標準治療により管理を行った。また、貧血が 19.8%、血小板減少関連副作用が 33.9%の患者で認められた。

本剤と LDAC を併用投与した、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (M16-043 [Viale-C] 試験) では、好中球減少関連副作用が発現した患者は 34.5%であった。発熱性好中球減少症が発現した患者は 16.9%であった。好中球減少関連副作用は、投与方法の変更 (投与中断又は投与期間短縮)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を含む標準治療により管理を行った。また、貧血が 19.7%、血小板減少関連副作用が 31.7%の患者で認められた。

上記に基づき、骨髄抑制を重大な副作用として注意喚起を行うよう設定することとした。

11.1.3 感染症

再発又は難治性の CLL 患者にリツキシマブとの併用投与を行った本剤の海外第Ⅲ相試験 (MURANO 試験) 及び日本人の再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M13-834 試験 Arm D) の併合解析では、感染症関連事象が発現した患者は 23.0%であり、投与群による差は認められなかった。副作用と判断された肺炎 (非重篤を含む) の発現割合は 3.0%、敗血症関連副作用は 0.5%であった。

海外単剤投与試験 (M13-982 試験, M14-032 試験及び M12-175 試験) では、感染症関連事象の発現割合は 18.5%で、副作用と判断された肺炎 (非重篤を含む) の発現割合は 3.4%、敗血症関連副作用は 0.9%であった。

本剤投与開始後に報告された重篤な感染症は、高齢者において発現が認められる事象と一致しており、また進行した CLL 患者集団で認められる事象とも種類や頻度が一致していた。

日本人の再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M13-834 試験 Arm B 及び Arm D) では、本剤を単剤投与した 2 例 (33.3%) 及びリツキシマブと併用投与した 1 例 (16.7%) で重篤な感染症が発現した。

本剤 400mg とアザシチジンを併用投与した，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（M15-656 [Viale-A] 試験）では，感染症関連事象が発現した患者は 36.7%であった．副作用と判断された肺炎（非重篤を含む）の発現割合は 9.9%，敗血症関連副作用は 2.8%であった．本剤とシタラビン少量療法を併用投与した，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（M16-043 [Viale-C] 試験）では，感染症関連事象が発現した患者は 23.2%であった．副作用と判断された肺炎（非重篤を含む）の発現割合は 5.6%，敗血症関連副作用は 0.7%であった．

一般的に感染症は一般的な支持療法である標準治療で管理が行われた．十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し，本剤投与後に感染の徴候又は症状が現れた場合には，速やかに適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	10%以上	10%未満
消化器	悪心 (24.0%) 下痢 (20.8%) 嘔吐 (11.2%)	便秘 口内炎 腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	疲労 無力症
肝胆道系障害	—	血中ビリルビン増加 胆嚢炎/胆石症
代謝及び栄養障害	食欲減退 (10.1%)	体重減少 低カリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害	—	関節痛
神経系障害	—	浮動性めまい/失神 頭痛
腎及び尿路障害	—	血中クレアチニン増加
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	—	呼吸困難
血管障害	—	出血 低血圧

(解説)

11.2 その他の副作用

再発又は難治性の CLL 患者にリツキシマブとの併用投与を行った本剤の海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験），及び日本人の再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834 試験 ArmD），並びに本剤 400mg とアザシチジンを併用投与した，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（M15-656 [Viale-A] 試験）及び本剤とシタラビン少量療法を併用投与した，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（M16-043 [Viale-C] 試験）で確認された，主な副作用及びその発現状況を記載した．

◆副作用頻度一覧表等

1. 国内臨床試験副作用一覧

〈CLL/SLL 患者〉

再発・難治性 CLL 被験者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験 (M13-834 試験 Arm B 及び D) で認められた副作用一覧

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)	
	単剤療法 (n=6)	リツキシマブ併用療法 (n=6)
すべての副作用	6 (100.00)	6 (100.00)
血液およびリンパ系障害	6 (100.00)	5 (83.3)
貧血	1 (16.7)	0
白血球減少症	1 (16.7)	3 (50.0)
リンパ球減少症	5 (83.3)	3 (50.0)
好中球減少症	6 (100.00)	4 (66.7)
血小板減少症	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害	4 (66.7)	4 (66.7)
胃炎	1 (16.7)	0
悪心	1 (16.7)	4 (66.7)
口内炎	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	2 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (50.0)
悪寒	0	1 (16.7)
倦怠感	0	2 (33.3)
発熱	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	2 (33.3)
細菌感染	0	1 (16.7)
膀胱炎	0	1 (16.7)
播種性帯状疱疹	1 (16.7)	0
細菌性肺炎	0	1 (16.7)
敗血症	1 (16.7)	0
臨床検査	3 (50.0)	3 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (33.3)
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (16.7)	0
血中尿酸増加	1 (16.7)	0
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0
リパーゼ増加	1 (16.7)	0
体重減少	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	1 (16.7)
食欲減退	0	1 (16.7)
高リン酸塩血症	1 (16.7)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)
関節痛	0	1 (16.7)

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)	
	単剤療法 (n=6)	リツキシマブ併用療法 (n=6)
すべての副作用	6 (100.00)	6 (100.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (16.7)	0
骨髄異形成症候群	1 (16.7)	0
神経系障害	0	1 (16.7)
味覚異常	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0
咳嗽	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (33.3)
紫斑	0	1 (16.7)
発疹	0	1 (16.7)
血管障害	1 (16.7)	2 (33.3)
ほてり	1 (16.7)	2 (33.3)

MedDRA version (21.0)

※副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

〈AML 患者〉

再発又は難治性の AML 被験者又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 被験者を対象とした
国内第 I 相臨床試験 (M13-834 試験 Arm C) で認められた副作用一覧

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)	
	アザシチジン併用療法* (n=20)	
すべての副作用	5	(83.3)
血液およびリンパ系障害	4	(66.7)
発熱性好中球減少症	1	(16.7)
白血球減少症	2	(33.3)
リンパ球減少症	3	(50.0)
好中球減少症	2	(33.3)
血小板減少症	2	(33.3)
胃腸障害	4	(66.7)
慢性胃炎	1	(16.7)
便秘	1	(16.7)
下痢	1	(16.7)
胃炎	1	(16.7)
悪心	1	(16.7)
嘔吐	1	(16.7)
感染症および寄生虫症	2	(33.3)
肺感染	1	(16.7)
真菌性肺炎	1	(16.7)
臨床検査	2	(33.3)
血中クレアチニン増加	1	(16.7)
血小板数減少	1	(16.7)
体重減少	2	(33.3)
代謝および栄養障害	2	(33.3)
食欲減退	1	(16.7)
高カリウム血症	2	(33.3)
高リン酸塩血症	1	(16.7)
高尿酸血症	1	(16.7)
神経系障害	2	(33.3)
不動性めまい	1	(16.7)
失神寸前の状態	1	(16.7)

M13-834 ArmC

2. 海外臨床試験副作用一覧

〈CLL/SLL 患者〉

再発・難治性 CLL 被験者を対象とした海外第 I 相試験 (M12-175 試験 Arm A), 海外第 I b 相試験 (M13-365 試験), 海外第 II 相試験 (M14-032 試験及び M13-982 試験), 海外第 III 相試験 (MURANO 試験) で認められた副作用一覧

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
血液およびリンパ系障害	184	(45.9)	151	(62.1)
無顆粒球症	0	0	1	(0.4)
貧血	48	(12.0)	21	(8.6)
播種性血管内凝固	1	(0.2)	1	(0.4)
発熱性好中球減少症	16	(4.0)	11	(4.5)
溶血	2	(0.5)	1	(0.4)
溶血性貧血	1	(0.2)	0	0
内出血発生の増加傾向	1	(0.2)	0	0
白血球増加症	1	(0.2)	0	0
白血球減少症	13	(3.2)	12	(4.9)
リンパ節痛	2	(0.5)	0	0
リンパ節炎	1	(0.2)	0	0
リンパ節症	3	(0.7)	1	(0.4)
リンパ球減少症	3	(0.7)	5	(2.1)
好中球減少症	140	(34.9)	129	(53.1)
汎血球減少症	1	(0.2)	1	(0.4)
血小板減少症	52	(13.0)	19	(7.8)
血球減少症	2	(0.5)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	8	(2.0)	3	(1.2)
免疫性血小板減少性紫斑病	4	(1.0)	1	(0.4)
心臓障害	8	(2.0)	6	(2.5)
心房細動	2	(0.5)	2	(0.8)
徐脈	2	(0.5)	0	0
心筋梗塞	0	0	1	(0.4)
心筋炎	1	(0.2)	0	0
動悸	1	(0.2)	1	(0.4)
洞性徐脈	0	0	1	(0.4)
上室性頻脈	1	(0.2)	0	0
頻脈	1	(0.2)	0	0
心室性頻脈	0	0	1	(0.4)
心粗動	1	(0.2)	0	0
耳および迷路障害	7	(1.7)	4	(1.6)
難聴	0	0	1	(0.4)
回転性めまい	4	(1.0)	2	(0.8)
聴力低下	1	(0.2)	1	(0.4)
耳不快感	1	(0.2)	0	0
中耳滲出液	1	(0.2)	0	0

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
内分泌障害	1	(0.2)	0	0
内分泌障害	1	(0.2)	0	0
甲状腺機能低下症	1	(0.2)	0	0
眼障害	9	(2.2)	4	(1.6)
白内障	1	(0.2)	1	(0.4)
結膜出血	1	(0.2)	0	0
眼乾燥	2	(0.5)	2	(0.8)
眼刺激	1	(0.2)	0	0
流涙増加	1	(0.2)	0	0
羞明	1	(0.2)	0	0
霧視	1	(0.2)	1	(0.4)
硝子体癒着	1	(0.2)	0	0
胃腸障害	197	(49.1)	107	(44.0)
腹部不快感	5	(1.2)	6	(2.5)
腹部膨満	6	(1.5)	6	(2.5)
腹痛	13	(3.2)	6	(2.5)
上腹部痛	3	(0.7)	2	(0.8)
腹部圧痛	1	(0.2)	0	0
アフタ性潰瘍	1	(0.2)	2	(0.8)
腹水	1	(0.2)	0	0
便秘	16	(4.0)	9	(3.7)
クローン病	0	0	1	(0.4)
便意切迫	0	0	1	(0.4)
下痢	105	(26.2)	63	(25.9)
口内乾燥	6	(1.5)	6	(2.5)
十二指腸炎	1	(0.2)	0	0
消化不良	9	(2.2)	8	(3.3)
嚥下障害	3	(0.7)	0	0
おくび	2	(0.5)	0	0
鼓腸	11	(2.7)	1	(0.4)
排便回数増加	1	(0.2)	0	0
胃潰瘍	1	(0.2)	0	0
胃炎	2	(0.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	13	(3.2)	2	(0.8)
消化器痛	0	0	1	(0.4)
歯肉出血	2	(0.5)	0	0
メレナ	1	(0.2)	0	0
口腔内出血	1	(0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	2	(0.5)	3	(1.2)
悪心	111	(27.7)	47	(19.3)
嚥下痛	1	(0.2)	0	0
食道痛	1	(0.2)	0	0
直腸出血	1	(0.2)	0	0

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
唾液腺腫大	1	(0.2)	0	0
口内炎	8	(2.0)	2	(0.8)
舌潰瘍	1	(0.2)	0	0
歯痛	1	(0.2)	0	0
嘔吐	27	(6.7)	11	(4.5)
口唇出血	1	(0.2)	0	0
心窩部不快感	0	0	2	(0.8)
食道不快感	1	(0.2)	0	0
十二指腸胃逆流	1	(0.2)	0	0
肛門そう痒症	0	0	1	(0.4)
肛門直腸不快感	2	(0.5)	0	0
肛門失禁	0	0	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	102	(25.4)	52	(21.4)
無力症	9	(2.2)	5	(2.1)
胸部不快感	2	(0.5)	0	0
胸痛	1	(0.2)	0	0
悪寒	8	(2.0)	5	(2.1)
顔面浮腫	1	(0.2)	0	0
顔面痛	1	(0.2)	0	0
疲労	66	(16.5)	26	(10.7)
異常感	1	(0.2)	1	(0.4)
歩行障害	0	0	1	(0.4)
全身性浮腫	0	0	1	(0.4)
インフルエンザ様疾患	1	(0.2)	2	(0.8)
局所腫脹	1	(0.2)	0	0
倦怠感	4	(1.0)	1	(0.4)
粘膜の炎症	4	(1.0)	2	(0.8)
浮腫	1	(0.2)	0	0
末梢性浮腫	13	(3.2)	0	0
発熱	23	(5.7)	17	(7.0)
突然死	1	(0.2)	0	0
口渇	1	(0.2)	0	0
末梢腫脹	1	(0.2)	1	(0.4)
限局性浮腫	2	(0.5)	0	0
全身健康状態低下	1	(0.2)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	2	(0.5)	0	0
肝胆道系障害	9	(2.2)	2	(0.8)
胆嚢炎	1	(0.2)	0	0
慢性胆嚢炎	1	(0.2)	0	0
胆石症	1	(0.2)	0	0
胆嚢痛	1	(0.2)	0	0
脂肪肝	4	(1.0)	0	0
高ビリルビン血症	2	(0.5)	2	(0.8)

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
免疫系障害	6	(1.5)	5	(2.1)
薬物過敏症	0	0	1	(0.4)
低γグロブリン血症	2	(0.5)	4	(1.6)
免疫系障害	6	(1.5)	5	(2.1)
サイトカイン放出症候群	1	(0.2)	0	0
免疫抑制	3	(0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	76	(19.0)	65	(26.7)
虫垂炎	0	0	1	(0.4)
気管支炎	5	(1.2)	7	(2.9)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.2)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	2	(0.8)
蜂巣炎	3	(0.7)	1	(0.4)
結膜炎	2	(0.5)	1	(0.4)
膀胱炎	1	(0.2)	0	0
憩室炎	0	0	2	(0.8)
耳感染	0	0	1	(0.4)
エンテロウイルス感染	1	(0.2)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1	(0.2)	0	0
丹毒	1	(0.2)	0	0
大腸菌性敗血症	1	(0.2)	0	0
毛包炎	1	(0.2)	0	0
単純ヘルペス	0	0	1	(0.4)
単純ヘルペス性外耳炎	0	0	1	(0.4)
帯状疱疹	5	(1.2)	0	0
感染	2	(0.5)	1	(0.4)
インフルエンザ	4	(1.0)	4	(1.6)
喉頭炎	1	(0.2)	0	0
限局性感染	1	(0.2)	0	0
下気道感染	3	(0.7)	6	(2.5)
鼻咽頭炎	1	(0.2)	4	(1.6)
食道カンジダ症	1	(0.2)	0	0
眼帯状疱疹	0	0	1	(0.4)
口腔カンジダ症	1	(0.2)	0	0
精巣炎	0	0	1	(0.4)
中耳炎	1	(0.2)	1	(0.4)
急性中耳炎	0	0	1	(0.4)
歯周炎	1	(0.2)	0	0
肺炎	14	(3.5)	9	(3.7)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1	(0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1	(0.4)
レジオネラ菌性肺炎	2	(0.5)	0	0
レンサ球菌性肺炎	0	0	1	(0.4)
ウイルス性肺炎	1	(0.2)	0	0

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
歯髄炎	1	(0.2)	0	0
膿尿	0	0	1	(0.4)
鼻炎	2	(0.5)	1	(0.4)
敗血症	2	(0.5)	1	(0.4)
歯膿瘍	1	(0.2)	0	0
上気道感染	10	(2.5)	21	(8.6)
尿路感染	6	(1.5)	2	(0.8)
ウイルス感染	0	0	1	(0.4)
ウイルス性発疹	1	(0.2)	0	0
ウイルス性上気道感染	1	(0.2)	2	(0.8)
尿路性敗血症	1	(0.2)	0	0
歯感染	1	(0.2)	1	(0.4)
エンテロバクター感染	1	(0.2)	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	1	(0.2)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1	(0.4)
結核性腹膜炎	0	0	1	(0.4)
ステノトロフォモナス感染	1	(0.2)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	(0.5)	0	0
無症候性細菌尿	1	(0.2)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1	(0.2)	0	0
細菌性肺炎	1	(0.2)	0	0
感染性関節炎	0	0	1	(0.4)
腸球菌感染	1	(0.2)	1	(0.4)
肺感染	2	(0.5)	3	(1.2)
クレブシエラ感染	1	(0.2)	0	0
真菌性肺炎	1	(0.2)	0	0
ライノウイルス感染	2	(0.5)	0	0
RS ウイルス感染	1	(0.2)	0	0
細菌性気管支炎	0	0	1	(0.4)
シュードモナス性尿路感染	0	0	1	(0.4)
気道感染	2	(0.5)	7	(2.9)
粘膜感染	1	(0.2)	0	0
口腔ヘルペス	3	(0.7)	3	(1.2)
ロタウイルス感染	0	0	1	(0.4)
感染による気管支拡張症の増悪	0	0	1	(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.2)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1	(0.2)	0	0
カンジダ感染	3	(0.7)	0	0
アスペルギルス感染	1	(0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4	(1.0)	2	(0.8)
裂傷	1	(0.2)	0	0
挫傷	1	(0.2)	1	(0.4)
注入に伴う反応	1	(0.2)	1	(0.4)

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
皮膚創傷	1	(0.2)	0	0
臨床検査	110	(27.4)	44	(18.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	(3.7)	9	(3.7)
アミラーゼ増加	1	(0.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23	(5.7)	10	(4.1)
血中ビリルビン増加	10	(2.5)	1	(0.4)
血中カルシウム減少	0	0	1	(0.4)
血中クレアチニン増加	14	(3.5)	3	(1.2)
血中ブドウ糖増加	0	0	1	(0.4)
血中免疫グロブリン A 減少	0	0	1	(0.4)
血中免疫グロブリン G 減少	1	(0.2)	2	(0.8)
血中免疫グロブリン M 減少	0	0	1	(0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	9	(2.2)	4	(1.6)
血中マグネシウム減少	1	(0.2)	0	0
血中カリウム増加	8	(2.0)	0	0
血中尿素増加	0	0	1	(0.4)
血中尿酸増加	1	(0.2)	2	(0.8)
CD4 リンパ球減少	7	(1.7)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(0.5)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1	(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.4)
ヘモグロビン減少	1	(0.2)	0	0
免疫グロブリン減少	1	(0.2)	0	0
リパーゼ増加	1	(0.2)	0	0
リンパ球数減少	25	(6.2)	3	(1.2)
好中球数減少	37	(9.2)	11	(4.5)
尿 pH 低下	0	0	1	(0.4)
血小板数減少	11	(2.7)	5	(2.1)
脈拍異常	1	(0.2)	0	0
血清フェリチン増加	0	0	1	(0.4)
体重減少	6	(1.5)	2	(0.8)
体重増加	4	(1.0)	1	(0.4)
白血球数減少	28	(7.0)	3	(1.2)
血中リン減少	0	0	1	(0.4)
血中リン増加	11	(2.7)	1	(0.4)
駆出率減少	1	(0.2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(1.2)	0	0
尿量減少	1	(0.2)	0	0
代謝および栄養障害	122	(30.4)	52	(21.4)
脱水	3	(0.7)	1	(0.4)
水分過負荷	3	(0.7)	1	(0.4)
体液貯留	2	(0.5)	0	0

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
痛風	1	(0.2)	1	(0.4)
高カルシウム血症	3	(0.7)	0	0
高血糖	6	(1.5)	1	(0.4)
高カリウム血症	24	(6.0)	11	(4.5)
高マグネシウム血症	2	(0.5)	0	0
高ナトリウム血症	3	(0.7)	0	0
高リン酸塩血症	37	(9.2)	12	(4.9)
高尿酸血症	12	(3.0)	4	(1.6)
低アルブミン血症	7	(1.7)	0	0
低カルシウム血症	17	(4.2)	2	(0.8)
低カリウム血症	9	(2.2)	3	(1.2)
低マグネシウム血症	11	(2.7)	3	(1.2)
低ナトリウム血症	4	(1.0)	2	(0.8)
低リン酸血症	13	(3.2)	4	(1.6)
食欲亢進	0	0	1	(0.4)
代謝性アシドーシス	1	(0.2)	0	0
腫瘍崩壊症候群	18	(4.5)	9	(3.7)
食欲減退	9	(2.2)	10	(4.1)
2型糖尿病	0	0	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	45	(11.2)	12	(4.9)
関節痛	11	(2.7)	2	(0.8)
関節炎	2	(0.5)	1	(0.4)
反応性関節炎	1	(0.2)	0	0
背部痛	5	(1.2)	0	0
骨痛	4	(1.0)	0	0
側腹部痛	2	(0.5)	0	0
兎径部痛	1	(0.2)	0	0
関節腫脹	3	(0.7)	0	0
筋痙縮	8	(2.0)	1	(0.4)
筋骨格痛	1	(0.2)	1	(0.4)
筋肉痛	10	(2.5)	3	(1.2)
頸部痛	2	(0.5)	0	0
四肢痛	3	(0.7)	1	(0.4)
多発性関節炎	0	0	1	(0.4)
関節リウマチ	0	0	1	(0.4)
関節可動域低下	1	(0.2)	0	0
腋窩腫瘍	1	(0.2)	0	0
筋骨格系胸痛	1	(0.2)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6	(1.5)	3	(1.2)
ホジキン病	1	(0.2)	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	1	(0.4)
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	1	(0.4)

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
扁平上皮癌	1	(0.2)	1	(0.4)
皮膚有棘細胞癌	1	(0.2)	0	0
悪性新生物進行	2	(0.5)	0	0
神経系障害	54	(13.5)	27	(11.1)
味覚消失	1	(0.2)	0	0
健忘	0	0	1	(0.4)
脳血管発作	1	(0.2)	0	0
不器用	0	0	1	(0.4)
注意力障害	1	(0.2)	1	(0.4)
浮動性めまい	15	(3.7)	6	(2.5)
異常感覚	0	0	1	(0.4)
味覚異常	6	(1.5)	4	(1.6)
頭痛	21	(5.2)	8	(3.3)
知覚過敏	1	(0.2)	0	0
感覚鈍麻	2	(0.5)	2	(0.8)
嗜眠	0	0	1	(0.4)
意識消失	1	(0.2)	0	0
片頭痛	1	(0.2)	0	0
神経系障害	54	(13.5)	27	(11.1)
神経痛	2	(0.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	(0.4)
錯感覚	2	(0.5)	1	(0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(0.7)	0	0
多発ニューロパチー	1	(0.2)	0	0
失神寸前の状態	1	(0.2)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1	(0.4)
傾眠	1	(0.2)	1	(0.4)
失神	1	(0.2)	1	(0.4)
一過性脳虚血発作	0	0	1	(0.4)
振戦	0	0	1	(0.4)
嗅覚減退	0	0	1	(0.4)
認知障害	0	0	2	(0.8)
下肢静止不能症候群	0	0	1	(0.4)
パーキンソン病	0	0	1	(0.4)
代謝性脳症	1	(0.2)	0	0
精神障害	12	(3.0)	5	(2.1)
錯乱状態	2	(0.5)	0	0
譫妄	1	(0.2)	0	0
抑うつ気分	0	0	1	(0.4)
うつ病	5	(1.2)	0	0
失見当識	0	0	1	(0.4)
幻覚	1	(0.2)	0	0
不眠症	4	(1.0)	3	(1.2)

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
精神状態変化	1	(0.2)	0	0
腎および尿路障害	10	(2.5)	2	(0.8)
膀胱不快感	1	(0.2)	0	0
排尿困難	1	(0.2)	0	0
失禁	1	(0.2)	0	0
頻尿	2	(0.5)	1	(0.4)
腎不全	3	(0.7)	0	0
尿失禁	1	(0.2)	0	0
尿閉	1	(0.2)	0	0
慢性腎臓病	1	(0.2)	0	0
急性腎障害	1	(0.2)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	2	(0.5)	0	0
乳房圧痛	1	(0.2)	0	0
乳頭痛	1	(0.2)	0	0
膣出血	1	(0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	(8.5)	18	(7.4)
喘息	0	0	1	(0.4)
気管支痙攣	0	0	1	(0.4)
咳嗽	9	(2.2)	8	(3.3)
発声障害	1	(0.2)	0	0
呼吸困難	7	(1.7)	3	(1.2)
労作性呼吸困難	1	(0.2)	1	(0.4)
鼻出血	7	(1.7)	1	(0.4)
低酸素症	2	(0.5)	0	0
肺障害	0	0	1	(0.4)
胸水	2	(0.5)	0	0
胸膜痛	0	0	1	(0.4)
湿性咳嗽	3	(0.7)	0	0
肺塞栓症	1	(0.2)	0	0
肺肉芽腫	1	(0.2)	0	0
呼吸不全	1	(0.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	1	(0.2)	0	0
副鼻腔うっ血	1	(0.2)	1	(0.4)
頻呼吸	1	(0.2)	0	0
喘鳴	3	(0.7)	0	0
肺腫瘍	1	(0.2)	0	0
喉頭の炎症	0	0	1	(0.4)
口腔咽頭痛	2	(0.5)	3	(1.2)
上気道咳症候群	1	(0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	49	(12.2)	24	(9.9)
光線角化症	1	(0.2)	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	1	(0.2)	0	0
脱毛症	8	(2.0)	2	(0.8)

副作用等の種類※	副作用等の種類別 発現症例率 (%)			
	単剤療法 (n=401)		リツキシマブ併用療法 (n=243)	
すべての副作用	346	(86.3)	207	(85.2)
皮膚炎	2	(0.5)	1	(0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1	(0.4)
蕁麻疹	1	(0.2)	0	0
皮膚乾燥	5	(1.2)	3	(1.2)
湿疹	2	(0.5)	2	(0.8)
紅斑	0	0	1	(0.4)
結節性紅斑	1	(0.2)	0	0
環状肉芽腫	0	0	1	(0.4)
毛髪変色	1	(0.2)	0	0
多汗症	2	(0.5)	0	0
過角化	1	(0.2)	0	0
寝汗	1	(0.2)	1	(0.4)
手掌紅斑	1	(0.2)	0	0
点状出血	1	(0.2)	0	0
そう痒症	9	(2.2)	7	(2.9)
紫斑	0	0	1	(0.4)
発疹	12	(3.0)	4	(1.6)
紅斑性皮疹	2	(0.5)	0	0
斑状皮疹	1	(0.2)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5	(1.2)	0	0
丘疹性皮疹	2	(0.5)	0	0
皮膚剥脱	1	(0.2)	1	(0.4)
皮膚病変	1	(0.2)	0	0
皮膚潰瘍	1	(0.2)	0	0
爪破損	2	(0.5)	1	(0.4)
全身性そう痒症	1	(0.2)	1	(0.4)
剥脱性発疹	0	0	1	(0.4)
血管障害	14	(3.5)	3	(1.2)
潮紅	2	(0.5)	0	0
高血圧	7	(1.7)	0	0
低血圧	2	(0.5)	3	(1.2)
末梢冷感	1	(0.2)	0	0
レイノー現象	2	(0.5)	0	0
血管障害	14	(3.5)	3	(1.2)

MedDRA version (19.1)

※副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

3. 国際共同臨床試験副作用一覧
 (AML 患者)

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 被験者を対象とした
 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M15-656 [Viale-A] 及び M16-043 試験 [Viale-C]) で認められた副作用一覧

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283 ^{※1})		全体集団 (n=142 ^{※2})	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
血液およびリンパ系障害	191	(67.5)	78	(54.9)
好中球減少症	101	(35.7)	49	(34.5)
血小板減少症	96	(33.9)	45	(31.7)
発熱性好中球減少症	79	(27.9)	24	(16.9)
貧血	56	(19.8)	28	(19.7)
白血球減少症	51	(18.0)	14	(9.9)
リンパ球減少症	7	(2.5)	1	(0.7)
骨髄機能不全	2	(0.7)	1	(0.7)
血球減少症	2	(0.7)	0	0
顆粒球減少症	2	(0.7)	0	0
単球減少症	2	(0.7)	0	0
汎血球減少症	2	(0.7)	0	0
葉酸欠乏性貧血	1	(0.4)	0	0
溶血	1	(0.4)	0	0
低フィブリノゲン血症	1	(0.4)	0	0
単球増加症	1	(0.4)	0	0
播種性血管内凝固	0	0	1	(0.7)
自己免疫性溶血性貧血	0	0	1	(0.7)
リンパ節痛	0	0	1	(0.7)
心臓障害	13	(4.6)	5	(3.5)
心房細動	5	(1.8)	2	(1.4)
動悸	2	(0.7)	0	0
頻脈	2	(0.7)	0	0
心房粗動	1	(0.4)	0	0
左室不全	1	(0.4)	0	0
心筋梗塞	1	(0.4)	0	0
心筋浮腫	1	(0.4)	0	0
洞性頻脈	1	(0.4)	0	0
上室性期外収縮	1	(0.4)	1	(0.7)
上室性頻脈	1	(0.4)	0	0
心室性頻脈	1	(0.4)	0	0
心不全	0	0	2	(1.4)
狭心症	0	0	1	(0.7)
心房頻脈	0	0	1	(0.7)
うっ血性心不全	0	0	1	(0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.4)	0	0
扁平爪	1	(0.4)	0	0

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※ ¹)		全体集団 (n=142※ ²)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
耳および迷路障害	1	(0.4)	0	0
回転性めまい	1	(0.4)	0	0
乗物酔い	0	0	0	0
内分泌障害	1	(0.4)	0	0
甲状腺機能低下症	1	(0.4)	0	0
眼障害	5	(1.8)	4	(2.8)
結膜出血	2	(0.7)	0	0
眼瞼炎	1	(0.4)	0	0
眼乾燥	1	(0.4)	1	(0.7)
眼瞼下垂	1	(0.4)	0	0
角膜炎	1	(0.4)	0	0
霧視	1	(0.4)	0	0
視力障害	1	(0.4)	2	(1.4)
流涙増加	0	0	1	(0.7)
胃腸障害	140	(49.5)	0	0
悪心	78	(27.6)	39	(27.5)
下痢	68	(24.0)	19	(13.4)
嘔吐	45	(15.9)	19	(13.4)
便秘	32	(11.3)	6	(4.2)
口内炎	11	(3.9)	4	(2.8)
腹痛	6	(2.1)	4	(2.8)
消化不良	6	(2.1)	2	(1.4)
腹部膨満	5	(1.8)	0	0
舌苔	4	(1.4)	0	0
口唇炎	3	(1.1)	0	0
胃炎	3	(1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	2	(0.7)	0	0
歯肉出血	2	(0.7)	0	0
痔核	2	(0.7)	0	0
口腔内潰瘍形成	2	(0.7)	2	(1.4)
食道炎	2	(0.7)	0	0
歯周病	2	(0.7)	0	0
肛門周囲痛	2	(0.7)	0	0
腹部不快感	1	(0.4)	0	0
下腹部痛	1	(0.4)	0	0
アフタ性潰瘍	1	(0.4)	2	(1.4)
口内乾燥	1	(0.4)	0	0
十二指腸胃逆流	1	(0.4)	0	0
嚥下障害	1	(0.4)	1	(0.7)
おくび	1	(0.4)	0	0
歯肉痛	1	(0.4)	0	0

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※ ¹)		全体集団 (n=142※ ²)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
歯肉腫脹	1	(0.4)	0	0
舌炎	1	(0.4)	1	(0.7)
痔出血	1	(0.4)	0	0
イレウス	1	(0.4)	0	0
メレナ	1	(0.4)	0	0
非感染性歯肉炎	1	(0.4)	0	0
口腔内痛	1	(0.4)	0	0
口の錯感覚	1	(0.4)	0	0
舌変色	1	(0.4)	0	0
舌出血	1	(0.4)	0	0
歯痛	1	(0.4)	0	0
上部消化管出血	0	0	1	(0.7)
上腹部痛	0	0	2	(1.4)
口腔内出血	0	0	2	(1.4)
びらん性胃炎	0	0	1	(0.7)
呼気臭	0	0	1	(0.7)
出血性胃炎	0	0	1	(0.7)
胃腸出血	0	0	1	(0.7)
血便排泄	0	0	1	(0.7)
口腔内潰瘍形成	0	0	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	71	(25.1)	29	(20.4)
疲労	28	(9.9)	12	(8.5)
発熱	18	(6.4)	8	(5.6)
無力症	10	(3.5)	8	(5.6)
倦怠感	7	(2.5)	3	(2.1)
末梢性浮腫	7	(2.5)	3	(2.1)
悪寒	4	(1.4)	0	0
粘膜の炎症	4	(1.4)	0	0
疼痛	4	(1.4)	0	0
非心臓性胸痛	2	(0.7)	0	0
死亡	1	(0.4)	0	0
全身健康状態低下	1	(0.4)	0	0
注射部位紅斑	1	(0.4)	0	0
浮腫	1	(0.4)	0	0
末梢腫脹	1	(0.4)	0	0
温度変化不耐症	1	(0.4)	0	0
歩行障害	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0
胸痛	0	0	1	(0.7)
注射部位炎症	0	0	1	(0.7)

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※ ¹)		全体集団 (n=142※ ²)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
肝胆道系障害	9	(3.2)	4	(2.8)
高ビリルビン血症	4	(1.4)	1	(0.7)
胆石症	2	(0.7)	0	0
胆管閉塞	1	(0.4)	0	0
肝機能異常	1	(0.4)	0	0
肝炎	1	(0.4)	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1	(0.4)	0	0
肝腫大	1	(0.4)	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1	(0.7)
薬物性肝障害	0	0	1	(0.7)
肝病変	0	0	1	(0.7)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1	(0.7)
免疫系障害	1	(0.4)	0	0
過敏症	1	(0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	104	(36.7)	33	(23.2)
肺炎	28	(9.9)	8	(5.6)
肺感染	10	(3.5)	4	(2.8)
敗血症	8	(2.8)	1	(0.7)
尿路感染	8	(2.8)	3	(2.1)
口腔カンジダ症	7	(2.5)	1	(0.7)
大腸菌性菌血症	6	(2.1)	0	0
大腸菌性敗血症	5	(1.8)	0	0
口腔ヘルペス	5	(1.8)	3	(2.1)
蜂巣炎	4	(1.4)	2	(1.4)
敗血症性ショック	4	(1.4)	1	(0.7)
上気道感染	4	(1.4)	1	(0.7)
気管支炎	3	(1.1)	0	0
膀胱炎	3	(1.1)	0	0
感染	3	(1.1)	0	0
皮膚感染	3	(1.1)	1	(0.7)
肛門直腸蜂巣炎	2	(0.7)	0	0
菌血症	2	(0.7)	0	0
カンジダ感染	2	(0.7)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2	(0.7)	0	0
大腸菌性尿路感染	2	(0.7)	0	0
帯状疱疹	2	(0.7)	1	(0.7)
クレブシエラ性菌血症	2	(0.7)	0	0
クレブシエラ性敗血症	2	(0.7)	0	0
咽頭炎	2	(0.7)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	2	(0.7)	1	(0.7)
血管デバイス感染	2	(0.7)	0	0

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※1)		全体集団 (n=142※2)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
腹部感染	1	(0.4)	0	0
四肢膿瘍	1	(0.4)	0	0
急性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	0
肛門感染	1	(0.4)	0	0
口角口唇炎	1	(0.4)	0	0
アスペルギルス感染	1	(0.4)	1	(0.7)
体部白癬	1	(0.4)	0	0
ブレヴィバクテリウム感染	1	(0.4)	0	0
細気管支炎	1	(0.4)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.4)	1	(0.7)
バークホルデリア感染	1	(0.4)	0	0
カンジダ性敗血症	1	(0.4)	0	0
眼窩蜂巣炎	1	(0.4)	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1	(0.4)	0	0
クロストリジウム性大腸炎	1	(0.4)	0	0
感染性皮膚炎	1	(0.4)	0	0
医療機器関連感染	1	(0.4)	0	0
憩室炎	1	(0.4)	0	0
腸球菌性菌血症	1	(0.4)	0	0
腸球菌感染	1	(0.4)	0	0
丹毒	1	(0.4)	0	0
眼感染	1	(0.4)	0	0
真菌感染	1	(0.4)	0	0
胃腸炎	1	(0.4)	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	(0.4)	0	0
消化管感染	1	(0.4)	1	(0.7)
歯肉炎	1	(0.4)	1	(0.7)
膵径部膿瘍	1	(0.4)	0	0
肝脾カンジダ症	1	(0.4)	0	0
感染性皮膚嚢腫	1	(0.4)	0	0
感染性胸水	1	(0.4)	0	0
インフルエンザ	1	(0.4)	0	0
注射部位感染	1	(0.4)	0	0
クレブシエラ感染	1	(0.4)	1	(0.7)
肝膿瘍	1	(0.4)	0	0
下気道感染	1	(0.4)	0	0
医療機器使用部位蜂巣炎	1	(0.4)	0	0
髄膜炎	1	(0.4)	0	0
眼部単純ヘルペス	1	(0.4)	0	0
精巣炎	1	(0.4)	0	0
中咽頭カンジダ症	1	(0.4)	1	(0.7)

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※1)		全体集団 (n=142※2)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
骨髄炎	1	(0.4)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.4)	0	0
耳下腺炎	1	(0.4)	1	(0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1	(0.4)	0	0
真菌性肺炎	1	(0.4)	1	(0.7)
ヘモフィルス性肺炎	1	(0.4)	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	1	(0.4)	0	0
ウイルス性肺炎	1	(0.4)	0	0
プロテウス感染	1	(0.4)	0	0
シュードモナス性菌血症	1	(0.4)	1	(0.7)
シュードモナス性敗血症	1	(0.4)	0	0
シュードモナス感染	1	(0.4)	0	0
腰筋膿瘍	1	(0.4)	0	0
直腸膿瘍	1	(0.4)	0	0
RSウイルス感染	1	(0.4)	0	0
副鼻腔炎	1	(0.4)	1	(0.7)
皮膚カンジダ	1	(0.4)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1	(0.4)	0	0
レンサ球菌性菌血症	1	(0.4)	0	0
レンサ球菌性敗血症	1	(0.4)	0	0
全身性カンジダ	1	(0.4)	0	0
全身性感染	1	(0.4)	0	0
全身性真菌症	1	(0.4)	0	0
白癬感染	1	(0.4)	0	0
尿路性敗血症	1	(0.4)	0	0
ブドウ球菌性創感染	1	(0.4)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	1	(0.7)
頸部膿瘍	0	0	1	(0.7)
虫垂炎	0	0	1	(0.7)
細菌性敗血症	0	0	1	(0.7)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1	(0.7)
外耳蜂巣炎	0	0	1	(0.7)
毛包炎	0	0	1	(0.7)
真菌性食道炎	0	0	1	(0.7)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1	(0.7)
口唇感染	0	0	1	(0.7)
真菌性下気道感染	0	0	1	(0.7)
好中球減少性敗血症	0	0	1	(0.7)
口腔真菌感染	0	0	1	(0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1	(0.7)
唾液腺炎	0	0	1	(0.7)

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※ ¹)		全体集団 (n=142※ ²)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
重複感染	0	0	1	(0.7)
扁桃炎	0	0	1	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	8	(2.8)	1	(0.7)
挫傷	5	(1.8)	0	0
転倒	4	(1.4)	0	0
損傷	1	(0.4)	0	0
皮膚擦過傷	1	(0.4)	0	0
脊椎骨折	0	0	1	(0.7)
臨床検査	57	(20.1)	31	(21.8)
体重減少	14	(4.9)	6	(4.2)
血小板数減少	11	(3.9)	7	(4.9)
血中ビリルビン増加	10	(3.5)	5	(3.5)
白血球数減少	9	(3.2)	8	(5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(2.8)	5	(3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(2.8)	7	(4.9)
好中球数減少	8	(2.8)	8	(5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(1.4)	1	(0.7)
血中クレアチニン増加	4	(1.4)	1	(0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(1.1)	1	(0.7)
C-反応性蛋白増加	3	(1.1)	1	(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	0	0
リンパ球数減少	2	(0.7)	1	(0.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.4)	0	0
アンチトロンビン I I I 減少	1	(0.4)	0	0
抱合ビリルビン増加	1	(0.4)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1	(0.4)	0	0
血中乳酸増加	1	(0.4)	0	0
心電図QT延長	1	(0.4)	0	0
心拍数不整	1	(0.4)	0	0
単球数増加	1	(0.4)	0	0
血小板数増加	1	(0.4)	0	0
総胆汁酸増加	1	(0.4)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1	(0.7)
体温上昇	0	0	1	(0.7)
肝酵素上昇	0	0	1	(0.7)
国際標準比増加	0	0	1	(0.7)
肝機能検査値上昇	0	0	1	(0.7)
体重増加	0	0	1	(0.7)
代謝および栄養障害	78	(27.6)	39	(27.5)
食欲減退	42	(14.8)	15	(10.6)
低カリウム血症	21	(7.4)	5	(3.5)

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※ ¹)		全体集団 (n=142※ ²)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
低リン酸血症	10	(3.5)	0	0
高リン酸塩血症	7	(2.5)	9	(6.3)
低アルブミン血症	7	(2.5)	1	(0.7)
低カルシウム血症	6	(2.1)	3	(2.1)
高カリウム血症	5	(1.8)	5	(3.5)
高尿酸血症	3	(1.1)	1	(0.7)
低マグネシウム血症	3	(1.1)	2	(1.4)
腫瘍崩壊症候群	3	(1.1)	8	(5.6)
脱水	2	(0.7)	1	(0.7)
低ナトリウム血症	2	(0.7)	3	(2.1)
水分過負荷	1	(0.4)	0	0
食物嫌悪	1	(0.4)	0	0
高カルシウム血症	1	(0.4)	0	0
過小食	1	(0.4)	0	0
低蛋白血症	1	(0.4)	0	0
代謝性アシドーシス	1	(0.4)	0	0
代謝性アルカローシス	1	(0.4)	0	0
電解質失調	0	0	2	(1.4)
高血糖	0	0	2	(1.4)
異常体重減少	0	0	1	(0.7)
悪液質	0	0	1	(0.7)
多飲症	0	0	1	(0.7)
ビタミンB12欠乏	0	0	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	8	(2.8)	2	(1.4)
筋力低下	4	(1.4)	1	(0.7)
筋痙縮	1	(0.4)	0	0
筋肉痛	1	(0.4)	0	0
頸部痛	1	(0.4)	0	0
四肢痛	1	(0.4)	1	(0.7)
軟部組織出血	1	(0.4)	0	0
関節滲出液	0	0	1	(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.4)	1	(0.7)
基底細胞癌	1	(0.4)	0	0
陰茎疣贅	0	0	1	(0.7)
神経系障害	29	(10.2)	11	(7.7)
浮動性めまい	9	(3.2)	1	(0.7)
味覚異常	8	(2.8)	3	(2.1)
頭痛	7	(2.5)	3	(2.1)
振戦	2	(0.7)	1	(0.7)
味覚消失	1	(0.4)	0	0

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283※ ¹)		全体集団 (n=142※ ²)	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
頭蓋内出血	1	(0.4)	1	(0.7)
頸静脈閉塞	1	(0.4)	0	0
末梢性ニューロパチー	1	(0.4)	0	0
錯感覚	1	(0.4)	1	(0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.4)	0	0
多発ニューロパチー	1	(0.4)	0	0
失神	1	(0.4)	1	(0.7)
嗜眠	0	0	2	(1.4)
睡眠の質低下	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0
感覚運動障害	0	0	0	0
傾眠	0	0	1	(0.7)
精神障害	9	(3.2)	3	(2.1)
錯乱状態	3	(1.1)	0	0
幻覚	2	(0.7)	0	0
不安	1	(0.4)	1	(0.7)
譫妄	1	(0.4)	0	0
失見当識	1	(0.4)	0	0
不眠症	1	(0.4)	1	(0.7)
気分変化	1	(0.4)	0	0
悪夢	1	(0.4)	0	0
落ち着きのなさ	1	(0.4)	0	0
うつ病	0	0	1	(0.7)
腎および尿路障害	13	(4.6)	5	(3.5)
急性腎障害	3	(1.1)	2	(1.4)
血尿	3	(1.1)	0	0
腎不全	2	(0.7)	0	0
慢性腎臓病	1	(0.4)	0	0
腎症	1	(0.4)	0	0
頻尿	1	(0.4)	0	0
腎梗塞	1	(0.4)	0	0
尿閉	1	(0.4)	0	0
尿路痛	1	(0.4)	0	0
腎機能障害	0	0	2	(1.4)
夜間頻尿	0	0	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	(10.2)	10	(7.0)
鼻出血	10	(3.5)	1	(0.7)
胸水	5	(1.8)	0	0
呼吸困難	4	(1.4)	2	(1.4)
口腔咽頭痛	3	(1.1)	1	(0.7)
急性呼吸不全	2	(0.7)	0	0

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283 ^{※1})		全体集団 (n=142 ^{※2})	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
咳嗽	2	(0.7)	1	(0.7)
労作性呼吸困難	2	(0.7)	0	0
誤嚥	1	(0.4)	0	0
喉頭痛	1	(0.4)	0	0
咽頭紅斑	1	(0.4)	0	0
肺臓炎	1	(0.4)	0	0
肺塞栓症	1	(0.4)	0	0
呼吸性アルカローシス	1	(0.4)	0	0
呼吸不全	1	(0.4)	0	0
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	0	0
鼻漏	1	(0.4)	0	0
頻呼吸	1	(0.4)	0	0
喀血	0	0	1	(0.7)
呼吸不全	0	0	2	(1.4)
鼻閉	0	0	1	(0.7)
肺胞出血	0	0	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	38	(13.4)	9	(6.3)
そう痒症	9	(3.2)	0	0
点状出血	7	(2.5)	1	(0.7)
斑状丘疹状皮疹	6	(2.1)	1	(0.7)
脱毛症	2	(0.7)	2	(1.4)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.7)	1	(0.7)
皮膚乾燥	2	(0.7)	1	(0.7)
斑状出血	2	(0.7)	1	(0.7)
紅斑	2	(0.7)	1	(0.7)
全身性そう痒症	2	(0.7)	0	0
紫斑	2	(0.7)	0	0
発疹	2	(0.7)	0	0
丘疹性皮疹	2	(0.7)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.4)	0	0
湿疹	1	(0.4)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.4)	0	0
多汗症	1	(0.4)	0	0
斑	1	(0.4)	0	0
寝汗	1	(0.4)	0	0
紅斑性皮疹	1	(0.4)	0	0
斑状皮疹	1	(0.4)	0	0
皮膚亀裂	1	(0.4)	0	0
皮膚反応	1	(0.4)	0	0
発疹	0	0	2	(1.4)

副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例率 (%)			
	アザシチジン併用療法*		低用量シタラビン 併用療法**	
	全体集団 (n=283 ^{※1})		全体集団 (n=142 ^{※2})	
すべての副作用	241	(85.2)	106	(74.6)
血管障害	17	(6.0)	7	(4.9)
低血圧	7	(2.5)	1	(0.7)
高血圧	4	(1.4)	3	(2.1)
蒼白	2	(0.7)	0	0
循環虚脱	1	(0.4)	0	0
腹腔動脈閉塞	1	(0.4)	1	(0.7)
血腫	1	(0.4)	0	0
出血	1	(0.4)	0	0
ほてり	1	(0.4)	0	0
表在性静脈炎	1	(0.4)	0	0
血栓性静脈炎	1	(0.4)	0	0
四肢静脈血栓症	1	(0.4)	1	(0.7)
頸静脈血栓症	0	0	1	(0.7)
起立性低血圧	0	0	1	(0.7)

*M15-656

**M16-043

※1：日本人集団 (n=24) を含む

※2：日本人集団 (n=18) を含む

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

10. 過量投与

該当項目なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装薬剤の一般的な注意事項を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある⁴⁸⁾。

(解説)

15.1 臨床試験に基づく情報

海外臨床試験で認められている情報を記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当項目なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁹⁾

ベネトクラスの中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響

	動物種/ 系統	投与 方法	投与量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系					
一般状態 (Irwin)	ラット/ Rj:Wistar (Han)	経口	3, 10, 30, 100 mg/kg	雄 4	作用なし
自発運動量				雄 10	
痙攣誘発/抗痙攣 作用				雄 20	
エタノール(催眠/ 鎮静作用)				雄 10	
機能観察総合評 価 (FOB)	マウス/ CrI:CD1 (ICR)	経口	50, 200, 600 mg/kg	雌 8	600mg/kg (9.4µg/mL) まで影響はみられ なかった。
心血管系					
hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	1.5µg/mL	7 (細胞)	終濃度 1.5µg/mL で hERG 電流を 13.3% 減少させた (溶媒洗浄後の値で補正)。
			2.6µg/mL	4 (細胞)	終濃度 2.6µg/mL で hERG 電流を 6.7%減 少させた。
麻酔イヌ	イヌ/ ビーグル	静 脈 内 (30 分 間 持続)	0.033, 0.110, 0.333mg/kg/分	雄 6	最高血漿中濃度 46µg/mL まで, 平均動 脈圧, 心拍数, 心拍出量, 最大微分左室 圧 (dP/dtmax), 左心室拡張終期圧, 中心 静脈圧, 肺動脈圧, 肺血管抵抗, 全身血 管抵抗, QTcV 間隔及び PR 間隔に影響 を及ぼさなかった*。
覚醒イヌ	イヌ /ビーグル	経口	5, 50, 150mg/kg	雄 6	150mg/kg (血漿中濃度 15.7µg/mL; ヒト C _{max} の 7.2 倍) まで, 血圧, 心拍数, QTc 間隔及び体温に影響はみられなかった。
呼吸系					
プレスティモグラフ	マウス/ CrI:CD1 (ICR)	経口	50, 200, 600 mg/kg	雄 8	600mg/kg (血漿中濃度 7.8µg/mL, ヒト C _{max} の 3.6 倍) まで, 呼吸数, 1 回換気 量及び 1 分間換気量に影響はみられな かった。

※血漿中濃度16.2µg/mLで最大微分左室圧が6%減少し, 血漿中濃度32.4µg/mLでは11%減少した。この変化に伴う他の血液動態パラメータ (動脈圧及び心拍数) に変化がみられないこと及びわずかな変化であったことから, これらの変化は臨床的意義のある変化とは考えられなかった。

(3) その他の薬理試験⁵⁰⁾

一連の典型的な G タンパク質共役受容体, リガンド, 電位開口型イオンチャネル及びトランスポーターに対するベネトクラスの受容体結合に及ぼす影響を検討した。

10µmol/L (ヒト C_{max} の 4.0 倍) のベネトクラスを添加したとき, 対照リガンドの結合を 50%超の置換を示したのは, アデノシン-3 受容体 (77%), ノルエピネフリントランスポーター (52%), ドパミン-5 受容体 (66%), PPAR_γ 受容体 (57%), プロスタサイクリン受容体 (58%), 末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (93%) 及びセロトニン-5a 受容体 (85%)

であった。これらの受容体及びトランスポーターについて追加解析を行った結果、プロスタサイクリン受容体、末梢性ベンゾジアゼピン受容体、5-HT_{5a}受容体において用量反応性がみられ、K_i値はそれぞれ、0.81μmol/L（ヒトC_{max}の0.32倍）、0.38μmol/L（ヒトC_{max}の0.15倍）及び0.37μmol/L（ヒトC_{max}の0.15倍）であった。

BCL-2に対するベネトクラクスの親和性（K_i値：0.01nmol/L未満）は、これらの受容体に対して37000倍以上の結合親和性の差があることから、これらの受容体に対するオフターゲットの作用を示す可能性は低いと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（イヌ）⁵¹⁾

雌雄イヌに最大100mg/kgまでのベネトクラクスを単回経口投与したときの末梢血リンパ球（総リンパ球及びリンパ球サブセット）の回復性について下表に示した。本試験では概略の致死量は推定できなかった。

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
イヌ/ ビーグル	経口	2, 5, 30, 100	各群3 (雄2, 雌1又は 雄1, 雌2)	<ul style="list-style-type: none"> 5mg/kg以上で投与前値と比較し個体別で最大62%の総リンパ球数の減少が認められた。 回復に要した期間は、5及び30mg/kgでは1~7週間、100mg/kgでは14週間であった。 リンパ球サブセット解析〔成熟T細胞、ヘルパーT細胞(CD4⁺)、細胞傷害性T細胞(CD8⁺)、B細胞(CD21⁺)〕では、変化の程度と回復に要した期間からB細胞が最も感受性の高いサブセットと考えられた。 変化の程度：30mg/kg以上で90%以上の減少 回復に要した期間：5mg/kg以上で14~18週間

(2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）⁴⁶⁾

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	回復期間	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
rasH2 野生型マウス	経口	0, 30, 200, 600, 800	1週間	—	雌雄各5	NA	毒性所見なし
CD-1 マウス	経口	0, 200, 500	2週間	—	雄5	NA	毒性所見なし
rasH2 野生型マウス	経口	0, 30, 200, 600	4週間	—	雌雄各10	雄：600 雌：200	赤血球系パラメータの減少：600mg/kg/日(雌)
CrI:CD(ICR)マウス	経口	0, 50, 200, 600	4週間	4週間	雌雄各10 <回復性試験> 対照群：雌雄各5 600mg/kg/日 群：雌雄各10	200	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球系パラメータの減少：600mg/kg/日 回復性：4週間の休薬期間終了時に赤血球系パラメータの変化は回復した。脾臓及び末梢血におけるリンパ球減少がみられたが、休薬期間終了時には回復または回復傾向であった。 死亡/安楽死：600mg/kg/日の雄2例、雌1例（ベネトクラクスとの関連性不明、投与過誤、事故が各1例）
CD-1 マウス	経口	0, 15, 50, 300	26週間	—	雌雄各30	300	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし 死亡/安楽死：ベネトクラクス投与群の雄6例及び雌4例（投与との関連性不明又は投与過誤）
SD ラット	経口	0, 30, 150, 400	2週間	—	雌雄各5	雄：400 雌：30	赤血球系パラメータの減少：≥150mg/kg/日の雌
SD ラット	経口	雄：0, 15, 150, 400 雌：0, 8, 30, 150, 400	13週間	—	雌雄各10	—	<ul style="list-style-type: none"> 最大耐量 (MTD)：雄150mg/kg/日、雌8mg/kg/日と推定された。 体重増加量の減少：400mg/kg/日の雄及び30mg/kg/日の雌 赤血球系パラメータの減少：≥150mg/kg/日の雌 死亡/安楽死：400mg/kg/日の10例を含む雌11例

動物種/ 系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	回復 期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ビーグル犬	経口	0, 50, 100, 200	1 週間	—	雌雄各 2	NA	末梢血リンパ球減少： $\geq 100\text{mg/kg/日}$
ビーグル犬	経口	0, 5, 30	2 週間	18 週間	雌雄各 3 <回復性試験> 雌雄各 3	30	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし ・回復性：末梢血及びリンパ系器官におけるリンパ球減少がみられたが、回復性が認められた。対照群又はベースラインの範囲まで回復するには4ヵ月の休薬期間を要した。
ビーグル犬	経口	0, 5, 50, 150	4 週間	4 週間	雌雄各 3 <回復性試験> 雌雄各 2 (50 mg/kg/日群の 雌雄及び150 mg/kg/日群の 雌は1)	特定できず	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な毒性が発現しない最大投与量 (HNSTD)：50mg/kg/日 ・精巣生殖細胞数の減少：すべての投与量の雄 (4 週間の休薬期間終了後に増悪) ・赤血球系パラメータの減少：150 mg/kg/日の雌 ・回復性：4 週間の休薬期間後に赤血球系パラメータの減少は回復性が認められた。リンパ球数減少は休薬期間終了時にも認められた。 ・死亡/安楽死：雄 1 例、雌 2 例 (胃内容物の誤飲)
ビーグル犬	経口	0, 2, 6, 20	39 週間	—	雌雄各 4	雄：特定できず 雌：20	<ul style="list-style-type: none"> ・HNSTD：20mg/kg/日 ・両側性の精細管変性/壊死：$\geq 2\text{mg/kg/日}$

NA：該当せず（無毒性量の特定を行うようデザインされなかった）

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, マウス)⁵²⁾

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された。細菌を用いる復帰突然変異試験では、TA1537 の S9mix 非存在下、50.0 $\mu\text{g/plate}$ で復帰突然変異コロニー数の増加（対照群と比較して 3.3 倍）が認められた。当該結果について、①用量依存性が認められなかったこと、②予備試験では陰性であったこと及び③対照群の背景データ（6.3 倍）の範囲内であったこと等から、本薬の復帰突然変異誘発能を示唆する結果ではない、と考えられた。染色体異常試験は陰性であった。小核試験では、835mg/kg/日群の雌の 24 時間後において、小核出現頻度の増加（対照群：0.03%、835mg/kg/日群：0.14%）が認められたものの、当該結果は試験実施施設の背景データ（0.00～0.15%）の範囲内であったことから、本薬の小核誘発性を示唆する結果ではない、と考えられた。

遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	試験成績
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537, 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000	陰性
	哺乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3時間)	0, 24, 29.8, 50	陰性
			S9+ (3時間)	0, 40, 45, 50*	
	S9- (22時間)	0, 12.2, 17.6, 20.7			
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雌雄マウス (CD-1)		0, 208.8, 417.5, 835 (経口, 1日間)	陰性

*：沈殿物が観察された

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 (マウス, ウサギ) ⁴⁷⁾

マウスを用いる胚・胎児発生に関する試験において、着床後胚損失の増加及び胎児体重の減少が認められたが、マウス及びウサギのいずれの動物種においても催奇形性は認められず、受胎能及び着床までの初期胚発生に影響は認められなかった。マウス及びウサギ胚・胎児発生に対する無毒性量（それぞれ 50 及び 300mg/kg/日）における本薬の曝露量（ C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）は、マウスで $4.41\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $26.1\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、ウサギで $0.16\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $4.90\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、臨床曝露量と比較して、マウスで 2.1 及び 0.8 倍、ウサギで 0.2 及び 0.2 倍であった。

動物種/ 系統	投与方法	投与量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	主な毒性所見
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
マウス/ Crl:CD1 (ICR)	経口	0, 50, 200, 600	交配期間前 15 日～ 妊娠 7 日	雌 25	600	性周期, 交配, 受胎能, 胚の生存等 に影響はみられなかった。
			交配期間前 14 日～ 剖検日前日 (合計 52 回投与)	雄 25	600	性周期, 交配, 受胎能, 胚の生存等 に影響はみられなかった。
胚・胎児発生に関する試験						
マウス/ Crl:CD1 (ICR)	経口	0, 10, 50, 150	妊娠 6～15 日	雌 25	母動物：150 胎児：50	胎児毒性：150mg/kg/日以上におい て、着床後胚損失の増加, 胎児体重 減少などの胎児毒性が認められた。 催奇形性は認められなかった。
ウサギ/ New Zealand White	経口	0, 50, 100, 300	妊娠 7～19 日	雌 20	母動物：100 胎児：300	母体毒性：300mg/kg/日において、便 性異常（無便, 緑色便等）, 脱水症状, 削瘦, 円背位, 自発運動の減少, 正 向反射の異常, 緩徐呼吸, 眼瞼下垂 等が認められた。また、体重及び摂 餌量の減少が認められた。3 例が死 亡, 1 例が安楽死した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物毒性試験 (マウス) ⁵³⁾

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与時日齢 投与期間	回復 期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
単回投与試験							
マウス/ CrI:CD1 (ICR)	経口	0, 100	生後 7 日 生後 29/30 日	—	雌雄各 15 (対照群: 雌 雄各 5)	—	ベネトクラクスに関連した一般状態及び体重の変化は認められなかった。
反復投与試験							
マウス/ CD-1	経口	0, 3, 30, 100, 300	生後 7 日~21 日 (15 日間)	—	雌雄各 5	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥3mg/kg/日 (雌雄): ベネトクラクスに関連した体重及び体重増加量の減少が認められた。 ・ ≥100mg/kg/日: 脱水症状, 被毛粗剛, 脾臓腫大が認められた。
マウス/ CrI:CD1 (ICR)	経口	0, 10, 30, 100	生後 7~60 日 (約 8 週間)	12 週間	主群: 雌雄各 15 回復群: 雌雄各 10 行動検査群: 雌雄各 15	10	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥30mg/kg/日: 自発運動の減少, 腹部膨満, 蒼白, 円背位及び下腹部の汚れが認められた。 ・ ≥100mg/kg/日: 体重増加量の減少が認められた。死亡/安楽死 (雄 8 例, 雌 4 例) は発現率が背景データ範囲を逸脱していたことから, ベネトクラクスに起因すると考えられた。 ・ 10mg/kg/日以上でみられた回復性のあるリンパ球数減少は毒性変化ではないと考えられた。

2) 光毒性試験 (マウス) ⁵⁴⁾

雌の CrI:SKH1-hr ヘアレスマウス (6群) にベネトクラクス (0, 200, 825mg/kg/日) を 3 日間反復経口投与し, 最終投与後 3 時間に太陽光照射装置で 42 分から 45 分間光照射した。皮膚の光刺激性を評価した結果, 主な所見は認められなかった一方, 陽性対照では皮膚反応 (紅斑, 浮腫, 皮膚剥離及び皸等) がみられたことから, ベネトクラクスは光毒性誘発性を有していないと示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ベネクレクスタ錠 10mg・錠 50mg・錠 100mg

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：2年（錠 10mg, 錠 50mg), 3年（錠 100mg)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：ベンダムスチン塩酸塩、ベンダムスチン塩酸塩水和物、フルダラビン、オフアツムマブ、アレムツズマブ、イブルチニブ、アザシチジン、シタラビン

7. 国際誕生年月日

2016年4月（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベネクレクスタ錠 10mg	2019年9月20日	30100AMX00237000	2019年11月19日	2019年11月22日
ベネクレクスタ錠 50mg	2019年9月20日	30100AMX00238000	2019年11月19日	2019年11月22日
ベネクレクスタ錠 100mg	2019年9月20日	30100AMX00295000	2019年11月19日	2019年11月22日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2021年3月23日

効能又は効果追加：急性骨髄性白血病

用法及び用量追加：アザシチジン併用の場合：

通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は1日目に100mg，2日目に200mg，3日目に400mgをそれぞれ1日1回，食後に経口投与する．その後の維持投与期は，400mgを1日1回，食後に経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．

シタラビン少量療法併用の場合：

通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は1日目に100mg，2日目に200mg，3日目に400mg，4日目に600mgをそれぞれ1日1回，食後に経口投与する．その後の維持投与期は，600mgを1日1回，食後に経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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〈8年：2019年9月20日～2027年9月19日〉）
急性骨髄性白血病〈10年：2021年3月23日～2031年3月22日〉

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない．

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システムコード
ベネクレクタ錠 10mg	126962801	4291062F1020	4291062F1020	622696201
ベネクレクタ錠 50mg	126963501	4291062F2027	4291062F2027	622696301
ベネクレクタ錠 100mg	126964201	4291062F3023	4291062F3023	622696401

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Kitada S, et al.: Blood.1998; 91(9): 3379-89. (PMID : 9558396)
- 2) Del Gaizo Moore V & Letai A: Adv Exp Med Biol. 2008; 615: 159-75. (PMID : 18437895)
- 3) 社内資料 : *in vitro* 薬理 (2019年9月20日承認, CTD 2.6.2.2)
- 4) Souers AJ, et al.: Nat Med. 2013; 19(2): 202-8. (PMID : 23291630)
- 5) 社内資料 : *ex vivo* 薬理試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.6.2.2.3)
- 6) CancerMPact® Treatment Architecture. Acute Myeloid Leukemia, Japan, v1.2. Kantar Health.2019
- 7) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版. 第I章 白血病. 1 急性骨髄性白血病 (AML) .
<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html> (2021年2月16日利用)
- 8) Howard SC, Jones DP, Pui CH.: N Engl J Med. 2011; 364(19): 1844-54. (PMID : 21561350)
- 9) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol.2003; 21(24): 4642-9. (PMID : 14673054)
- 10) Döhner H, et al.: Blood.2017; 129(4): 424-47. (PMID : 27895058)
- 11) 社内資料 : 国内第I/II相試験 (M13-834試験 Arm A) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]
- 12) 社内資料 : 国内第I/II相試験 (M13-834試験 Arm C) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.2, 2.7.3.1) [承認時評価資料]
- 13) 社内資料 : QT/QTc 評価試験 (外国人データ) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2)
- 14) 社内資料 : 海外第I相試験 (M12-175 試験) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]
- 15) 社内資料 : 海外第I b 相試験 (M13-365 試験) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]
- 16) 社内資料 : 海外第II相試験 (M13-982 試験) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]
- 17) 社内資料 : 海外第II相試験 (M14-032 試験) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]
- 18) 社内資料 : 海外第I b 相試験 (M14-358 試験) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]
- 19) Ferrara F, et al.: Leukemia. 2013; 27(5): 997-9. (PMID : 23653072)
- 20) 社内資料 : 海外第I/II相試験 (M14-387 試験) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]
- 21) 社内資料 : 海外第II相試験 (M14-212 試験) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]
- 22) 社内資料 : 国内第I/II相試験 (M13-834 試験) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2, 2.7.3.1) [承認時評価資料]
- 23) 社内資料 : 海外第III相試験 (MURANO 試験) (2019年9月20日承認, CTD 2.7.3.1) [承認時評価資料]
- 24) 社内資料 : 海外第III相試験 (VIALE-A [M15-656] 試験) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.3) [承認時評価資料]
- 25) 社内資料 : 海外第III相試験 (VIALE-C [M16-043] 試験) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.3) [承認時評価資料]
- 26) 社内資料 : *in vivo* 薬理試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.6.2.2)
- 27) 社内資料 : 日本人及び外国人における血中濃度に関する検討 (2019年9月20日承認, CTD 2.5.3.1)
- 28) 社内資料 : 肝機能障害患者における試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 29) 社内資料 : 海外第I相試験 (M20-070 試験) (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料]
- 30) 社内資料 : 食事の影響に関する試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.3) [承認時参考資料]
- 31) 社内資料 : ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 32) 社内資料 : リファンピシンとの薬物相互作用試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 33) 社内資料 : リトナビルとの薬物相互作用試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 34) 社内資料 : アジスロマイシンとの薬物相互作用試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 35) 社内資料 : 海外第I b 相 (M14-358) 試験 (2021年3月23日承認, CTD 2.7.2.2)
- 36) 社内資料 : ワルファリンとの薬物相互作用試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 37) 社内資料 : ジゴキシンとの薬物相互作用試験 (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料]
- 38) 社内資料 : 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション (2019年9月20日承認, CTD 2.7.2.3)

- 39) 社内資料：母集団薬物動態解析（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）
- 40) 社内資料：AML患者を対象とした母集団薬物動態解析（2021年3月23日承認，CTD 2.7.2.3）
- 41) 社内資料：分布・排泄に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.4）
- 42) 社内資料：代謝に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.5）
- 43) 社内資料：マスバランス試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2） [承認時参考資料]
- 44) 社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.7）
- 45) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群
<https://www.pmda.go.jp/files/000224763.pdf>（2021年2月16日利用）
- 46) 社内資料：反復投与毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.3）
- 47) 社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.6）
- 48) Seymour JF, et al.: N Engl J Med. 2018; 378(12): 1107-20. (PMID : 29562156)
- 49) 社内資料：安全性薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.4）
- 50) 社内資料：受容体結合性に関する試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.3）
- 51) 社内資料：単回投与毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.2）
- 52) 社内資料：遺伝毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.4）
- 53) 社内資料：幼若動物毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.6）
- 54) 社内資料：光毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2019年5月31日の時点で、米国及び欧州諸国を含む世界68カ国でCLL患者に対する治療薬として承認されている。また、本剤は、2020年12月10日の時点で、米国を含む世界25カ国以上でAML患者に対する治療薬として承認されているが、イギリス、ドイツ、フランス、オーストラリア及び欧州（EU）全域では本適応での承認は取得していない。

外国における主な承認状況

<米国（2022年6月改訂）>

承認年月	CLL：2016年4月 AML：2020年10月												
販売名 剤型・規格	VENCLEXTA フィルムコーティング錠・10mg, 50mg, 100mg												
効能又は効果	<p>1 効能・効果</p> <p>1.1 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 VENCLEXTAは、慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）の成人患者に対する治療を適応とする。</p> <p>1.2 急性骨髄性白血病 VENCLEXTAは、75歳以上又は標準的寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病（AML）の成人患者に対する治療としてアザシチジン、decitabine*又は低用量シタラビンとの併用療法を適応とする。</p>												
用法及び用量	<p>2 用法・用量</p> <p>2.1 重要な安全性上の情報 腫瘍崩壊症候群（TLS）について患者特有因子のリスクレベルを評価し、TLSのリスクを低減させるために、VENCLEXTAの初回投与前に患者に予防的な水分補給を行い、高尿酸血症治療薬を投与すること【用法・用量（2.4項）及び警告及び使用上の注意参照】。</p> <p>2.2 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫に対する推奨用量 VENCLEXTAの投与は5週間の漸増用量で開始する。5週間の用量漸増スケジュールは、腫瘍量を緩徐に減少（デバルキング）させ、TLSのリスクを低減するようデザインされている。</p> <p>VENCLEXTAの5週間の用量漸増スケジュール 表1のとおり、1日推奨用量400mgまでの5週間にわたる用量漸増スケジュールに従ってVENCLEXTAを投与する。</p> <p>表1 CLL/SLL患者における5週間の用量漸増期の投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>VENCLEXTA 1日経口用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1週目</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>2週目</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>3週目</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>4週目</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>5週目以降</td> <td>400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>CLL/SLLスターティングパックでは、用量漸増スケジュールに従って最初の4週間分のVENCLEXTAが提供される【供給形態/保存及び取り扱い方法参照】。</p> <p>オビヌツズマブとの併用療法 オビヌツズマブの投与は、サイクル1のDay1に100mgから開始し、続けてサイクル1のDay2に900mgを投与すること。サイクル1のDay8とDay15及びそれ以降の各28日サイクルのDay1に1000mgを合計6サイクルで投与すること。更なる投与に関する情報については、オビヌツズマブの添付文書を参照のこと。 サイクル1のDay22に、5週間の用量漸増スケジュールに従ってVENCLEXTAの投与を開始すること（表1参照）。サイクル2のDay28の漸増用量スケジュール終了後、サイクル3のDay1からサイクル12の最終日まで、VENCLEXTA 400mg 1日1回経口投与する。</p>		VENCLEXTA 1日経口用量	1週目	20mg	2週目	50mg	3週目	100mg	4週目	200mg	5週目以降	400mg
	VENCLEXTA 1日経口用量												
1週目	20mg												
2週目	50mg												
3週目	100mg												
4週目	200mg												
5週目以降	400mg												

リツキシマブとの併用療法

リツキシマブの投与は、患者が VENCLEXTA の 5 週間の用量漸増スケジュールを終了し(表 1 参照), VENCLEXTA の推奨用量である 400 mg 7 日間の経口投与を受けた後に開始すること。リツキシマブは 28 日を 1 サイクルとして各 Day 1 に 6 サイクル投与することとし、サイクル 1 では 375 mg/m², サイクル 2~6 では 500 mg/m² を静脈内投与する。リツキシマブのサイクル 1, Day 1 から VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回経口投与を 24 ヶ月間継続すること。

更なる投与に関する情報については、リツキシマブの添付文書を参照のこと。

単剤療法

VENCLEXTA の推奨用量は、5 週間の用量漸増スケジュール(表 1 参照)終了後に 400 mg 1 日 1 回の投与である。病勢進行又は許容できない毒性が確認されるまで、VENCLEXTA を継続する。

2.3 急性骨髄性白血病に対する推奨用量

推奨用量及び増量法は併用薬によって異なる。3 日間又は 4 日間の用量漸増を含めた、表 2 に示す投与スケジュールに従うこと。次の薬剤との併用でサイクル 1 の Day 1 に VENCLEXTA の投与を開始する：

- アザシチジン 75 mg/m² 各 28 日間サイクルの 1~7 日目に 1 日 1 回静脈内投与又は皮下投与；又は
- decitabine* 20 mg/m² 各 28 日間サイクルの Day1~5 に 1 日 1 回静脈内投与；又は
- シタラビン 20 mg/m² 各 28 日間サイクルの Day1~10 に 1 日 1 回皮下投与。

表 2 AML 患者における 3 日間又は 4 日間の用量漸増期の投与スケジュール

	VENCLEXTA 1 日経口用量	
Day 1	100 mg	
Day 2	200 mg	
Day 3	400 mg	
Day 4 以降	400mg を各 28 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与 アザシチジン又は decitabine* と 併用投与する場合	600mg を各 28 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与 低用量シタラビンと併用投与する場合

病勢進行又は許容できない毒性が確認されるまで、アザシチジン又は decitabine* 又は低用量シタラビンと併用で VENCLEXTA を継続すること。

更なる投与に関する情報については、臨床試験及びアザシチジン、decitabine* 又はシタラビンの添付文書を参照のこと。

2.4 腫瘍崩壊症候群のリスク評価と予防措置

VENCLEXTA による治療を受けた患者で腫瘍崩壊症候群 (TLS) が発症することがある。管理に関する具体的な詳細については、以下の該当する項を参照のこと。TLS について患者特有因子のリスクレベルを評価し、TLS のリスクを低減させるために、VENCLEXTA の初回投与前に患者に予防的な水分補給を行い、高尿酸血症治療薬を投与すること。

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

VENCLEXTA は急激に腫瘍量を減少させるため、最初の 5 週間の用量漸増期間に VENCLEXTA による TLS のリスクが生じる。早ければ VENCLEXTA 初回投与後 6~8 時間、及び各増量時に、速やかな処置を必要とする TLS に一致する血液生化学検査値の変化が認められることがある。TLS は、投与中断後の本剤の投与再開時にも発現する可能性がある。休業後の本剤の用量調節については、表 4 及び表 5 の項を参照すること。

TLS のリスクは、複数の因子、特に腎機能低下 (クレアチニンクリアランス [CrCl] 80 mL/分未満) 及び腫瘍量の減少によって連続的に発生する。脾腫も TLS のリスクを増大させる可能性がある。

全ての患者において X 線学的評価 (CT スキャンなど) を含む腫瘍量の評価を行い、血液生化学検査値 (カリウム、尿酸、リン、カルシウム及びクレアチニン) を評価し、異常のある場合は VENCLEXTA による治療開始前に補正を行うこと。腫瘍量が減少すると、このリスクは低減する可能性がある [警告及び使用上の注意及び特別な患者集団への投与参照]。

臨床試験データからの腫瘍量の判定に基づく、推奨される TLS の予防措置及び VENCLEXTA による治療中のモニタリングについて表 3 に記載する。予防措置とモニタリングスケジュールの最終決定の前に全ての患者の合併症を考慮すること。用量漸増期間中に 1 週間を超えて投与を中断した後、又は増量完了後に 2 週間を超えて投与を中断した後に VENCLEXTA の投与を再開する場合、TLS のリスクを再評価する。必要に応じて予防及びモニタリングを行う。

表3 臨床試験データからの腫瘍量に基づく推奨される TLS の予防措置				
腫瘍量		予防措置		血液生化学検査値のモニタリング ^{c, d}
		水分補給 ^a	高尿酸血症治療薬 ^b	評価の設定と頻度
低度	全ての LN が 5 cm 未満, かつ ALC 25×10 ⁹ /L 未満	経口 (1.5~2 L)	アロプリノール	外来患者 ・用量 20 mg 及び 50 mg の初回投与時: 投与前, 6~8 時間後, 24 時間後 ・その後の用量漸増時: 投与前
中程度	いずれかの LN が 5 cm~10 cm 未満又は ALC 25×10 ⁹ /L 以上	経口 (1.5~2 L) 及び追加の補液投与を考慮すること	アロプリノール	外来患者 ・用量 20 mg 及び 50 mg の初回投与時: 投与前, 6~8 時間後, 24 時間後 ・その後の用量漸増時: 投与前 ・用量 20 mg 及び 50 mg の初回投与時: CrCl 80 mL/分未満の患者に対して入院を考慮すること; 病院でのモニタリングについては下記を参照
高度	いずれかの LN が 10 cm 以上, 又は ALC 25×10 ⁹ /L 以上, かついずれかの LN が 5 cm 以上	経口 (1.5~2 L) 及び補液投与 (可能であれば 150~200 mL/時間)	アロプリノール; ベースライン尿酸値が上昇した場合はラスブリカーゼ投与を考慮すること	入院患者 ・用量 20 mg 及び 50 mg の初回投与時: 投与前, 4, 8, 12 時間後及び 24 時間後 外来患者 ・その後の用量漸増時: 投与前, 6~8 時間後, 24 時間後

ALC = リンパ球絶対数, CrCl = クレアチンクリアランス, LN = リンパ節

a: 経口水分補給が困難な患者には補液投与を行うこと。

b: VENCLEXTA 投与開始の 2~3 日前にアロプリノール又はキサンチンオキシダーゼ阻害剤の投与を開始すること。

c: 血液生化学検査値 (カリウム, 尿酸, リン, カルシウム及びクレアチニン) を評価すること; リアルタイムで評価すること。

d: TLS のリスクのある患者には, 投与 6~8 時間後及び 24 時間後, その後の用量漸増時ごとに血液生化学検査値をモニタリングすること。

急性骨髄性白血病

- ・全ての患者で, VENCLEXTA 開始前の白血球数が 25×10⁹/L 未満であること。治療前に細胞切除が必要になることがある。
- ・VENCLEXTA の初回投与前に, 全ての患者に十分な水分補給及び高尿酸血症治療薬を含む予防措置を行い, 用量漸増期間中も継続すること。
- ・血液生化学検査値 (カリウム, 尿酸, リン, カルシウム及びクレアチニン) を評価し, 異常のある場合は VENCLEXTA による治療開始前に補正を行うこと。
- ・TLS の有無について投与前, 用量漸増期間中の各新規投与後 6~8 時間の時点, 及び最終用量到達後 24 時間の時点で, 血液生化学検査値をモニタリングすること。
- ・TLS のリスク因子 (例: 循環中の芽球, 骨髄中の白血病病変の高い腫瘍量, 治療前の乳酸脱水素酵素 [LDH] レベルの上昇, 又は腎機能低下) がある患者の場合, 臨床検査値のモニタリングの増加及び VENCLEXTA 開始用量の減量を含む追加の措置を考慮すること。

用法及び用量	2.5 副作用に基づく用量調節		
	慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫		
	副作用が発現した場合の本剤の推奨される用量調節については表 4 に、副作用が発現した場合の本剤の推奨される用量減量については表 5 に記載した。用量漸増期に 1 週間以上、又は用量漸増期終了後に 2 週間以上投与を中断した患者に対しては、TLS のリスクを再評価し、用量を減量して再開する必要があるかどうかを判断すること（漸増期間を再度やり直すか、又は部分的に実施するかなど）[用法・用量（2.2 項、2.4 項）参照]。		
	表 4 CLL/SLL における副作用が発現した場合に推奨される VENCLEXTA の用量調節^a		
	副作用	発現回数	用量調節
	腫瘍崩壊症候群		
	TLS を疑う血液生化学検査値の変化又は症状 [警告及び使用上の注意参照]	全て	翌日の投与を一時中断すること。変化又は症状が最終投与から 24～48 時間以内に回復した場合は、同じ用量で再開すること。
			回復するのに 48 時間以上を要する血液生化学検査値の変化については、用量を減量して再開すること（表 5 参照）。
			Clinical TLS イベントについては ^b 、回復後に用量を減量して再開すること（表 5 参照）。
	非血液学的副作用		
Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性 [副作用参照]	初回発現	VENCLEXTA を中断すること。 Grade 1 又はベースライン値まで回復したら、同じ用量で VENCLEXTA 療法を再開できる。	
	2 回目以降の発現	VENCLEXTA を中断すること。 回復した後に VENCLEXTA による治療を再開する場合は、表 5 の用量減量ガイドラインに従うこと。医師の判断により大幅な用量減量を行うことがある。	
血液学的副作用			
感染症又は発熱を伴う Grade 3 の好中球減少症、又は Grade 4 の血液学的毒性（リンパ球減少症を除く） [警告及び使用上の注意参照]	初回発現	VENCLEXTA を中断すること。 Grade 1 又はベースライン値まで回復したら、同じ用量で VENCLEXTA 療法を再開できる。	
	2 回目以降の発現	VENCLEXTA を中断すること。 回復した後に VENCLEXTA による治療を再開する場合は、表 5 の用量減量ガイドラインに従うこと。医師の判断により大幅な用量減量を行うことがある。	
2 週間以上にわたり 100 mg 未満までの用量減量を要する患者に対しては、VENCLEXTA の中止を考慮すること。			
a：副作用は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いて Grade 分けされた。			
b：Clinical TLS は、急性腎不全、不整脈、又は突然死、及び/又は痙攣発作などの臨床結果を伴う Laboratory TLS と定義された [副作用参照]。			
表 5 CLL/SLL における VENCLEXTA による副作用が発現した場合の推奨される用量減量			
中断時の用量 (mg)	再開時の用量 (mg) ^{a, b}		
400	300		
300	200		
200	100		
100	50		
50	20		
20	10		
a：用量漸増期間には、用量を増量する前に減量した用量を 1 週間継続すること。			
b：用量漸増期の休薬期間が 1 週間を超えた場合、又は用量漸増期終了後 2 週間を超えて休薬が継続した場合には、TLS のリスクを再評価し、減量した用量での投与再開の必要性を判断すること [用法・用量（2.2 項、2.4 項）参照]。			

急性骨髄性白血病

血球減少症が回復するまで血球数を頻回にモニタリングすること。血球減少症に対する用量調節及び休薬は、寛解達成しているか否かにより異なる。副作用に関する用量調節ガイドラインを表6に示す。

表6 AMLにおける副作用が発現した場合に推奨される VENCLEXTA の用量調節

副作用	発現回数	用量調節
血液学的副作用		
発熱又は感染を伴う又は伴わない Grade 4 の好中球減少症; 又は Grade 4 の血小板減少症 [警告及び使用上の注意参照]	寛解達成前の発現 ^a	ほとんどの場合、血球減少症のために、寛解を達成する前に、VENCLEXTA 及びアザシチジン、decitabine [*] 、又は低用量シタラビンのサイクルを中断しないこと。
	初回発現(寛解を達成した後で、少なくとも7日間続く)	VENCLEXTA 及びアザシチジン、decitabine [*] 、又は低用量シタラビンのその後の治療サイクルを遅らせ、血球数をモニタリングすること。Grade 1 又は2まで回復した時点で、VENCLEXTA とアザシチジン又はdecitabine [*] 又は低用量シタラビンの併用療法を同じ用量で再開すること。
	2回目以降の発現(寛解を達成した後のサイクルにおいて、少なくとも7日間続く)	VENCLEXTA 及びアザシチジン、又はdecitabine [*] 、又は低用量シタラビンのその後の治療サイクルを遅らせ、血球数をモニタリングすること。Grade 1 又は2まで回復後は、アザシチジン、decitabine [*] 、又は低用量シタラビンと併用して同一用量で本剤の投与を再開し、以降の各サイクルでは投与期間を7日間(例えば28日間ではなく21日間)短縮する。
非血液学的副作用		
Grade 3 又は4 の非血液毒性 [副作用参照]	全ての事象	支持療法により回復しない場合は、VENCLEXTA の投与を中断すること。 Grade 1 又はベースライン値まで回復したら、同じ用量でVENCLEXTA 療法を再開できる。

用法及び用量

a: 骨髄検査を推奨する。

2.6 薬物相互作用に対する用量調節

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤

治療開始時、用量漸増期間中、又は用量漸増期間後の強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用 [薬物相互作用参照] に基づいた VENCLEXTA の禁忌又は用量調節を表7に示す。

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用前に用いられていた VENCLEXTA の用量は、阻害剤中止の2~3日後に再開すること [用法・用量 (2.3 項) 及び薬物相互作用参照]。

表7 VENCLEXTA の CYP3A 及び P-gp 阻害剤との潜在的な相互作用の管理

併用薬	治療開始時及び用量漸増期間	安定した1日用量 (用量漸増期間後) ^a
ポサコナゾール	CLL/SLL	禁忌
	AML	Day 1 - 10 mg Day 2 - 20 mg Day 3 - 50 mg Day 4 - 70 mg
その他の強い CYP3A 阻害剤	CLL/SLL	禁忌
	AML	Day 1 - 10 mg Day 2 - 20 mg Day 3 - 50 mg Day 4 - 100 mg
中程度の CYP3A 阻害剤 P-gp 阻害剤	VENCLEXTA の用量を少なくとも50%減量すること。	

a: CLL/SLL 患者では、別の薬剤を考慮するか、表7に示したように、VENCLEXTA の用量を減量すること。

2.7 重度の肝機能障害患者に対する用量調節

重度の肝機能障害患者では、本剤の1日投与量を50%減量すること (Child-Pugh 分類 C)。これらの患者では、副作用がないかどうかをより注意深くモニタリングすること [特別な患者集団への投与参照]。

用法及び用量	<p>2.8 投与管理</p> <p>以下について患者に指導すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤は食事及び水とともに服用すること。 ● 本剤は毎日ほぼ同じ時刻に服用すること。 ● VENCLEXTA 錠をそのまま飲み込むこと。飲み込む前に錠剤を噛んだり、砕いたりしないこと。 <p>VENCLEXTA の推奨用量は、承認された剤型のいずれかを使用して投与できる。（必要に応じて、100mg 錠剤 1 錠の代わりに 50mg 錠剤 2 錠又は 10mg 錠剤 10 錠など）。</p> <p>VENCLEXTA の飲み忘れが通常の服用時間から 8 時間以内である場合、患者は飲み忘れた分を可能な限り速やかに服用し、通常の 1 日用量の服用スケジュールを再開すること。飲み忘れが 8 時間を超えている場合、飲み忘れた分は服用せず、翌日に通常の服用スケジュールを再開すること。</p> <p>投与後に嘔吐した場合、同日中に追加分を服用しないこと。次に処方されている分を通常の服用時間に服用するよう患者に指示する。</p>
--------	--

*：本邦未承認

< 欧州（2023 年 2 月改訂） >

承認年月	2016 年 12 月												
販売名 剤型・規格	Venclyxto フィルムコーティング錠・10mg, 50mg, 100mg												
効能又は効果	<p>4. 臨床的特性</p> <p>4.1 効能又は効果</p> <p>オビヌツズマブと併用する Venclyxto は未治療の成人患者における慢性リンパ性白血病（CLL）の治療を適応とする。</p> <p>リツキシマブと併用する Venclyxto は 1 回以上の前治療を受けたことがある成人患者における CLL の治療を適応とする。</p> <p>Venclyxto 単剤療法は、B 細胞受容体経路阻害剤に不適応又は無効の成人患者における 17p 欠失又は TP53 変異を伴う CLL の治療を適応とする。</p> <p>Venclyxto 単剤療法は、化学免疫療法及び B 細胞受容体経路阻害剤の両方が無効の成人患者における 17p 欠失又は TP53 変異を伴わない CLL の治療を適応とする。</p> <p>低メチル化剤と併用する Venclyxto は、有効な化学療法が受けられない新たに診断された急性骨髄性白血病（AML）の成人患者の治療を適応とする。</p>												
用法及び用量	<p>4.2 用法及び用量</p> <p>ベネトクラクスによる治療は抗がん剤療法に精通した医師の下で開始し、そのような医師の監督の下で行うこと。ベネトクラクスで治療を受けた患者は腫瘍溶解症候群（TLS）を発症する可能性がある。TLS のリスクを予防及び軽減するには、リスク評価、予防措置、用量漸増スケジュール、検査室モニタリング、薬物相互作用など、このセクションに記載されている情報に従う必要がある。</p> <p>用量</p> <p>◆慢性リンパ性白血病（CLL）</p> <p>用量漸増スケジュール</p> <p>開始用量はベネトクラクス 20mg を 1 日 1 回 7 日間である。表 1 のとおり、用量は 1 日用量の 400mg まで 5 週間にわたって漸増すること。</p> <p>表 1：増量スケジュール</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">週</th> <th style="width: 85%;">ベネトクラクス 1 日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">20mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">50mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">100mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">200mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>5 週間の用量漸増スケジュールは、腫瘍量を徐々に減少（デバルキング）させ、腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するようデザインされている。</p> <p>ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用投与</p> <p>ベネトクラクスは計 12 サイクル投与され、各サイクルは 28 日間であり、6 サイクルはオビヌツズマブとの併用投与、6 サイクルはベネトクラクス単剤投与である。</p> <p>オビヌツズマブ 100 mg をサイクル 1 の Day 1 に投与し、その後 900 mg を Day 1 又は Day 2 に投与する。1000 mg をサイクル 1 の Day 8 及び Day 15、並びにその後の各 28 日間サイクルの Day 1 に、計 6 サイクル投与する。5 週間のベネトクラクス漸増スケジュール（表 1 参照）をサイクル 1 の Day 22 から開始し、サイクル 2 の Day 28 まで継続する。</p> <p>用量漸増スケジュールの完了後、ベネトクラクスの推奨用量 1 日 400 mg をオビヌツズマブのサイクル 3 Day 1 からサイクル 12 の最終日まで投与する。</p>	週	ベネトクラクス 1 日用量	1	20mg	2	50mg	3	100mg	4	200mg	5	400mg
週	ベネトクラクス 1 日用量												
1	20mg												
2	50mg												
3	100mg												
4	200mg												
5	400mg												

リツキシマブと併用したときのベネトクラクスの漸増後の用量

リツキシマブと併用したときのベネトクラクスの推奨用量は400mg 1日1回である。
 リツキシマブの投与は、患者が用量漸増スケジュールを終了し、ベネトクラクスの1日推奨用量400mgを7日間受けた後に実施すること。
 ベネトクラクスはリツキシマブのサイクル1の1日目から24ヵ月間服用する。

ベネトクラクス単剤療法の漸増後の用量

ベネトクラクスの推奨用量は400mg 1日1回である。治療は病勢進行又は患者に許容できない毒性が確認されるまで継続する。

◆急性骨髄性白血病（AML）

ベネトクラクスの推奨投与スケジュール（用量漸増を含む）を表2に示す。

表2：AML患者における用量増加スケジュール

日	ベネトクラクス 一日用量
1	100mg
2	200mg
3以降	400mg

アザシチジンは、サイクル1の1日目から開始して、各28日サイクルの1～7日目に体表面積（BSA）あたり75 mg/m²を静脈内又は皮下に投与する。

Decitabine[®]は、サイクル1の1日目から開始して、各28日サイクルの1～5日目にBSAあたり20 mg/m²を静脈内投与する。

血液毒性の管理及び血球数の回復のため、必要に応じてベネトクラクスの投与を中断できる。

ベネトクラクスと低メチル化剤の併用は、疾患の進行又は許容できない毒性が観察されるまで継続する。

腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防措置（抜粋）

ベネトクラクスで治療を受けた患者はTLSを発症する可能性がある。疾患の適応別の管理の具体的な詳細については、該当するセクションを参照すること。

TLS及びその他の毒性に対する用量調節（抜粋）

◆慢性リンパ性白血病（CLL）

毒性のため、投与の中断及び/又は投与量の減量が必要となる場合がある。

血液化学的变化又はTLSを示唆する症状が認められた場合は、翌日の投与は控えること。最終投与から24～48時間以内に回復した場合は、同じ用量で再開できる。血液生学的変化の解消に48時間以上かかる場合は、用量を減らして再開すること（表5参照）。臨床的TLSの場合は、回復後に用量を減らして再開すること（表5参照）。Grade3又は4の非血液学的毒性、感染又は発熱を伴うGrade3の好中球減少症、又はGrade4の血液学的毒性（リンパ球減少症を除く）が認められた場合はベネトクラクスによる治療を中断すること。好中球減少症に関連する感染リスクを軽減するために、臨床的に適応となる場合はG-CSFの投与を検討すること。

初回発現時は、毒性がGrade1又はベースライン値（回復）まで回復したら、同じ用量でベネトクラクスによる治療を再開できる。毒性が再発し、その後も発現する場合、一旦回復した後にベネトクラクスによる治療を再開するには表5の用量減量ガイドラインに従うこと。医師の判断により大幅な用量減量を行うことがある。2週間以上にわたり100mg未満までの用量減量を要する患者に対しては、ベネトクラクスの中止を考慮すること。

表5：TLS及びその他の毒性に対する用量調節

中断時の用量（mg）	再開時の用量（mg ^a ）
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

a：調節された用量は増量する前に1週間は継続すること。

用量漸増の最初の5週間のうち1週間以上、又は用量漸増期間終了後に2週間以上の投与中断が続いた患者に対しては、TLSのリスクを再評価し、用量を減量して再開する必要があるかどうかを判断すること（漸増期間を再度やり直すか、又は部分的に実施するかなど。表5参照）。

用法及び用量

◆急性骨髄性白血病（AML）

ベネトクラクスの用量漸増は、アザシチジン又は decitabine* と併用して 3 日間で行う。（表 2 参照）。
 以下に挙げる予防措置に従うこと。
 全ての患者はベネトクラクス開始前に白血球数が $25 \times 10^9/l$ 未満である必要があり、治療前に細胞減少が必要な場合がある。
 全ての患者は、ベネトクラクスの初回投与開始前及び用量漸増段階中に、十分に水分補給し、抗高尿酸血症薬の投与を受けること。
 血液生化学検査値（カリウム、尿酸、リン、カルシウム及びクレアチニン）を評価し、異常のある場合はベネトクラクスによる治療開始前に補正を行うこと。
 投与前、用量漸増中の各新規投与後 6～8 時間、及び最終投与量到達後 24 時間の時点で、TLS の有無について血液生化学検査値をモニタリングすること。
 TLS のリスク因子（循環中の芽球、骨髄中の白血病病変の高い腫瘍量、治療前の乳酸脱水素酵素 [LDH] レベルの上昇、腎機能の低下など）がある患者の場合、臨床検査値のモニタリングの増加及びベネトクラクス開始用量の減量を含む追加措置を考慮すること。
 血球減少症が解消するまで頻りに血球数をモニタリングすること。血球減少症のための用量変更と中断は寛解状態に依存する。

発熱又は感染症の有無によらない Grade 4 の好中球減少症 ($ANC < 500/\mu L$)、あるいは Grade 4 の血小板減少症 (血小板数 $< 25 \times 10^3/\mu L$) が認められた場合、発症のタイミングによって以下の通り対応すること。
 寛解前に発症した場合は、原則寛解に至る前に血球減少症を理由にベネトクラクスとアザシチジン又は decitabine* の併用を中断しないこと。
 寛解後に 7 日間以上の発症が続く場合は、ベネトクラクスとアザシチジン又は decitabine* の併用の次回サイクルを遅らせ、血球数を監視すること。臨床的に好中球減少症が認められる場合は、G-CSF を投与すること。Grade 1 又は 2 まで回復したら、ベネトクラクスとアザシチジン又は decitabine* の併用を同用量で再開すること。
 その後も周期的に 7 日間以上の発症が続く場合は、ベネトクラクスの投与期間の各サイクルを 7 日間短縮すること（例：28 日間→21 日間）。追加情報についてはアザシチジンの添付文書を参照すること。
 Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性が認められた場合、支持療法で解決しなければベネトクラクスの投与を中止すること。Grade 1 又はベースラインの水準まで回復したら、同用量でベネトクラクスを再開すること。

CYP3A 阻害剤との併用投与に対する用量調節

ベネトクラクスと強い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与により、ベネトクラクスの曝露量が増加し、投与開始時及び用量漸増期間中に TLS 及びその他の毒性のリスクが高まる可能性がある。CLL 患者では、ベネトクラクスと強い CYP3A 阻害剤の併用は、開始時及び用量漸増段階では禁忌である。
 すべての患者において、表 7 の薬物間相互作用の管理に関する推奨事項に従うこと。毒性の徴候について患者をより注意深くモニタリングする必要があり、さらに用量調節が必要となる可能性がある。CYP3A 阻害剤の開始前に用いられていたベネトクラクスの用量は、阻害剤中止の 2～3 日後に再開すること。

表 7：CYP3A 阻害剤との薬物相互作用の管理

阻害剤	段階	CLL	AML
強い CYP3A 阻害剤	開始・漸増期	禁忌	1 日目 - 10mg 2 日目 - 20mg 3 日目 - 50mg 4 日目 - 100mg 以下
	定常の 1 日量 (用量漸増段階後)	ベネトクラクスの用量を 100mg 以下に減量する (他の理由ですでに変更されている場合は少なくとも 75% 減量する)	
中程度 CYP3A 阻害剤 ^a	全ての段階	ベネトクラクスの用量を少なくとも 50% 減量する	

a：CLL 患者の場合、投与開始時及び用量漸増期間中は、中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること。
 代替薬を検討するか、本表に記載のとおりベネトクラクスの用量を減量すること。

飲み忘れ

ベネトクラクスの飲み忘れが通常の服用時間から 8 時間以内である場合、飲み忘れた分を同日中に可能な限り速やかに服用すること。飲み忘れが 8 時間を超えている場合、飲み忘れた分は服用せず、翌日に通常の服用スケジュールを再開すること。
 投与後に嘔吐した場合、同日中に追加分を服用しないこと。次に処方されている分を翌日の通常の服用時間に服用すること。

用法及び用量	<p>特殊集団（抜粋）</p> <p>高齢者 高齢患者（65歳以上）には特別な用量調節の必要はない。</p> <p>腎機能障害 腎機能低下患者（CrClが80 mL/分未満）には、投与開始時及び用量漸増期間中の TLS のリスクを低減するために、さらに徹底した予防措置とモニタリングが必要となることがある（「腫瘍崩壊症候群の予防措置」参照）。 重度の腎機能障害（CrClが15 ml/分以上及び90 ml/分未満）患者には、治療上のベネフィットがリスクを上回る場合のみベネトクラクスを投与し、TLSのリスクの上昇による毒性の徴候について患者を注意深くモニタリングすること。 軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者には用量調節の必要はない。</p> <p>肝機能障害 軽度又は中等度の肝機能障害患者における用量調節は推奨されない。中等度の肝機能障害患者には投与開始時及び用量漸増期間中は毒性の徴候についてより注意深くモニタリングすること。 重度の肝機能障害患者では、投与期間を通じて50%以上の減量が推奨される。毒性の徴候についてより注意深くモニタリングすること。</p> <p>投与方法 Venclyxto フィルムコーティング錠は経口投与用である。毎日ほぼ同じ時間に水と共に錠剤をそのまま服用するよう患者を指導すること。効果欠如のリスクを避けるため、錠剤は食事と共に服用すること。錠剤は飲み込む前に噛んだり、砕いたり、割ったりしないこと。 用量漸増期間中は、臨床検査モニタリングを容易にするために、ベネトクラクスは朝に服用すること。 グレープフルーツ製品、セビリアオレンジ、及びスターフルーツ（カランボラ）はベネトクラクスによる治療中は避けること。</p>
--------	---

*：本邦未承認

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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）
- 急性骨髄性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

<急性骨髄性白血病>

- 5.1 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病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。
- 5.2 「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。
[17.1.3, 17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

<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）>

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<急性骨髄性白血病>

アザシチジン併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

シタラピン少量療法併用の場合：

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mg、4日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600mgを1日1回、食後に経口投与する。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

〈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）〉

- 7.1 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与が困難な場合を除き、維持投与期の開始からリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用投与すること。
- 7.2 リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。[1.2, 8.1, 8.2, 11.1.1, 11.1.2 参照]

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4 の血液毒性（好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3 又は 4 の好中球減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3 又は 4 の血小板減少	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで投与を再開する。 2週間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。
Grade 3 又は 4 の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。

* : NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400mg
用量レベル 4	300mg
用量レベル 3	200mg
用量レベル 2	100mg
用量レベル 1	50mg
用量レベル 0	20mg
用量レベル-1	10mg

- 7.4 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[2.2, 10.1, 10.2, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度の CYP3A 阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強い CYP3A 阻害剤	本剤を併用しないこと	本剤を 100mg 以下に減量すること

〈急性骨髄性白血病〉

- 7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.3, 17.1.4 参照]
- 7.6 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、中止すること。[8.1, 11.1.2 参照]

副作用発現時の休薬等の目安

副作用*	処置
Grade 4 の好中球減少	寛解達成後初回発現時：Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後 2 回目以降の発現時：Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21 日間投与した後、7 日間休薬すること。
Grade 4 の血小板減少	寛解達成後初回発現時：Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開する。 寛解達成後 2 回目以降の発現時：Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量で投与を再開するが、21 日間投与した後、7 日間休薬すること。

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

- 7.7 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の基準を参考に、本剤の投与を検討すること。[10.2, 16.7.2, 16.7.7, 16.7.8 参照]

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度の CYP3A 阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強い CYP3A 阻害剤	本剤を 1 日目は 10mg, 2 日目は 20mg, 3 日目以降は 50mg に減量すること	本剤を 50mg に減量すること

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

<オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

Venetoclax：Category C Antineoplastic agent（2023年8月）

Category C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

<米国及びEUの添付文書情報>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2022年6月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings in animals and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], VENCLEXTA may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on VENCLEXTA use in pregnant women to inform a drug-associated risk.</p> <p>Administration of venetoclax to pregnant mice during the period of organogenesis was fetotoxic at exposures 1.2 times the human exposure at the recommended dose of 400 mg daily based on AUC. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal data</i></p> <p>In embryo-fetal development studies, venetoclax was administered to pregnant mice and rabbits during the period of organogenesis. In mice, venetoclax was associated with increased postimplantation loss and decreased fetal body weight at 150 mg/kg/day (maternal exposures approximately 1.2 times the human exposure at the recommended dose of 400 mg once daily). No teratogenicity was observed in either the mouse or the rabbit.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of VENCLEXTA in human milk or the effects on the breastfed child or milk production. Venetoclax was present in the milk when administered to lactating rats (see <i>Data</i>). Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with VENCLEXTA and for 1 week after the last dose.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Venetoclax was administered (single dose; 150 mg/kg oral) to lactating rats 8 to 10 days postparturition. Venetoclax in milk was 1.6 times lower than in plasma. Parent drug (venetoclax) represented the majority of the total drug-related material in milk, with trace levels of three metabolites.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>VENCLEXTA may cause fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating VENCLEXTA.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VENCLEXTA and for 30 days after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Based on findings in animals, VENCLEXTA may impair male fertility [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>

出典	記載内容
<p>欧州の添付文書 (2023年2月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential must use a highly effective method of contraception while taking venetoclax (see section 4.6).</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential/Contraception in females</u></p> <p>Women should avoid becoming pregnant while taking Venclyxto and for at least 30 days after ending treatment. Therefore, women of childbearing potential must use highly effective contraceptive measures while taking venetoclax and for 30 days after stopping treatment. It is currently unknown whether venetoclax may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Based on embryo-foetal toxicity studies in animals (see section 5.3), venetoclax may harm the foetus when administered to pregnant women.</p> <p>There are no adequate and well-controlled data from the use of venetoclax in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Venetoclax is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using highly effective contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether venetoclax or its metabolites are excreted in human milk.</p> <p>A risk to the breast-feeding child cannot be excluded.</p> <p>Breast-feeding should be discontinued during treatment with Venclyxto.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No human data on the effect of venetoclax on fertility are available. Based on testicular toxicity in dogs at clinically relevant exposures, male fertility may be compromised by treatment with venetoclax (see section 5.3). Before starting treatment, counselling on sperm storage may be considered in some male patients.</p>

本邦における妊婦等に関する使用上の注意は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 30 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]
- 9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤 1 日 1 回 400mg 投与した時の臨床曝露量の約 0.5 倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤 1 日 1 回 400mg 投与した時の臨床曝露量の約 1.2 倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。

(2) 小児に関する海外情報

<米国及びEUの添付文書情報>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年6月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VENCLEXTA have not been established in pediatric patients. <u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> In a juvenile toxicology study, mice were administered venetoclax at 10, 30, or 100 mg/kg/day by oral gavage from 7 to 60 days of age. Clinical signs of toxicity included decreased activity, dehydration, skin pallor, and hunched posture at ≥ 30 mg/kg/day. In addition, mortality and body weight effects occurred at 100 mg/kg/day. Other venetoclax-related effects were reversible decreases in lymphocytes at ≥ 10 mg/kg/day; a dose of 10 mg/kg/day is approximately 0.06 times the clinical dose of 400 mg on a mg/m ² basis for a 20 kg child.
欧州の添付文書 (2023年2月)	4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

(最新の電子添文, 患者向医薬品ガイド, 適正使用ガイド, インタビューフォーム, 製剤写真などを掲載)

アッヴィ合同会社 医療関係者向けホームページ : <https://www.abbvie.co.jp/> より検索

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ : <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

