

ベネクレクタ錠 10mg
ベネクレクタ錠 50mg
ベネクレクタ錠 100mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアッヴィ合同会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アッヴィ合同会社

ベネクレクスタ錠に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	ベネトクラクス
製造販売業者	アッヴィ合同会社	薬効分類	その他の腫瘍用薬
提出年月		令和3年6月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
腫瘍崩壊症候群	3	胚・胎児毒性	7	なし	
骨髄抑制	3	二次性悪性腫瘍	7		
感染症	4	肝機能障害患者における安全性	7		
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
なし					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
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	9
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	9
特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査）	10
製造販売後臨床試験（M15-656試験）	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書、及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	13
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和3年6月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区芝浦三丁目1番21号

氏名：アヅヴィ合同会社

職務執行者 ジェームス・カルロス・フェリシアーノ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	87429
再審査期間	8年（2019年9月20日～2027年9月19日）効能又は効果① 10年（2021年3月23日～2031年3月22日）効能又は効果②	承認番号	<u>ベネクレクスタ錠 10mg</u> 30100AMX00237000 <u>ベネクレクスタ錠 50mg</u> 30100AMX00238000 <u>ベネクレクスタ錠 100mg</u> 30100AMX00295000
国際誕生日	2016年4月11日		
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	ベネトクラクス		
含量及び剤型	<u>ベネクレクスタ錠 10mg</u> ベネトクラクスとして 10 mg を含有する錠剤 <u>ベネクレクスタ錠 50mg</u> ベネトクラクスとして 50 mg を含有する錠剤 <u>ベネクレクスタ錠 100mg</u> ベネトクラクスとして 100 mg を含有する錠剤		

用法及び用量	<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）> 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。</p> <p><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。</p> <p>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。</p>
効能又は効果	<p>① 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）</p> <p>② 急性骨髄性白血病</p>
承認条件	<p>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。</p> <p>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。</p>
備考	

変更の履歴	
前回提出日	2021年3月23日
変更内容の概要：	<p>1. 1.1.安全性検討事項：重要な特定されたリスク「CYP3A阻害剤との薬物相互作用」の重要な特定されたリスクとした理由を修正</p> <p>2. 2.医薬品安全性監視計画の概要：追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査）」の実施計画の変更（登録期間の変更）</p> <p>3. 5. 1.医薬品安全性監視計画の一覧：追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査）」の実施状況の変更</p>
変更理由：	<p>1. 記載整備に伴う変更</p> <p>2. 特定使用成績調査の登録期間の変更のため</p> <p>3. 特定使用成績調査の実施開始のため</p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・血液がん患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（以下「M13-834 試験」）の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）患者を対象とした本剤，リツキシマブ併用療法（以下「M13-834 試験 Arm D」）では認められていないが，再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（以下「GO28667 試験」）において，TLS が 3.1%（6/194 例，Clinical TLS 1 例，Laboratory TLS 5 例）に認められた。・血液がん患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（以下「M13-834 試験」）の急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者を対象とした本剤，アザシチジン併用療法（以下「M13-834 試験 Arm C」）では認められていないが，AML 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（以下「M15-656 試験」）の本剤，アザシチジン併用療法において TLS が 1.1%（3/283 例），AML 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（以下「M16-043 試験」）の本剤，低用量シタラピン併用療法において TLS が 5.6%（8/142 例）に認められた。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none">1. 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）2. 特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>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 TLS に関するデータを収集し，必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「警告」，「用法及び用量に関する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>TLS に関する発現リスクを軽減するための情報及び対処法の情報等を医療従事者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤の BCL-2 阻害作用により，骨髄抑制（好中球減少，発熱性好中球減少症，リンパ球減少，貧血及び血小板減少）が発現する可能性があるため。・M13-834試験Arm Dにおいて骨髄抑制が83.3%（5/6例）に認められた。全事象がGrade3以上であり，このうち好中球減少が5例，リンパ球減少が4例，血小板減少が3例であった。GO28667試験において骨髄抑制が75.3%（146/194例）に認められ，好中球減少が126例，発熱性好中球減少症が7例，リンパ球減少が3例，血小板減少が29例，貧血が30例であった。このうちGrade3以上の骨髄抑制が68.6%（133/194例）に認められた。

	<p>・ M13-834試験Arm Cにおいて骨髄抑制が83.3% (5/6例) に認められた。全事象がGrade3以上であり、このうち好中球減少症関連事象が5例、血小板減少症関連事象が4例であった。M15-656試験において骨髄抑制が85.5% (242/283例) に認められ、好中球減少症関連事象が201例、貧血関連事象が78例、血小板減少症関連事象が143例であった。このうち Grade3以上の骨髄抑制が85.2% (241/283例) に認められた。M16-043試験において骨髄抑制が83.1% (118/142例) に認められ、好中球減少症関連事象が97例、貧血関連事象が41例、血小板減少症関連事象が71例であった。このうち Grade3以上の骨髄抑制が82.4% (117/142例) に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>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骨髄抑制に関するデータを収集し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>骨髄抑制に関する対処法の情報等を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の BCL-2 阻害作用により、リンパ球減少及び好中球減少が発現し、その結果感染症が発現する可能性があるため。 ・ M13-834 試験 Arm D において感染症が 50.0% (3/6 例) に認められ、このうち Grade3 以上の感染症が 33.3% (2/6 例) であり、このうち重篤な症例は細菌性肺炎の 1 例であった。GO28667 試験において感染症が 74.7% (145/194 例) に認められ、このうち Grade3 以上の感染症が 18.0% (35/194 例) であった。このうち重篤な肺炎 16 例、重篤な敗血症 1 例が発現した。 ・ M13-834 試験 Arm C において感染症が 83.3% (5/6 例) に認められ、このうち Grade3 以上の感染症が 66.7% (4/6 例) であり、このうち重篤な肺炎、重篤な真菌性肺炎、重篤な敗血症の各 1 例が発現した。M15-656 試験において感染症が 84.5% (239/283 例) に認められ、このうち Grade3 以上の感染症が 63.6% (180/283 例) であった。このうち重篤な肺炎 47 例、重篤な敗血症 16 例が発現した。M16-043 試験において感染症が 64.8% (92/142 例) に認められ、このうち Grade3 以上の感染症が 43.0% (61/142 例) であった。このうち重篤な肺炎 20 例、重篤な敗血症 8 例が発現した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査） <p>【選択理由】</p>

	<p>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感染症に関するデータを収集し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>感染症に関する発現リスクを軽減するための情報及び対処法の情報等を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中程度及び強い CYP3A 阻害剤を併用することにより、本剤の血中濃度が上昇し、TLS 等の副作用の発現が増強されるおそれがあるため。添付文書において再発又は難治性の CLL（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対しては、中程度の CYP3A 阻害剤との併用は本剤を半量以下に減量、強い CYP3A 阻害剤との併用は用量漸増期において併用禁忌、維持投与期において本剤を 100mg 以下に減量することとした。AML に対しては、中程度の CYP3A 阻害剤との併用は本剤を半量以下に減量、強い CYP3A 阻害剤との併用は用量漸増期において本剤を 1 日目 10mg, 2 日目 20mg, 3 日目に降 50mg, 維持投与期において本剤を 50mg に減量することとした。 ・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 阻害薬であるケト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（M13-364 試験）、健康被験者を対象に強い CYP3A 阻害薬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）の結果、本剤の AUC_∞はケトコナゾール併用投与時に 6.4 倍、リトナビル併用投与時に 7.9 倍に増加した。また、急性骨髄性白血病患者を対象に強い CYP3A 阻害薬であるボ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）の結果、本剤 100mg とボサコナゾール併用時の本剤の AUC₂₄ は本剤 400mg 単独投与時と比較して 144%増加した。 ・生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、本剤 400mg を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）と併用投与したとき、本剤の AUC_∞はそれぞれ 4.9 及び 2.7 倍増加した。フルボキサミン（弱い CYP3A 阻害剤）と併用投与したとき、本剤の AUC_∞に明確な影響を及ぼさなかった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>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 CYP3A 阻害剤の併用状況、本剤の用法用量及び併用時の安全性に関するデータを収集し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「用法及び用量に関する注意」、「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。

	<p>【選択理由】 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に関する設定根拠の情報等を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク	
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の臨床試験では妊娠中の女性は除外されていたため、胚・胎児への影響の報告はないが、胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤 150mg/kg/日（ヒト臨床推奨用量による曝露量の約 1.2 倍）で、胚・胎児毒性（着床後胚損失率の上昇及び胎児体重減少）が認められたため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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としており、当該患者における投与は極めて限られると考えるため、通常的安全性監視活動により国内外での知見の収集に努める。</p>
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「生殖能を有する者」、「妊婦」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児毒性に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
二次性悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・M13-834 試験において二次性悪性腫瘍が Arm B で 16.6%（1/6 例）に認められ、Grade3 以上の事象であった。GO28667 試験において二次性悪性腫瘍が V+R 群で 10.8%（21/194 例）、BR 群で 6.9%（13/188 例）に認められ、このうち Grade3 以上の二次性悪性腫瘍が V+R 群で 6.2%（12/194 例）、BR 群で 5.3%（10/188 例）に認められたため。 ・GO28667 試験では BR 群と比較して V+R 群で多く認められたものの、本剤との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍の発現数は限られており、原疾患や前治療の影響も考えられることから、本剤との関連性は明確になっていないため。 ・M15-656 試験において二次性悪性腫瘍が 3.9%（11/283 例）に認められ、このうち Grade3 以上の二次性悪性腫瘍が 1.1%（3/283 例）、M16-043 試験において二次性悪性腫瘍が 2.1%（3/142 例）に認められ、このうち Grade3 以上の二次性悪性腫瘍が 0.7%（1/142 例）に認められたため。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後調査において関連性を明確にすることは困難であると考えことから、通常的安全性監視活動により国内外での知見の収集に努める。</p>
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>二次性悪性腫瘍に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害患者における安全性	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ M15-342 試験（軽度，中等度，重度の肝機能障害を有する患者における本剤単回投与の安全性および薬物動態を評価する試験）において，重度の肝機能障害を有する被験者の AUC は，健康成人と比較して約 2.7 倍高く，副作用が強くあらわれるおそれがある。 ・ 重度肝機能障害患者では減量を考慮する必要があるものの，重度肝機能障害への投与に関する情報は限られており，当該患者でのリスクは明確になっていないため。また，軽度及び中等度の肝機能障害患者では正常な肝機能を有する患者と本剤の曝露量に大きな違いはなかった。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>実臨床下での肝機能障害患者への使用頻度は高くないと考えられることから，通常の安全性監視活動により国内外での知見の収集に努める。</p> <p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「肝機能障害患者」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者における安全性に関する情報を医療従事者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な不足情報	
	該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	
	<p>【安全性検討事項】 TLS，骨髄抑制，感染症，CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【実施計画】 ・実施期間：2019 年 11 月 22 日～2022 年 3 月 31 日 ・登録期間：2019 年 11 月 22 日～2020 年 8 月 31 日 登録症例数が調査予定症例数に到達する見込みが立った時点で，独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し，調査票回収を要さない症例登録への移行の可否を判断する*。ただし，全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間，症例登録は継続し，必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。 ※調査依頼者は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し，2020 年 9 月 1 日以降に本剤が投与開始された患者は，調査票を要さない症例登録に移行することが合意された。 ・実施方法：中央登録方式（全例登録）にて実施 ・観察期間：本剤投与開始から用量漸増期終了*後 32 週間 ※用量漸増期終了とは，同一用量で 1 週間投与し，今後増量不要と判断された最初の時点までとする。</p> <p>【実施計画の根拠】 ・観察期間：本剤投与開始から用量漸増期終了後 32 週間 GO28667 試験では，安全性検討事項である TLS は用量漸増期，骨髄抑制は本剤投与 90 日以内で発現頻度が高いことが確認された。感染症に関しては，時期別による発現傾向の違いは認められなかった。また，GO28667 試験では用量漸増期終了後 32 週までに，TLS，骨髄抑制及び感染症は各事象全体の 100%，95.2%及び 80.7%が発現していることより，当該観察期間において，これらの事象の発現状況等について評価できると考える。以上の理由から，観察期間を本剤投与開始から用量漸増期終了後 32 週間と設定する。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・目標症例数：100 例（登録症例として） <p>GO28667 試験における骨髄抑制及び感染症の発現割合は 75.3%及び 74.7%であったことから、100 例の情報を収集することで、95%以上の確率で骨髄抑制及び感染症それぞれ 68 例及び 67 例以上の情報の収集が見込まれ、当該事象の発現状況及び処置状況等を確認できる。また、100 例の情報を収集することで、使用実態下において適切な TLS の予防管理ができていないかを評価できると判断する。なお、GO28667 試験における TLS の発現割合は 3.1%であったことから、100 例の情報を収集することで、95%以上の確率で 1 例以上の情報の収集が見込まれる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終集計時：調査票回収対象症例の全データが固定された段階で最終報告書を作成・提出する。 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな情報が得られた場合には、リスク最小化策の変更要否について検討を行う。 ・得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施の要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査）</p>	

	<p>【安全性検討事項】 TLS, 骨髄抑制, 感染症, CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間: <u>2021年3月23日</u>～<u>2023年4月30日</u> ・登録期間: <u>2021年3月23日</u>～<u>2021年5月13日</u> <p>登録症例数が調査予定症例数に到達する見込みが立った時点で, 登録状況等の情報を踏まえ, 目標とする情報が収集可能であることを確認した上で, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し, 調査票回収を要さない症例登録への移行の可否を判断する[※]。ただし, 全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間, 調査票回収を要さない症例登録は継続し, 必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。</p> <p><u>※調査依頼者は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し, 2021年5月14日以降に本剤が投与開始された患者は, 調査票を要さない症例登録に移行することが合意された。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間: 投与開始から 52 週間 ・実施方法: 中央登録方式 (全例登録) にて実施 ・目標症例数: 400 例 (登録症例として) <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間: 投与開始から 52 週間 <p>本調査の主要評価項目である好中球減少症は, M15-656 試験 (アザシチジン併用療法) 及び M16-043 試験 (低用量シタラビン併用療法) のいずれにおいても本剤投与開始後 90 日以内で初回発現頻度が高く, 試験期間中に発現が認められた好中球減少症のほとんどは 360 日以内に認められた。また Grade 3 以上の好中球減少症においても同様の傾向であったことから, 当該観察期間においてこれらの事象の発現状況等について評価できると考える。</p> <p>以上の理由から, 観察期間を本剤投与開始から 52 週間と設定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目標症例数: 400 例 <p>本剤の臨床試験において, Grade3 以上の好中球減少症の発現率は unfit AML 患者で 45%程度であった。本調査における本剤と関連のある Grade3 以上の好中球減少症の発現率を 45%とし, 95%信頼区間を±5%と設定したとき, 必要な症数は 381 例であり, 脱落症例を考慮し, 目標症例数は 400 例と設定する。なお使用実態下における発熱性好中球減少症の発現率を 35%と仮定した場合, 本調査の症例数 400 例があれば, 95%以上の確率で発熱性好中球減少症 123 例が収集可能となる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終集計時: 調査票回収対象症例の全データが固定された段階で最終報告書を作成・提出する。 ・安全性定期報告時: 安全性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の基準】</p> <p>節目となる時期に, 以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな情報が得られた場合には, リスク最小化策の変更要否について検討を行う。 ・得られた結果を踏まえ, さらなる検討が必要と判断する場合には, 新たな医薬品安全性監視活動の実施の要否について検討を行う。
--	---

製造販売後臨床試験（M15-656 試験）

実施中の AML を対象とした第 III 相臨床試験のうち、M15-656 試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。

【目的】

実施中の 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。

【実施計画】

実施期間：2017 年 2 月～2022 年 9 月

試験デザイン：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患者を対象としたベネトクラクス+アザシチジンの併用投与とプラセボ+アザシチジンの併用投与を比較する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験

登録例数：433 例*（日本人：37 例）*中国人のオープンコホートを除く

有効性評価項目：OS, CR + CRi 率, 輸血依存率, MRD 応答率など

安全性評価項目：有害事象, バイタルサイン, 臨床検査値

【実施計画の根拠】

実施中の M15-656 試験へ組み入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+アサチジン併用と、プラセボ+アザシチジンの有効性及び安全性の評価を継続するため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・最終集計時：収集した全症例のデータを固定した段階で最終集計を実施するため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否
- ・新たな安全性検討事項の追加の要否
- ・新たな安全性検討事項が生じた場合、本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 TLS，骨髄抑制，感染症，CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】 安全性検討項目に関する注意喚起，及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。・医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に，該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。本結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，追加の資材作成等について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（適応症 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む））	該当なし	販売開始日より6ヵ月	終了	2020年6月提出済
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）	100例	①安全性定期報告時 ②最終集計時	実施中	①安全性定期報告時 ②2023年9月（予定）
特定使用成績調査（急性骨髄性白血病を対象とした全例調査）	400例	①安全性定期報告時 ②最終集計時	実施中	①安全性定期報告時 ②2024年4月（予定）
製造販売後臨床試験（M15-656試験）	433例 （日本人：最大37例）	最終集計時	実施中	2023年7月（予定）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（適応症 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む））	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告提出時	実施中