

適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤/BCL-2阻害剤

ベネクレクスタ®

VENCLEXTA®

劇薬 処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

10mg
50mg
錠 100mg

ベネトクラクス錠

注) 注意 – 医師等の処方箋により使用すること

ベネクレクスタ®錠10mg、50mg、100mgの本適正使用ガイドでは、本剤による再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (CLL) (小リンパ球性リンパ腫 [SLL] を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 (MCL)、及び急性骨髄性白血病 (AML) の適正な治療のため、特に注意を要する副作用のうち腫瘍崩壊症候群 (TLS)、骨髄抑制、感染症、及び CYP3A阻害剤との併用を中心に解説しています。

本剤のご使用に際しては、最新の電子化された添付文書 (電子添文) 及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いします。

CONTENTS

1. 本剤の投与スケジュール	4
2. 注意を要する副作用	8
2.1 腫瘍崩壊症候群 (TLS)	8
2.2 骨髄抑制	16
2.3 感染症	30
3. その他の注意を要する副作用	42
3.1 下痢	42
4. 臨床試験結果	45
4.1 再発又は難治性CLL/SLL患者を対象とした リツキシマブ併用療法試験	45
4.2 再発又は難治性MCL患者を対象とした イブルチニブ併用療法試験	48
4.3 AML患者を対象としたアザシチジン併用療法試験/ 低用量シタラビン併用療法試験	50
5. その他の適正使用に関する情報(Q&A)	55
6. 参考	57

臨床試験（申請時における評価試験）の概要は下記をご参照ください。

再発又は難治性の CLL/SLL

	試験名	対象
国内試験	M13-834試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）	
	Arm B：単剤療法	再発又は難治性のCLL又はSLL患者
海外単剤療法試験（統合解析）	M13-982試験（第Ⅱ相試験）	17番染色体短腕欠失を有する再発又は難治性のCLL患者
	M14-032試験（第Ⅱ相試験）	イブルチニブ又はidelalisib*のいずれかが無効であったCLL患者
	M12-175試験（第Ⅰ相試験）	再発又は難治性のCLL又はSLL患者
リツキシマブとの併用療法試験 リツキシマブ併用		
国内試験	M13-834試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）	
	Arm D：リツキシマブ併用	再発又は難治性のCLL患者
海外試験（統合解析）	GO28667試験（第Ⅲ相試験）	再発又は難治性のCLL患者
	M13-365試験（第Ⅰb相試験）	再発のCLL又はSLL患者

*idelalisibは本邦未承認

再発又は難治性の MCL

	試験名	対象
イブルチニブとの併用療法試験 イブルチニブ併用		
国内試験	M20-075試験（第Ⅱ相試験）	再発又は難治性のMCL患者
海外試験	1143試験（第Ⅲ相試験）	再発又は難治性のMCL患者

AML

	試験名	対象
アザシチジンとの併用療法試験 アザシチジン併用		
国内試験	M13-834試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）	
	Arm C：アザシチジン併用	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
国際共同試験	M15-656試験（第Ⅲ相試験）	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者
海外試験	M14-358試験（第Ⅰb相試験）	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者
低用量シタラビンとの併用療法試験 低用量シタラビン併用		
国際共同試験	M16-043試験（第Ⅲ相試験）	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者
海外試験	M14-387試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者
単剤投与試験		
海外試験	M14-212試験（第Ⅱ相試験）	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

① 本剤の投与スケジュール

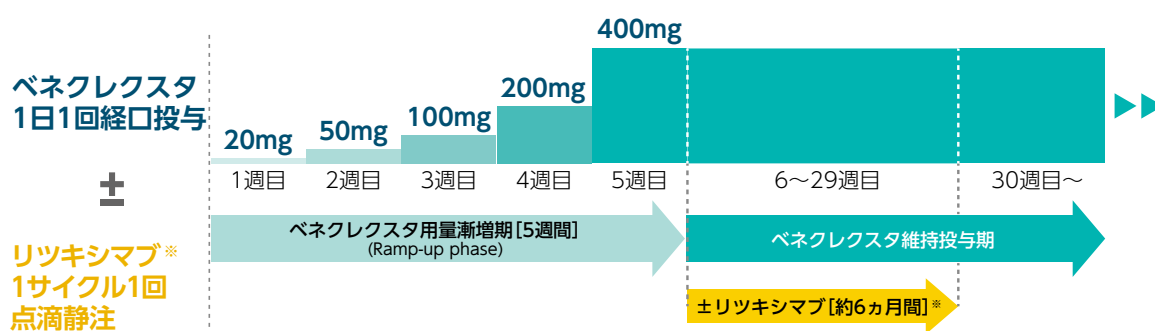
1. 本剤の投与スケジュール

再発又は難治性の CLL/SLI

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。



※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)と併用投与してください。

リツキシマブは本剤の用量漸増期完了後に投与を開始し、400mg1日1回を7日間投与した後に開始してください。臨床試験におけるリツキシマブの投与は28日を1サイクルとし、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、最大投与回数は6サイクルとしました。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)電子添文を参照してください。

用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合には、2. 注意を要する副作用 対処法の基準を参考に、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。
- 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。[5. その他の適正使用に関する情報(Q&A) 2. 参考 CYP3A阻害剤の強度 参照]

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

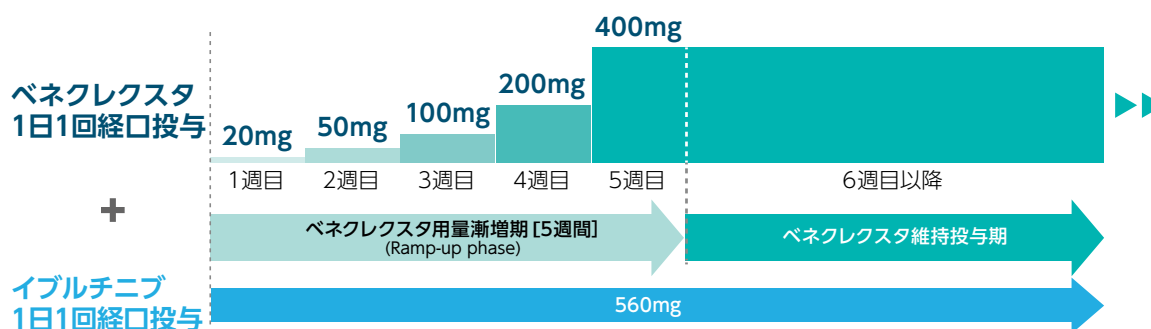
併用薬剤	用量漸増期	維持投与期
中程度のCYP3A阻害剤	本剤を半量以下に減量すること	
強いCYP3A阻害剤	本剤を併用しないこと	本剤を100mg以下に減量すること

再発又は難治性の MCL

用法及び用量

＜再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫＞

イブルチニブとの併用において、通常、成人にはベネクロクスとして、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。



※：イブルチニブに対して本剤を24カ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「電子添文 17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与継続の可否を慎重に検討してください。

臨床試験におけるイブルチニブの投与は、Day1 から560mgを1日1回、本剤と併用投与としました。イブルチニブに関する詳細は、最新のイブルチニブ電子添文を参照してください。

用法及び用量に関連する注意

- イブルチニブに対して本剤を24カ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「電子添文 17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与継続の可否を慎重に検討すること。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合には、2. 注意を要する副作用 対処法の基準を参考に、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。
- 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。[5. その他の適正使用に関する情報 (Q&A) 2、6. 参考 CYP3A阻害剤の強度 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

① 本剤の投与スケジュール

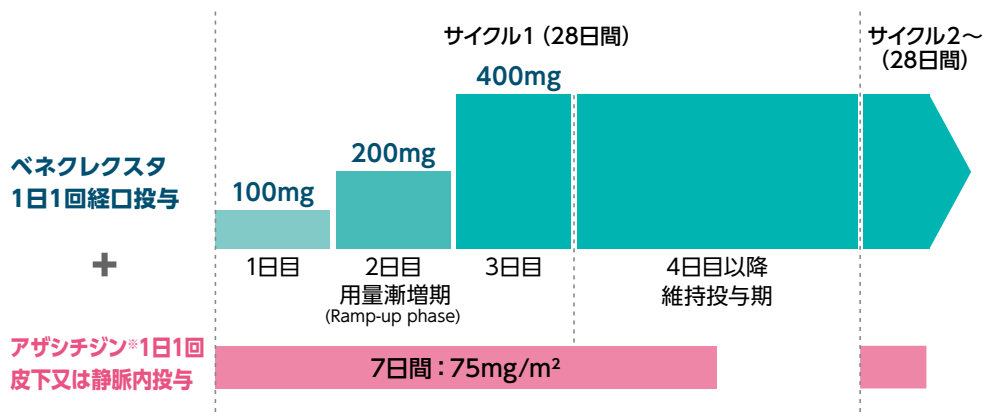
AML

用法及び用量

<急性骨髄性白血病>

アザシチジン併用の場合：

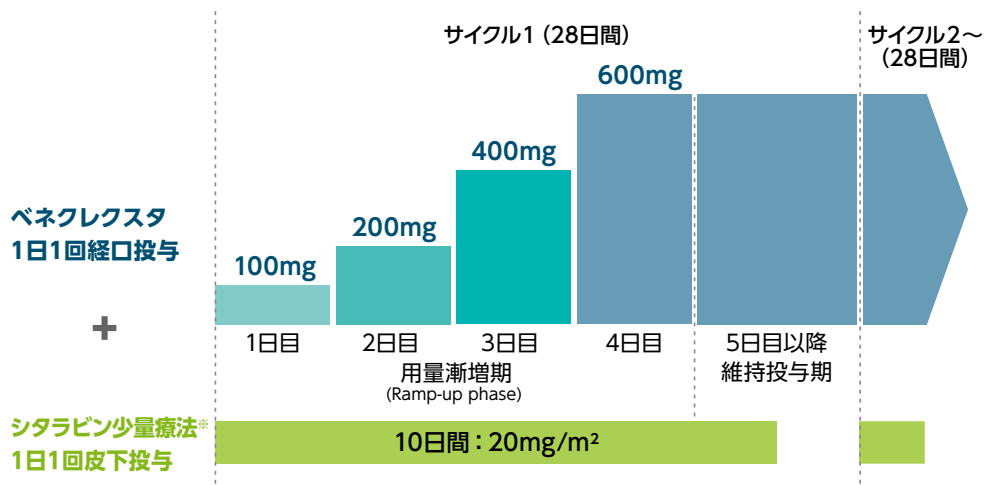
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は1日目に100mg、2日目に200mg、3日目に400mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。



※：臨床試験におけるアザシチジンの投与は、1サイクルを28日とし、各サイクルのDay1から7日間、本剤投与後に75mg/m²を皮下又は静脈内投与としました。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してください。

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。



※：臨床試験におけるシタラビンの投与は、1サイクルを28日とし、各サイクルのDay1から10日間、本剤投与後に20mg/m²を皮下投与としました。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してください。

用法及び用量に関連する注意

1. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「電子添文 17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
2. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、2. 注意を要する副作用 対処法の基準を参考に本剤を休薬、また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。
3. 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。[5. その他の適正使用に関する情報(Q&A)2、6. 参考 CYP3A阻害剤の強度 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 注意を要する副作用

2.1 腫瘍崩壊症候群(TLS)

予防措置・検査

再発又は難治性の CLL/SLI

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(M13-834試験)、及び再発又は難治性のCLL患者を対象とした本剤及びリツキシマブ併用海外第Ⅲ相試験(GO28667試験)において実施された、TLSに対する安全対策の内容を以下に示します。

予防管理法設定前、初回用量の本剤100mg及び200mgを投与した初めの3例にTLSが認められたため、以下の通りTLS予防管理法①を設定しました。

1. 初回用量：50mg
2. 用量漸増：2～3週間かけて漸増
3. 予防措置：1) 経口補水及び尿酸降下薬の投与
2) 初回投与時に全被験者入院

その後、TLSが10/77例(13.0%)に発現し、このうち死亡が2例報告されたことに伴い、安全性データを包括的に評価し、下記GO28667試験のTLS予防管理法②に改訂しました。

改訂されたTLS予防管理法②では、TLSの発現は10/234例(4.3%)となり、発現割合及び重症度は減少し、Clinical TLS(CTLIS)の報告はありませんでした。この結果に基づき、被験者の相対リスクに応じたTLS予防管理法③に再改訂となりました。

表1 再発又は難治性のCLL/SLLにおけるTLS予防管理法

試験名	TLSに対する安全対策
M13-834試験	下記GO28667試験<TLS予防管理法③(現行版)>の通り
GO28667試験	<TLS予防管理法②> 1. 初回用量：20mgとし、臨床検査値に変化がなく、リンパ球絶対数(ALC)の減少が30%未満の場合、2日目に50mgを投与 2. 用量漸増：4～5週間かけて漸増 3. 予防措置： 【TLSリスク分類】 腫瘍サイズの分類評価により、3つのリスク分類(低、中間、高リスク)を導入。 【血液モニタリング】 ● 初回用量の20mg及び50mgの投与時に全被験者を入院させ(リスクの高い被験者は、初回投与時に加えて増量時にも毎回入院)、臨床検査値を集中的にモニタリング。 ● 組み入れ基準にクレアチンクリアランス(CrCl)≥50mL/minを追加し、CrCl<80mL/minの被験者は、より厳重な臨床検査値のモニタリングを実施。 【予防投与】 経口尿酸降下薬及び経口補水は、本剤の投与開始72時間以上前に開始するとともに、入院中はさらに静脈内輸液を実施。高リスクの被験者にはラスブリカーゼを投与。 <TLS予防管理法③(現行版)> 1. 初回用量：20mg 2. 用量漸増：5週間かけて漸増 3. 予防措置： 【血液モニタリング】 ● TLSリスク分類に応じたモニタリングの頻度を設定。 ● 低腫瘍量及び中腫瘍量でCrCl≥80mL/minの被験者は、本剤を外来で投与できるとし、20mg及び50mgの投与前72時間以内及び投与8～24時間後に臨床検査値のモニタリングを実施。 ● 中腫瘍量でCrCl<80mL/minの被験者及び高腫瘍量の被験者は、初回用量の20mgと50mgの投与は入院して行い、以降の増量は外来で管理する。以降の増量時は、治験責任医師の判断により、入院下で行うこともできることとする。 【予防投与】 ● 経口尿酸降下薬の投与を本剤投与開始72時間前から、1日1.5L又は2Lの経口補水を本剤投与開始48時間前から開始し、投与後24時間以上継続。 ● 高腫瘍量又は中腫瘍量の被験者には、さらに追加で静脈内輸液を実施。 ● 高腫瘍量の被験者、特にベースラインの尿酸値が高い被験者には、各地域の標準治療に従い、ラスブリカーゼの投与を推奨。

再発又は難治性の MCL

再発又は難治性のMCL患者を対象とした本剤及びイブルチニブとの併用国内第Ⅱ相試験(M20-075試験)及び、再発又は難治性のMCL患者を対象とした本剤及びイブルチニブとの併用海外第Ⅲ相試験(1143試験)において実施された、TLSに対する安全対策の内容を以下に示します。

1. 初回用量：20mg
2. 用量漸増：イブルチニブとの併用において5週間かけて漸増
3. 予防措置：

【血液モニタリング】

- スクリーニング時の画像評価を含む腫瘍量評価、並びに血液生化学検査を実施し、投与開始前に既存の異常を補正。特に、高腫瘍量又はベースラインのクレアチンクリアランスが60mL/min 未満である高リスクの被験者については集中的な入院治療などを実施。
- 投与後の血液生化学検査については以下に示す被験者のリスクに応じて実施。

被験者のリスク	血液生化学検査の実施時期	
	20mg 及び 50mg の各初回投与時	各漸増用量の初回投与時
低	投与前、投与後6～8時間、 投与後24時間後	投与前
高	投与前、投与後4、8、12、24時間後 及び必要に応じて48時間後	投与前、投与後6～8時間後、 投与24時間後

【予防投与】

- 投与開始の48時間前から漸増中は十分な経口水分補給(1.5L から2L)又は必要に応じて静脈内による水分補給を実施。
- 尿酸抑制薬を投与開始前の72時間以内に投与し、漸増中も継続を検討。
- 高リスクの被験者、特に高腫瘍量の被験者には、ラスブリカーゼの投与を推奨。

AML

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者を対象とした本剤及びアザシチジンとの併用国際共同第Ⅲ相試験(M15-656試験)、及び低用量シタラビンとの併用療法国際共同第Ⅲ相試験(M16-043試験)において実施された、TLSに対する安全対策の内容を以下に示します。

1. 初回用量：100mg
2. 用量漸増：アザシチジンとの併用においては3日、低用量シタラビンとの併用においては4日かけて漸増
3. 予防措置：

【血液モニタリング】

- 用量漸増期は投与前及び投与後6～8時間後に臨床検査値のモニタリングを実施。アザシチジン併用の場合400mg到達時。低用量シタラビン併用の場合600mg到達時は投与後6～8、24時間後に臨床検査値のモニタリングを実施。
- 末梢血液中芽球発現、白血病細胞が高い割合で骨髓中に浸潤、投与前LDH高値または腎機能低下などの腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者においては頻回なモニタリング、本剤を減量して開始するなど、追加の予防策を考慮。

【予防投与】

- 白血球数が $25 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満となるよう、ヒドロキシウレアの投与又は白血球除去等で調整。
- 投与開始前及び漸増中は体液状態をモニタリングしながら、尿酸抑制薬の投与や十分な経口又は静脈内による水分補給を、各地域のガイドラインに基づいて実施。

② 注意を要する副作用

発現状況

国内臨床試験及び海外臨床試験におけるTLS*の発現状況、発現時期を以下に示します。

*集計対象：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群」(狭域検索)

再発又は難治性の CLL/SLI

1) 国内臨床試験

M13-834 試験のリツキシマブ併用療法 (Arm D) において、TLSは認められませんでした。

2) 海外臨床試験

① GO28667 試験

GO28667 試験におけるTLSの発現状況、発現時期は以下の通りです。

表2 GO28667 試験におけるTLSの発現状況 (海外データ)

	本剤+リツキシマブ併用療法群 (n=194) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上
TLS Clinical TLS (CTLS) Laboratory TLS (LTLS)	6(3.1) 1* 5	6(3.1) — —
重篤	4(2.1)	
中止	0	
休薬	4(2.1)	
減量	0	
死亡	0	

表3 GO28667 試験におけるTLSの発現時期 (海外データ)

	年齢	性別	投与開始から発現までの日数/持続日数	本剤の投与処置
1	70代	男性	1日/1日	継続
2	60代	男性	1日/6日	休薬
3*	70代	女性	2日/3日	休薬
4	60代	女性	2日/5日	休薬
5	60代	男性	1日/2日	休薬
6	30代	男性	16日/2日	継続
			23日/3日	
			32日/2日	

*医師によりCTLSと報告されましたが、1.1 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 【予防措置・検査】にあるTLS予防管理法②にて本剤が投与された症例でした。

② GO28667試験及び再発のCLL/SLL患者を対象とした本剤及びリツキシマブ併用海外第I b相試験 (M13-365試験)の統合解析(海外データ)

LTLSのHoward基準を満たした臨床検査値異常は、本剤400mg+リツキシマブ解析対象集団で210例中12例(5.7%)、ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法群で188例中6例(3.2%)、本剤+リツキシマブ全用量解析対象集団で243例中14例(5.8%)に認められました。リンの上昇(1.5mmol/L超)が多く、本剤+リツキシマブ解析対象集団ではGO28667試験で10例、M13-365試験で4例に認められました。

再発又は難治性のMCL

1) 国内臨床試験

M20-075試験のイブルチニブ併用療法において、TLSは認められませんでした。

2) 海外臨床試験

1143試験におけるTLSの発現状況、発現時期は以下の通りです。

表4 1143試験におけるTLSの発現状況(海外データ)

	本剤400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=134) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上
TLS	7(5.2)	6(4.5)
CTLS	0	0
LTLS	7(5.2)	6(4.5)
重篤	4(3.0)	
中止	0	
休薬	6(4.5)	
減量	1(0.7)	
死亡	0	

表5 1143試験の本剤400mg+イブルチニブ併用療法群の被験者におけるTLSの発現時期(海外データ)

	年齢	性別	投与開始から発現までの日数/持続日数	本剤の投与処置
1	70代	男性	965*日/7日	非該当
2	70代	男性	1日/4日	休薬
3	80代	男性	1日/8日	休薬
4	60代	男性	1日/3日	休薬
5	70代	男性	1日/9日	減量
6	60代	男性	2日/4日	休薬
7	50代	男性	10日/1日	休薬

*ベネクロフスタ投与中止後の疾患進行下で発現しています。

② 注意を要する副作用

AML

アザシチジン併用

1) 国内試験

M13-834試験のアザシチジン併用療法 (Arm C) において、TLSは認められませんでした。

2) 国際共同試験

M15-656試験におけるTLSの発現状況は以下の通りです。

表6 M15-656試験におけるTLSの発現状況

	本剤400mg+アザシチジン併用療法群			
	日本人 (n=24) 発現例数 (%)		外国人 (n=259) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
TLS	0	0	3(1.2)	2(0.8)
CTLS	0	—	1(0.4)	—
LTLS	0	—	2(0.8)	—
重篤	0		2(0.8)	
中止	0		0	
休薬	0		3(1.2)	
減量	0		0	
死亡	0		0	

M15-656試験の本剤400mg+アザシチジン併用療法群の日本人被験者において、TLSは認められませんでした。

3) 海外試験

M14-358試験において、TLSは認められませんでした。

AML

低用量シタラビン併用

1) 国際共同試験

M16-043試験におけるTLSの発現状況は以下の通りです。

表7 M16-043試験におけるTLSの発現状況

	本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群			
	日本人 (n=18) 発現例数 (%)		外国人 (n=124) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
TLS	0	0	8(6.5)	7(5.6)
CTLS	0	—	4(3.2)	—
LTLS	0	—	4(3.2)	—
重篤	0		2(1.6)	
中止	0		2(1.6)	
休薬	0		5(4.0)	
減量	0		1(0.8)	
死亡	0		2(1.6)	

M16-043試験の本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群の日本人被験者において、TLSは認められませんでした。

2) 海外試験

M14-387試験におけるTLSの発現状況、発現時期は以下の通りです。

表8 M14-387試験におけるTLSの発現状況(海外データ)

	本剤600mg+低用量シタラビン (n=82) 発現例数(%)		本剤全用量+低用量シタラビン (n=92) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
TLS	2(2.4)	2(2.4)	3(3.3)	2(2.2)
CTLS	0	—	1(1.1)	—
LTLS	2(2.4)	—	2(2.2)	—
重篤	0		0	
中止	0		0	
休薬	0		0	
減量	0		0	
死亡	0		0	

表9 M14-387試験の本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群の被験者におけるTLSの発現時期(海外データ)

	年齢	性別	投与開始から発現までの日数/持続日数	本剤の投与処置
1	80代	男性	2日/1日	継続
2	70代	男性	5日/2日	継続

② 注意を要する副作用

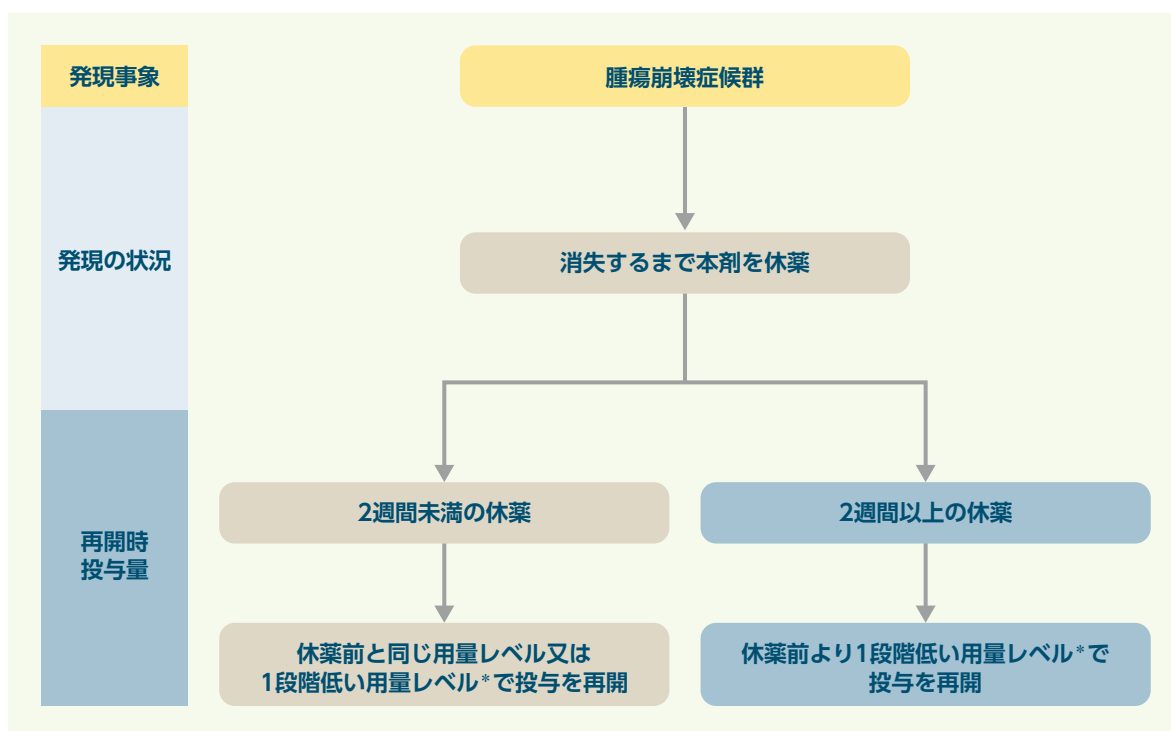
対処法

- 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してください。
- 再発又は難治性のCLL/SLL及びMCLにおいて、TLSが認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。

再発又は難治性のCLL/SLL

- 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TLSリスクの再評価及び予防措置を行ってください。

腫瘍崩壊症候群が発現した時の休薬等の目安



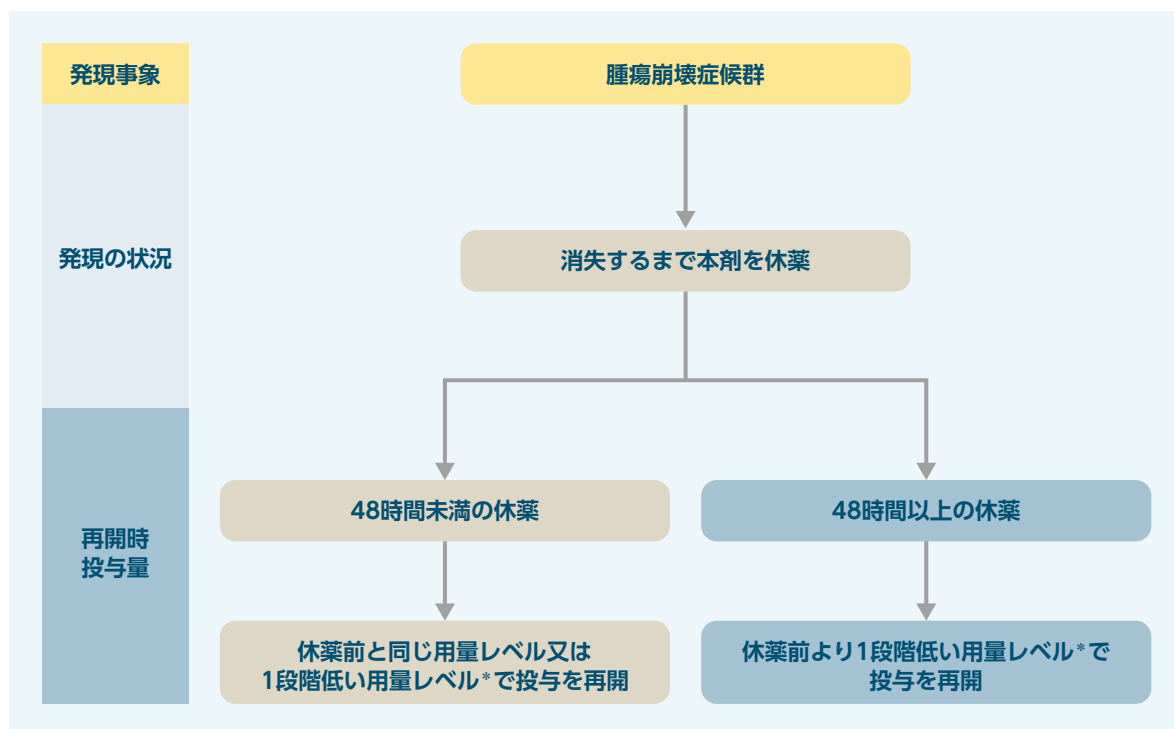
*用量レベル

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

再発又は難治性の MCL

- 本剤投与開始後、用量漸増期に1週間以上休薬した後又は維持投与期に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TLSリスク評価及び予防措置を行ってください。

腫瘍崩壊症候群が発現した時の休薬等の目安



*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

用量漸増期後に100mg未満への減量が必要な場合は、本剤の投与中止を考慮してください。

2 注意を要する副作用

2.2 骨髄抑制

発現状況

国内臨床試験及び海外臨床試験における骨髄抑制関連事象*の発現状況、初回発現率(初回発現を集計)を以下に示します。骨髄抑制関連の各有害事象は主なMedDRA基本語(PT)を記載します。

*集計対象: MedDRA基本語

「白血球減少症」「白血球数減少」「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」「顆粒球減少症」「顆粒球数減少」「好中球減少性敗血症」「好中球減少性感染」「リンパ球減少症」「リンパ球数減少」「赤血球減少症」「赤血球数減少」「貧血」「ヘモグロビン減少」「ヘマトクリット減少」「血小板減少症」「血小板数減少」「汎血球減少症」「骨髄機能不全」「血球減少症」「血液毒性」「全血球数減少」
MedDRA ver23.1以降は基本語の変更に伴い、「骨髄抑制」が追加された

再発又は難治性の CLL/SLI

1) 国内臨床試験

M13-834 試験 Arm Dにおける骨髄抑制関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 10 M13-834 試験 Arm Dにおける骨髄抑制関連事象の発現状況

	リツキシマブ併用療法群 (n=6) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上
骨髄抑制関連事象	6 (100)	6 (100)
好中球減少症	5 (83.3)	5 (83.3)
リンパ球減少症	4 (66.7)	4 (66.7)
血小板減少症	3 (50.0)	2 (33.3)
重篤	0	
中止	1 (16.7)	
休薬	1 (16.7)	
減量	2 (33.3)	
死亡	0	

表 11 M13-834 試験 Arm Dにおいて本剤最終投与後30日以内に発現した骨髄抑制関連事象の90日間ごとの初回発現率

	発現例数 (%)					
	1-90 (n=6)	91-180 (n=6)	181-270 (n=1)	271-360 (n=0)	361-450 (n=0)	≥451 (n=0)
骨髄抑制関連事象	6 (100)	0	0	0	0	0
好中球減少症	5 (83.3)	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	4 (66.7)	0	0	0	0	0
血小板減少症	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	0

2) 海外臨床試験

GO28667試験における骨髄抑制関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 12 GO28667 試験における骨髄抑制関連事象の発現状況 (海外データ)

	本剤+リツキシマブ併用療法群 (n=194) 発現例数 (%)		ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法群 (n=188) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
骨髄抑制関連事象	146(75.3)	133(68.6)	117(62.2)	97(51.6)
好中球減少症	118(60.8)	112(57.7)	83(44.1)	73(38.8)
好中球数減少	11(5.7)	10(5.2)	13(6.9)	11(5.9)
発熱性好中球減少症	7(3.6)	7(3.6)	19(10.1)	18(9.6)
リンパ球減少症	0	0	4(2.1)	1(0.5)
リンパ球数減少	3(1.5)	2(1.0)	0	0
血小板減少症	26(13.4)	12(6.2)	42(22.3)	19(10.1)
血小板数減少	3(1.5)	1(0.5)	8(4.3)	4(2.1)
貧血	30(15.5)	21(10.8)	43(22.9)	26(13.8)
重篤	16(8.2)		26(13.8)	
中止	12(6.2)		8(4.3)	
休薬	98(50.5)		36(19.1)	
減量	21(10.8)		20(10.6)	
死亡	1(0.5)		0	

表 13 GO28667 試験の本剤+リツキシマブ併用療法群の被験者において本剤最終投与後 30 日以内に発現した骨髄抑制関連事象の 90 日間ごとの初回発現率 (海外データ)

	発現例数 (%)					
	1-90 (n=194)	91-180 (n=190)	181-270 (n=180)	271-360 (n=176)	361-450 (n=169)	≥451 (n=164)
骨髄抑制関連事象	109(56.2)	22(26.5)	8(14.0)	3(6.1)	2(4.3)	2(4.7)
好中球減少症	81(41.8)	22(19.8)	7(8.3)	4(5.3)	2(2.8)	2(3.0)
好中球数減少	6(3.1)	3(1.6)	1(0.6)	0	0	0
発熱性好中球減少症	6(3.1)	0	1(0.6)	0	0	0
リンパ球数減少	3(1.5)	0	0	0	0	0
血小板減少症	14(7.2)	4(2.3)	3(1.8)	1(0.6)	2(1.3)	2(1.4)
血小板数減少	2(1.0)	0	0	0	1(1.6)	0
貧血	24(12.4)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	2(1.3)	1(0.7)

② 注意を要する副作用

再発又は難治性の MCL

1) 国内臨床試験

M20-075 試験における骨髄抑制関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 14 M20-075 試験における骨髄抑制関連事象の発現状況

	本剤400mg + イブルチニブ併用療法群 (n=13) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上
骨髄抑制関連事象	6 (46.2)	3 (23.1)
好中球減少症	4 (30.8)	3 (23.1)
貧血	1 (7.7)	0
血小板減少症	3 (23.1)	0
白血球減少症	3 (23.1)	0
重篤	1 (7.7)	
中止	0	
休薬	1 (7.7)	
減量	2 (15.4)	
死亡	0	

表 15 M20-075 試験において本剤最終投与後 30 日以内に発現した骨髄抑制関連事象の 90 日間ごとの初回発現率

本剤初回投与からの 日数	発現例数 (%)					
	1-90 (n=13)	91-180 (n=8)	181-270 (n=4)	271-360 (n=3)	361-450 (n=1)	≥451 (n=1)
骨髄抑制関連事象	4 (30.8)	0	1 (25.0)	0	0	1 (100)
好中球減少症	3 (23.1)	0	0	0	0	1 (100)
貧血	1 (7.7)	0	0	0	0	0
血小板減少症	3 (23.1)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	0	0

2) 海外臨床試験

1143 試験における骨髓抑制関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 16 1143 試験における骨髓抑制関連事象の発現状況 (海外データ)

	本剤 400mg + イブルチニブ併用療法群 (n=134) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3 以上
骨髓抑制関連事象	74 (55.2)	53 (39.6)
好中球減少症	46 (34.3)	42 (31.3)
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)
リンパ球減少症	5 (3.7)	2 (1.5)
貧血	30 (22.4)	13 (9.7)
血小板減少症	26 (19.4)	17 (12.7)
血小板数減少	4 (3.0)	1 (0.7)
汎血球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)
白血球減少症	12 (9.0)	10 (7.5)
白血球数減少	1 (0.7)	0
重篤	8 (6.0)	
中止	1 (0.7)	
休薬	31 (23.1)	
減量	15 (11.2)	
死亡	0	

表 17 1143 試験において本剤最終投与後 30 日以内に発現した骨髓抑制関連事象の 90 日間ごとの初回発現率 (海外データ)

本剤初回投与からの 日数	発現例数 (%)					
	1-90 (n=134)	91-180 (n=124)	181-270 (n=102)	271-360 (n=90)	361-450 (n=82)	≥451 (n=80)
骨髓抑制関連事象	48 (35.8)	9 (11.3)	5 (8.5)	6 (11.8)	1 (2.4)	5 (12.5)
好中球減少症	34 (25.4)	4 (4.3)	2 (2.8)	4 (6.3)	0	2 (3.7)
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.2)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	0	2 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)
貧血	14 (10.4)	6 (5.3)	2 (2.2)	4 (4.9)	1 (1.4)	3 (4.3)
血小板減少症	19 (14.2)	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (1.3)	0	3 (4.2)
血小板数減少	3 (2.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
汎血球減少症	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.2)	0
白血球減少症	8 (6.0)	2 (1.7)	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	0	0	0

② 注意を要する副作用

AML

アザシチジン併用

1) 国内試験

M13-834試験Arm Cにおける骨髄抑制関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 18 M13-834試験Arm Cにおける骨髄抑制関連事象の発現状況

	本剤400mg+アザシチジン併用療法群 (n=6) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上
骨髄抑制関連事象	5 (83.3)	5 (83.3)
リンパ球減少症	4 (66.7)	4 (66.7)
発熱性好中球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)
白血球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)
好中球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)
血小板減少症	3 (50.0)	3 (50.0)
血小板数減少	1 (16.7)	1 (16.7)
重篤	0	
中止	0	
休薬	1 (16.7)	
減量	0	
死亡	0	

表 19 M13-834試験Arm Cにおいて本剤最終投与後30日以内に発現した骨髄抑制関連事象の90日間ごとの初回発現率

本剤初回投与からの日数	発現例数(%)				
	1-90 (n=6)	91-180 (n=4)	181-270 (n=4)	271-360 (n=3)	≥361 (n=2)
骨髄抑制関連事象	5 (83.3)	0	0	0	0
リンパ球減少症	4 (66.7)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (16.7)	0	0	2 (66.7)	0
白血球減少症	3 (50.0)	0	0	0	0
好中球減少症	3 (50.0)	0	0	0	0
血小板減少症	3 (50.0)	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (25.0)	0	0	0

2) 国際共同試験

M15-656 試験における骨髄抑制関連事象の発現状況、初回発現率及び好中球数の推移は以下の通りです。

表 20 M15-656 試験における骨髄抑制関連事象の発現状況

	本剤 400mg+アザシチジン併用療法群			
	日本人 (n=24) 発現例数 (%)		外国人 (n=259) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
骨髄抑制関連事象	23 (95.8)	23 (95.8)	219 (84.6)	218 (84.2)
発熱性好中球減少症	19 (79.2)	19 (79.2) *	99 (38.2)	99 (38.2) *
好中球減少症	9 (37.5)	9 (37.5)	110 (42.5)	110 (42.5)
好中球数減少	0	0	8 (3.1)	8 (3.1)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球減少性感染	0	0	2 (0.8)	0
血小板減少症	13 (54.2)	12 (50.0)	117 (45.2)	114 (44.0)
血小板数減少	1 (4.2)	1 (4.2)	12 (4.6)	8 (3.1)
白血球減少症	8 (33.3)	8 (33.3)	50 (19.3)	50 (19.3)
白血球数減少	0	0	11 (4.2)	9 (3.5)
貧血	5 (20.8)	5 (20.8)	73 (28.2)	69 (26.6)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (4.2)	1 (4.2)	7 (2.7)	6 (2.3)
リンパ球数減少	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
汎血球減少症	0	0	6 (2.3)	6 (2.3)
骨髄機能不全	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
血球減少症	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
顆粒球減少症	0	0	2 (0.8)	0
重篤	12 (50.0)		102 (39.4)	
中止	1 (4.2)		9 (3.5)	
休薬	14 (58.3)		110 (42.5)	
減量	3 (12.5)		22 (8.5)	
死亡	0		0	

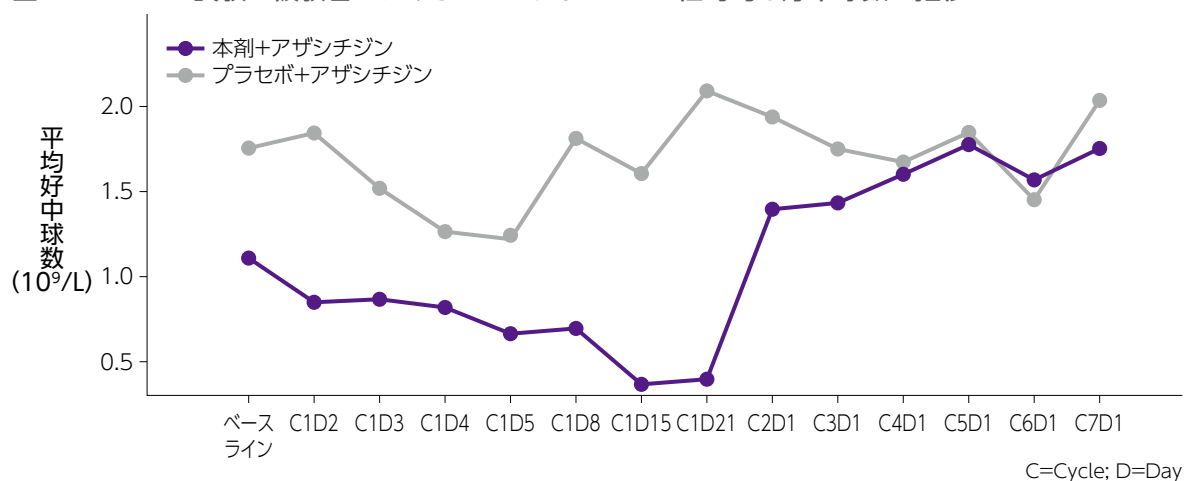
* Grade 4 の発熱性好中球減少症は日本人被験者で 1 例 (4.2%)、外国人被験者で 22 例 (8.5%) 発現しました。

② 注意を要する副作用

表 21 M15-656 試験の本剤 400mg+アザシチジン併用療法群の日本人被験者において本剤最終投与後 30 日以内に発現した骨髄抑制関連事象の 90 日間ごとの初回発現率

本剤初回投与からの日数	発現例数 (%)				
	1-90 (n=24)	91-180 (n=20)	181-270 (n=18)	271-360 (n=17)	≥ 361 (n=14)
骨髄抑制関連事象	18 (75.0)	3 (60.0)	0	2 (100)	0
発熱性好中球減少症	12 (50.0)	3 (27.3)	1 (12.5)	3 (42.9)	0
好中球減少症	8 (33.3)	1 (8.3)	0	0	0
血小板減少症	9 (37.5)	1 (8.3)	0	2 (20.0)	1 (14.3)
血小板数減少	1 (4.2)	0	0	0	0
白血球減少症	7 (29.2)	0	0	1 (7.7)	0
貧血	4 (16.7)	0	0	1 (7.1)	0
リンパ球減少症	1 (4.2)	0	0	0	0

図 1 M15-656 試験の被験者におけるベースラインからの経時的な好中球数の推移



本剤+ アザシチジン (n)	282	260	249	222	221	265	248	236	233	202	189	174	162	141
プラセボ+ アザシチジン (n)	143	132	132	125	110	134	125	121	110	93	81	71	60	51

AML

低用量シタラビン併用

国際共同試験

M16-043 試験における骨髓抑制関連事象の発現状況、初回発現率及び好中球数の推移は以下の通りです。

表 22 M16-043 試験における骨髓抑制関連事象の発現状況

	本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群			
	日本人 (n=18) 発現例数(%)		外国人 (n=124) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
骨髓抑制関連事象	16(88.9)	16(88.9)	102(82.3)	101(81.5)
発熱性好中球減少症	9(50.0)	9(50.0)*	37(29.8)	37(29.8)*
好中球減少症	3(16.7)	3(16.7)	66(53.2)	66(53.2)
好中球数減少	2(11.1)	2(11.1)	8(6.5)	8(6.5)
好中球減少性敗血症	0	0	3(2.4)	3(2.4)
血小板減少症	5(27.8)	5(27.8)	60(48.4)	60(48.4)
血小板数減少	5(27.8)	5(27.8)	3(2.4)	3(2.4)
白血球減少症	3(16.7)	3(16.7)	15(12.1)	15(12.1)
白血球数減少	3(16.7)	3(16.7)	12(9.7)	12(9.7)
貧血	2(11.1)	2(11.1)	39(31.5)	36(29.0)
リンパ球減少症	0	0	1(0.8)	1(0.8)
リンパ球数減少	0	0	2(1.6)	1(0.8)
骨髓機能不全	0	0	1(0.8)	1(0.8)
顆粒球減少症	0	0	1(0.8)	0
重篤	1(5.6)		33(26.6)	
中止	1(5.6)		5(4.0)	
休薬	6(33.3)		45(36.3)	
減量	0		4(3.2)	
死亡	0		3(2.4)	

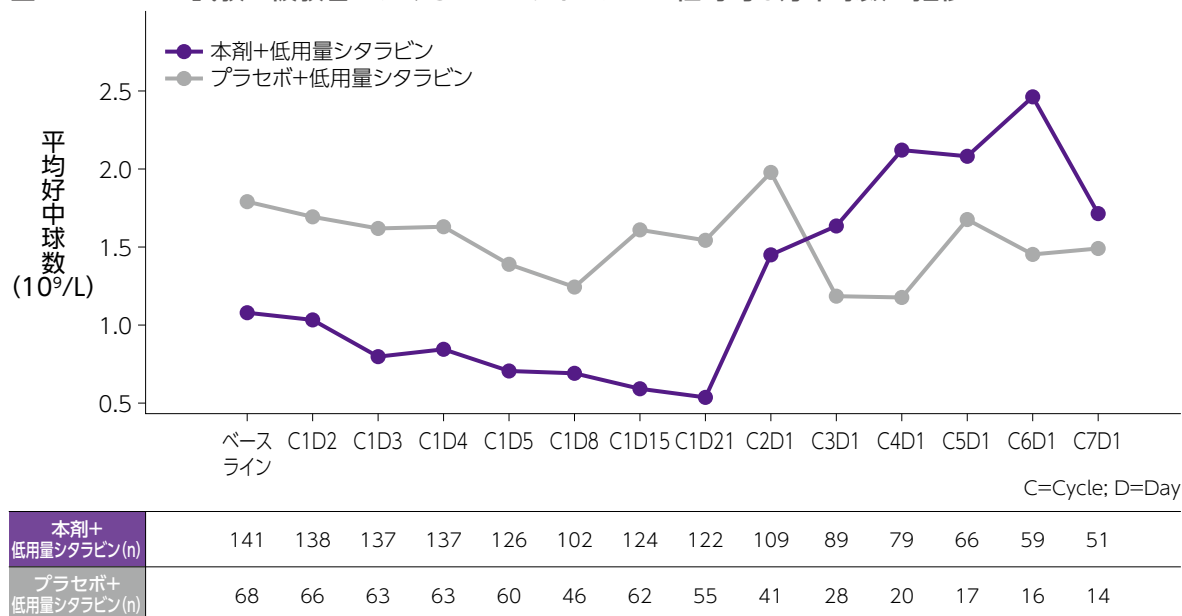
*Grade 4の発熱性好中球減少症は日本人被験者で0例、外国人被験者で5例(4.0%)発現しました。

② 注意を要する副作用

表 23 M16-043 試験の本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群の日本人被験者において本剤最終投与後30日以内に発現した骨髓抑制関連事象の90日間ごとの初回発現率

本剤初回投与からの日数	発現例数(%)				
	1-90 (n=18)	91-180 (n=10)	181-270 (n=4)	271-360 (n=3)	≥361 (n=3)
骨髓抑制関連事象	14(77.8)	7(70.0)	2(50.0)	3(100)	2(66.7)
発熱性好中球減少症	8(44.4)	3(30.0)	0	0	0
好中球減少症	1(5.6)	2(20.0)	0	0	0
好中球数減少	2(11.1)	1(10.0)	1(25.0)	1(33.3)	0
血小板減少症	4(22.2)	1(10.0)	1(25.0)	2(66.7)	1(33.3)
血小板数減少	5(27.8)	3(30.0)	0	0	0
白血球減少症	3(16.7)	0	0	0	0
白血球数減少	3(16.7)	2(20.0)	1(25.0)	1(33.3)	1(33.3)
貧血	2(11.1)	1(10.0)	0	0	0

図 2 M16-043 試験の被験者におけるベースラインからの経時的な好中球数の推移



対処法

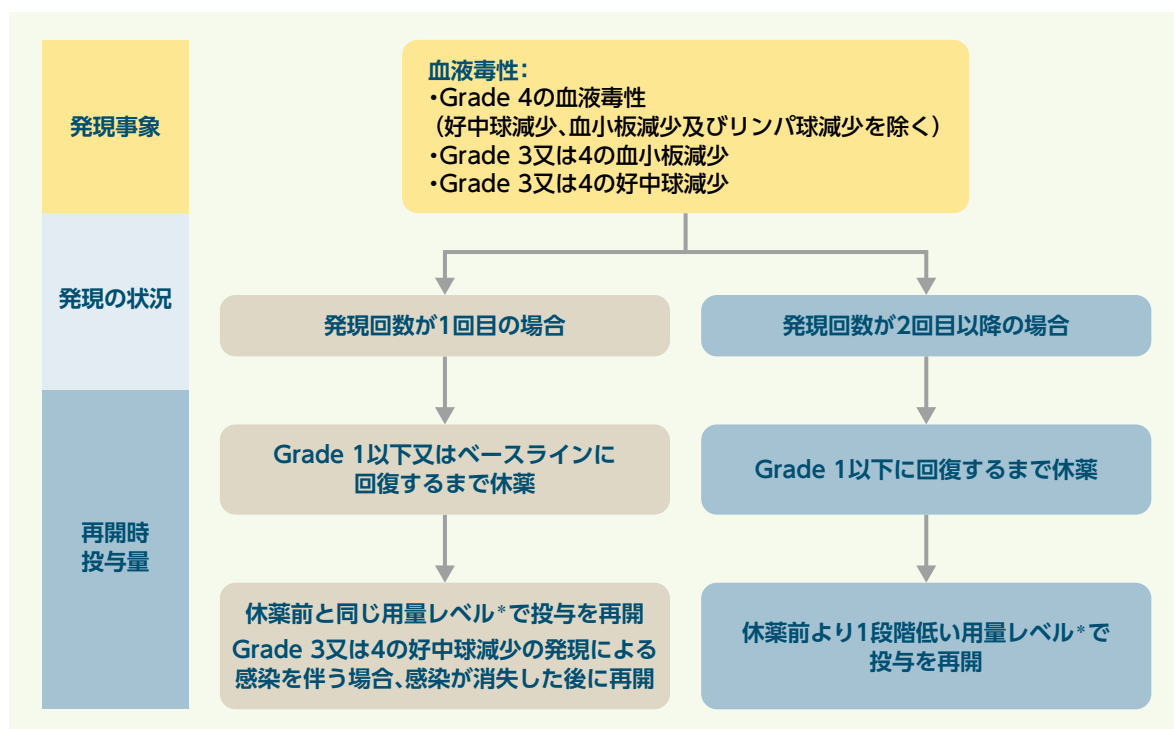
効能共通

- 定期的に血液検査(血球数算定等)を行ってください。

再発又は難治性の CLL/SLL

- Grade 4の血液毒性、Grade 3又は4の好中球減少、血小板減少が認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。
- 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TLSリスクの再評価及び予防措置を行ってください。

血液毒性が発現した時の休薬等の目安



GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)Ver4.0に準拠します。

*用量レベル

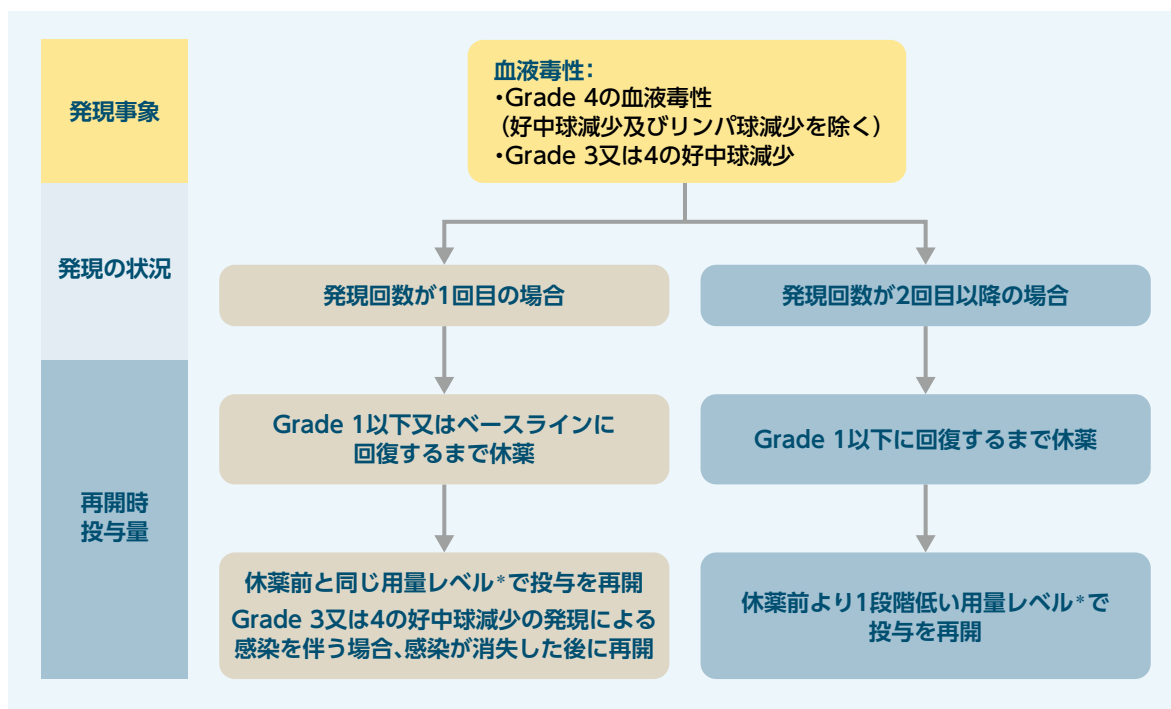
用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400mg
用量レベル 4	300mg
用量レベル 3	200mg
用量レベル 2	100mg
用量レベル 1	50mg
用量レベル 0	20mg
用量レベル -1	10mg

② 注意を要する副作用

再発又は難治性の MCL

- Grade 4の血液毒性、Grade 3又は4の好中球減少が認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。
- 本剤投与開始後、用量漸増期に1週間以上休薬した後又は維持投与期に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TLSリスクの再評価及び予防措置を行ってください。

血液毒性が発現した時の休薬等の目安



GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)Ver4.0に準拠します。

*用量レベル

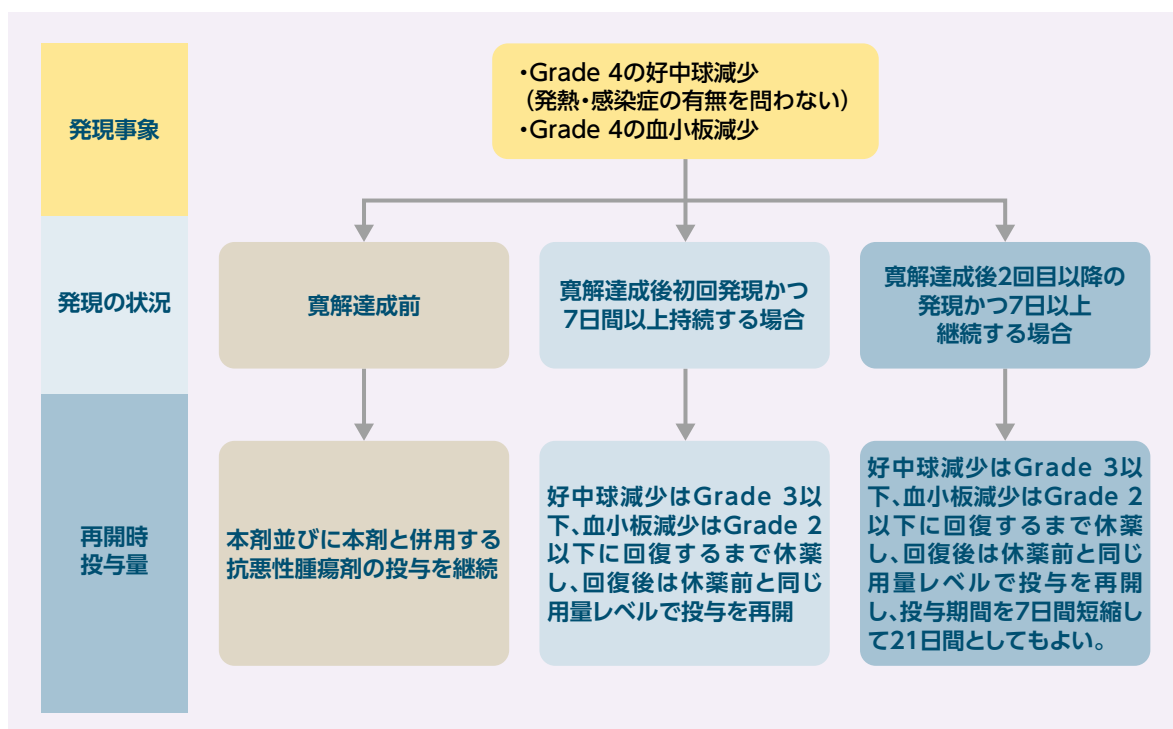
用量レベル	本剤の1日用量
用量レベル 5	400mg
用量レベル 4	300mg
用量レベル 3	200mg
用量レベル 2	100mg
用量レベル 1	50mg
用量レベル 0	20mg
用量レベル -1	10mg

用量漸増期後に100mg未満への減量が必要な場合は、本剤の投与中止を考慮してください。

AML

- Grade 4の好中球減少(発熱・感染症の有無を問わない)、Grade 4の血小板減少が認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。

好中球減少、血小板減少が発現した時の休薬等の目安



2 注意を要する副作用

- AMLを対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において実施された骨髄抑制発現時における対処法の内容を以下に示します。

	M15-656試験 アザシチジン併用	M16-043試験 低用量シタラビン併用
Grade 4 の好中球減少 (発熱・感染症の有無を問わない)		
(1) 寛解達成前：本剤の休薬、減量、投与中止は行わない。		
処置	寛解達成前の用量変更基準は設けていない(休薬、減量なしで投与継続)。	寛解達成前の用量変更基準は設けていない(休薬、減量なしで投与継続)。
(2) 寛解^a達成後の下記(3)に該当しない発現：休薬する。回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。		
処置	条件：サイクル1以降 絶対好中球数(以下「ANC」)が500/ μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで、又は最長14日間のいずれか早い日まで休薬し、休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 条件：サイクル2以降に新たに1週間を超えて持続する場合 ANCが500/ μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで休薬し、休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。	条件：サイクル1以降 ANCが500/ μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで休薬し、休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 条件：サイクル2以降に新たに1週間を超えて持続する場合 ANCが500/ μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで休薬し、休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。
(3) 寛解^a達成後の2回目以降の発現で、かつ以下の条件を満たす場合：休薬する。回復後は投与期間を短縮して投与を再開する。		
処置	条件：サイクル3以降の発現で、治験薬投与の中断又は延期を必要とする場合 ANCが500/ μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで、又は最長14日間のいずれか早い日まで休薬し、投与再開後は28日間サイクルのうち投与期間を21日間とすることができる。	条件：サイクル3以降の発現 ANCが500/ μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで休薬する。投与再開後は28日間サイクルのうち投与期間及び用量を以下のように変更することができる。 ・第1段階：投与期間を21日間に短縮 ・第2段階：投与期間を14日間に短縮 ・第3段階：用量を400mgへ減量、投与期間は14日間
Grade 4 の血小板減少		
(1) 寛解達成前：本剤の休薬、減量、投与中止は行わない。		
処置	寛解達成前の用量変更基準は設けていない(休薬、減量なしで投与継続)。	寛解達成前の用量変更基準は設けていない(休薬、減量なしで投与継続)。
(2) 寛解^a達成後の下記(3)に該当しない発現：休薬する。回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。		
処置	血小板数が 50×10^3 / μ L以上(Grade 2以下)に回復するまで、又は最長14日間のいずれか早い日まで休薬し、休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。	血小板数が 25×10^3 / μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで休薬し、休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。
(3) 寛解^a達成後の2回目以降の発現で、かつ以下の条件を満たす場合：休薬する。回復後は投与期間を短縮して投与を再開する。		
処置	条件：サイクル3以降の発現で、治験薬投与の中断又は延期を必要とする場合 血小板数が 50×10^3 / μ L以上(Grade 2以下)に回復するまで、又は最長14日間のいずれか早い日まで休薬し、投与再開後は28日間サイクルのうち投与期間を21日間とすることができる。	条件：サイクル3以降の発現 血小板数が 25×10^3 / μ L以上(Grade 3以下)に回復するまで休薬する。投与再開後は28日間サイクルのうち投与期間及び用量を以下のように変更することができる。 ・第1段階：投与期間を21日間に短縮 ・第2段階：投与期間を14日間に短縮 ・第3段階：用量を400mgへ減量、投与期間は14日間

a. 寛解には形態学的に白血病細胞がない状態(MLFS)を含む。

2 注意を要する副作用

2.3 感染症

予防措置

再発又は難治性CLL/SLL、再発又は難治性MCL及びAMLを対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において実施された感染症に対する安全対策の内容を以下に示します。

試験名	感染症に対する安全対策
再発又は難治性の CLL/SLL M13-834 試験 Arm D AML M16-043 試験 M14-387 試験	<リンパ球減少症の管理> 臨床的に重要なリンパ球減少症(B細胞及びT細胞)が発現する可能性がある。臨床的に必要な場合、医師の判断でウイルス性、真菌性及び細菌性の感染症、並びにニューモシスチス感染に対する予防を実施する。また、薬物相互作用の可能性について検討する。
再発又は難治性の CLL/SLL GO28667 試験 AML M13-834 試験 Arm C M15-656 試験 M14-358 試験	<感染症予防> 臨床的に必要な場合、ウイルス性、真菌性及び細菌性の感染症、並びにニューモシスチス感染に対する予防を実施することができる(薬物相互作用の可能性が認められる場合は、期待される臨床効果が制限される可能性がある。そのため、ニューモシスチス感染症予防薬として、臨床的なモニタリングを綿密に実施した上で、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤の使用が考えられる)。また、抗真菌予防薬又は治療薬としてアゾール系薬剤の使用を検討する際には、薬物相互作用について確認する。
再発又は難治性の CLL/SLL GO28667 試験	<B型肝炎ウイルスの再活性化予防> B型肝炎ウイルスの再活性化に対して抗ウイルス薬の予防投与が標準治療となっている患者においては、予防的に投与することができる。
再発又は難治性の MCL M20-075 試験 1143 試験	<日和見感染症(ウイルスの再活性化を含む)予防> 日和見感染のリスクが高い被験者に対しては、標準治療法(例 ASCOガイドライン)に従って抗菌薬の予防的投与を行うことができる。

発現状況

国内臨床試験及び海外臨床試験における感染症関連事象*の発現状況、初回発現率(初回発現を集計)を以下に示します。感染症の各有害事象は主なMedDRA基本語(PT)を記載します。

*集計対象: MedDRA器官別大分類「感染症及び寄生虫症」

再発又は難治性の CLL/SLL

1) 国内臨床試験

M13-834試験 Arm Dにおける感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 24 M13-834試験 Arm Dにおける感染症関連事象の発現状況

	リツキシマブ併用療法群 (n=6) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上
感染症関連事象	3 (50.0)	2 (33.3)
細菌感染	1 (16.7)	0
気管支炎	1 (16.7)	0
結膜炎	1 (16.7)	0
膀胱炎	1 (16.7)	0
带状疱疹	1 (16.7)	0
インフルエンザ	1 (16.7)	1 (16.7)
細菌性肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)
重篤	1 (16.7)	
中止	0	
休薬	1 (16.7)	
減量	1 (16.7)	
死亡	0	

表 25 M13-834試験 Arm Dにおいて本剤最終投与後30日以内に発現した感染症関連事象の90日間ごとの初回発現率

本剤初回投与からの 日数	発現例数(%)					
	1-90 (n=6)	91-180 (n=6)	181-270 (n=1)	271-360 (n=0)	361-450 (n=0)	≥451 (n=0)
感染症関連事象	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (16.7)	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (16.7)	0	0	0	0	0

② 注意を要する副作用

2) 海外臨床試験

GO28667試験における感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 26 GO28667試験における感染症関連事象の発現状況(海外データ)

	本剤+リツキシマブ併用療法群 (n=194) 発現例数(%)		ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法群 (n=188) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
感染症関連事象	145(74.7)	35(18.0)	116(61.7)	43(22.9)
上気道感染	43(22.2)	3(1.5)	29(15.4)	2(1.1)
鼻咽頭炎	22(11.3)	0	10(5.3)	0
気管支炎	20(10.3)	0	13(6.9)	0
肺炎	18(9.3)	12(6.2)	22(11.7)	15(8.0)
副鼻腔炎	18(9.3)	3(1.5)	5(2.7)	1(0.5)
重篤	40(20.6)		45(23.9)	
中止	5(2.6)		6(3.2)	
休薬	46(23.7)		18(9.6)	
減量	1(0.5)		5(2.7)	
死亡	4(2.1)		4(2.1)	

表 27 GO28667試験の本剤+リツキシマブ併用療法群の被験者において本剤最終投与後30日以内に発現した感染症関連事象の90日間ごとの初回発現率(海外データ)

	発現例数(%)					
	1-90 (n=194)	91-180 (n=190)	181-270 (n=180)	271-360 (n=176)	361-450 (n=169)	≥451 (n=164)
感染症関連事象	68(35.1)	37(30.1)	12(14.8)	8(11.6)	8(13.1)	12(23.5)
肺炎	9(4.6)	3(1.6)	1(0.6)	2(1.2)	1(0.6)	1(0.7)
上気道感染	16(8.2)	8(4.6)	8(5.1)	2(1.4)	1(0.7)	8(6.0)
副鼻腔炎	4(2.1)	5(2.7)	2(1.2)	3(1.8)	0	3(2.0)

再発又は難治性の MCL

1) 国内臨床試験

M20-075 試験における感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 28 M20-075 試験における感染症関連事象の発現状況

	本剤 400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=13) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3 以上
感染症関連事象	7 (53.8)	1 (7.7)
皮膚感染	3 (23.1)	0
肺炎	2 (15.4)	0
カンジダ感染	1 (7.7)	0
胃腸炎	1 (7.7)	0
带状疱疹	1 (7.7)	0
歯周炎	1 (7.7)	0
咽頭炎	1 (7.7)	0
敗血症	1 (7.7)	1 (7.7)
上気道感染	1 (7.7)	0
重篤	1 (7.7)	
中止	0	
休薬	1 (7.7)	
減量	1 (7.7)	
死亡	0	

表 29 M20-075 試験において本剤最終投与後 30 日以内に発現した感染症関連事象の 90 日間ごとの初回発現率

	発現例数(%)					
	1-90 (n=13)	91-180 (n=8)	181-270 (n=4)	271-360 (n=3)	361-450 (n=1)	≥451 (n=1)
本剤初回投与からの 日数						
感染症関連事象	5 (38.5)	0	2 (66.7)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (33.3)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0
带状疱疹	1 (7.7)	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
敗血症	1 (7.7)	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (15.4)	0	0	1 (33.3)	0	0
上気道感染	0	0	1 (25.0)	0	0	0

② 注意を要する副作用

2) 海外臨床試験

1143試験における感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 30 1143試験において2例以上発現した感染症関連事象(海外データ)

	本剤400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=134) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上
感染症関連事象	95(70.9)	39(29.1)
肺炎	24(17.9)	17(12.7)
上気道感染	23(17.2)	2(1.5)
COVID-19	20(14.9)	7(5.2)
尿路感染	14(10.4)	2(1.5)
副鼻腔炎	11(8.2)	0
上咽頭炎	8(6.0)	0
口腔ヘルペス	8(6.0)	0
気管支炎	7(5.2)	1(0.7)
蜂巣炎	7(5.2)	1(0.7)
気道感染	7(5.2)	1(0.7)
結膜炎	6(4.5)	0
COVID-19肺炎	5(3.7)	5(3.7)
感染	5(3.7)	2(1.5)
限局性感染	5(3.7)	0
爪囲炎	5(3.7)	0
せつ	4(3.0)	0
胃腸炎	4(3.0)	0
インフルエンザ	4(3.0)	0
爪真菌症	4(3.0)	0
口腔カンジダ症	4(3.0)	0
皮膚感染	4(3.0)	2(1.5)
気管支肺アスペルギルス症	3(2.2)	2(1.5)
カンピロバクター感染	3(2.2)	1(0.7)
毛包炎	3(2.2)	0
带状疱疹	3(2.2)	0
喉頭炎	3(2.2)	0
爪感染	3(2.2)	0
咽頭炎	3(2.2)	0
鼻炎	3(2.2)	0
ウイルス感染	3(2.2)	0
四肢膿瘍	2(1.5)	0
クロストリジウム性大腸炎	2(1.5)	1(0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2(1.5)	0
膀胱炎	2(1.5)	0

	本剤400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=134) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上
麦粒腫	2(1.5)	0
乳腺炎	2(1.5)	0
口腔真菌感染	2(1.5)	0
中耳炎	2(1.5)	0
誤嚥性肺炎	2(1.5)	1(0.7)
膿疱性皮疹	2(1.5)	0
気管気管支炎	2(1.5)	0
尿路性敗血症	2(1.5)	2(1.5)
ウイルス性上気道感染	2(1.5)	0
重篤	38(28.4)	
中止	10(7.5)	
休薬	51(38.1)	
減量	13(9.7)	
死亡	6(4.5)	

表31 1143試験において本剤最終投与後30日以内に2例以上発現した感染症関連事象の90日間ごとの初回発現率(海外データ)

本剤初回投与からの 日数	発現例数 (%)					
	1-90 (n=134)	91-180 (n=124)	181-270 (n=102)	271-360 (n=90)	361-450 (n=82)	≥451 (n=80)
感染症関連事象	44(32.8)	19(22.9)	9(17.0)	7(17.9)	0	16(61.5)
肺炎	5(3.7)	3(2.5)	3(3.1)	3(3.7)	1(1.4)	9(13.2)
上気道感染	6(4.5)	5(4.2)	3(3.3)	2(2.6)	2(2.9)	5(7.6)
COVID-19	0	0	0	1(1.1)	0	19(23.8)
尿路感染	3(2.2)	3(2.5)	0	4(4.6)	0	4(5.4)
副鼻腔炎	3(2.2)	3(2.5)	0	0	2(2.6)	3(4.1)
上咽頭炎	2(1.5)	0	0	2(2.3)	0	4(5.3)
口腔ヘルペス	4(3.0)	1(0.8)	0	1(1.1)	0	2(2.6)
気管支炎	1(0.7)	3(2.4)	0	1(1.1)	0	2(2.6)
蜂巣炎	0	1(0.8)	1(1.0)	2(2.3)	0	3(3.9)
気道感染	3(2.2)	0	1(1.0)	1(1.1)	0	2(2.6)
結膜炎	1(0.7)	1(0.8)	2(2.0)	2(2.3)	0	0
COVID-19肺炎	0	0	0	0	0	5(6.3)
感染	1(0.7)	0	1(1.0)	1(1.1)	0	2(2.6)
限局性感染	3(2.2)	0	0	0	0	2(2.6)
爪囲炎	1(0.7)	3(2.4)	0	0	0	1(1.3)
せつ	0	0	2(2.0)	0	0	2(2.6)
胃腸炎	0	1(0.8)	1(1.0)	0	0	2(2.6)

② 注意を要する副作用

	発現例数 (%)					
インフルエンザ	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
爪真菌症	1 (0.7)	0	2 (2.0)	0	1 (1.3)	0
口腔カンジダ症	4 (3.0)	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	1 (0.8)	0	0	2 (2.5)	1 (1.3)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (2.5)
カンピロバクター感染	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.3)
毛包炎	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.2)	0
帯状疱疹	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.2)	1 (1.3)
爪感染	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.5)
咽頭炎	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)
鼻炎	1 (0.7)	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0
ウイルス感染	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	2 (2.5)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
膀胱炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)
麦粒腫	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
乳腺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	2 (2.5)
中耳炎	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0	0	1 (1.1)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	2 (2.5)
尿路性敗血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (1.3)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)

AML

アザシチジン併用

1) 国内試験

M13-834試験 Arm Cにおける感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表32 M13-834試験 Arm Cにおける感染症関連事象の発現状況

	本剤400mg+アザシチジン併用療法群 (n=6) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上
感染症関連事象	5(83.3)	4(66.7)
蜂巣炎	1(16.7)	1(16.7)
肺感染	1(16.7)	1(16.7)
上咽頭炎	1(16.7)	0
咽頭炎	1(16.7)	0
肺炎	1(16.7)	1(16.7)
真菌性肺炎	1(16.7)	1(16.7)
敗血症	1(16.7)	1(16.7)
上気道感染	1(16.7)	0
重篤	2(33.3)	
中止	1(16.7)	
休薬	1(16.7)	
減量	0	
死亡	0	

表33 M13-834試験 Arm Cにおいて本剤最終投与後30日以内に発現した感染症関連事象の90日間ごとの初回発現率

本剤初回投与からの日数	発現例数 (%)				
	1-90 (n=6)	91-180 (n=4)	181-270 (n=4)	271-360 (n=3)	≥361 (n=2)
感染症関連事象	3(50.0)	1(50.0)	1(100)	0	0
蜂巣炎	1(16.7)	0	0	0	0
肺感染	1(16.7)	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	1(33.3)	0
咽頭炎	1(16.7)	0	0	0	0
肺炎	0	0	1(25.0)	0	0
真菌性肺炎	0	0	0	0	1(50.0)
敗血症	0	0	0	0	1(50.0)
上気道感染	0	1(25.0)	0	0	0

② 注意を要する副作用

2) 国際共同試験

M15-656 試験における感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 34 M15-656 試験における感染症関連事象の発現状況

	本剤 400mg+アザシチジン併用療法群			
	日本人 (n=24) 発現例数 (%)		外国人 (n=259) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
感染症関連事象	20(83.3)	12(50.0)	219(84.6)	168(64.9)
肺炎	6(25.0)	5(20.8)	59(22.8)	51(19.7)
上気道感染	2(8.3)	0	24(9.3)	5(1.9)
敗血症	2(8.3)	2(8.3)	16(6.2)	15(5.8)
口腔ヘルペス	2(8.3)	0	15(5.8)	2(0.8)
蜂巣炎	2(8.3)	2(8.3)	14(5.4)	6(2.3)
口腔カンジダ症	2(8.3)	0	14(5.4)	1(0.4)
咽頭炎	2(8.3)	0	7(2.7)	2(0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2(8.3)	0	4(1.5)	1(0.4)
带状疱疹	2(8.3)	0	2(0.8)	0
感染性腸炎	2(8.3)	1(4.2)	0	0
肝膿瘍	2(8.3)	1(4.2)	0	0
重篤	6(25.0)		156(60.2)	
中止	0		24(9.3)	
休薬	8(33.3)		112(43.2)	
減量	0		7(2.7)	
死亡	0		26(10.0)	

表 35 M15-656 試験の本剤 400mg+アザシチジン併用療法群の日本人被験者において本剤最終投与後 30 日以内に発現した感染症関連事象の 90 日間ごとの初回発現率

	発現例数 (%)				
	1-90 (n=24)	91-180 (n=20)	181-270 (n=18)	271-360 (n=17)	≥ 361 (n=14)
感染症関連事象	14(58.3)	1(11.1)	3(50.0)	2(66.7)	0
肺炎	2(8.3)	0	1(6.3)	2(14.3)	1(10.0)
敗血症	2(8.3)	0	0	0	0
蜂巣炎	1(4.2)	0	0	1(6.3)	0
感染性腸炎	1(4.2)	1(5.0)	0	0	0
肝膿瘍	0	1(5.0)	1(5.9)	0	0

AML

低用量シタラビン併用

国際共同試験

M16-043 試験における感染症関連事象の発現状況、初回発現率は以下の通りです。

表 36 M16-043 試験における感染症関連事象の発現状況

	本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群			
	日本人 (n=18) 発現例数 (%)		外国人 (n=124) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
感染症関連事象	10(55.6)	4(22.2)	82(66.1)	57(46.0)
肺炎	5(27.8)	3(16.7)	26(21.0)	22(17.7)
気管支炎	2(11.1)	0	0	0
口腔ヘルペス	2(11.1)	0	7(5.6)	0
口腔カンジダ症	1(5.6)	0	7(5.6)	1(0.8)
歯周炎	1(5.6)	1(5.6)	1(0.8)	0
咽頭炎	1(5.6)	0	1(0.8)	1(0.8)
陰部単純ヘルペス	1(5.6)	0	1(0.8)	0
細菌感染	1(5.6)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(5.6)	0	1(0.8)	0
爪の皮膚糸状菌症	1(5.6)	0	0	0
点状角質融解症	1(5.6)	0	0	0
重篤	4(22.2)		49(39.5)	
中止	2(11.1)		15(12.1)	
休薬	2(11.1)		26(21.0)	
減量	0		3(2.4)	
死亡	1(5.6)		20(16.1)	

表 37 M16-043 試験の本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群の日本人被験者において本剤最終投与後30日以内に発現した感染症関連事象の90日間ごとの初回発現率

	発現例数 (%)				
	1-90 (n=18)	91-180 (n=10)	181-270 (n=4)	271-360 (n=3)	≥361 (n=3)
感染症関連事象	5(27.8)	5(50.0)	2(50.0)	2(66.7)	2(66.7)
肺炎	2(11.1)	2(20.0)	0	0	1(33.3)
歯周炎	0	1(10.0)	0	0	0

② 注意を要する副作用

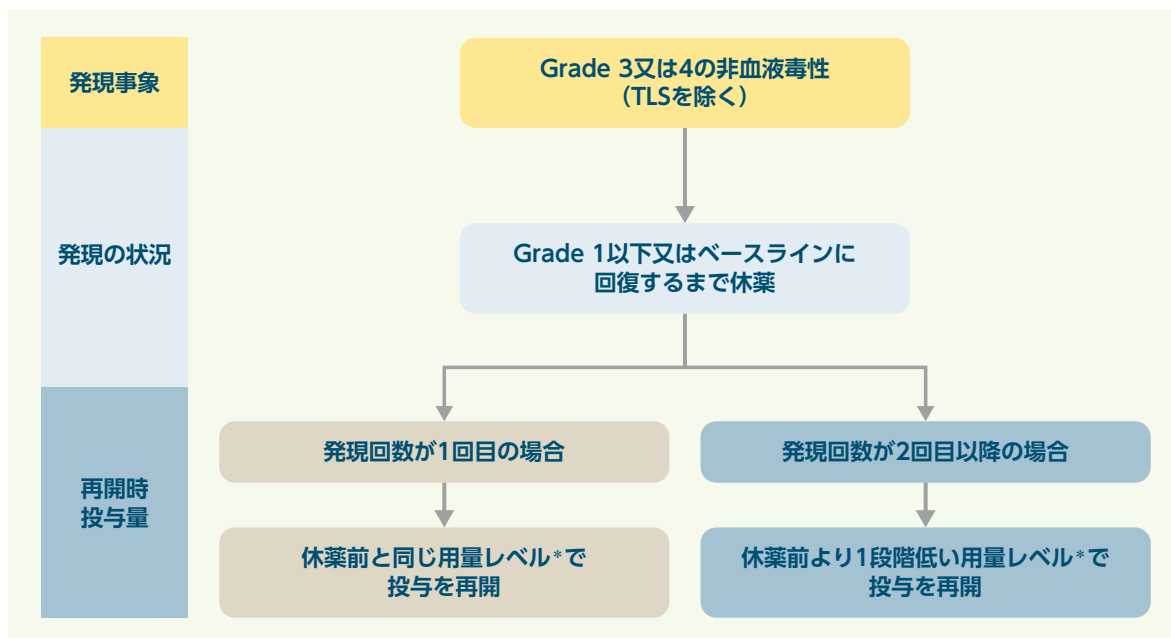
対処法

- 感染症の兆候が認められた場合には、抗菌薬投与を含む支持療法の実施を検討してください。

再発又は難治性の CLL/SLL

- 再発又は難治性の CLL/SLL において、Grade 3 又は 4 の非血液毒性が認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。
- 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 TLS リスクの再評価及び予防措置を行ってください。

非血液毒性 (TLS を除く) が発現した時の休薬等の目安



GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver4.0に準拠します。

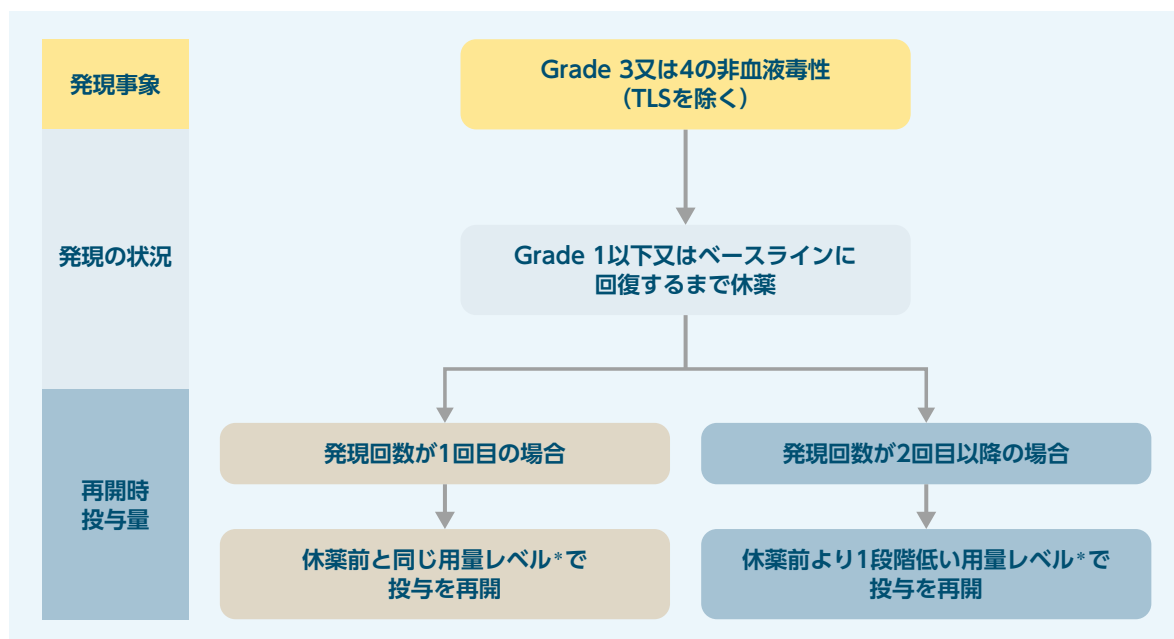
*用量レベル

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

再発又は難治性の MCL

- 再発又は難治性のMCLにおいて、Grade3又は4の非血液毒性が認められた場合は、下記に従い本剤の休薬、減量等を行ってください。
- 本剤投与開始後、用量漸増期に1週間以上休薬した後又は維持投与期に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TLSリスクの再評価及び予防措置を行ってください。

非血液毒性 (TLSを除く) が発現した時の休薬等の目安



GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)Ver4.0に準拠します。

*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

用量漸増期後に100mg未満への減量が必要な場合は、本剤の投与中止を考慮してください。

③ その他の注意を要する副作用

3.1 下痢

発現状況

国内臨床試験及び海外臨床試験における下痢*の発現状況、発現時期を以下に示します。

*集計対象：MedDRA基本語

再発又は難治性の CLL/SLI

1) 国内臨床試験

M13-834 試験 Arm Dにおいて、非重篤の下痢が2例に認められました。いずれも投与中止、休薬、減量には至らず、本剤は継続されました。

発現時期中央値[最小値、最大値]は12日[11、13]でした。また、持続期間が集計可能な症例は1例1件であり、中央値[最小値、最大値]は20日[20、20]でした。

2) 海外臨床試験

表 38 GO28667 試験における下痢の発現状況(海外データ)

	本剤+リツキシマブ併用療法群 (n=194) 発現例数 (%)		ベンダムスチン+リツキシマブ併用療法群 (n=188) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
下痢	77(39.7)	5(2.6)	31(16.5)	2(1.1)
重篤	2(1.0)		0	
中止	1(0.5)		0	
休薬	9(4.6)		0	
減量	1(0.5)		0	
死亡	0		0	

GO28667 試験の本剤+リツキシマブ併用療法群における初回の下痢の発現時期中央値[最小値、最大値]は95日[1、716]でした。また、持続期間の中央値[最小値、最大値]は11日[1、732]でした。

再発又は難治性の MCL

1) 国内臨床試験

M20-075 試験において、非重篤の下痢が6例に認められました。うち1例で休薬に至り、5例において本剤は継続されました。

発現時期中央値[最小値、最大値]は27.0日[2、140]でした。また、持続期間が集計可能な症例は3例3件であり、中央値[最小値、最大値]は3.0日[1、34]でした。

2) 海外臨床試験

表39 1143試験における下痢の発現状況(海外データ)

	本剤400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=134) 発現例数(%)		
	全事象	Grade 2	Grade 3以上
下痢	87 (64.9)	37 (27.6)	11 (8.2)
重篤	2 (1.5)		
中止	4 (3.0)		
休薬	24 (17.9)		
減量	10 (7.5)		
死亡	0		

1143試験の本剤400mg+イブルチニブ併用療法群の初回の下痢の発現時期中央値[最小値、最大値]は39.0日[1、1545]でした。また、持続期間の中央値[最小値、最大値]は6.5日[1、1343]でした。

AML

アザシチジン併用

1) 国内試験

M13-834試験 Arm Cにおいて、非重篤の下痢が1例に認められ、本剤は継続されました。発現時期は3日、持続期間は7日でした。

2) 国際共同試験

表40 M15-656試験における下痢の発現状況

	本剤400mg+アザシチジン併用療法群			
	日本人 (n=24) 発現例数(%)		外国人 (n=259) 発現例数(%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
下痢	11 (45.8)	1 (4.2)	106 (40.9)	12 (4.6)
重篤	1 (4.2)		5 (1.9)	
中止	0		1 (0.4)	
休薬	0		5 (1.9)	
減量	0		0	
死亡	0		0	

M15-656試験の本剤400mg+アザシチジン併用療法の日本人群における初回の下痢の発現時期中央値[最小値、最大値]は5日[1、292]、外国人群では21日[1、715]でした。また、日本人群における持続期間の中央値[最小値、最大値]は2日[1、4]、外国人群では5日[1、376]でした。

③ その他の注意を要する副作用

AML

低用量シタラビン併用

国際共同試験

表 41 M16-043 試験における下痢の発現状況

	本剤600mg+低用量シタラビン併用療法群			
	日本人 (n=18) 発現例数 (%)		外国人 (n=124) 発現例数 (%)	
	全事象	Grade 3以上	全事象	Grade 3以上
下痢	5 (27.8)	0	42 (33.9)	4 (3.2)
重篤	0		1 (0.8)	
中止	0		0	
休薬	0		2 (1.6)	
減量	0		0	
死亡	0		0	

M16-043 試験の本剤600mg+低用量シタラビン併用療法の日本人群における初回の下痢の発現時期中央値[最小値、最大値]は26日[1、154]、外国人群では26.5日[2、467]でした。また、日本人群における持続期間の中央値[最小値、最大値]は5日[1、59]、外国人群では4日[1、148]でした。

対処法

- 下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 再発又は難治性のCLL/SLL、再発又は難治性のMCL、AMLの各臨床試験における下痢の対処法は、特に設定されていませんでした。
- M13-834 試験 Arm D (再発又は難治性のCLL)において下痢を発現した2例は、ともに対処法としてミヤBM®を投与されました。
- M20-075 試験 (再発又は難治性のMCL)において下痢を発現した6例の対処法として、1例はロペラミド及びミヤBM®が、1例はロペラミド及びビフィドバクテリウムが併用投与されました。4例は、ロペラミド(2例)、ミヤBM®及びビオフェルミンR®(各1例)がそれぞれ単剤投与されました。

再発又は難治性の CLL/SLL

4.1 再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象としたリツキシマブ併用療法試験

主な選択基準・除外基準

再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした本剤及びリツキシマブ併用療法試験の主な選択基準・除外基準を以下に示します。

表 42 再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした本剤及びリツキシマブ併用療法試験の主な選択基準

選択基準	国内試験	海外試験	
	M13-834 試験 Arm D	GO28667 試験	M13-365 試験
再発又は難治性の CLL 又は SLL	✓ (CLL のみ)	✓ (CLL のみ)	✓ (再発のみ)
1 レジメン以上の前治療歴を有する	✓	✓	
3 レジメン以下の前治療歴を有する		✓	✓
ECOG PS スコア 1 以下	✓	✓	✓
血小板数 30000/mm ³ 以上	✓	✓	
血小板数 50000/mm ³ 以上			✓
ANC 1000/mm ³ 以上	✓	✓	✓
ヘモグロビン 8g/dL 以上	✓		
ヘモグロビン 9g/dL 以上		✓	✓
CrCl 50mL/min 以上	✓	✓	✓
AST 及び ALT 3.0×ULN 以下	✓	✓	✓
ビリルビン 1.5×ULN 以下	✓	✓	✓
プロトロンビン時間 1.2×ULN 以下	✓	✓	✓

ALT=alanine aminotransferase; ANC=absolute neutrophil count; AST=aspartate aminotransferase; CLL=chronic lymphocytic leukemia; CrCl=estimated creatinine clearance rate using Cockcroft-Gault Formula; ECOG=Eastern cooperative oncology group; SLL=small lymphocytic lymphoma; ULN=upper limit of normal

4 臨床試験結果

表 43 再発又は難治性 CLL/SLL 患者を対象とした本剤及びリツキシマブ併用療法試験の主な除外基準

除外基準	国内試験	海外試験	
	M13-834試験 Arm D	GO28667試験	M13-365試験
NYHA分類クラス2以上 ^a 又は3以上 ^b	✓	✓	✓
リクター転換、前リンパ性白血病、DLBCL又はCLLによる中枢神経系浸潤		✓	
リクター転換	✓		
同種幹細胞移植	✓	✓	✓
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		✓	✓
活動性かつ制御不能の自己免疫性血球減少症	✓		
HIV陽性	✓	✓	✓
ベンダムスチン治療に不耐		✓	
リツキシマブに過敏症あり	✓	✓	✓
HBV又はHCV陽性	✓	✓	✓
試験薬投与開始前14日以内 ^a 又は28日以内 ^b に抗がん治療を受けた	✓	✓	✓
除外した薬剤 / 製品			
グレープフルーツ/グレープフルーツ製品、セビリアオレンジ(ダイダイ)、スターフルーツ	✓	✓	✓
CYP3A阻害剤	✓	✓ ^d	✓
強いCYP3A誘導剤	✓	✓ ^e	✓
ワルファリン	✓ ^f	✓	✓
本剤による前治療歴	✓	✓	
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		✓	

CLL=chronic lymphocytic leukemia; CYP=cytochrome P450; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; HBV=hepatitis B virus; HCV=hepatitis C virus; HIV=human immunodeficiency virus; NYHA=New York Heart Association; SLL=small lymphocytic lymphoma

a. Studies M13-834 and M13-365 criteria.

b. Study GO28667 criteria.

c. Only for Study GO28667.

d. CYP3A4 inhibitors for Study GO28667.

e. CYP3A4 inducers for Study GO28667.

f. Cautionary in Study M13-834.

副作用一覧

1) 国内臨床試験

M13-834 試験 Arm Dにおいて、2例以上発現した副作用を以下に示します。

表 44 M13-834 試験 Arm Dで2例以上発現した副作用一覧

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) (MedDRA Version 21.0)	リツキシマブ併用療法群 (n=6) 発現例数 (%)
全副作用	6 (100)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)
白血球減少症	3 (50.0)
リンパ球減少症	3 (50.0)
好中球減少症	4 (66.7)
血小板減少症	2 (33.3)
胃腸障害	4 (66.7)
悪心	4 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)
倦怠感	2 (33.3)
臨床検査	3 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
血管障害	2 (33.3)
ほてり	2 (33.3)

2) 海外臨床試験 (統合解析)

GO28667 試験及びM13-365 試験の本剤+リツキシマブ併用療法群において、基本語 (PT) で5%以上発現した副作用を以下に示します。

表 45 海外臨床試験においてPTで5%以上発現した副作用一覧 (海外データ)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) (MedDRA Version 19.1)	本剤+リツキシマブ併用療法群 (n=243) 発現例数 (%)
全副作用	207 (85.2)
血液およびリンパ系障害	151 (62.1)
貧血	21 (8.6)
好中球減少症	129 (53.1)
血小板減少症	19 (7.8)
胃腸障害	107 (44.0)
下痢	63 (25.9)
悪心	47 (19.3)
感染症および寄生虫症	65 (26.7)
上気道感染	21 (8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (21.4)
疲労	26 (10.7)
発熱	17 (7.0)

4 臨床試験結果

再発又は難治性の MCL

4.2 再発又は難治性MCL患者を対象としたイブルチニブ併用療法試験

主な適格基準

再発又は難治性MCL患者を対象とした本剤及びイブルチニブ併用療法試験の主な適格基準を以下に示します。

表 46 再発又は難治性MCL患者を対象とした本剤及びイブルチニブ併用療法試験の主な適格基準

選択基準	イブルチニブ併用	
	国内試験	海外試験
	M20-075 試験	1143 試験
再発又は難治性のMCL成人患者	✓	✓
1レジメン以上のリツキシマブ／抗CD20抗体を使用したレジメンを含む1-5レジメンの治療歴	✓	✓
ECOG ^a PSが2以下	✓	✓
試験使用薬初回投与前の少なくとも7日以内には輸血及び成長因子の補助的使用を必要とせず、以下の十分な血液学的機能を有する ^b ・好中球絶対数が1000/mm³ (1.0×10⁹/L)を超える ・血小板数が50000/mm³ (50×10⁹/L)を超える ・ヘモグロビンが8.0g/dLを超える	✓	✓
以下の十分な肝機能及び腎機能を有する ・AST及びALT 3.0×ULN 以下^{cde} ・ビリルビン1.5×ULN以下^f ・推定CrClが30mL/min 以上^{gh}	✓	✓
プロトロンビン時間/国際標準比(以下、INR)かつPTT1.5×ULN未満 ^{ijk} 。ワルファリン又は他のビタミンK拮抗薬を投与している場合は、INRが3.0以下	✓	✓
既往歴又は現在、中枢神経系リンパ腫がない	✓	✓
既知の出血性疾患(例、フォンウィルブランド病又は血友病)がない	✓	✓
初回投与前6ヵ月以内に脳卒中又は頭蓋内出血の既往歴がない	✓	✓
過去6ヵ月以内に同種幹細胞移植を受けていない、又は免疫抑制剤の使用を必要とする活動性の移植片対宿主病を現在有していない	✓	✓
HIV感染歴がない ^l	✓	✓
以下のような臨床的に重要な心血管疾患がない ・現在のコントロール不良の不整脈又はその既往歴 ・現在のうっ血性心不全(NYHA心機能分類3又は4)^m ・試験使用薬の初回投与前6ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症又は急性冠動脈症候群の既往歴	✓	✓
キサンチンオキシダーゼ阻害剤及び/又はラスブリカーゼの禁忌がない	✓	✓
肝機能障害 Child-Pugh 分類B 又はC の慢性肝疾患の既往歴がない	✓	✓
以下の薬剤の治療歴がない ・ベネトクラクス又は他のBCL2 阻害剤 ・イブルチニブ又は他のBTK 阻害剤	✓	✓
試験薬投与開始前の規定日以内に、以下の摂取禁止食品又は併用禁止薬を摂取していない: グレープフルーツ、グレープフルーツ製品、セビリアオレンジ(セビリアオレンジを含有するマーマレードを含む)、又はスターフルーツ。あるいは、CYP3A阻害薬 又はCYP3A誘導薬	✓	✓

- a. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group
b. 例外としてペグ化顆粒球コロニー刺激因子(以下「G-CSF」、ペグフィ
ルグラスチム)は、初回投与前の少なくとも14日間以内に補助的使
用してはならない。
c. ALT=alanine aminotransferase
d. AST=aspartate aminotransferase
e. ULN=upper limit of normal
f. ジルベール症候群が確認されている被験者では総ビリルビンがULN
の5倍未満であってもよい。
g. CrCl=creatinine clearance rate
h. Cockcroft-Gault式又は24時間蓄尿による
i. INR=International Normalized Ratio
j. PTTは、部分 tromboplastin 時間及び活性化部分 tromboplastin
時間[aPTT]とする
k. 検査値異常が凝固障害又は出血性疾患と関連がない場合に限る
l. HIV=human immunodeficiency virus
m. NYHA=New York Heart Association

副作用一覧

1) 国内臨床試験

M20-075試験において、2例以上発現した副作用を以下に示します。

表47 M20-075試験で2例以上発現した副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT) (MedDRA Version 24.1)	本剤400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=13) 発現例数(%)
全副作用	12(92.3)
血液およびリンパ系障害	6(46.2)
白血球減少症	3(23.1)
好中球減少症	4(30.8)
血小板減少症	3(23.1)
胃腸障害	6(46.2)
下痢	4(30.8)
悪心	3(23.1)
感染症および寄生虫症	3(23.1)
肺炎	2(15.4)
代謝および栄養障害	3(23.1)
高カリウム血症	2(15.4)

2) 海外臨床試験

1143試験の本剤+イブルチニブ併用療法群において、基本語(PT)で10%以上発現した副作用を以下に示します。

表48 海外臨床試験においてPTで10%以上発現した副作用一覧(海外データ)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT) (MedDRA Version 26.0)	本剤400mg+イブルチニブ併用療法群 (n=134) 発現例数(%)
全副作用	113(84.3)
血液およびリンパ系障害	60(44.8)
好中球減少症	43(32.1)
血小板減少症	17(12.7)
貧血	16(11.9)
胃腸障害	73(54.5)
下痢	50(37.3)
悪心	27(20.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	45(33.6)
疲労	22(16.4)

4 臨床試験結果

AML

4.3 AML患者を対象としたアザシチジン併用療法試験/低用量シタラビン併用療法試験

主な選択基準・除外基準

AML患者を対象とした本剤及びアザシチジン、低用量シタラビン併用療法試験の主な選択基準・除外基準を以下に示します。

表49 AML患者を対象とした本剤及びアザシチジン、低用量シタラビン併用療法試験の主な選択基準

選択基準	アザシチジン併用			低用量シタラビン併用	
	国内試験	国際共同治験	海外試験	国際共同治験	海外試験
	M13-834試験 Arm C	M15-656試験	M14-358試験	M16-043試験	M14-387試験
未治療のAML患者	✓	✓	✓	✓	✓
年齢又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患者	✓	✓	✓	✓	✓
再発又は難治性のAML患者	✓				
60歳以上 ^a	✓		✓		✓
ECOGスコア0-2(75歳以上)又は0-3(60歳以上74歳以下) ^b	✓	✓	✓ ^c	✓	✓
クレアチニンクリアランス(CrCl)30mL/分以上 ^d	✓	✓	✓	✓	✓
AST及びALT3.0×ULN以下 ^{e, f}	✓	✓	✓	✓	✓
ビリルビン1.5×ULN以下 ^e (60歳以上74歳以下では3.0×ULN以下)	✓ ^g		✓ ^e	✓	✓

ALT=alanine aminotransferase; AML=acute myeloid leukemia; AST=aspartate aminotransferase;

CrCl=estimated creatinine clearance rate using Cockcroft-Gault Formula; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group;

ULN=upper limit of normal

a. For Study M14-358, subject age specified as ≥ 65 years for Escalation and Expansion 1; for Expansion 2, objectively defined criteria described as subject age ≥ 75 years or ≥ 60 to 74 years if subject has at least one defined cardiac, pulmonary, hepatic or renal disease co-morbidity that makes subject unfit for intensive chemotherapy; for Study M14-387, subject age ≥ 65 years in Phase 1 and initial Phase 2; if enrolled in Phase 2 Cohort C, subject age ≥ 75 years or ≥ 60 to 74 years if subject has at least one defined co-morbidity which makes subject unfit for intensive chemotherapy.

b. For Study M15-656 and M16-043, ECOG score of 0-3 required for age ≥ 18 to 74 years.

c. For Study M14-212, ECOG score 0-2 only.

d. For Study M14-212, creatinine clearance ≥ 50 mL/min.

e. Unless considered due to leukemic organ involvement.

f. For Study M14-387, $AST \leq 2.5 \times ULN$; $ALT \leq 2.5 \times ULN$.

g. For Study M13-834, bilirubin $< 3.0 \times ULN$.

表 50 AML 患者を対象とした本剤及びアザシチジン、低用量シタラビン併用療法試験の主な除外基準

除外基準	アザシチジン併用			低用量シタラビン併用	
	国内試験	国際共同治験	海外試験	国際共同治験	海外試験
	M13-834試験 Arm C	M15-656試験	M14-358試験	M16-043試験	M14-387試験
以下の治療歴を有する患者： 骨髄異形成症候群に対する脱メチル化剤及び/又は化学療法剤、CAR-T細胞療法、AMLに対する実験的な治療	✓ ^a	✓	✓		
AMLに対する予後良好の細胞遺伝学的リスクを有する患者	✓	✓	✓		
急性前骨髄球性白血病を有する患者	✓	✓	✓	✓	✓
AMLによる活動性の中枢神経系浸潤を有する患者	✓	✓	✓	✓	✓
HIV感染が判明している患者	✓	✓	✓	✓	✓
治験薬投与開始前の規定日以内に、以下の摂取禁止食品又は併用禁止薬を摂取した患者： グレープフルーツ、グレープフルーツ製品、セビリアオレンジ(ダイダイ)、又はスターフルーツ。あるいは、CYP3A阻害薬又はCYP3A誘導薬。	✓	✓	✓ ^b	✓	✓ ^b
NYHA心機能分類Ⅱ度を超える、酸素の継続使用を必要とする慢性呼吸器疾患を有する、又はその他の臨床的に重要な状態にある患者	✓ ^c	✓	✓ ^c	✓	✓
投与開始日の白血球数が $25 \times 10^9/L$ を超える患者) ^d	✓	✓	✓	✓	✓

AML=acute myeloid leukemia; CAR-T=chimeric antigen receptor-T; CYP=cytochrome P450;

HIV=human immunodeficiency virus; NYHA=New York Heart Association

a. For Study M13-834, subjects who have received treatment with hypomethylating agent were excluded.

b. Study M14-358 and Study M14-387 were amended to allow moderate and strong CYP3A inhibitors in later stages of those studies.

c. For Study M14-358, M13-834, M14-212, NYHA Class ≥ 2 .

d. Hydroxyurea (or leukapheresis for Study M15-656 and Study M16-043) was permitted to meet this criterion.

アザシチジン併用療法試験の副作用一覧 アザシチジン併用

1) 国内試験

M13-834試験 Arm Cにおいて、2例以上に発現した副作用を以下に示します。

表51 M13-834試験 Arm Cで2例以上発現した副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT) (MedDRA Version 21.0)	本剤400mg+アザシチジン併用療法群 (n=6) 発現例数 (%)
全副作用	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	4 (66.7)
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)
臨床検査	2 (33.3)
体重減少	2 (33.3)
代謝および栄養障害	2 (33.3)
高カリウム血症	2 (33.3)

2) 国際共同試験

M15-656試験の本剤400mg+アザシチジン併用療法群において、PTで10%以上に発現した副作用を以下に示します。

表52 国際共同試験においてPTで10%以上発現した副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT) (MedDRA Version 21.0)	本剤400mg+アザシチジン併用療法群	
	日本人 (n=24) 発現例数(%)	外国人 (n=259) 発現例数(%)
全副作用	23(95.8)	218(84.2)
血液およびリンパ系障害	22(91.7)	169(65.3)
貧血	4(16.7)	52(20.1)
発熱性好中球減少症	18(75.0)	61(23.6)
白血球減少症	8(33.3)	43(16.6)
好中球減少症	9(37.5)	92(35.5)
血小板減少症	13(54.2)	83(32.0)
胃腸障害	14(58.3)	126(48.6)
便秘	4(16.7)	28(10.8)
下痢	8(33.3)	60(23.2)
悪心	8(33.3)	70(27.0)
口内炎	3(12.5)	8(3.1)
嘔吐	5(20.8)	40(15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9(37.5)	62(23.9)
疲労	0	28(10.8)
倦怠感	4(16.7)	3(1.2)
発熱	6(25.0)	12(4.6)
感染症および寄生虫症	12(50.0)	92(35.5)
肺炎	3(12.5)	25(9.7)
臨床検査	4(16.7)	53(20.5)
血中ビリルビン増加	1(4.2)	9(3.5)
体重減少	3(12.5)	11(4.2)
代謝および栄養障害	12(50.0)	66(25.5)
食欲減退	10(41.7)	32(12.4)
皮膚および皮下組織障害	7(29.2)	31(12.0)
斑状丘疹状皮疹	3(12.5)	3(1.2)

低用量シタラビン併用療法試験の副作用一覧 低用量シタラビン併用

国際共同試験

M16-043試験の本剤600mg + 低用量シタラビン併用療法群において、PTで10%以上に発現した副作用を以下に示します。

表53 国際共同試験においてPTで10%以上発現した副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT) (MedDRA Version 21.0)	日本人 (n=18) 発現例数(%)	外国人 (n=124) 発現例数(%)
全副作用	17(94.4)	89(71.8)
血液およびリンパ系障害	10(55.6)	68(54.8)
貧血	2(11.1)	26(21.0)
発熱性好中球減少症	8(44.4)	16(12.9)
白血球減少症	1(5.6)	13(10.5)
好中球減少症	2(11.1)	47(37.9)
血小板減少症	4(22.2)	41(33.1)
胃腸障害	12(66.7)	54(43.5)
便秘	3(16.7)	3(2.4)
下痢	2(11.1)	17(13.7)
悪心	8(44.4)	31(25.0)
嘔吐	3(16.7)	16(12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(38.9)	22(17.7)
疲労	2(11.1)	10(8.1)
倦怠感	2(11.1)	1(0.8)
発熱	2(11.1)	6(4.8)
感染症および寄生虫症	4(22.2)	29(23.4)
蜂巣炎	0	2(1.6)
肺炎	3(16.7)	5(4.0)
臨床検査	7(38.9)	24(19.4)
血中クレアチニン増加	0	1(0.8)
好中球数減少	2(11.1)	6(4.8)
血小板数減少	5(27.8)	2(1.6)
体重減少	2(11.1)	4(3.2)
白血球数減少	3(16.7)	5(4.0)
代謝および栄養障害	7(38.9)	32(25.8)
食欲減退	6(33.3)	9(7.3)
低カリウム血症	1(5.6)	4(3.2)

⑤ その他の適正使用に関する情報(Q&A)

【Q1】

妊娠可能な女性に対する避妊期間の目安は？

【A1】

避妊期間は、本剤投与中及び投与終了後少なくとも30日間*です。

*ベネトクラックスの消失半減期は26時間であり、5半減期は130時間(5.4日)です。避妊期間30日は、ベネトクラックスの体内からの消失には十分な期間と考えられます。

社内資料：母集団薬物動態解析

【Q2】

中程度のCYP3A阻害剤を併用する場合には本剤の投与量を「半量以下」、また、強いCYP3A阻害剤を併用する場合には維持投与期における本剤の投与量をCLL及びMCLでは「100mg以下」、AMLでは「50mg」、AMLの用量漸増期における本剤の投与量を「1日目10mg、2日目20mg、3日目以降50mg」と設定した根拠は？

【A2】

単剤投与時の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(200mg)及び1/4(100mg)に減量したときの本剤の曝露量は、400mg 1日1回単剤投与時と1,200mg(安全性が確認された最大用量)1日1回単剤投与時に得られる曝露量の間で概ね維持されることが示されました。AMLの用量漸増期、MCLの用量漸増期及び維持投与期における本剤の投与量は臨床試験で実施した用量設定としました。

【Q3】

再発又は難治性のCLL/SLLにおける本剤単剤投与時の臨床試験における有効性と安全性は？

【A3】

再発又は難治性の CLL/SLL

1) 国内単剤投与試験

M13-834試験 Arm B	
試験概要	
対象	再発又は難治性CLL患者4例、SLL患者2例
方法	ベネフレクスタ400mgを1日1回、病勢進行又は許容できない毒性の発現まで連日経口投与した(最長投与期間：最後の患者の登録から2年間)。投与開始時は20mgから400mgまで5週間かけて漸増した。
結果	
有効性	ORRは100%[6/6例(CR1 1例、PR 5例)]であった。
安全性	6例中6例(100%)に有害事象が認められた。主な事象は好中球減少症6例(100%)、リンパ球減少症5例(83.3%)などであった。

社内資料：国内第I/II相試験(M13-834試験)[承認時評価資料]

5 その他の適正使用に関する情報(Q&A)

2) 海外単剤投与試験

M13-982試験	
試験概要	
対象	18歳以上の17p欠失を有するCLL患者158例 主要コホート：17p欠失を有する再発又は難治性CLL患者107例 拡大安全性コホート：17p欠失を有する再発又は難治性CLL患者46例及び未治療CLL患者5例
方法	ベネフレクスタ400mgを1日1回、病勢進行又は許容できない毒性の発現まで連日経口投与した(最長投与期間：最後の患者の登録から2年間)。投与開始時は、主要コホートでは20mgから400mgまで4週間かけて漸増した。初回投与24時間以内に重要な所見が出現した場合及び拡大安全性コホートでは、20mgの投与を1週間継続し、5週間かけて漸増した。
結果	
有効性	主要解析の対象とされた主要コホートの最初の被験者70例において、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia(iwCLL)ガイドラインの基準に基づく治験責任医師判定によるORRは77.1%(54/70例)であった。
安全性	主要コホートでは107例中104例(97.2%)、拡大安全性コホートでは51例中51例(100%)に有害事象が認められた。主な事象は、主要コホートでは好中球減少症47例(43.9%)、下痢37例(34.6%)、悪心35例(32.7%)、貧血28例(26.2%)、拡大安全性コホートでは悪心23例(45.1%)、下痢21例(41.2%)、好中球減少症19例(37.3%)、疲労11例(21.6%)などであった。
M14-032試験	
試験概要	
対象	18歳以上のBCR阻害剤(イブルチニブ又はidelalisib*)治療後の再発又は難治性CLL患者127例 主要コホートA群：イブルチニブ治療に対して抵抗性のCLL患者、又は治療中/治療中止後に病勢進行したCLL患者43例 主要コホートB群：idelalisib*治療に対して抵抗性のCLL患者、又は治療中/治療中止後に病勢進行したCLL患者21例 拡大コホート：イブルチニブ又はidelalisib*に対して抵抗性のCLL患者、又は治療中/治療中止後に病勢進行したCLL患者63例(イブルチニブ48例、idelalisib*15例)
方法	主要コホート： ベネフレクスタ400mgを1日1回、病勢進行又は許容できない毒性の発現まで連日経口投与した(最長投与期間：最後の患者の登録から2年間)。投与開始時は、主要コホートでは20mgから400mgまで5週間かけて漸増した。 拡大コホート： スクリーニング時に病勢進行の徴候のみられる高腫瘍量の患者は、用量漸増期間の短縮が許容された。また、Bulky病変を有し6~12週時点で無反応であった患者は、600mg/日までの増量が許容された。
結果	
有効性	iwCLLガイドラインの基準に基づく治験責任医師判定によるORRは、主要コホートA群では69.8%(30/43例)、主要コホートB群では66.7%(14/21例)、拡大コホート群では61.4%(27/44例)であった。
安全性	主要コホートA群では43例中43例(100%)、主要コホートB群では21例中21例(100%)、拡大コホート群では63例中62例(98.4%)に有害事象が認められた。主な事象は、主要コホートA群では貧血23例(53.5%)、下痢22例(51.2%)、悪心22例(51.2%)、疲労19例(44.2%)、主要コホートB群では好中球減少症10例(47.6%)、下痢9例(42.9%)、血小板減少症、悪心、疲労、高リン酸塩血症、発疹が各6例(28.6%)、拡大コホート群では悪心32例(50.8%)、下痢28例(44.4%)、貧血27例(42.9%)などであった。

社内資料：海外第Ⅱ相試験(M13-982試験)(2019年9月20日承認、CTD2.7.3.1)[承認時評価資料]
社内資料：海外第Ⅱ相試験(M14-032試験)(2019年9月20日承認、CTD2.7.3.1)[承認時評価資料]

* idelalisibは本邦未承認

【Q4】

飲み忘れた場合の対応は？

【A4】

飲み忘れた場合は、目安として服用予定時間から8時間以内の場合は、飲み忘れた分をすぐに服用してください。服用予定時間から8時間以上経過している場合は、その日の分は服用せず、翌日から1回量を通常どおり服用してください。

決して2回分の量を一度に服用することのないよう、また、誤って多く服用してしまった場合には、副作用が強くなる可能性があるため、直ちに担当医に連絡するよう、患者さんに説明してください。

CYP3A 阻害剤の強度

表54 CYP3A阻害剤の強度別一覧

強い阻害剤 相互作用を受けやすい基質薬のAUCが 5倍以上に上昇 (CL/Fが1/5未満に減少)	中程度の阻害剤 相互作用を受けやすい基質薬のAUCが 2倍以上5倍未満に上昇 (CL/Fが1/2未満1/5以上に減少)	弱い阻害剤 相互作用を受けやすい基質薬のAUCが 1.25倍以上2倍未満に上昇 (CL/Fが1/1.25未満1/2以上に減少)
コビシスタット インジナビル[販売中止] イトラコナゾール ケトコナゾール[経口剤は本邦未発売] ポサコナゾール[経口懸濁剤は本邦未承認] リトナビル テラプレビル[販売中止] ボリコナゾール (conivaptan) (troleandomycin) クラリスロマイシン グレープフルーツジュース ネルフィナビル[販売中止] サキナビル[販売中止] (boceprevir) (nefazodone) エンシトレルビル ロナファルニブ	アンプレナビル[販売中止] アプレピタント アタザナビル[販売中止] シプロフロキサシン クリゾチニブ シクロスボリン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ホスアンプレナビル イマチニブ イストラデフィリン ミコナゾール トフィソパム ベラパミル イサブコナゾール (casopitant) (almorexant)	クロルゾキサゾン[販売中止] シロスタゾール シメチジン フルボキサミン ホスアプレピタントメグルミン ラニチジン[販売中止] タクロリムス クロトリマゾール ロミタピド チカグレロル ルラシドン (ivacaftor) (ranolazine) (tabimorelin)

英字表記の薬剤は本邦未承認 (2025年1月15日現在)

厚生労働省 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインより改変

CTLS 発現症例

再発又は難治性の CLL/SLI

海外市販後において、本剤の休業中に急激な腫瘍細胞の増加が認められ、投与再開後にCTLSを発現した1症例の経過の詳細をご紹介します。

患者背景	
年齢・性別	60代・女性
原疾患	慢性リンパ性白血病(17p欠損)
合併症	結腸癌(直近の腹部手術によりパフォーマンスステータスは3)、貧血
TLSのリスク	高いと判断 [最大リンパ節径 >5cm、白血球数(WBC)>100×10 ⁹ /L]
経過及び措置	
投与前	投与前のカリウム値は3.9mEq/Lであった。 入院し、静脈内補水投与を開始した。
2016年5月27日: 投与1日目	本剤20mgを投与した。
投与1～2日目	WBC(20×10 ⁹ /L)が顕著に減少。その他の臨床検査値においても異常なし。
2016年5月28日: 投与2日目	退院した。
～投与2週間	物流の理由により、本剤20mg投与を2週間継続。
投与3週目	本剤50mgに増量するため、入院。静脈内補水投与を開始し、血液・生化学検査を実施。生化学的異常はなく、WBCは正常化した。初回投与より、リンパ節は顕著に縮小し、貧血のベースラインが改善し、退院した。
約6週間	本剤50mg投与を継続していたが、成長因子補充療法を要する重度の好中球減少症により、投与の中断は複数回あった。この間、TLSの徴候は認められなかった。
本剤中断後3～4週間	WBCが正常範囲内を継続し、貧血のベースラインが悪化していたが、結節の一部に急速な疾患進行の徴候が認められた。
2016年9月	疾患進行の発現により、本剤を50mgから400mgに増量した。
2016年9月8日	カリウム及びリンが増加した。入院し、TLS予防として生理食塩水200mL/hr及びアロプリノール300mgの投与を開始した。 本剤投与4時間後、リン、尿酸、カルシウム及びクレアチニンは正常範囲内であったが、カリウムは4.3mEq/Lに増加した。 本剤投与8時間後、カリウムは6.3mEq/Lとさらに増加し、リンも9mg/dLに増加した。 本剤投与12時間後、カリウムは8.4～9.1mEq/L、リンは13.4mg/dLであった。臨床症状として悪心及び心不全が発現した。インスリン、カルシウム、サルブタモール等の投与や挿管による処置を実施した。カリウム、リン以外の検査値及びクレアチニンは正常範囲内を継続していたが、心室頻拍を発現し、蘇生不可能であり、心肺停止に至った。
2016年9月9日	死因は腫瘍崩壊症候群及び心停止で、死亡した。剖検実施の有無は不明であった。

AML

M16-043試験において、本剤投与後にCTLSを発現した2症例の経過の詳細をご紹介します。

患者背景	
年齢・性別	70代・男性
原疾患	急性骨髄性白血病
既往歴・合併症	大動脈弁変性、大動脈弁置換、血小板減少症、輸血依存性貧血、低リン酸血症、骨髄異形成症候群
経過及び措置	
2017年8月30日	アロプリノール300mgの投与を開始した。
2017年10月24日	補液投与を開始した。
2017年11月2日	LDHは高値であったが、他の臨床検査値に異常はなく、本剤100mgとシタラビン40mgを投与した。投与開始から6時間後、カリウムは7.4mEq/L、リンは12.1mg/dLに増加した。心電図には臨床的に重大な所見が認められなかった。ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、グルコン酸カルシウム、5%ブドウ糖水溶液、セベラマー、インスリンを投与し、カリウムは改善したが、尿酸がわずかに増加したため、ラスブリカーゼを投与した。クレアチニンが132.6μmol/Lに上昇し、急性腎不全、CTLSが発現した。
2017年11月3日	血液透析を実施していたが、血便排泄が認められ、Hbは8.0g/dLに低下し、RBC輸血も実施した。
2017年11月5日	肺炎、左胸郭の疼痛を伴う乾性咳嗽が発現した。透析実施中に血圧低下と頻脈が出現し、重度の呼吸困難を発現した。再度、血液透析を受けた。
2017年11月6日	喀血、肺胞内出血により死亡した。死因は下気道感染による肺炎、CTLS、肺胞内出血であった。剖検実施の有無は不明であった。

患者背景	
年齢・性別	80代・女性
原疾患	急性骨髄性白血病
既往歴・合併症	慢性腎臓病、単クローン性免疫グロブリン血症、血小板減少症、糖尿病、腎結石、慢性骨髄単球性白血病、発熱性好中球減少症
経過及び措置	
2018年4月21日	アロプリノールの投与を開始した。リンが1.0mmol/L、カリウムが4.5mEq/L、クレアチニンが143μmol/Lであった。
2018年5月7日	本剤及びシタラビン20mg/m ² を投与した。
2018年5月8日	リンが2.3mmol/L、カリウムが5.1mEq/L、クレアチニンが179μmol/Lであり、ベースラインから上昇した。
2018年5月9日	リンが3.5mmol/L、カリウムが5.3mEq/L、クレアチニンが261μmol/Lで、CTLSが発現したため、本剤及びシタラビンの投与を中断し、ラスブリカーゼの投与を開始したが、改善は認められなかった。急激な状態悪化が認められ、腎代替療法是保留した。
2018年5月10日	死因はTLSによる急性腎障害で、死亡した。剖検は実施されなかった。

ベネクレスタの効能又は効果：

- 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)
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 急性骨髄性白血病

ベネクレスタの用法及び用量：

＜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。

＜再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫＞

イブルチニブとの併用において、通常、成人にはベネトクラスとして、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。

製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

くすり相談室

フリーダイヤル 0120-587-874

2025年3月作成
JP-VEN-190010-7.0

abbvie