

## 審議結果報告書

令和元年9月4日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ベネクレクスタ錠10 mg、同錠50 mg、同錠100 mg  
[一般名] ベネトクラクス  
[申請者名] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成30年11月20日

### [審議結果]

令和元年8月23日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

# 審査報告書

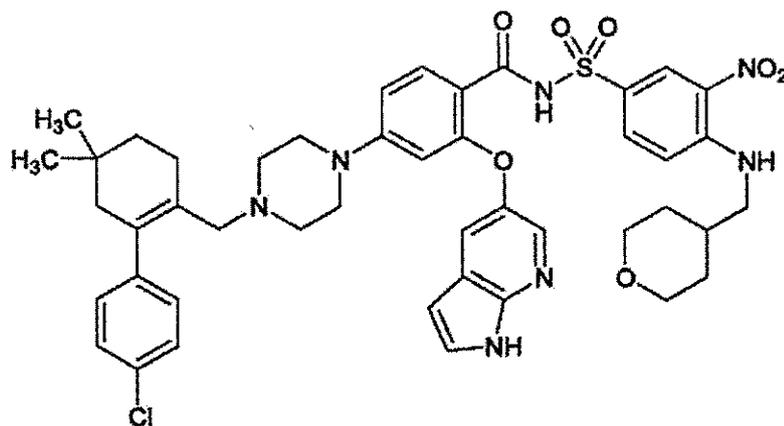
令和元年 8 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

## 記

- [販売名] ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
[一般名] ベネトクラクス  
[申請者] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 20 日  
[剤形・含量] 1 錠中にベネトクラクス 10 mg、50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$

分子量 : 868.44

化学名 :

(日本名) 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-{[(オキササン-4-イル)メチル]アミノ}フェニル)スルホニル]-2-[(1H-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)オキシ]ベンズアミド

(英名) 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-[(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制、感染症及び CYP3A 阻害剤との薬物相互作用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### [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）

#### [用法及び用量]

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 20 mg、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、400 mg 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。

#### [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。

## 審査報告(1)

令和元年6月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ヴェンクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名]	ベネトクラクス
[申請者]	アヅヴィ合同会社
[申請年月日]	平成30年11月20日
[剤形・含量]	1錠中にベネトクラクス 10 mg、50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・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）
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはベネトクラクスとして 400 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。 開始用量として、20 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与し、その後 50 mg を 1 日 1 回 1 週間、100 mg を 1 日 1 回 1 週間、200 mg を 1 日 1 回 1 週間、その後 400 mg を 1 日 1 回投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	35
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	71
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	71

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

B細胞リンパ腫よりクローニングされた Bcl-2 は、抗アポトーシス作用を有し (Science 1984; 226: 1097-9、Nat Rev Cancer 2005; 5: 876-85)、腫瘍細胞の生存に重要な役割を果たすことが報告されている (J Clin Invest 2007; 117: 112-121)。

本薬は、米国 Abbott Laboratories 社 (現: 米国 AbbVie 社) により創製された、Bcl-2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、Bcl-2 に結合し、抗アポトーシス作用を阻害してアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 AbbVie 社により再発又は難治性の CLL 患者及び NHL 患者を対象とした第 I 相試験 (M12-175 試験) が、2011 年 5 月から実施された。その後、17p 欠失を有する CLL 患者を対象とした第 II 相試験 (M13-982 試験)、イブルチニブ又は idelalisib (本邦未承認) による治療歴を有する再発又は難治性の CLL 患者を対象とした第 II 相試験 (M14-032 試験)、及び 17p 欠失の有無を問わない再発又は難治性の CLL 患者を対象とした第 III 相試験 (MURANO 試験) が、それぞれ 2013 年 6 月、2014 年 9 月及び ■■■ 年 ■ 月から実施された。

米国では、M13-982 試験を主要な試験成績として、2015 年 10 月に 17p 欠失を有する再発又は難治性の CLL に関する承認申請が行われ、2016 年 4 月に「VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion, as detected by an FDA-approved test, who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として迅速承認された。その後、M12-175 試験及び M14-032 試験を主要な試験成績として本薬単独投与について、並びに MURANO 試験を主要な試験成績として本薬/RIT 投与について、それぞれ 2018 年 1 月及び 2017 年 12 月に再発又は難治性の CLL に関する承認申請が行われ、2018 年 6 月に「VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL), with or without 17p deletion, who have received at least one prior therapy.」と効能・効果が変更された。さらにその後、CLL14 試験を主要な試験成績として、未治療の CLL に関する本薬とオビヌツズマブ (遺伝子組換え) との併用投与に関する承認申請が行われ、2019 年 5 月に「VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)」と効能・効果が変更された。また、EU では、M13-982 試験及び M14-032 試験を主要な試験成績として、2015 年 11 月に再発又は難治性の CLL に関する承認申請が行われ、2016 年 12 月に「Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor.」及び「Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.」を効能・効果として承認された後、MURANO 試験を主要な試験成績として、2018 年 1 月に本薬/RIT 投与に関する承認申請が行われ、2018 年 10 月に「Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.」の効能・効果が追加で承認された。

なお、2019 年 5 月時点において、本薬は CLL に関する効能・効果で、68 カ国で承認されている。



管理及び管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、LC 及び粉末 X 線回折）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法（LC）が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験（溶状）が設定された。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	30°C	75%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）	36 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋及び高密度ポリエチレン製のドラム容器に入れて遮光下で室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 10、50 又は 100 mg を含有する即放性の FC 錠である。製剤には、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、  
(10 及び 100 mg 錠のみ) 及び (50 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、第一混合、  
、パルク包装、粉碎、第二混合、打錠、FC 及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく製剤の CQA に影響を及ぼし得る物質特性及び CPP の特定並びに製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
██████████	████████████████████████████████████████
██████████	████████████████████████████████████████
██████████	████████████████████████████████████████
████████████████████	████████████████████████████████████████
██████████	████████████████████████████████████████
██████████	████████████████████████████████████████
████████████████████	████████████████████████████████████████ <sup>*1</sup>
██████████	████████████████████████████████████████ <sup>*2</sup>
██████████	████████████████████████████████████████

\*1: ██████████を避けるために、██████████を一定以下に管理している、\*2: ██████████を抑制するために、██████████を一定以下に管理している

重要工程は、██████████、██████████及び██████████工程とされ、██████████及び打錠工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、██████████が管理されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質（LC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表4のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
10 mg	長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	30℃	75%RH	PTP (██████████/██████████)	24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
50 mg	長期保存試験		30℃	75%RH	██████████/██████████	24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
100 mg	長期保存試験		30℃	75%RH	██████████及び██████████	36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間について、PTP (██████████/██████████/██████████) に包装して室温保存するとき、10 及び 50 mg 錠は 24 カ月、並びに 100 mg 錠は 36 カ月と設定された。なお、10 及び 50 mg 錠の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるコポリピドンが含有されている。機構は、以下に示す検討の結果、本製剤におけるコポリピドンの使用は許容可能と判断した。

### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、コポリビドンは医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。

### 2.R.1.2 安全性について

機構は、コポリビドンについて、提出された資料に基づき今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 Bcl-2 ファミリーに対する作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-5)

GST を融合させた各抗アポトーシスタンパク (Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub>、Bcl-w 及び Mcl-1) の組換えタンパクを用いて、当該タンパクに対する本薬の結合親和性が、TR-FRET 法により検討された。その結果、本薬の K<sub>i</sub> 値は表 5 のとおりであった。

表 5 抗アポトーシスタンパクに対する本薬の結合親和性

抗アポトーシスタンパク	遺伝子の由来	n	K <sub>i</sub> 値 (nmol/L)
Bcl-2	ヒト	5	<0.01
Bcl-X <sub>L</sub>	ヒト	4	48±2.3
Bcl-w	ヒト	2	228、263
Mcl-1	ヒト/マウス*	8	>444

平均値±標準誤差 (n=2 の場合は個別値)、\*: ヒト及びマウスのキメラ

遺伝子導入によりヒト Bcl-2 及び Bcl-X<sub>L</sub> を発現させたマウス前リンパ球性 B 細胞由来 FL5.12 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞内の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 4±0.4 及び 261±78 nmol/L であった (それぞれ n=4 及び 5)。

ヒト抗アポトーシスタンパク (①Bcl-2、②Bcl-X<sub>L</sub> 又は③Mcl-1) とヒト BH3-only タンパク (①Bim、②Bcl-X<sub>S</sub> 又は③Noxa) との複合体 (①Bcl-2/Bim、②Bcl-X<sub>L</sub>/Bcl-X<sub>S</sub> 及び③Mcl-1/Noxa 複合体) (組換えタンパク) に対する本薬の阻害作用が、哺乳類細胞ツーハイブリッド法により検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ①3、②2,167 及び③3,000 nmol/L 超であった (すべて n=1)。

なお、M27 (ヒトにおける本薬の主要な代謝物、6.2.2.2 参照) の結合親和性が検討され、Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub> 及び Mcl-2 に対する M27 の K<sub>i</sub> 値 (平均値±標準誤差、n=6~13) は、それぞれ 2.2±1.2 nmol/L、560 nmol/L 超及び 330 nmol/L 超であった。

#### 3.1.2 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト ALL 由来 RS4;11 細胞株に対する本薬 (2~5,000 nmol/L) のアポトーシス誘導作用が、シトクロム C 遊離、カスパーゼ活性及びアネキシン V 染色細胞を指標に検討された。その結果、本薬によるアポトーシスの誘導作用が認められた。

内因性アポトーシス経路を介在する BAX 遺伝子及び BAK 遺伝子の二重欠損マウス由来の胚線維芽細胞に対する本薬 (0.3~5,000 nmol/L) のアポトーシス誘導作用が、生細胞内の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬によるアポトーシスの誘導作用は認められなかった。

### 3.1.3 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-10、4.2.3.1-1)

本薬が免疫系に及ぼす影響について、以下の検討結果が得られた。

- マウスに本薬 200 mg/kg が 28 日間経口投与され、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、①CD3 及び CD4 陽性、②CD3 及び CD8 陽性、並びに③CD19 陽性細胞数が、フローサイトメトリー法により算出された。その結果、第 29 日目における①CD3 及び CD4 陽性、②CD3 及び CD8 陽性、並びに③CD19 陽性細胞数のいずれも、対照 (溶媒<sup>1)</sup>) 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)。また、①CD3 及び CD4 陽性、並びに③CD19 陽性細胞数は、第 57 日目に対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な差は認められなかった。一方、②CD3 及び CD8 陽性細胞数は、本薬投与終了後も対照 (溶媒<sup>1)</sup>) 群と比較して本薬群で統計学的に有意な減少が持続した。
- イヌに本薬 2、5、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、投与前及び投与 1 時間～約 6 カ月後の末梢血における、①CD45 陽性、②CD5 及び CD4 陽性、③CD5 及び CD8 陽性、並びに④CD21 陽性細胞数が、フローサイトメトリー法により算出された。その結果、①CD45 陽性細胞数は本薬 5 mg/kg 以上の群、②CD5 及び CD4 陽性及び③CD5 及び CD8 陽性細胞数は本薬 30 mg/kg 以上の群、及び④CD21 陽性細胞数はすべての本薬群において減少した。いずれの細胞数も本薬の用量に依存して減少率が大きくなり、また、回復<sup>2)</sup> するまでの期間が長かった。

### 3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.4.1 *in vitro*

##### 3.1.4.1.1 CLL 患者由来細胞に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

CLL 患者 (35 例) の末梢血を用いて、CLL 細胞に対する本薬の増殖抑制作用が、CD5 及び CD19 並びにヨウ化プロピジウム染色を用いたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差) は  $6 \pm 2$  nmol/L であった。

##### 3.1.4.1.2 CLL 以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト FL、MCL、DLBCL、AML 及び ALL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞内の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 6 のとおりであった。

<sup>1)</sup> 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。

<sup>2)</sup> 参照値 (CD45 陽性細胞数: 996/ $\mu$ L、CD21 陽性細胞数: 113/ $\mu$ L、CD5 及び CD4 陽性細胞数: 403/ $\mu$ L、CD5 及び CD8 陽性細胞数: 169/ $\mu$ L) と同じ又は上回る場合に回復したと判断することとされた。

表 6 ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

癌腫	細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	癌腫	細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
FL	DoHH-2	22±4	DLBCL	OCI-Ly8	610±240
	RS11380	46±9		OCI-Ly2	1,715±1,556
	Karpas-422	84±23		WSU-DLCL-2	6,607±2,208
	RL	86±10		WSU-NHL	11,266±2,372
	Sc-1	67±22		OCI-Ly4	18,780±4,509
MCL	Mino	3±0		HT	23,900±5,392
	HBL-2	4±0		OCI-Ly7	24,280±4,910
	GRANTA-519	31±2		SU-DHL-10	24,910±1,262
DLBCL	SU-DHL-4	2,540±642		U2940	20,130±3,032
	U2932	914±219		K1106	27,920±1,200
	SU-DHL-2	11,300±5,594		MedB-1	36,103±8,692
	HBL1	65±916		Ril	4±2
	OCI-Ly3	91±12		NuDHL-1	52±13
	OCI-Ly1	26±7		MV4-11	14±2
	OCI-Ly18	21±3	KG1a	667±119	
	OCI-Ly19	103±25	SEM	8±1	
	SU-DHL-6	117±37	ALL	RS4;11	12±1

平均値±標準誤差、n=3~8

25 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、Bcl-2 の発現と本薬の EC<sub>50</sub> 値との関連が検討された。Bcl-2 のタンパク量はウエスタンブロット法により測定され、本薬の EC<sub>50</sub> 値は生細胞内の ATP 量を指標に算出された。その結果、Bcl-2 の発現量と本薬の EC<sub>50</sub> 値との Spearman の相関係数は -0.7131 であった。また、Bcl-2 の高発現に関連する染色体転座である t (14;18) の有無による本薬の EC<sub>50</sub> 値が上記と同様に検討された結果、t (14;18) を有する細胞株及び染色体転座を有しない細胞株に対する本薬の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.1 及び 19.5 µmol/L であり、t (14;18) を有しない細胞株と比較して、有する細胞株において統計学的に有意な本薬の増殖抑制作用が認められた (p=0.0025、Mann-Whitney 検定)。

7 種類の t (11;14) を有するヒト MM 由来の細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞内の ATP 量を指標に検討された。その結果、6 つの細胞株に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 2~96 nmol/L であった。また、1 つの細胞株に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 3,000 nmol/L 超であった。

なお、RS4;11 細胞株及びヒト ALL 由来 MOLT-4 細胞株に対する M27 の EC<sub>50</sub> 値は、いずれも 10,000 nmol/L 超であった (n=5~9)。

### 3.1.4.2 in vivo

#### 3.1.4.2.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

RS4;11 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が平均 225 mm<sup>3</sup> に達した翌日より本薬が単回経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後第 31 日目において、対照 (溶媒<sup>3)</sup>) 群と比較して本薬 (12.5、25、50 及び 100 mg/kg) 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.001、Student's t 検定)。

RS4;11 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が平均 230 mm<sup>3</sup> に達した翌日より、本薬 12.5、25 及び 50 mg/kg を 1 日量として、QD 又は BID で 7 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後第 26 日目におい

<sup>3)</sup> ホスファチジルコリン含有 50%プロピレングリコール溶液、ポリエチレングリコール 400 及びエタノールの混合液 (混合比率は 6 : 3 : 1)。

て、対照（溶媒<sup>3)</sup>）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、Student's *t* 検定）。

ルシフェラーゼを安定に発現する RS4;11 細胞株を尾静脈より移植した SCID-beige マウス（8 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬 100 mg/kg QD で 14 日間経口投与され、生物発光量を指標に腫瘍の大きさが算出された。その結果、投与開始後第 21 日目において、対照（溶媒<sup>3)</sup>）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon rank sum 検定）。

ヒト NHL 由来 Toledo 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が平均 169 mm<sup>3</sup> に達した翌日より本薬 50 及び 100 mg/kg QD で 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後第 21 日目における、対照（溶媒<sup>3)</sup>）群と比較した本薬 50 及び 100 mg/kg 群の腫瘍増殖抑制率は、それぞれ 92 及び 107%であった。

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による腫瘍増殖抑制作用について、以下の検討結果が得られた。なお、ヒト FL 由来 DoHH-2、ヒト MCL 由来 GRANTA-519、ヒト MM 由来 OPM-2 及び SU-DHL-4 細胞株を皮下移植した SCID 又は SCID-beige マウスにおいて、本薬の単独投与により腫瘍増殖抑制作用が認められた。

- DoHH-2 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて、本薬とベンダムスチンとの併用投与群で、本薬又はベンダムスチン単独投与群と比較して腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。また、本薬又は RIT とベンダムスチンとの併用投与群と比較して、本薬と RIT 及びベンダムスチンとの併用投与群で、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。
- GRANTA-519 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて、本薬又はベンダムスチン単独投与群と比較して、本薬とベンダムスチンとの併用投与群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。また、本薬又は R-CHOP 群と比較して、本薬と R-CHOP との併用投与群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。
- OPM-2 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおいて、本薬又はボルテゾミブ単独投与群と比較して、本薬とボルテゾミブとの併用投与群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。
- SU-DHL-4 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスにおいて、本薬又は RIT 単独投与群と比較して、本薬と RIT との併用投与群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。また、本薬又はベンダムスチン単独投与群と比較して、本薬とベンダムスチンとの併用投与群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響(CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3、4.2.1.2-4、4.2.1.2-5、4.2.1.2-6、4.2.1.2-7、4.2.1.2-8)

80 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬（10 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、アデノシン A3、末梢性ベンゾジアゼピン、ドパミン 5、PPAR $\gamma$ 、プロスタサイクリン及びセロトニン 5a 受容体、並びにノルエピネフリントランスポーターに対して 50%以上の阻害作用が認められた。50%以上の阻害作用が認められた、プロスタサイクリン、末梢性ベンゾジアゼピン及びセロトニン 5a 受容体に対する本薬の  $K_i$  値は、それぞれ 810、380 及び 370 nmol/L であった。

68 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する M27（10 µmol/L）の阻害作用が検討

された。その結果、 $\delta$  オピオイド受容体、エストロゲン受容体  $\alpha$  及びメラトニン 2 受容体に対して 50% 以上の阻害作用が認められた。また、50%以上の阻害作用が認められた受容体のうち、用量依存性が認められた  $\delta$  オピオイド受容体に対する本薬の  $K_i$  値は 650 nmol/L であった。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1 [非 GLP 試験]、4.2.1.3-2)

ラット (4 例/群) に本薬 3、10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、一般状態に及ぼす影響が、Irwin 法により検討された。また、マウス (8 例/群) に本薬 50、200 及び 600 mg/kg が単回経口投与され、機能観察総合評価により、中枢神経系に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれの検討においても、本薬による影響は認められなかった。

#### 3.3.2 心血管系に及ぼす作用

##### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3 [非 GLP 試験]、4.2.1.3-4)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の阻害作用を検討する 2 つの試験 (本薬濃度はそれぞれ 1.5 及び 2.6  $\mu\text{g/mL}$ ) が実施された。その結果、本薬 1.5 及び 2.6  $\mu\text{g/mL}$  による hERG カリウム電流の阻害率は、それぞれ 13.3 及び 6.73% であった。

##### 3.3.2.2 イヌの心血管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5、4.2.1.3-6)

麻酔下のイヌ (6 例/群) に本薬が 0.033、0.110 及び 0.333 mg/kg/分 で各 30 分間持続静脈内投与され、心血管機能及び心電図 (QTcV 及び PR 間隔) に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬 0.110 及び 0.333 mg/kg/分群において、最大微分左心室圧 ( $dp/dt_{\text{max}}$ ) 及び心拍出量の減少が認められた。また、本薬 0.333 mg/kg/分群において、QT 間隔の延長が認められた。PR 間隔への影響は認められなかった。

イヌ (6 例/群) に本薬 5、50 及び 150 mg/kg が単回経口投与され、血圧、心拍数、心電図 (QRS 時間並びに RR、PR 及び QT 間隔) 及び体温に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

##### 3.3.3 呼吸器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-7)

マウス (8 例/群) に本薬 50、200 及び 600 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び 1 分間換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

B 細胞リンパ腫よりクローニングされた Bcl-2 は、抗アポトーシス作用を有し (Science 1984; 226: 1097-9、Nat Rev Cancer 2005; 5: 876-85)、腫瘍細胞の生存に重要な役割を果たすことが報告されている (J Clin Invest 2007; 117: 112-21)。CLL でも Bcl-2 の過剰発現は高い頻度で認められ、CLL 細胞の生存も Bcl-2 の抗アポトーシス作用に依存すると考えられている (Nat Rev Cancer 2005; 5: 876-85、Adv Exp Med Biol

2008; 615: 159-75 等)。

本薬は、Bcl-2 に結合し、Bcl-2 の抗アポトーシス作用を阻害してアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる (3.1.1、3.1.2 及び 3.1.4 参照)。

上記の本薬の作用機序に加えて、CLL 患者由来 CLL 細胞に対する本薬の増殖抑制作用が認められたこと (3.1.4 参照) も考慮すると、CLL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

胸管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性イヌに非絶食下で本薬 100 mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。本薬の AUC<sub>inf</sub> は、胸管カニューレ挿入施術後の雄性イヌと比較して胸管カニューレ未挿入の雄性イヌで約 2 倍高値を示した (Drug Metab Dispos 2014; 42: 207-12)。以上より、本薬の吸収にリンパ管輸送が寄与することが示唆された、と申請者は説明している。

雄性ラットに絶食下で本薬 5 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 7)。本薬を経口投与した際の BA は 12.0%であった。

表 7 本薬の 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 (投与経路)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h·kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
5 mg/kg (静脈内)	6	—	—	23.9±5.9	4.5±1.5	0.22±0.07	0.87±0.41
5 mg/kg (経口)	3	0.26±0.02	6.7±4.6	2.87±0.32	3.6±1.5	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

##### 4.1.2 反復投与

雌雄マウスに非絶食下で本薬 50、200 及び 600 mg/kg を QD で 4 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 8)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由について、高投与量では消化管内で本薬が溶解した状態を維持できず、吸収が飽和したことに起因すると考える、と申請者は説明している。反復投与による本薬の曝露量への明確な影響は認められなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ\* (雌雄マウス、4 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)		t <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>24h</sub> (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	50	3.91	3.41	1.0	1.0	21.4	16.3
	200	7.88	6.24	3.0	3.0	64.4	52.4
	600	7.82	9.39	6.0	3.0	132	119
28	50	3.83	2.98	1.0	1.0	20.8	14.4
	200	8.15	5.68	3.0	3.0	70.7	48.3
	600	8.06	6.92	3.0	6.0	85.5	97.5

\*：各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出

### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

イヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 17  $\mu\text{mol/L}$  の  $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$  は  $0.3\sim 0.5\times 10^{-6}$  cm/秒であった。当該結果及び  $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$  が  $1\times 10^{-6}$  cm/秒未満の場合には低い膜透過性に該当すること (Pharm Res 1997; 14: 763-6) を考慮すると、本薬の膜透過性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雌雄有色ラットに絶食下で  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ一法により、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、血漿を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値に達した。投与 4 時間後における放射能の組織/血漿中濃度比が特に高値を示した組織は、肝臓、リンパ節、小腸、腎皮質、腎臓、副腎及び腎髄質 (雄でそれぞれ 17.5、5.41、3.95、2.58、2.54、2.49 及び 2.38、並びに雌でそれぞれ 10.0、1.19、1.86、2.21、1.86、2.60 及び 1.56) であった。いずれの組織においても、放射能濃度は投与 168 時間後まで定量下限値 (48.8 ng Eq./g) 未満となった。また、ぶどう膜及び有色皮膚からの放射能の消失は、投与 96 時間後までに定量下限値未満となり、他の組織における消失と大きく異なる傾向は認められなかったことから、本薬及び本薬の代謝物はメラニン含有組織へ選択的に結合しないことが示された、と申請者は説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬 (1~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク非結合形分率は、いずれの動物種においても 0.01 未満であり、また、濃度によらず概ね一定であった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.56、0.60、0.53、0.65 及び 0.57 であった。以上より、本薬は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

### 4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに非絶食下で  $^{14}\text{C}$  標識体 150 mg/kg を単回経口投与し、放射能の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。投与 2~72 時間後の胎盤、投与 12~72 時間後の胎児の肝臓及び投与 48~72 時間後の胎児の消化管において放射能が検出された (放射能濃度の最高値は、それぞれ 6,370、1,830 及び 3,020 ng Eq./g)。以上より、本薬及び本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro*

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  $^3\text{H}$  標識体 (2  $\mu\text{mol/L}$ ) 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、本薬の代謝物が検討された。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。また、ヒト肝細胞において、主な代謝物として M2 (メチル基の水酸化体)、M3 (シクロヘキセニル環の 3 位の水酸化体)、

M4 (シクロヘキセニル部分の水酸化体)、M5 (シクロヘキセニル環の6位の水酸化体)、M6 (ピペラジン環のN-酸化体)、M15 (硫酸化体) 及び M17 (テトラヒドロピラニル環の酸化体) が検出された。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) 及び FMO3 と本薬 (0.5 µmol/L) を、NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する代謝酵素及び CYP 分子種が検討された。本薬は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝された。一方、検討された他の CYP 分子種及び FMO3 において、本薬はほとんど代謝されなかった。また、遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) と <sup>14</sup>C 標識体 (1 µmol/L) を、UDPGA 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する UGT 分子種が検討された。いずれの UGT 分子種においても本薬は代謝されなかった。以上より、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに絶食下で <sup>3</sup>H 標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿及び胆汁中代謝物が検討された。胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された静脈内投与 0.5 時間後の血漿中には、主に未変化体及び M2 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 96 及び 4%)。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された静脈内投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M2、M17 及び未変化体が検出され (投与放射能に対する割合は、それぞれ 29.9、16.2 及び 14.3%、以下、同様)、経口投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M2 及び M17 が検出された (3.3 及び 3.0%)。

雄性イヌに絶食下で <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿及び糞中代謝物が検討された。投与 168 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は 100%)。また、投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体及び M2 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 26.1 及び 17.6%)。

### 4.4 排泄

#### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに絶食下で <sup>3</sup>H 標識体 5 mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ 0.4、2.7 及び 92.8%、経口投与時ではそれぞれ 0.5、64.9 及び 14.2%であった。

雄性イヌに絶食下で <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 0.1 及び 87.4%であった。

以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラットに非絶食下で <sup>14</sup>C 標識体 150 mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。投与 2~48 時間後の乳汁に放射能が検出され、放射能の乳汁/血漿中濃度比は 0.115~0.872 で

あった。以上より、本薬及び本薬の代謝物は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果、本薬の血漿タンパク非結合形分率（4.2.2 参照）、本薬 400 mg を反復経口投与した際の定常状態における本薬の  $C_{max}$  ( $3.07 \mu\text{mol/L}$ <sup>4)</sup>) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 及び UGT 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ( $0.03\sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>5)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は CYP2C8 及び 2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $K_i$  値はそれぞれ  $2.44$  及び  $0.32 \mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ( $10$  及び  $50 \mu\text{mol/L}$ ) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>5)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。本薬は CYP2B6 の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した ( $50 \mu\text{mol/L}$  において 15%未満)。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ( $0.03\sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) を UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質<sup>6)</sup> 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は  $0.17 \mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

##### 4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬 ( $0.5$  及び  $5 \mu\text{mol/L}$ ) を 2 日間処置し、本薬の CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。本薬はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現量に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上より、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

##### 4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、海外第 II 相試験 (M13-982 試験及び M14-032 試験) 等において、本薬と BCRP 阻害剤との併用による安全性

<sup>4)</sup> 日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (M13-834 試験) の Arm B において、第 1、2、3 及び 4 週目にそれぞれ本薬 20、50、100 及び 200 mg を、第 5 週目以降は本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与した際の、第 43 日目における  $C_{max}$  の値。

<sup>5)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、プロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

<sup>6)</sup> UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれ  $\beta$ -エストラジオール、トリフルオペラジン、5-ヒドロキシトリプトフォール、プロポフォール及びジドブジンが用いられた。

上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、BCRP 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した  $^{14}\text{C}$  標識体 (17  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における  $^{14}\text{C}$  標識体の efflux ratio の比は、P-gp 阻害剤 (LY335979 5  $\mu\text{mol/L}$  及びシクロスポリン A 10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び非存在下において、それぞれ 1.1 及び 2.6 並びに 13.2 であった。また、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における  $^{14}\text{C}$  標識体の efflux ratio の比は、BCRP 阻害剤 (Ko143 2  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下及び非存在下において、それぞれ 1.8 及び 6.0 であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (2.5 及び 25  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 非発現細胞株に対する OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 発現細胞株における本薬の取込み量の比はいずれも 2 未満であった。

また、以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp、BCRP 及び OATP1B1 を阻害することが示された。しかしながら、海外第 II 相試験 (M13-982 試験及び M14-032 試験) 等において、本薬と BCRP 及び OATP1B1 基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、BCRP 及び OATP1B1 基質との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質<sup>7)</sup> の輸送に対する本薬 (0.005~5,000  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 0.79 及び 0.13  $\mu\text{mol/L}$  であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、BSA 存在下において、各トランスポーターの基質<sup>8)</sup> の輸送に対する本薬 (0.03~150  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。本薬は OATP1B1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 10.1  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、OATP1B3 及び OCT1 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、BSA 存在下において、各トランスポーターの基質<sup>9)</sup> の輸送に対する本薬 (0.003~30  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。いずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

なお、P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.3 リファンピシンの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.6 ジゴキシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

<sup>7)</sup> P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ  $^3\text{H}$  標識した *N*-メチルキニジン (2  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びルシファーイエロー (50  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>8)</sup> ①OATP1B1 及び OATP1B3 並びに ②OCT1 の基質として、それぞれ  $^1\text{H}$  標識したエストラジオール 17 $\beta$ -D-グルクロニド (5  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び  $^3\text{H}$  標識した 1-メチル-4-フェニルピリジニウム (1  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

<sup>9)</sup> ①OAT1、②OAT3 並びに ③OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ  $^1\text{H}$  標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、 $^3\text{H}$  標識したエストロン-3-硫酸 (6  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び  $^3\text{H}$  標識した 1-メチル-4-フェニルピリジニウム (1  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特記しない限り、*in vitro* 試験において、DMSO が溶媒に用いられた。*in vivo* 試験では、本薬群において、本薬及び賦形剤<sup>10)</sup> を混合し調製された固体分散体、対照群（本薬 0 mg/kg/日群）においては、賦形剤<sup>11)</sup> のみで調製された固体分散体を、それぞれ水で懸濁した投与液が投与された。イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-11）では、固体分散体をカプセル充填して投与された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

イヌ、ラット及びマウスにおける以下の毒性試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量はイヌで 200 mg/kg 超、ラットで 400 mg/kg 超、マウスで 835 mg/kg 超であった（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	2、5、30、100	$\geq 2$ : B 細胞減少 $\geq 5$ : 末梢血総リンパ球・CD8 陽性 T 細胞減少 $\geq 30$ : 末梢血 CD4 陽性 T 細胞の減少  回復性 : いずれの変化も投与後 26 週間以内に回復又は回復傾向あり	>100	4.2.3.1-1 参考
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	0、50、100、200	急性毒性について、1 週間経口反復投与毒性試験にて評価 初回投与後、嘔吐以外に、一般状態に変化なし	>200	4.2.3.2-8 参考
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0、30、150、400	急性毒性について、2 週間経口反復投与毒性試験にて評価 初回投与後、一般状態に特記すべき変化なし	>400	4.2.3.2-6 参考
雄 マウス (CD-1)	経口	0、208.8、417.5、835	急性毒性について、小核試験（単回投与）にて評価 単回投与後、一般状態に特記すべき変化なし	>835	4.2.3.3.2-1

##### 5.2 反復投与毒性試験

マウス（4 及び 26 週間）、ラット（13 週間）<sup>12)</sup> 及びイヌ（2、4 及び 39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 10）。本薬投与により、①血球系（リンパ球及び赤血球系パラメータ）に対する影響（マウス、ラット及びイヌ）、②生殖器系に対する影響（イヌ（雄））、③上皮組織の単細胞壊死及び被毛の色調変化（イヌ）等の変化が認められた。①リンパ球の減少について、本薬の薬理作用に基づく変化であり、非臨床安全性試験において感染等の免疫抑制を示唆する症状が認められなかったこと等から、毒性とは判断されなかった。また、赤血球系パラメータの減少について、主に本薬の薬理作用である Bcl-2 阻害に基づく変化と考えられたことから、赤血球パラメータの変動の程度及び関連パラメ

<sup>10)</sup> 本薬群には、コポリリドン及びビタミン E-TPGS からなる賦形剤、又はコポリリドン、ポリソルベート及び二酸化ケイ素からなる賦形剤が用いられた。

<sup>11)</sup> 対照群には、本薬群と同様の賦形剤、又はコポリリドン及びポリソルベートからなる賦形剤が用いられた。

<sup>12)</sup> がん原性試験を実施する可能性を考慮し、当該試験における用量設定のためにラット 13 週間反復投与毒性試験が実施され、最大耐量が評価された。なお、がん原性試験は実施されていない（5.4 参照）。

一タの発現状況を踏まえ、毒性の有無が判断された。②精巣毒性（精原細胞及び精母細胞の減少並びに精細管の萎縮等）について、マウス及びラットでは認められず、イヌのみで認められた変化であったが、精原細胞を標的とする回復性が認められない変化であったことから、重篤な毒性と判断された。③上皮組織の単細胞壊死及び被毛の色調変化については、本薬の薬理作用に関連する変化と判断された。

マウス（26週間）及びイヌ（39週間）を用いた反復投与毒性試験の無毒性量（マウスで300 mg/kg/日、雄性イヌで2 mg/kg/日未満及び雌性イヌで20 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ ）は、マウスで1.48  $\mu\text{g/mL}$ 及び14.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雄性イヌで1.25  $\mu\text{g/mL}$ 及び15.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌性イヌで9.40  $\mu\text{g/mL}$ 及び139  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、臨床曝露量<sup>13)</sup>と比較して、マウスで0.7及び0.5倍、雄性イヌで0.6倍未満及び0.5倍未満、雌性イヌで4.5倍及び4.5倍であった。

表10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	0, 50, 200, 600	死亡 <sup>a)</sup> : 600 (雄 1/15例) $\geq 50$ : 末梢血白血球・リンパ球・好酸球・好塩基球の減少、脾臓髓外造血 $\geq 200$ : 赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV・MCHCの減少、網状赤血球増加、脾臓リンパ球減少 600 : 脾臓・腸間膜リンパ節・顎下リンパ節・腸間リンパ組織のリンパ球減少 回復性 : あり	200	4.2.3.2-4
雌雄マウス (CD-1)	経口	26週間 (QD)	0, 15, 50, 300	$\geq 15$ : 末梢血白血球・リンパ球の減少、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節・腸間リンパ組織のリンパ球減少、脾臓髓外造血 $\geq 50$ : ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少 300 : MCHC減少、赤血球分布幅・網状赤血球の増加	300	4.2.3.2-5
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	13週間 (QD)	雄 : 0, 15, 150, 400 雌 : 0, 8, 30, 150, 400	切迫安楽死 <sup>b)</sup> : 400 (雌雄全例) <雄> $\geq 15$ : 末梢血リンパ球減少、ヘモグロビン・MCV・MCHCの減少、赤血球形態変化等 $\geq 150$ : MCH減少、血小板・平均血小板容積の増加 400 : 摂餌量減少、体重増加量低値、血中トリグリセリド減少等 <雌> $\geq 8$ : 摂餌量減少、末梢血リンパ球減少、赤血球形態変化、ヘモグロビン・MCV・MCHの減少等 $\geq 30$ : 体重増加量低値、血小板・平均血小板容積の増加、下垂体重量減少、脾臓髓外造血等 $\geq 150$ : 赤血球・ヘマトクリットの減少、血中総タンパク・ALB・グロブリン・コレステロールの減少、血中トリグリセリド増加、肝臓髓外造血、骨髓細胞増加、下垂体萎縮等 400 : 有核赤血球・網状赤血球の増加、肝臓小葉中心性萎縮等	無毒性量は評価されていない	4.2.3.2-7
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	2週間 (QD) + 休薬 18週間	0, 5, 30	$\geq 5$ : 嘔吐、末梢血リンパ球・B細胞・CD4陽性T細胞・CD8陽性T細胞の減少、下顎リンパ節・腸管膜リンパ節・気管支リンパ節の皮質萎縮、脾臓の辺縁帯リンパ球減少・濾胞萎縮等 30 : 赤血球系パラメータ減少 回復性 : 回復性あり	30	4.2.3.2-9
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	0, 5, 50, 150	切迫安楽死 <sup>c)</sup> : 50 (雌雄 1/5例)、150 (雌 1/5例) $\geq 5$ : 嘔吐、末梢血・リンパ節・脾臓・パイエル板のリンパ球減少、精巣精原細胞減少、胆嚢・胃・脾臓・前立腺・精巣上体等における上皮の単細胞壊死等 $\geq 50$ : 流涎、異常便 (軟便・水様便・黄色便)、赤血球系パラメータ減少等 150 : そう痒、腫脹等	雄 : <5 雌 : 50	4.2.3.2-10

<sup>13)</sup> 日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (M13-834 試験) の Arm B 及び Arm D において、第 1, 2, 3 及び 4 週目にそれぞれ本薬 20, 50, 100 及び 200 mg を、第 5 週目以降に本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与した際の本薬の  $C_{max}$  は 2.08  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$  は 31.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった (Arm B における投与第 43 日目及び Arm D における第 64 日目の平均値)。

				回復性：一般状態変化、赤血球系パラメータ減少、脾臓及びパイエル板のリンパ球減少等を除き、回復性なし		
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39週間 (QD)	0、2、6、20	切迫安楽死：150/40（雄 1/15 例）、自発運動低下、臥位、消瘦、全身の黄色化、体重・摂餌量減少等  ≥2：摂餌量・体重減少、体重増加量低値、末梢血リンパ球・成熟B細胞・成熟T細胞・CD4陽性T細胞・CD8陽性T細胞の減少、精巣小型化、前立腺重量・精巣重量の減少、精巣精細管の変性・萎縮、精巣上体の精液過少症・精細胞残屑、胃幽門部単細胞壊死、肝クッパー細胞・胆嚢マクロファージの色素沈着、下顎リンパ節・腸管膜リンパ節のリンパ球減少、皮膚色素減少等  ≥6：MCV・MCHの減少、被毛色調変化（白色化）、皮膚毛包根の色素減少、下顎リンパ節・腸管膜リンパ節・腸管リンパ組織のリンパ球減少	雄：<2 雌：20	4.2.3.2-11

a) 投与 25 日に死亡したが、本薬投与に関連した変化は認められず、当該死亡と本薬投与との関連は不明であった、b) 400 mg/kg/日では、自発運動低下、円背位、眼・皮膚蒼白、体重減少等が認められ、状態の悪化した雌 2/10 例について、投与 64 又は 73 日に切迫剖検が行われた。同群の残りの動物についても、投与 77 日に赤血球系パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット値、MCV、MCH 及び MCHC）の著しい減少が認められたことから、投与 85 日に切迫剖検が行われた、c) 一般状態の悪化が認められたが、肺の病理組織学的検査から、胃内容物の誤飲が原因と判断された

### 5.3 遺伝毒性試験

*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（表 11）。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 µg/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、と申請者は説明している。染色体異常試験は陰性であった。小核試験では、835 mg/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%、835 mg/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、と申請者は説明している。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	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、1,000、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ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	4.2.3.3.1-2
			S9+ (3 時間)	0、40、45、50 <sup>a)</sup>		
	S9- (22 時間)	0、12.2、17.6、20.7				
<i>in vivo</i>	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	4.2.3.3.2-1

a) 沈殿物が観察された

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、雌雄マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス及びウサギ胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 12）。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 300 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）は、マウスで 4.41  $\mu\text{g/mL}$  及び 26.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ウサギで 0.416  $\mu\text{g/mL}$  及び 4.90  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、臨床曝露量<sup>13)</sup>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。なお、本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

表 12 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄マウス (CD-1)	経口	雌：交配 15 日前～妊娠 7 日目 (QD)	0、50、200、600	一般毒性、受胎能及び初期胚発生への影響なし。	親動物（一般毒性）：600 親動物（生殖能）：600	4.2.3.5.1-1
	雌マウス (CD-1)	経口	雄：交配 15 日前～剖検前日までの 52 日間 (QD)	0、50、200、600	親動物 600 <sup>a)</sup> ：脱水症状、円背位	親動物（一般毒性）：600 親動物（生殖能）：600	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日～15 日 (QD)	0、10、50、150	母動物： 150 <sup>b)</sup> ：体重増加量減少、妊娠子宮重量減少 胚・胎児： 150：着床後胚損失の増加及び胎児体重の減少	親動物（一般毒性及び生殖能）：150 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～19 日 (QD)	0、50、100、300	親動物： 死亡・切迫剖検：300（4/20 例）、一般状態悪化、体重及び摂餌量減少 $\geq 100$ <sup>c)</sup> ：便減少、摂餌量・体重・体重増加量の低値等 300：無便、下痢、緑色便、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 胚・胎児： 胚・胎児への影響なし	親動物（一般毒性及び生殖能）：100 胚・胎児発生：300	4.2.3.5.2-4

a) いずれの変化も一過性であり、体重、体重増加量、生存数及び受胎能への影響が認められなかったこと等から、毒性とは判断されていない、b) 体重増加量減少は着床後胚損失の増加及び胎児体重の減少に起因するものであり、妊娠子宮重量で補正した母動物体重は対照群と同様であったことから、毒性とは判断されていない、c) 認められた変化は軽度な変化であり、毒性とは判断されていない

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 幼若動物を用いた試験

生後 7 日齢のマウスを用いた幼若動物試験が実施され、成獣マウスと同様に、リンパ球の減少等の変化が認められた（表 13）。幼若動物試験の無毒性量（10 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）は、投与初日（生後 7 日）で 3.39  $\mu\text{g/mL}$  及び 46.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、投与 8 週（生後 60 日）で 0.71  $\mu\text{g/mL}$  及び 4.175  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。なお、本薬の脳への曝露についても検討され、生後 7 日にはいずれの投

与量においても用量に応じた曝露が認められたが、生後 60 日ではいずれの用量においても検出限界未満であった。

表 13 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	8週間 (出生後 7~60 日) + 休薬 12 週間	0、10、30、100	死亡又は切迫安楽死 <sup>a)</sup> : 0 (1/94 例)、10 (2/134 例)、30 (3/134 例)、100 (10/134 例) ≥10 : 末梢血総リンパ球・リンパ球 (総細胞・ヘルパーT 細胞・細胞傷害性 T 細胞・B 細胞) の減少、脾臓髓外造血等 ≥30 : 自発運動減少、腹部膨満、脱水症状、蒼白、円背位、下腹部の汚れ、脾臓・リンパ節のリンパ球減少等 100 : 体重増加量減少等	10	4.2.3.5.4-3

a) 雌雄合算の死亡又は切迫安楽死動物数 (死因不明) を示す。背景データ及び発現頻度を踏まえ、100 mg/kg/日群における死亡又は切迫安楽死は本薬に起因する変化と判断されている。なお、当該試験では、死因不明の死亡例又は切迫安楽死以外に、投与過誤による死亡又は切迫安楽死動物が、対照群で 2/94 例、10 mg/kg/日群で 2/134 例、30 mg/kg/日群で 13/134 例、100 mg/kg/日群で 7/134 例で認められている

### 5.6.2 光安全性試験

雌性ヘアレスマウスを用いた光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有しないと判断された (表 14)。

表 14 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌性ヘアレスマウス (CrI:SKH1 hr)	本薬 0、200 及び 825 mg/kg/日を 3 日間経口投与。最終投与 3 時間後に紫外線を照射し、皮膚の光刺激性等を評価	なし	4.2.3.7.7-1

### 5.6.3 代謝物の毒性試験

ヒトの主要代謝物 M27 (6.2.2.2 参照) について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった (表 15)。

表 15 M27 の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD	
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、TA97a、大腸菌 : WP2uvrA	S9-/+	0、0.30、1、3、10、30、100、300 <sup>a)</sup> 、1,000 <sup>a)</sup>	陰性	4.2.3.7.5-1
	ほ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- (4 時間)	0、5、10、17.5	陰性	4.2.3.7.5-2
			S9+ (4 時間)	0、2.5、5、7.5		
			S9- (20 時間)	0、2.5、5、7.5		

a) 沈殿物が観察された

また、4 週間反復投与毒性試験が実施されたが (表 16)、認められた変化は軽微~軽度の変化であり、他に関連する変化が認められなかったこと等から、無毒性量は 300 mg/kg/日と判断された。無毒性量における M27 の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub>) は、12.1~25.2 µg/mL 及び 88.7~271 µg·h/mL であり、臨床曝露量<sup>14)</sup> の 16.6~34.5 倍及び 6.1~18.7 倍であった。

<sup>14)</sup> 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした海外第 I 相試験 (M12-175 試験) の Arm A において、本薬 400 mg を QD で食後に投与した際の定常状態における M27 の C<sub>max</sub> は 0.73 µg/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 14.5 µg·h/mL であった。

表 16 M27 を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (野生型 CByB6F1- Tg(HRAS)2Jic)	経口	28 又は 29 日 (QD)	0 <sup>a)</sup> 、30、100、 300	≥30 : 摂餌量低値、末梢血リンパ球減少	300	4.2.3.7.6-1

a) 賦形剤のみからなる固体分散体を 0.1% Antiform C 水溶液で懸濁した投与液が投与された

#### 5.6.4 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインを踏まえ、安全性評価を実施すべき本薬及び製剤中の不純物（本薬の不純物： A\*、B\*、C\* 及び D\*、製剤中の分解物： E\*、F\*）について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト培養リンパ球を用いる染色体異常試験が実施された（表 17）。C\* を除く不純物はいずれも陰性であった。C\* では、染色体異常試験において、構造異常及び数的異常が認められたことから、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及び肝細胞を用いたコメットアッセイが実施され、小核誘発性及び DNA 傷害性は認められなかった。以上より、本薬及び製剤中の不純物の遺伝毒性は陰性と判断された。また、G\* について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、陰性であった。

表 17 不純物の遺伝毒性試験

試験の種類	不純物	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/well) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD	
細菌を用いる復帰突然変異試験	A* B* E* F* C* D* G*	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0、1.6、5、16、50、 160 <sup>a)</sup> 、500 <sup>a)</sup> 、1,600 <sup>a)</sup> 、 5,000 <sup>a)</sup>	陰性	4.2.3.7.6-1 4.2.3.7.6-2 4.2.3.7.6-3 4.2.3.7.6-4 4.2.3.7.6-5	
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	A*	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+ (3 時間) S9- (24 時間)	0、245、350、500	陰性	4.2.3.7.6-10
		B*		S9- (3 時間) S9+ (3 時間) S9- (24 時間)	0、6.92、28.8、58.8 0、41.2、58.8、84 0、9.89、14.1、20.2	陰性	4.2.3.7.6-10
		E*		S9- (3 時間) S9+ (3 時間) S9- (24 時間)	0、172、245、350 0、245、350、500 0、172、245、350	陰性	4.2.3.7.6-10
		F*		S9- (4 時間) S9+ (4 時間) S9- (21 時間)	0、32、64、128 0、16、32、64 <sup>a)</sup> 0、16、32、64	陰性	4.2.3.7.6-11
		C*		S9- (4 時間) S9+ (4 時間) S9- (20 時間)	0、100、200、350 <sup>a)</sup> 0、100、200、350 <sup>a)</sup> 0、50、100、200	陰性 陽性 陰性	4.2.3.7.6-12
D*		S9-/+ (4 時間) S9- (20 時間)		0、150、250、500 0、150、250、500	陰性	4.2.3.7.6-13	
げっ歯類を用いる小核試験及びコメットアッセイ	C*	雄 ラット (Sprague Dawley)		0 <sup>a)</sup> 、300、600、1,200	陰性	4.2.3.7.6-15	

a) 沈殿物が観察された

不純物を添加又は非添加の本薬を用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され、不純物添加による安全性上の懸念は認められなかった (表 18)。

表 18 不純物の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	4 週間 (QD)	0、 250 (不純物非添加)、 250 (不純物添加) <sup>a)</sup>	250：不純物の添加の有無にかかわらず、リンパ球・ 単球・好酸球・白血球の減少、HGB・MCV・MCH・ MCHC の減少、網状赤血球数の増加が発現	4.2.3.7.6-14

a) 不純物として、A\* (■%)、B\* (■%)、C\* (■%)、D\* (■%)、E\* (■%) 及び F\* (■%) が添加された

出発物質、原材料、中間体及び潜在的な工程由来不純物について、ICH M7 ガイドラインに準拠し、(定量的) 構造活性相関を用いた解析により、変異原性の懸念が認められた工程由来不純物について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、いずれも陰性であった (表 19)。

表 19 工程由来不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類	不純物	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/well)	試験成績	添付資料 CTD	
細菌を用いる 復帰突然 変異試験	H*	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、5、8、14、23、39、65、 108、180、300	陰性	4.2.3.7.6-6	
		大腸菌： WP2uvrApKM101	S9-/+	0、17、28、47、78、130、 216、360、600、1,000	陰性		
	I* J* K* L* M* N* O* P*	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA97a	S9-/+	0、17、28、47、78、130、 216、360、600、1,000 <sup>a)</sup>	陰性	4.2.3.7.6-6 4.2.3.7.6-7 4.2.3.7.6-8	
		大腸菌： WP2uvrApKM101					
		Q*	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA97a	S9-/+	0、0.01、0.05、0.25、1、 6、13、25、50、100	陰性	4.2.3.7.6-9
			大腸菌： WP2uvrApKM101	S9-/+	0、17、28、47、78、130、 216、360、600、1,000	陰性	

a) N\* のみ沈殿物が観察された

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 精巣毒性について

機構は、イヌ 4 及び 39 週間反復経口投与毒性試験において認められた精巣毒性のヒトへの外挿性及びヒトで生じた際の生殖機能への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

Bcl-2 ファミリータンパクは、アポトーシス促進タンパク (Bax、Bad 等) に結合し、精子形成時のアポトーシスを抑制すること (Nat Genet 1998; 18: 251-56、Mol Cell Endocrinol 2000; 165: 115-29 及び Mol Hum Reprod 2001; 7: 403-8) 等から、イヌ反復経口投与毒性試験で認められた精巣毒性 (精原細胞及び精母細胞の減少、精細管の萎縮等) は、本薬の Bcl-2 阻害作用に関連して生じた可能性が考えられる。しかしながら、当該変化はイヌのみで認められ、げっ歯類では認められていないこと、イヌでの報告はな

いものの、ヒトでは Bcl-X<sub>L</sub> (Mol Hum Reprod 2001; 7: 403-8)、マウスでは Bcl-w (Mol Endocrinol 2000; 14: 682-99)、ラットでは Bcl-X<sub>L</sub> 及び Bcl-w (Mol Cell Endocrinol 2000; 165: 115-29) が精子形成に関与する旨が報告されていること等から、精子形成に関わる Bcl-2 ファミリータンパクに動物種差が存在し、本薬の精巣に対する感受性が動物種ごとに異なる可能性が考えられる。ヒトの精子形成に Bcl-2 が関与しているか否かは現時点で明らかではなく、イヌで認められた精巣毒性がヒトに外挿し得るか否かは不明であるが、イヌ反復投与毒性試験で認められた精巣毒性が精原細胞を標的とした回復性のない重篤な変化であったことを考慮すると、イヌと同様の精巣毒性がヒトで生じた場合には、精巣機能に対して重篤な影響を及ぼす可能性がある。以上より、本薬投与による精巣毒性について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 5.R.2 胚・胎児発生毒性について

申請者は、本薬のマウス胚・胎児発生毒性試験において認められた着床後胚損失及び胎児体重等の変化について、以下のように説明している。

胚・胎児の発生段階において、Bcl-2 が広範に分布すること及び卵母細胞や胚の発達に Bcl-2 が関与すること (Reproduction 2011; 141: 549-61、American J of Path 1993; 142: 743-53、American J of Path 1994; 145: 61-73)、Bcl-2 遺伝子欠損マウスにおいて出生後に生育抑制及び早期死亡が認められたこと (Cell 1993; 75: 229-240) 等を考慮すると、本薬のマウス胚・胎児発生毒性試験で認められた変化は、本薬の薬理作用に起因して生じた可能性があることから、臨床において、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合、胚・胎児に影響を及ぼす可能性がある。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は積極的には推奨されないものの、CLL は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、医師及び患者が本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分理解することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容されると考える。以上より、上記の内容について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、素錠、並びに North Chicago 製 FC 錠及び Sligo 製 FC 錠があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 20)。また、市販予定製剤は Sligo 製 FC 錠 (10、50 及び 100 mg 錠) であり、North Chicago 製 FC 錠及び Sligo 製 FC 錠の処方は同一である。溶出試験において、①North Chicago 製 FC 錠 10 mg と Sligo 製 FC 錠 10 mg、②North Chicago 製 FC 錠 50 mg と Sligo 製 FC 錠 50 mg、及び③North Chicago 製 FC 錠 100 mg と Sligo 製 FC 錠 100 mg の溶出挙動に明確な差異は認められなかったこと等から、North Chicago 製 FC 錠と Sligo 製 FC 錠は生物学的に同等であると判断した、と申請者は説明している。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
素錠 (10、50 及び 100 mg)	海外第 I 相試験 (M14-253 試験*1 及び M12-175 試験)、海外第 I b 相試験 (M13-365 試験)
North Chicago 製 FC 錠 (10、50 及び 100 mg)	国内第 I / II 相試験 (M13-834 試験)、海外第 I 相試験 (M12-175 試験、M13-364 試験*1、M14-253 試験*1、M14-497 試験*2、M15-101 試験*2、M15-065 試験*2、M15-342 試験*1、M15-719 試験*3、M16-042 試験*2 及び M16-068 試験*2)、海外第 I b 相試験 (M13-365 試験)、海外第 II 相試験 (M13-982 試験及び M14-032 試験)、海外第 III 相試験 (MURANO 試験)
Sligo 製 FC 錠 (100 mg)	海外第 I 相試験 (M15-101 試験*2)

\*1 : 50 mg 錠が用いられた、\*2 : 100 mg 錠が用いられた、\*3 : 10 mg 錠が用いられた

### 6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値は 2.11 ng/mL<sup>15)</sup>であった。

### 6.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : M15-101 試験<2014 年 10 月~2015 年 3 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬 (Sligo 製 FC 錠) の PK に及ぼす食事の影響及び North Chicago 製 FC 錠と Sligo 製 FC 錠との間の相対的 BA を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を空腹時<sup>16)</sup>、低脂肪食 (総カロリー 512 kcal のうち脂質 25.1%) 又は高脂肪食 (総カロリー 753 kcal のうち脂質 55.3%) 摂取約 30 分後<sup>17)</sup> に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

North Chicago 製 FC 錠投与時に対する Sligo 製 FC 錠投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.070 [0.899, 1.275] 及び 1.083 [0.918, 1.278] であった。また、空腹時投与に対する①低脂肪食後投与及び②高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①3.412 [2.864, 4.065] 及び 3.396 [2.878, 4.007] 並びに②5.319 [4.465, 6.336] 及び 5.067 [4.294, 5.979] であり、低脂肪食後投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.559 [1.309, 1.857] 及び 1.492 [1.264, 1.760] であった。食事の摂取及び脂肪含有量の増加に伴い本薬の曝露量が増加した理由について、食事に含まれる脂質によりリポタンパクの形成が促進され、本薬のリンパ管輸送が増加したことに起因したと考える、と申請者は説明している。

### 6.1.3 本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響

本薬の溶解度は pH 1~12.9 の範囲において極めて低く (2.6 µg/mL 以下)、pH による明確な影響は認められなかったこと等を考慮すると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬と RIT、ケトコナゾール、リファンピシン、リトナビル又はアジスロマイシンとの併用投与時について検討された。また、ワルファリン又はジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

<sup>15)</sup> M12-175 試験、M13-364 試験、M13-365 試験、M13-982 試験及び M14-253 試験の血漿検体は、定量下限値 2.05 ng/mL の測定法で定量された。

<sup>16)</sup> 約 10 時間絶食後に Sligo 製 FC 錠を投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

<sup>17)</sup> 低脂肪食後では North Chicago 製 FC 錠又は Sligo 製 FC 錠を、高脂肪食後では Sligo 製 FC 錠をそれぞれ投与した。

## 6.2.1 国内臨床試験

### 6.2.1.1 国内第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : M13-834 試験 <2014 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 5 月 9 日] >)

再発又は難治性の NHL 又は MM 患者 20 例 (Arm A、PK 解析対象は 20 例)、及び再発又は難治性の CLL/SLL 患者 12 例 (Arm B 及び D、PK 解析対象は 12 例)<sup>18)</sup> を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された<sup>19)</sup>。用法・用量は、Arm A では、第 1 週目は本薬①50、②100、③300 又は④400 mg、第 2 週目は本薬①100、②300、③600 又は④800 mg、第 3 週目以降は本薬①300、②600、③900 又は④1,200 mg をそれぞれ QD で食後に反復経口投与することとされた。Arm B では、用量漸増期として、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に反復経口投与した後、維持投与期として、本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与することとされた。Arm D では、Arm B と同一の用量漸増期の後、維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として、RIT<sup>20)</sup> との併用で、本薬 400 mg を QD で食後に 6 サイクル反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬の PK パラメータ

Arm	用量 (mg)	投与日 <sup>*1</sup> (日)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (µg·h/mL)	CL/F (L/h)
A	300	第 29 日目	3	2.03±0.27	7.5 (6.0, 8.0)	26.6±3.24	11.4±1.30
	600	第 29 日目	6	4.55±2.56	7.0 (4.0, 8.0)	67.7±33.1	10.8±4.74
	900	第 29 日目	6	7.72±3.22	7.4 (6.0, 8.0)	140±86.5	8.43±4.44
	1,200	第 29 日目	3	5.94±1.92	6.0 (6.0, 8.0)	107±48.0	12.8±5.43
B	400	第 43 日目	6	2.67±1.20	7.0 (6.0, 8.0)	39.0±17.4	13.8±10.6
D	400	第 64 日目	6	1.49±0.32	5.0 (4.0, 8.0)	23.0±8.53	18.8±4.78

平均値±標準偏差、\*1 : 各用量コホートの規定用量の投与開始から 15 日目 (Arm D は 36 日目)、\*2 : 中央値 (範囲)

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : M12-175 試験 Arm A <2011 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 6 月 10 日] >)

再発又は難治性の CLL 患者 116 例 (PK 解析対象は 116 例)<sup>21)</sup> を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。本薬の PK パラメータはそれぞれ表 22 及び 23 のとおりであった。

#### • 用量漸増パート :

コホート 1 : 本薬の反復投与開始 3 日前に本薬 100 又は 200 mg を食後に単回経口投与した後、QD で食後に反復経口投与。

コホート 2～5 : 本薬の反復投与開始 7 日前に本薬 50 mg<sup>22)</sup> を食後に単回経口投与した後、第 1 及び 2 週目にそれぞれ本薬 50<sup>22)</sup> 及び 100 mg を、第 3 週目以降は本薬 150、200、300 又は 400 mg をそれぞれ QD で食後に反復経口投与。

<sup>18)</sup> Arm B 及び D で各 6 例 (PK 解析対象は各 6 例) が対象とされた。

<sup>19)</sup> M13-834 試験では、未治療及び再発又は難治性の AML 患者を対象に、本薬単独及び本薬とアザシチジンとの併用投与の安全性等を検討すること目的とした 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等から、本申請において提出された M13-834 試験の治験総括報告書において、Arm C の成績は含まれていない。

<sup>20)</sup> 第 1 サイクルの第 1 日目に 375 mg/m<sup>2</sup>、第 2～6 サイクルの第 1 日目に 500 mg/m<sup>2</sup> をそれぞれ静脈内投与することとされた。

<sup>21)</sup> 用量漸増パート及び拡大パートでそれぞれ 56 及び 60 例 (PK 解析対象はそれぞれ 56 及び 60 例) が対象とされた。

<sup>22)</sup> Bulky 病変及びリンパ球増加症により、コホート 2、3 及び 5 の各 1 例が 20 mg に減量された。

コホート 6：本薬の反復投与開始 7 日前に本薬 50 mg を食後に単回経口投与した後、第 1、2 及び 3 週目にそれぞれ本薬 50、150 及び 400 mg を、第 4 週目以降は本薬 600 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 7：本薬の反復投与開始 7 日前に本薬 50 mg を食後に単回経口投与した後、第 1 及び 2 週目にそれぞれ本薬 50 及び 150 mg を、第 3 週目以降は本薬 800 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 8：本薬の反復投与開始 7 日前に本薬 50 mg を食後に単回経口投与した後、第 1 及び 2 週目にそれぞれ本薬 50 及び 150 mg を、第 3 週目以降は本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与。

• 拡大安全性パート：

第 1、2、3 及び 4 週目はそれぞれ本薬 20、50、100 及び 200 mg、第 5 週目以降は本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与。

表 22 単回投与時における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)	CL/F (L/h)
20	3	0.07±0.02	6.0 (6.0, 6.0)	1.85、2.12 <sup>*3</sup>	16.1、17.7 <sup>*3</sup>	9.41、10.8 <sup>*3</sup>
50	50	0.26±0.12	6.0 (2.0, 18.2)	5.23±3.02 <sup>*4</sup>	19.0±6.40 <sup>*4</sup>	13.6±9.19 <sup>*4</sup>
100	1	1.19	8.0	35.8	22.5	2.79
200	2	0.73、1.57	6.0、8.0	23.1、76.0	30.9、50.9	2.63、8.65

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1：中央値 (範囲)、\*2：調和平均値±疑似標準偏差、\*3：n=2、\*4：n=47

表 23 反復投与時における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (µg·h/mL)	CL/F (L/h)
100	第 15 日目 <sup>*7</sup>	2	1.36、1.80	4.0、6.0	20.2、23.8	4.19、4.94
150	第 36 日目	9	0.91±0.25	6.0 (3.0, 23.5)	12.7±4.77 <sup>*2</sup>	13.5±5.66 <sup>*2</sup>
200	第 36 日目 <sup>*8</sup>	7	1.44±0.64	8.0 (4.0, 8.0)	24.3±10.8 <sup>*3</sup>	9.70±4.08 <sup>*3</sup>
300	第 36 日目	6	1.16±0.61	5.0 (3.0, 8.0)	16.1±8.05 <sup>*4</sup>	22.0±9.03 <sup>*4</sup>
400	第 36 日目	8	2.18±1.08	7.0 (4.0, 11.2)	35.5±20.3 <sup>*3</sup>	15.7±10.2 <sup>*3</sup>
	第 43 日目 <sup>*9</sup>	52	2.05±1.07	6.0 (2.0, 24.7)	31.4±15.0 <sup>*5</sup>	16.5±10.0 <sup>*5</sup>
600	第 36 日目	12	2.73±1.48	8.0 (4.0, 24.0)	46.0±23.9 <sup>*6</sup>	16.2±7.47 <sup>*6</sup>
800	第 36 日目	7	2.99±1.10	8.0 (6.0, 8.0)	45.7±14.4	19.4±7.48

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1：中央値 (範囲)、\*2：n=8、\*3：n=6、\*4：n=5、\*5：n=50、\*6：n=11、\*7：コホート 1、\*8：コホート 3、\*9：拡大安全性パート

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1：M13-363 試験<2014 年 9 月～10 月>)

健康成人 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 200 mg を食後に単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M27 (酸化体) が検出された (血漿中総放射能に対する割合：それぞれ 72.6 及び 12.0%)。血漿における本薬、M27 及び放射能の PK パラメータは表 24 のとおりであり、血漿中本薬に対する血漿中 M27 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の比は、それぞれ 0.20 及び 0.80 であった。

投与 216 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する％）はそれぞれ 0.1%未満及び 99.9%超であった。投与 168 時間後までの糞中には主に未変化体、M30（還元体）及び M34（M30 の酸化及び硫酸化体）が検出された（投与放射能に対する割合：それぞれ 20.8、12.9 及び 16.9%）。

表 24 本薬、M27 及び放射能の PK パラメータ

測定対象	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}^*$ )	$t_{max}^{*2}$ (h)	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^3$ )	CL/F (L/h)
本薬	1.41±0.42	5.0 (4.0, 8.0)	20.1±7.0	10.9±3.8
M27	0.28±0.07	12.0 (12.0, 12.0)	15.8±5.1	13.7±4.2
総放射能	1.57±0.42	5.0 (4.0, 10.0)	35.4±13.9	—

平均値±標準偏差、n=4、\*1：総放射能では  $\mu\text{g Eq.}/\text{mL}$ 、\*2：中央値（範囲）、\*3：総放射能では  $\mu\text{g Eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、—：算出せず

## 6.2.3 薬物相互作用試験

### 6.2.3.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：M13-364 試験<2013 年 12 月～2014 年 9 月>）

再発又は難治性の NHL 患者 12 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 8 日目に本薬 50 mg を食後に単回経口投与するとともに、第 5～11 日目にケトコナゾール 400 mg を QD で食後に反復経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の対数平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.323 [1.996, 2.702] 及び 6.403 [4.472, 9.168] であった。

### 6.2.3.2 リトナビルとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-4：M15-719 試験<2015 年 10 月～2016 年 2 月>）

健康成人 20 例（PK 解析対象は 20 例）<sup>23)</sup> を対象に、リトナビル（P-gp 及び強い CYP3A 阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

コホート 1：第 1 期では第 1 日目に本薬 10 mg を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1 日目に本薬 10 mg を食後に単回経口投与するとともに、リトナビル 50 mg を食後に単回経口投与。

コホート 2：第 1 期では第 1 日目に本薬 10 mg を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1 日目に本薬 10 mg を食後に単回経口投与するとともに、リトナビル 100 mg を食後に単回経口投与。

コホート 3：第 1 期では第 1 日目に本薬 10 mg を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1 及び 11 日目に本薬 10 mg を食後に単回経口投与するとともに、第 1～14 日目にリトナビル 50 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 1 及び 2 における、本薬単独投与時に対するリトナビル①50 及び②100 mg 単回併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.421 [1.908, 3.072] 及び 6.109 [5.226, 7.141]、並びに②2.327 [2.183, 2.480] 及び 8.054 [7.428, 8.733] であった。また、コホート 3 における、本薬単独投与時に対するリトナビル 50 mg 反復併用投与時（第 2 期第 11 日目）における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.423 [2.042, 2.874] 及び 7.906 [6.451, 9.689] であった。

<sup>23)</sup> コホート 1、2 及び 3 でそれぞれ 8、6 及び 6 例（PK 解析対象はそれぞれ 8、6 及び 6 例）が対象とされた。

#### 6.2.3.3 リファンピシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : M14-497 試験<2014年7月~10月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では第 1 日目に本薬 200 mg を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1 及び 14 日目に本薬 200 mg を食後に単回経口投与するとともに、第 1 日目にリファンピシン 600 mg を食後に単回経口投与した後、第 5~17 日目にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与<sup>24)</sup> することとされ、各投与期の間の休薬期間は 8 日間以上とされた。

本薬単独投与時に対する①リファンピシン単回併用投与時 (第 2 期第 1 日目) 及び②リファンピシン反復併用投与時 (第 2 期第 14 日目) における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.056 [1.729, 2.445] 及び 1.777 [1.501, 2.105] 並びに②0.579 [0.484, 0.693] 及び 0.287 [0.241, 0.342] であった。当該結果について、リファンピシンは単回投与時では P-gp に対する阻害作用を示し、反復投与時では CYP3A に対する誘導作用を示す旨が報告されている (Clin Pharmacol Ther 2011; 89:234-42) ことから、リファンピシン単回併用投与時に認められた本薬の曝露量の増加は、リファンピシンによる P-gp 阻害作用に起因すると考える。以上より、本薬と P-gp 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が認められたことから、P-gp 阻害剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.3.4 アジスロマイシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-6 : M16-068 試験<2016年12月~2017年1月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、アジスロマイシンが本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では第 1 日目に本薬 100 mg を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1 日目にアジスロマイシン 500 mg を食後に単回経口投与した後、第 2~5 日目にアジスロマイシン 250 mg を QD で食後に反復経口投与するとともに、第 3 日目に本薬 100 mg を食後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

本薬単独投与時に対するアジスロマイシン併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.755 [0.665, 0.857] 及び 0.651 [0.577, 0.735] であった。以上より、本薬とアジスロマイシンとの併用により本薬の曝露量の低下が認められたことから、アジスロマイシンとの併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.3.5 ワルファリンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3 : M15-065 試験<2015年1月~5月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬がワルファリンの PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では第 1 日目にワルファリン 5 mg<sup>25)</sup> を食後に単回経口投与、第 2 期では第 1 日目にワルファリン<sup>25)</sup> 5 mg 及び本薬 400 mg を食後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時における①R-ワルファリン及び②S-ワルファリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.204 [1.131, 1.282] 及び 1.226 [1.059, 1.420]、並びに②1.181 [1.008, 1.382] 及び 1.276 [1.238, 1.315] であった。以上より、本薬とワルファ

<sup>24)</sup> 第 2 期の第 5~13 及び 15~17 日目は空腹時、第 14 日目は食後に投与することとされた。

<sup>25)</sup> ワルファリンの抗凝固作用を減弱させるために、ビタミン K<sub>1</sub> 10 mg が併用投与された。

リンとの併用によりワルファリンの曝露量の増加が認められたことから、ワルファリンとの併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.3.6 ジゴキシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-5 : M16-042 試験<2016年7月~10月>)

健康成人 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、本薬がジゴキシシ (P-gp 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、ジゴキシシ 0.5 mg を食後に単回経口投与、又は本薬 100 mg 及びジゴキシシ 0.5 mg を食後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

ジゴキシシ単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシシの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.354 [1.156, 1.586] 及び 1.091 [0.996, 1.195] であった。以上より、本薬と P-gp 基質との併用により P-gp 基質の曝露量の増加が認められたことから、治療域の狭い P-gp 基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : M15-342 試験<2016年3月~2018年2月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 18 例 (それぞれ 7、6 及び 5 例、PK 解析対象はそれぞれ 6、6 及び 5 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 50 mg を食後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 25 のとおりであった。健康成人と軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者との間で、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  に明確な差異は認められなかった。健康成人と比較して重度の肝機能障害を有する患者で、本薬の  $AUC_{inf}$  は約 2.7 倍高値を示したが、本薬の  $C_{max}$  については両者間で明確な差異は認められなかった。

表 25 肝機能障害の重症度別における本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	CL/F (L/h)
正常	6	0.272±0.061	4.0 (4.0, 8.0)	3.18±1.17	17.4±5.85
軽度	6	0.318±0.158	7.0 (4.0, 8.0)	4.29±1.83	12.9±3.85
中等度	6	0.230±0.098	6.0 (6.0, 8.0)	3.80±2.36	17.9±11.3
重度	5	0.253±0.091	4.0 (4.0, 8.0)	8.43±4.74	8.43±6.40

平均値±標準偏差、\* : 中央値 (範囲)

#### 6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (M13-363 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.2.2 参照)。

- 海外第Ⅰ相試験（M13-365 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）の併合解析<sup>26)</sup>において、腎機能が正常な患者（85 例）並びに軽度及び中等度の腎機能障害<sup>27)</sup>を有する患者（それぞれ 101 及び 24 例）における①Grade 3 以上の有害事象及び②重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①77.6、84.2 及び 79.2%、並びに②48.2、46.5 及び 41.7%であり、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

#### 6.2.6 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関連

海外第Ⅰ相試験（M12-175 試験）の結果に基づき、血漿中本薬濃度と  $\Delta$ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と  $\Delta$ QTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 1,200 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態での  $C_{max}$ （幾何平均値：3.46  $\mu$ g/mL）における、 $\Delta$ QTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### 6.2.7 PPK解析

海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）で得られた本薬の PK データ（182 例、600 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は、1 次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験の結果に基づき構築された PPK モデル<sup>28)</sup> が用いられ、CL/F 及び  $F_1$  に対する共変量として 17p 欠失の有無、CLL のリスク分類及び地域が検討された。その結果、CL/F に対する有意な共変量として地域が選択された。当該共変量が本薬の曝露量（AUC）に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### 6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

##### 6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量（定常状態における平均血漿中濃度<sup>29)</sup>）と PFS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

<sup>26)</sup> 本薬 400 mg を QD で投与された患者が解析対象とされた。

<sup>27)</sup> CrCL が 90 mL/min 以上では正常、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

<sup>28)</sup> 海外臨床試験（M12-175 試験、M13-364 試験、M14-253 試験、M14-497 試験、M15-101 試験、M13-365 試験、M13-982 試験及び M14-032 試験）で得られた本薬の PK データ（505 例、7,483 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）により構築された。①CL/F、②V2/F 及び③ $F_1$  に対する共変量として、それぞれ①強い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用、OATP1B3 阻害剤の併用及び RIT の併用、②性別及び疾患の有無、並びに③用量及び食事条件が組み込まれた。

<sup>29)</sup> 無作為割付け時の用量及び PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された  $F_1$  の積を、CL/F 及び投与間隔で除して算出された。

### 6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）及び海外Ⅰb相試験（M13-365 試験）の結果<sup>30)</sup>に基づき、本薬の曝露量（定常状態における平均血漿中濃度<sup>29)</sup>）と Grade3 以上の好中球減少症関連事象<sup>31)</sup> 及び感染症関連事象<sup>32)</sup> の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.9 本薬のPKの国内外差

申請者は、国内第Ⅰ相試験（M13-834 試験）の Arm B 及び海外第Ⅰ相試験（M12-175 試験）拡大安全性パートにおいて、本薬を申請用法・用量で投与した際の、第 43 日目における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 市販予定製剤間の生物学的同等性について

申請者は、市販予定製剤の 10 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠の間の生物学的同等性について、以下のよう説明している。

10 mg 錠と 100 mg 錠、及び 50 mg 錠と 100 mg 錠との間の処方変更水準は、それぞれ含量違い BE ガイドラインの「E 水準」及び「D 水準」に相当すること、並びに 10 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠の間で異なる溶出挙動を示したことから、含量違い BE ガイドラインに従い当該製剤間の生物学的同等性を検討するためには、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施する必要がある。しかしながら、下記の点等を考慮すると、10 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠の互換使用は推奨されないことから、市販予定の製剤間の生物学的同等性を検討する必要はないと考える。なお、本薬の互換使用を制限する対策として、市販予定製剤については、各用量投与時の錠剤を組み合わせた包装形態で供給するとともに、互換使用は行わない旨を資材等により医療現場に適切に注意喚起する予定である。

- 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）において、各用量投与時の錠剤の組合せは固定されており、本薬 20 mg 投与時には 10 mg 錠が、本薬 50 mg 投与時には 50 mg 錠が、本薬 100 mg 以上投与時には 100 mg 錠がそれぞれ使用されていたこと。
- 上記の臨床試験において本薬の有効性及び安全性が確認されており、上記の服用方法以外は推奨されないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

一般に、含量違い製剤を申請する場合、当該製剤間の生物学的同等性を確認すべきであることから、本薬についても市販予定製剤間の生物学的同等性を確認すべきであったと考える。しかしながら、上記

<sup>30)</sup> 本薬 200~600 mg を QD で食後に反復投与した結果が主要解析の対象とされた。

<sup>31)</sup> MedDRA PT の「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」が集計された。

<sup>32)</sup> MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」が集計された。

の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、10 mg 錠、50 mg 錠と 100 mg 錠の間での生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わない旨を注意喚起する（7.R.5 参照）等の互換使用を制限する対策を適切に実施することを前提として、10、50 及び 100 mg 錠を市販予定製剤とすることは許容可能と判断した。

- 本薬の用法・用量では用量漸増期が設定されており（7.R.5 参照）、各含量の製剤の必要性が高いこと。
- 本薬の投与対象である再発又は難治性の CLL は予後不良な疾患であり、かつ当該 CLL に対する治療選択肢は限定的であること。

ただし、本薬の投与対象等を考慮すると、臨床使用時において本薬の高含量製剤の服用が困難な場合や本薬の減量時において複数の包装単位を組み合わせて処方される場合も想定されることから、本薬の製造販売後において、市販予定製剤間の生物学的同等性を検討する試験の実施可能性等について検討すべきであると考ええる。

### 6.R.2 食事の影響について

申請者は、食事が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（M15-101 試験）等において、本薬の曝露量は食事摂取により増加することが示唆された（6.1.2 参照）ことから、本薬の曝露量を高めるためには本薬を食後に投与することが適切であると考へ、本薬の臨床試験では本薬を食後に投与する旨を規定した。なお、海外第 III 相試験（MURANO 試験）では本薬を低脂肪食後に投与する旨が規定されていたものの、本薬 400～600 mg 投与時における本薬の曝露量の範囲内では安全性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.8.2 参照）等を考慮すると、食事の脂肪含有量の差異が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、用法・用量において、本薬を脂肪含有量の規定のない食後に投与する旨を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、用法・用量に関する申請者の説明及び機構の判断は、7.R.5 に記載する。

### 6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（M15-342 試験）の結果から、軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えること（6.2.4 参照）等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。一方、健康成人と比較して、重度の肝機能障害を有する患者で本薬の  $AUC_{inf}$  が約 2.7 倍高値を示したこと（6.2.4 参照）から、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量を 50% 減量する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

また、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、海外第 I 相試験（M15-342 試験）の結果を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与した際には本薬の曝露量が増加する可能性があることから、本薬の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

注意する必要がある。ただし、重度の肝機能障害を有する患者に対して本薬を 50%減量して投与した際の有効性及び安全性を検討した結果は得られていないこと等を考慮すると、海外第 I 相試験 (M15-342 試験) で得られた本薬の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、特定の背景を有する患者に関する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、本薬の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。

#### 6.R.4 CYP3Aを介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (M13-364 試験及び M14-497 試験) において、ケトコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) との反復併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたことから、PBPK モデル<sup>33)</sup> を用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討し、下記の結果が推定された。

- 本薬 100 mg とイトラコナゾール又はケトコナゾール<sup>34)</sup> (強い CYP3A 阻害剤) を併用投与した際の本薬の AUC<sub>24h</sub> (中央値 (5 及び 95 パーセンタイル値) : それぞれ 48.9 (21.8, 114.1) 及び 48.9 (21.7, 113.9)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は、本薬 400 及び 1,200 mg<sup>35)</sup> を単独投与した際の AUC<sub>24h</sub> (中央値 : それぞれ 26.2 (11.6, 61.0) 及び 64.4 (28.6, 150.1)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) の範囲内であった。
- 本薬単独投与時に対する①ジルチアゼム、②エリスロマイシン、③フルコナゾール及び④ベラパミル (中程度の CYP3A 阻害剤) 併用投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ①1.53 及び 2.46、②2.00 及び 4.85、③1.66 及び 2.71、並びに④1.40 及び 1.98 であった。また、本薬 200 mg と上記の中程度の CYP3A 阻害剤を併用投与した際の本薬の AUC<sub>24h</sub> (中央値 (5 及び 95 パーセンタイル値) : それぞれ①36.5 (16.2, 85.0) 、②71.9 (32.0, 167.5) 、③40.2 (17.9, 93.6) 及び④29.3 (13.0, 68.4)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は、概ね本薬 400 及び 1,200 mg を単独投与した際の AUC<sub>24h</sub> の範囲内であった。
- 本薬単独投与時に対する①フルオキセチン又は②フルボキサミン (弱い CYP3A 阻害剤) 併用投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ①1.00 及び 1.00、並びに②1.01 及び 1.01 であった。
- 本薬単独投与時に対する①エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) 又は②プレドニゾン (弱い CYP3A 誘導剤) 併用投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ①0.506 及び 0.394、並びに②0.960 及び 0.939 であった。

<sup>33)</sup> PBPK モデル解析には、Simcyp version 14.093.0 が使用された。吸収モデルには advanced dissolution absorption and metabolism (ADAM) モデルが、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果 (4.3.1 参照) 等から 100%と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値及び公表論文 (Clin Pharmacokinet 2013; 52: 583-92 等) が用いられた。PBPK モデルから得られた推定値と、①海外第 I 相試験 (M15-101 試験) で得られた本薬の曝露量及び血漿中濃度推移、②海外第 I 相試験 (M13-364 試験及び M14-497 試験) で得られた本薬単独投与時に対す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時における本薬の曝露量の比、並びに③ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比の実測値 (J Clin Pharmacol 2009; 49: 398-406 等) は概ね一致したこと等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性が確認された。

<sup>34)</sup> ケトコナゾール 400 mg を QD で反復併用投与した場合の推定結果

<sup>35)</sup> 本薬単独投与時の忍容性が確認されている最高用量

海外第 I 相試験 (M13-364 試験及び M14-497 試験) の結果、上記の PBPK モデルを用いた推定結果等から、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように考える。

① 強い CYP3A 阻害剤との併用について：

海外第 I 相試験 (M13-364 試験) の結果に加え、本薬の投与開始初期及び用量漸増初期では本薬の曝露量が増加することにより TLS の発現リスクが増大する可能性があること (7.R.3.2 参照)、上記の強い CYP3A 阻害剤に関する推定結果等を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤を併用する場合には本薬を 75% 減量する必要がある。しかしながら、本薬の投与開始初期及び用量漸増初期では、市販予定製剤を用いて本薬を 75% 減量することが困難であること等を考慮すると、本薬の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、ポリコナゾール及びコビシスタット含有製剤) との併用を禁忌とする必要がある。

一方、本薬の維持投与期においても、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用は避けるべきと考えるものの、維持投与期は用量漸増期と比較して TLS の発現リスクが低いと考えられること (7.R.3.2 参照)、維持投与期においては本薬を 100 mg に減量することが可能であること等を考慮すると、やむを得ず強い CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本薬を 100 mg 以下に減量するとともに、副作用の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起することを前提として、本薬の維持投与期において強い CYP3A 阻害剤との併用を禁忌にする必要はないと考える。

なお、海外第 III 相試験 (MURANO 試験) では、海外第 I 相試験 (M13-364 試験) の結果等を踏まえ、用量漸増期における強い CYP3A 阻害剤との併用は禁止され、維持投与期において強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には本薬を 75% 減量することとされていた<sup>36)</sup>。

② 中程度の CYP3A 阻害剤との併用について：

上記の中程度の CYP3A 阻害剤に関する推定結果等を考慮すると、本薬の用量漸増期には本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けるべきと考える。しかしながら、中程度の CYP3A 阻害剤併用時に本薬を 50% 減量することで、本薬単独投与時の忍容性が確認された曝露量の概ね範囲内となることが推定されたこと、用量漸増期及び維持投与期のいずれにおいても本薬を 50% 減量することが可能であること等を考慮すると、本薬の用量漸増期においてやむを得ず中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本薬を 50% 以上減量するとともに、副作用の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起することを前提として、本薬の用量漸増期において、中程度の CYP3A 阻害剤との併用を禁忌に設定する必要はないと考える。なお、海外第 III 相試験 (MURANO 試験) では、海外第 I 相試験 (M13-364 試験) の結果等を踏まえ、用量漸増期における本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用は禁止されていたものの、海外の製造販売後<sup>37)</sup>において、用量漸増期における本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用に起因する安全性上の重大な懸念は現時点までに認められていない。

また、本薬の維持投与期においても用量漸増期と同様に、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けるべきと考えるものの、やむを得ず中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬を 50% 以上減量するとともに、副作用の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起することを前提として、本薬

<sup>36)</sup> 海外第 III 相試験 (MURANO 試験) の維持投与期に本薬と強い CYP3A 阻害剤が併用された 19 例のうち、1 例が本薬を 200 mg に減量されていたものの、その他の患者では本薬を減量されていなかった。

<sup>37)</sup> 米国及び EU の添付文書において、再発又は難治性の CLL 患者に対して、用量漸増期に本薬と中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合には本薬を 50% 以下に減量する旨が注意喚起されている。

と中程度の CYP3A 阻害剤との併用を禁忌に設定する必要はないと考える。なお、海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）では、維持投与期において本薬と中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本薬を 50%減量することとされていた<sup>38)</sup>。

③ 弱い CYP3A 阻害剤との併用について：

上記の弱い CYP3A 阻害剤に関する推定結果等を考慮すると、弱い CYP3A 阻害剤との併用が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、本薬と弱い CYP3A 阻害剤との併用投与について注意喚起する必要はないと考える。

④ CYP3A 誘導剤との併用について：

海外第Ⅰ相試験（M14-497 試験）の結果、上記の中程度の CYP3A 誘導剤に関する推定結果等を考慮すると、強い及び中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与に注意が必要であるものの、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与について注意喚起する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する申請者の説明を了承した。また、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合の本薬の用量調節について、当該用量調節基準に基づき本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、（i）本薬の曝露量の増加により TLS 等が発現する可能性があること、（ii）当該用量調節基準に基づき本薬を投与した際の曝露量は本薬単独投与時の忍容性が確認された曝露量の概ね範囲内となることが PBPK モデルにより推定されたこと等も考慮すると、減量の目安として、CYP3A 阻害剤併用時の本薬の用量調節を添付文書で注意喚起することについては一定の理解は可能であり、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において当該用量調節基準を注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。また、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 1 試験、海外Ⅰb 相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 2 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、表 26 に示す海外第Ⅰ相試験 10 試験が提出された。

<sup>38)</sup> 海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）の維持投与期に本薬と中程度の CYP3A 阻害剤が併用された 31 例のうち、4 例が本薬を 200 mg に、2 例が 200 mg 未満に減量されていたものの、その他の患者では本薬を減量されていなかった。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	国内	M13-834	I / II	I 相パート： Arm A：再発又は難治性の NHL 又は MM 患者 Arm B：再発又は難治性の CLL/SLL 患者 II 相パート： Arm D：再発又は難治性の CLL 患者	Arm A：20 Arm B：6 Arm D：6	Arm A：本薬 50～400 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（300～1,200 mg）まで漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与 Arm B： <用量漸増期>第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与 <維持投与期*2>本薬 400 mg を QD で連日経口投与 Arm D： <用量漸増期>第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与 <維持投与期*2>RIT*3 との併用で、本薬 400 mg を QD で連日経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	M12-175	I	Arm A：再発又は難治性の CLL/SLL 患者 Arm B：再発又は難治性の NHL 患者	Arm A：116 Arm B：106	Arm A： <用量漸増パート> ・コホート A1：本薬 200 mg を QD で連日経口投与 ・コホート A2～A8：本薬 20 又は 50 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（150～1,200 mg）まで漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与 <拡大安全性パート> 本薬 20 mg を QD で経口投与を開始し、400 mg まで漸増後、400 mg を QD で連日経口投与 Arm B： <用量漸増パート> 本薬 20～400 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（200～900 mg）まで漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与 <拡大安全性パート> 本薬 400 mg を QD で経口投与を開始し、1,200 mg まで漸増した後、1,200 mg を QD で連日経口投与	安全性 PK
		M13-365	I b	再発の CLL/SLL 患者	49	<用量漸増パート> 本薬 20 又は 50 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（200～600 mg）まで漸増後、各規定用量を QD で 1 週間連日経口投与した後、RIT*3 との併用で、本薬各規定用量を QD で連日経口投与 <拡大安全性パート> 本薬 20 mg を QD で連日経口投与を開始し、400 mg に達するまで漸増後、RIT*3 との併用で、本薬 400 mg を QD で連日経口投与	安全性
		M13-982	II	17p 欠失を有する CLL 患者	158	<用量漸増期>第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与 <維持投与期*2>本薬 400 mg を QD で連日経口投与	有効性 安全性
		M14-032	II	イブルチニブ又は idelalisib による治療歴を有する再発又は難治性の CLL 患者	127	<用量漸増期>第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与 <維持投与期*2>本薬 400 mg を QD で連日経口投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
		MURANO	III	再発又は難治性のCLL患者	①194 ②195	① <用量漸増期>第1、2、3、4及び5週目にそれぞれ本薬20、50、100、200及び400 mgをQDで連日経口投与 <維持投与期*2>RIT*3との併用で、本薬400 mgをQDで連日経口投与 ② RIT*3との併用で、ベンダムスチン70 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1及び2日目に静脈内投与（最大6サイクルまで）	有効性 安全性
参考	海外	M13-363	I	健康成人	4	本薬液剤200 mgを単回経口投与	PK
		M13-364	I	再発又は難治性のNHL	12	ケトコナゾールとの併用下、本薬50 mgを第1及び8日目に経口投与	PK
		M14-253	I	健康成人	15	本薬50 mgを単回経口投与	PK
		M14-497	I	健康成人	12	リファンピシニンとの併用下、本薬200 mgを第1及び14日目に経口投与	PK
		M15-065	I	健康成人	①3 ②8	①フルファリンとの併用下、本薬400 mgを単回経口投与 ②フルファリン単独投与	PK
		M15-101	I	健康成人	24	本薬100 mgを空腹時又は食後に単回経口投与	PK
		M15-342	I	肝機能障害患者	24	本薬50 mgを単回経口投与	PK
		M15-719	I	健康成人	20	リトナビルとの併用下、本薬10 mgを単回経口投与	PK
		M16-042	I	健康成人	10	ジゴキシンの併用下、本薬100 mgを単回経口投与	PK
		M16-068	I	健康成人	12	アジスロマイシンの併用下、本薬100 mgを単回経口投与	PK

\*1: M15-101試験を除くすべての試験において、本薬は食後に投与することとされた、\*2: 漸増投与期の開始から第6週目以降とされた、\*3: 1サイクルを28日間として、各サイクルの第1日目に500 mg/m<sup>2</sup>（第1サイクルのみ375 mg/m<sup>2</sup>）を静脈内投与（最大6サイクル）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第I/II相試験（CTD 5.3.5.2-1: M13-834試験<2014年9月22日～実施中 [データカットオフ日: 年 月 日]>）

再発又は難治性のNHL又はMM患者（第I相パートのArm A、目標症例数: 15~24例）、及び再発又は難治性のCLL/SLL患者（Arm Bの目標症例数: 6例、II相パートのArm Dの目標症例数: 6例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内10施設で実施された<sup>19)</sup>。

用法・用量は、Arm A（①300 mg、②600 mg、③900 mg及び④1,200 mgコホート）では、第1週目に本薬①50、②100、③300又は④400 mgを、第2週目に本薬①100、②300、③600又は④800 mg、第3週目以降は本薬①300、②600、③900又は④1,200 mgをQDで食後に連日経口投与することとされた。Arm

Bでは、用量漸増期として、第1、2、3、4及び5週目にそれぞれ本薬20、50、100、200及び400mgをQDで食後に連日経口投与した後、維持投与期として第6週目から本薬400mgをQDで食後に連日経口投与することとされた。Arm Dでは、Arm Bと同一の用量漸増期の後、維持投与期は、1サイクルを28日間として、第6週目からRIT<sup>20)</sup>との併用で、本薬400mgをQDで食後に6サイクル連日経口投与した後、本薬400mgを単独でQDで食後に連日経口投与することとされた。いずれのArmにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から最長2年間まで投与を継続することとされた。

本試験のArm A、B及びArm Dに登録された32例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象は、Arm B及びDに登録された12例とされた。また、本薬が投与された32例全例が安全性の解析対象及びDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間<sup>39)</sup>において、Arm Aの600mgコホートで1/7例(Grade 2の薬疹)、Arm Dで1/6例(Grade 3のALT増加及びGrade 3の細菌性肺炎)にDLTが認められ、Arm BではDLTは認められなかった。なお、いずれのArmにおいてもMTDには達しなかった。

有効性について、IWCLL基準(Blood 2008; 111: 5446-56)又はIWG基準(J Clin Oncol 2007; 25: 579-86)<sup>40)</sup>に基づく治験責任医師判定による奏効率<sup>41)</sup>は、表27のとおりであった。

表 27 最良総合効果及び奏効率  
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、■■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	Arm B 本薬単独投与	Arm D 本薬/RIT 投与
	例数 (%)	例数 (%)
	6例	6例
CR	0	1 (16.7)
CRi	1 (16.7)	0
PR	5 (83.3)	3 (50.0)
SD	0	2 (33.3)
PD	0	0
奏効 (CR+CRi+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	6 (100 [54.1, 100])	4 (66.7 [22.3, 95.7])

なお、再発<sup>42)</sup>のCLL/SLL患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%)はArm B及びArm Dでそれぞれ100 [29.2, 100] (3/3例)及び100 [29.2, 100] (3/3例)であり、難治性<sup>43)</sup>のCLL/SLL患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%)はArm B及びArm Dでそれぞれ100 [29.2, 100] (3/3例)及び33.3 [0.8, 90.6] (1/3例)であった。

安全性について、Arm A、B及びDのいずれにおいても、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

<sup>39)</sup> DLT評価期間は、Arm Aでは治験薬投与開始後5週間、Arm Bでは治験薬投与後7週間、Arm Dでは治験薬投与開始後9週間とされた。

<sup>40)</sup> CLL患者ではIWCLL基準、SLL患者ではIWG基準に基づき判定が実施された。

<sup>41)</sup> 第II相パートのArm Dについては、再発又は難治性の日本人のCLL患者を対象としたイブルチニブの臨床試験で設定された閾値奏効率(「平成27年8月18日付け審査報告書 イムブルビカカプセル140mg」)等を参考に、閾値奏効率が20%と設定された。

<sup>42)</sup> 直近の前治療に対してPR以上の奏効を達成後6カ月以降に病勢進行が認められた患者。

<sup>43)</sup> 直近の前治療に対して治療反応性を示さない、又は治療中若しくは治療後6カ月未満に病勢進行が認められた患者。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : M12-175 試験<2011 年 5 月 23 日~実施中 [データカットオフ日: 年 月 日])

再発又は難治性の CLL/SLL 患者及び NHL 患者 (目標症例数: Arm A (CLL/SLL 患者) 最大 116 例 (用量漸増パート 56 例、拡大安全性パート最大 60 例)、Arm B (NHL 患者) 最大 95 例 (用量漸増パート最大 55 例、拡大安全性パート最大 40 例)) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

各 Arm における用法・用量は、それぞれ表 28 及び 29 のとおりであり、いずれのパートにおいても各規定用量に達するまで本薬を漸増した後、各規定用量を QD で食後に連日経口投与することとされた。いずれの Arm においても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から最長 2 年間まで投与を継続することとされた。

表 28 Arm A における本薬の用法・用量

パート	コホート	第 1 週目*1	第 2 週目	第 3 週目	第 4 週目	第 5 週目以降
用量漸増パート*2	A1	200 mg				
	A2	50 mg	100 mg	150 mg		
	A3			200 mg		
	A4			300 mg		
	A5			400 mg		
	A6	150 mg	600 mg			
	A7		800 mg			
	A8		1,200 mg			
拡大安全性パート*3		20~50 mg*4	100 mg	200 mg	400 mg	
		20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg

\*1: コホート A1 では本薬 200 mg を連日投与開始 3 日前、コホート A2~A8 では本薬 50 mg を連日投与開始 7 日前に、それぞれ単回経口投与することとされた、\*2: コホート A1 において 3/3 例で DLT (Grade 3 の TLS) が認められたことから、試験実施途中の 年 月 日付けで治験実施計画書が改訂され、コホート A2 以降は本薬を漸増投与する用法・用量に変更された、\*3: TLS のリスクを下げることを目的として試験途中の 年 月 日付けで治験実施計画書が改訂され、本薬の漸増方法が変更された、\*4: 第 1 日目に 20 mg、第 2~7 日目に 50 mg を投与することとされた

表 29 Arm B における本薬の用法・用量

パート	コホート	第 1 週目*	第 2 週目	第 3 週目	第 4 週目	第 5 週目	第 6 週目以降
用量漸増パート	B1	50 mg	100 mg	200 mg			
	B2	100 mg	200 mg	300 mg			
	B3	200 mg	300 mg	400 mg			
	B4		400 mg	600 mg			
	B5	300 mg	600 mg				
	B6	400 mg	900 mg				
	B7A	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	
	B7B	300 mg	600 mg	900 mg			
	B8A	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg
	B8B	400 mg	800 mg	1,200 mg			
	B8C	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	
	B9A	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1,200 mg	
拡大安全性パート		400 mg	800 mg	1,200 mg			

\*: コホート B1~B6 では本薬 200 又は 50 mg を、連日投与開始 7 日前に単回経口投与することとされた

本試験に登録された 222 例 (Arm A 116 例 (用量漸増パート 56 例、拡大安全性パート 60 例)、Arm B 106 例 (用量漸増パート 70 例、拡大安全性パート 36 例)) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

Arm A の DLT 評価期間<sup>44)</sup>において、用量漸増パートのコホート A1 の 3/3 例 (Grade 3 の TLS 3 例)、コホート A4 の 1/7 例 (Grade 4 の TLS)、コホート A6 の 1/15 例 (Grade 4 の好中球減少症) 及びコホート A8 の 1/5 例 (Grade 4 の TLS 及び Grade 5 の突然死) に DLT が認められたが、MTD には達しなかった。Arm B の DLT 評価期間<sup>44)</sup>において、用量漸増パートのコホート B4 の 1/8 例 (Grade 1 の呼吸困難)、コホート B5 の 2/10 例 (Grade 3 の発熱性好中球減少症、Grade 4 の好中球減少症各 1 例)、コホート B8A の 1/7 例 (Grade 1 のメレナ)、拡大安全性パートの 3/36 例 (Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 の悪性新生物進行、Grade 2 の嘔吐各 1 例) に DLT が認められたが、MTD には達しなかった。

安全性について、Arm A では、本薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、5/116 例 (4.3%) (用量漸増パートのコホート A1、コホート A6 及び A8 各 1 例並びに拡大安全性パート 2 例) に認められた。疾患進行 3 例 (用量漸増パートのコホート A1 及び A6 各 1 例並びに拡大安全性パート 1 例) 以外の死因は、突然死 (用量漸増パートのコホート A8) 及び小腸閉塞 (拡大安全性パート) 各 1 例であった。このうち、突然死 (用量漸増パートのコホート A8) 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。Arm B では、本薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、10/106 例 (9.4%) (用量漸増パートのコホート B4 1 例、コホート B5 1 例、コホート B7A 2 例、コホート B8B 1 例及びコホート B8C 2 例並びに拡大安全性パート 3 例) に認められた。疾患進行 9 例 (用量漸増パートのコホート B4 1 例、コホート B5 1 例、コホート B7A 1 例、コホート B8B 1 例及びコホート B8C 2 例並びに拡大安全性パート 3 例) 以外の死因は、呼吸不全 (用量漸増パートのコホート B7A) 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.1.2.2 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : M13-365 試験<2012 年 7 月 25 日~実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■月 ■日] )

再発の CLL/SLL 患者 (目標症例数: 最大 50 例 (用量漸増パート 30 例、拡大安全性パート最大 20 例)) を対象に、本薬/RIT の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、表 30 のとおりであり、各規定用量に達するまで本薬を漸増し、各規定用量を QD で食後に 1 週間連日経口投与した後、1 サイクルを 28 日間として、RIT<sup>20)</sup> との併用で、各規定用量を QD で食後に 6 サイクル連日経口投与した後、本薬単独で各規定用量を QD で食後に連日経口投与することとされた。いずれのパートにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から最長 4 年間まで投与を継続することとされた。

表 30 本薬の漸増方法

パート	コホート	第 1 週目	第 2 週目	第 3 週目	第 4 週目	第 5 週目以降
用量漸増パート	200 mg	50 mg	100 mg	200 mg		
	300 mg			300 mg		
	400 mg	20~50 mg*		200 mg	400 mg	
	500 mg				500 mg	
	600 mg				600 mg	
拡大安全性パート		20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg

\* : 第 1 日目に 20 mg、第 2~7 日目に 50 mg を投与することとされた

本試験に登録された 49 例 (用量漸増パート 41 例、拡大安全性パート 8 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、用量漸増パートの 400 mg コホートの第 1

<sup>44)</sup> 治験薬投与開始から各規定用量投与開始後 21 日目までとされた。

日目において、Grade 5 の高カリウム血症/TLS の発現により死亡した 1 例を除外した 48 例が DLT の評価対象とされた<sup>45)</sup>。

DLT の評価期間<sup>46)</sup>において、DLT は用量漸増パートの 300 mg コホート 2/10 例 (Grade 4 の食食細胞性組織球症及び Grade 4 の血小板減少症各 1 例) に認められたが、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、3/49 例 (6.1%) (用量漸増パートの 300 mg コホート、400 mg コホート及び 600 mg コホート各 1 例) に認められた。疾患進行 (用量漸増パートの 300 mg コホート 1 例) 以外の死因は、高カリウム血症/TLS (用量漸増パートの 400 mg コホート) 及び心筋虚血 (用量漸増パートの 600 mg コホート) 各 1 例であった。このうち、高カリウム血症/TLS (用量漸増パートの 400 mg コホート) 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.1.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : M13-982 試験<2013 年 6 月 27 日~実施中 [データカットオフ日 : ■■■年■月■日] )

17p 欠失を有する CLL 患者<sup>47)</sup> (目標症例数 : 150 例 (主要パート 100 例、拡大安全性パート 50 例) ) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 39 施設で実施された。

用法・用量は、いずれのパートにおいても、用量漸増期として本薬 20 mg から開始し、1 週間毎に 50、100、200 及び 400 mg の順で漸増<sup>48)</sup> した後、維持投与期として、本薬 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。いずれのパートにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から最長 2 年間まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 158 例 (主要パート 107 例、拡大安全性パート 51 例) 全例に本薬が投与された。主要パートに登録された 107 例のうち、中央判定によって 17p 欠失を有すると判定された 106 例が有効性の解析対象とされ、最初の被験者 70 例が主要解析の対象とされた。また、本試験に登録された 158 例全例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた主要パートにおける IWCLL 基準に基づく中央判定による奏効率<sup>49)</sup> (データカットオフ日<sup>50)</sup> : ■■■年■月■日) は、表 31 のとおりであった。

表 31 最良総合効果及び奏効率  
(中央判定、主要解析対象集団、■■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	70 例
CR	3 (4.3)
CRi	2 (2.9)
PR	49 (70.0)
NR*	16 (22.9)
奏効 (CR+CRi+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	54 (77.1 [65.6, 86.3])

\* : SD、PD 及び評価不能が NR とされた

<sup>45)</sup> RIT との併用投与開始前に発現した有害事象は、DLT として扱われないこととされた。

<sup>46)</sup> DLT 評価期間は、RIT 併用投与開始から当該投与開始後 28 日目までとされた。

<sup>47)</sup> 主要パートでは再発又は難治性の患者、拡大安全性パートでは未治療及び再発又は難治性の患者が対象とされた。

<sup>48)</sup> 主要パートでは、第 1 週目の第 1 日目に 20 mg、第 2~7 日目に 50 mg、第 2 週目に 100 mg、第 3 週目に 200 mg 及び第 4 週目に 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。拡大安全性パートでは、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。

<sup>49)</sup> 17p 欠失を有する再発又は難治性の CLL 患者を対象とした、フルダラビン、シクロホスファミド及び RIT の併用投与の臨床試験 (Blood 2011; 117: 3016-24) における奏効率 (35%) 等を参考に、閾値奏効率が 40% と設定された。

<sup>50)</sup> 最初に登録された 70 例について、①投与後 36 週目の疾患評価完了、②投与後 36 週目より前に疾患進行、③治験薬の投与中止又は全被験者の本薬の投与中止のいずれか早い時点で奏効が評価された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、16/158 例 (10.1%) (主要パート 13 例及び拡大安全性パート 3 例) に認められた。疾患進行 10 例 (主要パート 9 例及び拡大安全性パート 1 例) 以外の死因は、出血性卒中 (主要パート)、肝機能異常 (主要パート)、敗血症性ショック (主要パート)、心肺不全 (主要パート)、クレブシエラ性敗血症 (拡大安全性パート) 及び形質細胞性骨髄腫 (拡大安全性パート) 各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.1.2.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : M14-032 試験<2014 年 9 月 10 日~実施中 [データカットオフ日 : ■■■年■月■日] )

イブルチニブ又は idelalisib (本邦未承認) による治療歴を有する再発又は難治性の CLL 患者<sup>51)</sup> (目標症例数 : 120 例 (主要パート 60 例 (Arm A 40 例、Arm B 20 例)、拡大パート 60 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 15 施設で実施された。

用法・用量は、いずれのパートにおいても、用量漸増期として第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に連日経口投与した後、維持投与期として、本薬 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。いずれのパートにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最後の被験者が登録された日から最長 2 年間まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 127 例 (Arm A 43 例、Arm B 21 例、拡大パート 63 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率は、表 32 のとおりであった。

表 32 最良総合効果及び奏効率  
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、■■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	主要パート		拡大パート
	Arm A	Arm B	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
	43 例	21 例	44 例*
CR	3 (7.0)	2 (9.5)	1 (2.3)
CRi	1 (2.3)	1 (4.8)	2 (4.5)
PR	26 (60.5)	11 (52.4)	24 (54.5)
SD	8 (18.6)	6 (28.6)	12 (27.3)
PD	1 (2.3)	1 (4.8)	5 (11.4)
評価不能	4 (9.3)	0	0
奏効 (CR+CRi+PR)	30	14	27
(奏効率 [95%CI] (%))	(69.8 [53.9, 82.8])	(66.7 [43.0, 85.4])	(61.4 [45.5, 75.6])

\* : 拡大パートに登録された 63 例のうち、データカットオフ時点で投与後 36 週間までに 2 回目の有効性評価を実施した患者又は PD と判定された患者が評価対象とされた

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、7/127 例 (5.5%) (Arm A 4 例、Arm B 1 例、拡大パート 2 例) に認められた。疾患進行 2 例 (Arm A 及び Arm B 各 1 例) 以外の死因は、敗血症性ショック (Arm A)、窒息 (Arm A)、死亡 (Arm A)、コリネバクテリウム性敗血症 (拡大パート) 及びサイトカイン放出症候群 (拡大パート) 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>51)</sup> 主要パートの Arm A ではイブルチニブ、Arm B では idelalisib、拡大パートではイブルチニブ又は idelalisib による治療に対して不応、又は治療中若しくは治療後に PD に至った患者が対象とされた。

7.1.2.5 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : MURANO 試験< 年 月 日～実施中 [データカットオフ日 : 2017年5月8日] >)

再発又は難治性の CLL 患者 (目標症例数 : 370 例) を対象に、本薬/RIT の有効性及び安全性を BR と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 109 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/RIT 群では、用量漸増期として、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に連日経口投与した後、維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として、第 6 週目から RIT<sup>20</sup> との併用で、本薬 400 mg を QD で食後に 6 サイクル連日経口投与した後、本薬単独で QD で食後に連日経口投与することとされた。BR 群では、1 サイクルを 28 日間として、RIT<sup>20</sup> との併用で、ベンダムスチン 70 mg/m<sup>2</sup> を各サイクルの第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされた。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、本薬/RIT 群の本薬は維持投与期開始から最大 2 年間、BR 群の BR 投与は最大 6 サイクル投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 389 例 (本薬/RIT 群 194 例、BR 群 195 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 382 例 (本薬/RIT 群 194 例、BR 群 188 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が、約 140 件のイベント (目標のイベント数 186 件の 75%) が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Kittelson and Emerson の方法 (形状パラメータ P=2、A=R=0) (Biometrics 1999; 55: 874-82) を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の中間解析 (データカットオフ日 : 2017年5月8日) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 1 のとおりであり、BR 群に対する本薬/RIT 群の優越性が検証された。

表 33 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2017年5月8日データカットオフ)

	本薬/RIT 群	BR 群
例数	194	195
死亡又は増悪数 (%)	32 (16.5)	114 (58.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	17.0 [15.5, 21.6]
ハザード比 [95%CI] *1		0.17 [0.11, 0.25]
p 値 (両側) *2		<0.0001

\*1 : 17p 欠失の有無、リスクの状態 (高リスク (①17p 欠失を有する、②化学療法を含む一次治療が無効、又は③化学療法後 12 カ月以内若しくは免疫化学療法後 24 カ月以内に再発のいずれか一つ以上に該当) 又は低リスク (化学療法後 12 カ月以降又は免疫化学療法後 24 カ月以降に再発))、登録地域 (北米、オセアニア、西欧、中欧・東欧又はアジア) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.0047

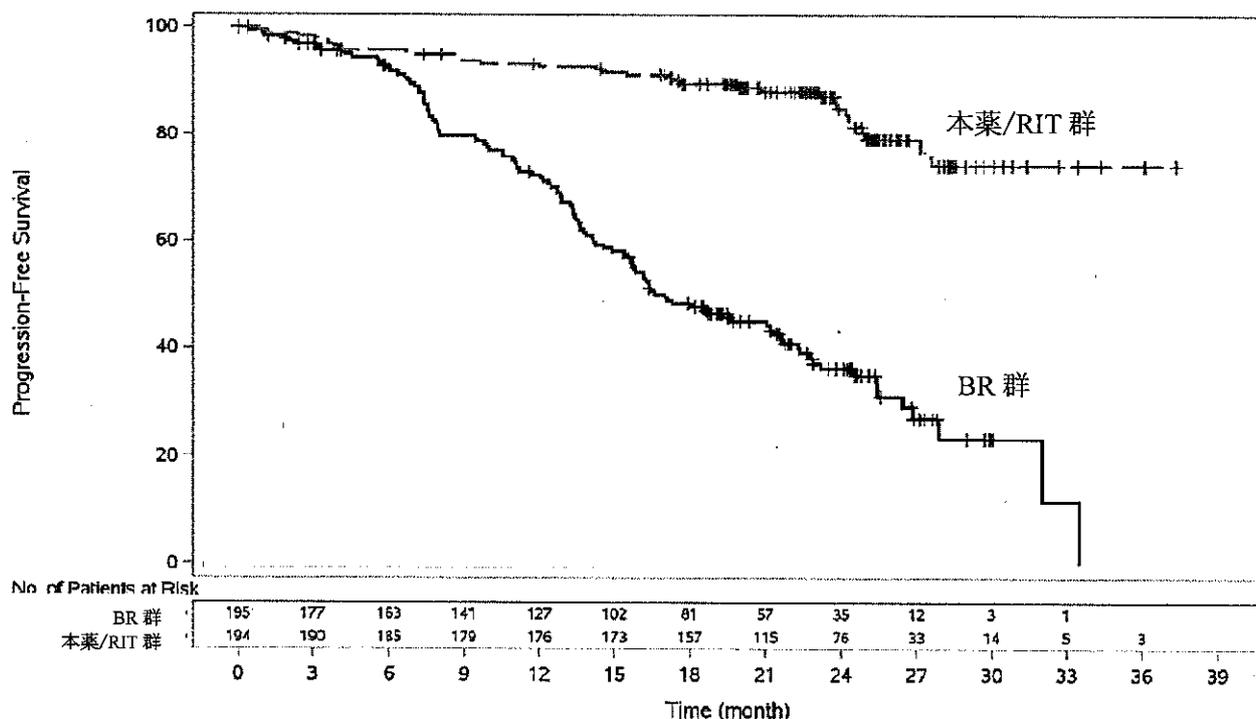


図1 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、治験責任医師判定、2017年5月8日データカットオフ)

なお、再発<sup>42)</sup>のCLL患者(本薬/RIT群164例、BR群166例)における治験責任医師判定によるPFSの中央値は、本薬/RIT群NE、BR群18.6カ月(ハザード比[95%CI]:0.14[0.09,0.23])、難治性<sup>43)</sup>のCLL患者(本薬/RIT群30例、BR群29例)における治験責任医師判定によるPFSの中央値は、本薬/RIT群NE、BR群13.6カ月(ハザード比[95%CI]:0.32[0.15,0.70])であった。

安全性について、治験薬の投与期間中又は本薬の投与終了後28日以内若しくはRITの投与終了後90日以内の死亡は、本薬/RIT群10/194例(5.2%)、BR群11/188例(5.9%)に認められた。死因は、本薬/RIT群で肺炎2例、肺炎/血小板減少症、敗血症、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各1例、BR群で敗血症及び肺の悪性新生物各2例、突然死、リステリア性敗血症、スケドスポリウム感染、AML、リンパ腫、出血性卒中及び肺塞栓症各1例であった。このうち、本薬/RIT群の血小板減少症、心筋梗塞及び敗血症各1例、BR群のリステリア性敗血症、敗血症及びAML各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験として10試験が提出された(6.2参照)。当該試験において試験期間中の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第I相試験(CTD5.3.3.1-1:M13-363試験<2014年9月~■■■■年■月>)

7.2.1.2 海外第I相試験(CTD5.3.3.4-1:M13-364試験<2013年12月~■■■■年■月>)

7.2.1.3 海外第I相試験(CTD5.3.1.2-1:M14-253試験<2013年12月~■■■■年■月>)

7.2.1.4 海外第I相試験(CTD5.3.3.4-2:M14-497試験<■■■■年■月~■■■■年■月>)

- 7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-3 : M15-065 試験<2015 年 1 月～      年   月>)
- 7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.2-2 : M15-101 試験<2014 年 10 月～      年   月>)
- 7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-1 : M15-342 試験<      年   月～      年   月>)
- 7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-4 : M15-719 試験<      年   月～      年   月>)
- 7.2.1.9 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-5 : M16-042 試験<      年   月～      年   月>)
- 7.2.1.10 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.4-6 : M16-068 試験<      年   月～      年   月>)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、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) であると判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、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) の Arm D を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、MURANO 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

MURANO 試験が計画された当時、NCCN ガイドライン (v.3.2012) 等において、17p 欠失のない再発又は難治性の CLL 患者に対する標準的な治療の一つとして、海外臨床試験 (J Clin Oncol 2011; 29: 3559-66 等) に基づき BR 投与が推奨されていた。また、17p 欠失を有する再発又は難治性の CLL 患者に対する標準的な治療は確立されていなかったものの、臨床現場において、BR が当該患者に対する治療の一つとして使用されていた。以上より、17p 欠失の有無を問わない再発又は難治性の CLL 患者を対象とした MURANO 試験の対照群として BR 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、MURANO 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL に対する治療は延命を期待して行われているものの、PFS の延長により、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等に加えて、疾患による症状を改善することで生活の質を向上させることが期待でき (Exper Rev Anticancer Ther 2011; 11: 1379-90) 、臨床的に意義があると考えられることから、MURANO 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CLL に対する治療は延命を期待して行われることから、本薬の有効性をより厳密に評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら MURANO 試験の対象患者において PFS の延長が得られることに臨床的意義があるとする申請者の説明

は一定の理解は可能である。以上より、本薬の有効性評価においては、MURANO 試験で主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

MURANO 試験において主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、BR 群に対する本薬/RIT 群の優越性が検証された (7.1.2.5 参照)。

また、IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS の結果は、表 34 のとおりであった。

表 34 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 5 月 8 日データカットオフ)

	本薬/RIT 群	BR 群
例数	194	195
死亡又は増悪数 (%)	35 (18.0)	106 (54.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	18.1 [15.8, 22.3]
ハザード比 [95%CI] *1		0.19 [0.13, 0.28]
p 値 (両側) *2		<0.0001

\*1: 17p 欠失の有無、リスクの状態 (高リスク (①17p 欠失を有する、②化学療法を含む一次治療が無効、又は③化学療法後 12 カ月以内若しくは免疫化学療法後 24 カ月以内に再発のいずれか一つ以上に該当) 又は低リスク (化学療法後 12 カ月以降又は免疫化学療法後 24 カ月以降に再発))、登録地域 (北米、オセアニア、西欧、中欧・東欧又はアジア) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

なお、17p 欠失の有無別の IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は表 35 のとおりであった。

表 35 17p 欠失の有無別の PFS の中間解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2017 年 5 月 8 日データカットオフ)

	17p 欠失を有する患者		17p 欠失を有しない患者	
	本薬/RIT 群	BR 群	本薬/RIT 群	BR 群
例数	46	46	127	123
死亡又は増悪数 (%)	7 (15.2)	27 (58.7)	20 (15.7)	67 (54.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [27.6, NE]	15.4 [10.0, 21.0]	NE [NE, NE]	21.4 [15.8, 24.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.13 [0.05, 0.29]		0.19 [0.12, 0.32]
p 値 (両側) *2		<0.0001		<0.0001

\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2: 非層別 log-rank 検定

MURANO 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、(i) 中央判定による CR 率、(ii) 中央判定による奏効率及び (iii) OS の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記 (i) の解析では統計学的な有意差が認められなかった。

副次評価項目とされた OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 36 及び図 2 のとおりであった。

表 36 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2017 年 5 月 8 日データカットオフ)

	本薬/RIT 群	BR 群
例数	194	195
死亡数 (%)	15 (7.7)	27 (13.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		0.48 [0.25, 0.90]
p 値 (両側) *2		0.0186

\*1: 17p 欠失の有無、リスクの状態 (高リスク (①17p 欠失を有する、②化学療法を含む一次治療が無効、又は③化学療法後 12 カ月以内若しくは免疫化学療法後 24 カ月以内に再発のいずれか一つ以上に該当) 又は低リスク (化学療法後 12 カ月以降又は免疫化学療法後 24 カ月以降に再発))、登録地域 (北米、オセアニア、西欧、中欧・東欧又はアジア) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

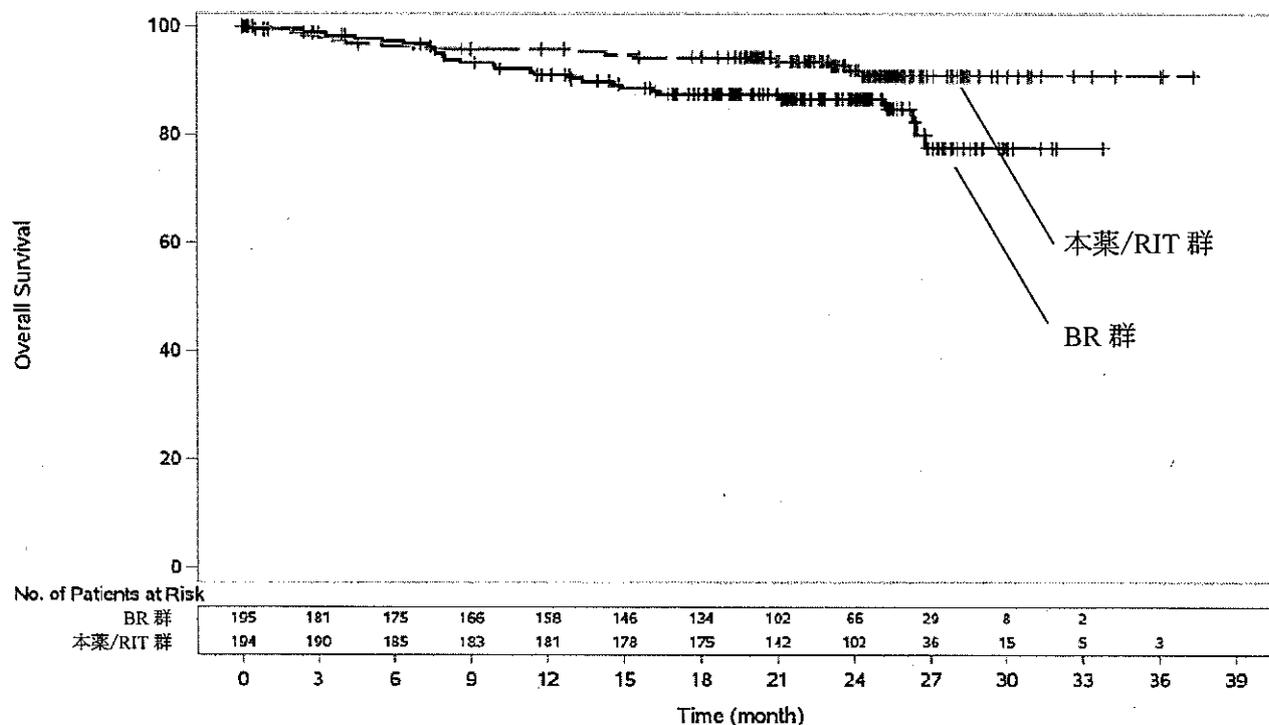


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2017年5月8日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点から、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬/RIT 投与の有効性は示されたと判断した。

- MURANO 試験において、主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく PFS について、BR 群に対する本薬/RIT 群の優越性が検証されたこと。
- MURANO 試験において、BR 群と比較して本薬/RIT 群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

#### 7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

M13-834 試験の第 II 相パートの Arm D において、IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定された奏効率の閾値 (20%) を上回ったことから (7.1.1.1 参照)、日本人患者に対する本薬/RIT 投与の有効性は期待できると考える。

なお、MURANO 試験の ITT 集団における IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率は、本薬/RIT 群及び BR 群において、それぞれ 93.3 及び 67.7%であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

M13-834 試験の Arm D で検討された日本人症例数は極めて限られており、日本人の再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、M13-834 試験の Arm D において一定の奏効が認められたことに加えて、①M13-834 試験の Arm B において、本薬単独投与により一定の奏効が認められたこと（7.1.1.1 参照）、②CLL の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと等も考慮すると、日本人の CLL 患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、TLS、感染症、骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における安全性の概要は、表 37 のとおりであった。

表 37 安全性の概要（MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D）

	例数 (%)		
	MURANO 試験		M13-834 試験 Arm D
	本薬/RIT 群 194 例	BR 群 188 例	
全有害事象	194 (100)	185 (98.4)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	161 (83.0)	135 (71.8)	6 (100)
死亡に至った有害事象	10 (5.2)	11 (5.9)	0
重篤な有害事象	90 (46.4)	81 (43.1)	1 (16.7)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	30 (15.5)	18 (9.6)	1 (16.7)
治験薬*の休薬に至った有害事象	137 (70.6)	76 (40.4)	3 (50.0)
治験薬*の減量に至った有害事象	29 (14.9)	28 (14.9)	2 (33.3)

\*：本薬、RIT 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上

MURANO 試験において、BR 群と比較して本薬/RIT 群で 10%以上高かった有害事象は、下痢（本薬/RIT 群：77 例（39.7%）、BR 群：31 例（16.5%）、以下、同順）及び好中球減少症（118 例（60.8%）、83 例（44.1%））であった。BR 群と比較して本薬/RIT 群で 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（112 例（57.7%）、73 例（38.8%））であった。BR 群と比較して本薬/RIT 群で 1%以上高かった死亡に至った有害事象は、肺炎（3 例（1.5%）、0 例）であった。BR 群と比較して本薬/RIT 群で 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（84 例（43.3%）、24 例（12.8%））

であった。BR 群と比較して本薬/RIT 群で 5%以上高かった重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して M13-834 試験の Arm D で発現率が 20%以上高かった有害事象は、リンパ球減少症（日本人患者 4 例（66.7%）、外国人患者 0 例、以下、同順）、白血球減少症（4 例（66.7%）、5 例（2.6%））、AST 増加（4 例（66.7%）、7 例（3.6%））、倦怠感（3 例（50.0%）、1 例（0.5%））、血小板減少症（3 例（50.0%）、26 例（13.4%））、悪心（4 例（66.7%）、41 例（21.1%））、ほてり（2 例（33.3%）、1 例（0.5%））、低リン酸血症（2 例（33.3%）、4 例（2.1%））、ALT 増加（2 例（33.3%）、9 例（4.6%））、食欲減退（2 例（33.3%）、9 例（4.6%））、注入に伴う反応（2 例（33.3%）、16 例（8.2%））及び好中球減少症（5 例（83.3%）、118 例（60.8%））であった。なお、上記の有害事象のうち、臨床検査値に関連する事象について臨床検査値の変動に基づき検討した結果、日本人患者と外国人患者の間で発現率に明確な差異は認められなかった。MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して M13-834 試験の Arm D で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症（4 例（66.7%）、0 例）、リンパ球減少症（4 例（66.7%）、0 例）、好中球減少症（5 例（83.3%）、112 例（57.7%））及び血小板減少症（2 例（33.3%）、12 例（6.2%））であった。MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して M13-834 試験の Arm D で発現率が 20%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（2 例（33.3%）、17 例（8.8%））であった。MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して M13-834 試験の Arm D で発現率が 20%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験において BR 群と比較して本薬/RIT 群で発現率が高かった有害事象に加えて、MURANO 試験の本薬/RIT 群において認められた死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（7.3.6 参照）については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、M13-834 試験の Arm D において検討された日本人症例数は極めて限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象も認められたことを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、日本人集団における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における安全性の結果を基に、MURANO 試験において BR 群と比較して本薬/RIT 群で発現率が高かった重篤又は死亡に至った有害事象、本薬/RIT 群において発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象、外国人と比較して日本人で発現率が高かった有害事象に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 TLS

#### ①TLSの発現状況について

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (狭域) の「腫瘍崩壊症候群」に該当する PT を集計した。

MURANO 試験において、TLS は本薬/RIT 群 6 例 (3.1%)、BR 群 2 例 (1.1%) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。重篤な TLS は本薬/RIT 群 4 例 (2.1%)、BR 群 1 例 (0.5%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った TLS は本薬/RIT 群 4 例 (2.1%) に認められ、BR 群では認められなかった。治験薬の減量に至った TLS は BR 群 1 例 (0.5%) に認められ、本薬/RIT 群では認められなかった。死亡に至った TLS 及び治験薬の投与中止に至った TLS は認められなかった。

M13-834 試験の Arm D において、TLS は認められなかった。

本申請において提出された、MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D 以外の CLL/SLL 患者を対象とした臨床試験において、TLS は M12-175 試験の Arm A の用量漸増パートで 8 例 (14.3%)、拡大安全性パートで 1 例 (1.7%)、M13-365 試験で 3 例 (6.1%)、M13-982 試験で 8 例 (5.1%)、M14-032 試験で 2 例 (1.6%) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。死亡に至った TLS は M13-365 試験で 1 例 (2.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、重篤な TLS は M12-175 試験の Arm A の用量漸増パートで 3 例 (5.4%)、M13-365 試験で 2 例 (4.1%)、M13-982 試験で 5 例 (3.2%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記の臨床試験において、本薬投与により TLS が認められた患者<sup>52)</sup>の詳細は表 38 のとおりであった。本薬投与による初回の TLS の発現までの期間 (中央値 (範囲)) は、2 (1~39) 日であり、本薬の初回投与時及び各漸増用量の初回投与直後に発現する傾向が認められた。

表 38 CLL/SLL 患者を対象とした臨床試験において TLS を発現した患者一覧

試験名 (パート)	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	重篤性	発現時の 本薬の用量	初回投与からの期間 (日) [発現時の用量への 増量後からの日数]	本薬との 因果関係	本薬の 投与変更	転帰
M12-175 Arm A (用量漸増)	7	女	TLS	3	非重篤	150 mg	23 [増量 2 日目]	あり	なし	回復
	6	男	TLS	3	非重篤	50 mg	1	あり	なし	回復
	5	男	TLS	4	非重篤	1,200 mg	23 [増量 1 日目]	あり	なし	回復
	7	女	TLS	4	重篤	50 mg	2	あり	中止	回復 <sup>*)</sup>
	6	男	TLS	3	非重篤	200 mg	2	あり	減量	回復
	7	女	TLS	3	重篤	100 mg	1	あり	減量	回復
	6	男	TLS	3	非重篤	20 mg	1	あり	なし	回復
	7	女	TLS	3	重篤	200 mg	1	あり	減量	回復
M12-175 Arm A (拡大安全性)	6	女	TLS	3	非重篤	50 mg	1	あり	なし	回復
M13-365	5	男	TLS	5	重篤	50 mg	1	あり	中止	死亡
	7	女	TLS	3	重篤	50 mg	2	あり	休薬	回復
	7	男	TLS	3	非重篤	50 mg	2	あり	なし	回復
M13-982	7	女	TLS	3	非重篤	20 mg	1	あり	なし	回復
	7	男	TLS	3	非重篤	50 mg	2	あり	休薬	回復
	7	男	TLS	3	非重篤	50 mg	2	あり	なし	回復
	7	女	TLS	3	重篤	20 mg	1	あり	なし	回復

<sup>52)</sup> TLS に対する予防措置については、TLS の発現状況を踏まえて複数回改訂されているため臨床試験の実施時期等によって内容は異なるものの、各臨床試験において、TLS に対する予防措置が実施されていた。

試験名 (パート)	年齢	性別	MedDRA PT	Grade	重篤性	発現時の 本薬の用量	初回投与からの期間 (日) [発現時の用量への 増量後からの日数]	本薬との 因果関係	本薬の 投与変更	転帰
M14-032	7■	男	TLS	3	重篤	200 mg	29 [増量1日目]	あり	休薬	回復
	4■	男	TLS	3	重篤	200 mg	17 [増量2日目]	あり	休薬	回復
	6■	男	TLS	3	重篤	200 mg	26 [増量3日目]	あり	休薬	回復
	6■	女	TLS	3	重篤	200 mg	39 [増量5日目]	あり	休薬	回復
	5■	男	TLS	3	非重篤	20 mg	8 [増量7日目]	あり	休薬	回復
	5■	男	TLS	3	非重篤	50 mg	6 [増量2日目]	なし	なし	回復
MURANO	7■	男	TLS	3	重篤	20 mg	1	あり	なし	回復
	6■	男	TLS	3	重篤	20 mg	1	あり	休薬	回復
	7■	女	TLS	3	重篤	50 mg	2	あり	休薬	回復
	6■	女	TLS	3	重篤	50 mg	2	あり	休薬	回復
	6■	男	TLS	3	不明	100 mg <sup>*2</sup>	1	あり	休薬	回復
	3■	男	TLS	3	非重篤	100 mg	16 [増量2日目]	あり	なし	回復

\*1: TLSを発現した翌日に突然死となった、\*2: 投与過誤により初回用量の本薬 20 mg ではなく 100 mg が投与された。

また、海外での製造販売後の安全性情報 (■■■■年 ■月 ■日データカットオフ) において、TLS は 93 例に認められた。死亡に至った TLS は 8 例に認められ、うち、2 例では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な TLS は 87 例に認められ、うち、33 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

## ②TLS に対する予防措置及び対処法について

申請者は、本薬投与時の TLS に対する予防及び対処法について、以下のように説明している。

(i) M12-175 試験 Arm A の用量漸増パートのコホート A1 において、3/3 例 (100%) に TLS が認められたこと、(ii) M12-175 試験 Arm A の用量漸増パートのコホート A8 及び M13-365 試験の用量漸増パートのコホート 3 において、TLS 発現中の死亡が 2 例に認められたこと等を考慮すると、本薬の投与開始初期及び本薬の用量漸増初期では本薬の血中濃度が増加することにより腫瘍量が急激に減少することで、TLS が発現する可能性がある。以上を踏まえ、腫瘍量の減少を緩徐にすることにより TLS の発現リスクを軽減させることを目的として、本薬の開始用量及び漸増方法、TLS 発現時の用量調節基準について検討するとともに (7.R.5.1 及び 7.R.5.3 参照)、MURANO 試験では表 39 に示した腫瘍量に基づく TLS リスク分類を定義した上で、TLS リスク分類に応じた下記の TLS に対する予防措置及び対処法、並びに血液学的検査等によるモニタリングが実施された。

表 39 MURANO 試験において用いられた TLS リスク分類

リスク	定義
低リスク	すべての測定可能なリンパ節の最大径が 5 cm 未満、かつ ALC $25 \times 10^9 / L$ 未満
中間リスク	いずれかの測定可能なリンパ節の最大径が 5 cm 以上 10 cm 未満、又は ALC $25 \times 10^9 / L$ 以上
高リスク	①いずれかの測定可能なリンパ節の最大径が 10 cm 以上、又は②いずれかの測定可能なリンパ節の最大径が 5 cm 以上 10 cm 未満かつ ALC $25 \times 10^9 / L$ 以上

- 高尿酸血症治療薬の投与について：
  - TLS リスク分類にかかわらず、本薬開始用量の初回投与 3 日前から RIT 初回投与 7 日後まで、高尿酸血症治療薬（アロプリノール 300 mg/day 等）を連日経口投与すること。
  - 高リスクの患者において本薬の初回投与前に高尿酸血症が認められる場合、本薬の初回投与前にラスブリカーゼ（遺伝子組換え）を投与すること。
- 水分補給について：
  - TLS リスク分類にかかわらず、本薬開始用量及び各漸増用量の初回投与 2 日前から少なくとも 1 日後まで、1 日 1.5～2 L の水分を連日経口で摂取すること。
  - 中間及び高リスクの患者の場合、上記に加え、本薬開始用量及び各漸増用量の初回投与日<sup>53)</sup>に、1.5～2 L<sup>54)</sup> の補液を点滴静注すること。
- 血液学的検査等によるモニタリングについて：
  - TLS リスク分類にかかわらず、本薬開始用量及び各漸増用量の初回投与前 72 時間以内、投与直前、投与 8 及び 24 時間後に、血液学的検査及び血液生化学検査を実施すること。
  - 高リスク患者及び中間リスクの患者で CrCL が 80 mL/min 未満の場合、上記に加え、本薬開始用量及び各漸増用量の初回投与 4 及び 12 時間後に、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施すること。
- 入院管理について：
  - 高リスクの患者及び中間リスクの患者で CrCL が 80 mL/min 未満の場合、本薬 20 又は 50 mg の初回投与前日から投与 24 時間後まで、入院下で管理すること。

MURANO 試験において、上記の設定に従うことにより死亡に至った TLS は認められず、TLS の管理が可能であったこと等から、下記の変更を加えた上で、MURANO 試験において実施された TLS リスク分類に基づく本薬投与時に推奨される TLS の予防及び対処法等について、添付文書により注意喚起することとした。

- 高尿酸血症治療薬の投与期間について、TLS の徴候の有無に基づき医師が判断することが可能であると考えられることから、具体的な投与期間を規定しないこととした。
- 水分補給について、TLS のリスクのみではなく患者の全身状態に応じて決定されるべきであることから、点滴静注による補液の具体的な量は規定せず、高リスク患者に対する推奨量のみを設定することとした。
- 血液学的検査の実施時期について、TLS の発現は各漸増用量の初回投与直後に多い傾向が認められたことから、各漸増用量の初回投与後 24 時間以降の検査の実施時期等については、規定しないこととした。

なお、日本人の再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした M13-834 試験の Arm B 及び Arm D が、MURANO 試験での設定に準じた TLS に対する予防措置及び対処法を用いて実施された結果、当該試験において TLS は認められなかった。

<sup>53)</sup> 中間リスクの患者では 50 mg への増量時、高リスクの患者では 50、100、200 及び 400 mg への増量時とされた。

<sup>54)</sup> 入院管理が必要な患者については、2～3 L の補液を点滴静注することとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬の投与により死亡を含む重篤な TLS が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては TLS の発現に注意が必要である。また、本薬投与による TLS について、投与開始又は増量後 1~2 日で認められた患者が多かったことから、投与開始又は増量時点から注意が必要である。

TLS に対する予防措置及び対処法等について、TLS の発現リスクは腫瘍量に加えて患者の全身状態、合併疾患等を考慮した上で判断されること等を考慮すると、MURANO 試験における設定を一部改変した内容を注意喚起する旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。以上を踏まえ、本薬投与に際しては、TLS に対する予防措置やモニタリング等を行うとともに、TLS の発現時には速やかに適切な対応がなされるよう、臨床試験における TLS の発現状況、推奨される TLS の予防及び対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、上記の TLS に対する予防措置及び対処法等を用いた場合の TLS の発現状況等に関する情報が限られていること等を考慮すると、製造販売後において引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供が必要であると判断した。

### 7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における感染症の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	MURANO 試験				M13-834 試験 Arm D	
	本薬/RIT 群 194 例		BR 群 188 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	145 (74.7)	35 (18.0)	116 (61.7)	43 (22.9)	3 (50.0)	2 (33.3)
上気道感染	43 (22.2)	3 (1.5)	29 (15.4)	2 (1.1)	0	0
鼻咽頭炎	22 (11.3)	0	10 (5.3)	0	0	0
気管支炎	20 (10.3)	1 (0.5)	13 (6.9)	2 (1.1)	1 (16.7)	0
肺炎	18 (9.3)	12 (6.2)	22 (11.7)	15 (8.0)	0	0
副鼻腔炎	18 (9.3)	3 (1.5)	5 (2.7)	1 (0.5)	0	0
咽頭炎	13 (6.7)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
尿路感染	12 (6.2)	1 (0.5)	7 (3.7)	0	0	0
気道感染	11 (5.7)	1 (0.5)	6 (3.2)	0	0	0
下気道感染	11 (5.7)	0	5 (2.7)	1 (0.5)	0	0
結膜炎	10 (5.2)	0	5 (2.7)	0	1 (16.7)	0
インフルエンザ	10 (5.2)	2 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
口腔ヘルペス	8 (4.1)	0	12 (6.4)	0	0	0
膀胱炎	6 (3.1)	1 (0.5)	0	0	1 (16.7)	0
帯状疱疹	4 (2.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	0	1 (16.7)	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
細菌感染	0	0	0	0	1 (16.7)	0

\* : MURANO 試験は MedDRA/J ver. 19.1、M13-834 試験は MedDRA/J ver. 21.0

MURANO 試験において、死亡に至った感染症は、本薬/RIT 群 4 例 (2.1% : 肺炎 3 例、敗血症 1 例)、BR 群 4 例 (2.1% : 敗血症 2 例、リステリア性敗血症及びスケドスポリウム感染各 1 例) に認められ、

うち、本薬/RIT 群の敗血症 1 例、BR 群の敗血症及びリステリア性敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬/RIT 群 40 例（20.6%：肺炎 16 例、インフルエンザ、上気道感染及び肺感染各 3 例、副鼻腔炎、虫垂炎及び気道感染各 2 例、敗血症、尿路感染、カンピロバクター胃腸炎、膀胱炎、憩室炎、丹毒、ロタウイルス胃腸炎、ヘモフィルス感染、単純ヘルペス性外耳炎、带状疱疹、髄膜炎、モラクセラ感染、結核性腹膜炎、インフルエンザ性肺炎、レンサ球菌性肺炎、真菌性気道感染、ウイルス性気道感染、ライノウイルス感染、歯膿瘍、シュードモナス性尿路感染、ウイルス感染及びウイルス性上気道感染各 1 例（重複あり））、BR 群 45 例（23.9%：肺炎 15 例、敗血症 4 例、インフルエンザ、上気道感染、気管支炎及び咽頭炎各 2 例、副鼻腔炎、尿路感染、頸部膿瘍、異型肺炎、気管支肺炎アスペルギルス症、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸菌性敗血症、ウイルス性胃腸炎、B 型肝炎、リステリア性敗血症、限局性感染、下気道感染、好中球減少性敗血症、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎球菌性菌血症、ニューモシチス・イロベチ肺炎、レジオネラ菌性肺炎、スケドスポリウム感染、敗血症性ショック、ブドウ球菌感染、尿路性敗血症及び水痘带状疱疹ウイルス感染各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/RIT 群の肺炎 5 例、上気道感染及びインフルエンザ 2 例、敗血症、虫垂炎、カンピロバクター胃腸炎、憩室炎、単純ヘルペス性外耳炎、肺感染、結核性腹膜炎、インフルエンザ性肺炎、レンサ球菌性肺炎、ウイルス感染及びウイルス性上気道感染各 1 例、BR 群の肺炎 4 例、敗血症 2 例、上気道感染、大腸菌性敗血症、リステリア性敗血症、限局性感染、下気道感染、好中球減少性敗血症、レジオネラ菌性肺炎、敗血症性ショック、尿路感染、尿路性敗血症及び水痘带状疱疹ウイルス感染各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬/RIT 群 5 例（2.6%）、BR 群 6 例（3.2%）、治験薬の休薬に至った感染症は本薬/RIT 群 46 例（23.7%）、BR 群 18 例（9.6%）、治験薬の減量に至った感染症は本薬/RIT 群 1 例（0.5%）、BR 群 5 例（2.7%）に認められた。

M13-834 試験の Arm D において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 1 例（16.7%：細菌性肺炎 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は 1 例（16.7%）、治験薬の減量に至った感染症は 1 例（16.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

機構は、MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における①日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）及び HBV 感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに日和見感染症に対する予防投与の規定及び実施状況、及び②日和見感染症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D では、日和見感染症に対する予防投与及びモニタリングは、治験責任医師の判断に基づいて考慮することとされ、HBV 感染に対するスクリーニング及び HBV 再活性化に対する対応は、それぞれの国及び地域のガイドラインに従うこととされた。

上記②について、日和見感染症の発現状況と予防投与の実施状況は下記のとおりであった。

- HBV による感染症<sup>55)</sup> について、MURANO 試験では本薬/RIT 群 3/194 例（1.5%）、BR 群 4/188 例（2.1%）で予防投与が実施され、M13-834 試験の Arm D では予防投与は実施されなかった。HBV による感染症は、予防投与を受けていた患者では認められず、予防投与を受けていなかった患者では

<sup>55)</sup> MedDRA PT の「B 型肝炎」、「B 型肝炎再活性化」及び「急性 B 型肝炎」を集計した。

MURANO 試験の本薬/RIT 群 0/191 例、BR 群 1/184 例 (0.5%) に認められ、M13-834 試験の Arm D では認められなかった。

- CMV による感染症<sup>56)</sup> について、MURANO 試験では本薬/RIT 群 67/194 例 (34.5%)、BR 群 81/188 例 (43.1%)、M13-834 試験の Arm D では 4/6 例 (66.7%) に予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与を受けていた患者では MURANO 試験の本薬/RIT 群 1/67 例 (1.5%)、BR 群 0/81 例、M13-834 試験の Arm D 0/4 例に認められ、予防投与を受けていなかった患者では認められなかった。
- 結核菌による感染症<sup>57)</sup> について、MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D で予防投与を受けていた患者は認められなかった。結核菌による感染症は、MURANO 試験の本薬/RIT 群 1/194 例 (0.5%)、BR 群 0/188 例、M13-834 試験の Arm D 0/6 例に認められた。
- ニューモシスチス・イロペチイによる感染症<sup>58)</sup> について、MURANO 試験では本薬/RIT 群 56/194 例 (28.9%)、BR 群 79/188 例 (42.0%)、M13-834 試験の Arm D では 6/6 例 (100%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロペチイによる感染症は、予防投与を受けていた患者では MURANO 試験の本薬/RIT 群 0/56 例、BR 群 1/79 例 (1.3%)、M13-834 試験の Arm D 0/6 例に認められ、予防投与を受けていなかった患者では認められなかった。
- VZV による感染症<sup>59)</sup> について、MURANO 試験では本薬/RIT 群 67/194 例 (34.5%)、BR 群 81/188 例 (43.1%)、M13-834 試験の Arm D では 4/6 例 (66.7%) で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与を受けていた患者では、MURANO 試験の本薬/RIT 群 4/67 例 (6.0%)、BR 群 2/81 例 (2.5%)、M13-834 試験の Arm D 1/4 例 (25.0%) に認められ、予防投与を受けていなかった患者では MURANO 試験の本薬/RIT 群 1/127 例 (0.8%)、BR 群 5/107 例 (4.7%)、M13-834 試験の Arm D 0/2 例に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験及び M13-834 試験において、①本薬投与による感染症の発現率は高く、かつ Grade 3 以上の感染症の発現も多く認められていること、及び②本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、上記の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については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

<sup>56)</sup> MedDRA HLT の「サイトメガロウイルス感染」に該当する PT のうち、「先天性サイトメガロウイルス感染」を除くすべての PT を集計した。

<sup>57)</sup> MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT のうち、「先天性結核症」を除くすべての PT を集計した。

<sup>58)</sup> MedDRA PT の「ニューモシスチス・イロペチイ感染」及び「ニューモシスチス・イロペチイ肺炎」を集計した。

<sup>59)</sup> MedDRA PT の「先天性水痘感染症」、「播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染」、「水痘後脳炎」、「陰部帯状疱疹」、「出血性水痘症候群」、「帯状疱疹」、「皮膚播種性帯状疱疹」、「播種性帯状疱疹」、「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性髄膜神経根炎」、「帯状疱疹性壊死性網膜炎」、「耳帯状疱疹」、「帯状疱疹性咽頭炎」、「眼帯状疱疹」、「ヘルペス後神経痛」、「水痘」、「水痘性角膜炎」、「ワクチン接種後の水痘」、「水痘ウイルス検査」、「水痘ウイルス検査陽性」、「水痘帯状疱疹性胃炎」、「水痘帯状疱疹性食道炎」、「水痘帯状疱疹性肺炎」、「水痘帯状疱疹ウイルス感染」を集計した。

### 7.R.3.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA PTの「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」、「リンパ球数減少」、「リンパ球減少症」、「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」及び「全血球数減少」を集計した。

MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における骨髄抑制の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの試験で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況 (MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D)

MedDRA PT <sup>1</sup>	例数 (%)					
	MURANO 試験				M13-834 試験 Arm D	
	本薬/RIT 群 194 例		BR 群 188 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	146 (75.3)	133 (68.6)	117 (62.2)	97 (51.6)	6 (100)	6 (100)
好中球減少症	118 (60.8)	112 (57.7)	83 (44.1)	73 (38.8)	5 (83.3)	5 (83.3)
貧血	30 (15.5)	21 (10.8)	43 (22.9)	26 (13.8)	0	0
血小板減少症	26 (13.4)	12 (6.2)	42 (22.3)	19 (10.1)	3 (50.0)	2 (33.3)
好中球数減少	11 (5.7)	10 (5.2)	13 (6.9)	11 (5.9)	5 (83.3)	5 (83.3)
発熱性好中球減少症	7 (3.6)	7 (3.6)	19 (10.1)	18 (9.6)	0	0
白血球減少症 <sup>*2</sup>	5 (2.6)	0	9 (4.8)	3 (1.6)	4 (66.7)	4 (66.7)
リンパ球減少症 <sup>*2</sup>	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)	4 (66.7)	4 (66.7)

\*1: MURANO 試験は MedDRA/J ver. 19.1、M13-834 試験は MedDRA/J ver. 21.0、\*2: MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における臨床検査値の変動に基づく①白血球減少症 (Grade 2 以上) 及び②リンパ球減少症 (Grade 2 以上) は、それぞれ①78.9%及び 100%、②80.9%及び 100%であった。

MURANO 試験において、死亡に至った骨髄抑制は、本薬/RIT 群 1 例 (0.5%: 血小板減少症 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬/RIT 群 16 例 (8.2%: 発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症及び貧血各 3 例、血小板減少症 2 例、汎血球減少症 1 例)、BR 群 26 例 (13.8%: 発熱性好中球減少症 16 例、貧血 5 例、好中球減少症 3 例、血小板減少症 2 例、好中球減少性敗血症 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/RIT 群の発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症 3 例、貧血 2 例、血小板減少症及び汎血球減少症各 1 例、BR 群の発熱性好中球減少症 14 例、貧血 4 例、好中球減少症 3 例、血小板減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本薬/RIT 群 12 例 (6.2%)、BR 群 8 例 (4.3%)、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本薬/RIT 群 98 例 (50.5%)、BR 群 36 例 (19.1%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は本薬/RIT 群 21 例 (10.8%)、BR 群 20 例 (10.6%) に認められた。

M13-834 試験の Arm D において、死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は 1 例 (16.7%)、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は 1 例 (16.7%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は 2 例 (33.3%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D において、①本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現が多く認められていること、及び②本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。した

がって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬及び併用薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (狭域) の「悪性腫瘍」及び「骨髄異形成症候群」に該当する PT のうち、「慢性リンパ性白血病」を除くすべての PT を集計した。

MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における二次性悪性腫瘍の発現状況は、表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの試験で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況 (MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	MURANO 試験				M13-834 試験 Arm D	
	本薬/RIT 群 194 例		BR 群 188 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	21 (10.8)	12 (6.2)	13 (6.9)	10 (5.3)	0	0
皮膚有棘細胞癌	5 (2.6)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
扁平上皮癌	5 (2.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
基底細胞癌	4 (2.1)	0	2 (1.1)	0	0	0
MDS	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	0	0
結腸直腸癌	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0

\* : MURANO 試験は MedDRA/J ver. 19.1、M13-834 試験は MedDRA/J ver. 21.0

MURANO 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は本薬/RIT 群 1 例 (0.5% : 結腸直腸癌 1 例)、BR 群 4 例 (2.1% : 肺の悪性新生物 2 例、AML 及びリンパ腫各 1 例) に認められ、うち、BR 群の AML 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬/RIT 群 12 例 (6.2% : 扁平上皮癌 3 例、結腸直腸癌及び MDS 各 2 例、胃腺癌、基底細胞癌、結腸癌、悪性黒色腫、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、膵癌及び皮膚癌各 1 例 (重複あり))、BR 群 9 例 (4.8% : 肺の悪性新生物 2 例、扁平上皮癌、AML、結腸腺癌、リンパ腫、甲状腺髄様癌、前立腺癌及び移行上皮癌各 1 例) に認められ、うち、本薬/RIT 群の扁平上皮癌及び MDS 各 1 例、BR 群の AML 及び移行上皮癌各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は本薬/RIT 群 2 例 (1.0%) に認められ、BR 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は本薬/RIT 群 2 例 (1.0%)、BR 群 1 例 (0.5%) に認められた。治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

M13-834 試験の Arm D において、死亡に至った二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験において、①認められた二次性悪性腫瘍の発現例数は限られていること、及び②二次性悪性腫瘍の種類や発現時期に一定の傾向は認められなかったことを考慮すると、現時点で得られている情報から本薬投与と二次性悪性腫瘍の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、MURANO 試験において、①BR 群と比較して本薬/RIT 群で発現率が高い傾向が認められ、かつ本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍も認められたこと、及び②重篤な二次性悪性腫瘍

が複数例に認められたこと等を考慮すると、添付文書等により臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

### 7.R.3.6 その他

申請者は、MURANO 試験の本薬/RIT 群で発現率が高かった胃腸障害の発現状況について、以下のよう

に説明している。

胃腸障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する PT を集計した。

MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D における胃腸障害の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの試験で発現率が 10%以上の胃腸障害の発現状況 (MURANO 試験及び M13-834 試験の Arm D)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	MURANO 試験				M13-834 試験 Arm D	
	本薬/RIT 群 194 例		BR 群 188 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	122 (62.9)	15 (7.7)	113 (60.1)	6 (3.2)	5 (83.3)	0
下痢	77 (39.7)	5 (2.6)	31 (16.5)	2 (1.1)	2 (33.3)	0
悪心	41 (21.1)	1 (0.5)	64 (34.0)	1 (0.5)	4 (66.7)	0
便秘	27 (13.9)	1 (0.5)	39 (20.7)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	16 (8.2)	1 (0.5)	23 (12.2)	1 (0.5)	0	0
口内炎	1 (0.5)	0	3 (1.6)	0	1 (16.7)	0

\* : MURANO 試験は MedDRA/J ver. 19.1、M13-834 試験は MedDRA/J ver. 21.0

MURANO 試験において、死亡に至った胃腸障害は認められなかった。重篤な胃腸障害は、本薬/RIT 群 9 例 (4.6% : 下痢 2 例、嘔吐、腹痛、腹水、クローン病、消化不良、胃腸出血、食道閉塞症及び小腸閉塞各 1 例 (重複あり))、BR 群 4 例 (2.1% : 嘔吐、痔瘻、大腸炎及び悪心各 1 例) に認められ、うち、本薬/RIT 群の下痢 2 例、クローン病及び小腸閉塞各 1 例、BR 群の痔瘻、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った胃腸障害は本薬/RIT 群 3 例 (1.5%) に認められ、BR 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った胃腸障害は本薬/RIT 群 17 例 (8.8%)、BR 群 3 例 (1.6%) に認められた。治験薬の減量に至った胃腸障害は本薬/RIT 群 3 例 (1.5%) に認められ、BR 群では認められなかった。

M13-834 試験の Arm D において、死亡に至った胃腸障害、重篤な胃腸障害、治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った胃腸障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験の本薬/RIT 群において、胃腸障害に関連する有害事象は高頻度で認められたものの、当該事象の多くは Grade 3 以下であった。また、MURANO 試験の本薬/RIT 群で認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な胃腸障害はいずれも管理可能であった。しかしながら、本薬投与により胃腸障害が一定の頻度で認められたこと等を考慮すると、臨床試験における胃腸障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「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）」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性の CLL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

###### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v5.2019) : 17p 欠失又は *TP53* 変異の有無によらず、再発又は難治性の CLL/SLL 患者には、本薬と RIT との併用投与 (Category 1<sup>60)</sup>) 又は本薬単独投与 (Category 2A<sup>61)</sup>) が推奨される。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v78-84 及び eUpdate (2017年6月27日版)) : 17p 欠失又は *TP53* 変異の有無によらず、B細胞受容体阻害剤による治療の適応とならない又は治療後に再発した CLL 患者には、本薬の投与が治療選択肢の一つとされる (エビデンスレベル III, B<sup>62)</sup>) 。
- 米国 NCI-PDQ (2018年2月7日版) : 再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬単独投与の奏効率は 70% であった (エビデンスレベル 3 iii Div<sup>63)</sup>)

###### <教科書>

- Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA) : 17p 欠失を有する CLL 患者を対象とした臨床試験の成績から有効性が期待され、モノクローナル抗体との併用試験が実施されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした MURANO 試験において、本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬/RIT 投与は再発又は難治性の CLL 患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験の結果、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたものの、本邦において、再発又は難治性の CLL に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤としてイブルチニブ、アレムツズマブ、オフアツムマブ等が承認されており、当該抗悪性腫瘍剤と本薬/RIT 投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬/RIT 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

<sup>60)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>61)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>62)</sup> 前向きコホート試験で、中等度から高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性は限られるものの一般的に推奨される。

<sup>63)</sup> 非連続のケースシリーズで、評価項目は奏効率で評価。

なお、本薬と上記の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、明確に結論付けることは困難であるものの、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

#### 7.R.4.2 本薬の効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした MURANO 試験において本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。なお、MURANO 試験では、SLL に対する治療効果判定基準として CLL と同じ IWCLL 基準を用いることは適切ではないと考えられたこと等から、CLL 患者のみが組入れ対象とされ、SLL 患者は対象とされなかった。しかしながら、CLL と SLL との間で CLL 細胞の分布が異なるものの、SLL は CLL と同一の細胞に由来する同一の疾患とされており (World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (IARC Press, 2017))、国内外の診療ガイドライン等でも、CLL は SLL と併記され両疾患は同一の疾患として治療することが推奨されていること (NCCN ガイドライン (v5.2019) 等) 等を考慮すると、SLL についても本薬の投与対象とすることは可能と考える。以上より、本薬の効能・効果を「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)」と設定した。

なお、CLL/SLL 患者を対象とされた M13-834 試験の Arm B、M12-175 試験の Arm A 及び M13-365 試験の SLL 患者において、それぞれ 2/2 例 (100%)、13/14 例 (92.9%) 及び 0/1 例に奏効が認められた。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはベネトクラクスとして 400 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。開始用量として、20 mg を 1 日 1 回 1 週間経口投与し、その後 50 mg を 1 日 1 回 1 週間、100 mg を 1 日 1 回 1 週間、200 mg を 1 日 1 回 1 週間、その後 400 mg を 1 日 1 回 1 週間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、本申請後に、本剤を噛んだり砕いたりせずそのまま服用する旨、及び本薬投与後に嘔吐した場合の対応に関する記載が削除された上で、以下の旨が設定されていた。

##### <用法・用量に関連する注意>

- TLS のリスク低減のため、本薬は低用量から開始し、5 週間かけて漸増すること。
- RIT と併用する場合の RIT の投与開始時期について。
- 飲み忘れた場合の対応について。
- 漸増期間中の本薬の中断後の再開について。
- TLS が認められた場合の本薬の投与について。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。

機構は、「6.R.1 市販予定製剤間の生物学的同等性について」、「6.R.2 食事の影響について」、「6.R.4 CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全

性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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20 mg、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、400 mg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。

<用法・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。
- 本薬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、本薬を休薬、減量、中止すること。

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。
TLS	TLS 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（TLS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	本薬の1日用量
用量レベル 5	400 mg
用量レベル 4	300 mg
用量レベル 3	200 mg

用量レベル	本薬の1日用量
用量レベル 2	100 mg
用量レベル 1	50 mg
用量レベル 0	20 mg
用量レベル -1	10 mg

- 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬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、本薬の投与を検討すること。

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	本薬を半量以下に減量すること	
強い CYP3A 阻害剤	本薬を併用しないこと	本薬を 100 mg 以下に減量すること

- 10 mg 錠、50 mg 錠と 100 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

MURANO 試験、M13-982 試験及び M14-032 試験における①用量漸増期及び②維持投与期の用法・用量の設定根拠はそれぞれ以下のとおりである。当該用法・用量により実施された MURANO 試験において本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたことに加えて、M13-982 試験及び M14-032 試験において本薬単独投与の一定の有効性が示されたこと等から、各試験における用法・用量に基づき、本申請用法・用量を設定した。なお、用量漸増期では本薬を単独投与した後、維持投与期より RIT との併用投与を行うことから、RIT との併用を開始する時期については、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

##### ① 用量漸増期：

M12-175 試験の Arm A のコホート A1 において、開始用量として本薬 100<sup>64)</sup> 又は 200 mg を QD で投与した際、投与初期に 3/3 例で TLS (いずれも Grade 3) が認められたことから、コホート A2~A8 では本薬 50 mg から開始し、規定用量とされた 150~1,200 mg に達するまで 2 週間かけて漸増することとされた。その後、(i) M12-175 試験の Arm A のコホート A8 で投与初期に 1/5 例に Grade 4 の TLS 及び Grade 5 の突然死が認められたこと、(ii) M13-365 試験の用量漸増パートの 400 mg コホートで TLS による死亡が認められたこと等を考慮し、TLS の発現リスクの低減を目的として、M12-175 試験の Arm A の拡大安全性パートでは、本薬の開始用量を 50 mg から 20 mg に減量するとともに、維持投与の用量である 400 mg に達するまで 5 週間かけてより緩徐に漸増することとされ、当該用法・用量の安全性が確認されたことから、用量漸増期の用法・用量は、本薬を 20 mg から開始し、5 週間かけて 1 週間毎に漸増することとされた。

##### ② 維持投与期：

本薬単独投与について、M12-175 試験の Arm A の用量漸増パートにおいて、(i) 本薬の維持用量別の治験責任医師判定による奏効率は 400 mg 未満、400 mg 及び 400 mg 超でそれぞれ 63.6% (14/22 例)、82.1% (55/67 例) 及び 81.5% (22/27 例) であり、400 mg と 400 mg 超との間で明確な差異は認められな

<sup>64)</sup> M12-175 試験の Arm A のコホート A1 では開始用量として本薬 200 mg を投与することとされていたが、腫瘍量が多く TLS の発現が懸念されたことから、3 例中 1 例については本薬 100 mg が投与された。

かったこと、(ii) 本薬の維持用量別の重篤な有害事象又は投与中止若しくは減量に至った有害事象の発現率について、400 mg 超で高い傾向が認められたこと等から、M13-365 試験における維持用量として 400 mg を設定した。

また、本薬/RIT 投与については、M13-365 試験の用量漸増パートにおいて、(i) 本薬の維持用量別の CR 及び CRi 率について、400 mg と 400 mg 超との間で明確な差異は認められなかったことから、本薬/RIT 投与の本薬の最小有効用量は 400 mg と考えられたこと、(ii) 本薬の維持用量別の Grade 3 以上の有害事象の発現率について、本薬 400 mg 超で高い傾向が認められたこと等を考慮し、本薬単独投与及び本薬/RIT 投与のいずれにおいても、本薬の維持用量は 400 mg QD と設定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の用法・用量の記載を下記のように整備し設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意に設定されていた、(i) TLS のリスク低減のため、本薬は低用量から開始し、5 週間かけて漸増する旨については、用法・用量の記載と重複する内容であること、(ii) 飲み忘れた場合の対応については薬剤投与における一般的な注意事項であることから、いずれも設定不要と判断した。なお、RIT との併用を開始する時期に係る注意喚起に関する機構の判断は、7.R.5.2 に記載する。

#### <用法・用量>

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 20 mg、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、400 mg 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.R.5.2 本薬単独投与及び併用投与する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本薬の単独投与及び本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした MURANO 試験において本薬/RIT 投与の臨床的有用性が検証された一方で、本薬単独投与については臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、RIT 投与が可能な患者には本薬/RIT 投与が選択されると考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬単独投与についても、再発又は難治性の CLL における治療選択肢の一つになるものと考えられる。

- 海外の診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の CLL に対する治療選択肢の一つとして、本薬単独投与が推奨されていること (7.R.4.1 参照)。
- ①CLL の中でも予後不良な集団である 17p 欠失を有する CLL 患者を対象とした M13-982 試験、及び②イブルチニブ等による治療歴のある再発又は難治性の CLL 患者を対象とした M14-032 試験における本薬単独投与の奏効率は、それぞれ①77.1% (7.1.2.3 参照) 及び②61.4~69.8% (7.1.2.4 参照) であり、かつ本薬単独投与は忍容可能であったこと。なお、本邦において再発又は難治性の CLL に対して承認されているイブルチニブ、オフアツムマブ及びアレムツズマブの奏効率は、それぞれ 63、4 及び 33%と報告されている (N Engl J Med 2014; 371: 213-23、Blood 2002; 99: 3554-61 等)。

- RIT に対して不耐又は RIT の適応とならない CLL 患者が一定数存在すること。

また、本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、当該併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該併用投与の有効性及び安全性は不明であること等から、現時点において、本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明について、概ね了承した。ただし、本薬単独投与の臨床的有用性を検証した臨床試験成績が得られていないこと等を考慮すると、本薬の推奨される用法は RIT との併用投与と考えることから、用法・用量に関連する注意の項において、RIT との併用開始時期も含めた下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨についても、用法・用量に関連する注意の項において適切に注意喚起する必要があると判断した。

- 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.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

MURANO 試験において、有害事象発現時の本薬の投与中止・休薬・減量基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められた。しかしながら、①MURANO 試験では本薬単独投与の有効性及び安全性を検討した M13-982 試験と比較してより厳格な基準<sup>65)</sup>が設定されていたこと、②本薬/RIT 投与と本薬単独投与との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮し、M13-982 試験において設定された本薬の用量調節基準を参考に設定した本薬の用量調節基準を、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MURANO 試験において、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が確認されたこと等から、MURANO 試験における設定を参考に、副作用発現時の本薬の用量調節基準を設定することが適切である。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、申請時に設定されていた用量漸増期間中の本薬の中断後の再開及び TLS が認められた場合の本薬の用量調節に関する注意喚起も合わせて整備した上で、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 本薬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、本薬を休薬、減量、中止すること。

<sup>65)</sup> MURANO 試験では、①Grade 3 又は 4 で感染又は発熱を伴わない好中球減少症、②Grade 3 の血小板減少症に対する本薬の用量調節基準が設定されていたが、M13-982 試験では当該用量調節基準は設定されていなかった。

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。
TLS	TLS 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（TLS 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	本薬の 1 日用量
用量レベル 5	400 mg
用量レベル 4	300 mg
用量レベル 3	200 mg
用量レベル 2	100 mg
用量レベル 1	50 mg
用量レベル 0	20 mg
用量レベル -1	10 mg

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注目すべき事象と考える TLS、好中球減少症、重篤な感染症、重度肝障害患者における安全性及び重度腎障害患者における安全性と設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定した事象のうち、特に注目すべき事象である TLS の MURANO 試験における発現状況を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、MURANO 試験等において本調査の安全性検討事項に設定した事象の大部分が本薬投与開始後 33 週以内に認められていたことを考慮し、33 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、TLS、感染症、骨髄抑制及びCYP3A 阻害剤との薬物相互作用を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第 I / II 相試験 (M13-834 試験)

有害事象は、Arm A で 20/20 例 (100%)、Arm B で 6/6 例 (100%)、Arm D で 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、Arm A でリンパ球減少症 16 例 (80.0%)、好中球減少症及び悪心各 12 例 (60.0%)、白血球減少症 10 例 (50.0%)、Arm B で好中球減少症 6 例 (100%)、リンパ球減少症 5 例 (83.3%)、Arm D で好中球減少症 5 例 (83.3%)、白血球減少症、リンパ球減少症、悪心及び AST 増加各 4 例 (66.7%)、血小板減少症及び倦怠感 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、Arm A で 3/20 例 (15.0%)、Arm B で 2/6 例 (33.3%)、Arm D で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、Arm A で心不全、疾患進行及び DLBCL 各 1 例 (5.0%)、Arm B で発熱性好中球減少症、大腸潰瘍、播種性帯状疱疹、肺炎、敗血症、敗血症性ショック及び MDS 各 1 例 (16.7%)、Arm D で細菌性肺炎 1 例 (16.7%) であった。このうち、Arm B の播種性帯状疱疹、敗血症及び MDS 各 1 例、Arm D の細菌性肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Arm A で 2/20 例 (10.0%)、Arm B で 1/6 例 (16.7%)、Arm D で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、Arm A で疾患進行及び薬疹各 1 例 (5.0%)、Arm B で MDS 1 例 (16.7%)、Arm D で血小板減少症 1 例 (16.7%) であった。このうち、Arm A の疾患進行 1 例以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.2 海外第 I 相試験 (M12-175 試験)

有害事象は、①Arm A (再発又は難治性の CLL/SLL) で 115/116 例 (99.1%)、②Arm B (再発又は難治性の NHL) で 103/106 例 (97.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①106/116 例 (91.4%)、②82/106 例 (77.4%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、①上気道感染 61 例 (52.6%)、下痢 60 例 (51.7%)、悪心 56 例 (48.3%)、好中球減少症 52 例 (44.8%)、疲労 46 例 (39.7%)、咳嗽 36 例 (31.0%)、②悪心 51 例 (48.1%)、下痢 48 例 (45.3%)、疲労 45 例 (42.5%) であった。

重篤な有害事象は、①61/116 例 (52.6%)、②37/106 例 (34.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱性好中球減少症 7 例 (6.0%)、肺炎 6 例 (5.2%)、上気道感染 4 例 (3.4%)、免疫性血小板減少性紫斑病、TLS 及び前立腺癌各 3 例 (2.6%)、②悪性新生物進行 10 例 (9.4%)、インフルエンザ、下気道感染及び低ナトリウム血症各 3 例 (2.8%) であった。このうち、①発熱性好中球減少症 5 例、TLS 3 例、肺炎 2 例、②インフルエンザ 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①19/116例(16.4%)、②18/106例(17.0%)に認められた。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、①血小板減少症4例(3.4%)、②悪性新生物進行6例(5.7%)、血小板減少症及び悪心各2例(1.9%)であった。このうち、①血小板減少症2例、②血小板減少症及び悪心各2例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第I b相試験 (M13-365 試験)

有害事象は、49/49例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は48/49例(98.0%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、下痢29例(59.2%)、上気道感染28例(57.1%)、好中球減少症27例(55.1%)、悪心25例(51.0%)、発熱及び咳嗽各20例(40.8%)、疲労18例(36.7%)、頭痛16例(32.7%)、貧血12例(24.5%)、血小板減少症11例(22.4%)、嘔吐及び尿路感染各10例(20.4%)であった。

重篤な有害事象は、25/49例(51.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱5例(10.2%)、発熱性好中球減少症及び悪性新生物進行各4例(8.2%)、下気道感染及び肺炎各3例(6.1%)、注入に伴う反応及びTLS各2例(4.1%)であった。このうち、発熱及び発熱性好中球減少症各3例、注入に伴う反応及びTLS各2例、下気道感染及び肺炎各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10/49例(20.4%)に認められた。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は悪性新生物進行3例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.4 海外第II相試験 (M13-982 試験)

有害事象は、①主要パートで104/107例(97.2%)、②拡大安全性パートで51/51例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①93/107例(86.9%)、②42/51例(82.4%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、①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%)、疲労24例(22.4%)、血小板減少症及び発熱各22例(20.6%)、②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%)であった。

重篤な有害事象は、①71/107例(66.4%)、②20/51例(39.2%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、①悪性新生物進行18例(16.8%)、肺炎9例(8.4%)、発熱8例(7.5%)、自己免疫性溶血性貧血7例(6.5%)、発熱性好中球減少症5例(4.7%)、貧血、血小板減少症、心房細動及び全身健康状態低下各3例(2.8%)、リンパ節症、好中球減少症、狭心症、腹痛、上腹部痛、インフルエンザ用疾患、蜂巣炎、帯状疱疹、下気道感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、上気道感染、尿路感染、尿路性敗血症、TLS、乳癌、扁平上皮癌、失神及び呼吸困難各2例(1.9%)、②肺炎4例(7.8%)、TLS及び悪性新生物進行各3例(5.9%)、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各2例(3.9%)であった。このうち、①自己免疫性溶血性貧血4例、発熱性好中球減少症及び発熱各3例、TLS及び悪性新生物進行各2例、貧血、好中球減少症、血小板減少症、全身健康状態低下、蜂巣炎、下気道感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び尿路性敗血症各1例、②TLS3例、肺炎及び発熱性好中球減少症各2例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①30/107例(28.0%)、②6/51例(11.8%)に認められた。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、①悪性新生物進行18例(16.8%)、自己免疫性溶血性

貧血及びMDS各2例(1.9%)、②悪性新生物進行2例(3.9%)であった。このうち、①悪性新生物2例、自己免疫性溶血性貧血1例では、本薬との因果関係は否定されなかった(②は該当なし)。

### 7.3.5 海外第II相試験(M14-032試験)

有害事象は、①主要パート(イブルチニブ治療歴を有する患者)で43/43例(100%)、②主要パート(idelalisib治療歴を有する患者)で21/21例(100%)、③拡大パートで62/63例(98.4%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①31/43例(72.1%)、②17/21例(81.0%)、③57/63例(90.5%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、①貧血23例(53.5%)、下痢及び悪心各22例(51.2%)、疲労19例(44.2%)、好中球数減少及び白血球数減少各17例(39.5%)、血小板数減少16例(37.2%)、好中球減少症14例(32.6%)、②好中球減少症10例(47.6%)、下痢9例(42.9%)、③悪心32例(50.8%)、下痢28例(44.4%)、貧血27例(42.9%)、好中球減少症25例(39.7%)、疲労22例(34.9%)であった。

重篤な有害事象は、①29/43例(67.4%)、②9/21例(42.9%)、③21/63例(33.3%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱性好中球減少症7例(16.3%)、肺炎4例(9.3%)、血中カリウム増加2例(4.7%)、②肺炎2例(9.5%)、③発熱性好中球減少症、発熱、サイトカイン放出症候群及び高カルシウム血症各2例(3.2%)であった。このうち、①発熱性好中球減少症5例、血中カリウム増加2例、肺炎1例、②肺炎1例では、本薬との因果関係が否定されなかった(③は該当なし)。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①8/43例(18.6%)、②1/21例(4.8%)、③3/63例(4.8%)に認められた。2例以上の本薬の投与中止に至った有害事象はいずれも認められなかった。

### 7.3.6 海外第III相試験(MURANO試験)

有害事象は、本薬/RIT群で194/194例(100%)、BR群で185/188例(98.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/RIT群で170/194例(87.6%)、BR群で170/188例(90.4%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は表44のとおりであった。

表44 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬/RIT群 194例		BR群 188例	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	194 (100)	161 (83.0)	185 (98.4)	135 (71.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	30 (15.5)	21 (10.8)	43 (22.9)	26 (13.8)
発熱性好中球減少症	7 (3.6)	7 (3.6)	19 (10.1)	18 (9.6)
好中球減少症	118 (60.8)	112 (57.7)	83 (44.1)	73 (38.8)
血小板減少症	26 (13.4)	12 (6.2)	42 (22.3)	19 (10.1)
胃腸障害				
便秘	27 (13.9)	1 (0.5)	39 (20.7)	0
下痢	77 (39.7)	5 (2.6)	31 (16.5)	2 (1.1)
悪心	41 (21.1)	1 (0.5)	64 (34.0)	1 (0.5)
嘔吐	16 (8.2)	1 (0.5)	23 (12.2)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	34 (17.5)	1 (0.5)	39 (20.7)	1 (0.5)
発熱	29 (14.9)	2 (1.0)	38 (20.2)	3 (1.6)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	20 (10.3)	1 (0.5)	13 (6.9)	2 (1.1)
鼻咽頭炎	22 (11.3)	0	10 (5.3)	0
肺炎	18 (9.3)	12 (6.2)	22 (11.7)	15 (8.0)

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬/RIT 群 194 例		BR 群 188 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上気道感染	43 (22.2)	3 (1.5)	29 (15.4)	2 (1.1)
傷害、中毒及び処置合併症 注入に伴う反応	16 (8.2)	3 (1.5)	45 (23.9)	10 (5.3)
神経系障害 頭痛	21 (10.8)	0	19 (10.1)	0
精神障害 不眠症	21 (10.8)	0	12 (6.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害 咳嗽	35 (18.0)	0	31 (16.5)	0
皮膚及び皮下組織障害 発疹	14 (7.2)	0	24 (12.8)	0

重篤な有害事象は、本薬/RIT 群で 90/194 例 (46.4%)、BR 群で 81/188 例 (43.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/RIT 群で肺炎 16 例 (8.2%)、発熱性好中球減少症 7 例 (3.6%)、発熱 5 例 (2.6%)、TLS 4 例 (2.1%) インフルエンザ、上気道感染、肺感染、貧血、自己免疫性溶血性貧血、好中球減少症及び扁平上皮癌各 3 例 (1.5%)、副鼻腔炎、虫垂炎、気道感染、血小板減少症、結腸直腸癌、MDS、脱水、高カリウム血症、高リン酸塩血症、下痢及び心筋梗塞各 2 例 (1.0%)、BR 群で発熱性好中球減少症 16 例 (8.5%)、肺炎 15 例 (8.0%)、発熱 13 例 (6.9%)、注入に伴う反応 6 例 (3.2%)、貧血及び低血圧各 5 例 (2.7%)、敗血症 4 例 (2.1%)、自己免疫性溶血性貧血及び好中球減少症各 3 例 (1.6%)、インフルエンザ、上気道感染、気管支炎、咽頭炎、血小板減少症及び肺の悪性新生物各 2 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/RIT 群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎 5 例、TLS 4 例、自己免疫性溶血性貧血及び好中球減少症各 3 例、貧血、下痢、発熱、インフルエンザ、上気道感染及び高リン酸塩血症各 2 例、血小板減少症、心筋梗塞、虫垂炎、肺感染、MDS、高カリウム血症及び扁平上皮癌各 1 例、BR 群の発熱性好中球減少症 14 例、発熱 9 例、注入に伴う反応 6 例、貧血、肺炎及び低血圧各 4 例、好中球減少症 3 例、敗血症 2 例、自己免疫性溶血性貧血、上気道感染及び血小板減少症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/RIT 群で 30/194 例 (15.5%)、BR 群で 18/188 例 (9.6%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/RIT 群で好中球減少症 7 例 (3.6%)、血小板減少症 5 例 (2.6%)、肺炎及び自己免疫性溶血性貧血各 2 例 (1.0%)、BR 群で注入に伴う反応 4 例 (2.1%)、好中球減少症及び肺炎各 3 例 (1.6%)、血小板減少症及び発熱性好中球減少症各 2 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/RIT 群の好中球減少症 7 例、血小板減少症 3 例、自己免疫性溶血性貧血 1 例、BR 群の注入に伴う反応 4 例、肺炎 3 例、好中球減少症及び血小板減少症各 2 例、発熱性好中球減少症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.7 海外第 I 相試験 (M13-363 試験)

有害事象は、3/4 例 (75.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/4 例 (25.0%) に認められた。認められた有害事象は、下痢 2 例 (50.0%)、上気道感染 1 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.8 海外第 I 相試験 (M13-364 試験)

有害事象は、①ケトコナゾール併用時で 8/12 例 (66.7%)、②ケトコナゾール非併用時で 5/12 例 (41.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/12 例 (25.0%)、②2/12 例 (16.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、①疲労及び食欲減退各 2 例 (16.7%) であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象は、①1/12 例 (8.3%) に認められ、尿管閉塞であり、治験薬との因果関係は否定された (②は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

### 7.3.9 海外第 I 相試験 (M14-253 試験)

有害事象は、①本薬 (FC 錠) 投与時で 2/15 例 (13.3%)、②本薬 (素錠) 投与時で 1/15 例 (6.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、②1/15 例 (6.7%) に認められた (①は該当なし)。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

### 7.3.10 海外第 I 相試験 (M14-497 試験)

有害事象は、①リファンピシン単回投与併用時で 3/11 例 (27.3%)、②リファンピシン反復投与併用時で 2/10 例 (20.0%)、③リファンピシン非併用時で 2/12 例 (16.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/11 例 (27.3%)、②1/10 例 (10.0%)、③2/12 例 (16.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は①悪心 3 例 (27.3%) であった (②及び③は該当なし)。重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③で 1/12 例 (8.3%) に認められ、頭痛であり、治験薬との因果関係が否定されなかった (①及び②は該当なし)。

### 7.3.11 海外第 I 相試験 (M15-065 試験)

有害事象は、ワルファリン併用時で 2/3 例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/3 例 (66.7%) に認められた (ワルファリン単独投与時には有害事象は認められなかった)。

発現率が 10%以上の有害事象は、ワルファリン併用時で下痢、排便回数増加及び悪心各 1 例 (33.3%) であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.12 海外第 I 相試験 (M15-101 試験)

有害事象は、①本薬 (Sligo 製) 絶食下投与時で 3/24 例 (12.5%)、②本薬 (Sligo 製) 食後 (低脂肪食) 投与時で 3/24 例 (12.5%)、③本薬 (Sligo 製) 食後 (高脂肪食) 投与時で 7/24 例 (29.2%)、④本薬 (North Chicago 製) 食後 (低脂肪食) 投与時で 1/24 例 (4.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①2/24 例 (8.3%)、②1/24 例 (4.2%)、③1/24 例 (4.2%)、④1/24 例 (4.2%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

### 7.3.13 海外第 I 相試験 (M15-342 試験)

有害事象は、①正常肝機能群で 1/6 例 (16.7%)、②軽度肝機能障害群で 0/7 例 (0%)、③中等度肝機能障害群で 0/6 例 (0%)、④重度肝機能障害群で 1/5 例 (20.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は④1/5 例 (20.0%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、①菌痛 1 例 (16.7%)、④頭痛 1 例 (20.0%) であった (②及び③は該当なし)。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

### 7.3.14 海外第 I 相試験 (M15-719 試験)

有害事象は、①リトナビル併用時で 3/20 例 (15.0%)、②リトナビル非併用時で 1/20 例 (5.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①2/20 例 (10.0%) に認められた (②は該当なし)。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

### 7.3.15 海外第 I 相試験 (M16-042 試験)

有害事象は、①ジゴキシン併用時で 3/10 例 (30.0%)、②ジゴキシン非併用時で 1/10 例 (10.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/10 例 (10.0%)、②1/10 例 (10.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、①頭痛 2 例 (20.0%) であった (②は該当なし)。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

### 7.3.16 海外第 I 相試験 (M16-068 試験)

有害事象は、①アジスロマイシン併用時で 4/12 例 (33.3%)、②アジスロマイシン非併用時で 2/12 例 (16.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/12 例 (8.3%)、②1/12 例 (8.3%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与時においても認められなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CLL 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は Bcl-2 を阻害し、アポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性

の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の安全性、臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 8 月 2 日

### 申請品目

[販売名] ベネクレクタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
[一般名] ベネトクラクス  
[申請者] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 20 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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) において、主要評価項目とされた IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、BR 群に対する本薬/RIT 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、TLS、感染症、骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「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)」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

##### <用法・用量>

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20 mg、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、400 mg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。

##### <用法・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。
- 副作用がみられた場合の本薬の休薬、減量又は中止基準について。
- 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬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、本薬の投与を検討すること。

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	本薬を半量以下に減量すること	
強い CYP3A 阻害剤	本薬を併用しないこと	本薬を 100 mg 以下に減量すること

- 10 mg 錠、50 mg 錠と 100 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、互換使用を行わないこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 用法・用量に関連する注意について、「互換使用」との記載は医療現場において一般的に用いられるものではないこと等から、当該記載を再検討することが望ましい。

また、専門協議後に、申請者より、本薬投与による副作用により一定期間休薬した後、本薬の投与を再開する場合には、腫瘍量等の TLS の発現リスクを評価した上で、再開時の本薬の用量が決定される必要があることから、用法・用量に関連する注意のうち、副作用がみられた場合の本薬の休薬、減量又は中止基準において、本薬投与期間中に一定期間以上休薬した後に再開する場合は、TLS のリスクを再度評価した上で減量投与の必要性を考慮する旨の記載を追加したいと考える旨が説明された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論等を踏まえ、用法・用量に関連する注意のうち、互換使用を行わない旨の注意喚起については、下記のように変更し設定することが適切であると判断した。

- 10 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていないため、50 mg を投与する際には 10 mg 錠を使用しないこと。また、100 mg 以上の用量レベルを投与する際には、10 mg 錠及び 50 mg 錠を使用しないこと。

また、一定期間以上休薬した後に再開する場合の対応に関する申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意における、副作用がみられた場合の本薬の休薬、減量又は中止基準に係る注意喚起については、下記のように整備し設定することが適切であると判断した。

- 本薬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、本薬を休薬、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、本薬の投与量を決定すること。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 100 例、観察期間を 33 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、TLS、感染症、骨髄抑制及び CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 臨床試験で認められた下痢の多くは Grade 3 以下であったものの、本薬は主に高齢者への投与が想定されること、及び当該患者では下痢が全身状態の悪化につながる可能性があることを考慮すると、本調査において、下痢の発現状況についても適切に情報収集することが望ましい。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、TLS、感染症、骨髄抑制及び CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を設定する。また、安全性検討事項以外の有害事象についても情報収集し、下痢についても発現状況を確認する。

- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び本薬投与開始から用量漸増期終了後 32 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 46 及び 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表 47 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	本薬投与開始から用量漸増期終了後 32 週間
予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：TLS、感染症、骨髄抑制、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、生年月、病歴、前治療歴、腎機能の程度等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部

の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（腫瘍崩壊症候群の予防に係る規定の不遵守、治験薬の減量に係る規定の不遵守、重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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）

[用法・用量]

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。

[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。

[警告]

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。
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。

**[禁忌]**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者

**[用法・用量に関連する注意]**

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。
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。
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。

**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	400 mg
用量レベル 4	300 mg
用量レベル 3	200 mg
用量レベル 2	100 mg
用量レベル 1	50 mg
用量レベル 0	20 mg
用量レベル -1	10 mg

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。

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100 mg以下に減量すること

5. 10 mg錠、50 mg錠及び100 mg錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていないため、50 mgを投与する際には10 mg錠を使用しないこと。また、100 mg以上の用量レベルを投与する際には、10 mg錠及び50 mg錠を使用しないこと。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALB	albumin	アルブミン
ALC	absolute lymphocytic count	リンパ球絶対数
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2	
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BR		ベンダムスチンと RIT との併用
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したベネトクラクス
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma	CLL 及び SLL
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全奏効
CRi	CR with incomplete bone marrow recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
F <sub>1</sub>	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FC	film coating	フィルムコーティング
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管リンパ組織
GST	glutathione S-transferase	グルタチオン S-トランスフェラーゼ
<sup>3</sup> H 標識体		<sup>3</sup> H 標識したベネトクラクス
HBV	Hepatitis B virus	B 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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不

略語	英語	日本語
		純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成27年11月10日付け薬生審査発第1110第3号)
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日付け医薬審査発第1216001号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成15年6月24日付け医薬審査発第0624001号)
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
IWG	International Working Group	
Ki	inhibition constant	阻害定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
Mcl-1	induced myeloid leukemia cell differentiation protein Mcl-1	
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MURANO 試験		GO28667 試験
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimable	推定不能
NHL	non hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NR	Non responder	非奏効
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

略語	英語	日本語
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
OS	overall survival	全生存期間
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPAR $\gamma$	peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta$ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
R-CHOP		RIT、シクロホスファミド水和物、ドキシルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン併用投与
RIT	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SCID-beige マウス	severe combined immunodeficient-beige mouse	重症複合型免疫不全-ベージュマウス
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
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
TR-FRET	time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間-蛍光共鳴エネルギー転移
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
アレムツズマブ		アレムツズマブ（遺伝子組換え）
オフアツムマブ		オフアツムマブ（遺伝子組換え）
含量違い BE ガイドライン		「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ビタミン E-TPGS		コハク酸ビタミンEポリエチレングリコール
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩

略語	英語	日本語
本薬		ベネトクラクス
本薬/RIT		本薬と RIT との併用