

ベネクレクスタ錠
10 mg, 50 mg, 100 mg
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

＜製品開発の根拠の要約＞

慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）は西洋諸国で最もよく見られる白血病であり、白血病全体の約 30%を占める。一方アジアでは、北米及び欧州よりも罹患率が低く、国内での推定総患者数は約 2,000 人と報告されており、極めて患者数の少ない疾患である。

国内においては、フルダラビン、シクロホスファミド、アレムツズマブ、オファツムマブといった薬剤が CLL に対する治療薬として使用されてきた。昨今、BCR 阻害剤であるイブルチニブが承認され、患者にとって有用な新たな選択肢となっているが、国内においては依然として承認薬剤が海外に比べ限られている。これらの薬剤による治療では、予後不良因子を有する患者を除き初回奏効が高い割合で認められるが、その後の再発は避けられない。イブルチニブは有用な治療選択肢である一方、イブルチニブ投与期間中に進行が認められた患者は予後不良であることが報告されている。したがって、既存治療に対して再発又は難治性となった患者、予後不良因子を有する患者、既承認薬の治療適応とならない患者などに対するアンメットメディカルニーズが依然として存在する。既承認の治療薬によって治癒を期待することはできないことから、奏効率の向上、奏効期間の延長、安全性の向上、長期に亘る病勢のコントロールが期待される新しい作用機序を有する新規薬剤の導入が望まれている。

ベネトクラクスは、強力かつ選択的に BCL-2 (B-cell lymphoma-2) を阻害する経口剤である。CLL では BCL-2 の過剰発現が高い頻度でみられ、CLL 細胞の生存は BCL-2 に依存するとされているが、ベネトクラクスは BCL-2 を直接阻害することにより CLL 細胞をアポトーシスに誘導する。

米国では、単剤第 II 相試験の成績に基づき、2016 年 4 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion, as detected by an FDA approved test, who have received at least one prior therapy.」の効能・効果で FDA より迅速承認を取得した。その後、単剤第 II 相及びリツキシマブ併用第 III 相試験の成績に基づき、2018 年 6 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL), with or without 17p deletion, who have received at least one prior therapy.」の効能・効果で承認を取得した。また、第 III 相試験 (CLL14) を主要な試験成績として、2019 年 3 月に未治療 CLL に対する本薬とオビヌツズマブとの併用投与に関する承認申請を行い、2019 年 5 月に「For the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)」を効能・効果として Real-Time Oncology Review (RTOR) Pilot プログラムの下で承認を取得した。

なお、2019 年 5 月現在、ベネトクラクスは、米国及び EU 諸国を含む 68 カ国で CLL 患者に対する治療薬として承認されている。

国内においては、日本人血液がん患者を対象とした第 I/II 相試験を実施した。本試験において、日本人の再発又は難治性の CLL 又は SLL 患者においてもベネトクラクス 400 mg 単剤及びベネトクラクス 400 mg とリツキシマブの併用療法の良い忍容性及び許容可能な安全性プロファイルが確認され、全奏効率の検討結果から日本人患者においても有効性が認められたことから、表 1.5-2 に示す臨床データパッケージを用いて本申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号 医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5 (1) に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部 (5) に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に、当該内容 (1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯) を主に第 2 部 (5) (臨床に関する概括評価) に記載した。第 2 部 (5) での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示す。

また、本申請での開発経緯を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-1. 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部 (5) に記載すべき内容	第 2 部での記載場所
起源又は発見の経緯, 開発の経緯, 治験相談, 申請に至った経緯, 開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

表 1.5-2. 開発の経緯

試験の種類		評価 / 参考資料	対象患者	場所	
薬物動態試験	M14-253	参考	健康女性被験者	海外	
	M15-101	参考	健康女性被験者	海外	
	M13-363	参考	健康女性被験者	海外	
	M13-364	参考	再発又は難治性の NHL 患者	海外	
	M14-497	参考	健康女性被験者	海外	

試験の種類	評価/ 参考資料	対象患者	場所	
	M15-065	参考	健康女性被験者	海外
	M15-719	参考	健康女性被験者	海外
	M16-042	参考	健康女性被験者	海外
	M16-068	参考	健康女性被験者	海外
	M15-342	参考	健康女性被験者(肝機能障害)	海外
第1相試験	M12-175	評価	再発又は難治性の CLL 患者及び NHL 患者	海外

試験の種類		評価/ 参考資料	対象患者	場所	
第 Ib 相試験	M13-365	評価	再発の CLL/SLL 患者	海外	
第 I/II 相試験	M13-834	評価	日本人血液がん患者	国内	
第 II 相試験	M13-982	評価	17p 欠失を有する再発 又は難治性の CLL 患 者又は治療歴のない CLL 患者	海外	
	M14-032	評価	再発又は難治性の CLL 患者	海外	
第 III 相試験	GO286 67	評価	再発又は難治性の CLL 患者	海外	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

ベネトクラクスの2019年5月31日時点の外国における主要な承認国の状況については表 1.6-1 のとおり。ベネトクラクスは68 ヶ国で承認されている。

表 1.6-1. 外国の承認状況

国	適応症	承認年月
United States	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.	2016 年 4 月
	VENCLEXTA is 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.	2018 年 6 月
	VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated: For the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).	2019 年 5 月
Canada	VENCLEXTA (venetoclax) is indicated as monotherapy for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion who have received at least one prior therapy, or patients with CLL without 17p deletion who have received at least one prior therapy and for whom there are no other available treatment options.	2016 年 9 月
	VENCLEXTA 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.	2018 年 9 月
European Union	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. 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.	2016 年 12 月
	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.	2018 年 10 月
Australia	VENCLEXTA is indicated for the treatment of: patients with relapsed or refractory chronic	2016 年 12 月

国	適応症	承認年月
	lymphocytic leukaemia (CLL) with 17p deletion, or patients with relapsed or refractory CLL for whom there are no other suitable treatment options.	
	VENCLEXTA (venetoclax) in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy.	2018 年 10 月

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 米国における添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VENCLEXTA safely and effectively. See full prescribing information for VENCLEXTA.

VENCLEXTA[®] (venetoclax tablets) for oral use
Initial U.S. Approval: 2016

----- RECENT MAJOR CHANGES -----

Indications and Usage, CLL (1.1)	05/2019
Indications and Usage, AML (1.2)	11/2018
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)	05/2019
Warnings and Precautions, Neutropenia (5.2)	11/2018
Warnings and Precautions, Infections (5.3)	05/2019

----- INDICATIONS AND USAGE -----

VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated:

- For the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). (1.1)
- In combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine for the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in adults who are age 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.
This indication is approved under accelerated approval based on response rates. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.2)

----- DOSAGE AND ADMINISTRATION -----

- See Full Prescribing Information for recommended VENCLEXTA starting and ramp-up dosages. (2.1)
- VENCLEXTA tablets should be taken orally once daily with a meal and water. Do not chew, crush, or break tablets. (2.1)
- Perform prophylaxis for tumor lysis syndrome. (2.2)

----- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS -----

Tablets: 10 mg, 50 mg, 100 mg (3)

----- CONTRAINDICATIONS -----

Concomitant use with strong CYP3A inhibitors at initiation and during ramp-up phase in patients with CLL/SLL is contraindicated. (2.4, 4, 7.1)

----- WARNINGS AND PRECAUTIONS -----

- Tumor Lysis Syndrome (TLS): Anticipate TLS; assess risk in all patients. Premedicate with anti-hyperuricemics and ensure adequate hydration.

Employ more intensive measures (intravenous hydration, frequent monitoring, hospitalization) as overall risk increases. (2.2, 5.1)

- Neutropenia: Monitor blood counts and for signs of infection; manage as medically appropriate. (2.3, 5.2)
- Infections: Monitor for signs and symptoms of infection and treat promptly. Withhold treatment for Grade 3 and higher infection until resolution. (5.3)
- Immunization: Do not administer live attenuated vaccines prior to, during, or after VENCLEXTA treatment. (5.4)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause embryo-fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment. (5.5)

----- ADVERSE REACTIONS -----

In CLL/SLL, the most common adverse reactions (≥20%) for VENCLEXTA when given in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy were neutropenia, thrombocytopenia, anemia, diarrhea, nausea, upper respiratory tract infection, cough, musculoskeletal pain, fatigue, and edema (6.1).

In AML, the most common adverse reactions (≥30%) in combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine were nausea, diarrhea, thrombocytopenia, constipation, neutropenia, febrile neutropenia, fatigue, vomiting, peripheral edema, pyrexia, pneumonia, dyspnea, hemorrhage, anemia, rash, abdominal pain, sepsis, back pain, myalgia, dizziness, cough, oropharyngeal pain, and hypotension (6.2).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----- DRUG INTERACTIONS -----

- Strong or moderate CYP3A inhibitors or P-gp inhibitors: Adjust dosage of VENCLEXTA. (2.4, 7.1)
- Strong or moderate CYP3A inducers: Avoid co-administration. (7.1)
- P-gp substrates: Take at least 6 hours before VENCLEXTA. (7.2)

----- USE IN SPECIFIC POPULATIONS -----

- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 5/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
- 1.2 Acute Myeloid Leukemia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Risk Assessment and Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome
- 2.3 Dose Modifications Based on Toxicities
- 2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors or P-gp Inhibitors
- 2.5 Missed Dose

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Tumor Lysis Syndrome
- 5.2 Neutropenia
- 5.3 Infections
- 5.4 Immunization
- 5.5 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience with CLL/SLL
- 6.2 Clinical Trial Experience with AML

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effects of Other Drugs on VENCLEXTA
- 7.2 Effect of VENCLEXTA on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
- 14.2 Acute Myeloid Leukemia

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

VENCLEXTA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).

1.2 Acute Myeloid Leukemia

VENCLEXTA is indicated in combination with azacitidine, or decitabine, or low-dose cytarabine for the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in adults who are age 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.

This indication is approved under accelerated approval based on response rates [see *Clinical Studies (14.2)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Assess patient-specific factors for level of risk of tumor lysis syndrome (TLS) and provide prophylactic hydration and anti-hyperuricemics to patients prior to first dose of VENCLEXTA to reduce risk of TLS [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Warnings and Precautions (5.1)*].

Instruct patients to take VENCLEXTA tablets with a meal and water at approximately the same time each day. VENCLEXTA tablets should be swallowed whole and not chewed, crushed, or broken prior to swallowing.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

VENCLEXTA dosing begins with a 5-week ramp-up.

VENCLEXTA 5-week Dose Ramp-Up Schedule

Administer the VENCLEXTA dose according to a weekly ramp-up schedule over 5 weeks to the recommended daily dose of 400 mg as shown in Table 1. The 5-week ramp-up dosing schedule is designed to gradually reduce tumor burden (debulk) and decrease the risk of TLS.

Table 1. Dosing Schedule for Ramp-Up Phase in Patients with CLL/SLL

	VENCLEXTA Daily Dose
Week 1	20 mg
Week 2	50 mg

Week 3	100 mg
Week 4	200 mg
Week 5 and beyond	400 mg

The CLL/SLL Starting Pack provides the first 4 weeks of VENCLEXTA according to the ramp-up schedule. The 400 mg dose is achieved using 100 mg tablets supplied in bottles [see *How Supplied/Storage and Handling (16)*].

VENCLEXTA in Combination with Obinutuzumab

Start obinutuzumab administration at 100 mg on Cycle 1 Day 1, followed by 900 mg on Cycle 1 Day 2. Administer 1000 mg on Days 8 and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of each subsequent 28-day cycle, for a total of 6 cycles. Refer to the obinutuzumab prescribing information for recommended obinutuzumab dosing information.

On Cycle 1 Day 22, start VENCLEXTA according to the 5-week ramp-up schedule (see Table 1). After completing the ramp-up schedule on Cycle 2 Day 28, patients should continue VENCLEXTA 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 until the last day of Cycle 12.

VENCLEXTA in Combination with Rituximab

Start rituximab administration after the patient has completed the 5-week dose ramp-up schedule with VENCLEXTA (see Table 1) and has received the 400 mg dose of VENCLEXTA for 7 days. Administer rituximab on Day 1 of each 28-day cycle for 6 cycles, with rituximab dosed at 375 mg/m² intravenously for Cycle 1 and 500 mg/m² intravenously for Cycles 2-6.

Patients should continue VENCLEXTA 400 mg once daily for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab.

VENCLEXTA as Monotherapy

The recommended dose of VENCLEXTA is 400 mg once daily after the patient has completed the 5-week dose ramp-up schedule. VENCLEXTA should be taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity is observed.

Acute Myeloid Leukemia

The dose of VENCLEXTA depends upon the combination agent.

The VENCLEXTA dosing schedule (including ramp-up) is shown in Table 2. Initiate the azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine on Day 1.

Table 2. Dosing Schedule for Ramp-up Phase in Patients with AML

	VENCLEXTA Daily Dose	
Day 1	100 mg	
Day 2	200 mg	
Day 3	400 mg	
Days 4 and beyond	400 mg when dosing in combination with	600 mg when dosing in combination with

	azacitidine or decitabine	low-dose cytarabine
--	----------------------------------	----------------------------

Continue VENCLEXTA, in combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine, until disease progression or unacceptable toxicity is observed.

2.2 Risk Assessment and Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome

Patients treated with VENCLEXTA may develop tumor lysis syndrome. Refer to the appropriate section below for specific details on management. Assess patient-specific factors for level of risk of tumor lysis syndrome (TLS) and provide prophylactic hydration and anti-hyperuricemics to patients prior to first dose of VENCLEXTA to reduce risk of TLS.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

VENCLEXTA can cause rapid reduction in tumor and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week ramp-up phase. Changes in blood chemistries consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of VENCLEXTA and at each dose increase.

The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including tumor burden and comorbidities. Reduced renal function (creatinine clearance [CLcr] <80 mL/min) further increases the risk. Perform tumor burden assessments, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), assess blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) in all patients and correct pre-existing abnormalities prior to initiation of treatment with VENCLEXTA. The risk may decrease as tumor burden decreases [*see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.6)*].

Table 3 below describes the recommended TLS prophylaxis and monitoring during VENCLEXTA treatment based on tumor burden determination from clinical trial data. Consider all patient comorbidities before final determination of prophylaxis and monitoring schedule.

Table 3. Recommended TLS Prophylaxis Based on Tumor Burden in Patients with CLL/SLL

Tumor Burden		Prophylaxis		Blood Chemistry Monitoring ^{c,d}
		Hydration ^a	Anti-hyperuricemics	Setting and Frequency of Assessments
Low	All LN <5 cm AND ALC <25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Allopurinol ^b	Outpatient <ul style="list-style-type: none"> For first dose of 20 mg and 50 mg: Pre-dose, 6 to 8 hours, 24 hours For subsequent ramp-up doses: Pre-dose
Medium	Any LN 5 cm to	Oral	Allopurinol	Outpatient

	<10 cm OR ALC $\geq 25 \times 10^9/L$	(1.5-2 L) and consider additional intravenous		<ul style="list-style-type: none"> For first dose of 20 mg and 50 mg: Pre-dose, 6 to 8 hours, 24 hours For subsequent ramp-up doses: Pre-dose For first dose of 20 mg and 50 mg: Consider hospitalization for patients with CLcr <80ml/min; see below for monitoring in hospital
High	Any LN ≥ 10 cm OR ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ AND any LN ≥ 5 cm	Oral (1.5-2L) and intravenous (150-200 mL/hr as tolerated)	Allopurinol; consider rasburicase if baseline uric acid is elevated	<p>In hospital</p> <ul style="list-style-type: none"> For first dose of 20 mg and 50 mg: Pre-dose, 4, 8, 12 and 24 hours <p>Outpatient</p> <ul style="list-style-type: none"> For subsequent ramp-up doses: Pre-dose, 6 to 8 hours, 24 hours

ALC = absolute lymphocyte count; CLcr = creatinine clearance; LN = lymph node.
^aAdminister intravenous hydration for any patient who cannot tolerate oral hydration.
^bStart allopurinol or xanthine oxidase inhibitor 2 to 3 days prior to initiation of VENCLEXTA.
^cEvaluate blood chemistries (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine); review in real time.
^dFor patients at risk of TLS, monitor blood chemistries at 6 to 8 hours and at 24 hours at each subsequent ramp-up dose.

Acute Myeloid Leukemia

- All patients should have white blood cell count less than $25 \times 10^9/L$ prior to initiation of VENCLEXTA. Cytoreduction prior to treatment may be required.
- Prior to first VENCLEXTA dose, provide all patients with prophylactic measures including adequate hydration and anti-hyperuricemic agents and continue during ramp-up phase.
- Assess blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) and correct pre-existing abnormalities prior to initiation of treatment with VENCLEXTA.
- Monitor blood chemistries for TLS at pre-dose, 6 to 8 hours after each new dose during ramp-up and 24 hours after reaching final dose.

- For patients with risk factors for TLS (e.g., circulating blasts, high burden of leukemia involvement in bone marrow, elevated pretreatment lactate dehydrogenase (LDH) levels, or reduced renal function) additional measures should be considered, including increased laboratory monitoring and reducing VENCLEXTA starting dose.

2.3 Dose Modifications Based on Toxicities

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

Interrupt dosing or reduce dose for toxicities. See Table 4 and Table 5 for recommended dose modifications for toxicities related to VENCLEXTA. For patients who have had a dosing interruption greater than 1 week during the first 5 weeks of ramp-up phase or greater than 2 weeks after completing the ramp-up phase, reassess for risk of TLS to determine if reinitiation with a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose ramp-up schedule) [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)].

Table 4. Recommended VENCLEXTA Dose Modifications for Toxicities^a in CLL/SLL

Event	Occurrence	Action
Tumor Lysis Syndrome		
Blood chemistry changes or symptoms suggestive of TLS	Any	Withhold the next day's dose. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, resume at the same dose.
		For any blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, resume at a reduced dose (see Table 5) [see Dosage and Administration (2.2)].
		For any events of clinical TLS, ^b resume at a reduced dose following resolution (see Table 5) [see Dosage and Administration (2.2)].
Non-Hematologic Toxicities		
Grade 3 or 4 non-hematologic toxicities	1 st occurrence	Interrupt VENCLEXTA. Once the toxicity has resolved to Grade 1 or baseline level, VENCLEXTA therapy may be resumed at the same dose. No dose modification is required.
	2 nd and subsequent occurrences	Interrupt VENCLEXTA. Follow dose reduction guidelines in Table 5 when resuming treatment with VENCLEXTA after resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician.
Hematologic Toxicities		
Grade 3 neutropenia with infection or fever; or Grade 4 hematologic toxicities (except	1 st occurrence	Interrupt VENCLEXTA. To reduce the infection risks associated with neutropenia, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) may be administered with

lymphopenia) [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]		VENCLEXTA if clinically indicated. Once the toxicity has resolved to Grade 1 or baseline level, VENCLEXTA therapy may be resumed at the same dose.
	2 nd and subsequent occurrences	Interrupt VENCLEXTA. Consider using G-CSF as clinically indicated. Follow dose reduction guidelines in Table 5 when resuming treatment with VENCLEXTA after resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician.
Consider discontinuing VENCLEXTA for patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks.		
^a Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 4.0.		
^b Clinical TLS was defined as laboratory TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias, or sudden death and/or seizures [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].		

Table 5. Dose Reduction for Toxicity During VENCLEXTA Treatment in CLL/SLL

Dose at Interruption, mg	Restart Dose, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a During the ramp-up phase, continue the reduced dose for 1 week before increasing the dose.	

Acute Myeloid Leukemia

Monitor blood counts frequently through resolution of cytopenias. Management of some adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.2)* and *Adverse Reactions (6.2)*] may require dose interruptions or permanent discontinuation of VENCLEXTA. Table 6 shows the dose modification guidelines for hematologic toxicities.

Table 6. Recommended Dose Modifications for Toxicities^a in AML

Event	Occurrence	Action
Hematologic Toxicities		
Grade 4 neutropenia with or without fever or infection; or Grade 4 thrombocytopenia [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]	Occurrence prior to achieving remission	Transfuse blood products, administer prophylactic and treatment anti-infectives as clinically indicated. In most instances, VENCLEXTA and azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine cycles should not be interrupted

		due to cytopenias prior to achieving remission.
	First occurrence after achieving remission and lasting at least 7 days	<p>Delay subsequent treatment cycle of VENCLEXTA and azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine and monitor blood counts.</p> <p>Administer granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) if clinically indicated for neutropenia. Once the toxicity has resolved to Grade 1 or 2, resume VENCLEXTA therapy at the same dose in combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine.</p>
	Subsequent occurrences in cycles after achieving remission and lasting 7 days or longer	<p>Delay subsequent treatment cycle of VENCLEXTA and azacitidine, or decitabine, or low-dose cytarabine and monitor blood counts.</p> <p>Administer G-CSF if clinically indicated for neutropenia. Once the toxicity has resolved to Grade 1 or 2, resume VENCLEXTA therapy at the same dose and the duration reduced by 7 days for each subsequent cycle.</p>
^a Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 4.0.		

2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors or P-gp Inhibitors

Table 7 describes VENCLEXTA contraindication or dosage modification based on concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor or P-gp inhibitor [see *Drug Interactions (7.1)*] at initiation, during, or after the ramp-up phase.

Resume the VENCLEXTA dosage that was used prior to concomitant use of a strong or moderate CYP3A inhibitor or P-gp inhibitor 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor [see *Dosage and Administration (2.3)* and *Drug Interactions (7.1)*].

Table 7. Management of Potential VENCLEXTA Interactions with CYP3A and P-gp Inhibitors

Coadministered drug	Initiation and Ramp-Up Phase		Steady Daily Dose (After Ramp-Up Phase) ^a
Posaconazole	CLL/SLL	Contraindicated	Reduce VENCLEXTA dose to 70 mg.
	AML	Day 1 – 10 mg Day 2 – 20 mg	

		Day 3 – 50 mg Day 4 – 70 mg	
Other strong CYP3A inhibitor	CLL/SLL	Contraindicated	Reduce VENCLEXTA dose to 100 mg.
	AML	Day 1 – 10 mg Day 2 – 20 mg Day 3 – 50 mg Day 4 – 100 mg	
Moderate CYP3A inhibitor	Reduce the VENCLEXTA dose by at least 50%.		
P-gp inhibitor			
^a In patients with CLL/SLL, consider alternative medications or reduce the VENCLEXTA dose as described in Table 7.			

2.5 Missed Dose

If the patient misses a dose of VENCLEXTA within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible and resume the normal daily dosing schedule. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the next day.

If the patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Table 8. VENCLEXTA Tablet Strength and Description

Tablet Strength	Description of Tablet
10 mg	Round, biconvex shaped, pale yellow film-coated tablet debossed with “V” on one side and “10” on the other side
50 mg	Oblong, biconvex shaped, beige film-coated tablet debossed with “V” on one side and “50” on the other side
100 mg	Oblong, biconvex shaped, pale yellow film-coated tablet debossed with “V” on one side and “100” on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

Concomitant use of VENCLEXTA with *strong* CYP3A inhibitors at initiation and during the ramp-up phase is contraindicated in patients with CLL/SLL due to the potential for increased risk of tumor lysis syndrome [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Drug Interactions* (7.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS), including fatal events and renal failure requiring dialysis, has occurred in patients with high tumor burden when treated with VENCLEXTA [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)].

In patients with CLL who followed the current (5 week) dose ramp-up and the TLS prophylaxis and monitoring measures, the rate of TLS was 2% in the VENCLEXTA CLL monotherapy studies. The rate of TLS remained consistent with VENCLEXTA in combination with obinutuzumab or rituximab. With a 2 to 3 week dose ramp-up and higher starting dose in patients with CLL/SLL, the TLS rate was 13% and included deaths and renal failure [see *Adverse Reactions* (6.1)].

VENCLEXTA can cause rapid reduction in tumor and thus poses a risk for TLS at initiation and during the ramp-up phase. Changes in blood chemistries consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of VENCLEXTA and at each dose increase.

The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including tumor burden and comorbidities. Reduced renal function further increases the risk. Patients should be assessed for risk and should receive appropriate prophylaxis for TLS, including hydration and anti-hyperuricemics. Monitor blood chemistries and manage abnormalities promptly. Interrupt dosing if needed. Employ more intensive measures (intravenous hydration, frequent monitoring, hospitalization) as overall risk increases [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3) and *Use in Specific Populations* (8.6)].

Concomitant use of VENCLEXTA with P-gp inhibitors or strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure, may increase the risk of TLS at initiation and during ramp-up phase and requires VENCLEXTA dose adjustment [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Drug Interactions* (7.1)].

5.2 Neutropenia

In patients with CLL, Grade 3 or 4 neutropenia developed in 63% to 64% of patients and Grade 4 neutropenia developed in 31% to 33% of patients treated with VENCLEXTA in combination and monotherapy studies (see Tables 10, 12, 14). Febrile neutropenia occurred in 4% to 6% of patients treated with VENCLEXTA in combination and monotherapy studies [see *Adverse Reactions* (6.1)].

In patients with AML, baseline neutrophil counts worsened in 97% to 100% of patients treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine. Neutropenia can recur with subsequent cycles of therapy.

Monitor complete blood counts throughout the treatment period. Interrupt dosing or reduce dose for severe neutropenia. Consider supportive measures including antimicrobials for signs of infection and use of growth factors (e.g., G-CSF) [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.3 Infections

Fatal and serious infections such as pneumonia and sepsis have occurred in patients treated with VENCLEXTA [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Monitor patients closely for signs and symptoms of infection and treat promptly. Withhold VENCLEXTA for Grade 3 and higher infection [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.4 Immunization

Do not administer live attenuated vaccines prior to, during, or after treatment with VENCLEXTA until B-cell recovery occurs. The safety and efficacy of immunization with live attenuated vaccines during or following VENCLEXTA therapy have not been studied. Advise patients that vaccinations may be less effective.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings in animals, VENCLEXTA may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. In an embryo-fetal study conducted in mice, administration of venetoclax to pregnant animals at exposures equivalent to that observed in patients at a dose of 400 mg daily resulted in post-implantation loss and decreased fetal weight. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using VENCLEXTA. Advise females of reproductive potential to avoid pregnancy during treatment. If VENCLEXTA is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking VENCLEXTA, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Tumor Lysis Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Neutropenia [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Infections [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

Because clinical trials are conducted under widely variable conditions, adverse event rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates of clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trial Experience with CLL/SLL

CLL14

The safety of VENCLEXTA in combination with obinutuzumab (VEN+G) versus obinutuzumab in combination with chlorambucil (GClb) was evaluated in a randomized, open-label, actively controlled trial in patients with previously untreated CLL.

Patients randomized to the VEN+G arm were treated with VENCLEXTA and obinutuzumab in combination for six cycles, then with VENCLEXTA as monotherapy for an additional six cycles. Patients initiated the first dose of the 5 week ramp-up for VENCLEXTA on Day 22 of Cycle 1

and once completed, continued VENCLEXTA 400 mg once daily for a total of 12 cycles. Details of the study treatment are described in Section 14 [see *Clinical Studies (14.1)*]. The trial required a total Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) >6 or CLcr <70 mL/min, hepatic transaminases and total bilirubin ≤ 2 times upper limit of normal, and excluded patients with any individual organ/system impairment score of 4 by CIRS except eye, ear, nose, and throat organ system.

A total of 426 patients were treated (212 with VEN+G, 214 with GClb). The median duration of exposure to VENCLEXTA was 10.5 months (range: 0 to 13.5 months). The median number of cycles was 6 for obinutuzumab and 12 for chlorambucil.

In the VEN+G arm, fatal adverse reactions that occurred in the absence of disease progression and with onset within 28 days of the last study treatment were reported in 2% (4/212) of patients, most often from infection. Serious adverse reactions were reported in 49% of patients in the VEN+G arm, most often due to febrile neutropenia and pneumonia (5% each).

In the VEN+G arm, adverse reactions led to treatment discontinuation in 16% of patients, dose reduction in 21%, and dose interruption in 74%. In the VEN+G arm, neutropenia led to dose interruption of VENCLEXTA in 41% of patients, reduction in 13%, and discontinuation in 2%.

Table 9 and Table 10 present adverse reactions and laboratory abnormalities identified in the CLL14 trial, respectively. The most common ($\geq 15\%$) adverse reactions observed with VEN+G were neutropenia, diarrhea, fatigue, nausea, anemia, and upper respiratory tract infection.

Table 9: Common ($\geq 10\%$) Adverse Reactions in Patients Treated with VEN+G

Adverse Reaction by Body System	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 214)	
	All Grades %	Grade ≥ 3 %	All Grades %	Grade ≥ 3 %
Blood & lymphatic system disorders				
Neutropenia ^a	60	56	62	52
Anemia ^a	17	8	20	7
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	28	4	15	1
Nausea	19	0	22	1
Constipation	13	0	9	0
Vomiting	10	1	8	1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue ^a	21	2	23	1
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection ^a	17	1	17	1

^aIncludes multiple adverse reaction terms.

Other clinically important adverse reactions (all Grades) reported in <10% of patients treated with VEN+G are presented below:

Blood & lymphatic system disorders: febrile neutropenia (6%)

Infection and infestations (all include multiple adverse reaction terms): pneumonia (9%), urinary tract infection (6%), sepsis (4%)

Metabolism and nutrition disorder: tumor lysis syndrome (1%)

During treatment with single agent VENCLEXTA after completion of VEN+G combination treatment, the most common all grade adverse reaction ($\geq 10\%$ patients) reported was neutropenia (26%). The most common grade ≥ 3 adverse reactions ($\geq 2\%$ patients) were neutropenia (23%), and anemia (2%).

Table 10: New or Worsening Clinically Important Laboratory Abnormalities Occurring at $\geq 10\%$ in Patients Treated with VEN+G

	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 214)	
Laboratory Abnormality^a	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Leukopenia	90	46	89	41
Lymphopenia	87	57	87	51
Neutropenia	83	63	79	56
Thrombocytopenia	68	28	71	26
Anemia	53	15	46	11
Chemistry				
Blood creatinine increased	80	6	74	2
Hypocalcemia	67	9	58	4
Hyperkalemia	41	4	35	3
Hyperuricemia	38	38	38	38
^a Includes laboratory abnormalities that were new or worsening, or with worsening from baseline unknown.				

Grade 4 laboratory abnormalities developing in $\geq 2\%$ of patients treated with VEN+G include neutropenia (32%), leukopenia and lymphopenia (10%), thrombocytopenia (8%), hypocalcemia (8%), hyperuricemia (7%), blood creatinine increased (3%), hypercalcemia (3%), and hypokalemia (2%).

MURANO

The safety of VENCLEXTA in combination with rituximab (VEN+R) versus bendamustine in combination with rituximab (B+R), was evaluated in an open-label randomized study, in patients with CLL who had received at least one prior therapy.

Patients randomized to VEN+R completed the scheduled ramp-up (5 weeks) and received VENCLEXTA 400 mg once daily in combination with rituximab for 6 cycles followed by single agent VENCLEXTA for a total of 24 months after ramp-up. Patients randomized to B+R

received 6 cycles (28 days per cycle) for a total of 6 months. Details of the study treatment are described in Section 14 [see *Clinical Studies (14.1)*].

At the time of analysis, the median duration of exposure was 22 months in the VEN+R arm compared with 6 months in the B+R arm.

In the VEN+R arm, fatal adverse reactions that occurred in the absence of disease progression and within 30 days of the last VENCLEXTA treatment and/or 90 days of last rituximab were reported in 2% (4/194) of patients. Serious adverse reactions were reported in 46% of patients in the VEN+R arm, with most frequent ($\geq 5\%$) being pneumonia (9%).

In the VEN+R arm, adverse reactions led to treatment discontinuation in 16% of patients, dose reduction in 15%, and dose interruption in 71%. In the B+R arm, adverse reactions led to treatment discontinuation in 10% of patients, dose reduction in 15%, and dose interruption in 40%. In the VEN+R arm, neutropenia led to dose interruption of VENCLEXTA in 46% of patients and discontinuation in 3%, and thrombocytopenia led to discontinuation in 3% of patients.

Table 11 and Table 12 present adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, identified in the MURANO trial. The MURANO trial was not designed to demonstrate a statistically significant difference in adverse reaction rates for VEN+R as compared with B+R, for any specific adverse reaction or laboratory abnormality.

Table 11. Common ($\geq 10\%$) Adverse Reactions Reported with $\geq 5\%$ Higher All-Grade or $\geq 2\%$ Higher Grade ≥ 3 Incidence in Patients Treated with VEN+R Compared with B+R

Adverse Reaction by Body System	VENCLEXTA + Rituximab Followed by Single Agent VENCLEXTA (N = 194)		Bendamustine + Rituximab (N = 188)	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Blood & lymphatic system disorders				
Neutropenia ^a	65	62	50	44
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	40	3	17	1
Infections & infestations				
Upper respiratory tract infection ^a	39	2	23	2
Lower respiratory tract infection ^a	18	2	10	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain ^a	19	1	13	0
Metabolism and nutrition disorders				
Tumor lysis syndrome	3	3	1	1

^aIncludes multiple adverse reaction terms.

Other adverse reactions (all Grades) reported in $\geq 10\%$ of patients in the VEN+R arm in MURANO, and other important adverse reactions are presented below:

Blood & lymphatic system disorders: anemia (16%), thrombocytopenia (15%), febrile neutropenia (4%)

Gastrointestinal disorders: nausea (21%), constipation (14%), abdominal pain (13%), mucositis (10%), vomiting (8%)

Respiratory disorders: cough (22%)

General disorders and administration site conditions: fatigue (22%), pyrexia (15%)

Skin disorders: rash (13%)

Nervous system and psychiatric disorders: headache (11%), insomnia (11%)

Infections & infestations: pneumonia (10%), sepsis (1%)

During treatment with single agent VENCLEXTA after completion of VEN+R combination treatment, the most common all grade adverse reactions ($\geq 10\%$ patients) reported were upper respiratory tract infection (21%), diarrhea (19%), neutropenia (16%), and lower respiratory tract infections (11%). The most common grade 3 or 4 adverse reaction ($\geq 2\%$ patients) were neutropenia (12%) and anemia (3%).

Laboratory Abnormalities

Table 12 describes common treatment-emergent laboratory abnormalities identified in the MURANO trial.

Table 12. Common ($\geq 10\%$) New or Worsening Laboratory Abnormalities Occurring at $\geq 5\%$ (Any Grade) or $\geq 2\%$ (Grade 3 or 4) Higher Incidence with VEN+R Compared with B+R

	VENCLEXTA + Rituximab N=194		Bendamustine + Rituximab N=188	
Laboratory Abnormality	All Grades ^a (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades ^a (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Leukopenia	89	46	81	35
Lymphopenia	87	56	79	55
Neutropenia	86	64	84	59
Chemistry				
Hypocalcemia	62	5	51	2
Hypophosphatemia	57	14	35	4
AST/SGOT increased	46	2	31	3
Hyperuricemia	36	36	33	33
Alkaline phosphatase	35	1	20	1

increased				
Hyperbilirubinemia	33	4	26	3
Hyponatremia	30	6	20	3
Hypokalemia	29	6	18	3
Hyperkalemia	24	3	19	2
Hypernatremia	24	1	13	0
Hypoglycemia	16	2	7	0
^a Includes laboratory abnormalities that were new or worsening, or with worsening from baseline unknown.				

New Grade 4 laboratory abnormalities reported in $\geq 2\%$ of patients treated with VEN+R included neutropenia (31%), lymphopenia (16%), leukopenia (6%), thrombocytopenia (6%), hyperuricemia (4%), hypocalcemia (2%), hypoglycemia (2%), and hypermagnesemia (2%).

Monotherapy Studies (M13-982, M14-032, and M12-175)

The safety of single agent VENCLEXTA at the 400 mg recommended daily dose following a dose ramp-up schedule is based on pooled data from three single-arm trials (M13-982, M14-032, and M12-175). In the pooled dataset, consisting of 352 patients with previously treated CLL or SLL, the median age was 66 years (range: 28 to 85 years), 93% were white, and 68% were male. The median number of prior therapies was 3 (range: 0 to 15). The median duration of treatment with VENCLEXTA at the time of data analysis was 14.5 months (range: 0 to 50 months). Fifty-two percent of patients received VENCLEXTA for more than 60 weeks.

Fatal adverse reactions that occurred in the absence of disease progression and within 30 days of venetoclax treatment were reported in 2% of patients in the VENCLEXTA monotherapy studies, most commonly (2 patients) from septic shock. Serious adverse reactions were reported in 52% of patients, with the most frequent ($\geq 5\%$) being pneumonia (9%), febrile neutropenia (5%), and sepsis (5%).

Adverse reactions led to treatment discontinuation in 9% of patients, dose reduction in 13%, and dose interruption in 36%. The most frequent adverse reactions leading to drug discontinuation were thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia. The most frequent adverse reaction ($\geq 5\%$) leading to dose reductions or interruptions was neutropenia (8%).

Adverse reactions identified in these trials of single-agent VENCLEXTA are presented in Table 13.

Table 13. Adverse Reactions Reported in $\geq 10\%$ (Any Grade) or $\geq 5\%$ (Grade ≥ 3) of Patients with Previously Treated CLL/SLL (VENCLEXTA Monotherapy)

Body System	Adverse Reaction	Any Grade (%) N=352	Grade ≥ 3 (%) N=352
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia ^a	50	45
	Anemia ^a	33	18
	Thrombocytopenia ^a	29	20

	Lymphopenia ^a	11	7
	Febrile neutropenia	6	6
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	43	3
	Nausea	42	1
	Abdominal pain ^a	18	3
	Vomiting	16	1
	Constipation	16	<1
	Mucositis ^a	13	<1
General disorders and administration site conditions	Fatigue ^a	32	4
	Edema ^a	22	2
	Pyrexia	18	<1
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection ^a	36	1
	Pneumonia ^a	14	8
	Lower respiratory tract infection ^a	11	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain ^a	29	2
	Arthralgia	12	<1
Nervous system disorders	Headache	18	<1
	Dizziness ^a	14	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough ^a	22	0
	Dyspnea ^a	13	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^a	18	<1
Adverse Reactions graded using NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.			
^a Includes multiple adverse reaction terms.			

Laboratory Abnormalities

Table 14 describes common laboratory abnormalities reported throughout treatment that were new or worsening from baseline. The most common (>5%) Grade 4 laboratory abnormalities observed with VENCLEXTA monotherapy were hematologic laboratory abnormalities, including neutropenia (33%), leukopenia (11%), thrombocytopenia (15%), and lymphopenia (9%).

Table 14. New or Worsening Laboratory Abnormalities with VENCLEXTA Monotherapy (≥40% Any Grade or ≥10% Grade 3 or 4)

Laboratory Abnormality	All Grades ^a (%) N=352	Grade 3 or 4 (%) N=352
Hematology		
Leukopenia	89	42

Neutropenia	87	63
Lymphopenia	74	40
Anemia	71	26
Thrombocytopenia	64	31
Chemistry		
Hypocalcemia	87	12
Hyperglycemia	67	7
Hyperkalemia	59	5
AST increased	53	3
Hypoalbuminemia	49	2
Hypophosphatemia	45	11
Hyponatremia	40	9
^a Includes laboratory abnormalities that were new or worsening, or worsening from baseline unknown.		

Important Adverse Reactions

Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome is an important identified risk when initiating VENCLEXTA.

CLL14

The incidence of TLS was 1% (3/212) in patients treated with VEN+G [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. All three events of TLS resolved and did not lead to withdrawal from the study. Obinituzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events.

MURANO

In the open-label randomized phase 3 study, the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with VEN+R. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in sections 2.1 and 2.2 [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)]. All events of TLS occurred during the VENCLEXTA ramp-up period and were resolved within two days. All six patients completed the ramp-up and reached the recommended daily dose of 400 mg of VENCLEXTA. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week ramp-up schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures described in sections 2.1 and 2.2 [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)]. Rates of laboratory abnormalities relevant to TLS for patients treated with VEN+R are presented in Table 12.

Monotherapy Studies (M13-982 and M14-032)

In 168 patients with CLL treated according to recommendations described in sections 2.1 and 2.2, the rate of TLS was 2% [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)]. All events either met laboratory TLS criteria (laboratory abnormalities that met ≥ 2 of the following within 24 hours of each other: potassium >6 mmol/L, uric acid >476 μ mol/L, calcium <1.75 mmol/L, or phosphorus >1.5 mmol/L); or were reported as TLS events. The events occurred in patients who had a lymph node(s) ≥ 5 cm and/or ALC $\geq 25 \times 10^9$ /L. All events resolved within 5 days. No TLS with clinical

consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CLcr ≥ 50 mL/min. Laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalemia (17% all Grades, 1% Grade ≥ 3), hyperphosphatemia (14% all Grades, 2% Grade ≥ 3), hypocalcemia (16% all Grades, 2% Grade ≥ 3), and hyperuricemia (10% all Grades, <1% Grade ≥ 3).

In the initial Phase 1 dose-finding trials, which had shorter (2-3 week) ramp-up phase and higher starting doses, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS, 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. After this experience, TLS risk assessment, dosing regimen, TLS prophylaxis and monitoring measures were revised [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)].

6.2 Clinical Trial Experience with AML

The safety of VENCLEXTA (400 mg daily dose) in combination with azacitidine (n=67) or decitabine (n= 13) and VENCLEXTA (600 mg daily dose) in combination with low-dose cytarabine (n= 61) is based on two non-randomized trials of patients with newly-diagnosed AML [see *Clinical Studies* (14.3)]. The median duration of exposure for patients taking VENCLEXTA in combination with azacitidine and decitabine was 6.5 months (range: 0.1 to 31.9 months) and 8.4 months (range: 0.5 to 22.3 months), respectively. The median duration of exposure for patients taking VENCLEXTA in combination with low dose cytarabine was 3.9 months (range: 0.2 to 29.2 months).

VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Azacitidine

The most common adverse reactions ($\geq 30\%$) of any grade were nausea, diarrhea, constipation, neutropenia, thrombocytopenia, hemorrhage, peripheral edema, vomiting, fatigue, febrile neutropenia, rash, and anemia.

Serious adverse reactions were reported in 75% of patients. The most frequent serious adverse reactions ($\geq 5\%$) were febrile neutropenia, pneumonia (excluding fungal), sepsis (excluding fungal), respiratory failure, and multiple organ dysfunction syndrome.

The incidence of fatal adverse drug reactions was 1.5% within 30 days of starting treatment. No reaction had an incidence of $\geq 2\%$.

Discontinuations due to adverse reactions occurred in 21% of patients. The most frequent adverse reactions leading to drug discontinuation ($\geq 2\%$) were febrile neutropenia and pneumonia (excluding fungal).

Dosage interruptions due to adverse reactions occurred in 61% of patients. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption ($\geq 5\%$) were neutropenia, febrile neutropenia, and pneumonia (excluding fungal).

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 12% of patients. The most frequent adverse reaction leading to dose reduction ($\geq 5\%$) was neutropenia.

Decitabine

The most common adverse reactions ($\geq 30\%$) of any grade were febrile neutropenia, constipation, fatigue, thrombocytopenia, abdominal pain, dizziness, hemorrhage, nausea, pneumonia (excluding fungal), sepsis (excluding fungal), cough, diarrhea, neutropenia, back pain, hypotension, myalgia, oropharyngeal pain, peripheral edema, pyrexia, and rash.

Serious adverse reactions were reported in 85% of patients. The most frequent serious adverse reactions ($\geq 5\%$) were febrile neutropenia, sepsis (excluding fungal), pneumonia (excluding fungal), diarrhea, fatigue, cellulitis, and localized infection.

One (8%) fatal adverse drug reaction of bacteremia occurred within 30 days of starting treatment.

Discontinuations due to adverse reactions occurred in 38% of patients. The most frequent adverse reaction leading to drug discontinuation ($\geq 5\%$) was pneumonia (excluding fungal).

Dosage interruptions due to adverse reactions occurred in 62% of patients. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption ($\geq 5\%$) were febrile neutropenia, neutropenia, and pneumonia (excluding fungal).

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 15% of patients. The most frequent adverse reaction leading to dose reduction ($\geq 5\%$) was neutropenia.

Adverse reactions reported in patients with newly-diagnosed AML using VENCLEXTA in combination with azacitidine or decitabine are presented in Table 15.

Table 15. Adverse Reactions Reported in $\geq 30\%$ (Any Grade) or $\geq 5\%$ (Grade ≥ 3) of Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Body System	Adverse Reaction	VENCLEXTA in Combination with Azacitidine		VENCLEXTA in Combination with Decitabine	
		Any Grade (%) N = 67	Grade ≥ 3 (%) N = 67	Any Grade (%) N = 13	Grade ≥ 3 (%) N = 13
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia ^a	49	45	54	54
	Neutropenia ^a	49	49	38	38
	Febrile neutropenia	36	36	69	69
	Anemia ^a	30	30	15	15
Gastrointestinal disorders	Nausea	58	1	46	0
	Diarrhea	54	3	38	8
	Constipation	49	3	62	0
	Vomiting ^a	40	0	23	0
	Abdominal pain ^a	22	4	46	0
General disorders and administration site	Peripheral edema ^a	46	1	31	0
	Fatigue ^a	36	7	62	15
	Pyrexia	21	3	31	0

conditions	Cachexia	0	0	8	8
	Multiple organ dysfunction syndrome	6	6	0	0
Infections and infestations	Pneumonia (excluding fungal) ^a	27	25	46	31
	Sepsis (excluding fungal) ^a	13	13	46	46
	Urinary tract infection	16	6	23	0
	Cellulitis	6	0	15	8
	Localized infection	0	0	8	8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	15	0	31	0
	Myalgia ^a	10	0	31	0
Nervous system disorders	Dizziness ^a	28	1	46	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^a	33	1	31	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough ^a	25	0	38	0
	Hypoxia	18	6	15	0
	Oropharyngeal pain	9	0	31	0
Vascular disorders	Hemorrhage ^a	46	7	46	0
	Hypotension ^a	21	6	31	0
	Hypertension	12	7	15	8
Adverse Reactions graded using NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.					
^a Includes multiple adverse reaction terms.					

Laboratory Abnormalities

Table 16 describes common laboratory abnormalities reported throughout treatment that were new or worsening from baseline.

Table 16. New or Worsening Laboratory Abnormalities with VENCLEXTA Reported in $\geq 40\%$ (Any Grade) or $\geq 10\%$ (Grade 3 or 4) of Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Laboratory Abnormality	VENCLEXTA in Combination with Azacitidine		VENCLEXTA in Combination with Decitabine	
	Any Grade ^a (%) N = 67	Grade 3 or 4 ^a (%) N = 67	Any Grade ^a (%) N = 13	Grade 3 or 4 ^a (%) N = 13

Hematology				
Neutropenia	100	100	100	100
Leukopenia	100	98	100	100
Thrombocytopenia	91	78	83	83
Lymphopenia	88	73	100	92
Anemia	57	57	69	69
Chemistry				
Hyperglycemia	75	12	69	0
Hypocalcemia	58	7	85	0
Hypoalbuminemia	52	4	38	8
Hypokalemia	49	7	46	0
Hyponatremia	49	4	38	0
Hypophosphatemia	46	15	23	8
Hyperbilirubinemia	45	9	46	15
Hypomagnesemia	21	0	54	8
^a Includes laboratory abnormalities that were new or worsening, or worsening from baseline unknown.				

VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine

The most common adverse reactions ($\geq 30\%$) of any grade were nausea, thrombocytopenia, hemorrhage, febrile neutropenia, neutropenia, diarrhea, fatigue, constipation, and dyspnea.

Serious adverse reactions were reported in 95% of patients. The most frequent serious adverse reactions ($\geq 5\%$) were febrile neutropenia, sepsis (excluding fungal), hemorrhage, pneumonia (excluding fungal), and device-related infection.

The incidence of fatal adverse drug reactions was 4.9% within 30 days of starting treatment with no reaction having an incidence of $\geq 2\%$.

Discontinuations due to adverse reactions occurred in 33% of patients. The most frequent adverse reactions leading to drug discontinuation ($\geq 2\%$) were hemorrhage and sepsis (excluding fungal).

Dosage interruptions due to adverse reactions occurred in 52% of patients. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption ($\geq 5\%$) were thrombocytopenia, neutropenia, and febrile neutropenia.

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 8% of patients. The most frequent adverse reaction leading to dose reduction ($\geq 2\%$) was thrombocytopenia.

Adverse reactions reported in patients with newly-diagnosed AML receiving VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine are presented in Table 17.

Table 17. Adverse Reactions Reported in $\geq 30\%$ (Any Grade) or $\geq 5\%$ (Grade ≥ 3) of Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine

Body System	Adverse Reaction	Any Grade (%) N = 61	Grade ≥3 (%) N = 61
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia ^a	59	59
	Neutropenia ^a	46	46
	Febrile neutropenia	46	44
	Anemia ^a	26	26
Gastrointestinal disorders	Nausea	64	2
	Diarrhea	44	3
	Constipation	33	0
General disorders and administration site conditions	Fatigue ^a	44	10
Infections and infestations	Sepsis ^a	20	18
	Pneumonia ^a	18	16
	Device related infection	13	11
	Urinary tract infection	8	7
Metabolic and nutritional disorders	Decreased appetite ^a	28	7
Respiratory disorders	Dyspnea ^a	31	3
Vascular disorders	Hemorrhage ^a	49	15
	Hypotension ^a	21	7
	Hypertension	15	8
Adverse Reactions graded using NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.			
^a Includes multiple adverse reaction terms.			

Laboratory Abnormalities

Table 18 describes common laboratory abnormalities reported throughout treatment that were new or worsening from baseline.

Table 18. New or Worsening Laboratory Abnormalities with VENCLEXTA Reported in ≥40% (Any Grade) or ≥10% (Grade 3 or 4) of Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine

Laboratory Abnormality	All Grades ^a (%) N = 61	Grade 3 or 4 ^a (%) N = 61
Hematology		
Thrombocytopenia	100	96
Neutropenia	96	96
Leukopenia	96	96
Lymphopenia	93	66

Anemia	61	59
Chemistry		
Hyperglycemia	85	8
Hypocalcemia	79	16
Hyponatremia	62	11
Hyperbilirubinemia	57	3
Hypoalbuminemia	59	5
Hypokalemia	56	20
Hypophosphatemia	51	21
Hypomagnesemia	46	0
Blood creatinine increased	46	3
Blood bicarbonate decreased	41	0
^a Includes laboratory abnormalities that were new or worsening, or worsening from baseline unknown.		

Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome is an important risk when initiating treatment in patients with AML. The incidence of TLS was 3% (2/61) with VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine with implementation of dose ramp-up schedule in addition to standard prophylaxis and monitoring measures. All events were laboratory TLS, and all patients were able to reach the target dose.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on VENCLEXTA

Strong or Moderate CYP3A Inhibitors or P-gp Inhibitors

Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor or a P-gp inhibitor increases venetoclax C_{max} and AUC_{inf} [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may increase VENCLEXTA toxicities, including the risk of TLS [see *Warnings and Precautions* (5)].

Concomitant use with a strong CYP3A inhibitor at initiation and during the ramp-up phase in patients with CLL/SLL is contraindicated [see *Contraindications* (4)].

In patients with CLL/SLL taking a steady daily dosage (after ramp-up phase), consider alternative medications or adjust VENCLEXTA dosage and closely monitor for signs of VENCLEXTA toxicities [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4)].

In patients with AML, adjust VENCLEXTA dosage and closely monitor for signs of VENCLEXTA toxicities [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4)].

Resume the VENCLEXTA dosage that was used prior to concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor or a P-gp inhibitor 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4)].

Avoid grapefruit products, Seville oranges, and starfruit during treatment with VENCLEXTA, as they contain inhibitors of CYP3A.

Strong or Moderate CYP3A Inducers

Concomitant use with a strong CYP3A inducer decreases venetoclax C_{max} and AUC_{inf} [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may decrease VENCLEXTA efficacy. Avoid concomitant use of VENCLEXTA with strong CYP3A inducers or moderate CYP3A inducers.

7.2 Effect of VENCLEXTA on Other Drugs

Warfarin

Concomitant use of VENCLEXTA increases warfarin C_{max} and AUC_{inf} [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may increase the risk of bleeding. Closely monitor international normalized ratio (INR) in patients using warfarin concomitantly with VENCLEXTA.

P-gp Substrates

Concomitant use of VENCLEXTA increases C_{max} and AUC_{inf} of P-gp substrates [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which may increase toxicities of these substrates. Avoid concomitant use of VENCLEXTA with a P-gp substrate. If a concomitant use is unavoidable, separate dosing of the P-gp substrate at least 6 hours before VENCLEXTA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on VENCLEXTA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Based on toxicity observed in mice, VENCLEXTA may cause fetal harm when administered to pregnant women. In mice, venetoclax was fetotoxic at exposures 1.2 times the human clinical exposure based on AUC at a human dose of 400 mg daily. If VENCLEXTA is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking VENCLEXTA, the patient should be apprised of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal data

In embryo-fetal development studies, venetoclax was administered to pregnant mice and rabbits during the period of organogenesis. In mice, venetoclax was associated with increased post-implantation loss and decreased fetal body weight at 150 mg/kg/day (maternal exposures approximately 1.2 times the human AUC exposure at a dose of 400 mg daily). No teratogenicity was observed in either the mouse or the rabbit.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of VENCLEXTA in human milk, the effects of VENCLEXTA on the breastfed child, or the effects of VENCLEXTA on milk production. Venetoclax was present in the milk when administered to lactating rats (*see Data*).

Because many drugs are excreted in human milk and because the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from VENCLEXTA is unknown, advise nursing women to discontinue breastfeeding during treatment with VENCLEXTA.

Data

Animal Data

Venetoclax was administered (single dose; 150 mg/kg oral) to lactating rats 8 to 10 days parturition. Venetoclax in milk was 1.6 times lower than in plasma. Parent drug (venetoclax) represented the majority of the total drug-related material in milk, with trace levels of three metabolites.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

VENCLEXTA may cause fetal harm [*see Warnings and Precautions (5.5) and Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Conduct pregnancy testing in females of reproductive potential before initiation of VENCLEXTA [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VENCLEXTA and for at least 30 days after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Infertility

Based on findings in animals, male fertility may be compromised by treatment with VENCLEXTA [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

In a juvenile toxicology study, mice were administered venetoclax at 10, 30, or 100 mg/kg/day by oral gavage from 7 to 60 days of age. Clinical signs of toxicity included decreased activity, dehydration, skin pallor, and hunched posture at ≥ 30 mg/kg/day. In addition, mortality and body weight effects occurred at 100 mg/kg/day. Other venetoclax-related effects were reversible decreases in lymphocytes at ≥ 10 mg/kg/day; a dose of 10 mg/kg/day is approximately 0.06 times the clinical dose of 400 mg on a mg/m² basis for a 20 kg child.

8.5 Geriatric Use

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

Of the 352 patients with previously treated CLL/SLL evaluated for safety from 3 open-label trials of VENCLEXTA monotherapy, 57% (201/352) were ≥ 65 years of age and 18% (62/352) were ≥ 75 years of age.

No clinically meaningful differences in safety and effectiveness were observed between older and younger patients in the combination and monotherapy studies.

Acute Myeloid Leukemia

Of the 67 patients treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine in the clinical trial, 96% were ≥ 65 years of age and 50% were ≥ 75 years of age. Of the 13 patients treated with VENCLEXTA in combination with decitabine in the clinical trial, 100% were ≥ 65 years of age and 26% were ≥ 75 years of age. Of the 61 patients treated with VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine, 97% were ≥ 65 years of age and 66% were ≥ 75 years of age.

The efficacy and safety data presented in the Adverse Reactions and Clinical Studies sections were obtained from these patients [see *Adverse Reactions* (6.2) and *Clinical Studies* (14.2)]. There are insufficient patient numbers to show differences in safety and effectiveness between geriatric and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Due to the increased risk of TLS, patients with reduced renal function (CLCr < 80 mL/min, calculated by Cockcroft-Gault formula) require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS when initiating treatment with VENCLEXTA [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3) and *Warnings and Precautions* (5.1)].

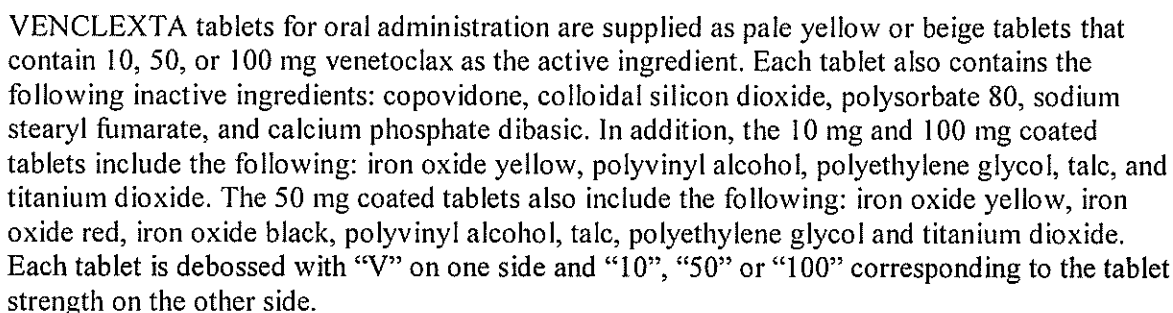
No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (CLCr ≥ 30 mL/min [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. A recommended dose has not been determined for patients with severe renal impairment (CLCr < 30 mL/min) or patients on dialysis.

10 OVERDOSAGE

There is no specific antidote for VENCLEXTA. For patients who experience overdose, closely monitor and provide appropriate supportive treatment; during ramp-up phase interrupt VENCLEXTA and monitor carefully for signs and symptoms of TLS along with other toxicities [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)]. Based on venetoclax large volume of distribution and extensive protein binding, dialysis is unlikely to result in significant removal of venetoclax.

11 DESCRIPTION

Venetoclax is a selective inhibitor of BCL-2 protein. It is a light yellow to dark yellow solid with the empirical formula $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ and a molecular weight of 868.44. Venetoclax has very low aqueous solubility. Venetoclax is described chemically as 4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide and has the following chemical structure:



Venetoclax is a selective and orally bioavailable small-molecule inhibitor of BCL-2, an anti-apoptotic protein. Overexpression of BCL-2 has been demonstrated in CLL and AML cells where it mediates tumor cell survival and has been associated with resistance to chemotherapeutics. Venetoclax helps restore the process of apoptosis by binding directly to the BCL-2 protein, displacing pro-apoptotic proteins like BIM, triggering mitochondrial outer membrane permeabilization and the activation of caspases. In nonclinical studies, venetoclax has demonstrated cytotoxic activity in tumor cells that overexpress BCL-2.

between drug exposure and a greater likelihood of some safety events was observed in clinical studies in patients with AML. No exposure-safety relationship was observed in patients with CLL/SLL at doses up to 1200 mg given as monotherapy and up to 600 mg given in combination with rituximab.

Cardiac Electrophysiology

The effect of multiple doses of VENCLEXTA up to 1200 mg once daily (2 times the maximum approved recommended dosage) on the QTc interval was evaluated in an open-label, single-arm study in 176 patients with previously treated hematologic malignancies. VENCLEXTA had no large effect on QTc interval (i.e., > 20 ms) and there was no relationship between venetoclax exposure and change in QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

Venetoclax mean (\pm standard deviation) steady state C_{\max} was 2.1 ± 1.1 mcg/mL and AUC_{0-24} was 32.8 ± 16.9 mcg•h/mL following administration of 400 mg once daily with a low-fat meal. Venetoclax steady state AUC increased proportionally over the dose range of 150 to 800 mg (0.25 to 1.33 times the maximum approved recommended dosage). The pharmacokinetics of venetoclax does not change over time.

Absorption

Maximum plasma concentration of venetoclax was reached 5 to 8 hours following multiple oral administration under fed conditions.

Effect of Food

Administration with a low-fat meal (approximately 512 kilocalories, 25% fat calories, 60% carbohydrate calories, and 15% protein calories) increased venetoclax exposure by approximately 3.4-fold and administration with a high-fat meal (approximately 753 kilocalories, 55% fat calories, 28% carbohydrate calories, and 17% protein calories) increased venetoclax exposure by 5.1- to 5.3-fold compared with fasting conditions.

Distribution

Venetoclax is highly bound to human plasma protein with unbound fraction in plasma <0.01 across a concentration range of 1-30 micromolar (0.87-26 mcg/mL). The mean blood-to-plasma ratio was 0.57. The apparent volume of distribution (V_{dss}/F) of venetoclax ranged from 256-321 L in patients.

Elimination

The terminal elimination half-life of venetoclax was approximately 26 hours.

Metabolism

Venetoclax is predominantly metabolized by CYP3A *in vitro*. The major metabolite identified in plasma, M27, has an inhibitory activity against BCL-2 that is at least 58-fold lower than venetoclax *in vitro* and its AUC represented 80% of the parent AUC.

Excretion

After single oral dose of radiolabeled [^{14}C]-venetoclax 200 mg to healthy subjects, > 99.9% of the dose was recovered in feces (20.8% as unchanged) and < 0.1% in urine within 9 days.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of venetoclax were observed based on age (19 to 90 years), sex, race (White, Black, Asians, and Others), weight, mild to moderate renal impairment (CL_{cr} 30 to 89 mL/min, calculated by Cockcroft-Gault), or mild to moderate hepatic impairment (normal total bilirubin and aspartate transaminase (AST) > upper limit of normal (ULN) or total bilirubin 1 to 3 times ULN). The effect of severe renal impairment (CL_{cr} < 30 mL/min), dialysis, or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 times ULN) on venetoclax pharmacokinetics is unknown.

Drug Interactions Studies

Clinical Studies

No clinically significant differences in venetoclax pharmacokinetics were observed when co-administered with azacitidine, azithromycin, cytarabine, decitabine, gastric acid reducing agents, obinutuzumab, or rituximab.

Ketoconazole

Concomitant use of ketoconazole (a strong CYP3A, P-gp and BCRP inhibitor) 400 mg once daily for 7 days increased venetoclax C_{max} by 130% and AUC_{inf} by 540% [see *Drug Interactions* (7.1)].

Ritonavir

Concomitant use of ritonavir (a strong CYP3A, P-gp and OATP1B1/B3 inhibitor) 50 mg once daily for 14 days increased venetoclax C_{max} by 140% and AUC by 690% [see *Drug Interactions* (7.1)].

Posaconazole

Concomitant use of posaconazole (a strong CYP3A and P-gp inhibitor) 300 mg with venetoclax 50 mg and 100 mg for 7 days resulted in 61% and 86% higher venetoclax C_{max}, respectively, compared with venetoclax 400 mg administered alone. The venetoclax AUC₂₄ was 90% and 144% higher, respectively.

Rifampin

Concomitant use of a single dose of rifampin (an OATP1B1/B3 and P-gp inhibitor) 600 mg increased venetoclax C_{max} by 106% and AUC_{inf} by 78%. Concomitant use of multiple doses of rifampin (as a strong CYP3A inducer) 600 mg once daily for 13 days decreased venetoclax C_{max} by 42% and AUC_{inf} by 71% [see *Drug Interactions* (7.1)].

Warfarin

Concomitant use of a single 400 mg dose of venetoclax with 5 mg warfarin resulted in 18% to 28% increase in C_{max} and AUC_∞ of R-warfarin and S-warfarin [see *Drug Interactions* (7.2)].

Digoxin

Concomitant use of a single dose of venetoclax 100 mg with digoxin (a P-gp substrate) 0.5 mg increased digoxin C_{max} by 35% and AUC_{inf} by 9% [see *Drug Interactions* (7.2)].

In Vitro Studies

Venetoclax is not an inhibitor or inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4. Venetoclax is a weak inhibitor of CYP2C8, CYP2C9, and UGT1A1.

Venetoclax is not an inhibitor of UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, or UGT2B7.

Venetoclax is an inhibitor and substrate of P-gp and BCRP and weak inhibitor of OATP1B1.

Venetoclax is not an inhibitor of OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2K.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with venetoclax.

Venetoclax was not mutagenic in an *in vitro* bacterial mutagenicity (Ames) assay, did not induce numerical or structural aberrations in an *in vitro* chromosome aberration assay using human peripheral blood lymphocytes, and was not clastogenic in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay at doses up to 835 mg/kg. The M27 metabolite was negative for genotoxic activity in *in vitro* Ames and chromosome aberration assays.

Fertility and early embryonic development studies were conducted in male and female mice. These studies evaluate mating, fertilization, and embryonic development through implantation. There were no effects of venetoclax on estrous cycles, mating, fertility, corpora lutea, uterine implants or live embryos per litter at dosages up to 600 mg/kg/day. However, a risk to human male fertility exists based on testicular toxicity (germ cell loss) observed in dogs at exposures as low as 0.5 times the human AUC exposure at a dose of 400 mg.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In dogs, venetoclax caused single-cell necrosis in various tissues, including the gallbladder, exocrine pancreas, and stomach with no evidence of disruption of tissue integrity or organ dysfunction; these findings were minimal to mild in magnitude. Following a 4-week dosing period and subsequent 4-week recovery period, minimal single-cell necrosis was still present in some tissues and reversibility has not been assessed following longer periods of dosing or recovery.

In addition, after approximately 3 months of daily dosing in dogs, venetoclax caused progressive white discoloration of the hair coat, due to loss of melanin pigment.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

Combination Therapy

CLL14

CLL14 (BO25323) was a randomized (1:1), multicenter, open label, actively controlled, phase 3 trial (NCT02242942) that evaluated the efficacy and safety of VENCLEXTA in combination with obinutuzumab (VEN+G) versus obinutuzumab in combination with chlorambucil (GClb) for patients with previously untreated CLL with coexisting medical conditions (total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] score > 6 or CLcr < 70 mL/min). The trial required hepatic transaminases and total bilirubin ≤2 times upper limit of normal and excluded patients with Richter's transformation or any individual organ/system impairment score of 4 by CIRS except eye, ear, nose, and throat organ system.

All patients received obinutuzumab at 1000 mg on Day 1 (the first dose could be split as 100 mg and 900 mg on Days 1 and 2), and on Days 8 and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of each subsequent cycle, for a total of 6 cycles. Patients in the VEN+G arm began the 5-week VENCLEXTA ramp-up schedule [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)] on Day 22 of Cycle 1, and received VENCLEXTA 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 until the last day of Cycle 12. Patients randomized to the GClb arm received 0.5 mg/kg oral chlorambucil on Day 1 and Day 15 of Cycles 1 to 12. Each cycle was 28 days.

A total of 432 patients were randomized, 216 to each study arm. Baseline demographic and disease characteristics were similar between the study arms. The median age was 72 years (range: 41 to 89 years), 89% were white, 67% were male; 36% and 43% were Binet stage B and C, respectively, and 88% had ECOG performance status <2. The median CIRS score was 8.0 (range: 0 to 28) and 58% of patients had CLcr <70 mL/min. A 17p deletion was detected in 8% of patients, *TP53* mutations in 7%, 11q deletion in 19%, and unmutated *IgVH* in 57%.

The major efficacy outcome was progression-free survival (PFS) as assessed by an Independent Review Committee (IRC). The median duration of follow-up for PFS was 28 months (range: 0.1 to 36 months).

Efficacy results for CLL14 are shown in Table 19. The Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1.

Table 19: Efficacy Results in CLL14

Endpoint	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 216)
Progression-free survival^a		
Number of events, n (%)	29 (13)	79 (37)
Disease progression	14 (6)	71 (33)
Death	15 (7)	8 (4)
Median, months	Not Reached	Not Reached
HR (95% CI) ^b	0.33 (0.22, 0.51)	
p-value ^b	< 0.0001	
Response rate^c, n (%)		
ORR ^d	183 (85)	154 (71)

95% CI	(79, 89)	(65, 77)
CR	100 (46)	47 (22)
CR+CRi ^d	107 (50)	50 (23)
PR	76 (35)	104 (48)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; PR = partial remission; ORR = overall response rate (CR + CRi + PR).

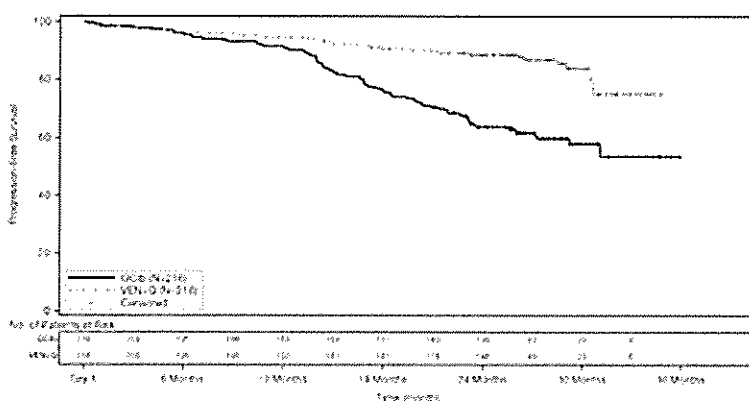
^aFrom randomization until earliest event of disease progression or death due to any cause. IRC-assessed; Kaplan-Meier estimate.

^bHR estimate is based on Cox-proportional hazards model stratified by Binet Stage and geographic region; p-value based on log rank test stratified by the same factors.

^cPer 2008 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) guidelines.

^dp-values based on Cochran-Mantel-Haenszel test; p=0.0007 for ORR; p<0.0001 for CR+CRi.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of IRC-Assessed Progression-free Survival in CLL14



At the time of analysis, median overall survival (OS) had not been reached, with fewer than 10% of patients experiencing an event. The median duration of follow-up for OS was 28 months.

Minimal residual disease (MRD) was evaluated using allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction (ASO-PCR). The definition of negative status was less than one CLL cell per 10^4 leukocytes. Rates of MRD negativity 3 months after the completion of treatment regardless of response and in patients who achieved CR are shown in Table 20. At this assessment, 134 patients in the VEN+G arm who were MRD negative in peripheral blood had matched bone marrow specimens; of these, 122 patients (91%) were MRD negative in both peripheral blood and bone marrow.

Table 20: Minimal Residual Disease Negativity Rates Three Months After the Completion of Treatment in CLL14

	VENCLEXTA + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
MRD negativity rate (ITT population)		
N	216	216

Bone marrow, n (%)	123 (57)	37 (17)
95% CI	(50, 64)	(12, 23)
p-value ^a	<0.0001	
Peripheral blood, n (%)	163 (76)	76 (35)
95% CI	(69, 81)	(29, 42)
p-value ^a	<0.0001	
MRD negativity rate in patients with CR		
N	100	47
Bone marrow, n (%)	69 (69)	21 (45)
95% CI	(59, 78)	(30, 60)
p-value ^a	0.0048	
Peripheral blood, n (%)	87 (87)	29 (62)
95% CI	(79, 93)	(46, 75)
p-value ^a	0.0005	
CI = confidence interval; CR = complete remission.		
^a p-value based on Chi-square test		

Twelve months after the completion of treatment, MRD negativity rates in peripheral blood were 58% (126/216) in patients treated with VEN+G and 9% (20/216) in patients treated with GC1b.

MURANO

MURANO was a randomized (1:1), multicenter, open label study (NCT02005471) that evaluated the efficacy and safety of VENCLEXTA in combination with rituximab (VEN+R) versus bendamustine in combination with rituximab (B+R) in patients with CLL who had received at least one line of prior therapy. Patients in the VEN+R arm completed the 5-week ramp-up schedule [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)] and received VENCLEXTA 400 mg once daily for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. Rituximab was initiated intravenously after the 5-week dose ramp-up at 375 mg/m² on Day 1 of Cycle 1 and 500 mg/m² on Day 1 of Cycles 2-6. Each cycle was 28 days. Patients randomized to B+R received bendamustine at 70 mg/m² on Days 1 and 2 for 6 cycles (28-day cycle) and rituximab at the above described dose and schedule.

A total of 389 patients were randomized: 194 to the VEN+R arm and 195 to the B+R arm. Baseline demographic and disease characteristics were similar between the VEN+R and B+R arms. The median age was 65 years (range: 22-85 years), 97% were white, 74% were male, and 99% had ECOG performance status <2. Median prior lines of therapy was 1 (range: 1-5); 59% had received 1 prior therapy, 26% had received 2 prior therapies, and 16% had received 3 or more prior therapies. Prior therapies included alkylating agents (94%), anti-CD20 antibodies (77%), B-cell receptor pathway inhibitors (2%), and prior purine analogs (81%, including fludarabine/cyclophosphamide/rituximab in 55%). A 17p deletion was detected in 24% of patients, TP53 mutations in 25%, 11q deletion in 32%, and unmutated IgVH in 63%.

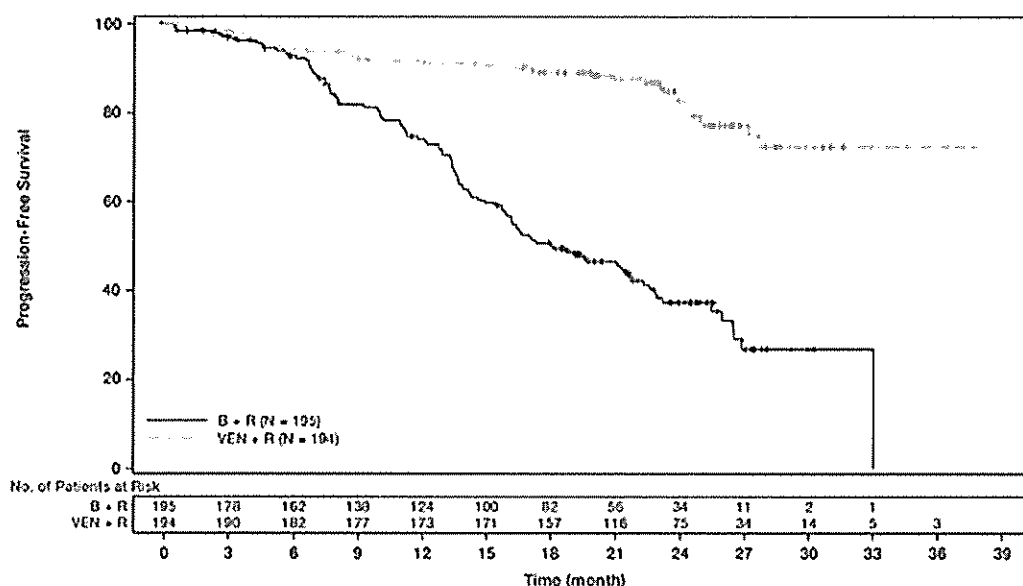
Efficacy was based on progression-free survival (PFS) as assessed by an Independent Review Committee (IRC). The median follow-up for PFS was 23.4 months (range: 0 to 37.4+ months).

Efficacy results for MURANO are shown in Table 21. The Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 2.

Table 21. IRC-Assessed Efficacy Results in MURANO

Endpoint	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)	Bendamustine + Rituximab (N = 195)
Progression-free survival^a		
Number of events, n (%)	35 (18)	106 (54)
Disease progression, n	26	91
Death events, n	9	15
Median, months (95% CI)	Not Reached	18.1 (15.8, 22.3)
HR (95% CI) ^b	0.19 (0.13, 0.28)	
p-value ^b	<0.0001	
Response rate^c, n (%)		
ORR	179 (92)	141 (72)
95% CI	(88, 96)	(65, 78)
CR+CRi	16 (8)	7 (4)
nPR	3 (2)	1 (1)
PR	160 (82)	133 (68)
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; nPR = nodular partial remission; PR = partial remission; ORR = overall response rate (CR + CRi + nPR + PR).		
^a Kaplan-Meier estimate.		
^b HR estimate is based on Cox-proportional hazards model stratified by 17p deletion, risk status, and geographic region; p-value based on log-rank test stratified by the same factors.		
^c Per 2008 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) guidelines.		

Figure 2. Kaplan-Meier Curve of IRC-Assessed Progression-free Survival in MURANO



At the time of analysis, median overall survival had not been reached in either arm after a median follow-up of 22.9 months.

At 3 months after the last dose of rituximab, the MRD negativity rate in peripheral blood in patients who achieved PR or better was 53% (103/194) in the VEN+R arm and 12% (23/195) in the B+R arm. The MRD-negative CR/CRi rate at this timepoint was 3% (6/194) in the VEN+R arm and 2% (3/195) in the B+R arm.

Monotherapy

The efficacy of VENCLEXTA monotherapy in previously-treated CLL or SLL is based on three single-arm studies.

Study M13-982

The efficacy of VENCLEXTA was established in study M13-982 (NCT01889186), an open-label, single-arm, multicenter clinical trial of 106 patients with CLL with 17p deletion who had received at least one prior therapy. In the study, 17p deletion was confirmed in peripheral blood specimens from patients using Vysis CLL FISH Probe Kit, which is FDA approved for selection of patients for VENCLEXTA treatment. Patients received VENCLEXTA via a weekly ramp-up schedule starting at 20 mg and ramping to 50 mg, 100 mg, 200 mg and finally 400 mg once daily. Patients continued to receive 400 mg of VENCLEXTA orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Efficacy was based on overall response rate (ORR) as assessed by an Independent Review Committee (IRC).

Table 22 summarizes the baseline demographic and disease characteristics of the study population.

Table 22. Baseline Patient Characteristics in Study M13-982

Characteristic	N = 106
Age, years; median (range)	67 (37-83)
White; %	97
Male; %	65
ECOG performance status; %	
0	40
1	52
2	8
Tumor burden; %	
Absolute lymphocyte count $\geq 25 \times 10^9/L$	50
One or more nodes ≥ 5 cm	53
Number of prior therapies; median (range)	2.5 (1-10)
Time since diagnosis, years; median (range) ^a	6.6 (0.1-32.1)
^a N=105.	

The median time on treatment at the time of evaluation was 12.1 months (range: 0 to 21.5 months). Efficacy results are shown in Table 23.

Table 23. Efficacy Results per IRC for Patients with Previously Treated CLL with 17p Deletion in Study M13-982

Endpoint	VENCLEXTA N=106
ORR, n (%) ^a (95% CI)	85 (80) (71, 87)
CR + CRi, n (%)	8 (8)
CR, n (%)	6 (6)
CRi, n (%)	2 (2)
nPR, n (%)	3 (3)
PR, n (%)	74 (70)
CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; IRC = independent review committee; nPR = nodular partial remission; ORR = overall response rate (CR + CRi + nPR + PR); PR = partial remission. ^a Per 2008 IWCLL guidelines.	

The median time to first response was 0.8 months (range: 0.1 to 8.1 months).

Based on a later data cutoff date and investigator-assessed efficacy, the duration of response (DOR) ranged from 2.9 to 32.8+ months. The median DOR has not been reached with median follow-up of 22 months.

MRD was evaluated in peripheral blood and bone marrow for patients who achieved CR or CRi, following treatment with VENCLEXTA. Three percent (3/106) achieved MRD negativity in the peripheral blood and bone marrow (less than one CLL cell per 10^4 leukocytes).

Study M12-175

Study M12-175 (NCT01328626) was a multicenter, open-label trial that enrolled previously treated patients with CLL or SLL, including those with 17p deletion. Efficacy was evaluated in 67 patients (59 with CLL, 8 with SLL) who had received a 400 mg daily dose of VENCLEXTA. Patients continued this dose until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment at the time of evaluation was 22.1 months (range: 0.5 to 50.1 months).

The median age was 66 years (range: 42 to 84 years), 78% were male and 87% were white. The median number of prior treatments was 3 (range: 1 to 11). At baseline, 67% of patients had one or more nodes ≥ 5 cm, 30% of patients had ALC $\geq 25 \times 10^9/L$, 33% had documented unmutated *IgVH*, and 21% had documented 17p deletion.

Efficacy in CLL was evaluated according to 2008 IWCLL guidelines. As assessed by an IRC, the ORR was 71% (95% CI: 58%, 82%), CR + CRi rate was 7%, and PR rate was 64%.

Based on investigator assessments, the ORR in patients with CLL was 80% (14% CR+ CRi, 66% PR + nPR). With an estimated median follow-up of 25.2 months, the DOR ranged from 2.3+ to 48.6+ months. Of the 47 responders, 83% had a DOR of at least 12 months.

For the 8 patients with SLL, the investigator-assessed ORR was 100%.

Study M14-032

Study M14-032 (NCT02141282) was an open-label, multicenter, study that evaluated the efficacy of VENCLEXTA in patients with CLL who had been previously treated with and progressed on or after ibrutinib or idelalisib. Patients received a daily dose of 400 mg of VENCLEXTA following the ramp-up schedule. Patients continued to receive VENCLEXTA 400 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. At the time of analysis, the median duration of treatment was 14.3 months (range: 0.1 to 31.4 months).

Of the 127 patients treated (91 with prior ibrutinib, 36 with prior idelalisib), the median age was 66 years (range: 28 to 85 years), 70% were male and 92% were white. The median number of prior treatments was 4 (range: 1 to 15). At baseline, 41% of patients had one or more nodes ≥ 5 cm, 31% had an absolute lymphocyte count $\geq 25 \times 10^9/L$, 57% had documented unmutated *IgVH*, and 39% had documented 17p deletion.

Efficacy was based on 2008 IWCLL guidelines. Based on IRC assessment, the ORR was 70% (95% CI: 61%, 78%), with a CR + CRi rate of 1%, and PR rate of 69%.

Based on investigator assessment, the ORR was 65% (95% CI: 56%, 74%). The median DOR per investigator has not been reached with an estimated median follow-up of 14.6 months.

14.2 Acute Myeloid Leukemia

VENCLEXTA was studied in two open-label non-randomized trials in patients with newly-diagnosed AML who were ≥ 75 years of age, or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy based on at least one of the following criteria: baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, or CLcr < 45 mL/min or other comorbidity. Efficacy was established based on the rate of complete remission (CR) and the duration of CR.

Study M14-358

VENCLEXTA was studied in a non-randomized, open-label clinical trial (NCT02203773) of VENCLEXTA in combination with azacitidine (N=84) or decitabine (N=31) in patients with newly-diagnosed AML. Of those patients, 67 who received azacitidine combination and 13 who received decitabine combination were age 75 or older or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy.

Patients received VENCLEXTA via a daily ramp-up to a final 400 mg once daily dose [see *Dosage and Administration* (2.1)]. During the ramp-up, patients received TLS prophylaxis and were hospitalized for monitoring. Azacitidine at 75 mg/m² was administered either intravenously or subcutaneously on Days 1-7 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. Decitabine at 20 mg/m² was administered intravenously on Days 1-5 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. Patients continued to receive treatment cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Azacitidine dose reduction was implemented in the clinical trial for management of hematologic toxicity, see azacitidine full prescribing information. Dose reductions for decitabine were not implemented in the clinical trial.

Table 24 summarizes the baseline demographic and disease characteristics of the study population.

Table 24. Baseline Patient Characteristics for Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Characteristic	VENCLEXTA in Combination with Azacitidine N = 67	VENCLEXTA in Combination with Decitabine N = 13
Age, years; median (range)	76 (61-90)	75 (68-86)
Race		
White; %	87	77
Black or African American; %	4.5	0
Asian; %	1.5	0
Native Hawaiian or Pacific Islander; %	1.5	15
American Indian/Alaskan Native; %	0	7.7
Unreported/Other; %	6.0	0
Male; %	60	38
ECOG performance status; %		
0-1	64	92
2	33	8
3	3	0
Disease history; %		
De Novo AML	73	85
Secondary AML	27	15
Mutation analyses detected ^a ; %		
TP53	21	31

<i>IDH1 or IDH2</i>	27	0
<i>FLT-3</i>	16	23
<i>NPM1</i>	19	15
Cytogenetic risk detected ^{b,c} ; %		
Intermediate	64	38
Poor	34	62
Baseline comorbidities ^d , %		
Severe cardiac disease	4.5	7.7
Severe pulmonary disease	1.5	0
Moderate hepatic impairment	9	0
Creatinine clearance <45 mL/min	13	7.7
^a Includes 6 patients with insufficient sample for analysis in the azacitidine group and 4 in the decitabine group. ^b As defined by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk categorization v2014. ^c No mitosis in 1 patient in azacitidine group (excluded favorable risk by Fluorescence in situ Hybridization [FISH] analysis). ^d Patients may have had more than one comorbidity.		

The efficacy results are shown in Table 25.

Table 25. Efficacy Results for Patients with Newly-Diagnosed AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Efficacy Outcomes	VENCLEXTA in Combination with Azacitidine N = 67	VENCLEXTA in Combination with Decitabine N = 13
CR, n (%) (95% CI)	25 (37) (26, 50)	7 (54) (25, 81)
CRh, n (%) (95% CI)	16 (24) (14, 36)	1 (7.7) (0.2, 36)
CI = confidence interval; NR = not reached. CR (complete remission) was defined as absolute neutrophil count >1,000/microliter, platelets >100,000/microliter, red blood cell transfusion independence, and bone marrow with <5% blasts. Absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease. CRh (complete remission with partial hematological recovery) was defined as <5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets >50,000/microliter and ANC >500/microliter).		

The median follow-up was 7.9 months (range: 0.4 to 36 months) for VENCLEXTA in combination with azacitidine. At the time of analysis, for patients who achieved a CR, the median observed time in remission was 5.5 months (range: 0.4 to 30 months). The observed time in remission is the time from the start of CR to the time of data cut-off date or relapse from CR.

The median follow-up was 11 months (range: 0.7 to 21 months) for VENCLEXTA in combination with decitabine. At the time of analysis, for patients who achieved a CR, the median

observed time in remission was 4.7 months (range: 1.0 to 18 months). The observed time in remission is the time from the start of CR to the time of data cut-off date or relapse from CR.

Median time to first CR or CRh for patients treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine was 1.0 month (range: 0.7 to 8.9 months).

Median time to first CR or CRh for patients treated with VENCLEXTA in combination with decitabine was 1.9 months (range: 0.8 to 4.2 months).

Of patients treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine, 7.5% (5/67) subsequently received stem cell transplant.

The study enrolled 35 additional patients (age range: 65 to 74 years) who did not have known comorbidities that preclude the use of intensive induction chemotherapy and were treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine (N=17) or decitabine (N=18).

For the 17 patients treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine, the CR rate was 35% (95% CI: 14%, 62%). The CRh rate was 41% (95% CI: 18%, 67%). Seven (41%) patients subsequently received stem cell transplant.

For the 18 patients treated with VENCLEXTA in combination with decitabine, the CR rate was 56% (95% CI: 31%, 79%). The CRh rate was 22% (95% CI: 6.4%, 48%). Three (17%) patients subsequently received stem cell transplant.

Study M14-387

VENCLEXTA was studied in a non-randomized, open-label clinical trial (NCT02287233) of VENCLEXTA in combination with low dose cytarabine (N=82) in patients with newly-diagnosed AML, including patients with previous exposure to a hypomethylating agent for an antecedent hematologic disorder. Of those patients, 61 were age 75 or older or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy based on at least one of the criterion: baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, or CLcr ≥ 30 to <45 mL/min or other comorbidity.

Patients initiated VENCLEXTA via daily ramp-up to a final 600 mg once daily dose [see *Dosage and Administration (2.1)*]. During the ramp-up, patients received TLS prophylaxis and were hospitalized for monitoring. Cytarabine at a dose of 20 mg/m² was administered subcutaneously once daily on Days 1-10 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. Patients continued to receive treatment cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Dose reduction for low-dose cytarabine was not implemented in the clinical trial.

Table 26 summarizes the baseline demographic and disease characteristics of the study population.

Table 26. Baseline Patient Characteristics for Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine

Characteristic	VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine N = 61
----------------	--

Age, years; median (range)	76 (63-90)
Race	
White; %	92
Black or African American; %	1.6
Asian; %	1.6
Unreported; %	4.9
Male; %	74
ECOG performance status; %	
0-1	66
2	33
3	1.6
Disease history, %	
<i>De novo</i> AML	54
Secondary AML	46
Mutation analyses detected ^a ; %	
<i>TP53</i>	8
<i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	23
<i>FLT-3</i>	21
<i>NPM1</i>	9.8
Cytogenetic risk detected ^b ; %	
Intermediate	59
Poor	34
No mitoses	6.6
Baseline comorbidities ^c , %	
Severe cardiac disease	9.8
Moderate hepatic impairment	4.9
Creatinine clearance ≥ 30 or < 45 mL/min	3.3
^a Includes 7 patients with insufficient sample for analysis.	
^b As defined by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk categorization v2014	
^c Patients may have had more than one comorbidity.	

Efficacy results are shown in Table 27.

Table 27. Efficacy Results for Patients with Newly-Diagnosed AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine

Efficacy Outcomes	VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine N = 61
CR, n (%)	13 (21)
(95% CI)	(12, 34)
CRh, n (%)	13 (21)

(95% CI)	(12, 34)
CI = confidence interval; NR = not reached. CR (complete remission) was defined as absolute neutrophil count >1,000/microliter, platelets >100,000/microliter, red blood cell transfusion independence, and bone marrow with <5% blasts. Absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease. CRh (complete remission with partial hematological recovery) was defined as <5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets >50,000/microliter and ANC >500/microliter).	

The median follow-up was 6.5 months (range: 0.3 to 34 months). At the time of analysis, for patients who achieved a CR, the median observed time in remission was 6.0 months (range: 0.03 to 25 months). The observed time in remission is the time from the start of CR to the time of data cut-off date or relapse from CR.

Median time to first CR or CRh for patients treated with VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine was 1.0 month (range: 0.8 to 9.4 months).

The study enrolled 21 additional patients (age range: 67 to 74 years) who did not have known comorbidities that preclude the use of intensive induction chemotherapy and were treated with VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine. The CR rate was 33% (95% CI: 15%, 57%). The CRh rate was 24% (95% CI: 8.2%, 47%). One patient (4.8%) subsequently received stem cell transplant.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VENCLEXTA is dispensed as follows:

Packaging Presentation	Number of Tablets	National Drug Code (NDC)
CLL/SLL Starting Pack	Each pack contains four weekly wallet blister packs: <ul style="list-style-type: none"> • Week 1 (14 x 10 mg tablets) • Week 2 (7 x 50 mg tablets) • Week 3 (7 x 100 mg tablets) • Week 4 (14 x 100 mg tablets) 	0074-0579-28
Wallet containing 10 mg tablets	14 x 10 mg tablets	0074-0561-14
Wallet containing 50 mg tablets	7 x 50 mg tablets	0074-0566-07
Unit dose blister containing 10 mg tablets	2 x 10 mg tablets	0074-0561-11
Unit dose blister containing 50 mg tablet	1 x 50 mg tablet	0074-0566-11
Unit dose blister containing 100 mg tablet	1 x 100 mg tablet	0074-0576-11
Bottle containing 100 mg tablets	120 x 100 mg tablets	0074-0576-22
Bottle containing 100 mg tablets	180 x 100 mg tablets	0074-0576-34

VENCLEXTA 10 mg film-coated tablets are round, biconvex shaped, pale yellow debossed with “V” on one side and “10” on the other side.

VENCLEXTA 50 mg film-coated tablets are oblong, biconvex shaped, beige debossed with “V” on one side and “50” on the other side.

VENCLEXTA 100 mg film-coated tablets are oblong, biconvex shaped, pale yellow debossed with “V” on one side and “100” on the other side.

Store at or below 86°F (30°C).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

- **Tumor Lysis Syndrome**

Advise patients of the potential risk of TLS, particularly at treatment initiation and during ramp-up phase, and to immediately report any signs and symptoms associated with this event (fever, chills, nausea, vomiting, confusion, shortness of breath, seizure, irregular heartbeat, dark or cloudy urine, unusual tiredness, muscle pain, and/or joint discomfort) to their health care provider (HCP) for evaluation [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Advise patients to be adequately hydrated every day when taking VENCLEXTA to reduce the risk of TLS. The recommended volume is 6 to 8 glasses (approximately 56 ounces total) of water each day. Patients should drink water starting 2 days before and on the day of the first dose, and every time the dose is increased [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Advise patients of the importance of keeping scheduled appointments for blood work or other laboratory tests [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Advise patients that it may be necessary to take VENCLEXTA in the hospital or medical office setting to allow monitoring for TLS.

- **Neutropenia**

Advise patients to contact their HCP immediately if they develop a fever or any signs of infection. Advise patients of the need for periodic monitoring of blood counts [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

- **Infections**

Advise patients to contact their HCP immediately if they develop a fever or any signs of infection [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

- **Drug Interactions**

Advise patients to avoid consuming grapefruit products, Seville oranges, or starfruit during treatment with VENCLEXTA. Advise patients that VENCLEXTA may interact with some drugs; therefore, advise patients to inform their health care provider of the use of any prescription medication, over-the-counter drugs, vitamins and herbal products [*see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1)*].

- **Immunizations**

Advise patients to avoid vaccination with live vaccines because they may not be safe or effective during treatment with VENCLEXTA [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

- **Pregnancy and Lactation**

Advise women of the potential risk to the fetus and to avoid pregnancy during treatment with VENCLEXTA. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during therapy and for at least 30 days after completing of therapy. Advise females to contact their HCP if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with VENCLEXTA. Also advise patients not to breastfeed while taking VENCLEXTA [see *Warnings and Precautions* (5.5), and *Use in Specific Populations* (8.1, 8.2, and 8.3)].

- **Male Infertility**

Advise patients of the possibility of infertility and possible use of sperm banking for males of reproductive potential [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Instructions for Taking VENCLEXTA

Advise patients to take VENCLEXTA exactly as prescribed and not to change their dose or to stop taking VENCLEXTA unless they are told to do so by their HCP. Advise patients to take VENCLEXTA orally once daily, at approximately the same time each day, according to their HCP's instructions and that the tablets should be swallowed whole with a meal and water without being chewed, crushed, or broken [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Advise patients with CLL/SLL to keep VENCLEXTA in the original packaging during the first 4 weeks of treatment, and not to transfer the tablets to a different container.

Advise patients that if a dose of VENCLEXTA is missed by less than 8 hours, to take the missed dose right away and take the next dose as usual. If a dose of VENCLEXTA is missed by more than 8 hours, advise patients to wait and take the next dose at the usual time [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Advise patients not to take any additional dose that day if they vomit after taking VENCLEXTA, and to take the next dose at the usual time the following day.

Manufactured and Marketed by:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

and

Marketed by:

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

South San Francisco, CA 94080-4990

© 2019 AbbVie Inc.

© 2019 Genentech, Inc.

03–B883 May 2019

MEDICATION GUIDE
VENCLEXTA® (ven-KLEKS-tuh)
(venetoclax tablets)

What is the most important information I should know about VENCLEXTA?

VENCLEXTA can cause serious side effects, including:

Tumor lysis syndrome (TLS). TLS is caused by the fast breakdown of cancer cells. TLS can cause kidney failure, the need for dialysis treatment, and may lead to death. Your healthcare provider will do tests to check your risk of getting TLS before you start taking VENCLEXTA. You will receive other medicines before starting and during treatment with VENCLEXTA to help reduce your risk of TLS. You may also need to receive intravenous (IV) fluids into your vein. Your healthcare provider will do blood tests to check for TLS when you first start treatment and during treatment with VENCLEXTA. It is important to keep your appointments for blood tests. Tell your healthcare provider right away if you have any symptoms of TLS during treatment with VENCLEXTA, including:

- fever
- chills
- nausea
- vomiting
- confusion
- shortness of breath
- seizures
- irregular heartbeat
- dark or cloudy urine
- unusual tiredness
- muscle or joint pain

Drink plenty of water during treatment with VENCLEXTA to help reduce your risk of getting TLS.

Drink 6 to 8 glasses (about 56 ounces total) of water each day, starting 2 days before your first dose, on the day of your first dose of VENCLEXTA, and each time your dose is increased. Your healthcare provider may delay, decrease your dose, or stop treatment with VENCLEXTA if you have side effects.

See "What are the possible side effects of VENCLEXTA?" for more information about side effects.

What is VENCLEXTA?

VENCLEXTA is a prescription medicine used:

- to treat adults with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).
- in combination with azacitidine, or decitabine, or low-dose cytarabine to treat adults with newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) who:
 - are 75 years of age or older, or
 - have other medical conditions that prevent the use of standard chemotherapy.

It is not known if VENCLEXTA is safe and effective in children.

Who should not take VENCLEXTA?

Certain medicines must not be taken when you first start taking VENCLEXTA and while your dose is being slowly increased because of the risk of increased tumor lysis syndrome (TLS).

- **Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. VENCLEXTA and other**

medicines may affect each other causing serious side effects.

- Do not start new medicines during treatment with VENCLEXTA without first talking with your healthcare provider.

Before taking VENCLEXTA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have kidney problems
- have problems with your body salts or electrolytes, such as potassium, phosphorus, or calcium
- have a history of high uric acid levels in your blood or gout
- are scheduled to receive a vaccine. You should not receive a “live vaccine” before, during, or after treatment with VENCLEXTA, until your healthcare provider tells you it is okay. If you are not sure about the type of immunization or vaccine, ask your healthcare provider. These vaccines may not be safe or may not work as well during treatment with VENCLEXTA.
- are pregnant or plan to become pregnant. VENCLEXTA may harm your unborn baby.
 - If you are able to become pregnant, your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with VENCLEXTA.
 - Females who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment and for at least 30 days after the last dose of VENCLEXTA.
 - If you become pregnant or think you are pregnant, tell your healthcare provider right away.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VENCLEXTA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with VENCLEXTA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. VENCLEXTA and other medicines may affect each other causing serious side effects. See “**Who should not take VENCLEXTA?**”

How should I take VENCLEXTA?

- Take VENCLEXTA exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose of VENCLEXTA or stop taking VENCLEXTA unless your healthcare provider tells you to.
- When you first take VENCLEXTA:
 - You may need to take VENCLEXTA at a hospital or clinic to be monitored for TLS.
 - If you are taking VENCLEXTA for CLL or SLL, your healthcare provider will start VENCLEXTA at a low-dose. Your dose will be slowly increased weekly over 5 weeks up to the full dose. Read the **Quick Start Guide** that comes with VENCLEXTA before your first dose.
 - If you are taking VENCLEXTA for AML, your healthcare provider will start VENCLEXTA at a low-dose. Your dose will be slowly increased daily up to the full dose. Follow your healthcare provider’s instructions carefully while increasing to the full dose.
- Follow the instructions about drinking water described in the section of this Medication Guide about TLS called “**What is the most important information I should know about VENCLEXTA?**” and also in the **Quick Start Guide**.
- Take VENCLEXTA 1 time a day with a meal and water at about the same time each day.
- Swallow VENCLEXTA tablets whole. Do not chew, crush, or break the tablets.

- If you miss a dose of VENCLEXTA and it has been less than 8 hours, take your dose as soon as possible. If you miss a dose of VENCLEXTA and it has been more than 8 hours, skip the missed dose and take the next dose at your usual time.
- If you vomit after taking VENCLEXTA, do not take an extra dose. Take the next dose at your usual time the next day.

What should I avoid while taking VENCLEXTA?

You should not drink grapefruit juice, eat grapefruit, Seville oranges (often used in marmalades), or starfruit while you are taking VENCLEXTA. These products may increase the amount of VENCLEXTA in your blood.

What are the possible side effects of VENCLEXTA?

VENCLEXTA can cause serious side effects, including:

- See "What is the most important information I should know about VENCLEXTA?"
- **Low white blood cell count (neutropenia).** Low white blood cell counts are common with VENCLEXTA but can also be severe. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood counts during treatment with VENCLEXTA.
- **Infections.** Death and serious infections such as pneumonia and blood infection (sepsis) have happened during treatment with VENCLEXTA. Your healthcare provider will closely monitor and treat you right away if you have fever or any signs of infection during treatment with VENCLEXTA.

Tell your healthcare provider right away if you have a fever or any signs of an infection during treatment with VENCLEXTA.

The most common side effects of VENCLEXTA when used in combination with obinutuzumab or rituximab or alone in people with CLL or SLL include:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| • low platelet counts | • cough |
| • low red blood cell counts | • muscle and joint pain |
| • diarrhea | • tiredness |
| • nausea | • swelling of your arms, legs, hands, and feet |
| • upper respiratory tract infection | |

The most common side effects of VENCLEXTA in combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine in people with AML include:

- | | |
|--|--|
| • nausea | • swelling of your arms, legs, hands, and feet |
| • diarrhea | • vomiting |
| • low platelet counts | • tiredness |
| • constipation | • shortness of breath |
| • fever with low white blood cell counts | • bleeding |
| • low red blood cell counts | • infection in lung |
| • infection in blood | • stomach (abdominal) pain |
| • rash | • pain in muscles or back |
| • dizziness | • cough |
| • low blood pressure | • sore throat |
| • fever | |

VENCLEXTA may cause fertility problems in males. This may affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all the possible side effects of VENCLEXTA. For more information, ask your

healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VENCLEXTA?

- Store VENCLEXTA at or below 86°F (30°C).
- For people with CLL/SLL, keep VENCLEXTA tablets in the original package during the first 4 weeks of treatment. **Do not** transfer the tablets to a different container.

Keep VENCLEXTA and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of VENCLEXTA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use VENCLEXTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give VENCLEXTA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about VENCLEXTA that is written for health professionals.

What are the ingredients in VENCLEXTA?

Active ingredient: venetoclax

Inactive ingredients: copovidone, colloidal silicon dioxide, polysorbate 80, sodium stearyl fumarate, and calcium phosphate dibasic.

The 10 mg and 100 mg coated tablets also include: iron oxide yellow, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide. The 50 mg coated tablets also include: iron oxide yellow, iron oxide red, iron oxide black, polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol, and titanium dioxide.

Manufactured and Marketed by:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064
© 2019 AbbVie Inc.
03-B883

Marketed by:
Genentech USA, Inc.
A Member of the Roche Group
South San Francisco, CA 94080-4990
© 2019 Genentech, Inc.

For more information go to www.venclexta.com or call 1-800-633-9110

This Medication Guide has been approved by
the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 05/2019

1.6.2.2 米国における添付文書（和文）

添付文書ハイライト

これらのハイライトには VENCLEXTA の安全かつ有効な使用に必要な全ての情報を網羅しているわけではない。VENCLEXTA の処方情報の全文を参照すること。

VENCLEXTA[®] (ベネトクラクス錠) 経口
米国における初回承認：2016 年

-----最新の主な変更-----

効能・効果, CLL (1.1)	2019 年 5 月
効能・効果, AML (1.2)	2018 年 11 月
用法・用量 (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)	2019 年 5 月
警告及び使用上の注意, 好中球減少症 (5.2)	2018 年 11 月
警告及び使用上の注意, 感染症 (5.3)	2019 年 5 月

-----効能・効果-----

VENCLEXTA は以下を適応とする BCL-2 阻害剤である：

- 慢性リンパ性白血病 (CLL) 又は小リンパ球性リンパ腫 (SLL) の成人患者に対する治療 (1.1)
- 新たに診断された急性骨髄性白血病 (AML) の成人患者で 75 歳以上又は強力な導入化学療法の使用に妨げとなる合併症を有する患者に対する治療としてアザシチジン又はデシタピン又は低用量シタラビンとの併用療法
本適応は奏効率に基づいた迅速承認により承認されている。本適応の継続承認は検証的試験での臨床ベネフィットの検証及び報告が条件になる可能性がある。(1.2)

-----用法・用量-----

- 推奨される VENCLEXTA の開始用量及び漸増用量については、処方情報の全文を参照すること。(2.1)
- VENCLEXTA 錠は食事及び水と共に 1 日 1 回経口投与すること。錠剤は噛んだり、砕いたり、割ったりしないこと。(2.1)
- 腫瘍崩壊症候群の予防措置を講じること。(2.2)

-----剤形及び含量-----

錠剤：10 mg, 50 mg, 100 mg (3)

-----禁忌-----

CLL/SLL 患者では投与開始時及び用量漸増期間での強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌である。(2.4, 4, 7.1)

-----警告及び使用上の注意-----

- 腫瘍崩壊症候群 (TLS)：TLS を予測し、全ての患者のリスクを評価すること。高尿酸血症治療薬を前投与し、適切な水分補給を確実に行うこと。全体的なリスクが増大した場合には、さらに徹底した措置 (補液投与、頻繁なモニタリング、入院) を取ること。(2.2, 5.1)
- 好中球減少症：血球数及び感染症の徴候をモニタリングし、医学的に適切な管理を行うこと。(2.3, 5.2)
- 感染症：感染症の徴候や症状をモニタリングし、徴候や症状が認められた場合は速やかに治療を行うこと。Grade 3 以上の感染症の場合は回復するまで治療を中断すること。(5.3)
- 予防接種：VENCLEXTA による治療前、治療中、又は治療後に弱毒生ワクチンを接種しないこと。(5.4)
- 胚・胎児毒性：胚・胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には胎児にリスクが及ぶ可能性について説明し、治療中是有効な避妊法を用いるよう指導すること。(5.5)

-----副作用-----

CLL/SLL において VENCLEXTA とオビヌズマブ又はリツキシマブとの併用療法で最も多く見られた副作用 (20%以上) は、悪心、下痢、血小板減少症、貧血、下痢、悪心、上気道感染、咳嗽、筋骨格痛、疲労、及び浮腫であった (6.1)。

AML において VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタピン又は低用量シタラビンとの併用療法で最も多く見られた副作用 (30%以上) は、悪心、下痢、血小板減少症、便秘、好中球減少症、発熱性好中球減少症、疲労、嘔吐、末梢性浮腫、発熱、肺炎、呼吸困難、出血、貧血、発疹、腹痛、敗血症、背部痛、筋肉痛、浮動性めまい、咳嗽、口腔咽頭痛、及び低血圧であった (6.2)。

「副作用の疑い」を報告するには、AbbVie Inc. (1-800-633-9110) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

-----薬物相互作用-----

- 強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤：VENCLEXTA の用量を調節すること。(2.4, 7.1)
- 強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤：併用投与は避けること。(7.1)
- P-gp 基質薬剤：VENCLEXTA 投与の少なくとも 6 時間前に投与すること。(7.2)

-----特別な患者集団への投与-----

- 授乳：授乳しないよう患者に指導すること。(8.2)

患者カウンセリング情報及び患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：2019 年 5 月

処方情報全文：目次*

1 効能・効果

- 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
- 急性骨髄性白血病

2 用法・用量

- 推奨用量
- 腫瘍崩壊症候群のリスク評価と予防措置
- 毒性に基づく用量調節
- 強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との併用に対する用量調節
- 飲み忘れ

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 腫瘍崩壊症候群
- 好中球減少症
- 感染症
- 予防接種
- 胚・胎児毒性

6 副作用

- CLL/SLL における臨床試験成績
- AML における臨床試験成績

7 薬物相互作用

- 他の薬剤の VENCLEXTA への影響
- VENCLEXTA の他の薬剤への影響

8 特別な患者集団への投与

- 妊婦への投与
- 授乳婦への投与
- 生殖可能な年齢の男女
- 小児等への投与
- 高齢者への投与
- 腎機能障害患者

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

- 作用機序
- 薬力学
- 薬物動態

13 非臨床毒性

- がん原性、変異原性、生殖能障害
- 動物毒性及び/又は薬効薬理

14 臨床試験

- 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫
- 急性骨髄性白血病

16 供給形態/保存及び取り扱い方法

17 患者カウンセリング情報

*処方情報全分から割愛した項目及び下位項目は記載していない。

処方情報全文

1 効能・効果

1.1 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

VENCLEXTA は、慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）の成人患者に対する治療を適応とする。

1.2 急性骨髄性白血病

VENCLEXTA は、75 歳以上又は標準的寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病（AML）の成人患者に対する治療としてアザシチジン、decitabine 又は低用量シタラビンとの併用療法を適応とする。

本適応は奏効率に基づき、迅速承認を取得している[臨床試験 (14.2 項) 参照]。検証的試験において臨床的利益が証明されることによって、本適応に対するさらなる承認が見込まれる。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

腫瘍崩壊症候群（TLS）について患者特有因子のリスクレベルを評価し、TLS のリスクを低減させるために、VENCLEXTA の初回投与前に患者に予防的な水分補給を行い、高尿酸血症治療薬を投与すること[用法・用量 (2.2 項) 及び警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

VENCLEXTA 錠は、毎日ほぼ同じ時間に食事及び水と共に服用するよう患者を指導すること。
VENCLEXTA 錠は、飲み込む前に噛んだり、砕いたり、割ったりせず、そのまま服用すること。

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

VENCLEXTA の投与は 5 週間の漸増用量で開始する。

VENCLEXTA の 5 週間の用量漸増スケジュール

表 1 のとおり、1 日推奨用量 400 mg までの 5 週間にわたる用量漸増スケジュールに従って VENCLEXTA を投与する。5 週間の用量漸増スケジュールは、腫瘍量を緩徐に減少（デバルキング）させ、腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するようデザインされている。

表 1 CLL/SLL 患者における用量漸増期間の投与スケジュール

	VENCLEXTA 1 日用量
1 週目	20 mg
2 週目	50 mg
3 週目	100 mg
4 週目	200 mg
5 週目	400 mg

CLL/SLL スターティングバックでは、用量漸増スケジュールに従って最初の4週間分の VENCLEXTA が提供される。用量 400 mg では、ボトル入りの 100 mg 錠を用いる[供給形態/保存及び取り扱い方法 (16 項) 参照]。

VENCLEXTA とオビヌツズマブの併用療法

オビヌツズマブの投与は、サイクル 1 の Day 1 に 100 mg から開始し、続けてサイクル 1 の Day 2 に 900 mg を投与すること。サイクル 1 の Day 8 と Day 15 及びそれ以降の各 28 日サイクルの Day 1 に 1000 mg を合計で 6 サイクル投与すること。オビヌツズマブの推奨用量に関する情報については、オビヌツズマブの処方情報を参照のこと。

サイクル 1 の Day 22 に、5 週間の用量漸増スケジュールに従って VENCLEXTA の投与を開始すること (表 1 参照)。サイクル 2 の Day 28 の漸増用量スケジュール終了後、サイクル 3 の Day 1 からサイクル 12 の最終日まで、VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回を継続すること。

VENCLEXTA とリツキシマブの併用療法

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

リツキシマブのサイクル 1、Day 1 から VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回を 24 ヶ月間継続すること。

VENCLEXTA 単剤療法

VENCLEXTA の推奨用量は、VENCLEXTA の 5 週間の用量漸増スケジュール終了後に 400 mg 1 日 1 回の投与である。VENCLEXTA は、病勢進行又は許容できない毒性が確認されるまで、1 日 1 回経口投与すること。

急性骨髄性白血病

VENCLEXTA の用量は併用療法剤によって異なる。

VENCLEXTA 投与スケジュール (用量漸増を含む) を表 2 に示す。アザシチジン又はデシタビン又は低用量シタラビンを Day 1 に開始すること。

表 2 AML 患者における用量漸増期間の投与スケジュール

	VENCLEXTA 1 日用量	
Day 1	100 mg	
Day 2	200 mg	
Day 3	400 mg	
Day 4 以降	400 mg アザシチジン又はデシタビンと併用投与する場合	600 mg 低用量シタラビンと併用投与する場合

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

2.2 腫瘍崩壊症候群のリスク評価と予防措置

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

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

VENCLEXTAは急激に腫瘍量を減少させるため、最初の5週間の用量漸増期間にVENCLEXTAによるTLSのリスクが生じる。早ければVENCLEXTA初回投与後6～8時間、及び各増量時に、速やかな処置を必要とするTLSに一致する血液生化学検査値の変化が認められることがある。

TLSのリスクは、腫瘍量及び合併症などの複数の因子によって連続的に発生する。腎機能低下（クレアチニンクリアランス[CrCl] 80 mL/分未満）はさらにリスクを増大させる。全ての患者においてX線学的評価（CTスキャンなど）を含む腫瘍量の評価を行い、血液生化学検査値（カリウム、尿酸、リン、カルシウム及びクレアチニン）を評価し、異常のある場合はVENCLEXTAによる治療開始前に補正を行うこと。腫瘍量が減少すると、このリスクは低減する可能性がある[警告及び使用上の注意（5.1項）及び特別な患者集団への投与（8.6項）参照]。

臨床試験データからの腫瘍量の判定に基づく、推奨されるTLSの予防措置及びVENCLEXTAによる治療中のモニタリングについて下記の表3に記載する。予防措置とモニタリングスケジュールの最終決定の前に全ての患者の合併症を考慮すること。

表3 臨床試験データからの腫瘍量に基づく推奨されるTLSの予防措置

腫瘍量		予防措置		血液生化学検査値のモニタリング ^{c,d}
		水分補給 ^a	高尿酸血症治療薬	評価の設定と頻度
低度	全てのLNが5 cm未満、かつALC 25 x10 ⁹ /L未満	経口 (1.5～2 L)	アロプリノール ^b	外来患者 <ul style="list-style-type: none"> 用量20 mg及び50 mgの初回投与時：投与前、6～8時間後、24時間後 その後の用量漸増時：投与前
中程度	いずれかのLNが5 cm～10 cm未満又はALC 25 x10 ⁹ /L以上	経口 (1.5～2 L) 及び追加の補液投与を考慮すること	アロプリノール	外来患者 <ul style="list-style-type: none"> 用量20 mg及び50 mgの初回投与時：投与前、6～8時間後、24時間後 その後の用量漸増時：投与前 用量20 mg及び50 mgの初回投与時：CrCl 80mL/分未満の患者に対して入院を考慮すること；病院でのモ

				ニタリングについては下記を参照
高度	いずれかの LN が 10 cm 以上, 又は ALC $25 \times 10^9/L$ 以上, かつ いずれかの LN が 5 cm 以上	経口 (1.5-2L) 及び補液投与 (可能であれば 150~200 mL/時間)	アロプリノール; ベースライン尿酸値が上昇した場合はラスブリカーゼ投与を考慮すること	入院患者 ・用量 20 mg 及び 50 mg の初回投与時: 投与前, 4, 8, 12 時間後 及び 24 時間後 外来患者 ・その後の用量漸増時: 投与前, 6~8 時間後, 24 時間後

ALC = リンパ球絶対数, CrCl = クレアチニンクリアランス, LN = リンパ節。
^a経口水分補給が困難な患者には補液投与を行うこと。
^bVENCLEXTA 投与開始の 2~3 日前にアロプリノール又はキサンチンオキシダーゼ阻害剤の投与を開始すること。
^c血液生化学検査値 (カリウム, 尿酸, リン, カルシウム及びクレアチニン) を評価すること; リアルタイムで評価すること。
^dTLS のリスクのある患者には, 投与 6~8 時間後及び 24 時間後, その後の用量漸増時ごとに血液生化学検査値をモニタリングすること。

急性骨髄性白血病

- ・全ての患者で, VENCLEXTA 開始前の白血球数が $25 \times 10^9/L$ 未満であること。治療前に細胞切除が必要になることがある。
- ・VENCLEXTA の初回投与前に, 全ての患者に十分な水分補給及び高尿酸血症治療薬を含む予防措置を行い, 用量漸増期間中も継続すること。
- ・血液生化学検査値 (カリウム, 尿酸, リン, カルシウム及びクレアチニン) を評価し, 異常のある場合は VENCLEXTA による治療開始前に補正を行うこと。
- ・TLS の有無について投与前, 用量漸増期間中の各新規投与後 6~8 時間の時点, 及び最終用量到達後 24 時間の時点で, 血液生化学検査値をモニタリングすること。
- ・TLS のリスク因子 (例: 循環中の芽球, 骨髄中の白血病病変の高い腫瘍量, 治療前の乳酸脱水素酵素[LDH]レベルの上昇, 又は腎機能低下) がある患者の場合, 臨床検査値のモニタリングの増加及び VENCLEXTA 開始用量の減量を含む追加の措置を考慮すること。

2.3 毒性に基づく用量調節

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

毒性が発現した場合は投与を中断又は減量すること。VENCLEXTA に関連する毒性が発現した場合に推奨される用量調節については表 4 及び表 5 を参照すること。用量漸増期間の最初の 5 週間のうち 1 週間以上, 又は用量漸増期間終了後に 2 週間以上投与を中断した患者に対しては, TLS のリスクを再評価し, 用量を減量して再開する必要があるかどうかを判断すること (漸増期間を再度やり直すか, 又は部分的に実施するかなど) [用法・用量 (2.1 項, 2.2 項) 参照]。

表 4 CLL/SLL における毒性が発現した場合に推奨される VENCLEXTA の用量調節^a

イベント	発現回数	措置
腫瘍崩壊症候群		
TLS を疑う血液生化学検査値の変化又は症状	全て	翌日の投与を一時中断すること。変化又は症状が最終投与から 24～48 時間以内に回復した場合は、同じ用量で再開すること。
		回復するのに 48 時間以上を要する血液生化学検査値の変化については、用量を減量して再開すること（表 5 参照）[用法・用量（2.2 項）参照]。
		Clinical TLS イベントについては、回復後に用量を減量して再開すること（表 5 参照）[用法・用量（2.2 項）参照]。
非血液学的毒性		
Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性	初回発現	VENCLEXTA を中断すること。 毒性が Grade 1 又はベースライン値まで回復したら、同じ用量で VENCLEXTA 療法を再開できる。用量調節の必要はない。
	2 回目以降の発現	VENCLEXTA を中断すること。 回復した後に VENCLEXTA による治療を再開する場合は、表 5 の用量減量ガイドラインに従うこと。医師の判断により大幅な用量減量を行うことがある。
血液学的毒性		
感染症又は発熱を伴う Grade 3 の好中球減少症、又は Grade 4 の血液学的毒性（リンパ球減少症を除く）[警告及び使用上の注意（5.2 項）参照]。	初回発現	VENCLEXTA を中断すること。 好中球減少症に起因する感染リスクを低減するために、臨床的に必要な場合は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を VENCLEXTA と併用投与することがある。毒性が Grade 1 又はベースライン値まで回復したら、同じ用量で VENCLEXTA 療法を再開できる。
	2 回目以降の発現	VENCLEXTA を中断すること。 臨床的に必要な場合は G-CSF の使用を考慮すること。 回復した後に VENCLEXTA による治療を再開する場合は、表 5 の用量減量ガイドラインに従うこと。医師の判断により大幅な用量減量を行うことがある。
2 週間以上にわたり 100 mg 未満までの用量減量を要する患者に対しては、VENCLEXTA の中止を考慮すること。		
a 副作用は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いてグレード分けされた。		
b Clinical TLS は、急性腎不全、不整脈、又は突然死、及び/又は痙攣発作などの臨床結果を伴う Laboratory TLS と定義された[副作用（6.1 項）参照]。		

表 5CLL/SLL における VENCLEXTA による治療中に毒性が発現した場合の用量減量

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

^a用量漸増期間には、用量を増量する前に減量した用量を 1 週間継続すること。

急性骨髄性白血病

血球減少症が回復するまで血球数を頻回にモニタリングすること。一部の副作用の管理には[警告及び使用上の注意 (5.2 項) 及び副作用 (6.2 項) 参照]、VENCLEXTA の投与中断又は中止が必要になることがある。血液毒性に関する用量調節ガイドラインを表 6 に示す。

表 6 AML における毒性^aが発現した場合に推奨される VENCLEXTA の用量調節

イベント	発現回数	措置
血液学的毒性		
発熱又は感染を伴う又は伴わない Grade 4 の好中球減少症；又は Grade 4 の血小板減少症[警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]	奏効を達成する前の発現	臨床的に必要な場合は、血液製剤を輸血し、感染症治療薬を予防投与すること。 ほとんどの場合、血球減少症のために、奏効を達成する前に、VENCLEXTA 及びアザシチジン、デシタビン、又は低用量シタラビンのサイクルを中断しないこと。
	初回発現（奏効を達成した後で、少なくとも 7 日間続く）	VENCLEXTA 及びアザシチジン、デシタビン、又は低用量シタラビンのその後の治療サイクルを遅らせ、血球数をモニタリングすること。 好中球減少症の場合、臨床的に必要な場合は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与すること。毒性が Grade 1 又は 2 まで回復した時点で、VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビン又は低用量シタラビンの併用療法を同じ用量で再開すること。
	2 回目以降の発現（奏効を達成した後のサイクルにおいて、少なくとも 7 日間続く）	VENCLEXTA 及びアザシチジン、又はデシタビン、又は低用量シタラビンのその後の治療サイクルを遅らせ、血球数をモニタリングすること。 好中球減少症の場合、臨床的に必要な場合は、G-CSF を投与すること。毒性が Grade 1

		又は2まで回復した時点で、VENCLEXTA療法を同じ用量で、それ以降の各サイクルの期間を7日間に短縮して再開すること。
^a 副作用は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いてグレード分けされた。		

2.4 強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用に対する用量調節

治療開始時、用量漸増期間中、又は用量漸増期間後の強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用[薬物相互作用 (7.1 項) 参照]に基づいた VENCLEXTA の禁忌又は用量調節を表 7 に示す。

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用前に用いられていた VENCLEXTA の用量は、阻害剤中止の 2～3 日後に再開すること[用法・用量 (2.3 項) 及び薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

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

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

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

2.5 飲み忘れ

VENCLEXTA の飲み忘れが通常の服用時間から 8 時間以内である場合、患者は飲み忘れた分を可能な限り速やかに服用し、通常の 1 日用量の服用スケジュールを再開すること。飲み忘れが 8 時間を超えている場合、飲み忘れた分は服用せず、翌日に通常の服用スケジュールを再開すること。

投与後に嘔吐した場合、同日中に追加分を服用しないこと。次に処方されている分を通常の服用時間に服用すること。

3 剤形及び含量

表 8 VENCLEXTA の錠剤含量及び組成・性状

錠剤含量	錠剤の組成・性状
10 mg	円形，両凸形，淡黄色のフィルムコーティング錠で，片面に「V」，反対面に「10」の刻印。
50 mg	楕円形，両凸形，淡褐色のフィルムコーティング錠で，片面に「V」，反対面に「50」の刻印。
100 mg	楕円形，両凸形，淡黄色のフィルムコーティング錠で，片面に「V」，反対面に「100」の刻印。

4 禁忌

CLL/SLL 患者では，投与開始時及び用量漸増期間の VENCLEXTA と強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は，腫瘍崩壊症候群のリスクの上昇の可能性があるため，禁忌である[用法・用量 (2.4 項) 及び薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 腫瘍崩壊症候群

高腫瘍量の患者に，VENCLEXTA による治療時に致命的事象及び透析を要する腎不全を含む腫瘍崩壊症候群（TLS）が発現している。[副作用 (6.1 項 6, 6.2 項) 参照]。

現行の（5 週間の）用量漸増及び TLS の予防措置とモニタリングにより，CLL 患者では，CLL を対象とした VENCLEXTA 単剤療法試験における TLS の発現率は 2%であった。TLS の発現率は，オビヌツズマブ又はリツキシマブと併用した場合の VENCLEXTA と一致していた。CLL/SLL 患者において 2～3 週間の用量漸増を行い，かつ開始用量が高用量であった場合，TLS の発現率は 13%であり，その中に死亡と腎不全が含まれた[副作用 (6.1 項) 参照]。

VENCLEXTA は急激に腫瘍量を減少させるため，治療開始時及び用量漸増期間中に VENCLEXTA による TLS のリスクが生じる。早ければ VENCLEXTA 初回投与後 6～8 時間，及び各増量時に，速やかな処置を必要とする TLS に一致する血液生化学検査値の変化が認められることがある。

TLS のリスクは，腫瘍量及び合併症などの複数の因子によって連続的に発生する。腎機能低下はさらにリスクを増大させる。患者にリスク評価を実施し，水分補給及び高尿酸血症治療薬などの TLS の適切な予防措置を講じること。血液生化学検査値をモニタリングし，異常が認められた場合は速やかに処置を行うこと。必要に応じて投与を中断すること。全体的なリスクが増大した場合には，さらに徹底した措置（補液投与，頻繁なモニタリング，入院）を取ることを[用法・用量 (2.2 項, 2.3 項) 及び特別な患者集団への投与 (8.6 項) 参照]。

VENCLEXTA と P-gp 阻害剤もしくは強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用により，ベネトクラスの曝露量が増加し，投与開始時及び用量漸増期間に TLS のリスクが高まる可能性があり，VENCLEXTA の用量調節が必要である[用法・用量 (2.4 項) 及び薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。

5.2 好中球減少症

CLL 患者では、併用療法試験及び単剤療法試験において VENCLEXTA の投与を受けた患者において、63%～64%に Grade 3 又は 4 の好中球減少症、31%～33%に Grade 4 の好中球減少症が発現した（表 10, 12, 及び 14 参照）。併用療法試験及び単剤療法試験において VENCLEXTA の投与を受けた患者の 4%～6%に発熱性好中球減少症が発現した[副作用 (6.1 項) 参照]。

AML 患者では、VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビン又は低用量シタラビンの併用療法を受けた患者の 97%～100%で、好中球数がベースラインから悪化した。その後の治療サイクルにおいて好中球減少症が再発する可能性がある。

治療期間を通じて全血球数をモニタリングすること。重度の好中球減少症が発現した場合は投与を中断又は減量すること。感染症の徴候に対する抗菌薬などの支持療法及び成長因子（G-CSF など）の使用を考慮すること[用法・用量 (2.3 項) 参照]。

5.3 感染症

VENCLEXTA の投与を受けた患者に肺炎及び敗血症のような致死性的かつ重篤な感染症が発現している[副作用 (6.1 項) 参照]。感染症の徴候や症状をモニタリングし、徴候や症状が認められた場合は速やかに治療を行うこと。Grade 3 以上の感染症の場合、VENCLEXTA を中断すること[用法・用量 (2.3 項) 参照]。

5.4 予防接種

B 細胞が回復するまで、VENCLEXTA による治療前、治療中、又は治療後に弱毒生ワクチンを接種しないこと。VENCLEXTA 治療期間中又は期間後の弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性及び有効性に関する臨床試験は行われていない。予防接種の有効性は低い可能性があることを患者に指導すること。

5.5 胚・胎児毒性

作用機序及び動物試験における所見によると、VENCLEXTA を妊婦に投与すると、胚・胎児に害を及ぼす可能性がある。マウスを用いて行われた胚・胎児試験において、用量が 400 mg/日の患者にみられる曝露量と同等の曝露量でのベネトクラクスの妊娠動物への投与で、着床後胚損失及び胎児体重減少がみられた。VENCLEXTA を使用する妊婦を対象とする、適切でよく管理された試験は実施されていない。妊娠可能な女性には治療中は妊娠を避けるよう指導すること。VENCLEXTA を妊娠中に使用する場合、又は VENCLEXTA の服用中に患者が妊娠した場合は、胎児に害を及ぼす可能性があることを患者に知らせること[特別な患者集団への投与 (8.1 項) 参照]。

6 副作用

下記の重大な副作用については、添付文書の別の項で詳述する。

- ・ 腫瘍崩壊症候群 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- ・ 好中球減少症 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- ・ 感染 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]

臨床試験は多様な条件で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害事象の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床試験での発現率が診療現場での発現率に一致するとは限らない。

6.1 CLL/SLL における臨床試験成績

CLL14 試験

未治療の CLL 患者を対象としたランダム化非盲検実薬対照試験において、VENCLEXTA とオビヌツズマブの併用療法（VEN+G）とオビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法（GC1b）とを比較して安全性を評価した。

VEN+G 群にランダム割付けされた患者は、VENCLEXTA とオビヌツズマブの併用療法を 6 サイクル受け、続いて VENCLEXTA の単剤療法をさらに 6 サイクル受けた。患者はサイクル 1 の Day 22 に VENCLEXTA の 5 週間の用量漸増の初回投与を開始し、用量漸増期間の終了時から VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回を合計で 12 サイクル継続した。試験における治療の詳細を 14 項に記載する[臨床試験 (14.1 項) 参照]。試験への組入れの条件は、Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) 合計スコア >6 又は CrCl <70 mL/分、基準値上限の 2 倍以内の肝トランスアミナーゼ及び総ビリルビンであり、眼、耳、鼻、及び喉の器官系を除く、CIRS による個々の器官/身体系障害スコアが 4 の患者を除外した。

合計 426 例が投与を受けた（VEN+G 群の 212 例、GC1b 群の 214 例）。VENCLEXTA 曝露期間の中央値は 10.5 ヶ月であった（範囲：0～13.5 ヶ月）。サイクル数の中央値はオビヌツズマブで 6 回、クロラムブシルで 12 回であった。

VEN+G 群では、患者の 2%（4/212 例）に治験薬最終治療から 28 日以内に病勢進行を認めずに発現した致死的な副作用が報告され、ほとんどが感染症であった。重篤な副作用が VEN+G 群の患者の 49%に報告され、ほとんどが発熱性好中球減少症及び肺炎（各 5%）であった。

VEN+G 群では、患者の投与中止に至った副作用が 16%、用量の減量に至った副作用が 21%、投与中断に至った副作用が 74%であった。VEN+G 群では、VENCLEXTA の投与中断に至った好中球減少症が 41%、用量の減量に至った好中球減少症が 13%、投与中止に至った好中球減少症が 2%であった。

CLL14 試験で確認された副作用及び臨床検査値異常をそれぞれ表 9 及び表 10 に示す。VEN+G 群に最も多く見られた（15%以上）副作用は好中球減少症、下痢、疲労、悪心、貧血、及び上気道感染であった。

表 9：VEN+G 群における高頻度（10%以上）の副作用

器官別大分類別の副作用	VENCLEXTA + オビヌツズマブ (N = 212)		オビヌツズマブ + クロラムブシル (N = 214)	
	全ての Grade %	Grade 3 以上 %	全ての Grade %	Grade 3 以上 %
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症 ^a	60	56	62	52
貧血 ^a	17	8	20	7
胃腸障害				
下痢	28	4	15	1
悪心	19	0	22	1
便秘	13	0	9	0
嘔吐	10	1	8	1

一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 ^a	21	2	23	1
感染症および寄生虫症				
上気道感染 ^a	17	1	17	1
^a 複数の副作用名を含む。				

VEN+R 群の患者の 10%未満に報告されたその他の臨床的に重要な副作用（全ての Grade）を以下に示す：

血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症（6%）

感染症および寄生虫症（全て複数の副作用名を含む）：肺炎（9%），尿路感染（6%），敗血症（4%）

代謝および栄養障害：腫瘍崩壊症候群（1%）

VEN+G 併用療法終了後の VENCLEXTA 単剤療法中に、最も多くみられた全ての Grade の副作用（10%以上）は好中球減少症（26%）であった。最も多くみられた Grade 3 以上の副作用（2%以上）は好中球減少症（23%）及び貧血（2%）であった。

表 10：VEN+R による治療を受けた患者の 10%以上に発現した新規の又は悪化した臨床的に重要な臨床検査値異常

	VENCLEXTA + オビヌツズマブ (N = 212)		オビヌツズマブ + クロラムブシル (N = 214)	
臨床検査値異常 ^a	全ての Grade (%)	Grade 3 又は 4 (%)	全ての Grade (%)	Grade 3 又は 4 (%)
血液学				
白血球減少症	90	46	89	41
リンパ球減少症	87	57	87	51
好中球減少症	83	63	79	56
血小板減少症	68	28	71	26
貧血	53	15	46	11
血液生化学				
血中クレアチニン増加	80	6	74	2
低カルシウム血症	67	9	58	4
高カリウム血症	41	4	35	3
高尿酸血症	38	38	38	38
^a 新規の又は悪化した、あるいはベースライン値不明からの悪化の臨床検査値異常を含む。				

VEN+G による治療を受けた患者の 2%以上に発現した Grade 4 の臨床検査値異常には、好中球減少症（32%），白血球減少症及びリンパ球減少症（10%），血小板減少症（8%），低カルシウム血症（8%），高尿酸血症（7%），血中クレアチニン増加（3%），高カルシウム血症（3%），及び低カリウム血症（2%）があった。

MURANO 試験

1 回以上の前治療歴を有する CLL 患者を対象とする非盲検ランダム化試験において、VENCLEXTA とリツキシマブの併用療法（VEN+R）とベンダムスチンとリツキシマブの併用療法（B+R）とを比較して安全性を評価した。

VEN+R 群にランダム割付けされた患者は、予定された用量漸増（5 週間）を終了し、VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回とリツキシマブとの併用投与を 6 サイクル受け、続いて用量漸増後に合計 24 ヶ月間 VENCLEXTA の単剤投与を受けた。B+R 群にランダム割付けされた患者は合計 6 ヶ月で 6 サイクル（28 日サイクル）の投与を受けた。試験における治療の詳細を 14 項に記載する[[臨床試験](#) (14.1 項) 参照]。

解析実施時点での、曝露期間の中央値は B+R 群の 6 ヶ月に比べて VEN+R 群では 22 ヶ月であった。

VEN+R 群では、患者の 2%（4/194 例）に VENCLEXTA による最終治療から 30 日以内及び/又はリツキシマブによる最終治療から 90 日以内に病勢進行を認めずに発現した致死的な副作用が報告された。VEN+R 群の患者の 46%に重篤な副作用が報告され、最も多くみられた副作用（5%以上）は肺炎（9%）であった。

VEN+R 群では、患者の投与中止に至った副作用が 16%、用量の減量に至った副作用が 15%、投与中断に至った副作用が 71%であった。B+R 群では、投与中止に至った副作用が患者の 10%、用量の減量に至った副作用が 15%、投与中断に至った副作用が 40%であった。VEN+R 群では、好中球減少症により患者の 46%が VENCLEXTA の投与中断に至り、3%が投与中止に至った。また、血小板減少症により患者の 3%が投与中止に至った。

MURANO 試験で確認された副作用及び臨床検査値異常をそれぞれ表 11 及び表 12 に示す。

MURANO 試験は、特定の副作用又は臨床検査値異常について、VEN+R 群と B+R 群との比較における副作用の発現率の統計学的有意差を示すためにデザインされたものではなかった。

表 11 B+R 群と比較して、VEN+R 群において全ての Grade で 5%以上高い発現率が報告されている高頻度（10%以上）の副作用又は Grade 3 以上で 2%以上高い発現率が報告されている副作用

器官別大分類別の副作用	VENCLEXTA + リツキシマブ, その後 VENCLEXTA 単剤投与 (N = 194)		ベンダムスチン + リツキシマブ (N = 188)	
	全ての Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	全ての Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症 ^a	65	62	50	44
胃腸障害				
下痢	40	3	17	1
感染症および寄生虫症				
上気道感染 ^a	39	2	23	2
下気道感染 ^a	18	2	10	2
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 ^a	19	1	13	0
代謝および栄養障害				
腫瘍崩壊症候群	3	3	1	1
^a 複数の副作用名を含む。				

MURANO 試験における VEN+R 群の患者の 10%以上に報告されたその他の副作用（全ての Grade），及びその他の重要な副作用を以下に示す：

血液およびリンパ系障害：貧血（16%），血小板減少症（15%），発熱性好中球減少症（4%）

胃腸障害：悪心（21%），便秘（14%），腹痛（13%），粘膜炎（10%），嘔吐（8%）

呼吸器障害：咳嗽（22%）

一般・全身障害および投与部位の状態：疲労（22%），発熱（15%）

皮膚障害：発疹（13%）

神経系および精神障害：頭痛（11%），不眠症（11%）

感染症および寄生虫症：肺炎（10%），敗血症（1%）

VEN+R 併用療法の終了後の VENCLEXTA の単剤投与による治療中に，最も多くみられた全ての Grade の副作用（10%以上）は，上気道感染（21%），下痢（19%），好中球減少症（16%），及び下気道感染（11%）であった。最も多くみられた Grade 3 又は 4 の副作用（2%以上）は好中球減少症（12%）及び貧血（3%）であった。

臨床検査値異常

MURANO 試験で確認された投与後に高頻度で発現した臨床検査値異常を表 12 に記載する。

表 12 B+R 群と比較して、VEN+R 群において 5%以上（全ての Grade）又は 2%以上（Grade 3 又は 4）高い発現率で生じた高頻度（10%以上）の新規の又は悪化した臨床検査値異常

	VENCLEXTA + リツキシマブ N=194		ベンダムスチン + リツキシマブ N=188	
臨床検査値異常	全ての Grade ^a (%)	Grade 3 又は 4 (%)	全ての Grade ^a (%)	Grade 3 又は 4 (%)
血液学				
白血球減少症	89	46	81	35
リンパ球減少症	87	56	79	55
好中球減少症	86	64	84	59
血液生化学				
低カルシウム血症	62	5	51	2
低リン酸血症	57	14	35	4
AST/血清 GOT 増加	46	2	31	3
高尿酸血症	36	36	33	33
アルカリホスファターゼ増加	35	1	20	1
高ビリルビン血症	33	4	26	3
低ナトリウム血症	30	6	20	3
低カリウム血症	29	6	18	3
高カリウム血症	24	3	19	2
高ナトリウム血症	24	1	13	0
低血糖	16	2	7	0
^a 新規の又は悪化した、あるいはベースライン値不明からの悪化の臨床検査値異常を含む。				

VEN+R による治療を受けた患者の 2%以上に報告された新規の Grade 4 の臨床検査値異常には、好中球減少症（31%）、リンパ球減少症（16%）、白血球減少症（6%）、血小板減少症（6%）、高尿酸血症（4%）、低カルシウム血症（2%）、低血糖（2%）、及び高マグネシウム血症（2%）があった。

単剤療法試験（M13-982, M14-032, 及び M12-175）

用量漸増スケジュール後の 1 日推奨用量 400 mg での VENCLEXTA の単剤投与の安全性は、単群試験 3 試験（M13-982, M14-032, 及び M12-175）から得た併合データに基づいている。既治療の CLL 又は SLL 患者 352 例から成る併合データセットにおいて、年齢の中央値は 66 歳（範囲：28～85 歳）、白人が 93%を占め、68%が男性であった。前治療回数の中央値は 3 回（範囲：0～15 回）であった。データ解析実施時点での VENCLEXTA の治療期間の中央値は 14.5 ヶ月（範囲：0～50 ヶ月）であった。患者の 52%が 60 週間以上 VENCLEXTA の投与を受けた。

VENCLEXTA 単剤療法試験では、ベネトクラクスによる治療から 30 日以内に病勢進行を認めずに発現した致死的な副作用が患者の 2%に報告され、最も多く報告された副作用（患者 2 例）は敗血症性ショックであった。重篤な副作用が患者の 52%に報告され、最も多くみられた副作用（5%以上）は肺炎（9%）、発熱性好中球減少症（5%）、及び敗血症（5%）であった。

投与中止に至った副作用が患者の 9%、用量の減量に至った副作用が 13%、投与中断に至った副作用が 36%であった。最も多くみられた投与中止に至った副作用は、血小板減少症及び自己免疫性溶

血性貧血であった。最も多くみられた（5%以上）用量の減量又は投与中断に至った副作用は、好中球減少症（8%）であった。

これらの VENCLEXTA の単剤療法試験で確認された副作用を表 13 に示す。

表 13 既治療の CLL/SLL 患者の 10%以上（全ての Grade）又は 5%以上（Grade 3 以上）に報告された副作用（VENCLEXTA 単剤療法）

器官別大分類	副作用	全ての Grade (%) N=352	Grade 3 以上 (%) N=352
血液およびリンパ系障害	好中球減少症 ^a	50	45
	貧血 ^a	33	18
	血小板減少症 ^a	29	20
	リンパ球減少症 ^a	11	7
	発熱性好中球減少症	6	6
胃腸障害	下痢	43	3
	悪心	42	1
	腹痛 ^a	18	3
	嘔吐	16	1
	便秘	16	<1
	粘膜炎 ^a	13	<1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 ^a	32	4
	浮腫 ^a	22	2
	発熱	18	<1
感染症および寄生虫症	上気道感染 ^a	36	1
	肺炎 ^a	14	8
	下気道感染 ^a	11	2
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛 ^a	29	2
	関節痛	12	<1
神経系障害	頭痛	18	<1
	浮動性めまい ^a	14	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 ^a	22	0
	呼吸困難 ^a	13	1
皮膚および皮下組織障害	発疹 ^a	18	<1
副作用は、NCIの有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いてグレード分けされた。 ^a 複数の副作用名を含む。			

臨床検査値異常

治療中に報告された新規の又はベースライン値から悪化した高頻度の臨床検査値異常を表 14 に記載する。VENCLEXTA 単剤療法で最も多くみられた（5%超）Grade 4 の臨床検査値異常は、好中球減

少症（33%），白血球減少症（11%），血小板減少症（15%），及びリンパ球減少症（9%）などの血液学的臨床検査値異常であった。

表 14 VENCLEXTA 単剤療法における新規の又は悪化した臨床検査値異常（全ての Grade で 40% 以上あるいは Grade 3 又は 4 で 10%以上）

臨床検査値異常	全ての Grade ^a (%) N=352	Grade 3 又は 4 (%) N=352
血液学		
白血球減少症	89	42
好中球減少症	87	63
リンパ球減少症	74	40
貧血	71	26
血小板減少症	64	31
血液生化学		
低カルシウム血症	87	12
高血糖	67	7
高カリウム血症	59	5
AST 増加	53	3
低アルブミン血症	49	2
低リン酸血症	45	11
低ナトリウム血症	40	9
^a 新規の又は悪化した，あるいはベースライン値不明からの悪化の臨床検査値異常を含む。		

重要な副作用

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は，VENCLEXTA の投与開始時の重要な特定されたリスクである。

CLL14 試験

TLS の発現率は VEN+G による治療を受けた患者で 1%（3/212 例）であった[警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]。3 件の TLS 事象は全て回復し，試験中止に至らなかった。TLS 事象のために 2 例においてオビヌツズマブの投与が延期された。

MURANO 試験

第 III 相非盲検，ランダム化試験では，VEN+R 併用療法による治療を受けた患者における TLS の発現率は 3%（6/194 例）であった。77/389 例の患者が試験に組み入れられた後に，プロトコールが修正され，2.1 及び 2.2 項に記載されている現行の TLS の予防措置及びモニタリング法が追加された[用法・用量（2.1 項，2.2 項）参照]。TLS の全ての事象が VENCLEXTA の用量漸増期間中に発現し，2 日以内に回復した。6 例の患者全てが用量漸増を終了し，VENCLEXTA の 1 日推奨用量 400 mg に到達した。2.1 及び 2.2 項に記載されている現行の 5 週間の用量漸増スケジュール，TLS 予防措置，及びモニタリング法に従った患者に Clinical TLS は認められなかった[用法・用量（2.1 項，2.2 項）

参照]。VEN+R 併用療法による治療を受けた患者における TLS に関連する臨床検査値異常の発現率を表 12 に示す。

単剤療法試験 (M13-982 及び M14-032)

2.1 及び 2.2 項に記載されている推奨事項に従って治療を受けた CLL 患者 168 例における TLS の発現率は 2%であった[用法・用量 (2.1 項, 2.2 項) 参照]。全事象が TLS の臨床検査基準 (24 時間の間隔で以下の 2 つ以上を満たした臨床検査値異常: カリウム 6 mmol/L 超, 尿酸 476 µmol/L 超, カルシウム 1.75 mmol/L 未満, 又はリン 1.5 mmol/L 超) を満たしたか, あるいは TLS の事象であると報告された。本事象は, 5 cm 以上のリンパ節を有する及び/又は ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上の患者に発現した。全ての事象が 5 日以内に回復した。これらの患者には, 急性腎不全, 不整脈, 又は突然死, 及び/又は痙攣発作などの臨床結果を伴う TLS は認められなかった。全ての患者の CrCl が 50 mL/分以上であった。TLS に関連する臨床検査値異常は, 高カリウム血症 (全ての Grade で 17%, Grade 3 以上で 1%), 高リン酸塩血症 (全ての Grade で 14%, Grade 3 以上で 2%), 低カルシウム血症 (全ての Grade で 16%, Grade 3 以上で 2%), 及び高尿酸血症 (全ての Grade で 10%, Grade 3 以上で 1%未満) であった。

短期 (2~3 週間) の用量漸増期間があり, 開始用量が高用量の初回第 I 相用量設定試験では, 致命的事象 2 例, 急性腎不全 3 例, 透析を要する事象 1 例を含む TLS の発現率は 13% (10/77 例; Laboratory TLS 5 例; Clinical TLS 5 例) であった。この経験の後に, TLS のリスク評価, 投与方法, TLS の予防措置, 及びモニタリング法が修正された[用法・用量 2.1 項, (2.2 項) 参照]。

6.2 AML における臨床試験成績

VENCLEXTA (400 mg 1 日 1 回) とアザシチジン (n=67) 又はデシタビン (n=13) の併用療法及び VENCLEXTA (600 mg 1 日 1 回) と低用量シタラビン (n=61) の併用療法の安全性は, 新たに診断された AML 患者を対象とした非ランダム化試験の 2 試験に基づいている[臨床試験 (14.3 項) 参照]。VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法を受けた患者の曝露期間の中央値それぞれ 6.5 ヶ月 (範囲: 0.1~31.9 ヶ月) 及び 8.4 ヶ月 (範囲: 0.5~22.3 ヶ月) であった。VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた患者の曝露期間の中央値は 3.9 ヶ月 (範囲: 0.2~29.2 ヶ月) であった。

VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法

アザシチジン

最も多くみられた (30%以上) 副作用 (全ての Grade) は, 悪心, 下痢, 便秘, 好中球減少症, 血小板減少症, 出血, 末梢性浮腫, 嘔吐, 疲労, 発熱性好中球減少症, 発疹, 及び貧血であった。

患者の 75%に重篤な副作用が報告された。最も多くみられた (5%以上) 重篤な副作用は, 発熱性好中球減少症, 肺炎 (真菌性を除く), 敗血症 (真菌性を除く), 呼吸不全, 及び多臓器機能不全症候群であった。

致死的な副作用の発現率は治療開始から 30 日以内に 1.5%であった。2%以上の発現率となった副作用はなかった。

患者の 21%が副作用により投与を中止した。最も多くみられた (2%以上) 投与中止に至った副作用は, 発熱性好中球減少症及び肺炎 (真菌性を除く) であった。

患者の 61%が副作用により投与を中断した。最も多くみられた (5%以上) 投与中断に至った副作用は, 好中球減少症, 発熱性好中球減少症, 及び肺炎 (真菌性を除く) であった。

患者の 12%が副作用により用量を減量した。最も多くみられた（5%以上）用量減量に至った副作用は、好中球減少症であった。

デシタビン

最も多くみられた（30%以上）副作用（全ての Grade）は、発熱性好中球減少症、便秘、疲労、血小板減少症、腹痛、浮動性めまい、出血、悪心、肺炎（真菌性を除く）、敗血症（真菌性を除く）、咳嗽、下痢、好中球減少症、背部痛、低血圧、筋肉痛、口腔咽頭痛、末梢性浮腫、発熱、及び発疹であった。

患者の 85%に重篤な副作用が報告された。最も多くみられた（5%以上）重篤な副作用は、発熱性好中球減少症、敗血症（真菌性を除く）、肺炎（真菌性を除く）、下痢、疲労、蜂巣炎、及び局所感染であった。

菌血症の致死的な副作用が治療開始から 30 日以内に 1 件（8%）発現した。

患者の 38%が副作用により投与を中止した。最も多くみられた（5%以上）投与中止に至った副作用は肺炎（真菌性を除く）であった。

患者の 62%が副作用により投与を中断した。最も多くみられた（5%以上）投与中断に至った副作用は、発熱性好中球減少症、好中球減少症、及び肺炎（真菌性を除く）であった。

患者の 15%が副作用により用量を減量した。最も多くみられた（5%以上）用量減量に至った副作用は、好中球減少症であった。

VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法を受けた新規診断 AML 患者に報告された副作用を表 15 に示す。

表 15 VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法を受けた AML 患者の 30%以上（全ての Grade）又は 5%以上（Grade 3 以上）に報告された副作用

器官別大分類	副作用	VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法		VENCLEXTA とデシタビンの併用療法	
		全ての Grade (%) N = 67	Grade 3 以上 (%) N = 67	全ての Grade (%) N = 13	Grade 3 以上 (%) N = 13
血液およびリンパ系障害	血小板減少症 ^a	49	45	54	54
	好中球減少症 ^a	49	49	38	38
	発熱性好中球減少症	36	36	69	69
	貧血 ^a	30	30	15	15
胃腸障害	悪心	58	1	46	0
	下痢	54	3	38	8
	便秘	49	3	62	0
	嘔吐 ^a	40	0	23	0
	腹痛 ^a	22	4	46	0
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫 ^a	46	1	31	0
	疲労 ^a	36	7	62	15
	発熱	21	3	31	0

	悪液質	0	0	8	8
	多臓器機能不全症候群	6	6	0	0
感染症および寄生虫症	肺炎 (真菌性を除く) ^a	27	25	46	31
	敗血症 (真菌性を除く) ^a	13	13	46	46
	尿路感染	16	6	23	0
	蜂巣炎	6	0	15	8
	局所感染	0	0	8	8
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	15	0	31	0
	筋肉痛 ^a	10	0	31	0
神経系障害	浮動性めまい ^a	28	1	46	0
皮膚および皮下組織障害	発疹 ^a	33	1	31	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 ^a	25	0	38	0
	低酸素症	18	6	15	0
	口腔咽頭痛	9	0	31	0
血管障害	出血 ^a	46	7	46	0
	低血圧 ^a	21	6	31	0
	高血圧	12	7	15	8
副作用は、NCIの有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いてグレード分けされた。					
^a 複数の副作用名を含む。					

臨床検査値異常

治療中に報告された新規の又はベースライン値から悪化した高頻度の臨床検査値異常を表 16 に記載する。

表 16 VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法を受けた AML 患者の 40%以上（全ての Grade）又は 10%以上（Grade 3 又は 4）に報告された新規の又は悪化した臨床検査値異常

臨床検査値異常	VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法		VENCLEXTA とデシタビンの併用療法	
	全ての Grade ^a (%) N = 67	Grade 3 又は 4 ^a (%) N = 67	全ての Grade ^a (%) N = 13	Grade 3 又は 4 ^a (%) N = 13
血液学				
好中球減少症	100	100	100	100
白血球減少症	100	98	100	100
血小板減少症	91	78	83	83
リンパ球減少症	88	73	100	92
貧血	57	57	69	69
血液生化学				
高血糖	75	12	69	0
低カルシウム血症	58	7	85	0
低アルブミン血症	52	4	38	8
低カリウム血症	49	7	46	0
低ナトリウム血症	49	4	38	0
低リン酸血症	46	15	23	8
高ビリルビン血症	45	9	46	15
低マグネシウム血症	21	0	54	8
^a 新規の又は悪化した、あるいはベースライン値不明からの悪化の臨床検査値異常を含む。				

VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法

最も多くみられた（30%以上）副作用（全ての Grade）は、悪心、血小板減少症、出血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、疲労、便秘、及び呼吸困難であった。

患者の 95%に重篤な副作用が報告された。最も多くみられた（5%以上）重篤な副作用は、発熱性好中球減少症、敗血症（真菌性を除く）、出血、肺炎（真菌性を除く）、及び医療機器関連感染であった。

致死的な副作用の発現率は治療開始から 30 日以内に 4.9%であり、2%以上の発現率となった副作用はなかった。

患者の 33%が副作用により投与を中止した。最も多くみられた（2%以上）投与中止に至った副作用は、出血及び敗血症（真菌性を除く）であった。

患者の 52%が副作用により投与を中断した。最も多くみられた（5%以上）投与中断に至った副作用は、血小板減少症、好中球減少症、及び発熱性好中球減少症であった。

患者の 8%が副作用により用量を減量した。最も多くみられた（2%以上）用量減量に至った副作用は、血小板減少症であった。

VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた新規診断 AML 患者に報告された副作用を表 17 に示す。

表 17 VENCLEXTA と低用量シタラピンの併用療法を受けた AML 患者の 30%以上（全ての Grade）又は 5%以上（Grade 3 以上）に報告された副作用

器官別大分類	副作用	全ての Grade (%) N = 61	Grade 3 以上 (%) N = 61
血液およびリンパ系障害	血小板減少症 ^a	59	59
	好中球減少症 ^a	46	46
	発熱性好中球減少症	46	44
	貧血 ^a	26	26
胃腸障害	悪心	64	2
	下痢	44	3
	便秘	33	0
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 ^a	44	10
感染症および寄生虫症	敗血症 ^a	20	18
	肺炎 ^a	18	16
	医療機器関連感染	13	11
	尿路感染	8	7
代謝および栄養障害	食欲減退 ^a	28	7
呼吸器障害	呼吸困難 ^a	31	3
血管障害	出血 ^a	49	15
	低血圧 ^a	21	7
	高血圧	15	8
副作用は、NCI の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いてグレード分けされた。 ^a 複数の副作用名を含む。			

臨床検査値異常

治療中に報告された新規の又はベースライン値から悪化した高頻度の臨床検査値異常を表 18 に記載する。

表 18 VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた AML 患者の 40%以上（全ての Grade）又は 10%以上（Grade 3 又は 4）に報告された新規の又は悪化した臨床検査値異常

臨床検査値異常	全ての Grade ^a (%) N = 61	Grade 3 又は 4 ^a (%) N = 61
血液学		
血小板減少症	100	96
好中球減少症	96	96
白血球減少症	96	96
リンパ球減少症	93	66
貧血	61	59
血液生化学		
高血糖	85	8
低カルシウム血症	79	16
低ナトリウム血症	62	11
高ビリルビン血症	57	3
低アルブミン血症	59	5
低カリウム血症	56	20
低リン酸血症	51	21
低マグネシウム血症	46	0
血中クレアチニン増加	46	3
血中重炭酸塩減少	41	0
^a 新規の又は悪化した、あるいはベースライン値不明からの悪化の臨床検査値異常を含む。		

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は、AML 患者に対する治療開始時の重要なリスクである。標準的な予防措置及びモニタリングに加え、用量漸増スケジュールを実施する VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法時の TLS の発現率は 3%（2/61 例）であった。事象は全て Clinical TLS であり、全ての患者が標的用量に到達した。

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤の VENCLEXTA への影響

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用はベネトクラスの C_{max} 及び AUC_{inf} を増加させ[臨床薬理（12.3 項）参照]、これにより TLS リスクを含む VENCLEXTA 毒性が増大することがある[警告及び使用上の注意（5 項）参照]。

CLL/SLL 患者では治療開始時及び用量漸増期間中の強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌である[禁忌（4 項）参照]。

用量漸増期間後に一定用量を1日1回服用している CLL/SLL 患者では、別の薬剤を考慮するか、又は VENCLEXTA の用量を調節し、VENCLEXTA 毒性の徴候について注意深くモニタリングすること[用法・用量 (2.3 項, 2.4 項) 参照]。

AML 患者では、VENCLEXTA の用量を調節し、VENCLEXTA 毒性の徴候について注意深くモニタリングすること[用法・用量 (2.3 項, 2.4 項) 参照]。

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用前に用いられていた VENCLEXTA の用量は、阻害剤中止の 2～3 日後に再開すること[用法・用量 (2.3 項, 2.4 項) 参照]。

グレープフルーツ製品、セルビアオレンジ、及びスターフルーツは、CYP3A 阻害物質を含有するため、VENCLEXTA による治療中は避けること。

強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤との併用はベネトクラクスの C_{max} 及び AUC_{inf} を低下させ[臨床薬理 (12.3 項) 参照]、これにより VENCLEXTA の有効性が低下することがある。VENCLEXTA と強力な CYP3A 誘導剤又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避けること。

7.2 VENCLEXTA の他の薬剤への影響

ワルファリン

VENCLEXTA との併用はワルファリンの C_{max} 及び AUC_{inf} を増加させ[臨床薬理 (12.3 項) 参照]、これにより出血リスクが増加することがある。VENCLEXTA と併用でワルファリンを使用している患者では、国際標準比 (INR) を注意深くモニタリングすること。

P-gp を基質とする薬剤

VENCLEXTA との併用は P-gp 基質薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} を増加させ[臨床薬理 (12.3 項) 参照]、P-gp 基質薬剤の毒性が増大することがある。VENCLEXTA と P-gp 基質薬剤の併用は避けること。併用投与が避けられない場合は、VENCLEXTA 投与の少なくとも 6 時間前に P-gp 基質薬剤を投与すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

薬剤関連のリスクである重大な先天性異常及び流産についての情報を提供できるような、妊婦における VENCLEXTA の使用に関するデータは得られていない。マウスで確認された毒性によると、VENCLEXTA は妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼすおそれがある。マウスでは、ヒト用量 400 mg/日での AUC に基づくヒト臨床曝露量の 1.2 倍の曝露量で、ベネトクラクスは胎児毒性作用を示した。VENCLEXTA を妊娠中に使用する場合、又は VENCLEXTA の服用中に患者が妊娠した場合は、胎児にリスクが及ぶ可能性があることを患者に知らせること。

対象となる患者集団での重大な先天性異常及び流産が推定される背景リスクは不明である。全ての妊娠に先天性異常、胎児消失、又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国における一般集団での重大な先天性異常及び流産の背景リスクは、臨床的に認識される妊娠のうち、それぞれ 2%～4%、及び 15%～20%である。

データ

動物試験データ

胚・胎児発生試験において、器官形成期の妊娠マウス及び妊娠ウサギにベネトクラクスを投与した。マウスでは、ベネトクラクス 150 mg/kg/日の投与で着床後胚損失率の増加及び胎児体重減少がみられた（用量 400 mg/日でのヒト AUC 曝露量の約 1.2 倍の曝露量での母体曝露）。催奇形性はマウスにもウサギにも認められなかった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

VENCLEXTA のヒト乳汁中への移行、母乳で育てられた乳児への VENCLEXTA の影響、又は乳汁生産への VENCLEXTA の影響に関する情報は得られていない。授乳中のラットに投与したときにベネトクラクスは乳汁中に移行した（データ参照）。

多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、また母乳で育てられた乳児に VENCLEXTA による重篤な副作用が起こる可能性は明らかでないため、VENCLEXTA による治療中には授乳を中止するよう授乳中の女性に指導すること。

データ

動物試験データ

出産後 8～10 日の授乳中のラットにベネトクラクスを投与した（単回経口投与；150 mg/kg）。乳汁中のベネトクラクス濃度は、血漿中濃度の 1.6 倍低かった。乳汁中の薬物関連材料全体のほとんどは未変化体（ベネトクラクス）であり、3 種類の代謝物が認められたがごく微量であった。

8.3 生殖可能な年齢の男女

VENCLEXTA は胎児に害を及ぼすおそれがある[警告及び使用上の注意（5.5 項）及び特別な患者集団への投与（8.1 項）参照]。

妊娠検査

VENCLEXTA の投与開始前に妊娠可能な女性に妊娠検査を行うこと[特別な患者集団への投与（8.1 項）参照]。

避妊

妊娠可能な女性には、VENCLEXTA による治療中及び最終投与後少なくとも 30 日間は有効な避妊法を用いるよう指導すること[特別な患者集団への投与（8.1 項）参照]。

不妊

動物における所見によると、男性の生殖能は VENCLEXTA による治療で損なわれるおそれがある[非臨床毒性（13.1 項）参照]。

8.4 小児等への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

若齢動物毒性試験において、マウスにベネトクラクスを 10, 30, 又は 100 mg/kg/日 で出生後 7 日から 60 日まで強制経口投与した。毒性の臨床的徴候には、30 mg/kg/日以上で、活動性低下、脱水、皮膚蒼白、及び円背位があった。また、100 mg/kg/日では、死亡率及び体重への影響が認められた。

ベネトクラクスに関連する他の影響は、10 mg/kg/日以上での可逆的なリンパ球数減少であった。10 mg/kg/日は、体重 20 kg の小児で言うと、mg/m²での臨床用量 400 mg の約 0.06 倍である。

8.5 高齢者への投与

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

VENCLEXTA 単剤療法の非盲検試験 3 試験で安全性を評価された既治療の CLL/SLL 患者 352 例のうち、57% (201/352 例) が 65 歳以上、18% (62/352 例) が 75 歳以上であった。

併用療法試験及び単剤療法試験において、全体として、高齢者と若年患者の間で安全性又は有効性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

急性骨髄性白血病

臨床試験において VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法を受けた 67 例では、96% が 65 歳以上、50% が 75 歳以上であった。臨床試験において VENCLEXTA とデシタビンの併用療法を受けた 13 例では、100% が 65 歳以上、26% が 75 歳以上であった。VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた 61 例では、97% が 65 歳以上、66% が 75 歳以上であった。

有害事象の項及び臨床試験の項に示した有効性及び安全性データは、上記の患者から得られたものであった[副作用 (6.2 項) 及び臨床試験 (14.2 項) 参照]。高齢患者と若齢患者との間の安全性及び有効性の差を示すには患者数が不十分であった。

8.6 腎機能障害患者

TLS のリスクが上昇するため、腎機能低下患者 (CrCl 80 mL/分未満、Cockcroft-Gault により算出) は、VENCLEXTA による治療の開始時に TLS のリスクを低減するため、さらに徹底した予防措置とモニタリングを要する[用法・用量 (2.2 項, 2.3 項) 及び警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

軽度又は中等度の腎機能障害患者 (CrCl 30 mL/分以上) には用量調節は推奨されない[臨床薬理 (12.3 項) 参照]。重度の腎機能障害患者 (CrCl が 30 mL/分未満) 又は透析を受けている患者に対する推奨用量は設定されていない。

10 過量投与

VENCLEXTA の過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与が発生した場合、患者を注意深くモニタリングし、適切な支持療法を行うこと。用量漸増期間中は、VENCLEXTA を中断し、その他の毒性と共に TLS の徴候及び症状を注意深くモニタリングすること[用法・用量 (2.2 項, 2.3 項) 参照]。ベネトクラクスは分布容積が広範囲にわたり、また蛋白結合率が高いため、透析によってベネトクラクスを除去できる可能性は低い。

11 組成・性状

ベネトクラクスは BCL-2 タンパク質の選択的阻害剤である。淡黄色～暗黄色の固体で、分子式は C₄₅H₅₀ClN₇O₇S であり、分子量は 868.44 である。ベネトクラクスは水にほとんど溶けない。ベネトクラクスの化学名は 4-(4-([2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl)piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide)であり、化学構造式は以下のとおりである。

心臓電気生理学

既治療の血液学的悪性疾患の患者 176 例を対象とした非盲検、単群試験において、VENCLEXTA 1200 mg 1 日 1 回（承認されている最大推奨用量の 2 倍）までの反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。VENCLEXTA は QTc 間隔に大きな影響を及ぼさず（20 ms 超）、ベネトクラクスの曝露量と QTc 間隔の変化に関連性はなかった。

12.3 薬物動態

低脂肪食摂取時では、ベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回投与後の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（±標準偏差）は、それぞれ 2.1 ± 1.1 mcg/mL 及び 32.8 ± 16.9 mcg·h/mL であった。ベネトクラクスの定常状態における AUC は 150～800 mg（承認されている最大推奨用量の 0.25～1.33 倍）の用量範囲で比例的に増加した。ベネトクラクスの薬物動態は経時的に変化しない。

吸収

摂食条件下での反復経口投与後 5～8 時間で血漿中ベネトクラクス濃度は最高濃度に達した。

食事の影響

絶食条件下と比べて、低脂肪食（約 512 キロカロリー、脂肪のカロリー 25%、炭水化物のカロリー 60%、及びタンパク質のカロリー 15%）と共に投与した場合はベネトクラクスの曝露量が約 3.4 倍増加し、高脂肪食（約 753 キロカロリー、脂肪のカロリー 55%、炭水化物のカロリー 28%、及びタンパク質のカロリー 17%）と共に投与した場合はベネトクラクスの曝露量が 5.1～5.3 倍増加した。

分布

ベネトクラクスは、1～30 マイクロモル（0.87～26 mcg/mL）の濃度範囲で、血漿中の非結合分画 0.01 未満でヒト血漿タンパクと高度に結合している。平均血液/血漿中濃度比は 0.57 であった。患者におけるベネトクラクスの見かけの分布容積（ V_{dss}/F ）は 256～321 L であった。

排泄

ベネトクラクスの終末相の消失半減期は約 26 時間であった。

代謝

ベネトクラクスは *in vitro* で主として CYP3A によって代謝される。血漿中の主要な代謝物である M27 の BCL-2 阻害活性は、*in vitro* でベネトクラクスに比べて 1/58 未満で、AUC は親化合物の 80% であった。

排泄

^{14}C 放射線標識ベネトクラクス 200 mg を健康被験者に対して単回経口投与したところ、投与量の 99.9%超が糞中に回収され（未変化体として 20.8%）、投与量の 0.1%未満が 9 日以内に尿中に排泄された。

特別な集団

年齢（19～90 歳）、性別、人種（白人、黒人、アジア人、及びその他）、体重、軽度から中等度の腎機能障害（ $CrCl$ 30～89 mL/分、Cockcroft-Gault 式による算出）、又は軽度から中等度の肝機能障害（総ビリルビンが基準値内でアスパラギン酸トランスアミナーゼ[AST]が正常値上限[ULN]を超える、又は総ビリルビンが ULN の 1～3 倍）に基づいて、ベネトクラクスの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。ベネトクラクスの薬物動態に及ぼす重度の腎機能障害（ $CrCl < 30$

mL/分)、透析、又は重度の肝機能障害(総ビリルビンがULNの3倍を超える)の影響は不明である。

薬物相互作用試験

臨床試験

アザシチジン、アジスロマイシン、シタラビン、デシタビン、胃酸分泌抑制剤、オビヌツズマブ、又はリツキシマブと併用投与した場合でも、ベネトクラクスの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。

ケトコナゾール

本剤とケトコナゾール(強力なCYP3A、P-gp及びBCRP阻害剤)400 mg 1日1回7日間との併用投与により、ベネトクラクスの C_{max} は130%、 AUC_{inf} は540%増加した[薬物相互作用(7.1項)参照]。

リトナビル

本剤とリトナビル(強力なCYP3A、P-gp、及びOATP1B1/B3阻害剤)50 mg 1日1回14日間との併用投与により、ベネトクラクスの C_{max} は140%、 AUC は690%増加した[薬物相互作用(7.1項)参照]。

ボサコナゾール

本剤50 mg及び100 mgとボサコナゾール(強力なCYP3A及びP-gp阻害剤)300 mgの7日間の併用投与により、本剤400 mg単剤投与に比べ、ベネトクラクスの C_{max} はそれぞれ61%及び86%増加した。本剤の AUC_{24} はそれぞれ90%及び144%高かった。

リファンピシン

本剤とリファンピシン(OATP1B1/B3及びP-gp阻害剤)600 mg単回投与との併用投与により、ベネトクラクスの C_{max} は106%、 AUC_{inf} は78%増加した。本剤とリファンピシン(強力なCYP3A誘導剤)600 mg 1日1回13日間反復投与との併用投与により、ベネトクラクスの C_{max} は42%、 AUC_{inf} は71%減少した[薬物相互作用(7.1項)参照]。

ワルファリン

ベネトクラクス400 mg単回投与とワルファリン5 mgとの併用投与では、R-ワルファリン及びS-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{∞} は18%~28%増加した[薬物相互作用(7.2項)参照]。

ジゴキシン

ベネトクラクス100 mg単回投与とジゴキシン(P-gpの基質)0.5 mgとの併用投与では、ジゴキシンの C_{max} は35%、 AUC_{inf} は9%増加した[薬物相互作用(7.2項)参照]。

In vitro 試験

ベネトクラクスはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6又はCYP3A4に対して阻害作用又は誘導作用を示さない。ベネトクラクスはCYP2C8、CYP2C9及びUGT1A1に対して弱い阻害作用を示す。

ベネトクラクスはUGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7に対して阻害作用を示さない。

ベネトクラクスはP-gp及びBCRP基質であると同時にP-gp及びBCRP阻害作用があり、かつ弱いOATP1B1阻害作用を有する。

ベネトクラクスは OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 又は MATE2K に対して阻害作用を示さない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性, 変異原性, 生殖能障害

ベネトクラクスのがん原性試験は実施していない。

ベネトクラクスは, *in vitro* での細菌を用いた復帰突然変異 (Ames) 試験において変異を引き起こすことなく, ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* での染色体異常試験において数的又は構造的異常を引き起こすことなく, *in vivo* でのマウス骨髄小核試験において 835 mg/kg の用量まで染色体異常を誘発しなかった。M27 代謝物は, *in vitro* での Ames 試験及び染色体異常試験において遺伝毒性活性陰性であった。

雄雌マウスを用いた受胎能試験及び初期胚発生に関する試験を実施した。これらの試験では, 着床による交配, 受精, 及び胚発生について評価が行われている。発情周期, 交配, 生殖能, 黄体, 子宮着床, 又は一腹あたりの生存胚数へのベネトクラクスの影響は 600 mg/kg/日の用量までみられなかった。しかし, 400 mg の用量でのヒト AUC 曝露量の最小 0.5 倍の曝露量でイヌに認められた精巢毒性 (胚細胞の消失) に基づくと, ヒト男性生殖能へのリスクがある。

13.2 動物毒性及び/又は薬効薬理

ベネトクラクスはイヌにおいて, 組織の完全性の破壊又は臓器機能不全の徴候を示さず, 胆嚢, 脾外分泌部, 及び胃などのさまざまな組織における単細胞壊死を引き起こした。これらの所見は程度では微小〜軽度であった。4 週間の投与期間及び続く 4 週間の回復期の後に, 単細胞壊死は一部の組織でまだ認められており, 長期の投与期間又は回復期の後の可逆性は評価されていない。

また, イヌにおける 1 日 1 回投与の約 3 ヶ月後に, ベネトクラクスはメラニン色素の欠乏による毛の進行性の白色変色をもたらした。

14 臨床試験

14.1 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

併用療法

CLL14 試験

CLL14 (BO25323) 試験は, 既存の医学的条件 (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] 合計スコア > 6 又は CrCl < 70 mL/分) を有する未治療の CLL 患者を対象とした第 III 相, ランダム化 (1:1), 多施設共同, 非盲検, 実薬対照試験 (NCT02242942) であり, VENCLEXTA とオビヌツズマブの併用療法 (VEN+G) の有効性及び安全性を, オビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法 (GC1b) と比較・評価した。試験への組入れの条件は, 基準値上限の 2 倍以内の肝トランスアミナーゼ及び総ビリルビンであり, 眼, 耳, 鼻, 及び喉の器官系を除く, リヒター症候群の患者又は CIRS による個々の器官/身体系障害スコアが 4 の患者を除外した。

全ての患者はオビヌツズマブ 1000 mg を Day 1 (初回投与では, Day 1 と Day 2 に 100 mg と 900 mg に分割できる), サイクル 1 の Day 8 と Day 15, 及びそれ以降の各サイクルの Day 1 に合計 6 サイクル受けた。VEN+G 群の患者は VENCLEXTA の 5 週間の用量漸増スケジュール[用法・用量 (2.1

項, 2.2 項)]をサイクル1の Day 22 から開始し, VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回をサイクル3の Day 1 からサイクル12の最終日まで受けた。GClb群にランダム割付けされた患者は, クロラムブシル 0.5 mg/kg の経口投与をサイクル1~12の Day 1 及び Day 15 に受けた。各サイクルは28日間であった。

合計432例がランダム割付けされ, 216例が各試験群にランダム割付けされた。ベースラインの患者背景及び疾患特性は試験群間で同様であった。年齢の中央値は72歳(範囲: 41~89歳), 白人が89%を占め, 67%が男性であった。Binetの病期分類で36%が病期B, 43%が病期C, 88%がECOG performance statusが2未満であった。CIRSスコアの中央値は8.0(範囲: 0~28), 患者の58%がCrCl <70 mL/分であった。患者の8%に17p欠失, 7%にTP53変異, 19%に11q欠失, 57%に未変異IgVHが認められた。

主要な有効性評価項目は, 独立審査委員会(IRC)が評価した無増悪生存期間(PFS)であった。PFSの追跡期間の中央値は28ヶ月(範囲: 0.1~36ヶ月)であった。

CLL14試験の有効性の結果を表19に示す。PFSのKaplan-Meier曲線を図1に示す。

表19: CLL14試験で示された有効性の結果

表 1: VENCLEXTA 試験で示された有効性の結果

評価項目	VENCLEXTA + オビヌツズマブ (N = 216)	オビヌツズマブ + クロラムブシル (N = 216)
無増悪生存期間 ^a		
イベント数, n (%)	29 (13)	79 (37)
病勢進行	14 (6)	71 (33)
死亡	15 (7)	8 (4)
中央値, 月	未到達	未到達
HR (95% CI) ^b	0.33 (0.22, 0.51)	
p 値 ^b	< 0.0001	
奏効率 ^c , n (%)		
ORR ^d	183 (85)	154 (71)
95% CI	(79, 89)	(65, 77)
CR	100 (46)	47 (22)
CR+CRi ^d	107 (50)	50 (23)
PR	76 (35)	104 (48)

CI = 信頼区間; HR = ハザード比; CR = 完全奏効; CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効; PR = 部分奏効; ORR = 全奏効率 (CR + CRi + PR)。

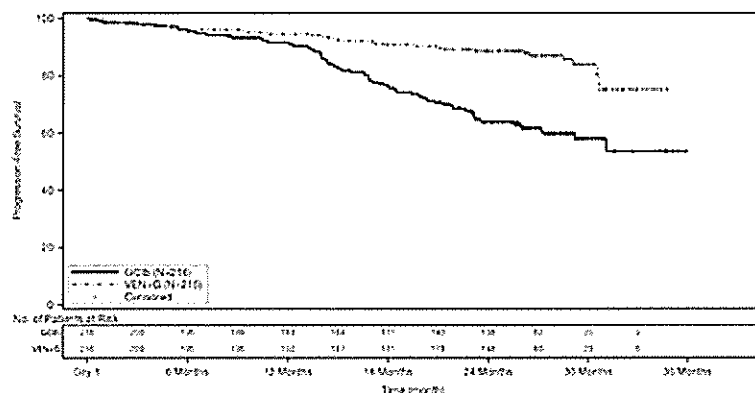
^aランダム割付けからあらゆる原因による最も速い病勢進行又は死亡イベントまで。IRC が評価した; Kaplan-Meier 推定量

^bHR の推定値は, Binet の病期分類及び地理的地域によって層別化された Cox 比例ハザードモデルに基づいており, p 値は同じ因子によって層別化された log-rank 検定に基づいている。

^c2008 慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ (IWCLL) ガイドラインに拠る。

^dCochran-Mantel-Haenszel 検定に基づいた p 値; OR に関する p = 0.0007; CR + CRi に関する p < 0.0001

図1: CLL14試験で示されたIRCが評価した無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



解析実施時点で、全生存期間（OS）の中央値には到達しておらず、事象が発現していた患者は10%に満たなかった。OSの追跡期間の中央値は28ヶ月であった。

微小残存病変（MRD）は、アリル特異的オリゴヌクレオチドポリメラーゼ連鎖反応（ASO-PCR）を用いて評価した。陰性状態の定義は白血球 10^4 個あたり CLL 細胞 1 個未満とした。奏効に関係なく CR を達成した患者における治療終了後 3 ヶ月時点の MRD 陰性率を表 20 に示す。この評価実施時点で、末梢血中の MRD が陰性であった VEN+G 群の 134 例には対応する骨髓検体があり、この 134 例のうち 122 例（91%）が末梢血及び骨髓いずれでも MRD 陰性であった。

表 20： CLL14 試験における治療終了後 3 ヶ月時点の微小残存病変陰性率

表 20: CELLM 試験における治療群ごとの完全奏効率と MRD 陰性率

	VENCLEXTA + オビヌツズマブ	オビヌツズマブ + クロラムブシル
MRD 陰性率 (ITT 集団)		
N	216	216
骨髓, n (%)	123 (57)	37 (17)
95% CI	(50, 64)	(12, 23)
p 値 ^a	<0.0001	
末梢血, n (%)	163 (76)	76 (35)
95% CI	(69, 81)	(29, 42)
p 値 ^a	<0.0001	
CR 患者における MRD 陰性率		
N	100	47
骨髓, n (%)	69 (69)	21 (45)
95% CI	(59, 78)	(30, 60)
p 値 ^a	0.0048	
末梢血, n (%)	87 (87)	29 (62)
95% CI	(79, 93)	(46, 75)
p 値 ^a	0.0005	

CI = 信頼区間 ; CR = 完全奏効

^aカイ二乗検定に基づいた p 値

治療終了後 12 ヶ月の時点で、末梢血中の MRD 陰性率は VEN+G 群の患者で 58% (126/216 例)、GClb 群の患者で 9% (20/216 例) であった。

MURANO 試験

MURANO 試験は、1 回以上の前治療歴を有する CLL 患者を対象として、VENCLEXTA とリツキシマブの併用療法 (VEN+R) とベンダムスチンとリツキシマブの併用療法 (B+R) とを比較して VENCLEXTA の有効性と安全性を評価したランダム化 (1:1)、多施設共同、非盲検試験 (NCT02005471) である。VEN+R 群の患者は 5 週間の用量漸増スケジュールを終了し[用法・用量 (2.1 項, 2.2 項) 参照]、リツキシマブのサイクル 1、Day 1 から 24 ヶ月間 VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回の投与を受け、病勢進行又は許容できない毒性はみられなかった。リツキシマブは、5 週間の用量漸増後のサイクル 1、Day 1 に 375 mg/m² で静脈内投与を開始し、サイクル 2～6 の Day 1 に 500 mg/m² を投与した。各サイクルは 28 日間であった。B+R 群にランダム割付けされた患者には、ベンダムスチン 70 mg/m² は Day 1 及び 2 に 6 サイクル (28 日サイクル) 投与し、リツキシマブは上記の用量とスケジュールで投与した。

合計 389 例の患者がランダム割付けされ、VEN+R 群は 194 例及び B+R 群は 195 例であった。ベースラインの患者背景及び疾患特性は VEN+R 群と B+R 群の両群で同様であった。年齢の中央値は 65 歳 (範囲: 22～85 歳)、白人が 97% を占め、74% が男性、99% が ECOG performance status が 2 未満であった。前治療の回数の中央値は 1 回 (範囲 1～5 回) であり、59% が 1 回、26% が 2 回、16% が 3 回以上の前治療を受けていた。前治療は、アルキル化剤 (94%)、抗 CD20 抗体 (77%)、B 細胞受容体経路阻害剤 (2%)、及びプリン類似体の前治療 (81%、フルダラビン/シクロホスファミド/リツキシマブ 55% を含む) であった。患者の 24% に 17p 欠失、25% に TP53 変異、32% に 11q 欠失、63% に未変異 IgVH が認められた。

有効性は、独立審査委員会（IRC）が評価した無増悪生存期間（PFS）に基づいていた。PFS の追跡期間の中央値は 23.4 ヶ月（範囲：0～37.4+ヶ月）であった。

MURANO 試験の有効性の結果を表 21 に示す。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

表 21 MURANO 試験で示された IRC が評価した有効性の結果

評価項目	VENCLEXTA + リツキシマブ (N = 194)	ベンダムスチン + リツキシマブ (N = 195)
無増悪生存期間 ^a		
イベント数, n (%)	35 (18)	106 (54)
病勢進行, n	26	91
死亡イベント, n	9	15
中央値, 月 (95% CI)	未到達	18.1 (15.8, 22.3)
HR (95% CI) ^b	0.19 (0.13, 0.28)	
p 値 ^b	<0.0001	
奏効率 ^c , n (%)		
ORR	179 (92)	141 (72)
95% CI	(88, 96)	(65, 78)
CR+CRi	16 (8)	7 (4)
nPR	3 (2)	1 (1)
PR	160 (82)	133 (68)

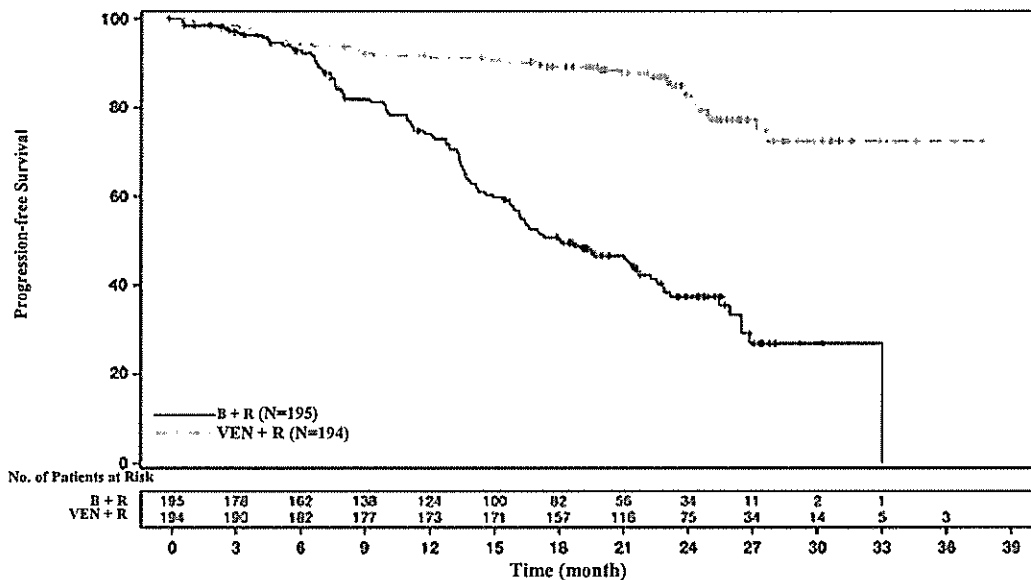
CI = 信頼区間；HR = ハザード比；CR = 完全奏効；CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効；nPR = 結節性部分奏効；PR = 部分奏効；ORR = 全奏効率（CR + CRi + nPR + PR）。

^aKaplan-Meier 推定量

^bHR の推定値は、17p 欠失、リスクの状態、及び地理的地域によって層別化された Cox 比例ハザードモデルに基づいており、p 値は同じ因子によって層別化された log-rank 検定に基づいている。

^c2008 慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ（IWCLL）ガイドラインに拠る。

図 2 MURANO 試験で示された IRC が評価した無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



解析実施時点で、いずれの群も追跡期間の中央値である 22.9 ヶ月の後に全生存期間の中央値に到達していなかった。

リツキシマブの最終投与後 3 ヶ月の時点で、PR 以上を達成した患者の末梢血中の MRD 陰性率は VEN+R 群で 53% (103/194 例)、B+R 群で 12% (23/195 例) であった。この時点での MRD 陰性 CR/CRi 率は VEN+R 群で 3% (6/194 例)、B+R 群で 2% (3/195 例) であった。

単剤療法

既治療の CLL 又は SLL における VENCLEXTA 単剤療法の有効性は単群試験 3 試験に基づいている。

M13-982 試験

VENCLEXTA の有効性は、1 回以上の前治療歴を有する 17p 欠失を伴う CLL 患者 106 例を対象とする、非盲検、単群、多施設共同臨床試験である M13-982 試験 (NCT01889186) において確立した。本試験では、VENCLEXTA 療法の患者選択のために FDA 既承認の Vysis CLL FISH プローブキットを用いた患者の末梢血検体に 17p 欠失が確認された。患者は、開始用量 20 mg の週ごとの用量漸増スケジュールで VENCLEXTA の投与を開始し、50 mg, 100 mg, 200 mg と増量し、最終的に 400 mg 1 日 1 回まで増量した。病勢進行が確認されるまで、又は患者が許容できない毒性が確認されるまで、継続的に VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回を経口投与した。

有効性は、独立審査委員会 (IRC) が評価した全奏効率 (ORR) に基づいていた。

試験対象母集団のベースラインの患者背景及び疾患特性を表 22 に要約する。

表 22 M13-982 試験で示されたベースラインの患者特性

特性	N = 106
年齢, 年数; 中央値 (範囲)	67 (37-83)
白人; %	97
男性; %	65
ECOG performance status; %	
0	40
1	52
2	8
腫瘍量; %	
リンパ球絶対数 $25 \times 10^9/L$ 以上	50
5 cm 以上のリンパ節が 1 つ以上	53
前治療回数; 中央値 (範囲)	2.5 (1-10)
診断されてからの期間, 年数; 中央値 (範囲) ^a	6.6 (0.1-32.1)
^a N=105	

評価時の治療継続期間の中央値は 12.1 ヶ月 (範囲: 0~21.5 ヶ月) であった。有効性の結果を表 23 に示す。

表 23 M13-982 試験で示された 17p 欠失を伴う既治療の CLL 患者における IRC による有効性の結果

評価項目	VENCLEXTA N = 106
ORR, n (%) ^a (95% CI)	85 (80) (71, 87)
CR + CRi, n (%)	8 (8)
CR, n (%)	6 (6)
CRi, n (%)	2 (2)
nPR, n (%)	3 (3)
PR, n (%)	74 (70)
CI = 信頼区間; CR = 完全奏効; CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効; IRC = 独立審査委員会; nPR = 結節性部分奏効; ORR = 全奏効率 (CR + CRi + nPR + PR) ; PR = 部分奏効	
^a 2008 IWCLL ガイドラインに拠る。	

初回奏効までの期間の中央値は 0.8 ヶ月 (範囲: 0.1~8.1 ヶ月) であった。

後のデータカットオフ日及び治験責任医師評価による有効性に基づくと、奏効期間 (DOR) は 2.9 ~32.8+ヶ月であった。追跡期間の中央値は 22 ヶ月で DOR の中央値には到達していない。

VENCLEXTA による治療後に、CR 又は CRi を達成した患者の末梢血及び骨髄で MRD を評価した。3% (3/106 例) が末梢血及び骨髄で MRD 陰性を達成した (白血球 10^4 個あたり CLL 細胞 1 個未満)。

M12-175 試験

M12-175 試験 (NCT01328626) は、17p 欠失を有するものを含む既治療の CLL 又は SLL 患者を組み入れた多施設共同、非盲検試験であった。有効性は、VENCLEXTA 1 日用量 400 mg の投与を受けた患者 67 例 (CLL 59 例, SLL 8 例) で評価された。患者は、病勢進行が確認されるまで、又は患者が許容できない毒性が確認されるまで、この用量を継続した。評価時の治療期間の中央値は 22.1 ヶ月 (範囲: 0.5~50.1 ヶ月) であった。

年齢の中央値は 66 歳 (範囲: 42 歳~84 歳) であり、男性が 78% を占め、87% が白人であった。前治療回数の中央値は 3 回 (範囲: 1~11 回) であった。ベースライン時に、患者の 67% は 5 cm 以上のリンパ節を 1 つ以上有し、30% は ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上であり、33% は報告された未変異 *IgVH*, 21% は記録された 17p 欠失を有していた。

CLL における有効性は 2008 IWCLL ガイドラインに従って評価された。IRC の評価によると、ORR は 71% (95% CI: 58%, 82%), CR + CRi 率は 7%, 及び PR 率は 64% であった。

試験責任医師の評価に基づく、CLL 患者の ORR は 80% (CR + CRi 14%, PR + nPR 66%) であった。追跡期間の推定中央値が 25.2 ヶ月で、DOR は 2.3+~48.6+ ヶ月であった。レスポンドー 47 例のうち、83% の DOR は 12 ヶ月以上であった。

試験責任医師は、SLL 患者 8 例に対して ORR は 100% であると評価した。

M14-032 試験

M14-032 試験 (NCT02141282) は、イブルチニブ又は idelalisib の治療歴があり、治療中又は治療後に病勢進行がみられた CLL 患者を対象に、VENCLEXTA の有効性を評価した非盲検、多施設共同試験であった。患者は用量漸増スケジュール後に VENCLEXTA 1 日用量 400 mg の投与を受けた。病勢進行が確認されるまで、又は患者が許容できない毒性が確認されるまで、継続的に VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回を投与した。解析実施時点での、治療期間の中央値は 14.3 ヶ月 (範囲: 0.1~31.4 ヶ月) であった。

治療歴のある患者 127 例 (イブルチニブの前治療を受けた患者 91 例, idelalisib の前治療を受けた患者 36 例) のうち、年齢の中央値は 66 歳 (範囲: 28~85 歳) であり、男性が 70% を占め、92% が白人であった。前治療回数の中央値は 4 回 (範囲: 1~15 回) であった。ベースライン時に、患者の 41% は 5 cm 以上のリンパ節を 1 つ以上有し、31% はリンパ球絶対数が $25 \times 10^9/L$ 以上であり、57% は記録された未変異 *IgVH*, 39% は記録された 17p 欠失を有していた。

有効性は 2008 IWCLL ガイドラインに基づいていた。IRC の評価に基づく、ORR は 70% (95% CI: 61%, 78%), CR + CRi 率は 1%, 及び PR 率は 69% であった。

試験責任医師の評価に基づく、ORR は 65% (95% CI: 56%, 74%) であった。追跡期間の推定中央値は 14.6 ヶ月で試験責任医師による DOR の中央値には到達していない。

14.2 急性骨髄性白血病

新たに診断された AML 患者で 75 歳以上又は強力な導入化学療法の使用に妨げとなる合併症 (ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 2~3, 重度の心血管又は肺の合併症, 中等度の肝機能障害, 又は $CrCl < 45 \text{ mL/分}$ 又は他の合併症を少なくとも 1 つ以上) を有する患者を対象とした非盲検ランダム化試験の 2 試験において VENCLEXTA を検討した。有効性は完全奏効 (CR) の割合及び CR の持続期間に基づいて確立された。

MI4-358 試験

新たに診断された AML 患者を対象とした VENCLEXTA とアザシチジン (N=84) 又はデシタビン (N=31) の併用療法の非ランダム化非盲検臨床試験 (NCT02203773) において VENCLEXTA を検討した。このうち、アザシチジンとの併用療法を受けた 67 例及びデシタビンとの併用療法を受けた 13 例が 75 歳以上又は強力な導入化学療法の使用に妨げとなる合併症を有していた。

患者は毎日の用量漸増スケジュールを介して 400 mg 1 日 1 回の最終用量まで VENCLEXTA の投与を受けた〔用法・用量 (2.1 項) 参照〕。用量漸増期間中、患者は TLS の予防措置を受け、モニタリングのために入院した。サイクル 1 の Day 1 から開始し、各 28 日サイクルの Day 1～7 に 75 mg/m² のアザシチジンを静脈内又は皮下投与した。サイクル 1 の Day 1 から開始し、各 28 日サイクルの Day 1～5 に 20 mg/m² のデシタビンを静脈内投与した。病勢進行が確認されるまで、又は患者が許容できない毒性が確認されるまで、治療サイクルを継続した。臨床試験では血液毒性の管理のためにアザシチジンの用量減量を行った (アザシチジンの処方情報全文参照)。臨床試験ではデシタビンの用量減量は行わなかった。

治験対象母集団のベースラインの患者背景及び疾患特性を表 24 に要約する。

表 24 VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法を受けた AML 患者におけるベースラインの患者特性

特性	VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法 N = 67	VENCLEXTA とデシタビンの併用療法 N = 13
年齢, 年数; 中央値 (範囲)	76 (61-90)	75 (68-86)
人種		
白人; %	87	77
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4.5	0
アジア人; %	1.5	0
ハワイ先住民又は太平洋諸島住民	1.5	15
アメリカインディアン/アラスカ先住民; %	0	7.7
未報告/その他; %	6.0	0
男性; %	60	38
ECOG performance status; %		
0-1	64	92
2	33	8
3	3	0
病歴; %		
新規 AML	73	85
二次性 AML	27	15
変異 ^a ; %		
TP53	21	31
IDH1 又は IDH2	27	0
FLT-3	16	23
NPM1	19	15
細胞遺伝学的リスク ^{b,c} ; %		

中程度	64	38
不良	34	62
ベースライン時の合併症 ^d , %		
重度の心疾患	4.5	7.7
重度の肺疾患	1.5	0
中等度の肝機能障害	9	0
クレアチニンクリアランス < 45 mL/分	13	7.7
^a 解析用の検体が不十分であったアザシチジン群の6例及びデシタビンの4例を含む。 ^b National Comprehensive Cancer Network (NCCN) リスク分類 v2014 に定義されている。 ^c アザシチジン群の1例に有糸分裂が認められなかった（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション[FISH] 分析を用いて望ましいリスクを除外した）。 ^d 患者には2つ以上の合併症があった可能性がある。		

有効性の結果を表 25 に示す。

表 25 VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用療法を受けた新規診断 AML 患者における有効性の結果

有効性評価項目	VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法 N = 67	VENCLEXTA とデシタビンの併用療法 N = 13
CR, n (%) (95% CI)	25 (37) (26, 50)	7 (54) (25, 81)
CRh, n (%) (95% CI)	16 (24) (14, 36)	1 (7.7) (0.2, 36)
CI = 信頼区間; NR = 未到達 CR (完全奏効) は、好中球絶対数 >1,000/マイクロリットル、血小板数 >100,000/マイクロリットル、赤血球輸血依存、及び芽球 <5%の骨髄と定義された。循環中の芽球なし及びアウエル小体が認められる芽球なし; 髄外疾患なし。 CRh (造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効) は、骨髄中の芽球 <5%, 疾患の所見なし、及び末梢血球数の部分的な回復 (血小板数 >50,000/マイクロリットル及び ANC >500/マイクロリットル) と定義された。		

追跡期間の中央値は VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法で 7.9 ヶ月 (範囲: 0.4~36 ヶ月) であった。解析実施時点で CR を達成していた患者の場合、奏効期間の中央値は 5.5 ヶ月 (範囲: 0.4~30 ヶ月) であった。奏効期間は、CR 開始からデータカットオフ日又は CR からの再発の時点までである。

追跡期間の中央値は VENCLEXTA とデシタビンの併用療法で 11 ヶ月 (範囲: 0.7~21 ヶ月) であった。解析実施時点で CR を達成していた患者の場合、奏効期間の中央値は 4.7 ヶ月 (範囲: 1.0~18 ヶ月) であった。奏効期間は、CR 開始からデータカットオフ日又は CR からの再発の時点までである。

最初の CR 又は CRh までの期間の中央値は VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法を受けた患者で 1.0 ヶ月 (範囲: 0.7~8.9 ヶ月) であった。

最初の CR 又は CRh までの期間の中央値は VENCLEXTA とデシタビンの併用療法を受けた患者で 1.9 ヶ月 (範囲: 0.8~4.2 ヶ月) であった。

VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法を受けた患者のうち、7.5% (5/67 例) がその後幹細胞移植を受けた。

この試験では強力な導入化学療法の使用に妨げとなる合併症を有していなかった患者 35 例（年齢範囲：65～74 歳）を追加で組み入れ、VENCLEXTA とアザシチジン（N=17）又はデシタビン（N=18）の併用療法を行った。

VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法を受けた 17 例の場合、CR の割合は 35%（95% CI：14%，62%）であった。CRh の割合は 41%（95% CI：18%，67%）であった。7 例（41%）がその後幹細胞移植を受けた。

VENCLEXTA とデシタビンの併用療法を受けた 18 例の場合、CR の割合は 56%（95% CI：31%，79%）であった。CRh の割合は 22%（95% CI：6.4%，48%）であった。3 例（17%）がその後幹細胞移植を受けた。

M14-387 試験

先行する血液疾患に対し低メチル化剤に曝露したことがある患者を含む新たに診断された AML 患者を対象とした VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法（N=82）の非ランダム化非盲検臨床試験（NCT02287233）において VENCLEXTA を検討した。このうち、61 例が 75 歳以上又は強力な導入化学療法の使用に妨げとなる合併症（ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status 2～3，心血管又は肺の重度の合併症，中等度の肝機能障害，又は CrCl $\geq 30 \sim < 45$ mL/分又は他の合併症を少なくとも 1 つ以上）を有していた。

患者は毎日の用量漸増スケジュールを介して 600 mg 1 日 1 回の最終用量まで VENCLEXTA の投与を受けた〔用法・用量（2.1 項）参照〕。用量漸増期間中，患者は TLS の予防措置を受け，モニタリングのために入院した。サイクル 1 の Day 1 から開始し，各 28 日サイクルの Day 1～10 に 20 mg/m² のシタラビンを皮下投与した。病勢進行が確認されるまで，又は患者が許容できない毒性が確認されるまで，治療サイクルを継続した。臨床試験では低用量シタラビンの用量減量が行わなかった。

治験対象母集団のベースラインの患者背景及び疾患特性を表 26 に要約する。

表 26 VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた AML 患者におけるベースラインの患者特性

特性	VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法 N = 61
年齢, 年数; 中央値 (範囲)	76 (63-90)
人種	
白人; %	92
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1.6
アジア人; %	1.6
未報告; %	4.9
男性; %	74
ECOG performance status; %	
0-1	66
2	33
3	1.6
病歴, %	
新規 AML	54
二次性 AML	46
変異 ^a ; %	
<i>TP53</i>	8
<i>IDH1</i> 又は <i>IDH2</i>	23
<i>FLT-3</i>	21
<i>NPM1</i>	9.8
細胞遺伝学的リスク ^b ; %	
中程度	59
不良	34
有糸分裂なし	6.6
ベースライン時の合併症 ^c ; %	
重度の心疾患	9.8
中等度の肝機能障害	4.9
クレアチニンクリアランス ≥ 30 又は < 45 mL/分	3.3
^a 解析用の検体が不十分であった 7 例を含む。	
^b National Comprehensive Cancer Network (NCCN) リスク分類 v2014 に定義されている。	
^c 患者には 2 つ以上の合併症があった可能性がある。	

有効性の結果を表 27 に示す。

表 27 VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた新規診断 AML 患者における有効性の結果

有効性評価項目	VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法 N = 61
CR, n (%) (95% CI)	13 (21) (12, 34)
CRh, n (%) (95% CI)	13 (21) (12, 34)

CI = 信頼区間 ; NR = 未到達
 CR (完全奏効) は、好中球絶対数 >1,000/マイクロリットル、血小板数 >100,000/マイクロリットル、赤血球輸血依存、及び芽球 <5% の骨髓と定義された。循環中の芽球なし及びアウエル小体が認められる芽球なし ; 髄外疾患なし。
 CRh (造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効) は、骨髓中の芽球 <5%、疾患の所見なし、及び末梢血球数の部分的な回復 (血小板数 >50,000/マイクロリットル及び ANC >500/マイクロリットル) と定義された。

追跡期間の中央値は 6.5 ヶ月 (範囲 : 0.3 ~ 34 ヶ月) であった。解析実施時点で CR を達成していた患者の場合、奏効期間の中央値は 6.0 ヶ月 (範囲 : 0.03 ~ 25 ヶ月) であった。奏効期間は、CR 開始からデータカットオフ日又は CR からの再発の時点までである。

最初の CR 又は CRh までの期間の中央値は VENCLEXTA とデシタビンの併用療法を受けた患者で 1.0 ヶ月 (範囲 : 0.8 ~ 9.4 ヶ月) であった。

この試験では強力な導入化学療法の使用に妨げとなる合併症を有していなかった患者 21 例 (年齢範囲 : 67 ~ 74 歳) を追加で組み入れ、VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を行った。CR の割合は 33% (95% CI : 15%, 57%) であった。CRh の割合は 24% (95% CI : 8.2%, 47%) であった。1 例 (4.8%) がその後幹細胞移植を受けた。

16 供給形態/保存及び取り扱い方法

VENCLEXTA の調剤は以下のとおり行われる。

包装形態	錠数	全米医薬品コード (NDC)
CLL/SLL スターティング パック	各包装には 1 週間分のウォレット型ブリスター包装が 4 つ入っている <ul style="list-style-type: none"> • 1 週目 (10 mg 錠 x 14) • 2 週目 (50 mg 錠 x 7) • 3 週目 (100 mg 錠 x 7) • 4 週目 (100 mg 錠 x 14) 	0074-0579-28
10 mg 錠入りウォレット	10 mg 錠 x 14	0074-0561-14
50 mg 錠入りウォレット	50 mg 錠 x 7	0074-0566-07
10 mg 錠入り単位用量ブリ	10 mg 錠 x 2	0074-0561-11

スター		
50 mg 錠入り単位用量ブリスター	50 mg 錠 x 1	0074-0566-11
100 mg 錠入り単位用量ブリスター	100 mg 錠 x 1	0074-0576-11
100 mg 錠入りボトル	100 mg 錠 x 120	0074-0576-22
100 mg 錠入りボトル	100 mg 錠 x 180	0074-0576-34

VENCLEXTA 10 mg フィルムコーティング錠は円形、両凸形、淡黄色で、片面に「V」、反対面に「10」の刻印がある。

VENCLEXTA 50 mg フィルムコーティング錠は楕円形、両凸形、淡褐色で、片面に「V」、反対面に「50」の刻印がある。

VENCLEXTA 100 mg フィルムコーティング錠は楕円形、両凸形、淡黄色で、片面に「V」、上反対面に「100」の刻印がある。

30°C (86°F) 以下で保存すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け情報を参照するよう患者に指導すること（患者向け医薬品ガイド）。

・腫瘍崩壊症候群

TLS の潜在的リスク、特に投与開始時及び用量漸増期間のリスクについて患者に伝え、本事象に関連する徴候及び症状（発熱、悪寒、悪心、嘔吐、錯乱、息切れ、痙攣発作、心拍変調、暗褐色又は混濁尿、異常な疲労、筋肉痛、及び/又は関節不快感）が発現した場合はそれらを評価するために直ちに担当の医療提供者（HCP）に報告するよう指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

TLS のリスクを低減するために、VENCLEXTA の服用時には毎日十分な水分補給を行うよう患者に指導すること。水の摂取量は毎日コップ 6～8 杯（合計約 56 オンス）を推奨する。患者は初回投与の 2 日前から開始し、初回投与日、及び増量の度に水を摂取する必要がある [用法・用量 (2.2 項) 参照]。

血液検査又はその他の臨床検査のための予定された診察を継続して受けることの重要性を患者に伝えること [用法・用量 (2.2 項) 参照]。

VENCLEXTA は TLS のモニタリングのため病院又は診療所にて服用する必要がある可能性を患者に伝えること。

・好中球減少症

発熱や感染症の徴候が発現した場合は直ちに担当の HCP に連絡するよう患者を指導すること。血球数を定期的にモニタリングする必要があることを患者に伝えること [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。

- 感染症
発熱や感染症の徴候が発現した場合は直ちに担当の HCP に連絡するよう患者を指導すること[警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。
- 薬物相互作用
VENCLEXTA による治療中はグレープフルーツ製品、セルビアオレンジ、又はスターフルーツの摂取を避けるよう患者に指導すること。VENCLEXTA は一部の薬剤と相互作用を起こすことがあることを患者に伝え、そのため処方箋医薬品、大衆薬、ビタミン剤、及びハーブ製剤など使用しているもの全てを担当の医療提供者に知らせるよう指導すること[禁忌 (4 項) 及び薬物相互作用 (7.1 項) 参照]。
- 予防接種
VENCLEXTA による治療中は生ワクチンが安全又は有効ではない可能性があるため、それらの接種を避けるよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 参照]。
- 妊婦及び授乳婦
胎児にリスクが及ぶ可能性があるため、VENCLEXTA による治療中は妊娠を避けるよう女性患者に伝えること。妊娠可能な女性患者に治療中及び治療終了後少なくとも 30 日間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。VENCLEXTA による治療中に妊娠した場合、又は妊娠が疑われる場合は担当の HCP に連絡するよう女性患者に指導すること。また、VENCLEXTA の服用中は授乳しないよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.5 項) 及び特別な集患者団への投与 (8.1 項, 8.2 項及び8.3 項) 参照]。
- 男性不妊
生殖可能な男性の不妊の可能性及び精子バンクの活用の可能性を男性患者に伝えること [特別な患者集団への投与 (8.3 項) 参照]。

VENCLEXTA 服用についての指示

処方されたとおりに VENCLEXTA を服用し、担当の HCP による指示がない限り用量を変更したり VENCLEXTA の服用を中止したりしないよう患者に指導すること。担当の HCP の指示に従って、1 日 1 回毎日ほぼ同じ時間に VENCLEXTA を服用し、錠剤は噛んだり、砕いたり、割ったりせず、食事及び水と共にそのまま服用するよう患者に指導すること [用法・用量 (2.1 項) 参照]。

治療の最初の 4 週間は VENCLEXTA を元の包装のまま保管し、錠剤を別の容器に移さないよう CLL/SLL 患者に指導すること。

VENCLEXTA の飲み忘れが 8 時間以内であれば、直ちに飲み忘れた分を服用し、次に処方されている分は通常どおりに服用するよう患者に指導すること。VENCLEXTA の飲み忘れが 8 時間を超えている場合、飲み忘れた分は服用せずに待ち、次に処方されている分を通常の服用時間に服用するよう患者に指導すること [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

VENCLEXTA の服用後に嘔吐した場合は、同日中に追加分を服用せず、翌日の通常の服用時間に次に処方されている分を服用するよう患者に指導すること。

製造販売元：
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064

及び

販売元：

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

South San Francisco, CA 94080-4990

© 2019 AbbVie Inc.

© 2019 Genentech, Inc.

03-B883 2019 年 5 月

患者向け医薬品ガイド
VENCLEXTA® (ven-KLEKS-tuh)
 (ベネトクラクス錠)

VENCLEXTA について知っておくべき最も重要な情報は何か？

VENCLEXTA は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

腫瘍崩壊症候群 (TLS) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) はがん細胞の急速な崩壊によって起こります。TLS により腎機能障害が起こり透析治療が必要になることがあります。死亡に至る可能性もあります。**VENCLEXTA** の服用開始前に担当の医療提供者が TLS のリスクを確認する検査をします。TLS のリスクを低減するために、**VENCLEXTA** による治療開始前と治療中に他の医薬品を服用することになります。また、補液投与（静脈内）を受ける必要があることもあります。担当の医療提供者は、血液検査を行い、**VENCLEXTA** による治療開始時及び治療中に TLS が発現していないか確認します。血液検査のために継続して診察を受けることは重要です。**VENCLEXTA** による治療中に次のような TLS の症状が発現した場合は、直ちに担当の医療提供者に伝えてください：

- ・ 発熱
- ・ 悪寒
- ・ 悪心
- ・ 嘔吐
- ・ 錯乱
- ・ 息切れ
- ・ 痙攣発作
- ・ 心拍変調
- ・ 暗褐色又は混濁尿
- ・ 異常な疲労
- ・ 筋肉痛又は関節痛

TLS を発症するリスクを低減するために、**VENCLEXTA** による治療中はたくさんの水を飲んでください。

VENCLEXTA の初回投与の 2 日前から開始し、初回投与日、及び増量の度に、毎日コップ 6～8 杯（合計約 56 オンス）の水を飲んでください。

副作用が発現した場合は、担当の医療提供者が **VENCLEXTA** の服用を延期したり減量したり、また治療を中止することがあります。

副作用の詳しい情報については「**VENCLEXTA** ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？」をご覧ください。

VENCLEXTA はどんな薬ですか？

VENCLEXTA は、以下に用いられる処方箋医薬品です：

- ・ 慢性リンパ性白血病 (CLL) 又は小リンパ球性リンパ腫 (SLL) の成人患者さんに対する治療
- ・ 以下に該当する新たに診断された急性骨髄性白血病 (AML) の成人患者さんを治療するためのアザシチジン、又はデンタビン、又は低用量シタラビンとの併用療法：
 - 75 歳以上、又は
 - 標準化学療法の使用を妨げる他の医学的状態を有する。

VENCLEXTA を小児に対して用いた場合の安全性及び有効性については明らかになっていません。

VENCLEXTA を服用すべきでない場合とは？

医薬品の中には、腫瘍崩壊症候群 (TLS) が起こりやすくなるリスクがあるため、**VENCLEXTA** を初めて服用する場合及び用量が徐々に増量されている間に服用してはいけないものもあります。

- ・ 処方箋医薬品や大衆薬、ビタミン剤、及びハーブサプリメントなど、使用している医薬品を全て担当の医療提供者に報告してください。**VENCLEXTA** と他の医薬品は互いに影響し合い、重篤な副作用を引き起こすことがあります。
- ・ 先に担当の医療提供者に相談することなく、**VENCLEXTA** による治療中に新たな医薬品の使用

を開始しないでください。

VENCLEXTA の服用を開始する前に、以下の情報を含む健康状態について全てを担当の医療提供者に伝えてください：

- 腎機能に障害がある。
- カリウム、リン、カルシウムなどの体内の塩分又は電解質に異常がある。
- 血中尿酸値上昇又は痛風の既往歴がある。
- ワクチン接種の予定がある。担当の医療提供者が問題ないと伝えるまで、**VENCLEXTA** による治療前、治療中、又は治療後に「生ワクチン」を接種しないでください。予防接種又はワクチンの種類について分からない場合は、担当の医療提供者に相談してください。このようなワクチンは、**VENCLEXTA** による治療中は、安全ではない場合もあり、同じように有効ではない可能性があります。
- 妊娠中である又は妊娠する予定がある。**VENCLEXTA** は胎児に害を及ぼす可能性があります。
 - 妊娠する可能性がある場合、担当の医療提供者は **VENCLEXTA** による治療を開始する前に妊娠検査を行わなければなりません。
 - 妊娠する可能性がある女性患者さんは、治療中及び **VENCLEXTA** の最終投与後少なくとも 30 日間は有効な避妊法を用いる必要があります。
 - 妊娠した又は妊娠したと思う場合は、直ちに担当の医療提供者に伝えてください。
- 授乳中である又は授乳の予定がある。**VENCLEXTA** が乳汁中に移行するかどうかは明らかになっていません。**VENCLEXTA** による治療中は授乳しないでください。

処方箋医薬品や大衆薬、ビタミン剤、及びハーブサプリメントなど、使用している薬剤を全て担当の医療提供者に報告してください。**VENCLEXTA** と他の医薬品は互いに影響し合い、重篤な副作用を引き起こすことがあります。「**VENCLEXTA** を服用すべきでない場合とは？」をご覧ください。

VENCLEXTA はどのように服用すべきですか？

- **VENCLEXTA** は必ず担当の医療提供者の指示に従って服用してください。担当の医療提供者による指示がない限り、**VENCLEXTA** の用量を変更したり服用を中止したりしないでください。
- 初めて **VENCLEXTA** を服用する場合：
 - TLS のモニタリングを行うために病院又は診療所で **VENCLEXTA** の服用が必要な場合があります。
 - CLL 又は SLL のために **VENCLEXTA** を服用する場合、担当の医療提供者は **VENCLEXTA** を低用量で開始します。用量は総投与量まで 5 週間にわたり週ごとに徐々に増量されます。初回の服用の前に、**VENCLEXTA** に付属するクイックスタートガイドをお読みください。
 - AML のために **VENCLEXTA** を服用する場合、担当の医療提供者は **VENCLEXTA** を低用量で開始します。用量は全用量まで毎日徐々に増量されます。全用量まで増量する際は、担当の医療提供者の指示に忠実に従ってください。
- 本患者向け医薬品ガイドの TLS についての「**VENCLEXTA** について知っておくべき最も重要な情報は何か？」という項、及びクイックスタートガイドに記載されている水の摂取に関する指示に従ってください。
- 1 日 1 回毎日ほぼ同じ時間に食事及び水と共に **VENCLEXTA** を服用してください。
- **VENCLEXTA** の錠剤はそのまま飲み込んでください。錠剤を噛んだり、砕いたり、割ったりしないでください。
- **VENCLEXTA** を飲み忘れ、それが 8 時間以内である場合、飲み忘れた分をできるだけ早く服用してください。**VENCLEXTA** を飲み忘れ、それが 8 時間を超えている場合、飲み忘れた分は服用せず、通常の服用時間に次に処方されている分を服用してください。
- **VENCLEXTA** の服用後に嘔吐した場合、追加分を服用しないでください。翌日の通常の服用時間に次に処方されている分を服用してください。

VENCLEXTA の服用中に避けるべきことは何ですか？

VENCLEXTA の服用中は、グレープフルーツジュース、グレープフルーツ、セルビアオレンジ（マーマレードに使用されていることが多い）、又はスターフルーツの摂取を避けてください。これらの製品は **VENCLEXTA** の血中濃度を上昇させる可能性があります。

VENCLEXTA ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？

VENCLEXTA は次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

- ・「**VENCLEXTA** について知っておくべき最も重要な情報は何か？」をご覧ください。
- ・白血球数低値（好中球減少症）白血球数低値は **VENCLEXTA** に高頻度に見られますが、重度である可能性もあります。担当の医療提供者は、**VENCLEXTA** による治療中に血液検査を行い白血球数を確認します。
- ・感染症 **VENCLEXTA** による治療中に、死亡や肺炎及び血液の感染（敗血症）のような重篤な感染症が起きています。担当の医療提供者は、注意深くモニタリングし、**VENCLEXTA** による治療中に発熱や感染症の徴候が発現した場合は、直ちに治療を行います。

VENCLEXTA による治療中に発熱や感染症の徴候が発現した場合は、直ちに担当の医療提供者に伝えてください。

CLL 又は **SLL** の患者さんでは、オビヌツズマブ又はリツキシマブと併用した場合又は単剤で投与した場合に、以下のような **VENCLEXTA** の副作用が最も多くみられました：

- ・血小板数低値
- ・赤血球数低値
- ・下痢
- ・悪心
- ・上気道感染
- ・咳嗽
- ・筋肉痛及び関節痛
- ・疲労
- ・腕、下肢、手及び足部の腫脹

AML の患者さんでは、アザシチジン又はデシタビン又は低用量シタラビンと併用した場合に、以下のような **VENCLEXTA** の副作用が最も多くみられました：

- ・悪心
- ・下痢
- ・血小板数低値
- ・便秘
- ・白血球数低値を伴う発熱
- ・赤血球数低値
- ・血液の感染
- ・発疹
- ・浮動性めまい
- ・低血圧
- ・発熱
- ・腕、下肢、手及び足部の腫脹
- ・嘔吐
- ・疲労
- ・息切れ
- ・出血
- ・肺の感染
- ・胃（腹）痛
- ・筋肉痛又は背部痛
- ・咳嗽
- ・喉の痛み

VENCLEXTA は男性の生殖能障害を引き起こす可能性があります。これにより、男性が子どもをもうける能力に影響が及ぶことがあります。生殖能に関する心配がある場合は担当の医療提供者に相談してください。

これらは **VENCLEXTA** によって起こり得る副作用の全てではありません。詳細については、担当の医療提供者か薬剤師に相談してください。

副作用について医学的な助言を得るには担当医師に連絡をしてください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

VENCLEXTA はどのように保管したらよいですか？

- VENCLEXTA は 30°C (86°F) 以下で保管してください。
- CLL/SLI 患者の場合、治療の最初の 4 週間は VENCLEXTA 錠を元の包装のまま保管してください。錠剤を別の容器に移さないでください。

VENCLEXTA を含め全ての医薬品を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

VENCLEXTA の安全かつ効果的な使用についての一般的情報

医薬品は患者向け医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方された目的とは異なる症状のために VENCLEXTA を使用しないでください。たとえ症状が同じであっても、VENCLEXTA を他の人に譲り渡さないで下さい。譲った人に害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された VENCLEXTA の情報について、担当の医療提供者又は薬剤師に質問することができます。

VENCLEXTA の成分は何ですか？

有効成分：ベネトクラクス

添加物：コポビドン、ケイ質無水ケイ素、ポリソルベート 80、フマル酸ステアリルナトリウム、及び無水リン酸水素カルシウム

また 10 mg 及び 100 mg コーティング錠には以下を含有しています：黄酸化鉄、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク、及び二酸化チタン 50 mg コーティング錠には以下も含有しています：黄酸化鉄、赤酸化鉄、黒酸化鉄、ポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール、及び二酸化チタン

製造販売元：

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

© 2019 AbbVie Inc.

03-B883

販売元：

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

South San Francisco, CA 94080-4990

© 2019 Genentech, Inc.

詳細については www.venclexta.com 又は 1-800-633-9110 までお問い合わせください。

本患者向け医薬品ガイドは米国食品医薬品局の承認を得ています。

改訂：2019 年 5 月

1.6.2.3 欧州における添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 10 mg film-coated tablets
Venclyxto 50 mg film-coated tablets
Venclyxto 100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Venclyxto 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax.

Venclyxto 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax.

Venclyxto 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Venclyxto 10 mg film-coated tablet

Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other.

Venclyxto 50 mg film-coated tablet

Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other.

Venclyxto 100 mg film-coated tablet

Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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.

Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of 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, or
- in the absence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

Dose-titration schedule

The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1.

Table 1: Dose increase schedule

Week	Venetoclax daily dose
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome.

Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab

The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 for details of the combination regimen).

Rituximab should be administered after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days.

Venetoclax should be taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1).

Post-titration dose for venetoclax monotherapy

The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment should be continued until disease progression or no longer tolerated by the patient.

Prevention of tumour lysis syndrome (TLS)

Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase.

The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥ 5 cm or high absolute lymphocyte count [$ALC \geq 25 \times 10^9/l$]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [$CrCl$] < 80 ml/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4).

Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-existing abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases.

Hydration

Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration.

Anti-hyperuricaemic agents

Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase.

Laboratory assessments

Pre-dose: For all patients, blood chemistries should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistries should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase.

Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistries should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases.

Hospitalisation

Based on physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk.

Dose modifications for tumour lysis syndrome

If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above).

Dose modifications for other toxicities

Treatment with Venclyxto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered.

Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities

Dose at interruption (mg)	Restart dose (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a The modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose.	

For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2).

Dose modifications for use with CYP3A inhibitors

Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5).

Initiation and titration phase

Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase is contraindicated (see sections 4.3, 4.4, and 4.5).

Concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase should be avoided. Alternative treatments should be considered. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, the initiation and titration doses of venetoclax should be reduced by at least 50%. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities (see sections 4.4 and 4.5).

After completion of titration phase

For patients who are on a steady daily dose of Venclyxto, the venetoclax dose should be reduced by 50% when used concomitantly with moderate CYP3A inhibitors and by 75% when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.4 and 4.5).

Missed dose

If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day.

If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day.

Special populations

Elderly

No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥65 years) (see section 5.1).

Renal impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min and < 90 ml/min) (see section 5.2). Patients with reduced renal function ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see “Prevention of tumour lysis syndrome” above). Safety in patients with severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4).

Hepatic impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8).

Safety in patients with severe hepatic impairment has not been established. It is not recommended to administer venetoclax to patients with severe hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Venclyxto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing.

During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring.

Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5).

Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Tumour lysis syndrome

Tumour lysis syndrome, including fatal events, has occurred in patients with previously treated CLL with high tumour burden when treated with venetoclax.

Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase.

The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥ 5 cm or high ALC $\geq 25 \times 10^9/\text{l}$) are at greater risk of TLS

when initiating venetoclax. Reduced renal function ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) further increases the risk. Patients should be assessed for risk and should receive appropriate prophylaxis for TLS, including hydration and anti-hyperuricaemics. Blood chemistries should be monitored and abnormalities managed promptly. Dosing should be interrupted if needed (see section 4.2). More intensive measures (intravenous hydration, frequent monitoring, hospitalisation) should be employed as overall risk increases. The instructions for “Prevention of tumour lysis syndrome” should be followed (see section 4.2).

Concomitant use of this medicinal product with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.3). Also inhibitors of P-gp or BCRP may increase venetoclax exposure (see section 4.5).

Neutropenia

Grade 3 or 4 neutropenia has been reported in patients treated with venetoclax in the combination study with rituximab (GO28667/MURANO) and in the monotherapy studies (see section 4.8). Complete blood counts should be monitored throughout the treatment period. Dose interruptions or reductions are recommended for patients with severe neutropenia (see section 4.2). Serious infections including events of sepsis with fatal outcome have been reported. Supportive measures including antimicrobials for any signs of infection should be considered.

Immunisation

The safety and efficacy of immunisation with live attenuated vaccines during or following venetoclax therapy have not been studied. Live vaccines should not be administered during treatment and thereafter until B-cell recovery.

CYP3A inducers

Co-administration of CYP3A4 inducers may lead to decreased venetoclax exposure and consequently a risk for lack of efficacy. Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A4 inducers should be avoided (see sections 4.3 and 4.5).

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use a highly effective method of contraception while taking venetoclax (see section 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Venetoclax is predominantly metabolised by CYP3A.

Agents that may alter venetoclax plasma concentrations

CYP3A inhibitors

Co-administration of 400 mg once daily ketoconazole, a strong CYP3A, P-gp and BCRP inhibitor, for 7 days in 11 previously treated patients with NHL increased venetoclax C_{max} by 2.3-fold and AUC_{∞} by 6.4-fold. Co-administration of 50 mg once daily ritonavir, a strong CYP3A and P-gp inhibitor, for 14 days in 6 healthy subjects increased venetoclax C_{max} by 2.4-fold and AUC by 7.9-fold. Co-administration of venetoclax with other strong CYP3A4 inhibitors is predicted to increase venetoclax AUC by on average 5.8- to 7.8-fold.

Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors (e.g., itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, ritonavir) at initiation and during the dose-titration phase is contraindicated due to increased risk for TLS (see section 4.3).

At initiation and during the dose-titration phase, concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors (e.g., ciprofloxacin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, verapamil) should be avoided. Alternative treatments should be considered. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, the initiation dose

of venetoclax and the doses for the titration phase (see section 4.2) should be reduced by at least 50%. Patients should be monitored more closely for signs and symptoms of TLS.

For patients who have completed the dose-titration phase and are on a steady daily dose of venetoclax, the venetoclax dose should be reduced by 50% when used concomitantly with moderate CYP3A inhibitors and by 75% when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see section 4.2).

Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax as they contain inhibitors of CYP3A.

P-gp and BCRP inhibitors

Venetoclax is a substrate for P-gp and BCRP. Co-administration of a 600 mg single dose of rifampin, a P-gp inhibitor, in 11 healthy subjects increased venetoclax C_{max} by 106% and AUC_{∞} by 78%. Concomitant use of venetoclax with P-gp and BCRP inhibitors at initiation and during the dose-titration phase should be avoided; if a P-gp and BCRP inhibitor must be used, patients should be monitored closely for signs of toxicities (see section 4.4).

CYP3A inducers

Co-administration of 600 mg once daily rifampin, a strong CYP3A inducer, for 13 days in 10 healthy subjects decreased venetoclax C_{max} by 42% and AUC_{∞} by 71%. Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin) or moderate CYP3A inducers (e.g., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) should be avoided. Alternative treatments with less CYP3A induction should be considered. Preparations containing St. John's wort are contraindicated during treatment with venetoclax, as efficacy may be reduced (see section 4.3).

Azithromycin

In a drug-drug interaction study in 12 healthy subjects, co-administration of 500 mg of azithromycin on the first day followed by 250 mg of azithromycin once daily for 4 days decreased venetoclax C_{max} by 25% and AUC_{∞} by 35%. No dose adjustment is needed during short-term use of azithromycin when administered concomitantly with venetoclax.

Gastric acid reducing agents

Based on population pharmacokinetic analysis, gastric acid reducing agents (e.g., proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists, antacids) do not affect venetoclax bioavailability.

Bile acid sequestrants

Co-administration of bile acid sequestrants with venetoclax is not recommended as this may reduce the absorption of venetoclax. If a bile acid sequestrant is to be co-administered with venetoclax, the SmPC for the bile acid sequestrant should be followed to reduce the risk for an interaction, and venetoclax should be administered at least 4-6 hours after the sequestrant.

Agents that may have their plasma concentrations altered by venetoclax

Warfarin

In a drug-drug interaction study in three healthy volunteers, administration of a single dose of 400 mg venetoclax with 5 mg warfarin resulted in an 18% to 28% increase in C_{max} and AUC_{∞} of R-warfarin and S-warfarin. Because venetoclax was not dosed to steady state, it is recommended that the international normalized ratio (INR) be monitored closely in patients receiving warfarin.

Substrates of P-gp, BCRP, and OATP1B1

Venetoclax is a P-gp, BCRP and OATP1B1 inhibitor *in vitro*. In a drug-drug interaction study, administration of a single 100 mg dose of venetoclax with 0.5 mg digoxin, a P-gp substrate, resulted in a 35% increase in digoxin C_{max} and a 9% increase in digoxin AUC_{∞} . Co-administration of narrow therapeutic

index P-gp, or BCRP substrates (e.g., digoxin, dabigatran, everolimus, sirolimus) with venetoclax should be avoided.

If a narrow therapeutic index P-gp or BCRP substrate must be used, it should be used with caution. For an orally administered P-gp or BCRP substrate sensitive to inhibition in the gastrointestinal tract (e.g., dabigatran exetilate), its administration should be separated from venetoclax administration as much as possible to minimise a potential interaction.

If a statin (OATP substrate) is used concomitantly with venetoclax, close monitoring of statin-related toxicity is recommended.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Women should avoid becoming pregnant while taking Venclyxto and for at least 30 days after ending treatment. Therefore, women of childbearing potential must use highly effective contraceptive measures while taking venetoclax and for 30 days after stopping treatment. It is currently unknown whether venetoclax may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method.

Pregnancy

Based on embryo-foetal toxicity studies in animals (see section 5.3), venetoclax may harm the foetus when administered to pregnant women.

There are no adequate and well-controlled data from the use of venetoclax in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Venetoclax is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using highly effective contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether venetoclax or its metabolites are excreted in human milk.

A risk to the breast-feeding child cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with Venclyxto.

Fertility

No human data on the effect of venetoclax on fertility are available. Based on testicular toxicity in dogs at clinically relevant exposures, male fertility may be compromised by treatment with venetoclax (see section 5.3). Before starting treatment, counselling on sperm storage may be considered in some male patients.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Venclyxto has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Fatigue has been reported in some patients taking venetoclax and should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The overall safety profile of Venclyxto is based on data from 490 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from one phase 3 study (MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study

(M12-175). MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 296 patients with previously treated CLL, which included 188 patients with 17p deletion and 92 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1).

The most commonly occurring adverse reactions ($\geq 20\%$) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination study with rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection.

The most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) in patients receiving venetoclax in combination with rituximab or as monotherapy were pneumonia, febrile neutropenia, and TLS.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Venclyxto are summarised in Table 3. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax

System organ class	Frequency (all grades) ^a	Adverse reactions	Grade $\geq 3^a$
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory tract infection	
	Common	Sepsis Pneumonia Urinary tract infection	Sepsis Pneumonia Urinary tract infection Upper respiratory tract infection
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia Anaemia	Neutropenia Anaemia
	Common	Febrile neutropenia Lymphopenia	Febrile neutropenia Lymphopenia
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperphosphataemia	
	Common	Tumour lysis syndrome Hyperkalaemia Hyperuricaemia Hypocalcaemia	Tumour lysis syndrome Hyperkalaemia Hyperphosphataemia Hypocalcaemia
	Uncommon		Hyperuricaemia
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Vomiting Nausea Constipation	
	Common		Diarrhoea Vomiting Nausea
	Uncommon		Constipation
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	
	Common		Fatigue
Investigations	Common	Blood creatinine increased	
	Uncommon		Blood creatinine increased

^aOnly the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175).

Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions

Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study. In the monotherapy studies with venetoclax, 9% of patients discontinued due to adverse reactions.

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 12% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies.

In the MURANO study, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab. The most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (43%).

Description of selected adverse reactions

Tumour lysis syndrome

Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis.

The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥ 10 cm or those with both an ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ and any measurable lymph node ≥ 5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2).

In 122 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 3%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥ 2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium > 6 mmol/l, uric acid > 476 $\mu\text{mol/l}$, calcium < 1.75 mmol/l, or phosphorus > 1.5 mmol/l; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥ 5 cm or ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥ 50 ml/min.

In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2). The rates of grade ≥ 3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalemia 1%, hyperphosphatemia 1%, and hyperuricemia 1%.

Neutropenia

Neutropenia is an identified risk with Venclyxto treatment. In the MURANO study, neutropenia was reported in 61% (all grades) of patients on the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1-712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients, grade ≥ 3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no specific antidote for venetoclax. Patients who experience overdose should be closely monitored and appropriate supportive treatment provided. During dose-titration phase, treatment should be interrupted and patients should be monitored carefully for signs and symptoms of TLS (fever, chills, nausea, vomiting, confusion, shortness of breath, seizures, irregular heartbeat, dark or cloudy urine, unusual tiredness, muscle or joint pain, abdominal pain and distension) along with other toxicities (see section 4.2). Based on

venetoclax large volume of distribution and extensive protein binding, dialysis is unlikely to result in significant removal of venetoclax.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, ATC code: L01XX52

Mechanism of action

Venetoclax is a potent, selective inhibitor of B-cell lymphoma (BCL)-2, an anti-apoptotic protein. Overexpression of BCL-2 has been demonstrated in CLL cells where it mediates tumour cell survival and has been associated with resistance to chemotherapeutics. Venetoclax binds directly to the BH3-binding groove of BCL-2, displacing BH3 motif-containing pro-apoptotic proteins like BIM, to initiate mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP), caspase activation, and programmed cell death. In non-clinical studies, venetoclax has demonstrated cytotoxic activity in tumour cells that overexpress BCL-2.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

The effect of multiple doses of venetoclax up to 1200 mg once daily on the QTc interval was evaluated in an open-label, single-arm study in 176 patients. Venetoclax had no effect on QTc interval and there was no relationship between venetoclax exposure and change in QTc interval.

Clinical efficacy and safety

Venetoclax in combination with rituximab for the treatment of patients with CLL who have received at least one prior therapy – study GO28667 (MURANO)

A randomised (1:1), multicenter, open-label phase 3 study evaluated the efficacy and safety of Venclyxto + rituximab versus BR in patients with previously treated CLL. Patients in the Venclyxto + rituximab arm completed the Venclyxto 5-week dose-titration schedule and then received 400 mg once daily for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. Rituximab was initiated after the 5-week dose-titration schedule at 375 mg/m² for Cycle 1 and 500 mg/m² for Cycles 2-6. Each cycle was 28 days. Patients randomised to BR received bendamustine at 70 mg/m² on Days 1 and 2 for 6 cycles and rituximab as described above.

Median age was 65 years (range: 22 to 85); 74% were male, and 97% were white. Median time since diagnosis was 6.7 years (range: 0.3 to 29.5). Median prior lines of therapy was 1 (range: 1 to 5); and included alkylating agents (94%), anti-CD20 antibodies (77%), B-cell receptor pathway inhibitors (2%) and prior purine analogs (81%, including 55% FCR). At baseline, 46.6% of patients had one or more nodes ≥ 5 cm, and 67.6% had ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. A 17p deletion was detected in 26.9% of patients, TP53 mutations in 26.3%, 11q deletion in 36.5%, and unmutated IgVH gene in 68.3%. Median follow-up time for primary analysis was 23.8 months (range: 0.0 to 37.4 months).

Progression-free survival (PFS) was assessed by investigators using the International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines (2008).

Efficacy results for PFS at the time of pre-specified primary interim analysis (data cut-off date 8 May 2017) are shown in Table 4.

Table 4: Investigator-assessed progression-free survival in patients with previously treated CLL in MURANO

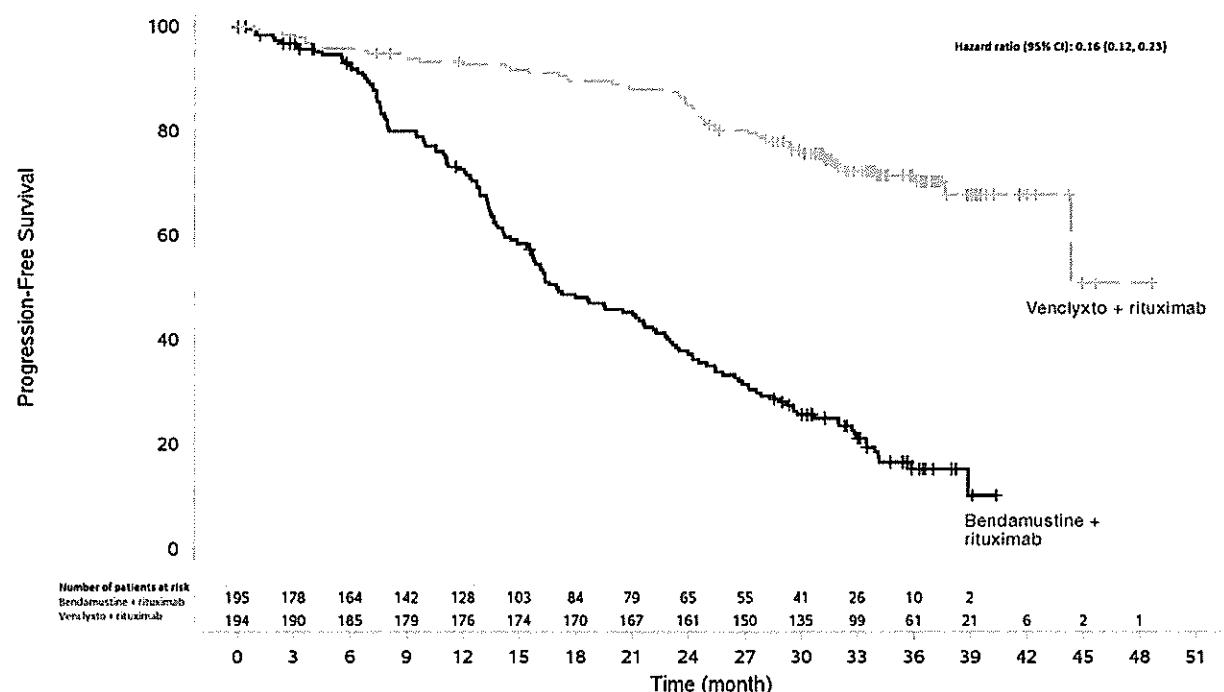
	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Number of events (%)	32 (16.5)	114 (58.5)
Disease progression	21	98
Death events	11	16
Median, months (95% CI)	NR	17.0 (15.5, 21.6)
Hazard ratio (95% CI)	0.17 (0.11, 0.25)	
P-value ^a	<0.0001	
12-month PFS estimate (95% CI)	92.7 (89.1, 96.4)	72.5 (65.9, 79.1)
24-month PFS estimate (95% CI)	84.9 (79.1, 90.6)	36.3 (28.5, 44.0)

CI = confidence interval; NR = not reached
^aStratified P-value.

At an updated efficacy analysis with all patients off treatment (data cut-off date 8 May 2018 and median follow-up of 36 months) the 36-month PFS estimate in the venetoclax + rituximab arm was 71.4% [95% CI: 64.8, 78.1] and in the bendamustine + rituximab arm was 15.2% [95% CI: 9.1, 21]. Kaplan-Meier curves of investigator-assessed PFS from the updated efficacy analysis are shown in Figure 1.

In total, 130 patients in the venetoclax + rituximab arm completed 2 years of venetoclax treatment without progression. Of the 130 patients, 92 patients completed the 6-month post treatment follow-up visit. The estimated PFS rate at 6 months post treatment was 92%.

Figure 1: Kaplan-Meier curves of investigator-assessed progression-free survival (intent-to-treat population) in MURANO (data cut-off date 8 May 2018)



Efficacy results for the pre-specified primary analysis (data cut-off date 8 May 2017) were also assessed by an Independent Review Committee (IRC) demonstrating a statistically significant 81% reduction in the risk of progression or death for patients treated with venetoclax + rituximab (hazard ratio: 0.19 [95% CI: 0.13, 0.28]; $P < 0.0001$). Additional efficacy results for the pre-specified primary analysis are shown in Table 5 and Figure 2 and Figure 3.

Table 5. Additional efficacy results in MURANO

	Investigator assessed		IRC assessed	
Endpoint	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Response rate				
ORR, % (95% CI)	93.3 (88.8, 96.4)	67.7 (60.6, 74.2)	92.3 (87.6, 95.6)	72.3 (65.5, 78.5)
CR+CRi, (%)	26.8	8.2	8.2	3.6
nPR, (%)	3.1	6.2	1.5	0.5
PR, (%)	63.4	53.3	82.5 ^a	68.2 ^a
MRD negativity rate at end of combination treatment ^b				
Peripheral blood, % (95% CI) ^c	62.4 (55.2, 69.2)	13.3 (8.9, 18.9)	NA	NA
Bone marrow, % (95% CI) ^d	15.5(10.7, 21.3)	1.0 (0.1, 3.7)	NA	NA
Overall Survival ^e				
Number of events (%)	15 (7.7)	27 (13.8)		
Hazard ratio (95% CI)	0.48 (0.25, 0.90)			
Time to next anti-leukaemic therapy				
Number of events (%)	23 (11.9)	83 (42.6)	NA	NA
Median, months (95% CI)	NR	26.4	NA	NA
Hazard ratio	0.19 (0.12, 0.31)		NA	

CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; IRC = independent review committee; MRD = minimal residual disease; nPR = nodular partial remission; NA = not available; NR = not reached; ORR = overall response rate (CR + CRi + nPR + PR); PR = partial remission.

^aThe discrepancy between IRC- and investigator-assessed CR rate was due to interpretation of residual adenopathy on CT scans. Eighteen patients in the venetoclax + rituximab arm and 3 patients in the bendamustine + rituximab arm had negative bone marrow and lymph nodes <2 cm.

^bMinimal residual disease was evaluated using allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction (ASO-PCR) and/or flow cytometry. The cut-off for a negative status was one CLL cell per 10⁴ leukocytes.

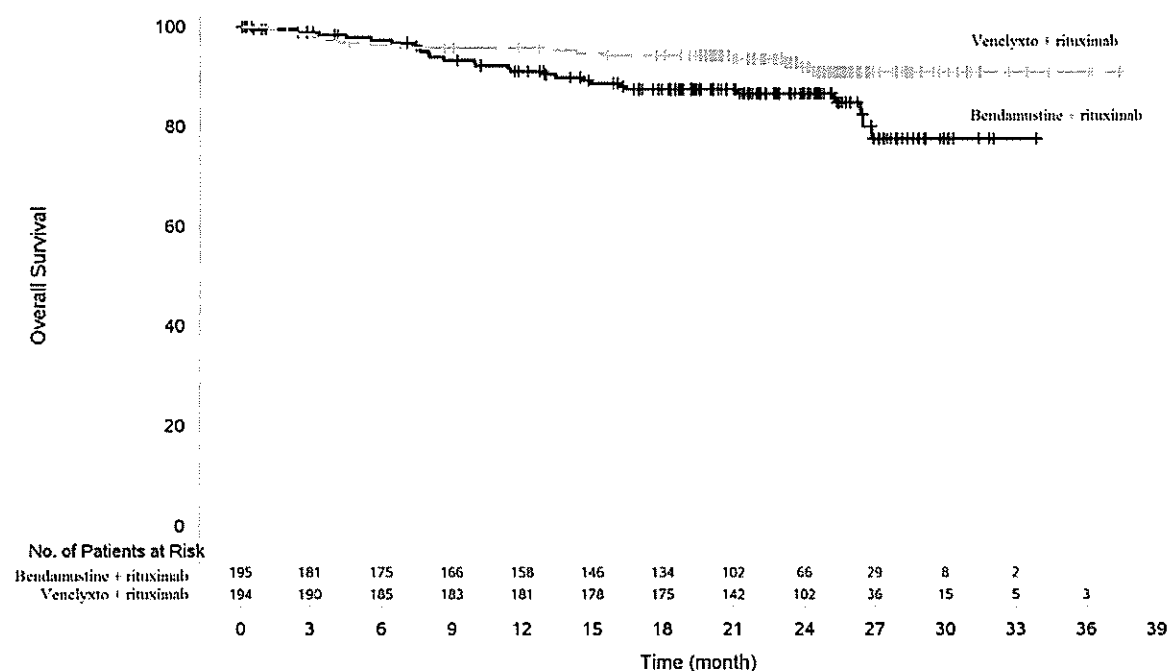
^cOf those with MRD assay results available in peripheral blood, 72.5% (121/167) in the venetoclax + rituximab arm and 20% (26/128) in the bendamustine + rituximab arm were found to be MRD negative.

^dOf those with MRD assay results available in bone marrow, 76.9% (30/39) in the venetoclax + rituximab arm and 6.7% (2/30) in the bendamustine + rituximab arm were found to be MRD negative.

^eOverall survival data are not yet mature.

Median DOR was not reached with median follow up of approximately 23.8 months.

Figure 2: Kaplan-Meier curves of overall survival (intent-to-treat population) in MURANO



Results of subgroup analyses

The observed PFS benefit of venetoclax + rituximab compared with bendamustine + rituximab was consistently observed across all subgroups of patients evaluated, including age (< 65, ≥ 65 years and < 75, ≥ 75 years), prior lines of therapy (1, >1), bulky disease (< 5 cm, ≥ 5 cm), 17p deletion, 11q deletion, TP53 mutation, IgVH mutation, and refractory versus relapse to most recent therapy (Figure 3).

Figure 3. Forest plot of Investigator-Assessed PFS in Subgroups from MURANO

Subgroups	Total n	Bendamustine+ Rituximab (N=195)		Venetoclax+ Rituximab (N=194)		Hazard Ratio	95% Wald CI	Venetoclax+ Rituximab better	Bendamustine+ Rituximab better
		n	Median (Months)	n	Median (Months)				
All Patients	389	195	17.0	194	NE	0.17	(0.12, 0.26)		
Chromosome 17p Deletion (central)									
Normal	250	123	21.4	127	NE	0.19	(0.12, 0.32)		
Abnormal	92	46	15.4	46	NE	0.13	(0.05, 0.29)		
p53 Mutation									
Unmutated	277	133	21.2	144	NE	0.15	(0.09, 0.25)		
Mutated	99	51	12.9	48	NE	0.19	(0.10, 0.36)		
Age Group 65 (yr)									
< 65	186	89	15.4	97	NE	0.11	(0.06, 0.21)		
≥ 65	203	106	21.7	97	NE	0.24	(0.14, 0.41)		
Age Group 75 (yr)									
< 75	336	171	16.4	165	NE	0.17	(0.11, 0.26)		
≥ 75	53	24	22.9	29	NE	0.23	(0.08, 0.64)		
Number of Prior Regimens									
1	228	117	16.6	111	NE	0.14	(0.08, 0.24)		
> 1	161	78	17.0	83	NE	0.24	(0.13, 0.42)		
Bulky Disease (Lymph Nodes with the Largest Diameter)									
< 5 cm	197	97	17.0	100	NE	0.13	(0.07, 0.24)		
≥ 5 cm	172	88	15.7	84	NE	0.24	(0.14, 0.40)		
Baseline IgVH Mutation Status									
Mutated	104	51	22.9	53	NE	0.11	(0.04, 0.31)		
Unmutated	246	123	15.7	123	NE	0.16	(0.10, 0.26)		
Refractory vs. Relapse to Most Recent Prior Therapy									
Refractory	59	29	13.6	30	NE	0.32	(0.15, 0.70)		
Relapse	330	166	18.6	164	NE	0.14	(0.09, 0.23)		

17p deletion status was determined based on central laboratory test results.
Unstratified hazard ratio is displayed on the X-axis with logarithmic scale.
NE=not evaluable.

Venetoclax as monotherapy for the treatment of patients with CLL harbouring 17p deletion or TP53 mutation – study M13-982

The safety and efficacy of venetoclax in 107 patients with previously treated CLL with 17p deletion were evaluated in a single arm, open-label, multi-center study (M13-982). Patients followed a 4- to 5-week dose-titration schedule starting at 20 mg and increasing to 50 mg, 100 mg, 200 mg and finally 400 mg once daily. Patients continued to receive venetoclax 400 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity was observed. The median age was 67 years (range: 37 to 85 years); 65% were male, and 97% were white. The median time since diagnosis was 6.8 years (range: 0.1 to 32 years; N=106). The median number of prior anti-CLL treatments was 2 (range: 1 to 10 treatments); 49.5% with a prior nucleoside analogue, 38% with prior rituximab, and 94% with a prior alkylator (including 33% with prior bendamustine). At baseline, 53% of patients had one or more nodes ≥ 5 cm, and 51% had ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Of the patients, 37% (34/91) were fludarabine refractory, 81% (30/37) harboured the unmutated *IgVH* gene, and 72% (60/83) had *TP53* mutation. The median time on treatment at the time of evaluation was 12 months (range: 0 to 22 months).

The primary efficacy endpoint was overall response rate (ORR) as assessed by an Independent Review Committee (IRC) using the IWCLL updated NCI-WG guidelines (2008). Efficacy results are shown in Table 6. Efficacy data are presented for 107 patients with data cutoff date 30 April 2015. An additional 51 patients were enrolled in a safety expansion cohort. Investigator-assessed efficacy are presented for 158 patients with a later data cutoff date 10 June 2016. The median time on treatment for 158 patients was 17 months (range: 0 to 34 months).

Table 6: Efficacy results in patients with previously treated CLL with 17p deletion (study M13-982)

Endpoint	IRC assessment (N=107) ^a	Investigator assessment (N=158) ^b
Data cutoff date	30 April 2015	10 June 2016
ORR, % (95% CI)	79 (70.5, 86.6)	77 (69.9, 83.5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, months, median (95% CI)	NR	27.5 (26.5, NR)
PFS, % (95% CI)		
12-month estimate	72 (61.8, 79.8)	77 (69.1, 82.6)
24-month estimate	NA	52 (43, 61)
PFS, months, median (95% CI)	NR	27.2 (21.9, NR)
TTR, months, median (range)	0.8 (0.1-8.1)	1.0 (0.5-4.4)

^aOne patient did not harbour the 17p deletion.

^bIncludes 51 additional patients from the safety expansion cohort.

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; nPR = nodular PR; NA = not available; NR = not reached; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; PR = partial remission; TTR = time to first response.

Minimal residual disease (MRD) was evaluated using flow cytometry in 93 of 158 patients who achieved complete remission (CR), complete remission with incomplete marrow recovery (CRi), or partial remission (PR) with limited remaining disease with venetoclax treatment. MRD negativity was defined as a result below 0.0001 (<1 CLL cell per 10^4 leukocytes in the sample). Twenty-seven percent (42/158) of patients were MRD negative in the peripheral blood, including 16 patients who were also MRD negative in the bone marrow.

Venetoclax as monotherapy for the treatment of patients with CLL who have failed a B-cell receptor pathway inhibitor – study M14-032

The efficacy and safety of venetoclax in patients with CLL who had been previously treated with and failed ibrutinib or idelalisib therapy were evaluated in an open-label, multi-center, non-randomised, phase 2 study

(M14-032). Patients received venetoclax via a recommended dose-titration schedule. Patients continued to receive venetoclax 400 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity was observed.

At the time of data cut-off (26 July 2017), 127 patients were enrolled and treated with venetoclax. Of these, 91 patients had received prior ibrutinib therapy (Arm A) and 36 had received prior idelalisib therapy (Arm B). The median age was 66 years (range: 28 to 85 years), 70% were male, and 92% were white. The median time since diagnosis was 8.3 years (range: 0.3 to 18.5 years; N=96). Chromosomal aberrations were 11q deletion (34%, 43/127), 17p deletion (40%, 50/127), *TP53* mutation (38%, 26/127) and unmutated *IgVH* (78%, 72/127). At baseline, 41% of patients had one or more nodes ≥ 5 cm and 31% had ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. The median number of prior oncology treatments was 4 (range: 1 to 15) in ibrutinib-treated patients and 3 (range: 1 to 11) in idelalisib-treated patients. Overall, 65% of patients received prior nucleoside analogue, 86% rituximab, 39% other monoclonal antibodies, and 72% alkylating agent (including 41% with bendamustine). At the time of evaluation, median duration of treatment with venetoclax was 14.3 months (range: 0.1 to 31.4 months).

The primary efficacy endpoint was ORR according to IWCLL updated NCI-WG guidelines. Response assessments were performed at 8 weeks, 24 weeks, and every 12 weeks thereafter.

Table 7: Efficacy results as assessed by investigator in patients who have failed a B-cell receptor pathway inhibitor (study M14-032)

	Arm A (ibrutinib failures) (N=91)	Arm B (idelalisib failures) (N=36)	Total (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54.1, 74.6)	67 (49.0, 81.4)	65 (56.4, 73.6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12-month estimate	75 (64.7, 83.2)	80 (63.1, 90.1)	77 (68.1, 83.4)
24-month estimate	51 (36.3, 63.9)	61 (39.6, 77.4)	54 (41.8, 64.6)
PFS, months, median (95% CI)	25 (19.2, NR)	NR (16.4, NR)	25 (19.6, NR)
OS, % (95% CI)			
12-month estimate	91 (82.8, 95.4)	94.2 (78.6, 98.5)	92 (85.6, 95.6)
TTR, months, median (range)	2.5 (1.6-14.9)	2.5 (1.6-8.1)	2.5 (1.6-14.9)
17p deletion and/or <i>TP53</i> mutation status			
ORR, % (95% CI)			
Yes	(n=28) 61 (45.4, 74.9)	(n=7) 58 (27.7, 84.8)	(n=35) 60 (46.6, 73.0)
No	(n=31) 69 (53.4, 81.8)	(n=17) 71 (48.9, 87.4)	(n=48) 70 (57.3, 80.1)
CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery, nPR = nodular PR; NR = not reached, ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival, PR = partial remission, TTR = time to first response.			

The efficacy data were further evaluated by an IRC demonstrating a combined ORR of 70% (Arm A: 70%; Arm B: 69%). One patient (ibrutinib failure) achieved complete remission with incomplete marrow recovery. The ORR for patients with 17p deletion and/or *TP53* mutation was 72% (33/46) (95% CI: 56.5, 84.0) in Arm A and 67% (8/12) (95% CI: 34.9, 90.1) in Arm B. For patients without 17p deletion and/or *TP53* mutation, the ORR was 69% (31/45) (95% CI: 53.4, 81.8) in Arm A and 71% (17/24) (95% CI: 48.9, 87.4) in Arm B.

Median OS and DOR were not reached with median follow-up of approximately 14.3 months for Arm A and 14.7 months for Arm B.

Twenty-five percent (32/127) of patients were MRD negative in the peripheral blood, including 8 patients who were also MRD negative in bone marrow.

Elderly patients

Of the 194 patients with previously treated CLL who received venetoclax in combination with rituximab, 50% were 65 years or older.

Of the 107 patients who were evaluated for efficacy from M13-982 study, 57% were 65 years or older. Of the 127 patients who were evaluated for efficacy from M14-032 study, 58% were 65 years or older.

Of the 296 patients evaluated for safety from 3 open-label monotherapy trials, 57% were 65 years or older.

There were no overall differences in safety or efficacy observed between older and younger patients in the combination study with venetoclax + rituximab and the monotherapy studies.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Venclyxto in all subsets of the paediatric population in CLL (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following multiple oral administrations, maximum plasma concentration of venetoclax was reached 5-8 hours after dose. Venetoclax steady state AUC increased proportionally over the dose range of 150-800 mg. Under low-fat meal conditions, venetoclax mean (\pm standard deviation) steady state C_{max} was 2.1 ± 1.1 $\mu\text{g/ml}$ and AUC_{24} was 32.8 ± 16.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ at the 400 mg once daily dose.

Effect of food

Administration with a low-fat meal increased venetoclax exposure by approximately 3.4-fold and administration with a high-fat meal increased venetoclax exposure by 5.1- to 5.3-fold compared to fasting conditions. It is recommended that venetoclax should be administered with a meal (see section 4.2).

Distribution

Venetoclax is highly bound to human plasma protein with unbound fraction in plasma <0.01 across a concentration range of 1-30 μM (0.87-26 $\mu\text{g/ml}$). The mean blood-to-plasma ratio was 0.57. The population estimate for apparent volume of distribution (Vd_{ss}/F) of venetoclax ranged from 256-321 L in patients.

Biotransformation

In vitro studies demonstrated that venetoclax is predominantly metabolised by cytochrome P450 CYP3A4. M27 was identified as a major metabolite in plasma with an inhibitory activity against BCL-2 that is at least 58-fold lower than venetoclax *in vitro*.

In vitro interaction studies

Co administration with CYP and UGT substrates

In vitro studies indicated that venetoclax is not an inhibitor or inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4 at clinically relevant concentrations. Venetoclax is a weak inhibitor of CYP2C8, CYP2C9 and UGT1A1 *in vitro*, but it is not predicted to cause clinically relevant inhibition. Venetoclax is not an inhibitor of UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7.

Co administration with transporter substrates/inhibitors

Venetoclax is a P-gp and BCRP substrate as well as a P-gp and BCRP inhibitor and a weak OATP1B1 inhibitor *in vitro* (see section 4.5). Venetoclax is not expected to inhibit OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 or MATE2K at clinically relevant concentrations.

Elimination

The population estimate for the terminal phase elimination half-life of venetoclax was approximately 26 hours. Venetoclax shows minimal accumulation with accumulation ratio of 1.30-1.44. After a single oral administration of 200 mg radiolabeled [¹⁴C]-venetoclax to healthy subjects, >99.9% of the dose was recovered in faeces and <0.1% of the dose was excreted in urine within 9 days. Unchanged venetoclax accounted for 20.8% of the administered radioactive dose excreted in faeces. The pharmacokinetics of venetoclax do not change over time.

Special populations

Renal impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis that included 219 subjects with mild renal impairment (CrCl \geq 60 and <90 ml/min), 86 subjects with moderate renal impairment (CrCl \geq 30 and <60 ml/min) and 217 subjects with normal renal function (CrCl \geq 90 ml/min), venetoclax exposures in subjects with mild or moderate renal impairment are similar to those with normal renal function. The pharmacokinetics of venetoclax has not been studied in subjects with severe renal impairment (CrCl <30 ml/min) or patients on dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis that included 74 subjects with mild hepatic impairment, 7 subjects with moderate hepatic impairment and 442 subjects with normal hepatic function, venetoclax exposures are similar in subjects with mild and moderate hepatic impairment and normal hepatic function. Mild hepatic impairment was defined as normal total bilirubin and aspartate transaminase (AST) > upper limit of normal (ULN) or total bilirubin >1.0 to 1.5 times ULN, moderate hepatic impairment as total bilirubin >1.5 to 3.0 times ULN, and severe hepatic impairment as total bilirubin >3.0 ULN. The pharmacokinetics of venetoclax is being studied in subjects with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Effects of age, sex, and weight

Based on population pharmacokinetic analyses, age, sex, and weight do not have an effect on venetoclax clearance.

5.3 Preclinical safety data

Toxicities observed in animal studies with venetoclax included dose -dependent reductions in lymphocytes and red blood cell mass. Both effects were reversible after cessation of dosing with venetoclax, with recovery of lymphocytes occurring 18 weeks post treatment. Both B- and T-cells were affected, but the most significant decreases occurred with B-cells.

Venetoclax also caused single cell necrosis in various tissues, including the gallbladder and exocrine pancreas, with no evidence of disruption of tissue integrity or organ dysfunction; these findings were minimal to mild in magnitude.

After approximately 3 months of daily dosing in dogs, venetoclax caused progressive white discoloration of the hair coat, due to loss of melanin pigment in the hair.

Carcinogenicity/genotoxicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with venetoclax.

Venetoclax was not genotoxic in bacterial mutagenicity assay, *in vitro* chromosome aberration assay and *in vivo* mouse micronucleus assay. The M27 metabolite was negative for genotoxicity in the bacterial mutagenicity and chromosomal aberration assays.

Reproductive toxicity

No effects on fertility were observed in fertility and early embryonic development studies in male and female mice. Testicular toxicity (germ cell loss) was observed in general toxicity studies in dogs at exposures of 0.5 to 18 times the human AUC exposure at the recommended dose. Reversibility of this finding has not been demonstrated.

In embryo-foetal development studies in mice, venetoclax was associated with increased post-implantation loss and decreased foetal body weight at exposures of 1.1 times the human AUC exposure at the recommended dose. In rabbits, venetoclax produced maternal toxicity, but no foetal toxicity at exposures of 0.1 times the human AUC exposure at the recommended dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Venclyxto 10 mg film-coated tablets

Tablet core

Copovidone (K 28)
Colloidal anhydrous silica (E551)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium stearyl fumarate
Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii))

Film-coating

Iron oxide yellow (E172)
Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

Venclyxto 50 mg film-coated tablets

Tablet core

Copovidone (K 28)
Colloidal anhydrous silica (E551)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium stearyl fumarate
Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii))

Film-coating

Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)
Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

Venclyxto 100 mg film-coated tablets

Tablet core

Copovidone (K 28)
Colloidal anhydrous silica (E551)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium stearyl fumarate
Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii))

Film-coating

Iron oxide yellow (E172)
Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Venclyxto 10 mg film-coated tablets

2 years.

Venclyxto 50 mg film-coated tablets

2 years.

Venclyxto 100 mg film-coated tablets

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Venclyxto film-coated tablets are supplied in PVC/PE/PCTFE aluminium foil blisters containing either 1, 2 or 4 film-coated tablets.

Venclyxto 10 mg tablets

The film-coated tablets are supplied in cartons containing either 10 or 14 tablets (in blisters of 2 tablets).

Venclyxto 50 mg tablets

The film-coated tablets are supplied in cartons containing either 5 or 7 tablets (in blisters of 1 tablet).

Venclyxto 100 mg tablets

The film-coated tablets are supplied in cartons containing either 7 (in blisters of 1 tablet) or 14 tablets (in blisters of 2 tablets); or a multipack containing 112 tablets (4 x 28 tablets (in blisters of 4 tablets)).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tablets)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tablets)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets)
EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tablets)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 5 December 2016
Date of latest renewal: 6 September 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (5 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 10 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 10 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

10 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose in the **morning** with a meal and water. Drink 1.5–2 litres of water a day.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the ‘how to take’ section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxyto 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (7 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 10 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 10 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

14 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose in the **morning** with a meal and water. Drink 1.5–2 litres of water a day.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the ‘how to take’ section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

venclxyto 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 10 mg tablets
venetoclax

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (5 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 50 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 50 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

5 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose in the **morning** with a meal and water. Drink 1.5–2 litres of water a day.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the ‘how to take’ section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxto 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (7 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 50 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 50 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

7 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose in the **morning** with a meal and water. Drink 1.5–2 litres of water a day.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the ‘how to take’ section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxto 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 50 mg tablets
venetoclax

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (7 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 100 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

7 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose in the **morning** with a meal and water. Drink 1.5–2 litres of water a day.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the ‘how to take’ section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 100 mg tablets
venetoclax

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON (7 day pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 100 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

14 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose in the **morning** with a meal and water. Drink 1.5–2 litres of water a day.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the ‘how to take’ section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER CARTON

CARTON Multipack (with blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 100 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

Multipack: 112 (4 x 28) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the 'how to take' section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxyto 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON multipack (without blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Venclyxto 100 mg film-coated tablets
venetoclax

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg venetoclax

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets
Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Take your dose at the same time each day with a meal and water.
Read the package leaflet before use. It is important to follow all of the instructions in the 'how to take' section of the leaflet.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1138/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

venclxto 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Venclyxto 10 mg film-coated tablets
Venclyxto 50 mg film-coated tablets
Venclyxto 100 mg film-coated tablets
venetoclax

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Venclyxto is and what it is used for
2. What you need to know before you take Venclyxto
3. How to take Venclyxto
4. Possible side effects
5. How to store Venclyxto
6. Contents of the pack and other information

1. What Venclyxto is and what it is used for

What Venclyxto is

Venclyxto is a cancer medicine that contains the active substance venetoclax. It belongs to a group of medicines called “BCL-2 inhibitors”.

What Venclyxto is used for

Venclyxto is used to treat patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) when the disease has come back or has not responded to other treatment.

Venclyxto may be given to you in combination with rituximab or alone.

CLL is a type of cancer affecting white blood cells called lymphocytes and the lymph nodes. In CLL, the lymphocytes multiply too quickly and live for too long, so that there are too many of them in the blood.

How Venclyxto works

Venclyxto works by blocking a protein in the body called “BCL-2”. This protein helps cancer cells survive. Blocking this protein helps to kill and lower the number of cancer cells. It also slows down the worsening of the disease.

2. What you need to know before you take Venclyxto

Do not take Venclyxto if:

- you are allergic to the active substance venetoclax or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

- you are taking any of the medicines listed below when you start your treatment and while your dose is gradually being increased (usually over 5 weeks). This is because serious and life-threatening effects can occur when Venclyxto is taken with these medicines:
 - itraconazole ketoconazole, posaconazole, or voriconazole for fungal infections
 - clarithromycin for bacterial infections
 - ritonavir for HIV infection.

When your Venclyxto dose has been increased to the full standard dose, check with your doctor if you can start taking these medicines again.

- you are taking a herbal medicine called St. John's wort, used for depression. If you are not sure about this, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Venclyxto.

It is important that you tell your doctor, pharmacist, or nurse about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Your doctor may need to stop certain medicines when you first start taking Venclyxto and during the first five weeks when your dose is gradually increased to the full standard dose.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Venclyxto if:

- you have any kidney problems as your risk for a side effect called tumour lysis syndrome may increase
- you have liver problems as this may increase your risk for side effects
- you think you may have an infection or have had a long-lasting or repeated infection
- you are due to have a vaccine.

If any of the above apply to you, or you are not sure, talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking this medicine.

Tumour Lysis Syndrome

Some people may develop unusual levels of some body salts (such as potassium and uric acid) in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells during treatment. This may lead to changes in kidney function, abnormal heartbeat, or seizures. This is called tumour lysis syndrome (TLS). The risk for TLS is in the first 5 weeks of treatment with Venclyxto.

Your doctor, pharmacist or nurse will do blood tests to check for TLS.

Your doctor may also give you medicines to help prevent the build up of uric acid in your body before you start treatment with Venclyxto.

Drinking plenty of water, at least 1.5 to 2 litres per day, helps to remove cancer cell breakdown products from your body through urine, and may decrease your risk of getting TLS (see section 3).

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you get any of the symptoms of TLS listed in section 4.

If you are at risk of TLS you may be treated in hospital so that you can be given fluids into the vein if needed, have blood tests done more often and to check for side effects. This is to see if you can continue to take this medicine safely.

Children and adolescents

Venclyxto should not be used in children and adolescents. This is because it has not been studied in these age groups.

Other medicines and Venclyxto

Tell your doctor or pharmacist if you take any of the following medicines as they can increase or decrease the amount of venetoclax in your blood:

- medicines for fungal infections – fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, or voriconazole
- antibiotics to treat bacterial infections – ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, or rifampicin
- medicines to prevent seizures or to treat epilepsy – carbamazepine, phenytoin
- medicines for HIV infection – efavirenz, efavirenz, ritonavir
- medicines to treat raised blood pressure or angina – diltiazem, verapamil
- medicines to lower cholesterol levels in the blood – cholestyramine, colestipol, colestipol, colestipol
- a medicine used to treat a lung condition called pulmonary arterial hypertension – bosentan
- a medicine to treat sleep disorder (narcolepsy) known as modafinil
- a herbal medicine known as St. John's wort

Your doctor may change your dose of Venclyxto.

Tell your doctor if you take any of the following medicines as Venclyxto may affect how they work:

- medicines that prevent blood clots, warfarin, dabigatran
- a medicine used to treat heart problems known as digoxin
- a medicine for cancer known as everolimus
- a medicine used to prevent organ rejection known as sirolimus
- medicines to lower cholesterol levels in the blood known as statins

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, herbal medicines and supplements. This is because Venclyxto may affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Venclyxto works.

Venclyxto with food and drink

Do not eat grapefruit products, Seville oranges (bitter oranges), or starfruit (carambola) while you are taking Venclyxto – this includes eating them, drinking the juice or taking a supplement that might contain them. This is because they can increase the amount of venetoclax in your blood.

Pregnancy

- Do not get pregnant while you are taking this medicine. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist, or nurse for advice before taking this medicine.
- Venclyxto should not be used during pregnancy. There is no information about the safety of venetoclax in pregnant women.

Contraception

- Women of childbearing age must use a highly effective method of contraception during treatment and for at least 30 days after receiving Venclyxto to avoid becoming pregnant. If you are using hormonal contraceptive pills or devices, you must also use a barrier method of contraception (such as condoms) as the effect of hormonal contraceptive pills or devices may be affected by Venclyxto.
- Tell your doctor immediately if you become pregnant while you are taking this medicine.

Breast-feeding

Do not breast-feed while you are taking this medicine. It is not known whether the active substance in Venclyxto passes into breast milk.

Fertility

Based on findings in animals, Venclyxto may cause male infertility (low or no sperm count). This may affect your ability to father a child. Ask your doctor for advice on sperm storage before starting treatment with Venclyxto.

Driving and using machines

You may feel tired after taking Venclyxto, which may affect your ability to drive or use tools or machines.

3. How to take Venclyxto

Always take this medicine exactly as your doctor, pharmacist, or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist, or nurse if you are not sure.

How much to take

You will begin treatment with Venclyxto at a low dose for 1 week. Your doctor will gradually increase the dose over the next 4 weeks to the full standard dose. For the first 4 weeks you will get a new pack each week.

- the starting dose is 20 mg (two 10 mg tablets) once a day for 7 days.
- the dose will be increased to 50 mg (one 50 mg tablet) once a day for 7 days.
- the dose will be increased to 100 mg (one 100 mg tablet) once a day for 7 days.
- the dose will be increased to 200 mg (two 100 mg tablets) once a day for 7 days.
- the dose will be increased to 400 mg (four 100 mg tablets) once a day for 7 days.
 - When you are receiving Venclyxto therapy alone, you will stay on the 400 mg daily dose, which is the standard dose, for as long as necessary.
 - When you are receiving Venclyxto therapy in combination with rituximab, you will receive the 400 mg daily dose for 24 months.

Your dose may need to be adjusted for side effects. Your doctor will advise what your dose should be.

How to take Venclyxto

- Take the tablets with a meal at around the same time each day
- Swallow the tablets whole with a glass of water
- Do not chew, crush, or break the tablets
- During the first 5 weeks of treatment, you should take the tablets in the morning to help you follow-up with blood tests, if needed.

If you vomit after taking Venclyxto, do not take an extra dose that day. Take the next dose at the usual time the next day. If you have problems taking this medicine, talk to your doctor.

Drink plenty of water

It is very important that you drink plenty of water when taking Venclyxto during the first 5 weeks of treatment. This will help to remove cancer cell breakdown products from your blood through your urine.

You should start drinking at least 1.5 to 2 litres of water daily two days before starting Venclyxto. You may also include non-alcoholic and non-caffeinated drinks in this amount, but exclude grapefruit, Seville orange, or starfruit (carambola) juices. You should continue to drink at least 1.5 to 2 litres of water on the day you start Venclyxto. Drink the same amount of water (at least 1.5 to 2 litres daily) two days before and on the day that your dose is increased.

If your doctor thinks that you are at risk of TLS, you may be treated in the hospital so that you can be given extra fluids into the vein if needed, have your blood tests more often and be checked for side effects. This is to see if you can continue to take this medicine safely.

If you take more Venclyxto than you should

If you take more Venclyxto than you should, talk to your doctor, pharmacist, or nurse or go to hospital immediately. Take the tablets and this leaflet with you.

If you forget to take Venclyxto

- If it is less than 8 hours since the time you usually take your dose, take it as soon as possible.
- If it is more than 8 hours since the time you usually take your dose, do not take the dose that day. Return to your normal dose schedule the next day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.
- If you are not sure talk to your doctor, pharmacist or nurse.

Do not stop taking Venclyxto

Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you to. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following serious side effects may happen with this medicine:

Tumour lysis syndrome (common – may affect up to 1 in 10 people)

Stop taking Venclyxto and seek medical attention immediately if you notice any of the symptoms of TLS:

- fever or chills
- feeling or being sick (nausea or vomiting)
- feeling confused
- feeling short of breath
- irregular heart beat
- dark or cloudy urine
- feeling unusually tired
- muscle pain or uncomfortable joints
- fits or seizures
- abdominal pain and distension

Low white blood cell count (neutropenia) (very common – may affect more than 1 in 10 people)

Your doctor will check your blood count during treatment with Venclyxto. Low white blood cell count can increase your risk for infection. Signs may include fever, chills, feeling weak or confused, cough, pain or burning feeling when passing urine. Some infections can be serious and may lead to death. Tell your doctor immediately if you have signs of an infection while taking this medicine.

Tell your doctor if you notice any of the following side effects:**Very common**

- upper respiratory tract infection – signs include runny nose, sore throat or cough
- diarrhoea
- feeling or being sick (nausea or vomiting)
- constipation
- feeling tired

Blood tests may also show

- lower number of red blood cells
- higher level of a body salt (electrolyte) called phosphate

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- severe infection in the blood (sepsis)
- pneumonia
- urinary tract infection
- low number of white blood cells with fever (febrile neutropenia)

Blood tests may also show:

- higher level of creatinine
- higher level of urea
- higher level of potassium
- lower level of calcium
- lower number of white blood cells called lymphocytes

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Venclyxto

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Venclyxto contains

The active substance is venetoclax.

- Venclyxto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg venetoclax.
- Venclyxto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg venetoclax.
- Venclyxto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg venetoclax.

The other ingredients are:

- In the tablet core: copovidone (K 28), polysorbate 80 (E433), colloidal anhydrous silica (E551), anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341 (ii)), sodium stearyl fumarate.

In the film-coating:

- Venclyxto 10 mg film-coated tablets: iron oxide yellow (E172), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).
- Venclyxto 50 mg film-coated tablets: iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).
- Venclyxto 100 mg film-coated tablets: iron oxide yellow (E172), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).

What Venclyxto looks like and contents of the pack

Venclyxto 10 mg film-coated tablet is pale yellow, round 6 mm diameter, with V on one side and 10 on the other.

Venclyxto 50 mg film-coated tablet is beige, oblong 14 mm long, with V on one side and 50 on the other.

Venclyxto 100 mg film-coated tablet is pale yellow, oblong 17.2 mm long with V on one side and 100 on the other.

Venclyxto tablets are provided in blisters which are packed in cartons as follows:

Venclyxto 10 mg film-coated tablets:

- 10 tablets (5 blisters each with 2 tablets)
- 14 tablets (7 blisters each with 2 tablets)

Venclyxto 50 mg film-coated tablets:

- 5 tablets (5 blisters each with 1 tablet)
- 7 tablets (7 blisters each with 1 tablet)

Venclyxto 100 mg film-coated tablets:

- 7 tablets (7 blisters each with 1 tablet)
- 14 tablets (7 blisters each with 2 tablets)
- 112 (4 x 28) tablets (4 cartons of 7 blisters each with 4 tablets).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Manufacturer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

To listen to or request a copy of this leaflet in **<Braille>**, **<large print>** or **<audio>**, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

1.6.2.4 欧州における添付文書（和文）

付録Ⅰ

医薬品の製品概要

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を速やかに見出すことができる。医療従事者は副作用の疑いはすべて報告するよう求められている。副作用の報告方法については4.8項を参照すること。

1. 製品名

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠

2. 定性的及び定量的組成

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 10 mg を含有する。

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 50 mg を含有する。

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 100 mg を含有する。

全ての添加剤については6.1項を参照すること。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
淡黄色，円形，両凸形，直径 6 mm の錠剤，片面に「V」，反対面に「10」の刻印。

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
淡褐色，楕円形，両凸形，長径 14 mm，短径 8 mm の錠剤，片面に「V」，反対面に「50」の刻印。

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
淡黄色，楕円形，両凸形，長径 17.2 mm，短径 9.5 mm の錠剤，片面に「V」，反対面に「100」の刻印。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

リツキシマブと併用する Venclyxto は 1 回以上の前治療を受けたことがある成人患者における慢性リンパ性白血病（CLL）の治療を適応とする。

Venclyxto 単剤療法は，B 細胞受容体経路阻害剤に不適応又は無効の成人患者における 17p 欠失又は TP53 変異を伴う CLL の治療を適応とする。

Venclyxto 単剤療法は，化学免疫療法及び B 細胞受容体経路阻害剤の両方が無効の成人患者における 17p 欠失又は TP53 変異を伴わない CLL の治療を適応とする。

4.2 用法及び用量

ベネトクラクスによる治療は抗がん剤療法に精通した医師の下で開始し、そのような医師の監督の下で行うこと。

用量

用量漸増スケジュール

開始用量はベネトクラクス 20 mg を 1 日 1 回 7 日間である。表 1 のとおり、用量は 1 日用量の 400 mg まで 5 週間にわたって漸増すること。

表 1：増量スケジュール

週	ベネトクラクス 1 日用量
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

5 週間の用量漸増スケジュールは、腫瘍量を緩徐に減少（デバルキング）させ、腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するようデザインされている。

リツキシマブと併用したときのベネトクラクスの漸増後の用量

リツキシマブと併用したときのベネトクラクスの推奨用量は 400 mg 1 日 1 回である（併用レジメンの詳細については 5.1 項を参照）。

リツキシマブの投与は、患者が用量漸増スケジュールを終了し、ベネトクラクスの 1 日推奨用量 400 mg を 7 日間受けた後に実施すること。

ベネトクラクスはリツキシマブのサイクル 1 の 1 日目から 24 ヶ月間服用すること（5.1 項参照）。

ベネトクラクス単剤療法での漸増後の用量

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

腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防措置

ベネトクラクスは急激に腫瘍量を減少させるため、最初の 5 週間の用量漸増期間にベネトクラクスによる TLS のリスクが生じる。早ければベネトクラクス初回投与後 6～8 時間、及び各増量時に、速やかな処置を必要とする TLS に一致する電解質の変化が認められることがある。

TLS のリスクは、合併症などの複数の因子によって連続的に発生する。高腫瘍量（直径 5 cm 以上のリンパ節又はリンパ球絶対数高値[ALC $25 \times 10^9/L$ 以上など）の患者は、ベネトクラクスの投与開始時の TLS のリスクが高まる。腎機能低下（クレアチニンクリアランス[CrCl]80 mL/分未満）はさらにリスクを増大させる。ベネトクラクスによる治療で腫瘍量が減少すると、リスクが低減する可能性がある（4.4 項参照）。

ベネトクラクスの投与開始前に、全ての患者に対して X 線評価（CT スキャンなど）を含む腫瘍量の評価を行うこと。血液生化学検査値（カリウム、尿酸、リン、カルシウム及びクレアチニン）の

評価を行い、異常のある場合は補正を行うこと。以下に挙げる予防措置を講じること。全体的なリスクが増大した場合には、さらに徹底した措置を取ること。

水分補給

TLS のリスクを低減するために、用量漸増期間中には患者に十分な水分補給を行うこと。患者には、用量漸増期間の 2 日前から漸増期間を通じて大量の水分を摂るように指導すること。特に、初回投与の 2 日前から、投与開始日、及びその後増量の度に、1 日 1.5～2.0L の水を飲むよう患者に指導すること。TLS の全般的なリスクに応じて、又は十分な量の経口水分補給が維持できない患者に対して、示されるとおり静脈内補液投与を行うこと。

高尿酸血症治療薬

高尿酸血症治療薬は、尿酸値が高い又は TLS のリスクがある患者に、ベネトクラクスによる治療開始の 2～3 日前に投与する必要がある、用量漸増期間を通じて投与が継続されることもある。

臨床検査値評価

投与前：全ての患者に対して、初回投与前に血液生化学検査値の評価を行い、腎機能を評価し、異常のある場合は補正すること。血液生化学検査値は、用量漸増期間中はその後の各増量前に再評価を行うこと。

投与後：TLS のリスクのある患者に対して、ベネトクラクス初回投与の 6～8 時間後、及び 24 時間後に血液生化学検査値をモニタリングすること。電解質異常は速やかに補正すること。ベネトクラクスの次の投与は、24 時間後の血液生化学検査の結果が評価されるまで行わないこと。50 mg の投与開始時、及び引き続きリスクのある患者に対しては、その後の増量時にも同じモニタリングスケジュールに従うこと。

入院

医師の評価に基づいて、一部の患者、特に TLS のリスクが高い患者は、ベネトクラクス初回投与日の最初の 24 時間に、さらに徹底した予防措置とモニタリングを行うために入院を要する可能性がある（4.8 項参照）。リスクの再評価に応じて、その後の増量に対しても入院を考慮すること。

腫瘍崩壊症候群に対する用量調節

患者が TLS を疑う血液生化学検査値の変化を呈した場合は、翌日のベネトクラクスの投与は中断すること。症状が最終投与から 24～48 時間以内に回復した場合は、ベネトクラクスによる治療を同じ用量で再開できる。回復するのに 48 時間以上を要する Clinical TLS 又は血液生化学検査値の変化の事象については、減量して治療を再開すること（表 2 参照）。TLS による投与中断後に治療を再開する場合は、TLS の予防措置に関する指示に従うこと（上記の「腫瘍崩壊症候群の予防措置」参照）。

その他の毒性に対する用量調節

リンパ球減少症を除く、Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性、感染又は発熱を伴う Grade 3 又は 4 の好中球減少症、又は Grade 4 の血液学的毒性が認められた場合は Venclyxto による治療を中断すること。毒性が Grade 1 又はベースライン値（回復）まで回復したら、同じ用量でベネトクラクスによる治療を再開できる。毒性が再発し、その後も発現する場合、一旦回復した後にベネトクラクスによる治療を再開する際には表 2 の用量減量ガイドラインに従うこと。医師の判断により大幅な用量減量を行うことがある。2 週間以上にわたり 100 mg 未満までの用量減量を要する患者に対しては、ベネトクラクスの中止を考慮すること。

表 2： TLS 及びその他の毒性に対する用量調節

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

^a 調節された用量は増量する前に 1 週間は継続すること。

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

CYP3A 阻害剤との併用投与に対する用量調節

ベネトクラクスと強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与により、ベネトクラクスの曝露量が増加し、投与開始時及び用量漸増期間中に TLS 及びその他の毒性のリスクが高まる可能性がある（4.5 項参照）。

投与開始時及び用量漸増期間

投与開始時及び用量漸増期間中のベネトクラクスと強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌である（4.3、4.4 及び 4.5 項参照）。

投与開始時及び用量漸増期間中のベネトクラクスと中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与は避けること。別の治療法を考慮すること。中程度の CYP3A 阻害剤の使用が必要な場合、ベネトクラクスの投与開始時及び用量漸増期間の投与量を 50%以上減量すること。毒性の徴候について患者をさらに注意深くモニタリングすること（4.4 及び 4.5 項参照）。

用量漸増期間の終了後

Venclyxto の 1 日用量が安定している患者には、ベネトクラクスの用量を中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合は 50%、強力な CYP3A 阻害剤と併用投与する場合は 75%減量すること。毒性の徴候について患者をさらに注意深くモニタリングする必要がある、さらに用量調節が必要となる可能性がある。CYP3A 阻害剤の開始前に用いられていたベネトクラクスの用量は、阻害剤中止の 2～3 日後に再開すること（4.4 及び 4.5 項参照）。

飲み忘れ

ベネトクラクスの飲み忘れが通常の服用時間から 8 時間以内である場合、飲み忘れた分を同日中に可能な限り速やかに服用すること。飲み忘れが 8 時間を超えている場合、飲み忘れた分は服用せず、翌日に通常の服用スケジュールを再開すること。

投与後に嘔吐した場合、同日中に追加分を服用しないこと。次に処方されている分を翌日の通常の服用時間に服用すること。

特殊集団

高齢者

高齢患者（65 歳以上）には特別な用量調節の必要はない（5.1 項参照）。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者（CrCl が 30 mL/分以上，90 mL/分未満）には用量調節の必要はない（5.2 項参照）。腎機能低下患者（CrCl が 80 mL/分未満）には，投与開始時及び用量漸増期間中の TLS のリスクを低減するために，さらに徹底した予防措置とモニタリングが必要となることがある（上記の「腫瘍崩壊症候群の予防措置」参照）。重度の腎機能障害患者（CrCl が 30 mL/分未満）又は透析を受けている患者における安全性は確立されておらず，これらの患者に対する推奨用量は設定されていない。重度の腎機能障害患者には，治療上のベネフィットがリスクを上回る場合のみベネトクラクスを投与し，TLS のリスクの上昇による毒性の徴候について患者を注意深くモニタリングすること（4.4 項参照）。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者における用量調節は推奨されない。中等度の肝機能障害患者には投与開始時及び用量漸増期間中は毒性の徴候についてさらに注意深くモニタリングすること（4.8 項参照）。

重度の肝機能障害患者における安全性は確立されていない。重度の肝機能障害患者へのベネトクラクスの投与は推奨されない。

小児患者

18 歳未満の小児におけるベネトクラクスの安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。

投与方法

Venclyxto フィルムコーティング錠は経口投与用である。毎日ほぼ同じ時間に水と共に錠剤をそのまま服用するよう患者を指導すること。効果欠如のリスクを避けるため，錠剤は食事と共に服用すること（5.2 項参照）。錠剤は飲み込む前に噛んだり，砕いたり，割ったりしないこと。

用量漸増期間中は，臨床検査モニタリングを容易にするために，ベネトクラクスは朝に服用すること。

グレープフルーツ製品，セルビアオレンジ，及びスターフルーツ（カランボラ）はベネトクラクスによる治療中は避けること（4.5 項参照）。

4.3 禁忌

6.1 項に記載の本剤の有効成分又は添加剤に対する過敏症。

投与開始時及び用量漸増期間中の強力な CYP3A 阻害剤との併用投与（4.2 及び 4.5 項参照）。

セント・ジョーンズ・ワート含有製剤の併用投与（4.4 及び 4.5 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

腫瘍崩壊症候群

高腫瘍量の既治療の CLL 患者に，ベネトクラクスによる治療時に致命的事象を含む腫瘍崩壊症候群が発現した。

ベネトクラクスは急激に腫瘍量を減少させるため、最初の5週間の用量漸増期間にベネトクラクスによるTLSのリスクが生じる。早ければベネトクラクス初回投与後6～8時間、及び各増量時に、速やかな処置を必要とするTLSに一致する電解質の変化が認められることがある。

TLSのリスクは、合併症などの複数の因子によって連続的に発生する。高腫瘍量（直径5 cm以上のリンパ節又は $25 \times 10^9/L$ 以上のALC高値など）の患者は、ベネトクラクスの投与開始時にTLSのリスクが高まる。腎機能低下（CrCl 80 mL/分未満）はさらにリスクを増大させる。患者にリスク評価を実施し、水分補給及び高尿酸血症治療薬などのTLSの適切な予防措置を講じること。血液生化学検査値をモニタリングし、異常が認められた場合は速やかに処置を行うこと。必要に応じて、投与を中断すること（4.2項参照）。全体的なリスクが増大した場合には、さらに徹底した措置（補液投与、頻繁なモニタリング、入院）を取ること。「腫瘍崩壊症候群の予防措置」に関する指示に従うこと（4.2項参照）。

本剤と強力な又は中程度のCYP3A阻害剤との併用投与により、ベネトクラクスの曝露量が増加し、投与開始時及び用量漸増期間中にTLSのリスクが高まる可能性がある（4.2及び4.3項参照）。また、P-gp又はBCRP阻害剤もベネトクラクスの曝露量を増加させることがある（4.5項参照）。

好中球減少症

リツキシマブとの併用療法試験（GO28667/MURANO試験）及び単剤療法試験においてベネトクラクスによる治療を受けた患者にGrade 3又は4の好中球減少症が報告されている（4.8項参照）。治療期間を通じて全血球数をモニタリングすること。重度の好中球減少症患者には投与中断又は減量が推奨される（4.2項参照）。致命的転帰をたどる敗血症の事象を含む重篤な感染症が報告されている。感染症の徴候に対する抗菌薬などの支持療法を考慮すること。

予防接種

ベネトクラクス治療期間中又は期間後の弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性及び有効性に関する臨床試験は行われていない。治療中及びその後B細胞が回復するまで生ワクチンを接種しないこと。

CYP3A誘導剤

本剤とCYP3A4誘導剤との併用投与はベネトクラクスの曝露量を減少させ、その結果として効果欠如のリスクをもたらすことがある。ベネトクラクスと強力な又は中程度のCYP3A4誘導剤との併用投与は避けること（4.3及び4.5項参照）。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、本剤の投与期間中は極めて有効な避妊法を用いること。（4.6項参照）。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

ベネトクラクスは主としてCYP3Aによって代謝される。

ベネトクラクスの血漿中濃度を変化させる可能性のある薬剤

CYP3A阻害剤

既治療のNHL患者11例において、本剤と強力なCYP3A、P-gp及びBCRP阻害剤であるケトコナゾール400 mg 1日1回7日間との併用投与により、ベネトクラクスの C_{max} は2.3倍、 AUC_{∞} は6.4

倍増加した。健康被験者 6 例において、本剤と強力な CYP3A 及び P-gp 阻害剤であるリトナビル 50 mg 1 日 1 回 14 日間との併用投与により、ベネトクラクスの C_{\max} は 2.4 倍、 AUC_{∞} は 7.9 倍増加した。ベネトクラクスとその他の強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与により、ベネトクラクスの AUC は平均 5.8~7.8 倍増加すると予測されている。

投与開始時及び用量漸増期間中のベネトクラクスと強力な CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボサコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビルなど）との併用投与は、TLS のリスクを高めるため禁忌である（4.3 項参照）。

投与開始時及び用量漸増期間中のベネトクラクスと中程度の CYP3A 阻害剤（シプロフロキサシン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミルなど）との併用投与は避けること。他の治療法を考慮すること。中程度の CYP3A 阻害剤の使用が必要な場合、ベネトクラクスの投与開始時及び用量漸増期間（4.2 項参照）の投与量を 50% 以上減量すること。TLS の徴候及び症状について患者をさらに注意深くモニタリングすること。

用量漸増期間が終了し、ベネトクラクスの 1 日用量が安定している患者には、ベネトクラクスの用量を中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合は 50%、強力な CYP3A 阻害剤と併用投与する場合は 75% 減量すること。毒性の徴候について患者をさらに注意深くモニタリングする必要がある、さらに用量調節が必要となる可能性がある。CYP3A 阻害剤の開始前に用いられていたベネトクラクスの用量は、阻害剤中止の 2~3 日後に再開すること（4.2 項参照）。

グレープフルーツ製品、セルビアオレンジ、及びスターフルーツ（カランボラ）は、CYP3A 阻害物質を含有するため、ベネトクラクスによる治療中は避けること。

P-gp 及び BCRP 阻害剤

ベネトクラクスは P-gp 及び BCRP の基質である。健康被験者 11 例において、本剤と P-gp 阻害剤であるリファンピシン 600 mg 単回投与との併用投与により、ベネトクラクスの C_{\max} は 106%、 AUC_{∞} は 78% 増加した。投与開始時及び用量漸増期間中のベネトクラクスと P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用投与は避けること。P-gp 及び BCRP 阻害剤の使用が必要な場合、毒性の徴候について患者を注意深くモニタリングすること（4.4 項参照）。

CYP3A 誘導剤

健康被験者 10 例において、本剤と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg 1 日 1 回 13 日間との併用投与により、ベネトクラクスの C_{\max} は 42%、 AUC_{∞} は 71% 減少した。ベネトクラクスと強力な CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシンなど）又は中程度の CYP3A 誘導剤（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリンなど）との併用投与は避けること。CYP3A 誘導作用の少ない他の治療法を考慮すること。セント・ジョーンズ・ワート含有製剤は、効果を減少させる可能性があるため、ベネトクラクスによる治療中は禁忌である（4.3 項参照）。

アジスロマイシン

健康被験者 12 例を対象とした薬物相互作用試験において、本剤とアジスロマイシン初回投与日に 500 mg、その後 250 mg 1 日 1 回 4 日間との併用投与により、ベネトクラクスの C_{\max} は 25%、 AUC_{∞} は 35% 減少した。ベネトクラクスと併用投与される場合の短期使用中のアジスロマイシンに対しては、用量調節の必要はない。

胃酸分泌抑制剤

母集団薬物動態解析によると、胃酸分泌抑制剤（プロトンポンプ阻害剤、H₂ 受容体拮抗剤、制酸剤など）はベネトクラクスのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさない。

胆汁酸抑制剤

ベネトクラクスと胆汁酸抑制剤の併用投与は、ベネトクラクスの吸収を低下させる可能性があるため、推奨されない。胆汁酸抑制剤とベネトクラクスとの併用投与が必要な場合、相互作用のリスクを低減するために胆汁酸抑制剤の医薬品の製品概要（SmPC）に従い、ベネトクラクスは抑制剤投与の4～6時間以上後に投与すること。

ベネトクラクスによって血漿中濃度が変化する可能性のある薬剤

ワルファリン

健康成人3例を対象とした薬物相互作用試験において、ベネトクラクス 400 mg 単回投与とワルファリン 5 mg との併用投与では、R-ワルファリン及びS-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{∞} は 18%～28% 増加した。ベネトクラクスは定常状態において投与されなかったため、ワルファリンの投与を受けている患者の国際標準比（INR）について注意深くモニタリングすることが推奨される。

P-gp, BCRP 及び OATP1B1 の基質

ベネトクラクスは *in vitro* で P-gp, BCRP 及び OATP1B1 を阻害する。薬物相互作用試験において、ベネトクラクス 100 mg 単回投与と P-gp の基質であるジゴキシン 0.5 mg との併用投与では、ジゴキシンの C_{max} は 35%, AUC_{∞} は 9% 増加した。治療域の狭い P-gp 又は BCRP の基質（ジゴキシン、ダビガトラン、エベロリムス、シロリムスなど）のベネトクラクスとの併用投与は避けること。

治療域の狭い P-gp 又は BCRP 基質薬剤の使用が必要な場合は注意して使用すること。消化管において阻害されやすい P-gp 又は BCRP 基質薬剤（ダビガトランエテキシラートなど）の経口投与に関しては、相互作用が起こる可能性を可能な限り最小限にするために、ベネトクラクスの投与と分けて投与すること。

スタチン（OATP 基質）をベネトクラクスと併用投与する場合は、スタチン関連毒性を注意深くモニタリングすることが推奨される。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠可能な女性/女性における避妊

女性は Venclyxto の投与期間中及び治療終了後 30 日間以上妊娠を避けること。そのため、妊娠可能な女性は、ベネトクラクスの投与期間中及び治療中止後 30 日間は極めて有効な避妊法を用いること。ベネトクラクスがホルモン避妊薬の効果を減弱させるかどうかについては現在のところ明らかになっていないため、ホルモン避妊薬を使用する場合はバリア法を追加すること。

妊婦

動物を用いた胚・胎児毒性試験によると（5.3 項参照）、ベネトクラクスは妊婦に投与された場合、胎児に害を及ぼすおそれがある。

妊婦におけるベネトクラクスの使用から、適切でよく管理されたデータは得られていない。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ベネトクラクスの投与は、妊娠中及び極めて有効な避妊法を用いていない妊娠可能な女性には推奨されない。

授乳婦

ベネトクラクス又はその代謝物のヒト乳汁中への移行は明らかではない。

本剤が授乳児にもたらすリスクは排除できない。

Venclyxto による治療中は授乳を中止すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対するベネトクラクスの影響に関するデータは得られていない。臨床的に意義のある曝露量でのイヌの精巣毒性に基づくと、ベネトクラクスによる治療により男性の受胎能が低下するおそれがある（5.3 項参照）。一部の男性患者では、治療開始前に精子貯蔵に関するカウンセリングを考慮することもある。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

Venclyxto は運転能力及び機械の操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。ベネトクラクスの投与を受けている一部の患者に疲労が報告されており、患者の運転能力及び機械の操作能力を評価する場合に考慮すること。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルのまとめ

Venclyxto の全体的な安全性プロファイルは、臨床試験においてリツキシマブと併用又は単剤療法としてベネトクラクスによる治療を受けた CLL 患者 546 例から得られたデータに基づいている。安全性解析には、第 III 相試験（MURANO 試験）1 試験、第 II 相試験 2 試験（M13-982 試験及び M14-032 試験）、及び第 I 相試験 1 試験（M12-175 試験）の患者が組み入れられた。MURANO 試験はリツキシマブと併用でベネトクラクスによる治療を受けた既治療の CLL 患者 194 例を対象とした無作為化比較対照試験であった。第 II 相及び第 I 相試験においては、17p 欠失を有する患者 212 例及び B 細胞受容体経路阻害剤が無効であった患者 146 例を含む、既治療の CLL 患者 352 例がベネトクラクスの単剤療法による治療を受けた（5.1 項参照）。

リツキシマブとの併用療法試験でベネトクラクスの投与を受けた患者において、全ての Grade で最も多くみられた副作用（20%以上）は、好中球減少症、下痢、及び上気道感染であった。単剤療法試験において最も多く見られた副作用は、好中球減少症/好中球数減少、下痢、悪心、貧血、疲労、及び上気道感染であった。

リツキシマブと併用でベネトクラクスの投与を受けた患者において最も多くみられた重篤副作用（2%以上）は肺炎、発熱性好中球減少症、及び TLS であった。単剤療法試験において最も多く見られた重篤副作用（2%以上）は肺炎及び発熱性好中球減少症であった。

副作用の概要表

報告された Venclyxto による副作用の発現頻度を表 3 にまとめた。副作用を MedDRA の器官別大分類と発現頻度別に下表に記載した。発現頻度を定義する用語として、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（得られたデータから算出できない）を用いた。各発現頻度群で、望ましくない作用は重篤度の高い方から順に示した。

表 3：ベネトクラクスによる治療を受けた CLL 患者で報告された副作用

器官別大分類	発現頻度 (全ての Grade) ^a	副作用	Grade 3 以上 ^a
感染症および寄生虫症	極めて高頻度	肺炎 上気道感染	
	高頻度	敗血症 尿路感染	敗血症 肺炎 尿路感染 上気道感染
血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	好中球減少症 貧血 リンパ球減少症	好中球減少症 貧血
	高頻度	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症 リンパ球減少症
代謝および栄養障害	極めて高頻度	高カリウム血症 高リン酸塩血症 低カルシウム血症	
	高頻度	腫瘍崩壊症候群 高尿酸血症	腫瘍崩壊症候群 高カリウム血症 高リン酸塩血症 低カルシウム血症
	低頻度		高尿酸血症
胃腸障害	極めて高頻度	下痢 嘔吐 悪心 便秘	
	高頻度		下痢 嘔吐 悪心
	低頻度		便秘
一般・全身障害及び 投与部位の状態	極めて高頻度	疲労	
	高頻度		疲労
臨床検査値	高頻度	血中クレアチニン増加	
	低頻度		血中クレアチニン増加
^a 臨床試験（MURANO 試験, M13-982 試験, M14-032 試験, 及び M12-175 試験）において最も多く見られた副作用のみを報告する。			

副作用による投与中止及び用量減量

MURANO 試験ではベネトクラクスとリツキシマブの併用による治療を受けた患者の 16%が副作用により投与を中止した。ベネトクラクスの単剤療法試験では患者の 11%が副作用により投与を中止した。

MURANO 試験ではベネトクラクスとリツキシマブの併用による治療を受けた患者の 15%が用量を減量した。単剤療法試験ではベネトクラクスによる治療を受けた患者の 14%が副作用により用量を減量した。

MURANO 試験ではベネトクラクスとリツキシマブの併用による治療を受けた患者の 71%が副作用により投与を中断し、ベネトクラクスの投与中断に至った最も多く見られた副作用は好中球減少症（43%）であった。ベネトクラクスの単剤療法試験では患者の 40%が副作用により投与を中断し、ベネトクラクスの投与中断に至った最も多く見られた副作用は好中球減少症（5%）であった。

選択された副作用の説明

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は、ベネトクラクスの投与開始時の重要な特定されたリスクである。短期（2～3 週間）の用量漸増期間があり、開始用量が高用量の初回第 I 相用量設定試験では、致命的事象 2 例、急性腎不全 3 例、透析を要する事象 1 例を含む TLS の発現率は 13%（10/77 例；Laboratory TLS 5 例；Clinical TLS 5 例）であった。

投与方法の修正及び予防措置とモニタリング法の変更後に TLS のリスクが低減した。ベネトクラクスの臨床試験では、10 cm 以上のリンパ節を有する患者、又は ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上で 5 cm 以上のリンパ節を有する患者は、用量漸増期間の 20 mg 及び 50 mg での初回投与日に、さらに徹底した水分補給とモニタリングが行えるよう入院した（4.2 項参照）。

M13-982 試験及び M14-032 試験において、1 日用量 20 mg で開始し 5 週間かけて 1 日用量 400 mg まで増量した CLL 患者 168 例では、TLS の発現率は 2%であった。全事象が Laboratory TLS（24 時間の間隔で次の基準の 2 つ以上を満たした臨床検査値異常：カリウム 6 mmol/L 超、尿酸 476 $\mu\text{mol/L}$ 超、カルシウム 1.75 mmol/L 未満、又はリン 1.5 mmol/L 超；あるいは TLS の事象であると報告された）であり、5 cm 以上のリンパ節を有するか ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上である患者に発現した。これらの患者には、急性腎不全、不整脈、又は突然死、及び/又は痙攣発作などの臨床結果を伴う TLS は認められなかった。全ての患者が CrCl 50 mL/分以上であった。

第 III 相、非盲検、無作為化試験（MURANO 試験）においてベネトクラクスとリツキシマブの併用による治療を受けた患者の TLS の発現率は 3%（6/194 例）であった。77 例（389 例中）が試験に組み入れられた時点で、用法の項に記載した現行の TLS 予防及びモニタリング措置を取り入れるために、治験実施計画書を改定した（4.2 項参照）。TLS 事象は全てベネトクラクスの用量漸増期間に発現し、2 日以内に消失した。6 例全例が用量漸増期間を終了し、ベネトクラクスの 1 日推奨用量 400 mg に到達した。現行の 5 週間の用量漸増スケジュール及び TLS 予防及びモニタリング措置に従った患者に Clinical TLS は観察されなかった（4.2 項参照）。TLS に関連する Grade 3 以上の臨床検査値異常の発現率は、高カリウム血症の 1%、高リン酸塩血症の 1%、及び高尿酸血症の 1%であった。

好中球減少症

好中球減少症は、Venclyxto 治療の特定されたリスクである。MURANO 試験では、好中球減少症がベネトクラクス+リツキシマブ群の患者の 61%に報告された（全 Grade）。ベネトクラクスとリツキシマブの併用による治療を受けた患者の 43%が投与を中断し、3%が好中球減少症によりベネトクラクスの投与を中止した。Grade 3 の好中球減少症は患者の 32%に、Grade 4 の好中球減少症は患者の 26%に報告された。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値は 8 日であった（範囲：1～712 日）。ベネトクラクスとリツキシマブの併用による治療の結果、発熱性好中球減少症が患者の 4%に、グレード 3 以上の感染症が患者の 18%に、重篤な感染が患者の 21%に報告された。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後における副作用の疑いの報告は重要である。これにより、本医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的な監視が可能となる。医療従事者は、付録 V に示した国内の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

ベネトクラクスの過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与が発生した場合、患者を注意深くモニタリングし、適切な支持療法を行うこと。用量漸増期間中は、治療を中断し、その他の毒性と共に TLS の徴候及び症状（発熱、悪寒、悪心、嘔吐、錯乱、息切れ、痙攣発作、心拍変調、暗褐色又は混濁尿、異常な疲労、筋肉又は関節痛、腹痛、及び腹部膨満）について患者を注意深くモニタリングする必要がある（4.2 項参照）。ベネトクラクスは分布容積が広範囲にわたり、また蛋白結合率が高いため、透析によってベネトクラクスを除去できる可能性は低い。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：その他の抗悪性腫瘍薬、ATC コード：L01XX52

作用機序

ベネトクラクスは抗アポトーシスタンパク質である B 細胞リンパ腫（BCL）-2 の強力な選択的阻害剤である。BCL-2 が腫瘍細胞の生存をもたらし化学療法への耐性に関与している CLL 細胞で BCL-2 の過剰発現がみられている。ベネトクラクスは、BIM のような BH3 モチーフ含有アポトーシス促進タンパク質の代わりに、BCL-2 の BH3 結合溝に直接結合し、ミトコンドリア外膜透過（MOMP）、カスパーゼ活性化、及びプログラム細胞死をもたらし、非臨床試験では、ベネトクラクスは BCL-2 を過剰発現させる腫瘍細胞において細胞傷害活性を示した。

薬力学的効果

心臓電気生理学

176 例の患者を対象とした非盲検、単群試験において、ベネトクラクス 1200 mg 1 日 1 回までの反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。ベネトクラクスは QTc 間隔に影響を及ぼさず、ベネトクラクスの曝露量と QTc 間隔の変化に関連性はなかった。

臨床的有效性及び安全性

1 回以上の前治療を受けたことがある CLL 患者の治療としてリツキシマブと併用したときのベネトクラクス - GO28667 (MURANO) 試験

第 III 相、無作為化 (1:1)、多施設共同、非盲検試験において、既治療の CLL 患者を対象に Venclyxto+ リツキシマブ併用の有効性及び安全性をベンダムスチン+リツキシマブ (BR) と比較・評価した。Venclyxto+ リツキシマブ群の患者は Venclyxto の 5 週間の用量漸増スケジュールを終了してから、病勢進行又は許容できない毒性がなければ、リツキシマブのサイクル 1 の 1 日目から 400 mg 1 日 1 回の投与を 24 ヶ月間受けた。リツキシマブは、5 週間の用量漸増スケジュール後に開始され、サイクル 1 では 375 mg/m²、サイクル 2～6 では 500 mg/m² が投与された。1 サイクルは 28 日間であった。BR に割り付けられた患者はベンダムスチンの投与を Day 1 及び Day 2 に 70 mg/m² で受け、リツキシマブの投与を上述のように受けた。

年齢の中央値は 65 歳（範囲：22 歳～85 歳）であり、男性が 74% を占め、97% が白人であった。診断されてからの期間の中央値は 6.7 年（範囲：0.3～29.5 年）であった。前治療数の中央値は 1 回（範

囲：1～5回）であり，アルキル化剤（94%），抗 CD20 抗体（77%），B 細胞受容体経路阻害剤（2%），及びプリン類似体（81%，55%の FCR 療法を含む）などがあった。ベースライン時に，患者の 46.6% が 5 cm 以上のリンパ節を 1 つ以上有し，67.6%が ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上であった。17p 欠失は患者の 26.9%に，TP53 変異は 26.3%に，11q 欠失は 36.5%に，未変異の IgVH 遺伝子は 68.3%に検出された。主要解析に関する追跡期間の中央値は 23.8 ヶ月（範囲：0.0～37.4 ヶ月）であった。

無増悪生存期間（PFS）は，慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ（IWCLL），国立がん研究所後援のワーキンググループ（NCI-WG）最新ガイドライン（2008）を用いて治験責任医師により評価された。

既定の主要解析時（データカットオフ日 2017 年 5 月 8 日）の PFS に関する有効性の結果を表 4 に示す。

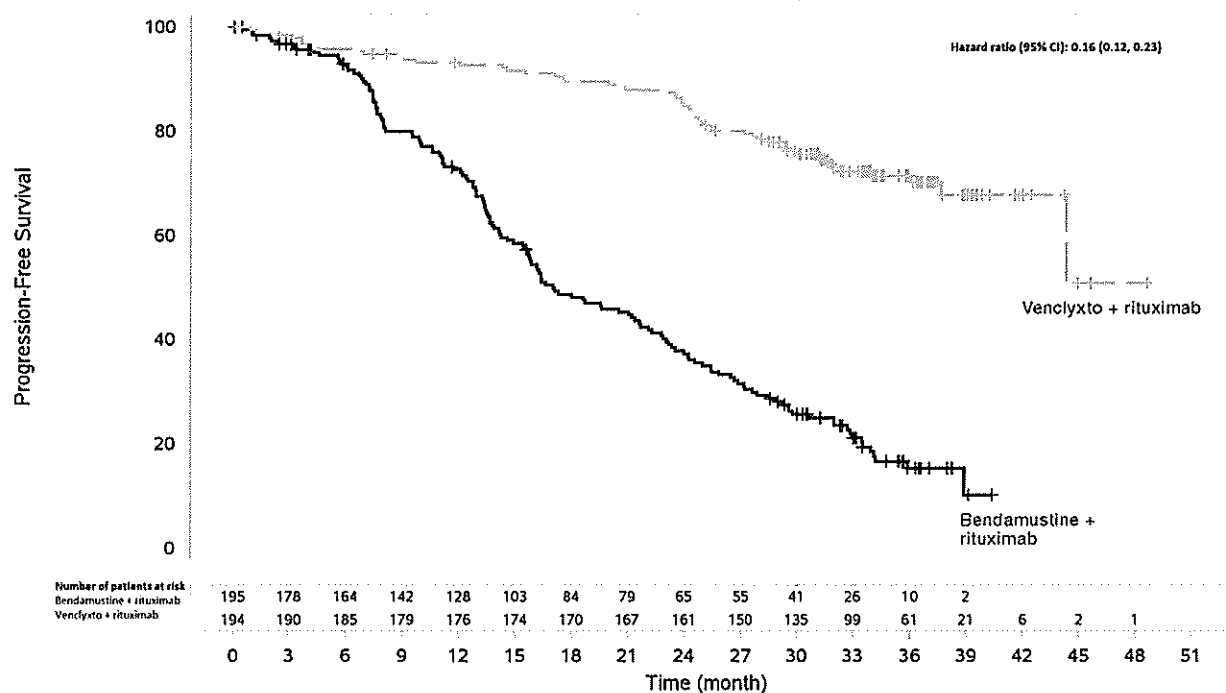
表 4：MURANO 試験における既治療の CLL 患者の治験責任医師によって評価された無増悪生存期間

	ベネトクラクス+リツキシマ ブ N = 194	ベンダムスチン+リツキシ マブ N = 195
事象数 (%)	32 (16.5)	114 (58.5)
病勢進行	21	98
死亡	11	16
中央値，月 (95% CI)	NR	17.0 (15.5, 21.6)
ハザード比 (95% CI)	0.17 (0.11, 0.25)	
P 値 ^a	<0.0001	
12 ヶ月 PFS 推定値 (95% CI)	92.7 (89.1, 96.4)	72.5 (65.9, 79.1)
24 ヶ月 PFS 推定値 (95% CI)	84.9 (79.1, 90.6)	36.3 (28.5, 44.0)
CI = 信頼区間；NR = 未到達		
^a 層別化 P 値		

治療を受けていない全ての患者を組み入れた最新の有効性解析時（データカットオフ日 2018 年 5 月 8 日及び追跡期間中央値 36 ヶ月），36 ヶ月 PFS 推定値はベネトクラクス+リツキシマブ群で 71.4%（95% CI：64.8，78.1），ベンダムスチン+リツキシマブ群で 15.2%（95% CI：9.1，21）であった。最新の有効性解析から得られた，治験責任医師により評価された PFS のカプラン-マイヤー曲線を図 1 に示す。

全体として，ベネトクラクス+リツキシマブ群の 130 例が 2 年間のベネトクラクス治療を終了し，進行は認められなかった。この 130 例のうち，92 例が 6 ヶ月間の治療後追跡期間来院を終了した。治療後 6 ヶ月時の PFS 推定値の割合は 92%であった。

図 1 : MURANO 試験における治験責任医師によって評価された無増悪生存期間のカプラン-マイヤー曲線（データカットオフ日 2018 年 5 月 8 日）（intent-to-treat 集団）



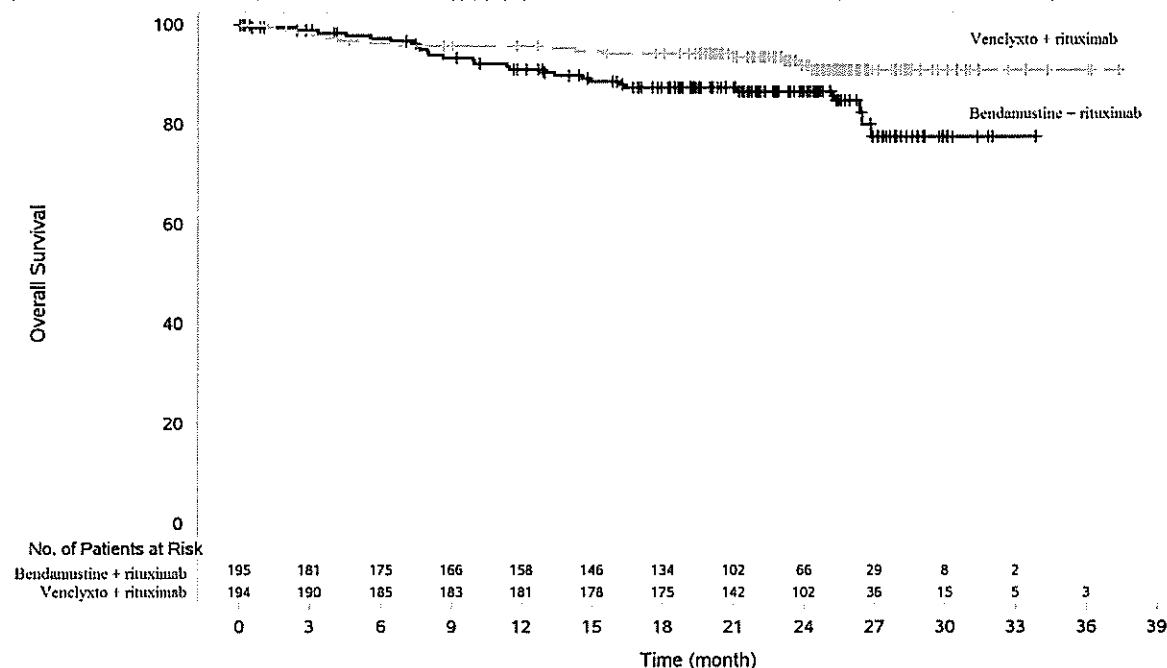
既定の主要解析（データカットオフ日 2017 年 5 月 8 日）に関する有効性の結果はまた、独立審査委員会（IRC）によって評価され、ベネトクラクス+リツキシマブ群において進行または死亡のリスクに統計的に有意な 81%の低下が示された（ハザード比：0.19 [95% CI：0.13, 0.28]； $P<0.0001$ ）。既定の主要解析に関する追加の有効性の結果を表 5，図 2，及び図 3 に示す。

表 5：MURANO 試験における追加の有効性の結果

	治験責任医師による評価		IRC による評価	
評価項目	ベネトクラクス+リツキシマブ N = 194	ベンダムスチン+リツキシマブ N = 195	ベネトクラクス+リツキシマブ N = 194	ベンダムスチン+リツキシマブ N = 195
奏効率				
ORR, % (95% CI)	93.3 (88.8, 96.4)	67.7 (60.6, 74.2)	92.3 (87.6, 95.6)	72.3 (65.5, 78.5)
CR+CRi, (%)	26.8	8.2	8.2	3.6
nPR, (%)	3.1	6.2	1.5	0.5
PR, (%)	63.4	53.3	82.5 ^a	68.2 ^a
併用療法終了時の MRD 陰性率 ^b				
末梢血, % (95% CI) ^c	62.4 (55.2, 69.2)	13.3 (8.9, 18.9)	NA	NA
骨髄, % (95% CI) ^d	15.5(10.7, 21.3)	1.0 (0.1, 3.7)	NA	NA
全生存期間 ^e				
事象数 (%)	15 (7.7)	27 (13.8)		
ハザード比 (95% CI)	0.48 (0.25, 0.90)			
次の抗白血病療法までの期間				
事象数 (%)	23 (11.9)	83 (42.6)	NA	NA
中央値, 月 (95% CI)	NR	26.4	NA	NA
ハザード比	0.19 (0.12, 0.31)		NA	
CR = 完全奏効; CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効; IRC = 独立審査委員会; MRD = 微小残存病変; nPR = 結節性部分奏効; NA = 該当なし; NR = 未到達; ORR = 全奏効率 (CR + CRi + nPR + PR); PR = 部分奏効。 ^a IRC と治験責任医師の評価による CR の割合に相違が認められたのは、CT スキャンでのアデノパシーの残存病変の解釈に原因があった。ベネトクラクス+リツキシマブ群の 18 例及びベンダムスチン+リツキシマブ群の 3 例が、骨髄及び 2 cm 未満のリンパ節陰性を示した。 ^b 微小残存病変は、アレル特異的オリゴヌクレオチド-ポリメラーゼ連鎖反応 (ASO-PCR) 及び/又はフローサイトメトリーを用いて評価した。陰性状態のカットオフ値は白血病細胞 10 ⁴ 個あたり 1 個の CLL 細胞であった。 ^c 末梢血の MRD 分析結果がある患者のうち、ベネトクラクス+リツキシマブ群の 72.5% (121/167 例) 及びベンダムスチン+リツキシマブ群の 20% (26/128 例) が MRD 陰性であることが判明した。 ^d 骨髄の MRD 分析結果がある患者のうち、ベネトクラクス+リツキシマブ群の 76.9% (30/39 例) 及びベンダムスチン+リツキシマブ群の 6.7% (2/30 例) が MRD 陰性であることが判明した。 ^e 全生存期間データはまだ得られていない。				

中央値で約 23.8 カ月の追跡期間では DOR の中央値に到達しなかった。

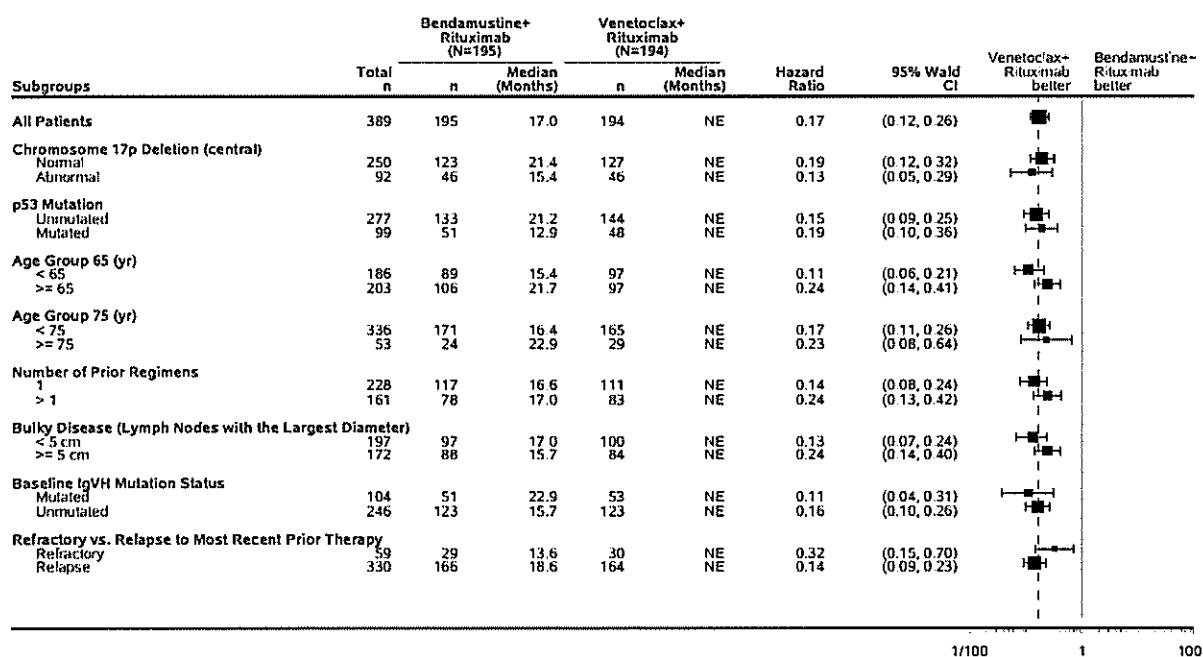
図 2 : MURANO 試験における全生存期間のカプラン-マイヤー曲線 (intent-to-treat 集団)



サブグループ解析の結果

年齢 (65 歳未満, 65 歳以上及び 75 歳未満, 75 歳以上), 前治療数 (1 回, 2 回以上), 大きな病変 (5 cm 未満, 5 cm 以上), 17p 欠失, 11q 欠失, *TP53* 変異, *IgVH* 変異, 及び最近の治療に対する無効と再発を含む, 評価したすべての患者サブグループにおいてベンダムスチン+リツキシマブ群よりベネトクラクス+リツキシマブ群において優れた PFS への有益性が一貫して観察された (図 3)。

図 3 : MURANO 試験における治験責任医師によって評価された PFS のフォレストプロット



17p 欠失は中央臨床検査結果に基づいて決定した。

非層別化ハザード比を X 軸に対数尺度で示す。

NE = 評価不能

17p 欠失又はTP53 変異を有するCLL 患者に対する単剤療法としてのベネトクラクス-M13-982 試験
17p 欠失を伴う 107 例の既治療の CLL 患者を対象とした非盲検、多施設共同、単群試験 (M13-982) において、ベネトクラクスの安全性及び有効性を評価した。患者には、20 mg 1 日 1 回から開始し、50 mg, 100 mg, 200 mg, そして最終的に 400 mg 1 日 1 回まで増量した 4~5 週間の用量漸増スケジュールを実施した。患者には、病勢進行が確認されるまで、又は許容できない毒性が確認されるまで、継続的にベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回を投与した。年齢の中央値は 67 歳 (範囲: 37 歳~85 歳) であり、男性が 65% を占め、97% が白人であった。診断されてからの期間の中央値は 6.8 年 (範囲: 0.1~32 年; N=106) であった。抗 CLL 治療の前治療数の中央値は 2 回 (範囲: 1~10 回) であり、49.5% がヌクレオシド類似体、38% がリツキシマブ、94% がアルキル化剤 (ベンダムスチンによる前治療 33% を含む) による前治療を受けていた。ベースライン時に、患者の 53% が 5 cm 以上のリンパ節を 1 つ以上有し、51% が ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上であった。患者のうち 37% (34/91 例) がフルダラビン抵抗性であり、81% (30/37 例) が未変異の *IgVH* 遺伝子を有し、72% (60/83) に *TP53* 変異があった。評価時の治療期間の中央値は 12 ヶ月 (範囲: 0~22 ヶ月) であった。

有効性の主要評価項目は、IWCLL, NCI-WG 最新ガイドライン (2008) を用いて独立審査委員会 (IRC) によって評価された全奏効率 (ORR) であった。有効性の結果を表 6 に示す。有効性データは、データカットオフ日を 2015 年 4 月 30 日として 107 例の患者を対象に示している。さらに 51 例の患者が安全性拡張コホートに組み入れられた。治験責任医師の評価による有効性は、その後のデータカットオフ日を 2016 年 6 月 10 日として 158 例の患者を対象に示している。158 例の患者を対象とした治療期間の中央値は 17 ヶ月 (範囲: 0~34 ヶ月) であった。

表 6: 17p 欠失を伴う既治療の CLL 患者における有効性の結果 (M13-982 試験)

評価項目	IRC の評価 (N=107) ^a	治験責任医師の評価 (N=158) ^b
データカットオフ日	2015 年 4 月 30 日	2016 年 6 月 10 日
ORR, % (95% CI)	79 (70.5, 86.6)	77 (69.9, 83.5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53
DOR, 月, 中央値 (95% CI)	NR	27.5 (26.5, NR)
PFS, % (95% CI)		
12 ヶ月 推定値	72 (61.8, 79.8)	77 (69.1, 82.6)
24 ヶ月 推定値	NA	52 (43, 61)
PFS, 月, 中央値 (95% CI)	NR	27.2 (21.9, NR)
TTR, 月, 中央値 (範囲)	0.8 (0.1-8.1)	1.0 (0.5-4.4)
^a 17p 欠失を有さない患者が 1 例あった。 ^b 安全性拡張コホートからの追加の 51 例の患者を含む。 CI = 信頼区間; CR = 完全奏効; CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効; DOR = 奏効期間; IRC = 独立審査委員会; nPR = 結節性部分奏効; NA = 該当なし; NR = 未到達; ORR = 全奏効率; PFS = 無増悪生存期間; PR = 部分奏効; TTR = 初回奏効までの期間。		

微小残存病変 (MRD) は、ベネトクラクスによる治療により完全奏効 (CR), 骨髄回復が不完全な完全奏効 (CRi), 又は限られた残存病変を伴う部分奏効 (PR) を達成した 158 例中 93 例の患者を対象にフローサイトメトリーを用いて評価した。MRD 陰性は 0.0001 未満の結果 (検体中の白血球 10^4 個あたり CLL 細胞 1 個未満) と定義した。骨髄においても MRD 陰性であった 16 例の患者を含む 27% (42/158 例) の患者が末梢血において MRD 陰性であった。

B 細胞受容体経路阻害剤が無効であった CLL 患者に対する単剤療法としてのベネトクラクス - M14-032 試験

既治療の CLL 患者でイブルチニブ又は idelalisib 療法が無効の患者を対象とした第 II 相非盲検、多施設共同、非ランダム化試験 (M14-032) においてベネトクラクスの有効性及び安全性を評価した。患者は推奨される用量漸増スケジュールでベネトクラクスの投与を受けた。病勢進行が確認されるまで、又は許容できない毒性が確認されるまで、継続的にベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回を投与した。

データカットオフの時点 (2017 年 7 月 26 日) で 127 例の患者が組み入れられ、ベネトクラクスの治療を受けていた。これらの患者のうち、91 例がイブルチニブの前治療を受け (A 群)、36 例が idelalisib の前治療を受けていた (B 群)。年齢の中央値は 66 歳 (範囲: 28 歳~85 歳) であり、男性が 70% を占め、92% が白人であった。診断されてからの期間の中央値は 8.3 年 (範囲: 0.3~18.5 年; N=96) であった。染色体異常は 11q 欠失 (34%, 43/127 例)、17p 欠失 (40%, 50/126 例)、TP53 変異 (38%, 26/68 例) 及び未変異の IgVH (78%, 72/92 例) であった。ベースライン時に、患者の 41% は 5 cm 以上のリンパ節を 1 つ以上有し、31% は ALC が $25 \times 10^9/L$ 以上であった。腫瘍治療の前治療数の中央値は、イブルチニブ治療群で 4 回 (範囲: 1~15 回)、idelalisib 治療群で 3 回 (範囲: 1~11 回) であった。全体として、患者の 65% がヌクレオシド類似体、86% がリツキシマブ、39% がその他のモノクローナル抗体、72% がアルキル化剤 (ベンダムスチンによる前治療 41% を含む) による前治療を受けていた。評価時のベネトクラクスの治療期間の中央値は 14.3 ヶ月 (範囲: 0.1~31.4 ヶ月) であった。

有効性の主要評価項目は、IWCLL、最新の NCI-WG ガイドラインによる ORR であった。反応評価が 8 週、24 週、その後は 12 週ごとに行われた。

表 7：B 細胞受容体経路阻害剤が無効であった患者における治験責任医師によって評価された有効性の結果（M14-032 試験）

	A 群 (イブルチニブ無効患者) (N=91)	B 群 (idelalisib 無効患者) (N=36)	合計 (N=127)
ORR, % (95% CI)	65 (54.1, 74.6)	67 (49.0, 81.4)	65 (56.4, 73.6)
CR + CRi, %	10	11	10
nPR, %	3	0	2
PR, %	52	56	53
PFS, % (95% CI)			
12 ヶ月 推定値	75 (64.7, 83.2)	80 (63.1, 90.1)	77 (68.1, 83.4)
24 ヶ月 推定値	51 (36.3, 63.9)	61 (39.6, 77.4)	54 (41.8, 64.6)
PFS, 月, 中央値 (95% CI)	25 (19.2, NR)	NR (16.4, NR)	25 (19.6, NR)
OS, % (95% CI)			
12 ヶ月 推定値	91 (82.8, 95.4)	94.2 (78.6, 98.5)	92 (85.6, 95.6)
TTR, 月, 中央値 (範囲)	2.5 (1.6-14.9)	2.5 (1.6-8.1)	2.5 (1.6-14.9)
17p 欠失及び/又は TP53 変異の状態			
ORR, % (95% CI)			
あり	(n=28) 61 (45.4, 74.9)	(n=7) 58 (27.7, 84.8)	(n=35) 60 (46.6, 73.0)
なし	(n=31) 69 (53.4, 81.8)	(n=17) 71 (48.9, 87.4)	(n=48) 70 (57.3, 80.1)
CI = 信頼区間；CR = 完全奏効；CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効；nPR = 結節性部分奏効；NR = 未到達；ORR = 全奏効率；OS = 全生存期間；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分奏効；TTR = 初回奏効までの期間。			

有効性データは IRC によってさらに評価され、合わせた ORR は 70%であることを示した（A 群：70%；B 群 69%）。1 例の患者（イブルチニブ無効患者）が骨髄回復が不完全な完全奏効を達成した。17p 欠失及び/又は TP53 変異を有する患者の ORR は A 群で 72%（33/46 例）（95% CI: 56.5, 84.0），B 群で 67%（8/12 例）（95% CI: 34.9, 90.1）であった。17p 欠失及び/又は TP53 変異を有さない患者の ORR は A 群で 69%（31/45 例）（95% CI: 53.4, 81.8），B 群で 71%（17/24 例）（95% CI: 48.9, 87.4）であった。

OS 及び DOR の中央値は追跡期間の中央値である A 群の約 14.3 ヶ月と B 群の約 14.7 ヶ月に到達しなかった。

骨髄においても MRD 陰性であった 8 例の患者を含む、25%（32/127 例）の患者が末梢血において MRD 陰性であった。

高齢患者

リツキシマブと併用でベネトクラクスの投与を受けた既治療の CLL 患者 194 例のうち、50%が 65 歳以上であった。

M13-982 試験において有効性の評価を受けた 107 例の患者のうち、57%が 65 歳以上であった。M14-032 試験において有効性の評価を受けた 127 例の患者のうち、58%が 65 歳以上であった。

非盲検単剤療法臨床試験 3 試験で安全性の評価を受けた 296 例の患者のうち、57%が 65 歳以上であった。

全体として、ベネトクラクスとリツキシマブの併用療法試験及び単剤療法試験において高齢患者と若年患者の間で安全性又は有効性に差は認められなかった。

小児患者

欧州医薬品庁は、全ての小児集団サブセットにおいて Venclyxto を CLL 治療に用いた試験結果の提出義務を免除している（小児への使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

反復経口投与後 5～8 時間で血漿中ベネトクラクス濃度は最高濃度に達した。ベネトクラクスの定常状態における AUC は 150～800 mg の用量範囲で比例的に増加した。低脂肪食摂取時では、ベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回投与での定常状態における C_{max} 及び AUC₂₄ の平均値（±標準偏差）は、それぞれ $2.1 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $32.8 \pm 16.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

食事の影響

絶食条件下と比べて、低脂肪食と共に投与した場合はベネトクラクスの曝露量が約 3.4 倍増加し、高脂肪食と共に投与した場合はベネトクラクスの曝露量が 5.1～5.3 倍増加した。ベネトクラクスは食事と共に投与することが推奨される（4.2 項参照）。

分布

ベネトクラクスは、1～30 μM (0.87-26 $\mu\text{g/mL}$) の濃度範囲で、血漿中の非結合分画 0.01 未満でヒト血漿タンパクと高度に結合している。平均血液/血漿中濃度比は 0.57 であった。患者におけるベネトクラクスの見かけの分布容積 (V_{dss}/F) の母集団推定値は 256～321 L であった。

生体内変化

In vitro 試験では、ベネトクラクスは主にチトクローム P450 CYP3A4 によって代謝されることが示されている。血漿中の主要な代謝物である M27 は、BCL-2 への阻害活性が *in vitro* でベネトクラクスに比べて 1/58 未満であった。

In vitro 相互作用試験

CYP 及び UGT 基質との併用投与

In vitro 試験において、ベネトクラクスは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 又は CYP3A4 に対して臨床的に意義のある濃度で阻害作用又は誘導作用を示さないことが示されている。ベネトクラクスは *in vitro* で CYP2C8, CYP2C9 及び UGT1A1 に対して弱い阻害作用を示すが、臨床的に意義のある阻害作用をもたらすとは予測されていない。ベネトクラクスは UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示さない。

トランスポーターの基質/阻害剤との併用投与

ベネトクラクスは P-gp 及び BCRP 基質であると同時に P-gp 及び BCRP 阻害作用があり、かつ *in vitro* で弱い OATP1B1 阻害作用を有する (4.5 項参照)。ベネトクラクスは OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 又は MATE2K に対して臨床的に意義のある濃度で阻害作用を示すとは思われない。

排泄

ベネトクラックスの終末相の消失半減期の母集団推定値は約 26 時間であった。ベネトクラックスでは蓄積はわずかであり、蓄積係数は 1.30～1.44 である。¹⁴C 放射性標識ベネトクラックス 200 mg を健康被験者に対して単回経口投与したところ、投与量の 99.9%超が糞中に回収され、投与量の 0.1%未満が 9 日以内に尿中に排泄された。投与された放射能の 20.8%がベネトクラックスの未変化体として糞中に排泄された。ベネトクラックスの薬物動態は経時的に変化しない。

特殊集団

腎機能障害

軽度の腎機能障害（CrCl 60 mL/分以上 90 mL/分未満）を有する被験者 219 例、中等度の腎機能障害（CrCl 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者 86 例、及び正常な腎機能（CrCl 90 mL/分以上）を有する被験者 217 例を対象とした母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者におけるベネトクラックスの曝露量は正常な腎機能を有する被験者の曝露量と同様であった。重度の腎機能障害（CrCl 30 mL/分未満）を有する被験者又は透析を受けている患者におけるベネトクラックスの薬物動態に関する試験は行われていない（4.2 項参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害を有する被験者 74 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 7 例、及び正常な肝機能を有する被験者 442 例を対象とした母集団薬物動態解析によると、ベネトクラックスの曝露量は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で同様であった。軽度の肝機能障害は総ビリルビンが基準値内でアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）が正常値上限（ULN）超、又は総ビリルビンが ULN の 1.0～1.5 倍、中等度の肝機能障害は総ビリルビンが ULN の 1.5～3.0 倍、重度の肝機能障害は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍超と定義した。重度の肝機能障害を有する被験者におけるベネトクラックスの薬物動態に関する試験は進行中である（4.2 項参照）。

年齢、性別、及び体重の影響

母集団薬物動態解析によると、年齢、性別、及び体重はベネトクラックスのクリアランスに影響を及ぼさない。

5.3 非臨床安全性データ

ベネトクラックスの動物を用いた試験で認められた毒性には、リンパ球及び赤血球量の用量依存性の減少があった。これらの影響は、ベネトクラックスの投与中止後、治療後 18 週でのリンパ球の回復を伴って可逆的であった。B 細胞及び T 細胞が影響を受けたが、最も有意な減少は B 細胞で起こった。

ベネトクラックスは、組織の完全性の破壊又は臓器機能不全の徴候を示さず、胆嚢及び膵外分泌部などのさまざまな組織における単細胞壊死も引き起こした。これらの所見は程度では微小～軽度であった。

イヌにおける 1 日 1 回投与の約 3 ヶ月後に、ベネトクラックスは毛のメラニン色素の欠乏による毛の進行性の白色変色をもたらした。

がん原性/遺伝毒性

ベネトクラックスのがん原性試験は実施していない。

ベネトクラクスは、バクテリア変異原性試験、*in vitro* 染色体異常試験、及びマウス小核試験において遺伝毒性を示さなかった。代謝物である M27 は、バクテリア変異原性試験及び染色体異常試験において、遺伝毒性陰性であった。

生殖毒性

雄雌マウスを用いた受胎能試験及び初期胚発生に関する試験において受胎能への影響は確認されなかった。イヌを用いた一般毒性試験において、推奨用量でのヒト AUC 曝露量の 0.5～18 倍の曝露量で精巣毒性（胚細胞の消失）が認められた。この所見の可逆性は示されていない。

マウスを用いた胚・胎児発生試験において、推奨用量でのヒト AUC 曝露量の 1.1 倍の曝露量でのベネトクラクスの投与で、着床後胚損失率の増加及び胎児体重減少がみられた。ウサギにおいて、ベネトクラクスは推奨用量でのヒト AUC 曝露量の 0.1 倍の曝露量で母体毒性が認められたが、胎児毒性は認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤リスト

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠

錠剤コア

コポビドン (K 28)
コロイド無水シリカ (E551)
ポリソルベート 80 (E433)
フマル酸ステアリルナトリウム
無水リン酸水素カルシウム (E341 (ii))

フィルムコーティング

黄酸化鉄 (E172)
ポリビニルアルコール (E1203)
二酸化チタン (E171)
マクロゴール 3350 (E1521)
タルク (E553b)

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠

錠剤コア

コポビドン (K 28)
コロイド無水シリカ (E551)
ポリソルベート 80 (E433)
フマル酸ステアリルナトリウム
無水リン酸水素カルシウム (E341 (ii))

フィルムコーティング

黄酸化鉄 (E172)
赤酸化鉄 (E172)
黒酸化鉄 (E172)
ポリビニルアルコール (E1203)
二酸化チタン (E171)
マクロゴール 3350 (E1521)
タルク (E553b)

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠

錠剤コア

コポビドン (K 28)
コロイド無水シリカ (E551)
ポリソルベート 80 (E433)
フマル酸ステアリルナトリウム
無水リン酸水素カルシウム (E341 (ii))

フィルムコーティング

黄酸化鉄 (E172)
ポリビニルアルコール (E1203)
二酸化チタン (E171)
マクロゴール 3350 (E1521)
タルク (E553b)

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
2 年。

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
2 年。

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
3 年。

6.4 保存に関する特別な注意

本剤は特別な保存条件を必要としない。

6.5 包装容器の性状

Venclyxto フィルムコーティング錠は、1 錠、2 錠、又は 4 錠入りのポリ塩化ビニル (PVC) /ポリエチレン (PE) /ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE) アルミニウム箔ブリスターで供給される。

Venclyxto 10 mg 錠

このフィルムコーティング錠は、10 錠又は 14 錠入りの箱で供給される (2 錠入りブリスター)。

Venclyxto 50 mg 錠

このフィルムコーティング錠は、5 錠又は 7 錠入りの箱で供給される (1 錠入りブリスター)。

Venclyxto 100 mg 錠

このフィルムコーティング錠は、7 錠 (1 錠入りブリスター) 又は 14 錠 (2 錠入りブリスター) 入りの箱、あるいは 112 錠入りのマルチパック (28 錠 x 4 (4 錠入りブリスター)) で供給される。

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品や廃棄物は各地域の規制要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 錠)
EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 錠)
EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 錠)
EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 錠)
EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 錠)
EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 錠)
EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) 錠)

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2016年12月5日
最終更新日：2018年9月6日

10. 本文改定日

本医薬品に関する詳細情報は以下の欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイトから閲覧可能である。
<http://www.ema.europa.eu>

付録 II

- A. ロット出荷に責任を有する製造者
- B. 供給及び使用に関する条件又は制限
- C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件
- D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷に責任を有する製造者

ロット出荷に責任を有する製造者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

医薬品処方箋の対象となる医薬品（付録 I：医薬品の製品概要の 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

• **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本医薬品の定期的安全性最新報告の提出に関する要件は、指令 2001/83/EC の 107c(7)条に基づいて規定されている欧州参照日リスト（EURD リスト）、及びその後に欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイトで公開される改訂版に提示されている。

製造販売承認取得者は、承認後 6 ヶ月以内に本医薬品の初回の定期的安全性最新報告を提出するものとする。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

• **リスク管理計画（RMP）**

製造販売承認取得者（MAH）は、販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に記載の承認された RMP 及びその後に承認された RMP 改訂版に詳述されている、必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

RMP の改訂版は以下のとおりに提出すること：

- 欧州医薬品庁の要請時
- リスク管理システムに修正が加えられた時、特に入手した新たな情報によってベネフィット/リスクのプロファイルに重大な変更をもたらす可能性がある時、又は重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には時期を問わず提出する。

付録 III

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外装の記載事項

箱（5 日分包装）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 10 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 10 錠

5. 投与方法及び投与経路

用量を朝に食事及び水と共に服用。1.5～2L/日の水を飲むこと。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclyxto 10 mg

17. 固有識別子 – 2D バースコード

固有識別子を持つ 2D バースコード

18. 固有識別子 – 目視可能データ

PC
SN
NN

外装の記載事項

箱（7 日分包装）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 10 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 14 錠

5. 投与方法及び投与経路

用量を朝に食事及び水と共に服用。1.5～2L/日の水を飲むこと。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/002

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclyxto 10 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコード

18. 固有識別子－目視可能データ

PC
SN
NN

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター

1. 医薬品の名称

Venclyxto 10 mg 錠
ベネトクラクス

2. 製造販売承認取得者の名称

AbbVie (ロゴとして)

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

外装の記載事項

箱（5 日分包装）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 50 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 5 錠

5. 投与方法及び投与経路

用量を朝に食事及び水と共に服用。1.5～2L/日の水を飲むこと。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/003

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclyxto 50 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコード

18. 固有識別子 – 目視可能データ

PC
SN
NN

外装の記載事項

箱（7日分包装）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 50 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 7 錠

5. 投与方法及び投与経路

用量を朝に食事及び水と共に服用。1.5～2L/日の水を飲むこと。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/004

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclxto 50 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコード

18. 固有識別子 – 目視可能データ

PC
SN
NN

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター

1. 医薬品の名称

Venclyxto 50 mg 錠
ベネトクラクス

2. 製造販売承認取得者の名称

AbbVie (ロゴとして)

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

外装の記載事項

箱（7 日分包装）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 100 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 7 錠

5. 投与方法及び投与経路

用量を朝に食事及び水と共に服用。1.5～2L/日の水を飲むこと。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/005

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclyxto 100 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコード

18. 固有識別子 – 目視可能データ

PC
SN
NN

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター

1. 医薬品の名称

Venclyxto 100 mg 錠
ベネトクラクス

2. 製造販売承認取得者の名称

AbbVie (ロゴとして)

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

外装の記載事項

箱（7 日分包装）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 100 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 14 錠

5. 投与方法及び投与経路

用量を朝に食事及び水と共に服用。1.5～2L/日の水を飲むこと。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/006

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclyxto 100 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコード

18. 固有識別子－目視可能データ

PC
SN
NN

外装の記載事項

箱入りマルチパック（青色の箱）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 100 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠

マルチパック：112（4 x 28） フィルムコーティング錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/007

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclxyto 100 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコード

18. 固有識別子－目視可能データ

PC
SN
NN

直接包装の記載事項

箱入りマルチパック（青色の箱なし）

1. 医薬品の名称

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

2. 有効成分の表記

フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 100 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤形及び数量

フィルムコーティング錠 28 錠
マルチパックの中身は別々に販売できない。

5. 投与方法及び投与経路

用量を毎日同じ時間に食事及び水と共に服用。
使用前に添付文書を参照すること。添付文書の「服用方法」の項の全ての指示に従うことが重要である。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存する必要があることに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/16/1138/007

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

venclyxto 100 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

18. 固有識別子－目視可能データ

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠
Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠
Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠
ベネトクラクス

▼ この薬は追加モニタリングの対象です。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を速やかに特定することができます。いかなる副作用も発現した場合には報告にご協力ください。副作用の報告方法については4項の最後の部分をご覧ください。

この冊子にはあなたにとって重要な情報が記載されていますので、この薬剤を服用する前に全体をよく読んでください。

- この冊子は保管してください。必要に応じて読み返してください。
- 不明な点は、担当の医師に相談してください。
- この薬剤はあなたに処方された薬です。他の人には渡さないでください。他の人の病気の徴候がたとえあなたと同じであっても、他の人に害を及ぼすおそれがあります。
- 副作用が発現した場合は、担当の医師、薬剤師、又は看護師に伝えてください。この冊子に記載されていない副作用が発現した場合も全てが対象となります。4項をご覧ください。

本冊子の内容

1. Venclyxto の説明及び使用目的
2. Venclyxto の服用前に知っておくべきこと
3. Venclyxto の服用方法
4. 起こりうる副作用
5. Venclyxto の保存方法
6. 包装内容及びその他の情報

1. Venclyxto の説明及び使用目的

Venclyxto の説明

Venclyxto はベネトクラクスを有効成分として含有する抗がん剤です。この薬剤は「BCL-2 阻害剤」と呼ばれる薬物群に属しています。

Venclyxto の使用目的

再発した又は治療の効果がみられなかった慢性リンパ性白血病（CLL）の患者さんの治療に用いられます。

Venclyxto はリツキシマブと併用して投与されることも、Venclyxto 単独で投与されることもあります。

CLL はリンパ球と呼ばれる白血球及びリンパ節を侵す種類のがんです。CLL では、リンパ球が急速に増殖し長く生存するため、血液中に増えすぎてしまいます。

Venclyxto の働き

Venclyxto は「BCL-2」という体内のタンパク質の働きを妨げることで作用します。このタンパク質はがん細胞の生存を助けます。このタンパク質の働きを妨げることによってがん細胞を殺したり細胞数を減少させたりします。がんの悪化を遅らせる働きもあります。

2. Venclyxto の服用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合は Venclyxto を使用しないでください：

- 有効成分であるベネトクラクス又は本剤の他の成分（6 項に記載）のいずれかにアレルギーがある場合。
- 治療の開始時及び用量が徐々に増やされている間（通常は 5 週間にわたる）に以下に挙げる薬剤のいずれかを使用する場合。これは、これらの薬剤と併用して Venclyxto を使用すると、重篤で生命を脅かす影響が起り得るからです。
 - 真菌感染に対するイトラコナゾール、ケトコナゾール、ボサコナゾール、又はボリコナゾール
 - 細菌感染に対するクラリスロマイシン
 - HIV 感染に対するリトナビル

Venclyxto の用量が総標準用量まで増量されたときは、これらの薬剤の使用を再開できるかどうか担当の医師に確認してください。

- うつ病に対してセント・ジョーンズ・ワートと呼ばれるハーブ製剤を使用している場合。この薬の使用に関して判断がつかない場合は、Venclyxto を使用する前に担当の医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。

処方箋医薬品や大衆薬、ビタミン剤、及びハーブサプリメントなど、使用している全ての薬剤を担当の医師、薬剤師、又は看護師に伝えることは重要です。担当の医師は、Venclyxto の使用開始時及び用量が総標準用量まで徐々に増やされている最初の 5 週間に、特定の薬剤を中止しなければならないことがあります。

警告及び注意

以下に該当する場合は、Venclyxto を使用する前に担当の医師、薬剤師、又は看護師に伝えてください。

- 腫瘍崩壊症候群という副作用のリスクが高まる可能性があるため、腎臓障害がある場合。
- 副作用のリスクを高める可能性があるため、肝臓障害がある場合。
- 感染症にかかっているかもしれない、あるいは長期にわたる又は反復性の感染症にかかっていたと思う場合。
- ワクチンを接種する予定である場合。

上記のいずれかにあてはまる場合、又は判断がつかない場合は、本剤を使用する前に担当の医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。

腫瘍崩壊症候群

治療中に、がん細胞の急速な崩壊に起因して血液中に異常な体内塩分濃度（カリウムや尿酸など）がみられることがあります。これにより、腎機能の変化、心拍異常、又は痙攣発作が引き起こされる可能性があります。これは腫瘍崩壊症候群（TLS）と呼ばれています。TLS のリスクは Venclyxto による治療の最初の 5 週間にあります。

TLS を確認するために、担当の医師、薬剤師、又は看護師が血液検査を行います。

担当の医師が、Venclyxto による治療を開始する前に、体内に尿酸が蓄積するのを防ぎやすくするために薬剤を処方する場合もあります。

1.5～2L/日以上たくさんの水を飲むことで、尿を通して体内からがん細胞の崩壊産物が排出されやすくなり、TLSを発症するリスクが低減する可能性があります（3項参照）。

4項に記載の TLS の症状のいずれかが発現した場合は、担当の医師、薬剤師、又は看護師に直ちに伝えてください。

TLS のリスクがある場合は、必要に応じて静脈内補液投与を受け、血液検査の回数を増やし、副作用を確認することができるように病院で治療を受けることがあります。これにより、本剤の使用を安全に続けることができるかどうかを確かめます。

小児及び青少年の患者

小児及び青少年の患者に Venclyxto を使用することはできません。これらの年齢層を対象とした試験は行われていないためです。

他の薬剤と Venclyxto の使用

血液中のベネトクラクスの濃度を上昇又は低下させる可能性があるため、以下の薬剤のいずれかを投与する場合は担当の医師又は薬剤師に伝えてください。

- 真菌感染に対する薬剤－フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボサコナゾール、又はボリコナゾール
- 細菌感染を治療する抗生物質－シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ナフシリン、又はリファンピシン
- 痙攣発作予防、又はてんかん治療のための薬剤－カルバマゼピン、フェニトイン
- HIV 感染に対する薬剤－エファビレンツ、エトラビル、リトナビル
- 血圧上昇又は狭心症の治療薬－ジルチアゼム、ベラパミル
- 血中コレステロール値を下げる薬剤－コレステラミン、コレステポール、コレセベラム
- 肺動脈性肺高血圧症と呼ばれる肺疾患の治療薬－ボセンタン
- モダフィニルとして知られる睡眠障害（ナルコレプシー）の治療薬
- セント・ジョーンズ・ワートとして知られるハーブ製剤

担当の医師が Venclyxto の用量を変更することがあります。

Venclyxto が以下の薬剤の働きに影響を及ぼすことがあるため、いずれかを投与する場合は担当の医師に伝えてください。

- 血液凝固の予防薬、ワルファリン、ダビガトラン
- ジゴキシシンとして知られる心臓疾患の治療薬
- エベロリムスとして知られるがん治療薬
- シロリムスとして知られる臓器拒絶反応の予防薬
- スタチンとして知られる血中コレステロール値を下げる薬剤

他の薬剤を現在使用している場合、又は最近使用した場合や使用する可能性がある場合は担当の医師又は薬剤師に伝えてください。処方箋なしで入手した薬剤、ハーブ製剤、及びサプリメントについても伝えてください。Venclyxto が他の薬剤の働きに影響を及ぼすことがあるためです。同様に、他の薬剤が Venclyxto の働きに影響を及ぼす可能性もあります。

Venclyxto の使用と飲食

Venclyxto の使用中にグレープフルーツ製品、セビリアオレンジ（苦いオレンジ）、又はスターフルーツ（カランボラ）を摂取しないでください。これらを食べる、ジュースを飲む、又はこれらの成分が含まれている可能性のあるサプリメントを摂ることが該当します。一緒に摂ることで血液中のベネトクラクスの濃度を上昇させる可能性があるためです。

妊娠

- 本剤の使用中は妊娠を避けてください。妊娠している場合、妊娠している可能性がある場合、又は子どもをもうける予定がある場合は、本剤を使用する前に担当の医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。
- 妊娠中は Venclyxto を使用しないでください。妊婦におけるベネトクラクスの安全性に関する情報はありません。

避妊

- 妊娠可能な女性は、Venclyxto による治療中及び投与後 30 日間以上は極めて有効な避妊法を用いて妊娠を避けてください。ホルモンによる経口避妊薬又は装置を使用している場合は、これらは Venclyxto の影響を受ける可能性があるため、必ずバリア法（コンドームなど）による避妊法も用いてください。
- 本剤の使用中に妊娠した場合は、担当の医師に直ちに伝えてください。

授乳

本剤の使用中は授乳をしないでください。Venclyxto の有効成分が乳汁中に移行するかどうかは明らかになっていません。

受胎能

動物における所見によると、Venclyxto は男性不妊（精子数減少又は精子数ゼロ）を引き起こす可能性があります。これにより、男性が子どもをもうける能力に影響が及ぶことがあります。Venclyxto による治療を開始する前に精子貯蔵に関して担当の医師に相談してください。

自動車の運転及び機械の操作

Venclyxto の服用後に疲労を感じることがあり、自動車の運転、道具の使用、又は機械の操作の能力に影響を及ぼす場合があります。

3. Venclyxto の服用方法

本剤は、必ず担当の医師、薬剤師、又は看護師の指示どおりに服用してください。服用方法がわからない場合は担当の医師、薬剤師、又は看護師に確認してください。

服用する用量

Venclyxto による治療は 1 週間は低用量で開始してください。担当の医師が、その後の 4 週間にわたり総標準用量まで徐々に増量します。最初の 4 週間は毎週新たな包装で処方されます。

- 開始用量は 20 mg（10 mg 錠を 2 錠）1 日 1 回 7 日間です。
- 用量は 50 mg（50 mg 錠を 1 錠）1 日 1 回 7 日間に増量されます。
- 用量は 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）1 日 1 回 7 日間に増量されます。
- 用量は 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）1 日 1 回 7 日間に増量されます。
- 用量は 400 mg（100 mg 錠を 4 錠）1 日 1 回 7 日間に増量されます。
 - Venclyxto 治療を単独で受けている場合、必要な限り、標準用量である 1 日用量 400 mg を続けることになります。
 - リツキシマブと併用で Venclyxto 治療を受けている場合、400 mg 1 日 1 回を 24 ヶ月間受けることになります。

副作用のために用量調節の必要があるかもしれません。担当の医師が必要な用量を指導します。

Venclyxto の服用方法

- 錠剤を毎日ほぼ同じ時間に食事と共に服用してください。
- コップ 1 杯の水で錠剤をそのまま飲み込んでください。
- 錠剤は噛んだり、砕いたり、割ったりしないでください。

- 治療の最初の 5 週間は、血液検査によるフォローアップがしやすいように、必要に応じて朝に服用する場合があります。

Venclyxto の服用後に嘔吐した場合、同日中に追加分を服用しないでください。翌日の通常の服用時間に次に処方されている分を服用してください。本剤の使用に関して問題があれば、担当の医師に相談してください。

大量の水分の摂取

治療の最初の 5 週間の Venclyxto の服用時に大量の水を飲むことは非常に重要です。これにより、尿を通して血中からがん細胞の崩壊産物が排出されやすくなります。

Venclyxto の使用開始の 2 日前に 1.5～2L/日以上の水を飲み始める必要があります。同量のノンアルコール飲料及びカフェインレス飲料もこれに該当しますが、グレープフルーツ、セビリアオレンジ、又はスターフルーツ（カランボラ）のジュースは除外されます。Venclyxto の使用開始日に少なくとも 1.5～2L/日の水を継続して飲む必要があります。用量が増量される 2 日前及び増量された日に同量の水（1.5～2L/日以上）を飲んでください。

担当の医師が TLS のリスクがあると考える場合は、必要に応じて静脈内補液投与を受け、血液検査の回数を増やし、副作用を確認することができるよう病院で治療を受けることがあります。これにより、本剤の使用を安全に続けることができるかどうかを確かめます。

必要量を超えて Venclyxto を服用した場合

必要量を超えて Venclyxto を服用した場合は、その旨を担当の医師、薬剤師、又は看護師に相談するか、直ちに病院に行ってください。錠剤と本冊子も一緒に持って行ってください。

Venclyxto を服用し忘れた場合

- 飲み忘れが通常の服用時間から 8 時間以内である場合は、飲み忘れた分を可能な限り速やかに服用してください。
- 飲み忘れが通常の服用時間から 8 時間を超える場合は、同日中には服用しないでください。翌日に通常の服用スケジュールに戻してください。
- 飲み忘れた分の埋め合わせとして、一度に 2 回分を服用しないでください。
- 判断がつかない場合は担当の医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。

Venclyxto の使用を中止しないでください

担当の医師が中止するように指示しない限り、本剤の使用を中止しないでください。本剤の使用に関してさらに質問がある場合は、担当の医師、薬剤師、又は看護師に相談してください。

4. 起こりうる副作用

全ての薬剤と同じように、本剤により副作用が起こる可能性があります。全ての人に起こる訳ではありません。本剤により、以下の副作用が起こることがあります：

腫瘍崩壊症候群（高頻度 – 10 人中 1 人以下に影響を及ぼす可能性がある）

以下のいずれかの TLS の症状に気付いた場合は、Venclyxto の使用を中止し、直ちに医師の診察を受けてください。

- 発熱又は悪寒
- 吐き気がする、又は吐きそうになる（悪心又は吐き気）
- 錯乱
- 息切れ感
- 心拍変調
- 暗褐色又は混濁尿

- 異常な疲労感
- 筋肉痛又は関節違和感
- 発作又は痙攣発作
- 腹痛及び腹部膨満

白血球数の減少（好中球減少症）（極めて高頻度－10人中1人以上に影響を及ぼす可能性がある）
担当の医師が Venclyxto による治療中に血球数を検査します。白血球数の減少は、感染のリスクを高める可能性があります。徴候には発熱、悪寒、脱力感又は錯乱、咳嗽、排尿時の疼痛又は灼熱感があります。感染症の中には重篤で死亡に至る可能性のあるものもあります。本剤の使用中に感染症の徴候がみられる場合は、担当の医師に直ちに伝えてください。

以下のいずれかの副作用に気付いた場合は、担当の医師に伝えてください。

極めて高頻度

- 肺炎
- 上気道感染－徴候には鼻汁、咽喉痛、又は咳嗽などがあります
- 下痢
- 吐き気がする、又は吐きそうになる（悪心又は吐き気）
- 便秘
- 疲労感

血液検査では以下の結果が示されることもあります。

- 赤血球数の減少
- リンパ球と呼ばれる白血球数の減少
- カリウム濃度の上昇
- リン酸と呼ばれる体内の塩分（電解質）濃度の上昇
- カルシウム濃度の低下

高頻度（10人中1人以下に影響を及ぼす可能性がある）

- 血液の重度の感染（敗血症）
- 尿路感染
- 発熱を伴う白血球数の減少（発熱性好中球減少症）

血液検査では以下の結果が示されることもあります。

- クレアチニン濃度の上昇
- 尿素濃度の上昇

副作用の報告

副作用が発現した場合は、担当の医師、薬剤師、又は看護師に知らせてください。この冊子に記載されていない副作用が発現した場合も全てが対象となります。また、付録Vに示した国内の報告システムを介して、直接、副作用を報告することもできます。副作用を報告することで、本剤に関するより多くの安全性情報の提供が可能になります。

5. Venclyxto の保存方法

本剤を小児の目につかず手の届かない場所に保存してください。

使用期限を過ぎた本剤を使用しないでください。使用期限は外箱及びブリスターの EXP の後に記載されています。

本医薬品では特別な保存条件を必要としません。

どのような薬であっても、廃水や家庭ゴミとして廃棄しないでください。不要になった薬の廃棄方法については、担当の薬剤師に相談してください。このような対策は環境保護につながります。

6. 包装内容及びその他の情報

Venclyxto に含まれる成分

本剤の有効成分はベネトクラクスです。

- Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠：フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 10 mg を含有する。
- Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠：フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 50 mg を含有する。
- Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠：フィルムコーティング錠 1 錠中にベネトクラクス 100 mg を含有する。

他の成分：

- 錠剤コア：コポビドン（K 28）、ポリソルベート 80（E433）、コロイド無水シリカ（E551）、無水リン酸水素カルシウム（E341（ii））、フマル酸ステアリルナトリウム

フィルムコーティング：

- Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠：黄酸化鉄（E172）、ポリビニルアルコール（E1203）、二酸化チタン（E171）、マクロゴール 3350（E1521）、タルク（E553b）
- Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠：黄酸化鉄（E172）、赤酸化鉄（E172）、黒酸化鉄（E172）、ポリビニルアルコール（E1203）、二酸化チタン（E171）、マクロゴール 3350（E1521）、タルク（E553b）
- Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠：黄酸化鉄（E172）、ポリビニルアルコール（E1203）、二酸化チタン（E171）、マクロゴール 3350（E1521）、タルク（E553b）

Venclyxto の外観及び包装内容物

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠は淡黄色、円形、直径 6 mm の錠剤で片面に「V」、反対面に「10」の刻印があります。

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠は淡褐色、長径 14 mm の楕円形の錠剤で片面に「V」、反対面に「50」の刻印があります。

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠は淡黄色、長径 17.2 mm の楕円形の錠剤で片面に「V」、反対面に「100」の刻印があります。

Venclyxto 錠は、以下のとおり、外箱入りのブリスター包装で供給されます。

Venclyxto 10 mg フィルムコーティング錠：

- 10 錠（2 錠入りのブリスター包装が 5 つ）
- 14 錠（2 錠入りのブリスター包装が 7 つ）

Venclyxto 50 mg フィルムコーティング錠：

- 5 錠（1 錠入りのブリスター包装が 5 つ）
- 7 錠（1 錠入りのブリスター包装が 7 つ）

Venclyxto 100 mg フィルムコーティング錠：

- 7 錠（1 錠入りのブリスター包装が 7 つ）
- 14 錠（2 錠入りのブリスター包装が 7 つ）
- 112（4 x 28）錠（4 錠入りのブリスター包装が 7 つ入った外箱 4 つ）

全ての包装サイズが市販されるとは限りません。

製造販売承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

製造者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

本剤に関する情報が必要な場合は、製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

本冊子の最終改訂日：

その他の情報源

本医薬品に関する詳細情報は以下の欧州医薬品庁のウェブサイトから閲覧可能です。

<http://www.ema.europa.eu>

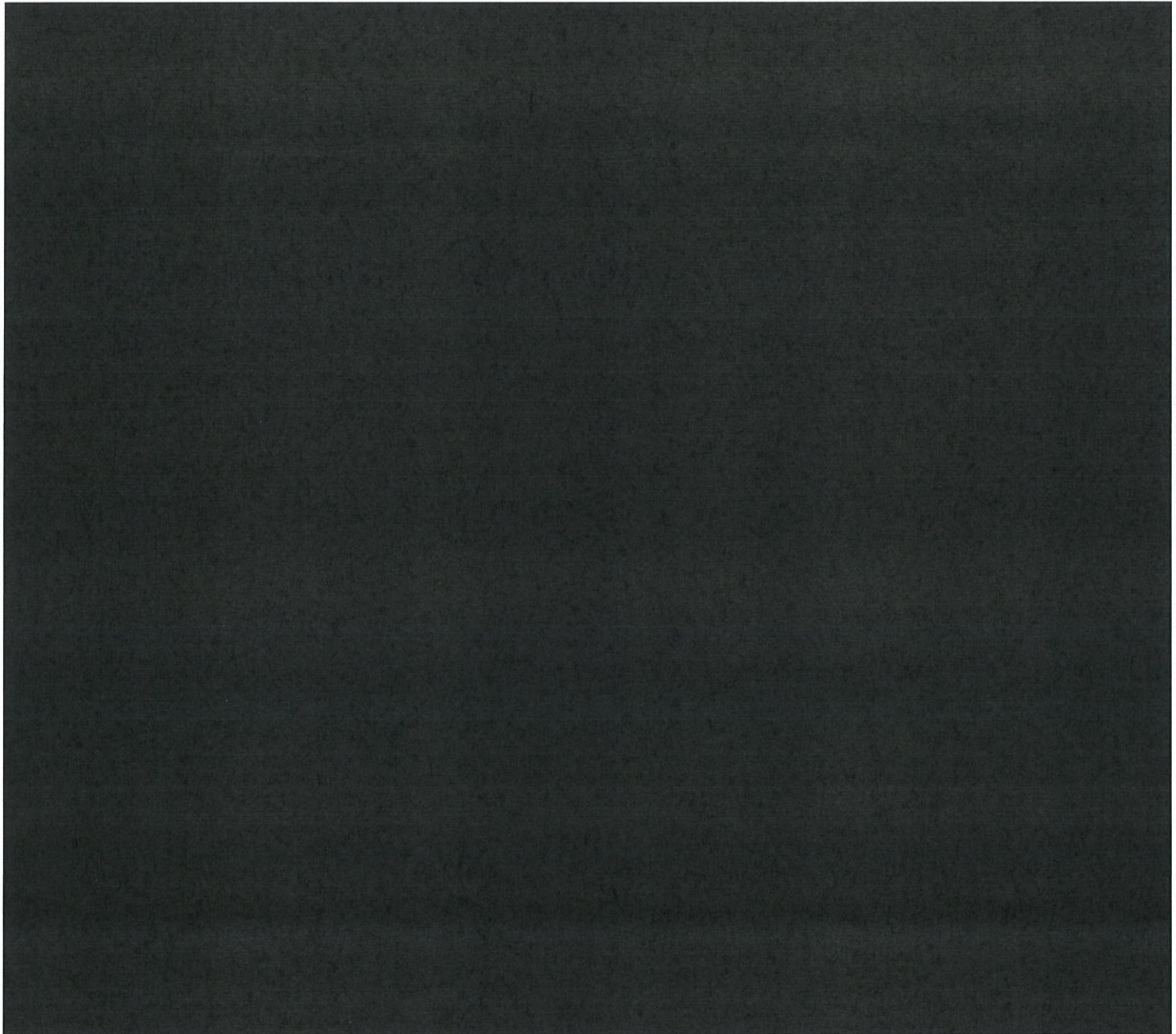
本冊子は、欧州医薬品庁のウェブサイト上では EU/EEA の言語で閲覧可能です。

本冊子の<点字>、<大文字版>のコピーを要求したり<音声版>を聴いたりする場合は、製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

1.6.3 企業中核データシート

ABBVIE
COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Venetoclax Tablets



以下，非公表のためCOMPANY CORE DATA SHEET 2～55頁を省略