# 審議結果報告書

令 和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ベネクレクスタ錠10 mg、同錠50 mg、同錠100 mg
［一　般　名］　ベネトクラクス
［申 請 者 名］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和２年６月29日

［審 議 結 果］
令和３年２月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

［承 認 条 件］
1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2．国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

# 審査報告書

令和 3 年 2 月 3 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
［一　般　名］　ベネトクラクス
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 2 年 6 月 29 日
［剤形・含量］　1 錠中にベネトクラクス 10 mg、50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
［申請区分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特記事項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 476 号、令和 2 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第五部

［審査結果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性骨髄性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、腫瘍崩壊症候群、感染症、骨髄抑制及びシトクロム P450（CYP）3A 阻害剤との薬物相互作用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］
○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
<u>○急性骨髄性白血病</u>

（下線部追加）

［用法及び用量］
<u>〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉</u>
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第 1 週目に 20 mg、第 2 週目に 50 mg、第 3 週目に 100 mg、第 4 週目に 200 mg、第 5 週目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回、7 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈急性骨髄性白血病〉

アザシチジン併用の場合：

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

シタラビン少量療法併用の場合：

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

（下線部追加）

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

別　紙

# 審査報告（1）

令和 2 年 12 月 24 日

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

**申請品目**

［販　売　名］　ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg

［一　般　名］　ベネトクラクス

［申　請　者］　アッヴィ合同会社

［申請年月日］　令和 2 年 6 月 29 日

［剤形・含量］　1 錠中にベネトクラクス 10 mg、50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤

［申請時の効能・効果］　〇再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
〇急性骨髄性白血病

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］　再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）には A 法を、急性骨髄性白血病には B 法又は C 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：

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

B 法：

アザシチジンとの併用において、通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として 400 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

C 法：

低用量シタラビンとの併用において、通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg、4 日目に 600 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として 600 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

（下線部追加、取消線部削除）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 38
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 ..... 38

［略語等一覧］

別記のとおり。

## 1.　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1　申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2019 年 9 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」を効能・効果として承認されている。

### 1.2　開発の経緯等

未治療の AML に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 AbbVie 社により、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者及び再発又は難治性の AML 患者を対象とした第Ⅱ相試験（212 試験）が、2013 年 11 月から実施された。その後、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした第 Ib 相試験（358 試験）、第Ⅰ/Ⅱ相試験（387 試験）及び 2 つの国際共同第Ⅲ相試験（656 試験及び 043 試験）が、それぞれ 2014 年 11 月、2014 年 12 月、2017 年 2 月及び 2017 年 5 月から実施された。

米国では、358 試験及び 387 試験を主要な試験成績として、2018 年 6 月に未治療の AML に関する承認申請が行われ、2018 年 11 月に「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. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」を効能・効果として迅速承認された。その後、656 試験及び 043 試験を主要な試験成績として、2020 年 10 月に「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 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.」と効能・効果が変更された。EU では、656 試験及び 043 試験を主要な試験成績として、2020 年 6 月に未治療の AML に関する承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2020 年 11 月時点において、本薬は未治療の AML に関する効能・効果で、25 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、656 試験及び 043 試験への患者登録が、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月及び 20[redacted] 年 [redacted] 月から開始された。

今般、656 試験及び 043 試験を主要な試験成績として、未治療の AML に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「急性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として、2020年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2薬）第476号）。

## 2.　品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、添加剤の安全性に関する資料が提出されている。

**2.R　機構における審査の概略**

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

**2.R.1　新添加剤について**

本製剤に含有されるコポリビドンは、新用量の追加によって本薬の 1 日最大投与量が増量されることに伴い、使用前例量を超えることから、新添加剤に該当する。

機構は、提出された資料から、コポリビドンについて、提出された資料に基づき今回の使用量における安全性上の問題はなく、本製剤におけるコポリビドンの使用は許容可能と判断した。

**3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

**4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

**5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

**6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法**

**6.1.1　海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：070 試験＜2019 年 9 月～2020 年 2 月＞）**

健康成人 40 例（PK 解析対象は 40 例）を対象に、市販製剤を用いて、10 mg 錠 10 錠、50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠の間の生物学的同等性を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を低脂肪食（総カロリー700 kcal のうち脂質 20%以下）摂取開始 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 5 日間以上とされた。

100 mg 錠 1 錠投与時に対する①50 mg 錠 2 錠及び②10 mg 錠 10 錠投与時、並びに③50 mg 錠 2 錠投与時に対する 10 mg 錠 10 錠投与時における、本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_t$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①0.937［0.852, 1.031］及び 0.889［0.808, 0.979］、②0.924［0.840, 1.017］及び 0.881［0.800, 0.969］、並びに③0.986［0.896, 1.085］及び 0.991［0.900, 1.090］であった。

**6.2　臨床薬理試験**

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、本薬/AZA 投与時及び本薬/LDAC 投与時について検討された。

### 6.2.1　海外臨床試験

#### 6.2.1.1　海外第Ⅰb 相試験（CTD 5.3.5.2-2：358 試験　Arm B＜2014 年 11 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 7 月 19 日］＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 22 例（PK 解析対象は 22 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、AZA[1] との併用で、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。また、AZA の PK に及ぼす本薬の影響を検討するため、12 例において血漿中 AZA 濃度が検討された[2]。

コホート 1：第 2、3、4 及び 5 日目にそれぞれ本薬 20、50、100 及び 200 mg を QD で食後に経口投与、第 6 日目以降は本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 2：第 2、3、4 及び 5 日目にそれぞれ本薬 50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与、第 6 日目以降は本薬 800 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 3：第 2、3 及び 4 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与、第 5 日目以降は本薬 800 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 4：第 2、3、4 及び 5 日目にそれぞれ本薬 100、200、400 及び 800 mg を QD で食後に経口投与、第 6 目以降は本薬 1,200 mg を QD で食後に反復経口投与。

第 33 日目における本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。本薬 800 mg を AZA と併用投与した際と比較して本薬 800 mg を単独投与した際（6.2.1.2 参照）に、本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったことから、AZA は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

**表 1　第 33 日目における本薬の PK パラメータ**

| 用量（mg） | 例数 | $C_{max}$（μg/mL） | $t_{max}$*1（h） | $AUC_{24h}$（μg･h/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 400 | 3*2 | 1.77±0.695 | 6.6（4.0, 8.0） | 25.7±11.1 |
| 800 | 11*3 | 2.77±1.43 | 6.6（0, 8.0） | 44.2±23.1*4 |
| 1,200 | 3 | 2.79±2.05 | 6.8（6.0, 8.0） | 22.2、95.1*5 |

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：800 mg から減量した 1 例を含む、*3：1,200 mg から減量した 1 例を含む、*4：9 例、*5：2 例

また、AZA の PK パラメータは表 2 のとおりであった。AZA 単独投与時と比較して本薬併用投与時に AZA の曝露量に明確な差異は認められなかったことから、本薬は AZA の PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

**表 2　AZA の PK パラメータ**

| コホート | 投与日（日） | 本薬（用量） | 例数 | $C_{max}$（ng/mL） | $AUC_t$（ng･h/mL） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 非併用 | 3 | 1,410±664 | 887±331 |
| | 29 | 併用（400 mg） | 1 | 944 | 716 |
| 2 及び 3 | 1 | 非併用 | 4 | 1,810±441 | 1,080±385 |
| | 29 | 併用（800 mg） | 3 | 1,200±1,100 | 830±508 |
| 4 | 1 | 非併用 | 4 | 2,400±1,000 | 964±156 |
| | 29 | 併用（1,200 mg） | 3 | 1,980±389 | 905±265 |

平均値±標準偏差（1 例の場合は個別値）

---

1) 1 サイクルを 28 日間として、AZA 75 mg/m$^2$ QD を各サイクルの第 1～7 日目に皮下又は静脈内投与。

2) AZA が静脈内投与された患者において検討された。

#### 6.2.1.2　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：387 試験　第Ⅰ相パート＜2014 年 12 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 7 月 19 日］＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 18 例（PK 解析対象は 18 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、LDAC[3] との併用で、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。また、シタラビンの PK に及ぼす本薬の影響を検討するため、17 例において血漿中シタラビン濃度が検討された。

コホート 1：第 2、3、4 及び 5 日目にそれぞれ本薬 50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与、第 6 日目以降は本薬 600 mg を QD で食後に反復経口投与。

コホート 2：第 2、3、4 及び 5 日目にそれぞれ本薬 100、200、400 及び 600 mg を QD で食後に経口投与、第 6 日目以降は本薬 800 mg を QD で食後に反復経口投与。

本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであった。本薬単独投与時と比較して LDAC 併用投与時に本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったことから、LDAC は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

**表 3　本薬の PK パラメータ**

| 用量（mg） | 投与日（日） | LDAC | 例数 | $C_{max}$（μg/mL） | $t_{max}$*1（h） | $AUC_{24h}$（μg･h/mL） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 600 | 10 | 併用 | 7 | 2.04±1.45 | 4.0（4.0, 6.0） | 33.3±27.5 |
| | 18 | 非併用 | 7 | 2.92±2.15 | 7.0（3.5, 8.0） | 51.8±36.9*2 |
| 800 | 10 | 併用 | 10 | 2.26±0.930 | 8.0（4.0, 8.0） | 33.4±14.1 |
| | 18 | 非併用 | 10 | 2.36±1.22 | 6.6（4.0, 8.0） | 35.4±19.8*3 |

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：6 例、*3：9 例

また、シタラビンの PK パラメータは表 4 のとおりであった。LDAC 単独投与時と比較して本薬併用投与時にシタラビンの曝露量に明確な差異は認められなかったことから、本薬はシタラビンの PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

**表 4　シタラビンの PK パラメータ**

| コホート | 投与日（日） | 本薬（用量） | 例数 | $C_{max}$（ng/mL） | $AUC_t$（ng･h/mL） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 非併用 | 7 | 175±47.0 | 194±66.3 |
| | 10 | 併用（600 mg） | 7 | 166±32.1 | 231±89.0 |
| 2 | 1 | 非併用 | 10 | 174±55.4 | 204±62.9 |
| | 10 | 併用（800 mg） | 10 | 175±62.3 | 202±54.9 |

平均値±標準偏差

### 6.2.2　曝露量と有効性及び安全性との関連

#### 6.2.2.1　曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）の本薬/AZA 群及び海外第Ⅰb 相試験（358 試験）の結果に基づき、AZA 又は DEC 併用投与時における本薬の曝露量（$AUC_{ss}$[4]）と OS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった。

---

3) 1 サイクルを 28 日間として、シタラビン 20 mg/m$^2$ QD を各サイクルの第 1～10 日目に皮下投与。

4) 規定用量及び F1 の積を CL/F で除して算出された。なお、$AUC_{ss}$ の算出に用いられた F1 及び CL/F は、海外臨床試験（212 試験、358 試験及び 387 試験）及び国際共同試験（656 試験及び 043 試験）で得られた本薬の PK データ（771 例、4,575 測定時点）に基づき実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.2）により推定された。

また、国際共同第Ⅲ相試験（043 試験）の本薬/LDAC 群及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（387 試験）の結果に基づき、LDAC 併用投与時における本薬の曝露量（$AUC_{ss}$[4]）と OS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった。

#### 6.2.2.2　曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）の本薬/AZA 群及び海外第Ⅰb 相試験（358 試験）の結果に基づき、AZA 又は DEC 併用投与時における本薬の曝露量（$AUC_{ss}$[4]）と Grade 3 以上の好中球減少症[5]、感染症[6]及び血小板減少症[7]の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球減少症の発現率が増加することが示唆された。一方、本薬の曝露量と Grade 3 以上の感染症及び血小板減少症の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

また、国際共同第Ⅲ相試験（043 試験）の本薬/LDAC 群及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（387 試験）の結果に基づき、LDAC 併用投与時における本薬の曝露量（$AUC_{ss}$[4]）と Grade 3 以上の好中球減少症、感染症及び血小板減少症の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R　機構における審査の概略

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

### 6.R.1　市販製剤間の互換使用について

申請者は、市販製剤の 10 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠の間の互換使用について、以下のように説明している。

070 試験に組み入れられた全例のデータを用いた解析の結果、$C_{max}$ 及び $AUC_t$ の幾何平均値の比の 90%CI は、いずれの錠剤間においても生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった（6.1.1 参照）。

070 試験では、試験を完了した被験者を約 36 例確保する旨が規定されており、有害事象により 3 種類の錠剤の投与が完了できなかった被験者 3 例及び 50 mg 錠投与時に嘔吐した被験者[8] 1 例の代替として、被験者が 4 例追加された。嘔吐した被験者の 50 mg 錠投与時に得られたデータを除外して解析した結果、100 mg 錠 1 錠投与時に対する①50 mg 錠 2 錠及び②10 mg 錠 10 錠投与時、並びに③50 mg 錠 2 錠投与時に対する 10 mg 錠 10 錠投与時における、本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_t$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①0.919［0.840, 1.006］及び 0.873［0.796, 0.957］、②0.924［0.845, 1.010］及び 0.881［0.804, 0.965］、並びに③1.006［0.919, 1.100］及び 1.009［0.921, 1.106］であり、100 mg 錠 1 錠投与時に対する 50 mg 錠 2 錠投与時の $AUC_t$ については、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。しかしながら、当該基準

---

5) MedDRA PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」、「発熱性好中球減少症」、「無顆粒球症」、「好中球減少性感染」及び「好中球減少性敗血症」が集計された。
6) MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」が集計された。
7) MedDRA PT の「血小板減少症」及び「血小板数減少」が集計された。
8) FDA のドラフトガイダンス（Guidance for Industry. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs－General Considerations. February 2019）において、嘔吐した被験者のデータを除外して解析する旨が推奨されていることを踏まえ、嘔吐した被験者の代替として、追加で被験者が登録された。

を逸脱した程度は極めて軽微であったこと等を考慮すると、100 mg 錠 1 錠投与時と 50 mg 錠 2 錠投与時との間の $AUC_t$ の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、既承認の添付文書の用法・用量に関連する注意の項で設定されている、互換使用を行わない旨の注意喚起を削除することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 2 試験、海外第Ⅰ相試験 1 試験、海外Ⅰb 相試験 1 試験、海外Ⅰ/Ⅱ試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 7 試験が提出された。

**表 5　有効性及び安全性に関する臨床試験一覧**

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略[9] | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 国内 | 834試験 | Ⅰ/Ⅱ | 第Ⅰ相パート：<br>①Arm A：再発又は難治性の NHL 又は MM 患者<br>②Arm B：再発又は難治性の CLL/SLL 患者<br>③Arm C：再発又は難治性及び強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者<br>第Ⅱ相パート：<br>④Arm D：再発又は難治性の CLL 患者 | ①20<br>② 6<br>③ 6<br>④ 6 | ①本薬 50～400 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（300～1,200 mg）まで漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与<br>②第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与した後、本薬 400 mg を QD で連日経口投与<br>③AZA[1] との併用で、第 2、3 及び 4 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で経口投与した後、400 mg を QD で連日経口投与<br>④第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与した後、RIT[10] との併用で、本薬 400 mg を QD で連日経口投与 | 安全性<br>PK |
| | 国際共同 | 656試験 | Ⅲ | 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 | 無作為化コホート：433<br>①287<br>②146<br><br>中国人安全性コホート：10 | ＜無作為化コホート＞<br>AZA[1] との併用で、以下の①及び②を投与<br>①第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で経口投与した後、400 mg を QD で連日経口投与<br>②プラセボを QD で連日経口投与<br>＜中国人安全性コホート＞<br>AZA[1] との併用で、第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で経口投与した後、400 mg を QD で連日経口投与 | 有効性<br>安全性 |
| | | 043試験 | Ⅲ | 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 | 211<br>①143<br>② 68 | LDAC[3] との併用で、以下の①及び②を投与<br>①第 1、2、3 及び 4 日目にそれぞれ本薬 100、200、400 及び 600 mg を QD で経口投与した後、600 mg を QD で連日経口投与<br>②プラセボを QD で連日経口投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 海外 | 070試験 | Ⅰ | 健康成人 | 40 | 本薬 100 mg（10 mg 錠 10 錠、50 mg 錠 2 錠又は 100 mg 錠 1 錠）を単回投与 | PK |

9) すべての試験において、本薬は食後に投与することとされた。

10) 1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1 日目に RIT 500 mg/m$^2$（第 1 サイクルのみ 375 mg/m$^2$）を静脈内投与（最大 6 サイクル）。

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略[9] | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 358試験 | Ⅰb | 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 | ①Arm A：23<br>②Arm B：22<br>③Arm C：12<br>④Arm D：50<br>⑤Arm E：50<br>⑥Arm G：55 | ＜用量漸増パート＞<br>①DEC[11]又は②AZA[1] との併用で、第 2 日目より本薬 20、50 又は 100 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（400、800 又は 1,200 mg）まで漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与<br>＜DDI パート＞<br>③DEC[11] との併用で、第 2 日目より本薬 20 mg で経口投与を開始し、400 mg まで連日漸増後、第 20 日目まで 400 mg で経口投与する。その後、ポサコナゾール（第 21 日目は 300 mg BID、第 22～28 日目は 300 mg QD）との併用で、本薬 50 又は 100 mg を QD で連日経口投与<br>＜用量拡大パート 1＞<br>④DEC[11] 又は⑤AZA[1] との併用で、第 1 日目より本薬 100 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（400 又は 800 mg）まで連日漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与<br>＜用量拡大パート 2＞<br>⑥AZA[1] との併用で、第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で経口投与した後、400 mg を QD で連日経口投与 | 安全性<br>PK |
| | | 387試験 | Ⅰ/Ⅱ | 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 | 第Ⅰ相パート：18<br>初期第Ⅱ相パート：53<br>第Ⅱ相パートコホート C：23 | 第Ⅰ相パート：<br>LDAC[3] との併用で、第 2 日目より本薬 50 又は 100 mg を QD で経口投与を開始し、各規定用量（600 又は 800 mg）まで連日漸増後、各規定用量を QD で連日経口投与<br>初期第Ⅱ相パート：<br>LDAC[3] との併用で、第 2 日目より本薬 50 mg を QD で経口投与を開始し、600 mg まで連日漸増後、600 mg を QD で連日経口投与<br>第Ⅱ相パートのコホート C：<br>LDAC[3] との併用で、本薬 100 mg を QD で経口投与を開始し、600 mg まで連日漸増後、600 mg を QD で連日経口投与 | 有効性<br>安全性 |
| | | 212試験 | Ⅱ | AML 患者 | 32 | 第 1、2、3、4、5 及び 6 日目にそれぞれ本薬 20、50、100、200、400 及び 800 mg を QD で経口投与した後、800 mg を QD で連日経口投与 | 有効性<br>安全性 |

### 7.1 評価資料

以下に記載する CR、CRi 及び PR の判定は、IWG の定義（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）に準じて設定され、下記の定義に基づき行われることとされた。

- CR：以下のすべての条件を満たす。
  - 好中球絶対数が $1\times10^9$ /L 超かつ血小板数 $100\times10^9$ /L 超で、赤血球輸血に非依存な状態、かつ骨髄中の芽球数が 5%未満である[12]。
  - アウエル小体を伴う芽球がない状態。髄外性白血病が認められない。
- CRi：好中球絶対数 $1\times10^9$ /L 又は血小板数 $100\times10^9$ /L 未満[13] で、他の CR の条件を満たす。ただ

[11] 1 サイクルを 28 日間として、DEC（本邦未承認）1 回 20 mg/m$^2$ を各サイクルの第 1～5 日目に QD 静脈内投与。

[12] 834 試験では、好中球絶対数は $1\times10^9$/L 超、血小板数は $100\times10^9$/L 以上とされ、043 試験、358 試験及び 387 試験では、好中球絶対数は $1\times10^9$/L 以上、血小板数は $100\times10^9$/L 以上とされた。また、212 試験では、好中球絶対数が $1\times10^9$ /L 以上かつ血小板数 $100\times10^9$ /L 以上で、骨髄中の芽球数は 5%以下とされた。

[13] 656 試験では、好中球絶対数が $1\times10^9$ /L 以下又は血小板数 $100\times10^9$ /L 以下とされた。

し、赤血球輸血依存の状態も含む。

- PR：CR の血液学的検査値の基準をすべて満たすが、骨髄穿刺液中の芽球割合が 5～25%で、50%以上の減少が認められる[14]。

### 7.1.1 臨床薬理試験

#### 7.1.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.2-1：070 試験＜20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月＞）

健康成人を対象に実施され、治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

### 7.1.2 国内臨床試験

#### 7.1.2.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：834 試験＜20■ 年 ■ 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 1 月 18 日］[15]＞）

AML 患者（Arm C、目標症例数：6 例）を対象に、本薬/AZA 投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。なお、Arm A、B 及び D の成績については、初回承認時に評価済みであることから、本報告書では当該成績の記載は省略し、新たに提出された Arm C の成績のみ記載する（「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書　ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）。

用法・用量は、AZA[1] との併用で、第 2、3 及び 4 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/6 例（16.7%：脳出血）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.1.3 国際共同試験

#### 7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：656 試験＜2017 年 2 月～実施中［データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日］＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療[16]の AML 患者（目標症例数：400 例）を対象に、本薬/AZA 投与の有効性及び安全性をプラセボ/AZA 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 27 の国又は地域、134 施設で実施された。なお、中国人の AML 患者を対象に、本薬/AZA 投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照コホート（中国人安全性コホート、目標症例数：12 例）が設定されているが、本報告書では当該コホートの成績の記載は省略する。

用法・用量は、AZA[1] との併用で、第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg 又はプラセボを QD で食後に経口投与した後、本薬 400 mg 又はプラセボを QD で食後に連日経口投与することとされ、中止基準に合致しない限り投与を継続することとされた。

---

[14] 212 試験においては、骨髄穿刺液中の芽球割合が 5～25%での基準は設定されず、50%以上の減少が認められることとされた。

[15] Arm C の治験期間。

[16] MDS に対して脱メチル化剤又は化学療法による治療歴がある患者は除外された。

本試験に登録され、無作為化された 433 例（本薬/AZA 群 287 例、プラセボ/AZA 群 146 例）のうち、治験実施計画書改訂前の 2 例を除く[17] 431 例が FAS として有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/AZA 群 24 例、プラセボ/AZA 群 13 例）。また、無作為化された 433 例のうち、治験薬が投与された 427 例（本薬/AZA 群 283 例、プラセボ/AZA 群 144 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/AZA 群 24 例、プラセボ/AZA 群 13 例）。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による CR＋CRi 率及び OS とされ、CR＋CRi 率の有意水準は両側 0.01、OS の有意水準は両側 0.04 と設定されたが[18]、CR＋CRi 率に統計学的な有意差が認められた場合には OS の有意水準は両側 0.05 とすることとされた。有効性の評価を目的とした中間解析が 2 回計画され、第 1 回目の中間解析は最初の 225 例が無作為化されてから 6 カ月後に CR＋CRi 率の解析[19] を実施、第 2 回目の中間解析は 270 件の OS イベント（目標イベント数 360 件の 75%）が観察された時点で OS の解析を実施することとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、第 1 回中間解析時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日）における、治験責任医師判定による CR＋CRi 率の結果は表 6 のとおりであり、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群の優越性が検証された[20]。

**表 6　最良総合効果及び CR＋CRi 率**
**（治験責任医師判定、FAS、2018 年 10 月 1 日データカットオフ）**

| 最良総合効果 | 例数（%） | |
|---|---|---|
| | 本薬/AZA 群<br>147 例 | プラセボ/AZA 群<br>79 例 |
| CR | 44（29.9） | 12（15.2） |
| CRi | 52（35.4） | 8（10.1） |
| CR＋CRi<br>（CR＋CRi 率［95%CI］*1（%）） | 96<br>（65.3［57.0, 73.0］） | 20<br>（25.3［16.2, 36.4］） |
| p 値*2 | ＜0.001 | |

*1：二項分布に基づく正確な CI、*2：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中等度、又は不良）を層別因子とした CMH 検定により算出、有意水準両側 0.01

また、第 2 回中間解析時点（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群の優越性が検証された[21]。

---

17) 治験実施計画書初版では、60 歳以上が対象とされていたが、治験実施計画書改定第 1 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付け）において、18 歳以上で強力な寛解導入療法の適応とならない患者も対象とし、割付け時の層別因子が変更されたことから、変更前の 2 例は有効性の解析対象から除外された。

18) 日本及び EU における主要評価項目は、CR＋CRi 率及び OS、米国における主要評価項目は OS とされた。

19) OS については記述的な解析のみ実施することとされたが、名目上の有意水準として片側 0.0001 を消費することとされた。

20) 第 1 回中間解析では、IDMC により試験計画の変更を行わず試験を継続することが勧告された。

21) 当該解析結果に基づき、IDMC により試験の早期中止が勧告された。

**表 7　OS の第 2 回中間解析結果（FAS、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）**

| | 本薬/AZA 群 | プラセボ/AZA 群 |
|---|---|---|
| 例数 | 286 | 145 |
| 死亡（%） | 161（56.3） | 109（75.2） |
| 中央値［95%CI］（カ月） | 14.7［11.9, 18.7］ | 9.6［7.4, 12.7］ |
| ハザード比*1［95%CI］ | 0.662［0.518, 0.845］ | |
| p 値（両側）*2 | ＜0.001 | |

*1：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中等度、又は不良）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準両側 0.02

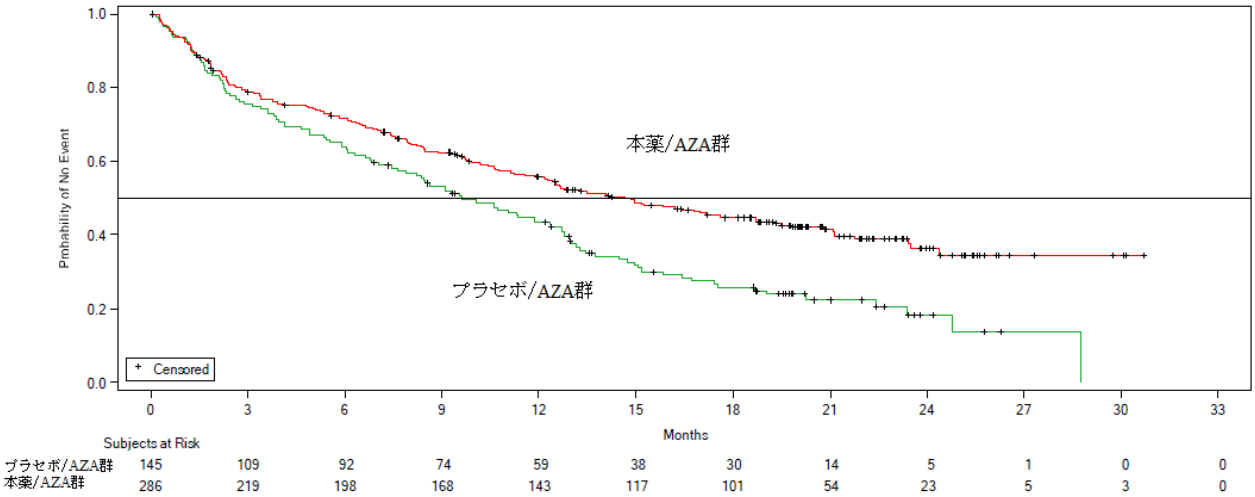


**図 1　OS の第 2 回中間解析結果の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）**

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/AZA 群 64/283 例（22.6%）、プラセボ/AZA 群 29/144 例（20.1%）に認められた。死因は、本薬/AZA 群で肺炎 11 例、敗血症 6 例、死亡 4 例、心停止、頭蓋内出血及び呼吸不全各 3 例、敗血症性ショック及び心房細動各 2 例、腸球菌感染/クレブシエラ感染、多臓器機能不全症候群/全身性炎症反応症候群、サルモネラ菌性胃腸炎/腎不全、大腸菌性敗血症/敗血症性ショック、昏睡/痙攣発作、多臓器機能不全症候群、全身性炎症反応症候群、腎不全、心不全、急性心不全、心筋梗塞、出血性胃炎、腸出血、全身健康状態低下、突然死、肛門膿瘍、カンジダ性敗血症、インフルエンザ、成長障害、脳新生物、脳血腫、脳出血、脳梗塞、脳血管発作、出血性卒中、虚血性脳卒中、真菌性敗血症、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各 1 例、プラセボ/AZA 群で敗血症 4 例、肺炎 3 例、死亡 2 例、心停止/敗血症、急性呼吸不全/ライノウイルス感染、大腸菌感染/クレブシエラ感染、代謝性アシドーシス/心突然死、心停止、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群、全身性炎症反応症候群、全身健康状態低下、脳出血、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、心肺停止、心血管不全、心筋虚血、カテーテル留置部位出血、硬膜下血腫、喀血、肺臓炎及び低血圧各 1 例であった。このうち、本薬/AZA 群の腸球菌感染/クレブシエラ感染、大腸菌性敗血症/敗血症性ショック、敗血症性ショック、死亡、カンジダ性敗血症、肺炎、敗血症、頭蓋内出血、腎不全、急性呼吸不全、呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各 1 例、プラセボ/AZA 群の発熱性好中球減少症及び心肺停止各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は、本薬/AZA 群腹腔動脈閉塞 1 例、プラセボ/AZA 群肺炎 1 例であり、腹腔動脈閉塞 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった）。

#### 7.1.3.2　国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：043 試験＜2017 年 5 月～実施中［有効性のデータカットオフ日：2019 年 2 月 15 日、安全性のデータカットオフ日：2019 年 8 月 15 日］＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療[22] の AML 患者（目標症例数：210 例）を対象に、本薬/LDAC 群の有効性及び安全性をプラセボ/LDAC 群と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、76 施設で実施された。

用法・用量は、LDAC[3] との併用で、第 1、2、3 及び 4 日目にそれぞれ本薬 100、200、400 及び 600 mg 又はプラセボを QD で食後に経口投与した後、本薬 600 mg 又はプラセボを QD で食後に連日経口投与することとされ、中止基準に合致しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 211 例全例（本薬/LDAC 群 143 例、プラセボ/LDAC 群 68 例）が FAS として有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/LDAC 群 18 例、プラセボ/LDAC 群 9 例）。また、無作為化された 211 例のうち、治験薬が投与された 210 例（本薬/LDAC 群 142 例、プラセボ/LDAC 群 68 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/LDAC 群 18 例、プラセボ/LDAC 群 9 例）。

本試験の主要評価項目は OS とされ、133 件の OS イベント数が認められた時点で解析を実施することとされた。

有効性について、主要解析時点（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであり、プラセボ/LDAC 群に対する本薬/LDAC 群の優越性は検証されなかった。

**表 8　OS の解析結果（FAS、2019 年 2 月 15 日データカットオフ）**

| | 本薬/LDAC 群 | プラセボ/LDAC 群 |
|---|---|---|
| 例数 | 143 | 68 |
| 死亡（%） | 86（60.1） | 47（69.1） |
| 中央値［95%CI］（カ月） | 7.2［5.6, 10.1］ | 4.1［3.1, 8.8］ |
| ハザード比*1［95%CI］ | 0.749［0.524, 1.071］ | |
| p 値（両側）*2 | 0.114 | |

*1：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、AML 発症様式（*de novo*、又は二次性）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準両側 0.044

[22] MDS に対する前治療歴はシタラビンの使用を除いて許容された。

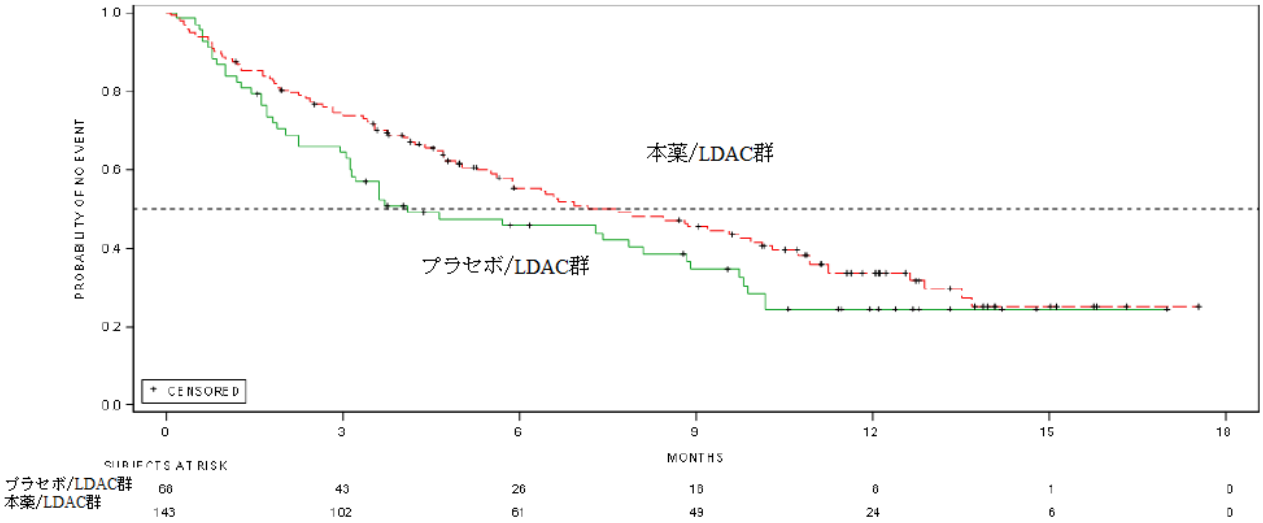


**図 2　OS の解析結果の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2019 年 2 月 15 日データカットオフ）**

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/LDAC 群 33/142 例（23.2%）、プラセボ/LDAC 群 14/68 例（20.6%）に認められた。死因は、本薬/LDAC 群で肺炎 6 例、敗血症性ショック及び敗血症各 4 例、急性心不全 3 例、腰筋膿瘍/敗血症性ショック、TLS/肺炎/肺胞出血、TLS、多臓器機能不全症候群、ブドウ球菌性敗血症、貧血、血小板減少症、びらん性胃炎、突然死、アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、脳出血、脳血管発作及び一過性脳虚血発作各 1 例、プラセボ/LDAC 群で敗血症性ショック 2 例、敗血症性ショック/ブドウ球菌性肺炎、急性心不全、心停止、多臓器機能不全症候群、死亡、全身健康状態低下、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、カンジダ性敗血症、シュードモナス菌性肺感染、頭蓋内出血及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬/LDAC 群の TLS/肺炎/肺胞出血、肺炎、TLS、びらん性胃炎、アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ/LDAC 群の心停止、カンジダ性敗血症、敗血症、敗血症性ショック及び頭蓋内出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は、本薬/LDAC 群肺炎 1 例、プラセボ/LDAC 群多臓器不全症候群 1 例であり、肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった）。

### 7.1.4　海外臨床試験

#### 7.1.4.1　海外第 I b 相試験（CTD 5.3.5.2-2：358 試験＜2014 年 11 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 7 月 19 日］＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（目標症例数：212 例、用量漸増パート 48 例（Arm A 及び B）、用量拡大パート 1（Arm D 及び E）100 例、用量拡大パート 2（Arm G）55 例、DDI パート（Arm C）12 例）を対象に、本薬と AZA、DEC 又はポサコナゾールとの併用投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、Arm A は DEC[11] との併用、Arm B は AZA[1] との併用で、第 2 日目に本薬 20、50 又は 100 mg を QD で食後に経口投与を開始し、第 5 又は 6 日目まで連日漸増した後、規定用量とされた 400、800 又は 1,200 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。用量拡大パート 1 では、Arm D は DEC[11] との併用、Arm E は AZA[1] との併用で、第 1 日目に本薬 100 mg を QD で

食後に経口投与を開始し、第 3 又は 4 日目まで連日漸増した後、規定用量とされた 400（Arm D1 又は E1）又は 800 mg（Arm D2 又は E2）を QD で食後に連日経口投与することとされた。用量拡大パート 2 の Arm G では、AZA[1)] との併用で、第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ本薬 100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。DDI パートの Arm C では、DEC[11)] との併用で、第 2 日目に本薬 20 mg を QD で食後に経口投与を開始し、第 6 日目まで連日漸増した後、第 20 日目まで規定用量とされた 400 mg を QD で食後に連日経口投与し、第 21～28 日目はポサコナゾール（第 21 日目は 300 mg BID、第 22～28 日目は 300 mg QD で投与）との併用で、本薬 50 又は 100 mg に減量して QD で食後に連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 212 例全例（Arm A 23 例、Arm B 22 例、Arm C 12 例、Arm D1 25 例、Arm D2 25 例、Arm E1 25 例、Arm E2 25 例及び Arm G 55 例）に本薬が投与され、FAS として有効性及び安全性の解析対象とされた。

用量漸増パート（Arm A 及び Arm B）の DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

有効性について、治験責任医師判定による奏効率及び CR＋CRi 率の結果は表 9 のとおりであった。

**表 9　最良総合効果、奏効率及び CR＋CRi 率**
**（治験責任医師判定、FAS、2019 年 7 月 19 日データカットオフ）**

| 最良総合効果 | 例数（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Arm D1<br>400 mg<br>25 例 | Arm D2<br>800 mg<br>25 例 | Arm E1<br>400 mg<br>25 例 | Arm E2<br>800 mg<br>25 例 | Arm G<br>55 例 |
| CR | 15（60.0） | 11（44.0） | 11（44.0） | 10（40.0） | 24（43.6） |
| CRi | 5（20.0） | 8（32.0） | 8（32.0） | 5（20.0） | 13（23.6） |
| PR | 0 | 0 | 0 | 1（4.0） | 0 |
| 奏効*1<br>（奏効率［95%CI］（%）*2） | 20<br>（80.0［59.3, 93.2］） | 19<br>（76.0［54.9, 90.6］） | 19<br>（76.0［54.9, 90.6］） | 16<br>（64.0［42.5, 82.0］） | 37<br>（67.3［53.3, 79.3］） |
| CR＋CRi<br>（CR＋CRi 率<br>［95%CI］（%）*2） | 20<br>（80.0［59.3, 93.2］） | 19<br>（76.0［54.9, 90.6］） | 19<br>（76.0［54.9, 90.6］） | 15<br>（60.0［38.7, 78.9］） | 37<br>（67.3［53.3, 79.3］） |

*1：CR＋CRi＋PR、*2：二項分布に基づく正確な CI

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Arm A 4/23 例（17.4%）、Arm B 2/22 例（9.1%）、Arm C 4/12 例（33.3%）、Arm D1 2/25 例（8.0%）、Arm D2 3/25 例（12.0%）、Arm E1 3/25 例（12.0%）、Arm E2 5/25 例（20.0%）、Arm G 10/55 例（18.2%）に認められた。死因は、Arm A で悪性新生物進行 2 例、菌血症及び呼吸不全各 1 例、Arm B で悪性新生物進行及び敗血症各 1 例、Arm C で悪性新生物進行、腸の軸捻転，肺炎及び敗血症各 1 例、Arm D1 で肺炎及び呼吸停止各 1 例、Arm D2 で肺炎、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、Arm E1 で多臓器機能不全症候群、突然死及び真菌性肺炎各 1 例、Arm E2 で感染、シュードモナス性敗血症、敗血症性ショック、頭蓋内出血及び呼吸不全各 1 例、Arm G で呼吸不全 2 例、心筋梗塞、腸管虚血、多臓器機能不全症候群、クレブシエラ性菌血症、肺炎、敗血症性ショック、真菌性副鼻腔炎及び急性呼吸不全各 1 例であった。このうち、Arm B の敗血症 1 例、Arm D2 の肺炎 1 例、Arm E1 の突然死 1 例、Arm E2 のシュードモナス性敗血症 1 例、Arm G の肺炎及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.1.4.2　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：387 試験＜2014 年 12 月～実施中［データカットオフ日：2019 年 7 月 19 日］＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（目標症例数：第Ⅰ相パート 42 例、初期第Ⅱ相パート 50 例、第Ⅱ相パートコホート C　20 例[23]）を対象に、本薬/LDAC 投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、第Ⅰ相パートでは、LDAC[3] との併用で、第 2 日目に本薬 50 又は 100 mg を QD で食後に経口投与を開始し、第 5 日目まで連日漸増した後、規定用量とされた 600 又は 800 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。初期第Ⅱ相パートでは、LDAC[3] との併用で、第 2 日目に本薬 50 mg QD で食後に経口投与を開始し、第 6 日目まで連日漸増した後、規定用量とされた 600 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。第Ⅱ相パートのコホート C では、LDAC[3] との併用で、第 1 日目に本薬 100 mg QD で食後に経口投与を開始し、第 4 日目まで連日漸増した後、規定用量とされた 600 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 94 例（第Ⅰ相パート 18 例、初期第Ⅱ相パート 53 例、第Ⅱ相パートコホート C 23 例）のうち、本薬が投与された初期第Ⅱ相パート及び第Ⅱ相パートコホート C のそれぞれ 53 例及び 21 例が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 92 例が安全性の解析対象とされた。

第Ⅰ相パートの DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は 800 mg 群 1/10 例（血小板減少症の持続）に認められ、本薬/LDAC 投与時の本薬の MTD は 600 mg とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効率及び CR＋CRi 率の結果は表 10 のとおりであった。

**表 10　最良総合効果、奏効率及び CR＋CRi 率**
**（治験責任医師判定、2019 年 7 月 19 日データカットオフ）**

| 最良総合効果 | 例数（%） | |
|---|---|---|
| | 初期第Ⅱ相パート 53 例 | 第Ⅱ相パートコホート C 21 例 |
| CR | 11（20.8） | 5（23.8） |
| CRi | 20（37.7） | 3（14.3） |
| PR | 1（1.9） | 0 |
| 奏効（CR＋CRi＋PR）（奏効率［95%CI］（%）*） | 32（60.4［46.0, 73.5］） | 8（38.1［18.1, 61.6］） |
| CR＋CRi（CR＋CRi 率［95%CI］（%）*） | 31（58.5［44.1, 71.9］） | 8（38.1［18.1, 61.6］） |

*：二項分布に基づく正確な CI

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第Ⅰ相パート 5/18 例（27.8%）、初期第Ⅱ相パート 11/53 例（20.8%）及び第Ⅱ相パートコホート C　4/21 例（19.0%）に認められた。死因は、第Ⅰ相パートで悪性新生物進行 2 例、肺感染、多臓器機能不全症候群/敗血症性ショック及びカンジダ性肺炎各 1 例、初期第Ⅱ相パートで悪性新生物進行 3 例、死亡、突然死、急性肝不全、肺炎、敗血症、脳出血、頭蓋内出血及び呼吸不全各 1 例、第Ⅱ相パートコホート C で肺感染、肺敗血症、敗血症及び頭蓋内出血各 1 例であった。このうち、第Ⅰ相パートのカンジダ性肺炎 1 例、初期第Ⅱ相パートの死亡及び急性肝不全各 1 例、第Ⅱ相パートコホート C の肺感染及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

[23] 第Ⅱ相パートのコホート C では、医学的に適応となる支持療法（強い CYP3A 阻害剤等）の追加投与が認められている患者が組み入れられた。

#### 7.1.4.3　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-4：212 試験＜2013 年 11 月～2014 年 12 月＞）

AML 患者（目標症例数：パート 1　19 例、パート 2　35 例）を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、第 1、2、3、4、5 及び 6 日目にそれぞれ本薬 20、50、100、200、400 及び 800 mg を QD で食後に経口投与した後、本薬 800 mg を QD で食後に連日経口投与することとされた。

本試験のパート 1 に登録された 32 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた[24]。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効（CR＋CRi＋PR）率［95%CI］（%）は、18.8［7.2, 36.4］（6/32 例：CR 2 例、CRi 4 例、PR 0 例）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 12/32 例（37.5%）に認められた。疾患進行 8 例以外の死因は、クローン病、死亡、肺炎及び敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.R　機構における審査の概略

### 7.R.1　審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした 2 つの国際共同第Ⅲ相試験（656 試験及び 043 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、656 試験及び 043 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

### 7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して、本薬/AZA 投与の有効性は示されたと判断した。また、当該患者に対して、本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1　対照群について

申請者は、656 試験及び 043 試験における対照群の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

656 試験の計画当時、AZA は米国及び本邦において AML に係る効能・効果で承認されていなかった[25]が、NCCN Compendium（NCCN Drugs & Biologics Compendium as of 11 May 2017）において、強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して AZA 単独投与が治療選択肢の一つとして推奨されていた。

また、043 試験の計画当時、NCCN ガイドライン（v.2.2016）等において、強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して LDAC 単独投与が治療選択肢の一つとして推奨されていた。

---

[24] パート 1 の中間解析の結果、有効性が不十分であると判断され、パート 2（拡大パート）は実施されなかった。
[25] 欧州では、656 試験の計画当時、造血幹細胞移植の適応とならない AML に対して AZA が承認されていた。

以上より、656 試験及び 043 試験の対照群をそれぞれプラセボ/AZA 投与群及びプラセボ/LDAC 投与群と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2　有効性の評価項目及び評価結果について

①　本薬/AZA 投与の有効性について

656 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による CR＋CRi 率及び OS について、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群の優越性が検証された（7.1.3.1 参照）。

また、事後的な解析として実施された、IRC 判定による CR＋CRi 率は表 11 のとおりであった。

**表 11　最良総合効果及び CR＋CRi 率**
**（IRC 判定、FAS、2018 年 10 月 1 日データカットオフ）**

| 最良総合効果 | 例数（%） | |
|---|---|---|
| | 本薬/AZA 群<br>147 例 | プラセボ/AZA 群<br>79 例 |
| CR | 30（20.4） | 13（16.5） |
| CRi | 58（39.5） | 6（7.6） |
| CR＋CRi<br>（CR＋CRi 率［95%CI］*1（%）） | 88<br>（59.9［51.5, 67.9］） | 19<br>（24.1［15.1, 35.0］） |
| p 値*2 | ＜0.001 | |

*1：二項分布に基づく正確な CI、*2：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中等度、又は不良）を層別因子とした CMH 検定

656 試験の日本人集団における、治験責任医師判定による CR＋CRi 率の結果、並びに OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12、表 13 及び図 3 のとおりであった[26]。

**表 12　最良総合効果及び CR＋CRi 率**
**（治験責任医師判定、日本人集団、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）**

| 最良総合効果 | 例数（%） | |
|---|---|---|
| | 本薬/AZA 群<br>24 例 | プラセボ/AZA 群<br>13 例 |
| CR | 11（45.8） | 2（15.4） |
| CRi | 5（20.8） | 0 |
| CR＋CRi<br>（CR＋CRi 率［95%CI］*1（%）） | 16<br>（66.7［44.7, 84.4］） | 2<br>（15.4［1.9, 45.4］） |
| p 値*2 | 0.001 | |

*1：二項分布に基づく正確な CI、*2：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中等度、又は不良）を層別因子とした層別 CMH 検定

**表 13　OS の第 2 回中間解析結果（日本人集団、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）**

| | 本薬/AZA 群 | プラセボ/AZA 群 |
|---|---|---|
| 例数 | 24 | 13 |
| 死亡（%） | 10（41.7） | 9（69.2） |
| 中央値［95%CI］（カ月） | NE［10.6, NE］ | 8.6［2.7, 20.3］ |
| ハザード比［95%CI］ | 0.521［0.204, 1.326］ | |
| p 値（両側）* | 0.171 | |

*：log-rank 検定

[26] 第 1 回中間解析時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日）において、解析対象となる日本人患者はいなかったため、第 2 回中間解析時点の結果を示す。

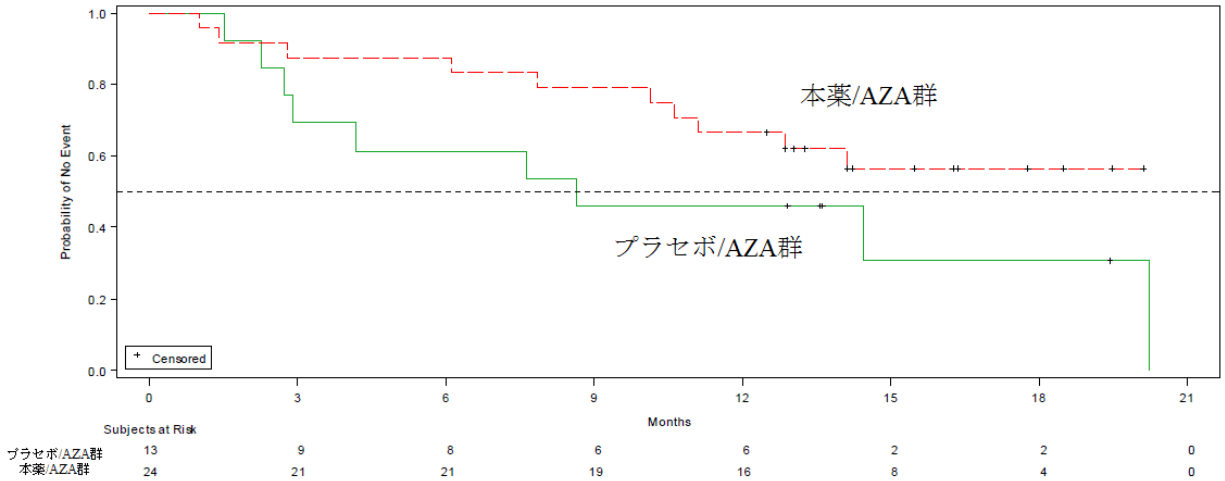


**図 3　OS の第 2 回中間解析結果の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）**

② 本薬/LDAC 投与の有効性について

申請者は、本薬/LDAC 投与の有効性について、以下のように説明している。

043 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ/LDAC 群に対する本薬/LDAC 群の優越性は検証されなかった（7.1.3.2 参照）。しかしながら、当該結果が得られた原因に関する下記（ｉ）及び（ⅱ）の検討結果等を考慮すると、本薬/LDAC 投与の有効性は期待できると考える。

（ｉ）予後因子について

043 試験において、OS に関連する予後因子を特定するために Cox 回帰モデルに基づく変数選択を実施した結果、5 つの共変量（投与群、年齢、AML 発症様式、PS 及び細胞遺伝学的リスク）が OS の結果に影響を及ぼすことが示唆された。当該共変量で調整した解析を実施した結果、OS のハザード比［95%CI］は 0.671［0.467, 0.964］であり、投与群間での予後因子の不均衡が 043 試験の OS の結果に影響した可能性が考えられた。

（ⅱ）OS の解析における被験者の打切りについて

OS の解析において、主要解析時点で生存していた場合でも、主要解析時点以前の最終観察時点で打切りとして取り扱われる。043 試験では、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で、治験薬の投与中であるにもかかわらず打切りとして取り扱われた患者の割合が高かった（本薬/LDAC 群 26.6%、プラセボ/LDAC 群 10.3%）ことから、主要解析時点から 6 カ月後に追加解析（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）を実施した。その結果、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 4 のとおりであり、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で OS の延長傾向が認められた。以上より、治験薬投与開始から主要解析時点までの期間が短かったことによる、OS 解析における被験者の早期打切りが OS の結果に影響した可能性が考えられた。

**表 14　OS の追加解析結果（FAS、2019 年 8 月 15 日データカットオフ）**

| | 本薬/LDAC 群 | プラセボ/LDAC 群 |
|---|---|---|
| 例数 | 143 | 68 |
| 死亡（%） | 99（69.2） | 54（79.4） |
| 中央値［95%CI］（カ月） | 8.4［5.9, 10.1］ | 4.1［3.1, 8.1］ |
| ハザード比*1［95%CI］ | 0.704［0.503, 0.985］ | |
| p 値（両側）*2 | 0.040 | |

*1：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、AML 発症様式（*de novo*、又は二次性）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

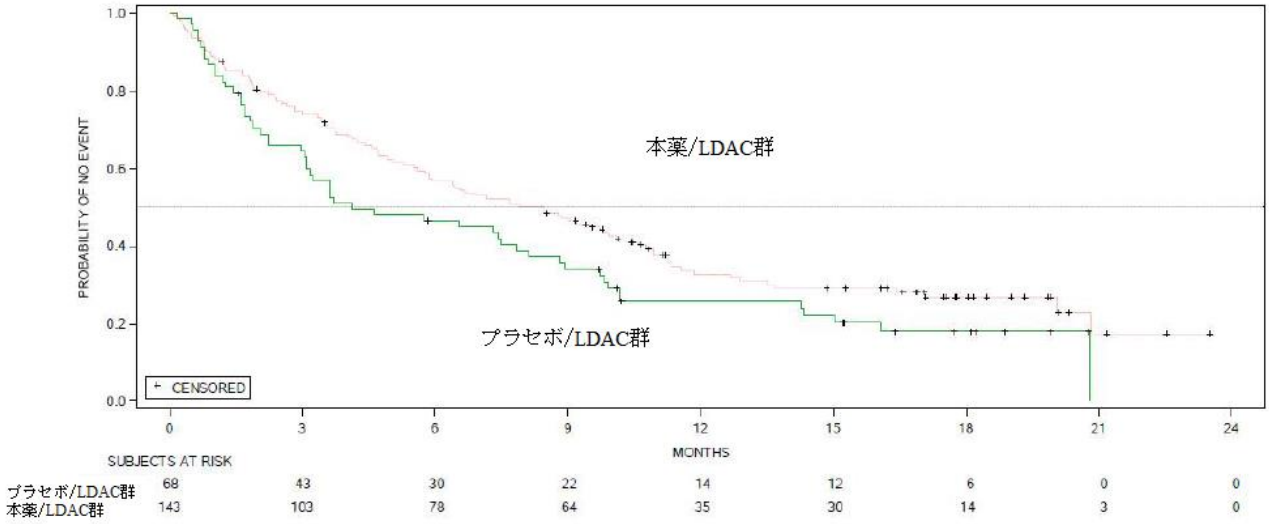


**図 4　OS の追加解析結果の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2019 年 8 月 15 日データカットオフ）**

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

043 試験の日本人集団における、主要解析時点及び 6 カ月後の追加解析時点の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 15 及び図 5 のとおりであった。

**表 15　日本人集団の OS の解析結果**
**（主要解析（2019 年 2 月 15 日データカットオフ）及び追加解析（2019 年 8 月 15 日データカットオフ））**

| | 主要解析 | | 追加解析 | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬/LDAC 群 | プラセボ/LDAC 群 | 本薬/LDAC 群 | プラセボ/LDAC 群 |
| 例数 | 18 | 9 | 18 | 9 |
| 死亡（%） | 14（77.8） | 7（77.8） | 14（77.8） | 9（100） |
| 中央値［95%CI］（カ月） | 4.7［2.4, 8.9］ | 8.1［0.8, NE］ | 4.7［2.4, 8.9］ | 8.1［0.8, 15.0］ |
| ハザード比［95%CI］ | 1.169［0.468, 2.923］ | | 0.928［0.399, 2.156］ | |
| p 値（両側）* | 0.735 | | 0.864 | |

*：log-rank 検定

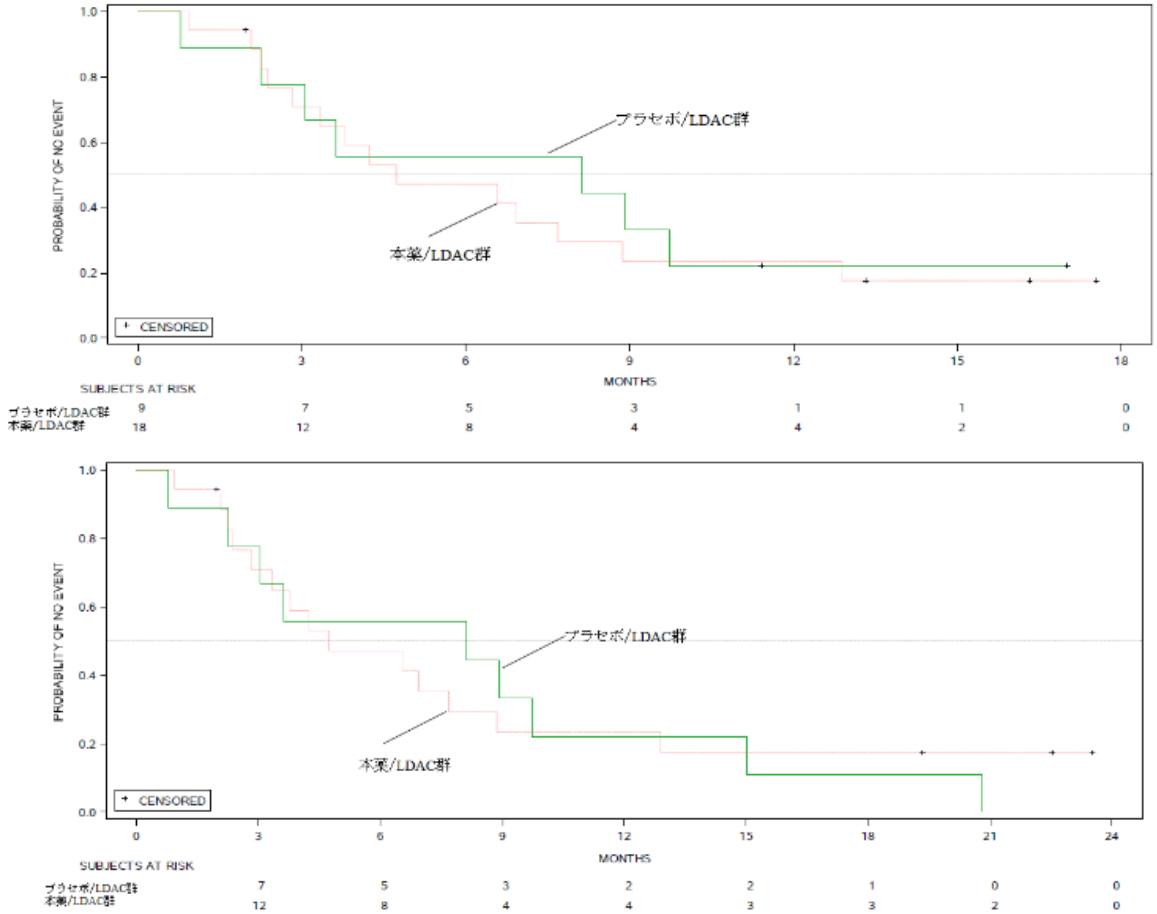


**図 5　日本人集団の OS の解析結果の Kaplan-Meier 曲線**
**（上：主要解析（2019 年 2 月 15 日データカットオフ）、下：追加解析（2019 年 8 月 15 日データカットオフ））**

下記の検討結果等を考慮すると、043 試験の主要解析時点及び 6 カ月後の追加解析時点での日本人患者の OS の部分集団解析の結果について、全体集団の結果と異なる傾向が認められた原因として、日本人患者数が少なかったこと、後治療の影響、細胞遺伝学的リスクの不均衡等が考えられる。

- 治験薬投与中止後に化学療法による後治療を受けた日本人患者の割合は、本薬/LDAC 群で 27.8%（5/18 例）、プラセボ/LDAC 群で 66.7%（6/9 例）であり、後治療が施行された日本人患者（11 例）及び施行されなかった日本人患者（16 例）における OS のハザード比［95%CI］は、それぞれ 1.765［0.496, 6.286］及び 0.872［0.187, 4.076］であった。
- 細胞遺伝学的リスク（中程度及び不良）を有する日本人患者の割合は、本薬/LDAC 群でそれぞれ 44.4%（8/18 例）及び 55.6%（10/18 例）、プラセボ/LDAC 群でそれぞれ 66.7%（6/9 例）及び 33.3%（3/9 例）であり、当該共変量で調整した解析における OS のハザード比［95%CI］は、主要解析時点及び 6 カ月後の追加解析時点でそれぞれ 1.003［0.392, 2.565］及び 0.800［0.337, 1.898］であった。

以上の点に加えて、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬/LDAC 投与の有効性は期待できると考える。

- 043 試験における CR＋CRi 率［95%CI］(%) は、全体集団では本薬/LDAC 群 47.6［39.1, 56.1］(68/143 例)、プラセボ/LDAC 群 13.2［6.2, 23.6］(9/68 例)、日本人集団では本薬/LDAC 群 44.4［21.5, 69.2］

（8/18 例）、プラセボ/LDAC 群 11.1［0.3, 48.2］（1/9 例）であり、全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬/AZA 投与の有効性は示されたと判断した。

- 656 試験において主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群の優越性が検証されたこと。
- 656 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、656 試験の日本人患者での OS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

また、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬/LDAC 投与の有効性について、043 試験で主要評価項目とされた OS において、プラセボ/LDAC 群に対する本薬/LDAC 群の優越性は検証されなかったことから、当該試験の対象患者に対する本薬/LDAC 投与の有効性が示されたと明確に結論付けることは困難である。一方、上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、043 試験の対象患者に対する本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示されたと判断した。なお、上記の有効性の検討結果を踏まえた、本薬/LDAC 投与の臨床的位置付けについては、「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載する。

- 043 試験において、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で、CR＋CRi 率は高い傾向が認められたこと。
- 043 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、043 試験の日本人患者での CR＋CRi 率の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- 本薬/LDAC 投与時の本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと。
- 043 試験と同様の患者を対象とした 656 試験において、主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ/AZA 投与に対する本薬/AZA 投与の優越性が検証されており、当該患者に対する本薬の有効性が示されていること（7.1.3.1 参照）。
- 本薬/AZA 投与の有効性に明確な国内外差は認められていないこと

### 7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.2　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（TLS、感染症、骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍）（「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書　ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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

### 7.R.3.1　本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

①　本薬/AZA 投与の安全性について

申請者は、656 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/AZA 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬/AZA 投与された 656 試験における安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

**表 16　安全性の概要（656 試験）**

| | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全体集団 | | 日本人集団 | | 外国人集団 | |
| | 本薬/AZA 群<br>283 例 | プラセボ/AZA 群<br>144 例 | 本薬/AZA 群<br>24 例 | プラセボ/AZA 群<br>13 例 | 本薬/AZA 群<br>259 例 | プラセボ/AZA 群<br>131 例 |
| 全有害事象 | 283（100） | 144（100） | 24（100） | 13（100） | 259（100） | 131（100） |
| Grade 3 以上の有害事象 | 279（98.6） | 139（96.5） | 24（100） | 12（92.3） | 255（98.5） | 127（96.9） |
| 死亡に至った有害事象 | 64（22.6） | 29（20.1） | 1（4.2） | 1（7.7） | 63（24.3） | 28（21.4） |
| 重篤な有害事象 | 235（83.0） | 105（72.9） | 16（66.7） | 4（30.8） | 219（84.6） | 101（77.1） |
| 投与中止*1 に至った有害事象 | 67（23.7） | 29（20.1） | 2（8.3） | 2（15.4） | 65（25.1） | 27（20.6） |
| 休薬*2 に至った有害事象 | 210（74.2） | 84（58.3） | 16（66.7） | 4（30.8） | 194（74.9） | 80（61.1） |
| 減量*2 に至った有害事象 | 41（14.5） | 7（4.9） | 4（16.7） | 0 | 37（14.3） | 7（5.3） |

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量

656 試験において、プラセボ/AZA 群と比較して本薬/AZA 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（本薬/AZA 群：118 例（41.7%）、プラセボ/AZA 群：27 例（18.8%）、以下、同順）及び好中球減少症（119 例（42.0%）、42 例（29.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（126 例（44.5%）、55 例（38.2%））、発熱性好中球減少症（118 例（41.7%）、27 例（18.8%））、好中球減少症（119 例（42.0%）、41 例（28.5%））、貧血（74 例（26.1%）、29 例（20.1%））及び白血球減少症（58 例（20.5%）、17 例（11.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（84 例（29.7%）、15 例（10.4%））、好中球減少症（13 例（4.6%）、3 例（2.1%））、心房細動（13 例（4.6%）、2 例（1.4%））及び血小板減少症（12 例（4.2%）、2 例（1.4%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（58 例（20.5%）、8 例（5.6%））、好中球減少症（57 例（20.1%）、15 例（10.4%））及び血小板減少症（27 例（9.5%）、6 例（4.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（19 例（6.7%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

656試験の本薬/AZA群において、外国人集団と比較して日本人集団で発現が20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（日本人集団：19例（79.2%）、外国人集団：99例（38.2%）、以下、同順）、食欲減退（13例（54.2%）、59例（22.8%））、皮膚乾燥（11例（45.8%）、5例（1.9%））、口内炎（10例（41.7%）、23例（8.9%））及び倦怠感（8例（33.3%）、7例（2.7%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（19例（79.2%）、99例（38.2%））及び白血球減少症（8例（33.3%）、50例（19.3%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（10例（41.7%）、74例（28.6%））、好中球減少症（4例（16.7%）、9例（3.5%））及び白血球減少症（2例（8.3%）、1例（0.4%））であった。同様に、10%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（9例（37.5%）、49例（18.9%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

② 本薬/LDAC 投与の安全性について

申請者は、043 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/LDAC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬/LDAC 投与された 043 試験における安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

**表 17 安全性の概要（043 試験）**

| | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全体集団 | | 日本人集団 | | 外国人集団 | |
| | 本薬/LDAC 群 142 例 | プラセボ/LDAC 群 68 例 | 本薬/LDAC 群 18 例 | プラセボ/LDAC 群 9 例 | 本薬/LDAC 群 124 例 | プラセボ/LDAC 群 59 例 |
| 全有害事象 | 141（99.3） | 67（98.5） | 18（100） | 9（100） | 123（99.2） | 58（98.3） |
| Grade 3 以上の有害事象 | 138（97.2） | 65（95.6） | 17（94.4） | 8（88.9） | 121（97.6） | 57（96.6） |
| 死亡に至った有害事象 | 33（23.2） | 14（20.6） | 1（5.6） | 1（11.1） | 32（25.8） | 13（22.0） |
| 重篤な有害事象 | 95（66.9） | 42（61.8） | 9（50.0） | 3（33.3） | 86（69.4） | 39（66.1） |
| 投与中止*1 に至った有害事象 | 37（26.1） | 16（23.5） | 6（33.3） | 0 | 31（25.0） | 16（27.1） |
| 休薬*2 に至った有害事象 | 90（63.4） | 36（52.9） | 11（61.1） | 4（44.4） | 79（63.7） | 32（54.2） |
| 減量*2 に至った有害事象 | 16（11.3） | 5（7.4） | 3（16.7） | 0 | 13（10.5） | 5（8.5） |

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量

043 試験において、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本薬/LDAC 群：69 例（48.6%）、プラセボ/LDAC 群：12 例（17.6%）、以下、同順）、悪心（61 例（43.0%）、21 例（30.9%））、下痢（47 例（33.1%）、12 例（17.6%））及び嘔吐（41 例（28.9%）、10 例（14.7%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（69 例（48.6%）、12 例（17.6%））、血小板減少症（65 例（45.8%）、26 例（38.2%））及び白血球数減少（15 例（10.6%）、3 例（4.4%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、肺炎（7 例（4.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（20 例（14.1%）、7 例（10.3%））、血小板減少症（7 例（4.9%）、2 例（2.9%））、貧血（4 例（2.8%）、0 例）、好中球減少症（4 例（2.8%）、0 例）、好中球減少性敗血症（3 例（2.1%）、0 例）及び尿路感染（3 例（2.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症（28 例（19.7%）、4 例（5.9%））及び血小板減少症（22 例（15.5%）、6 例（8.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

043試験の本薬/LDAC群において、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（日本人集団：9例（50.0%）、外国人集団：37例（29.8%）、以下、同順）、嘔吐（9例（50.0%）、32例（25.8%））、血小板数減少（5例（27.8%）、3例（2.4%））及び肛門周囲痛（4例（22.2%）、2例（1.6%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（9例（50.0%）、37例（29.8%））及び血小板数減少（5例（27.8%）、3例（2.4%））であった。日本人に複数例認められ、外国人患者と比較して日本人集団で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（4例（22.2%）、16例（12.9%））及び上部消化管出血（2例（11.1%）、0例）であった。外国人集団と比較して日本人集団で発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（3例（16.7%）、8例（6.5%））及び上部消化管出血（2例（11.1%）、0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、未治療の AML 患者に対する本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与と既承認の再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬/RIT 投与との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

656 試験の本薬/AZA 群、043 試験の本薬/LDAC 群及び再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）の本薬/RIT 群[27] における安全性の概要は、表 18 のとおりであった。

**表 18　656 試験の本薬/AZA 群、043 試験の本薬/LDAC 群及び MURANO 試験の本薬/RIT 群における安全性の概要**

| | 例数（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 656 試験 | 043 試験 | MURANO 試験 |
| | 本薬/AZA 群<br>283 例 | 本薬/LDAC 群<br>142 例 | 本薬/RIT 群<br>194 例 |
| 全有害事象 | 283（100） | 141（99.3） | 194（100） |
| Grade 3 以上の有害事象 | 279（98.6） | 138（97.2） | 161（83.0） |
| 死亡に至った有害事象 | 64（22.6） | 33（23.2） | 10（5.2） |
| 重篤な有害事象 | 235（83.0） | 95（66.9） | 90（46.4） |
| 投与中止*1 に至った有害事象 | 67（23.7） | 37（26.1） | 5（2.6） |
| 休薬*2 に至った有害事象 | 210（74.2） | 90（63.4） | 137（70.6） |
| 減量*2 に至った有害事象 | 41（14.5） | 16（11.3） | 29（14.9） |

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量。

MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して、656 試験の本薬/AZA 群又は 043 試験の本薬/LDAC 群のいずれかで発現率が 20%以上高かった有害事象は、血小板減少症（本薬/AZA 群：130 例（45.9%）、本薬/LDAC 群：65 例（45.8%）、本薬/RIT 群：26 例（13.4%）、以下、同順）、悪心（124 例（43.8%）、61 例（43.0%）、41 例（21.1%））、便秘（121 例（42.8%）、29 例（20.4%）、27 例（13.9%））、発熱性好中球減少症（118 例（41.7%）、46 例（32.4%）、7 例（3.6%））、嘔吐（84 例（29.7%）、41 例（28.9%）、16 例（8.2%））、低カリウム血症（81 例（28.6%）、44 例（31.0%）、12 例（6.2%））及び食欲減退（72 例（25.4%）、31 例（21.8%）、9 例（4.6%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（118 例（41.7%）、46 例（32.4%）、7 例（3.6%））、血小板減少症（126 例（44.5%）、65 例（45.8%）、12 例（6.2%））、白血球減少症（58 例（20.5%）、18 例（12.7%）、0 例）、貧血（74 例（26.1%）、38 例（26.8%）、21 例（10.8%））、肺炎（56 例（19.8%）、25 例（17.6%）、12 例（6.2%））、白血球数減少（9 例（3.2%）、15 例（10.6%）、0 例）及び低カリウム血症（30 例（10.6%）、17 例（12.0%）、1 例（0.5%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（84 例（29.7%）、24 例（16.9%）、7 例（3.6%））、肺炎（47 例（16.6%）、20 例（14.1%）、16 例（8.2%））及び敗血症（16 例（5.7%）、8 例（5.6%）、1 例（0.5%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（58 例（20.5%）、11 例（7.7%）、3 例（1.5%））及び血小板減少症（27 例（9.5%）、22 例（15.5%）、9 例（4.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が 10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

[27] 用量漸増期として、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に連日経口投与した後、維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として、第 6 週目から RIT との併用で、本薬 400 mg を QD で食後に 6 サイクル連日経口投与した後、本薬単独で QD で食後に連日経口投与することとされた。RIT は、第 1 サイクルの第 1 日目に 375 mg/m$^2$、第 2～6 サイクルの第 1 日目に 500 mg/m$^2$ をそれぞれ静脈内投与することとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

656 試験及び 043 試験において、対照群と比較して、本薬/AZA 群又は本薬/LDAC 群で発現率が高かった有害事象については、本薬併用投与により発現する事象として注意が必要である。

また、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、656 試験及び 043 試験の結果を基に当該投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

既承認の用法・用量である、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした本薬/RIT 投与との安全性の比較について、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して、656 試験の本薬/AZA 群又は 043 試験の本薬/LDAC 群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、①本薬/AZA 又は本薬/LDAC 投与時に認められた有害事象は、いずれも本薬、AZA 又は LDAC の既知の有害事象であること、②既承認の用法・用量と比較して、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対する本薬/AZA 又は本薬/LDAC 投与時の本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「急性骨髄性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

#### 7.R.4.1　本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン並びに国際的な臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における、AML に対する本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.2.2021）：60 歳以上の強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者における寛解導入療法として、本薬/AZA 投与（Category 1[28]）及び本薬/LDAC 投与（Category 2A[29]）が推奨される。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2020; 31: 697-712）：本薬と脱メチル化剤又は LDAC との併用療法は、標準的な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において現在使用可能な初回治療よりも優れているという予備的なデータがあるが、無作為化比較試験の結果が待たれる（エビデン

[28] 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
[29] 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

スレベルⅢ[30]、推奨グレードA[31]）。

＜教科書＞

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition（Wolters Kluwer, 2019, USA）電子書籍版 2020 年 3 月：未治療の AML 患者を対象とした臨床試験において、本薬と脱メチル化剤（AZA 又は DEC（本邦未承認））との併用投与の奏効率は 68%、本薬/LDAC 投与の奏効率は 54%であり、また、当該併用投与は忍容可能であった。本薬は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する標準的治療である。

申請者は、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、標準的治療である AZA 単独投与及び LDAC 単独投与への上乗せ効果を検討した 2 つの国際共同第Ⅲ相試験（656 試験及び 043 試験）において、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の臨床的有用性が認められたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該併用投与はいずれも当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬/AZA と本薬/LDAC 投与の使い分けについては、「7.R.5.1　本薬の用法・用量について」の項に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬/AZA 投与の臨床的位置付けについて申請者の説明を了承した。

一方、「7.R.2　有効性について」の項における検討結果を踏まえると、本薬/LDAC 投与が当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると判断することは困難である。しかしながら、本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示されたと考えることに加えて、①当該患者に対する治療選択肢は極めて限定的であること、②特に MDS から AML へと移行した患者においては、MDS に対して AZA が既に投与されている患者が多いと考えられること等を考慮すると、AZA 既治療の AML 患者又は AZA に対して不耐容の AML 患者に対して、本薬/LDAC 投与の臨床的意義はあると考える。以上より、本薬/LDAC 投与については、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

#### 7.R.4.2　本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした 656 試験及び 043 試験において、本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与の臨床的有用性が認められたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該患者に対して本薬/AZA 及び本薬/LDAC 投与は推奨されると考える。一方、強力な寛解導入療法の適応となる未治療の AML 患者を対象とした、本薬投与の検証的試験の成績は得られていないことから、本薬投与は推奨されないと考える。しかしながら、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に 656 試験及び 043 試験の対象患者を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項の内

[30] 前向きコホート研究である。
[31] 臨床的有用性を示す高いエビデンスが存在し、強く推奨される。

容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「急性骨髄性白血病」と設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強力な寛解導入療法の適応となる未治療の AML 患者に対する本薬投与について、検証的試験の成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬投与は推奨されないと考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加えて、強力な寛解導入療法の適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、対象患者を厳密に規定することは困難であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に 656 試験及び 043 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「急性骨髄性白血病」と設定することは可能と判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

**7.R.5　用法・用量について**

AML に係る本薬の申請用法・用量[32] 及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

＜用法・用量＞

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）には A 法を、急性骨髄性白血病には B 法又は C 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：

アザシチジンとの併用において、通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として 400 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

C 法：

低用量シタラビンとの併用において、通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg、4 日目に 600 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、1 サイクルを 28 日間として 600 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 副作用発現時の用量調節について。
- 中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節について。

機構は、「6.R.1　市販予定製剤間の互換使用について」、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、AML に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

---

[32] 既承認の再発又は難治性の CLL/SLL に対する用法・用量が A 法と規定された上で、AML に係る用法・用量が設定された。

＜用法・用量＞
アザシチジン併用の場合：
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
シタラビン少量療法併用の場合：
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg、4 日目に 600 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、中止すること。

**副作用発現時の休薬等の目安**

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

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

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

**CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準**

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

### 7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬において、既承認の CLL に対するリスクとして TLS の発現が特定されており、本薬による TLS の予防を目的として増量期間を設定している（「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書　ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）。AML においても TLS の発現が予測されたことから、CLL と同様に、本薬による TLS の予防を目的として増量期間を設定することとした。

増量方法について、AML は CLL と比較してより急激な進行を呈する疾患であることから、より速やかに規定した用量に到達することが必要と考え、CLL の増量期間（1 週間ごとに増量し、第 5 週目に規

定用量に到達させる）より短期の増量期間（1 日ごとに増量し、AZA 併用の場合は第 3 日目、LDAC 併用の場合は第 4 日目に規定用量に到達させる）を設定することとした。

また、AZA 及び LDAC 併用時における本薬の用法・用量は、それぞれ下記のように設定した。

- 本薬/AZA 投与が検討された 358 試験の Arm E では、本薬 100 mg QD で経口投与を開始し、連日漸増後、本薬 400 又は 800 mg を QD で連日経口投与することとされた（7.1.4.1 参照）。Arm E の結果、本薬 800 mg QD が投与された患者では好中球減少症のため、本薬の減量及び投与期間の短縮が必要であったことから、656 試験における AZA 併用時の本薬の用法・用量を、第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 200 mg、第 3 日目に 400 mg を QD で経口投与した後、400 mg QD を連日経口投与すると設定された。その結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬/AZA 投与の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、AZA 併用時の本薬の申請用法・用量を設定した。
- 本薬/LDAC 投与が検討された 387 試験の第 I 相パートでは、本薬 50 又は 100 mg QD で経口投与を開始し、連日漸増後、600 又は 800 mg を QD で連日経口投与することとされた（7.1.4.2 参照）。当該パートの結果、本薬 800 mg QD が投与された患者では、本薬の投与延期が必要であったことから、MTD が 600 mg と判断された。また、387 試験の第 II 相パートのコホート C では、本薬 100 mg QD で経口投与を開始し、連日漸増後、600 mg を QD で連日経口投与した際の忍容性が確認された。以上の結果を踏まえ、043 試験における LDAC 併用時の本薬の用法・用量は、第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 200 mg、第 3 日目に 400 mg、第 4 日目に 600 mg を QD で経口投与した後、600 mg QD を連日経口投与すると設定された。その結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬/LDAC 投与の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、LDAC 併用時の本薬の申請用法・用量を設定した。

次に、申請者は、本薬/AZA 投与と本薬/LDAC 投与の使い分けについて、以下のように説明している。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、本薬/AZA 投与と本薬/LDAC 投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において両併用投与の使い分けについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の臨床試験成績に基づき、患者の全身状態や合併症等の背景を総合的に判断して治療を選択することが適切と考えることから、用法・用量に関連する注意の項で、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で選択する旨を注意喚起することが適切と判断した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/AZA 投与における本薬の用法・用量に関する申請者の説明を了承した。

また、本薬/LDAC 投与における本薬の用法・用量について、①AZA 併用時と LDAC 併用時の維持投与期における本薬の用量が異なること、②043 試験ではプラセボ/LDAC 群に対する本薬/LDAC 群の優越性が検証されなかったこと等を考慮すると、維持投与期の本薬の用量の差異が 043 試験の結果に影響した可能性はあるものの、043 試験において本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示され、かつ当該投与は忍容可能であったことから、当該試験での設定に基づき本薬/LDAC 投与時の用法・用量を設定することは可能と判断した。

本薬/AZA 投与と本薬/LDAC 投与との使い分けについて、「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討結果を考慮すると、本薬/LDAC 投与は AZA 既治療の AML 患者又は AZA に

不耐容の AML 患者に対して選択されるものと考える。

しかしながら、本薬は①造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること、②得られた臨床試験成績を理解した上で、患者の全身状態や合併症等の背景を総合的に判断して併用薬を選択することが適切と考えること等を考慮すると、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬/LDAC 投与の投与対象を用法・用量に関連する注意の項等で明確に制限する必要性は低いと判断した。

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

**7.R.5.2　本薬の用量調節について**

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

656 試験及び 043 試験において、有害事象発現時の本薬の休薬、投与期間の短縮及び減量の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、656 試験及び 043 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 043 試験では、寛解達成後に Grade 4 の好中球減少が認められた場合、Grade 3 以下に回復するまで休薬した後、初回発現時では、休薬前と同一の用量及び投与期間で再開、2 回目の発現時では、休薬前と同一の用量で投与期間を 21 日間に短縮（7 日間の休薬）して再開、3 回目の発現時では、休薬前と同一の用量で投与期間を 14 日間に短縮（14 日間の休薬）して再開、4 回目の発現時では、用量を 400 mg に減量した上で、投与期間 14 日間に短縮（14 日間の休薬）して再開することが許容されていた。一方、656 試験では、初回及び 2 回目の発現時の対応は同一であるものの、3 回目以降の発現時の対応は規定されていなかった。以上に加えて、①043 試験では、好中球減少症が複数回認められた患者においても上記の設定どおり投与期間の短縮や減量が行われなかった症例が半数以上であったこと、②本薬の用量については患者の状態により適宜減量する旨を設定していること、及び③投与期間については、医師の判断で適宜短縮されると考えることを考慮し、寛解達成後に Grade 4 の好中球減少が認められた場合の対応については、656 試験の基準に準じて設定した。
- 043 試験では、寛解達成後に Grade 4 の血小板減少が認められた場合、Grade 3 以下に回復するまで休薬すると規定されていた一方で、656 試験では、Grade 2 以下に回復するまで休薬すると規定されていたことを考慮し、寛解達成後に Grade 4 の血小板減少が認められた場合の対応として、より安全な基準である 656 試験と同様の基準を設定した。
- 656 試験及び 043 試験では、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用投与における維持量投与期の本薬の用量は 50 mg と規定されていたが、358 試験の Arm C の結果から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与において、本薬 50 mg と 100 mg で安全性に明確な差異が認められないことが示唆されたことを考慮し、当該併用時の本薬の用量を 100 mg 以下と設定した。なお、強い CYP3A 阻害剤を併用した患者に投与された本薬の維持用量は、656 試験では、50 mg（39 例）、200 mg（5 例）及び 400 mg（10 例）、043 試験では、50 mg（9 例）及び 600 mg（2 例）であり、当該用量間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、①寛解達成前に Grade 4 の好中球減少又は血小板減少が認められた場合でも本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤（AZA 又は LDAC）の投与を継続する旨、及び

②強い CYP3A 阻害剤併用投与時の本薬の用量調節基準を除き、上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、656 試験及び 043 試験で設定されていた用量調節基準の詳細については、本薬を投与する上で参考となる情報と考えられることから、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

上記①について、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与継続の可否については、安全性の観点から、患者の状態等も考慮して決定すべきと考えることから、設定不要と判断した。

また、上記②について、358 試験での検討症例数が限られていること、656 試験及び 043 試験では本薬 50 mg が投与された患者が多く、本薬 100 mg が投与された場合の有効性及び安全性は不明であること等から、本薬の維持用量は、656 試験及び 043 試験での規定どおり、50 mg と設定することが適切であると判断した。

**7.R.6　小児における開発について**

機構は、小児の AML に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外において、本薬の小児 AML に対する臨床試験計画が検討中である。当該試験の開始は 20■ 年から 20■ 年を予定しているが、当該試験は Leukemia & Lymphoma Society Pediatric Acute Leukemia collaborative group（LLS PedAL）により実施される予定であり、本邦は当該研究グループに含まれていないことから、現時点において本邦から当該試験に参加する予定はない。しかしながら、本邦における本薬の小児 AML に対する開発計画については現在検討中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦の医療現場における小児 AML に対する本薬の臨床開発の必要性を精査するとともに、海外における開発計画の情報等について遅滞なく入手し、海外臨床試験への参加可能性等も含め、本邦において適切な対応を講じる必要があると判断した。

**7.R.7　製造販売後の検討事項について**

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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

本調査の安全性検討事項については、更なる検討が必要と考える事項として、CLL 患者を対象として実施中の製造販売後調査と同様に、TLS、感染症、骨髄抑制及び CYP3A 阻害剤との DDI を設定する予定である。

調査予定症例数については、好中球減少症は 656 試験及び 043 試験いずれにおいても対照群と比較して本薬投与群で発現率が 10%以上高かった事象であること等から、当該事象について特に着目する必要があると考え、656 試験及び 043 試験における好中球減少症の発現状況を考慮し、400 例と設定した。

観察期間については、656 試験及び 043 試験いずれにおいても本調査の安全性検討事項に設定した事象は概ね本薬投与開始後 52 週間以内に認められていたことを考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

本調査の安全性検討事項及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えないと判断した。

本調査の調査予定症例数については、656 試験及び 043 試験の本薬投与群における発熱性好中球減少症の発現率は、①外国人患者と比較して日本人患者で 20%以上高く、かつ当該集団間の発現率の差が最も大きい事象であったこと、及び②MURANO 試験の本薬/RIT 群と比較して 20%以上高かったこと等を考慮すると（7.R.3.1 参照）、好中球減少症に加えて、発熱性好中球減少症が発現した症例を一定の割合で集積することも考慮した上で設定する必要があると判断した。

### 7.2　臨床試験において認められた有害事象等

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

#### 7.2.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（834 試験）

有害事象は 5/6 例（83.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/6 例（83.3%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、リンパ球減少症及び発熱各 4 例（66.7%）発熱性好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、注射部位反応、体重減少及び高カリウム血症各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は 3/6 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胃炎、肺炎、真菌性肺炎、敗血症及び脳出血各 1 例（16.7%）であり、うち、胃炎及び真菌性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺感染 1 例（16.7%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）

有害事象は、本薬/AZA 群 283/283 例（100%）、プラセボ/AZA 群 144/144 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/AZA 群 254/283 例（89.8%）、プラセボ/AZA 群 112/144 例（77.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

**表 19　いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象**

| SOC<br>PT<br>（MedDRA/J ver.21.0） | 例数（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬/AZA 群<br>283 例 | | プラセボ/AZA 群<br>144 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 283（100） | 279（98.6） | 144（100） | 139（96.5） |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 78（27.6） | 74（26.1） | 30（20.8） | 29（20.1） |
| 発熱性好中球減少症 | 118（41.7） | 118（41.7） | 27（18.8） | 27（18.8） |
| 白血球減少症 | 58（20.5） | 58（20.5） | 20（13.9） | 17（11.8） |
| 好中球減少症 | 119（42.0） | 119（42.0） | 42（29.2） | 41（28.5） |
| 血小板減少症 | 130（45.9） | 126（44.5） | 58（40.3） | 55（38.2） |
| 心臓障害 | | | | |
| 心房細動 | 33（11.7） | 17（6.0） | 15（10.4） | 3（2.1） |
| 胃腸障害 | | | | |
| 腹痛 | 31（11.0） | 0 | 12（8.3） | 0 |
| 便秘 | 121（42.8） | 2（0.7） | 56（38.9） | 2（1.4） |
| 下痢 | 117（41.3） | 13（4.6） | 48（33.3） | 4（2.8） |

| SOC<br>PT<br>（MedDRA/J ver.21.0） | 例数（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬/AZA 群<br>283 例 | | プラセボ/AZA 群<br>144 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 悪心 | 124（43.8） | 5（1.8） | 50（34.7） | 1（0.7） |
| 口内炎 | 33（11.7） | 2（0.7） | 8（5.6） | 0 |
| 嘔吐 | 84（29.7） | 6（2.1） | 33（22.9） | 1（0.7） |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 無力症 | 44（15.5） | 11（3.9） | 12（8.3） | 1（0.7） |
| 疲労 | 59（20.8） | 8（2.8） | 24（16.7） | 2（1.4） |
| 末梢性浮腫 | 69（24.4） | 1（0.4） | 26（18.1） | 0 |
| 発熱 | 66（23.3） | 5（1.8） | 32（22.2） | 2（1.4） |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 肺炎 | 65（23.0） | 56（19.8） | 39（27.1） | 36（25.0） |
| 臨床検査 | | | | |
| 体重減少 | 37（13.1） | 4（1.4） | 14（9.7） | 2（1.4） |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 72（25.4） | 12（4.2） | 25（17.4） | 1（0.7） |
| 低カリウム血症 | 81（28.6） | 30（10.6） | 41（28.5） | 15（10.4） |
| 低リン酸血症 | 35（12.4） | 21（7.4） | 17（11.8） | 11（7.6） |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 33（11.7） | 1（0.4） | 7（4.9） | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 浮動性めまい | 37（13.1） | 1（0.4） | 10（6.9） | 1（0.7） |
| 頭痛 | 30（10.6） | 1（0.4） | 10（6.9） | 1（0.7） |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 35（12.4） | 0 | 15（10.4） | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 35（12.4） | 0 | 20（13.9） | 0 |
| 呼吸困難 | 37（13.1） | 9（3.2） | 11（7.6） | 3（2.1） |

重篤な有害事象は、本薬/AZA 群 235/283 例（83.0%）、プラセボ/AZA 群 105/144 例（72.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/AZA 群で発熱性好中球減少症 84 例（29.7%）、肺炎 47 例（16.6%）、敗血症 16 例（5.7%）、貧血 14 例（4.9%）、好中球減少症及び心房細動各 13 例（4.6%）、血小板減少症 12 例（4.2%）、大腸菌性敗血症、インフルエンザ及び肺感染各 8 例（2.8%）、発熱、敗血症性ショック及び尿路感染各 7 例（2.5%）、心不全、下痢及び大腸菌性菌血症各 6 例（2.1%）、菌血症、蜂巣炎、憩室炎、上気道感染、血管デバイス感染、急性腎障害、呼吸不全及び低血圧各 5 例（1.8%）、汎血球減少症、無力症、死亡、真菌性肺炎、失神及び鼻出血各 4 例（1.4%）、白血球減少症、心停止、急性心不全、悪心、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、肛門膿瘍、アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、胃腸炎、クレブシエラ菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、皮下組織膿瘍、C-反応性タンパク増加、脳血管発作、頭蓋内出血及び血尿各 3 例（1.1%）、プラセボ/AZA 群で肺炎 32 例（22.2%）、発熱性好中球減少症 15 例（10.4%）、敗血症 12 例（8.3%）、貧血 6 例（4.2%）、急性腎障害及び悪性新生物進行各 5 例（3.5%）、全身健康状態低下 4 例（2.8%）、好中球減少症、肺感染、発熱、尿路感染、心不全、蜂巣炎、急性心筋梗塞、胸水及び転倒各 3 例（2.1%）であった。このうち、本薬/AZA 群の発熱性好中球減少症 62 例、肺炎 21 例、好中球減少症 13 例、貧血及び血小板減少症各 9 例、敗血症 7 例、大腸菌性敗血症 5 例、大腸菌性菌血症及び肺感染各 4 例、白血球減少症、下痢及び敗血症性ショック各 3 例、汎血球減少症、悪心、蜂巣炎、尿路感染、血管デバイス感染、血尿及び鼻出血各 2 例、心房細動、無力症、死亡、全身健康状態低下、発熱、アスペルギルス感染，菌血症、気管支肺アスペルギルス症、憩室炎、胃腸炎、インフルエンザ、真菌性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、上気道

感染、C-反応性タンパク増加、頭蓋内出血、失神、呼吸不全及び低血圧各 1 例、プラセボ/AZA 群の肺炎 12 例、発熱性好中球減少症 7 例、貧血及び心不全各 2 例、肺感染及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/AZA 群 67/283 例（23.7%）、プラセボ/AZA 群 29/144 例（20.1%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/AZA 群で好中球減少症、心房細動、肺炎及び敗血症各 4 例（1.4%）、発熱性好中球減少症、血小板減少症、悪性新生物進行及び急性腎障害各 3 例（1.1%）、心不全、死亡、全身性炎症反応症候群、クレブシエラ菌性肺炎及び敗血症性ショック各 2 例（0.7%）、プラセボ/AZA 群で敗血症 5 例（3.5%）、肺炎 4 例（2.8%）、血小板減少症及び悪性新生物進行各 3 例（2.1%）、疲労及び急性腎障害各 2 例（1.4%）であった。このうち、本薬/AZA 群の好中球減少症 4 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び敗血症性ショック各 2 例、肺炎及びクレブシエラ菌性肺炎各 1 例、プラセボ/AZA 群の血小板減少症、疲労及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.3　国際共同第Ⅲ相試験（043 試験）

有害事象は、本薬/LDAC 群 141/142 例（99.3%）、プラセボ/LDAC 群 67/68 例（98.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/LDAC 群 115/142 例（81.0%）、プラセボ/LDAC 群 51/68 例（75.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 20 のとおりであった。

**表 20　いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象**

| SOC<br>PT<br>（MedDRA/J ver.21.0） | 例数（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬/LDAC 群<br>142 例 | | プラセボ/LDAC 群群<br>68 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 141（99.3） | 138（97.2） | 67（98.5） | 65（95.6） |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 41（28.9） | 38（26.8） | 15（22.1） | 15（22.1） |
| 発熱性好中球減少症 | 46（32.4） | 46（32.4） | 20（29.4） | 20（29.4） |
| 白血球減少症 | 18（12.7） | 18（12.7） | 5（7.4） | 5（7.4） |
| 好中球減少症 | 69（48.6） | 69（48.6） | 12（17.6） | 12（17.6） |
| 血小板減少症 | 65（45.8） | 65（45.8） | 27（39.7） | 26（38.2） |
| 胃腸障害 | | | | |
| 腹痛 | 17（12.0） | 0 | 3（4.4） | 1（1.5） |
| 便秘 | 29（20.4） | 1（0.7） | 22（32.4） | 0 |
| 下痢 | 47（33.1） | 4（2.8） | 12（17.6） | 0 |
| 悪心 | 61（43.0） | 2（1.4） | 21（30.9） | 0 |
| 嘔吐 | 41（28.9） | 1（0.7） | 10（14.7） | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 無力症 | 17（12.0） | 2（1.4） | 8（11.8） | 0 |
| 疲労 | 22（15.5） | 2（1.4） | 10（14.7） | 0 |
| 末梢性浮腫 | 20（14.1） | 0 | 14（20.6） | 0 |
| 発熱 | 25（17.6） | 4（2.8） | 13（19.1） | 4（5.9） |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 肺炎 | 31（21.8） | 25（17.6） | 11（16.2） | 11（16.2） |
| 臨床検査 | | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 16（11.3） | 3（2.1） | 1（1.5） | 0 |
| 白血球数減少 | 15（10.6） | 15（10.6） | 4（5.9） | 3（4.4） |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 31（21.8） | 2（1.4） | 13（19.1） | 0 |
| 低アルブミン血症 | 9（6.3） | 1（0.7） | 9（13.2） | 3（4.4） |
| 低カルシウム血症 | 13（9.2） | 4（2.8） | 8（11.8） | 3（4.4） |

| SOC<br>PT<br>（MedDRA/J ver.21.0） | 例数（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬/LDAC 群<br>142 例 | | プラセボ/LDAC 群群<br>68 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 低カリウム血症 | 44（31.0） | 17（12.0） | 17（25.0） | 11（16.2） |
| 低ナトリウム血症 | 9（6.3） | 7（4.9） | 7（10.3） | 4（5.9） |
| 神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 20（14.1） | 0 | 3（4.4） | 0 |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 20（14.1） | 0 | 9（13.2） | 1（1.5） |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 鼻出血 | 15（10.6） | 1（0.7） | 3（4.4） | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| 高血圧 | 14（9.9） | 8（5.6） | 7（10.3） | 4（5.9） |

重篤な有害事象は、本薬/LDAC 群 90/194 例（46.4%）、プラセボ/LDAC 群 81/188 例（43.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/LDAC 群で発熱性好中球減少症 24 例（16.9%）、肺炎 20 例（14.1%）、敗血症 8 例（5.6%）、血小板減少症 7 例（4.9%）、敗血症性ショック 5 例（3.5%）、蜂巣炎、肺感染、急性心不全、貧血及び好中球減少症各 4 例（2.8%）、発熱、好中球減少性敗血症及び尿路感染各 3 例（2.1%）、心房細動、呼吸不全、上部消化管出血、急性胆嚢炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、真菌性肺炎、TLS、脳血管発作及び深部静脈血栓症各 2 例（1.4%）、プラセボ/LDAC 群で発熱性好中球減少症 12 例（17.6%）、肺炎 7 例（10.3%）、発熱 5 例（7.4%）、敗血症及び敗血症性ショック各 4 例（5.9%）、心不全 3 例（4.4%）、血小板減少症、白血球増加症、蜂巣炎、肺感染、ブドウ球菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、腫瘍熱及び急性呼吸不全各 2 例（2.9%）であった。このうち、本薬/LDAC 群の発熱性好中球減少症 14 例、肺炎 7 例、血小板減少症 6 例、好中球減少症 4 例、肺感染 3 例、上部消化管出血、真菌性肺炎、敗血症、尿路感染、TLS 及び呼吸不全各 2 例、貧血、心房細動、発熱、急性胆嚢炎、蜂巣炎、好中球減少性敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ/LDAC 群の発熱性好中球減少症 3 例、血小板減少症、発熱、肺感染、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/LDAC 群 37/142 例（26.1%）、プラセボ/LDAC 群 16/68 例（23.5%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/LDAC 群で肺炎 7 例（4.9%）、発熱性好中球減少症、肺感染、敗血症、敗血症性ショック及び TLS 各 2 例（1.4%）、プラセボ/LDAC 群で発熱性好中球減少症及び腫瘍熱各 2 例（2.9%）であった。このうち、本薬/LDAC 群の肺炎 4 例、TLS 2 例、発熱性好中球減少症及び肺感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.4　海外第 I 相試験（070 試験）

有害事象は 19/40 例（47.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/40 例（5.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は上気道感染 5 例（12.5%）であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/40 例（7.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血中ブドウ糖増加、アレルギー性皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹各 1 例（2.5%）であり、うち、アレルギー性皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

### 7.2.5　海外第Ⅰb相試験（358試験）

有害事象は、①本薬400 mg/AZA群84/84例（100%）、②本薬800 mg/AZA群37/37例（100%）、③本薬1,200 mg/AZA群6/6例（100%）、④本薬400 mg/DEC群31/31例（100%）、⑤本薬800 mg/DEC群37/37例（100%）、⑥本薬1,200 mg/DEC群5/5例（100%）、⑦ポサコナゾール併用[33]群12/12例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で80/84例（95.2%）、②で36/37例（97.3%）、③で6/6例（100%）、④で28/31例（90.3%）、⑤で35/37例（94.6%）、⑥で4/5例（80.0%）、⑦で11/12例（91.7%）に認められた。発現率が50%以上の有害事象は、①で悪心54例（64.3%）、下痢51例（60.7%）、便秘42例（50.0%）、②で悪心23例（62.2%）、下痢19例（51.4%）、③で便秘及び下痢各4例（66.7%）、発熱性好中球減少症、血小板減少症、悪心及び低カリウム血症各3例（50.0%）、④で発熱性好中球減少症及び悪心各20例（64.5%）、便秘16例（51.6%）、⑤で悪心23例（62.2%）、下痢22例（59.5%）、⑥で下痢、悪心、疲労及び低マグネシウム血症各4例（80.0%）、発熱性好中球減少症、嘔吐、食欲減退、低カリウム血症及び不安各3例（60.0%）、⑦で低カリウム血症8例（66.7%）、下痢、悪心、白血球数減少及び低マグネシウム血症各7例（58.3%）、肺炎6例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①で65/84例（77.4%）、②で29/37例（78.4%）、③で3/6例（50.0%）、④で25/31例（80.6%）、⑤で25/37例（67.6%）、⑥で4/5例（80.0%）、⑦で9/12例（75.0%）に認められた。3例以上に認められた重篤な有害事象は、①で発熱性好中球減少症26例（31.0%）、肺炎22例（26.2%）、多臓器機能不全症候群5例（6.0%）、呼吸困難4例（4.8%）、便秘、発熱、菌血症、真菌性肺炎、敗血症、呼吸不全及び低血圧各3例（3.6%）、②で発熱性好中球減少症11例（29.7%）、肺炎5例（13.5%）、菌血症4例（10.8%）、④で発熱性好中球減少症13例（41.9%）、肺炎9例（29.0%）、菌血症5例（16.1%）、⑤で発熱性好中球減少症10例（27.0%）、肺炎6例（16.2%）、低血圧4例（10.8%）、疲労3例（8.1%）、⑥で発熱性好中球減少症3例（60.0%）、⑦で肺炎5例（41.7%）であった（③は該当なし）。このうち、①の発熱性好中球減少症11例、肺炎8例、便秘2例、多臓器機能不全症候群、発熱、菌血症、真菌性肺炎、敗血症及び呼吸不全各1例、②の発熱性好中球減少症5例、肺炎2例、菌血症1例、④の発性好中球減少症10例、肺炎3例、⑤の発熱性好中球減少症3例、肺炎2例、疲労1例、⑥の発熱性好中球減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で17/84例（20.2%）、②で9/37例（24.3%）、③で1/6例（16.7%）、④で4/31例（12.9%）、⑤で4/37例（10.8%）、⑥で2/5例（40.0%）、⑦で0/12例（0%）に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で発熱性好中球減少症3例（3.6%）、④で肺炎2例（6.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（②、③、⑤～⑦は該当なし）

### 7.2.6　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（387試験）

有害事象は、①第Ⅰ相パートの本薬600 mg群8/8例（100%）、②第Ⅰ相パートの本薬800 mg群10/10例（100%）、③初期第Ⅱ相パート53/53例（100%）、④第Ⅱ相パートのコホートC21/21例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で8/8例（100%）、②で10/10例（100%）、③で53/53例（100%）、④で18/21例（85.7%）に認められた。発現率が50%以上の有害事象は、①で悪心8例（100%）、疲労7例（87.5%）、下痢6例（75.0%）、貧血、血小板減少症及び食欲減退各5例（62.5%）、好中球減少症及び低カリウム血症各4例（50.0%）、②で悪心6例（60.0%）、発熱5例

[33] 本薬400 mg、DEC及びポサコナゾールの併用投与。

（50.0%）、③で悪心 37 例（69.8%）、④で発熱性好中球減少症 13 例（61.9%）、下痢、悪心及び白血球数減少各 12 例（57.1%）、低カリウム血症 11 例（52.4%）であった。

重篤な有害事象は、①で 7/8 例（87.5%）、②で 9/10 例（90.0%）、③で 48/53 例（90.6%）、④で 20/21 例（95.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で低ナトリウム血症 2 例（25.0%）、②で発熱 4 例（40.0%）、発熱性好中球減少症 3 例（30.0%）、悪性新生物進行 2 例（20.0%）、③で発熱性好中球減少症 11 例（20.8%）、肺炎 7 例（13.2%）、敗血症及び悪性新生物進行各 4 例（7.5%）、腹痛、医療機器関連感染、憩室炎、大腸菌性敗血症、尿路感染及び錯乱状態各 2 例（3.8%）、④で発熱性好中球減少症 11 例（52.4%）、敗血症 3 例（14.3%）、発熱、医療機器関連感染、肺炎及び鼻出血各 2 例（9.5%）であった。このうち、①の低ナトリウム血症 1 例、②の発熱性好中球減少症 1 例、③の発熱性好中球減少症 2 例、④の発熱性好中球減少症 7 例、発熱、医療機器関連感染、肺炎、敗血症及び鼻出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 3/8 例（37.5%）、②で 5/10 例（50.0%）、③で 14/53 例（26.4%）、④で 8/21 例（38.1%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、③敗血症 2 例（3.8%）であり、治験薬との因果関係は否定された（①、②及び④は該当なし）。

#### 7.2.7　海外第Ⅱ相試験（212 試験）

有害事象は 32/32 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 24/32 例（75.0%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 19 例（59.4%）、下痢 18 例（56.3%）、嘔吐及び低カリウム血症各 13 例（40.6%）、疲労、低マグネシウム血症及び頭痛各 11 例（34.4%）、発熱性好中球減少症及び低リン酸血症各 10 例（31.3%）であった。

重篤な有害事象は 27/32 例（84.4%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 9 例（28.1%）、悪性新生物進行 8 例（25.0%）、肺炎 5 例（15.6%）、腹痛、敗血症、尿路感染、成長障害、急性腎不全及び低血圧各 2 例（6.3%）であり、うち、発熱性好中球減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 10/32 例（31.3%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行 4 例（12.5%）、発熱性好中球減少症 2 例（6.3%）であり、発熱性好中球減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の AML に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。未治療の AML に対して、本薬/AZA 投与は標準的治療の一つ、

本薬/LDAC 投与は治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、本薬の有効性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

# 審査報告（2）

令和 3 年 2 月 3 日

**申請品目**

［販　売　名］　ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
［一　般　名］　ベネトクラクス
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 2 年 6 月 29 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

## 1.　審査内容

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

### 1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による、CR＋CRi 率及び OS について、プラセボ/AZA 群に対する本薬/AZA 群の優越性が検証されたこと等から、本薬/AZA 投与の有効性は示されたと判断した。また、当該患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（043 試験）において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ/LDAC 群に対する本薬/LDAC 群の優越性は検証されなかったものの、プラセボ/LDAC 群と比較して本薬/LDAC 群で、CR＋CRi 率は高い傾向が認められたこと等から、本薬/LDAC 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（TLS、感染症、骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍）であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、656 試験及び 043 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「急性骨髄性白血病」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

- 本薬の推奨投与対象に関する機構の判断は妥当であるが、AML 患者に対する本薬の使用実績は十分に得られていないこと等を考慮すると、強力な寛解導入療法の適応となる未治療の AML 患者に対して本薬の投与が推奨されない旨については、効能・効果に関連する注意の項等で、より明確に注意喚起すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において、強力な寛解導入療法の適応となる AML 患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4　用法・用量について

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

＜用法・用量＞

アザシチジン併用の場合：

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

シタラビン少量療法併用の場合：

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

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 副作用発現時の用量調節について。
- 中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての AML 患者を対象に、安全性検討事項を TLS、感染症、骨髄抑制及び CYP3A 阻害剤との DDI、調査予定症例数を 400 例、観察期間を 52 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

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

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えないと判断した。
- 調査予定症例数については、好中球減少症に加えて、発熱性好中球減少症が発現した症例を一定の割合で集積することも考慮した上で設定する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 調査予定症例数については、臨床試験における好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現状況を考慮し、当該事象が発現した症例を一定の割合で集積可能となる症例数として 400 例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 22 及び表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|---|---|---|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| • TLS<br>• 骨髄抑制<br>• 感染症<br>• CYP3A 阻害剤との DDI | • 胚・胎児毒性<br>• 二次性悪性腫瘍<br>• 肝機能障害患者における安全性 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

今般の一変申請において変更なし

表 22　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|---|---|
| • 一般使用成績調査（CLL/SLL）（全例調査）<br>• 特定使用成績調査（AML）（全例調査）<br>• 製造販売後臨床試験（656 試験の継続試験） | 該当なし | • 医療従事者向け資材の作成及び提供 |

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 23　使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|---|---|
| 目　　的 | 製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本薬が投与されたすべての AML 患者 |
| 観察期間 | 52 週間 |
| 予定症例数 | 400 例 |
| 主な調査項目 | 安全性検討事項：TLS、感染症、骨髄抑制及び CYP3A 阻害剤との DDI<br>上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、原疾患の状況、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等 |

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

### 2.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は「急性骨髄性白血病」を予定される効能・効果として希少疾病用医

薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］（下線部追加）
○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
○急性骨髄性白血病

［用法・用量］（下線部追加）
〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第 1 週目に 20 mg、第 2 週目に 50 mg、第 3 週目に 100 mg、第 4 週目に 200 mg、第 5 週目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回、7 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈急性骨髄性白血病〉
アザシチジン併用の場合：
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
シタラビン少量療法併用の場合：
通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は 1 日目に 100 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg、4 日目に 600 mg をそれぞれ 1 日 1 回、食後に経口投与する。その後の維持投与期は、600 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

［警　　告］（変更なし）
1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、特に本剤投与開始及び増量後 1～2 日に多く認められている。本剤の投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行うこと。また、本剤投与開始前及び投与中は、血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うなど、患者の状態を十分に観察

すること。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

［禁　　忌］（下線部追加）

〈効能共通〉

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

2. 用量漸増期における強い CYP3A 阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤）を投与中の患者

［効能・効果に関連する注意］（下線部追加）

〈急性骨髄性白血病〉

1. 強力な寛解導入療法の適応となる急性骨髄性白血病患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

［用法・用量に関連する注意］（下線部追加、取消線部削除）

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

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

**副作用発現時の休薬等の目安**

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

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

**用量レベル**

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

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

**CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準**

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

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

〈急性骨髄性白血病〉

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

**副作用発現時の休薬等の目安**

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

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

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

**CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準**

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

以上

別　記

［略語等一覧］

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| $AUC_{ss}$ | area under the concentration-time curve at steady state | 定常状態における濃度－時間曲線下面積 |
| AZA | azacitidine | アザシチジン |
| Bcl-2 | B-cell leukemia/lymphoma 2 | |
| BID | bis in die | 1 日 2 回 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLL | chronic lymphocytic leukemia | 慢性リンパ性白血病 |
| CLL/SLL | chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma | CLL 及び SLL |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | |
| CR | complete remission | 完全寛解 |
| CRi | CR with incomplete blood count recovery | 血球数回復が不完全な完全奏効 |
| CYP | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物相互作用 |
| DEC | decitabine | |
| DLT | dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology | |
| F1 | relative bioavailability | 相対的バイオアベイラビリティ |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IDMC | independent data monitoring committee | 独立データモニタリング委員会 |
| IRC | independent review committee | 独立評価委員会 |
| IWG | International Working Group | |
| LDAC | low-dose cytarabine | 低用量シタラビン |
| MDS | myelodysplastic syndrome | 骨髄異形成症候群 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | MedDRA 日本語版 |
| MM | multiple myeloma | 多発性骨髄腫 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| MURANO 試験 | | GO28667 試験 |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia | |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events | |
| NE | not estimable | 推定不能 |
| NHL | non hodgkin lymphoma | 非ホジキンリンパ腫 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| PS | performance status | パフォーマンスステータス |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QD | quaque die | 1 日 1 回 |
| RIT | rituximab | リツキシマブ（遺伝子組換え） |
| SLL | small lymphocytic lymphoma | 小リンパ球性リンパ腫 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TLS | tumor lysis syndrome | 腫瘍崩壊症候群 |
| 043 試験 | | M16-043 試験 |
| 070 試験 | | M20-070 試験 |
| 212 試験 | | M14-212 試験 |
| 358 試験 | | M14-358 試験 |
| 387 試験 | | M14-387 試験 |
| 656 試験 | | M15-656 試験 |
| 834 試験 | | M13-834 試験 |
| 一変申請 | | 製造販売承認事項一部変更承認申請 |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| プラセボ/AZA | | プラセボと AZA との併用 |
| プラセボ/LDAC | | プラセボと LDAC との併用 |
| 本薬 | | ベネトクラクス |
| 本薬/AZA | | 本薬と AZA との併用 |
| 本薬/LDAC | | 本薬と LDAC との併用 |
| 本薬 400 mg/AZA | | 本薬 400 mg と AZA との併用 |
| 本薬 800 mg/AZA | | 本薬 800 mg と AZA との併用 |
| 本薬 1,200 mg/AZA | | 本薬 1,200 mg と AZA との併用 |
| 本薬 400 mg/DEC | | 本薬 400 mg と DEC との併用 |
| 本薬 800 mg/DEC | | 本薬 800 mg と DEC との併用 |
| 本薬 1,200 mg/DEC | | 本薬 1,200 mg と DEC との併用 |