ベネクレクスタ錠 10mg、
同錠 50mg、
同錠 100mg
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

急性骨髄性白血病（以下「AML」）は進行性の血液悪性腫瘍であり，骨髄中及び末梢血中（まれに髄外組織）の骨髄芽球のクローン性増殖を特徴とし，正常な造血機能が損なわれる疾患である[1,2,3,4,5]。その結果，白血球減少，貧血及び血小板減少に伴うさまざまな症状を呈する。AML は成人で最もよく見られる急性白血病であり，その罹患率は年齢とともに高くなる。日本では，2017 年の白血病の総患者数は約 32000 人，AML の総患者数は約 7000 人と報告されている[6,7]。国内の AML 患者のうち 65 歳以上の割合は 56%であり，65 歳以上の AML 患者の 39%は強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者であると推定されている[8]。高齢の AML 患者では，若年の AML 患者と比較して，寛解導入療法に対して反応性が低いため寛解率は低く，全生存期間（以下「OS」）及び無病生存期間が短い。AML 患者の 5 年生存率は 65 歳未満の 46.6%に対し 65 歳以上では 7.9%である[9]。若年の AML 患者でも，重大な併存疾患を有する患者は，強力な寛解導入療法に対して忍容性が低く[5]，日本では，65 歳未満の AML 患者の 17%は，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者であると推定されている[8]。

日本では，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対する標準的治療はなく，使用可能な治療法は低用量シタラビン（以下「LDAC」）単剤療法のみである[5]。65 歳以上の未治療の AML 患者を対象とした 2 つの試験では，従来の治療法（LDAC 単剤療法又は支持療法）を受けた被験者の OS の中央値は 5.0 ヵ月，LDAC 単剤療法を受けた被験者の OS の中央値は 6.4 ヵ月，LDAC 単剤療法を受けた被験者の CR + CRi 率は 10.7% - 25.9%と報告されている[3,10]。このように，使用可能な治療法では十分な臨床効果が得られないことから，生存期間の延長及び寛解率の向上が期待される新たな治療法の必要性は高いと考える。

ベネトクラクスは，biarylacylsulfonamide（ビアリールアシルスルホンアミド）化合物に分類され，B-cell lymphoma-2（以下「BCL-2」）を強力かつ選択的に阻害する低分子の経口投与可能な薬剤である。様々な悪性腫瘍ではプログラム細胞死（アポトーシス）が抑制されていることが知られているが，ベネトクラクスはがん細胞におけるアポトーシス誘導機構の抑制を阻害し，細胞死を誘導する機序を有する。BCL-2 ファミリータンパク質は，ミトコンドリアを介する内因性アポトーシス経路の主要な調節因子である。アポトーシスの抑制は，様々な悪性腫瘍の特徴である。白血病の前駆細胞及び幹細胞，並びに前骨髄球に BCL-2 及び B-cell lymphoma-extra large（以下「BCL-X_L」）の発現が認められ，BCL-2 の過剰発現は化学療法に対する抵抗性の一因となっている[11]。

ベネトクラクスは BCL-2 に高い親和性で結合するが，BCL-X_L，BCL-w 及び myeloid-cell leukemia-1（MCL-1）などの BCL-2 ファミリーに属する抗アポトーシスタンパク質に対する親和性は非常に低い。ベネトクラクスは *in vitro* において，単剤（$EC_{50} \leq 0.100$ μM），脱メチル化剤であるアザシチジンとの併用[12,13]，及び DNA 合成阻害剤（シタラビン）との併用[14]のいずれにおいても，AML 細胞を死滅させることを示した。ベネトクラクスは，AML 細胞株の異種移植片モデル，及び AML 患者由来の異種移植片モデルでの有効性も示した[15]。

最初に AML を対象に実施した臨床試験はベネトクラクスを単剤投与する第 II 相試験（M14-212 試験）であった。再発又は難治性の AML 患者に対して臨床効果を示したが，その限定的な効果から，ベネトクラクスとアザシチジン又は decitabine を併用投与する第 Ib 相試験（M14-358 試験）及びベネトクラクスと LDAC を併用投与する第 I/II 相試験（M14-387 試験）を実施した。M14-358 試験及び M14-387 試験の結果に基づき，検証的試験としてベネトクラクスとアザシチジンを併用投与する第 III 相試験（M15-656 試験）及びベネトクラクスと LDAC を併用投与する第 III 相試験（M16-043 試験）を実施した。

ベネトクラクスの承認状況は，以下のとおりである。

米国では，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・効果で米国食品医薬品局（以下「FDA」）より迅速承認を取得した。その後，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，2019 年 5 月に「VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)」に効能・効果が変更された。AML では，2018 年 11 月に 75 歳以上又は併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 成人患者に対するアザシチジン，decitabine 又は LDAC との併用投与として迅速承認を取得した。その後，2020 年 5 月に検証的試験として実施されたベネトクラクスとアザシチジンの併用投与試験である M15-656 試験（国際共同第 III 相試験）及びベネトクラクスと LDAC の併用投与試験である M16-043 試験（国際共同第 III 相試験）での OS を含む結果を FDA に提出し，2020 年 10 月に「VENECLEXTA is indicated in combination with azacytidine, 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」の効能・効果で承認を取得した。

日本では，20[redacted] 年よりベネトクラクスの臨床試験を開始した。最初に実施した M13-834 試験は，血液悪性腫瘍を有する日本人患者を対象とした第 I/II 相試験であった。M13-834 試験では，第 I 相パートとして Arm A では非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫患者，Arm B では CLL 又は SLL 患者，Arm C では AML 患者，第 II 相パートとして Arm D では CLL 患者を対象とした。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・効果として承認を取得した[16]。AML では，M13-834 試験（Arm C）と，国際共同試験である M15-656 試験及び M16-043 試験を実施し，表 1.5-1 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。

表 1.5-1. 開発の経緯

試験の種類		レジメン	評価/参考資料	対象	実施地域	実施期間
II	M14-212	単剤	評価	再発/難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（18 歳以上）	海外	
Ib	M14-358	AZA 併用	評価	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（60 歳以上）	海外	
III	M15-656	AZA 併用	評価	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 歳以上）	国際共同	
I	M13-834	AZA 併用	評価	Arm C：再発/難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（60 歳以上）	国内	
I/II	M14-387	LDAC 併用	評価	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（60 歳以上）	海外	
III	M16-043	LDAC 併用	評価	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 歳以上）	国際共同	
I	M20-070	単剤 (BE)	評価	健康成人女性（18 歳以上 60 歳以下）	海外	

AML: 急性骨髄性白血病，AZA: アザシチジン，LDAC: 低用量シタラビン，BE: 生物学的同等性試験

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 1.5-2 に示す。

また，本申請での開発経緯を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-2.　　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(5)での記載場所
起原又は発見の経緯，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

1.5.1 参考文献

1. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer. 2006;107(9):2099-107.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
3. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670 7.
4. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. F1000Prime Rep. 2014;6:96.
5. 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 第 I 章 白血病. 1 急性骨髄性白血病（AML）. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html.
6. 厚生労働省患者調査，総患者数，性・年齢階級 × 傷病小分類別. 上巻第 62 表. 平成 29 年. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124801.
7. 厚生労働省患者調査，総患者数，傷病基本分類別. 閲覧（報告書非掲載表）第 95 表. 平成 29 年. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803.
8. CancerMPact® Treatment Architecture Japan. Acute Myeloid Leukemia, Japan, v1.2. Kantar Health. 2019.
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute. Bethesda, MD; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. Based on November 2018 SEER data submission, posted to SEER website, April 2019.
10. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-9.
11. Adams JM, Cory S. The BCL-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. Oncogene. 2007;26(9):1324-37.

12. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. Leuk Lymphoma. 2015;56(1):226-9.

13. Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL-2 family proteins as 5-azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies. Leukemia. 2014;28(8):1657-65.

14. Niu X, Zhao J, Ma J, et al. Binding of released Bim to MCL-1 is a mechanism of intrinsic resistance to ABT-199 which can be overcome by combination with daunorubicin or cytarabine in AML cells. Clin Cancer Res. 2016;22(17):4440-51.

15. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. Cancer Discov. 2014;4(3):362-75.

16. ベネクレクスタ錠. 医薬品インタビューフォーム. 2019 年 11 月作成（第 2 版）.

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

急性骨髄性白血病の適応に関して，ベネトクラクスの 2020 年 12 月 10 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。本適応において，ベネトクラクスは 25 ヵ国以上で承認されている。イギリス，ドイツ，フランス，オーストラリア及び EU 全域では本適応での承認は取得していない。

表 1.6-1. 外国の承認状況

国	適応症	承認年月
United States	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.	2020 年 10 月
Canada	VENCLEXTA, in combination with azacitidine or low-dose cytarabine, is indicated for the treatment of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) who are 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy. Clinical effectiveness of VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine is based on response rates and transfusion independence results (see CLINICAL TRIALS).	2020 年 12 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, AML (1.2)	10/2020
Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4, 2.5, 2.8)	11/2020
Warnings and Precautions, Tumor Lysis Syndrome (5.1)	10/2020
Warnings and Precautions, Neutropenia (5.2)	10/2020

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 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- See Full Prescribing Information for recommended VENCLEXTA dosages. (2.2, 2.3)
- Take VENCLEXTA tablets orally once daily with a meal and water. Do not chew, crush, or break tablets. (2.8)
- Provide prophylaxis for tumor lysis syndrome. (2.1, 2.4)

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. (2.6, 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. (2.4, 5.1)
- Neutropenia: Monitor blood counts. Interrupt dosing and resume at same or reduced dose. Consider supportive care measures. (2.5, 5.2)
- Infections: Monitor for signs and symptoms of infection and treat promptly. Withhold for Grade 3 and 4 infection until resolution and resume at same or reduced dose. (2.5, 5.3)
- Immunization: Do not administer live attenuated vaccines prior to, during, or after treatment with VENCLEXTA until B-cell recovery. (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. (5.5)
- Treatment of patients with multiple myeloma with VENCLEXTA in combination with bortezomib plus dexamethasone is not recommended outside of controlled clinical trials. (5.6)

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, edema, pyrexia, pneumonia, dyspnea, hemorrhage, anemia, rash, abdominal pain, sepsis, musculoskeletal pain, dizziness, cough, oropharyngeal pain, and hypotension. (6.1)

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. (2.6, 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)
- Hepatic Impairment: Reduce the VENCLEXTA dose by 50% in patients with severe hepatic impairment. (2.7, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2020

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 Important Safety Information
2.2 Recommended Dosage for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma
2.3 Recommended Dosage for Acute Myeloid Leukemia
2.4 Risk Assessment and Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome
2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.6 Dosage Modifications for Drug Interactions
2.7 Dosage Modifications for Patients with Severe Hepatic Impairment
2.8 Administration
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
5.6 Increased Mortality in Patients with Multiple Myeloma when VENCLEXTA is Added to Bortezomib and Dexamethasone
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
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
8.7 Hepatic 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 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Safety Information

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 (2.4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Dosage for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

VENCLEXTA dosing begins with a 5-week ramp-up. The 5-week ramp-up dosing schedule is designed to gradually reduce tumor burden (debulk) and decrease the risk of TLS.

VENCLEXTA 5-week Dose Ramp-Up Schedule

Administer VENCLEXTA according to the 5-week ramp-up dosing schedule to the recommended dosage of 400 mg orally once daily as shown in Table 1.

Table 1. Dosing Schedule for 5-Week Ramp-up Phase for Patients with CLL/SLL

	VENCLEXTA Oral 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)]*.

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 additional dosing information.

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

In Combination with Rituximab

Start rituximab administration after the patient has completed the 5-week ramp-up dosing schedule for VENCLEXTA (see Table 1) and has received VENCLEXTA at the recommended dosage of 400 mg orally once daily for 7 days. Administer rituximab on Day 1 of each 28-day cycle for 6 cycles, at a dose of 375 mg/m^2 intravenously for Cycle 1 and 500 mg/m^2 intravenously for Cycles 2-6. Continue VENCLEXTA 400 mg orally once daily for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab.

Refer to the rituximab prescribing information for additional dosing information.

Monotherapy

The recommended dosage of VENCLEXTA is 400 mg once daily after completion of the 5-week ramp-up dosing schedule (see Table 1). Continue VENCLEXTA until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Recommended Dosage for Acute Myeloid Leukemia

The recommended dosage and ramp-up of VENCLEXTA depends upon the combination agent. Follow the dosing schedule, including the 3-day or 4-day dose ramp-up, as shown in Table 2. Start VENCLEXTA administration on Cycle 1 Day 1 in combination with:

- Azacitidine 75 mg/m^2 intravenously or subcutaneously once daily on Days 1-7 of each 28-day cycle; OR
- Decitabine 20 mg/m^2 intravenously once daily on Days 1-5 of each 28-day cycle; OR
- Cytarabine 20 mg/m^2 subcutaneously once daily on Days 1-10 of each 28-day cycle.

Table 2. Dosing Schedule for 3- or 4-Day Ramp-up Phase in Patients with AML

	VENCLEXTA Oral Daily Dose	
Day 1	100 mg	
Day 2	200 mg	
Day 3	400 mg	
Days 4 and beyond	400 mg orally once daily of each 28-day cycle in combination with **azacitidine or decitabine**	600 mg orally once daily of each 28-day cycle in combination with **low-dose cytarabine**

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

Refer to *Clinical Studies (14.2)* and Prescribing Information for azacitidine, decitabine, or cytarabine for additional dosing information.

2.4 Risk Assessment and Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome

Patients treated with VENCLEXTA may develop tumor lysis syndrome (TLS). Refer to the appropriate section below for specific details on management. Assess patient-specific factors for level of risk of 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. TLS can also occur upon resumption of VENCLEXTA following a dosage interruption. See Table 4 and Table 5 for dose modifications of VENCLEXTA after interruption.

The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, particularly reduced renal function (creatinine clearance [CLcr] <80 mL/min) and tumor burden; splenomegaly may also increase the risk of TLS.

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. Reassess the risk of TLS when reinitiating VENCLEXTA after a dosage interruption lasting more than 1 week during the ramp-up phase, or more than 2 weeks after completion of ramp-up. Institute prophylaxis and monitoring as needed.

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[b]**	**Setting and Frequency of Assessments**
Low	All LN <5 cm AND ALC <25 x10^9/L	Oral (1.5 to 2 L)	Allopurinol	Outpatient • For first dose of 20 mg and 50 mg: Pre-dose, 6 to 8 hours, 24 hours

Tumor Burden		Prophylaxis		Blood Chemistry Monitoring[c,d]
		Hydration[a]	Anti-hyperuricemics[b]	Setting and Frequency of Assessments
				• For subsequent ramp-up doses: Pre-dose
Medium	Any LN 5 to <10 cm OR ALC ≥25 x10^9/L	Oral (1.5 to 2 L) and consider additional intravenous	Allopurinol	Outpatient • 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 ≥25 x10^9/L AND any LN ≥5 cm	Oral (1.5 to 2 L) and intravenous (150 to 200 mL/hr as tolerated)	Allopurinol; consider rasburicase if baseline uric acid is elevated	In hospital • For first dose of 20 mg and 50 mg: Pre-dose, 4, 8, 12, and 24 hours Outpatient • For subsequent ramp-up doses: Pre-dose, 6 to 8 hours, 24 hours

ALC = absolute lymphocyte count; CLcr = creatinine clearance; LN = lymph node.
[a]Administer intravenous hydration for any patient who cannot tolerate oral hydration.
[b]Start allopurinol or xanthine oxidase inhibitor 2 to 3 days prior to initiation of VENCLEXTA.
[c]Evaluate blood chemistries (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine); review in real time.
[d]For 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 × 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), consider additional measures, including increased laboratory monitoring and reducing VENCLEXTA starting dose.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

The recommended dosage modifications for VENCLEXTA for adverse reactions are provided in Table 4 and the recommended dose reductions for VENCLEXTA for adverse reactions are provided in Table 5.

For patients having a dosage interruption lasting more than 1 week during the ramp-up phase, or more than 2 weeks after completion of ramp-up, 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 (2.2, 2.4)]*.

Table 4. Recommended VENCLEXTA Dosage Modifications for Adverse Reactions[a] in CLL/SLL

Adverse Reaction	Occurrence	Dosage Modification
Tumor Lysis Syndrome		
Blood chemistry changes or symptoms suggestive of TLS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Any	Withhold the next day's dose. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, resume at same dose.
		For any blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, resume at reduced dose (see Table 5).
		For any events of clinical TLS,[b] resume at reduced dose following resolution (see Table 5).
Non-Hematologic Adverse Reactions		
Grade 3 or 4 non-hematologic toxicities *[see Adverse Reactions (6.1)]*	1st occurrence	Interrupt VENCLEXTA. Upon resolution to Grade 1 or baseline level, resume VENCLEXTA at the same dose.
	2nd 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 Adverse Reactions		
Grade 3 neutropenia with infection or fever; or Grade 4 hematologic toxicities (except lymphopenia) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	1st occurrence	Interrupt VENCLEXTA. Upon resolution to Grade 1 or baseline level, resume VENCLEXTA at the same dose.
	2nd 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.
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 Adverse Reactions (6.1)]*.		

Table 5. Recommended Dose Reduction for Adverse Reactions for VENCLEXTA in CLL/SLL

Dose at Interruption, mg	Restart Dose, mg[a,b]
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. [b]If a dosage interruption lasts more than 1 week during the ramp-up phase or more than 2 weeks after completion of ramp-up, reassess the risk of TLS and determine if reinitiation at a reduced dosage is necessary *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*.	

Acute Myeloid Leukemia

Monitor blood counts frequently through resolution of cytopenias. Dose modification and interruptions for cytopenias are dependent on remission status. Dose modifications of VENCLEXTA for adverse reactions are provided in Table 6.

Table 6. Recommended VENCLEXTA Dosage Modifications for Adverse Reactions in AML

Adverse Reaction	Occurrence	Dosage Modification
Hematologic Adverse Reactions		
Grade 4 neutropenia with or without fever or infection; or Grade 4 thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Occurrence prior to achieving remission[a]	In most instances, do not interrupt VENCLEXTA in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine due to cytopenias prior to achieving remission.
	First occurrence after achieving remission and lasting at least 7 days	Delay subsequent cycle of VENCLEXTA in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine and monitor blood counts. Upon resolution to Grade 1 or 2, resume VENCLEXTA at the same dose in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine.

Adverse Reaction	Occurrence	Dosage Modification
	Subsequent occurrences in cycles after achieving remission and lasting 7 days or longer	Delay subsequent cycle of VENCLEXTA in combination with azacitidine, or decitabine, or low-dose cytarabine and monitor blood counts. Upon resolution to Grade 1 or 2, resume VENCLEXTA at the same dose in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine, and reduce VENCLEXTA duration by 7 days during each of the subsequent cycles, such as 21 days instead of 28 days.
Non-Hematologic Adverse Reactions		
Grade 3 or 4 non-hematologic toxicities *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Any occurrence	Interrupt VENCLEXTA if not resolved with supportive care. Upon resolution to Grade 1 or baseline level, resume VENCLEXTA at the same dose.
[a]Recommend bone marrow evaluation.		

2.6 Dosage Modifications for Drug Interactions

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 a 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 a P-gp inhibitor 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor *[see 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.	

2.7 Dosage Modifications for Patients with Severe Hepatic Impairment

Reduce the VENCLEXTA once daily dose by 50% for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C); monitor these patients more closely for adverse reactions *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

2.8 Administration

Instruct patients of the following:

- Take VENCLEXTA with a meal and water.
- Take VENCLEXTA at approximately the same time each day.
- Swallow VENCLEXTA tablets whole. Do not chew, crush, or break tablets prior to swallowing.

If the patient misses a dose of VENCLEXTA within 8 hours of the time it is usually taken, instruct the patient to 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, instruct the patient not to take the missed dose and resume the usual dosing schedule the next day.

If the patient vomits following dosing, instruct the patient to not take an additional dose that day and to take the next prescribed dose 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 (2.6) 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 treated with VENCLEXTA *[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 in all patients, and during reinitiation after dosage interruption in patients with CLL/SLL. 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. TLS, including fatal cases, has been reported after a single 20 mg dose of VENCLEXTA.

In patients with CLL/SLL 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/SLL monotherapy trials. 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)]*.

In patients with AML who followed the current 3-day ramp-up dosing schedule and the TLS prophylaxis and monitoring measures, the rate of TLS was 1.1% in patients who received VENCLEXTA in combination with azacitidine (VIALE-A). In patients with AML who followed a 4-day ramp-up dosing schedule and the TLS prophylaxis and monitoring measures, the rate of TLS was 5.6% and included deaths and renal failure in patients who received VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine (VIALE-C) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, particularly reduced renal function, tumor burden, and type of malignancy. Splenomegaly may also increase the risk of TLS in patients with CLL/SLL.

Assess all patients for risk and provide appropriate prophylaxis for TLS, including hydration and anti-hyperuricemics. Monitor blood chemistries and manage abnormalities promptly. Employ more intensive measures (intravenous hydration, frequent monitoring, hospitalization) as overall risk increases. Interrupt dosing if needed; when restarting VENCLEXTA, follow dose modification guidance *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Concomitant use of VENCLEXTA with P-gp inhibitors or strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure, which may increase the risk of TLS at initiation and during the ramp-up phase of VENCLEXTA. For patients with CLL/SLL, coadministration of VENCLEXTA with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the 5-week ramp-up phase is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. For patients with AML, reduce the dose of VENCLEXTA when coadministered with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the 3- or 4-day ramp-up phase. For patients with CLL/SLL or AML, reduce the dose of VENCLEXTA when coadministered with moderate CYP3A4 inhibitors or P-gp inhibitors *[see Dosage and Administration (2.6) 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 when treated with VENCLEXTA in combination and monotherapy studies. Febrile neutropenia occurred in 4% to 6% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In patients with AML, baseline neutrophil counts worsened in 95% to 100% of patients treated with VENCLEXTA in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine. Neutropenia can recur with subsequent cycles.

Monitor complete blood counts throughout the treatment period. For interruption and dose resumption of VENCLEXTA for severe neutropenia, see Table 4 for CLL and Table 6 for AML *[see Dosage and Administration (2.5)]*. Consider supportive measures, including antimicrobials and growth factors (e.g., G-CSF).

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 for signs and symptoms of infection and treat promptly. Withhold VENCLEXTA for Grade 3 and 4 infection until resolution. For dose resumptions, see Table 4 for CLL and Table 6 for AML *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

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 findings in animals and its mechanism of action, 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.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. 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, 8.3)]*

5.6 Increased Mortality in Patients with Multiple Myeloma when VENCLEXTA is Added to Bortezomib and Dexamethasone

In a randomized trial (BELLINI; NCT02755597) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, the addition of VENCLEXTA to bortezomib plus dexamethasone, a use for which VENCLEXTA is not indicated, resulted in increased mortality. Treatment of patients with multiple myeloma with VENCLEXTA in combination with bortezomib plus dexamethasone is not recommended outside of controlled clinical trials.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in 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)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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.

In CLL/SLL, the safety population reflects exposure to VENCLEXTA as monotherapy in patients in M13-982, M14-032, and M12-175 and in combination with obinutuzumab or rituximab in patients in CLL14 and MURANO. In this CLL/SLL safety population, the most common adverse reactions (≥20%) for VENCLEXTA were neutropenia, thrombocytopenia, anemia, diarrhea, nausea, upper respiratory tract infection, cough, musculoskeletal pain, fatigue, and edema.

In AML, the safety population reflects exposure to VENCLEXTA in combination with decitabine, azacitidine, or low-dose cytarabine in patients in M14-358, VIALE-A, and VIALE-C. In this safety population, the most common adverse reactions (≥30% in any trial) were nausea, diarrhea, thrombocytopenia, constipation, neutropenia, febrile neutropenia, fatigue, vomiting, edema, pyrexia, pneumonia, dyspnea, hemorrhage, anemia, rash, abdominal pain, sepsis, musculoskeletal pain, dizziness, cough, oropharyngeal pain, and hypotension.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

VENCLEXTA in Combination with Obinutuzumab

The safety of VENCLEXTA in combination with obinutuzumab (VEN+G) (N=212) versus obinutuzumab in combination with chlorambucil (GClb) (N=214) was evaluated in CLL14, a randomized, open-label, actively controlled trial in patients with previously untreated CLL *[see Clinical Studies (14.1)]*. 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 orally once daily for a total of 12 cycles. 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. The median duration of exposure to VENCLEXTA was 10.5 months (range: 0 to 13.5 months) and the median number of cycles of obinutuzumab was 6 in the VEN+G arm.

Serious adverse reactions were reported in 49% of patients in the VEN+G arm, most often due to febrile neutropenia and pneumonia (5% each). 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.

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

Table 9 presents adverse reactions identified in CLL14.

Table 9. Adverse Reactions (≥10%) in Patients Treated with VEN+G in CLL14

Adverse Reaction	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 214)	
	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)
Blood and 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
[a]Includes multiple adverse reaction terms.				

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

Blood and 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 VENCLEXTA monotherapy after completion of VEN+G, the adverse reaction that occurred in ≥10% of patients was neutropenia (26%). The grade ≥3 adverse reactions that occurred in ≥2% of patients were neutropenia (23%) and anemia (2%).

Table 10 presents laboratory abnormalities CLL14.

Table 10. New or Worsening Clinically Important Laboratory Abnormalities (≥10%) in Patients Treated with VEN+G in CLL14

Laboratory Abnormality[a]	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 214)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Leukopenia	90	46	89	41

Laboratory Abnormality[a]	VENCLEXTA + Obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 214)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
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 that developed in ≥2% of patients treated with VEN+G included neutropenia (32%), leukopenia and lymphopenia (10%), thrombocytopenia (8%), hypocalcemia (8%), hyperuricemia (7%), blood creatinine increased (3%), hypercalcemia (3%), and hypokalemia (2%).

VENCLEXTA in Combination with Rituximab

The safety of VENCLEXTA in combination with rituximab (VEN+R) (N=194) versus bendamustine in combination with rituximab (B+R) (N=188) was evaluated in MURANO *[see Clinical Studies (14.1)]*. 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 VENCLEXTA monotherapy, for a total of 24 months after ramp-up. At the time of analysis, the median duration of exposure to VENCLEXTA was 22 months and the median number of cycles of rituximab was 6 in the VEN+R arm.

Serious adverse reactions were reported in 46% of patients in the VEN+R arm, with most frequent (≥5%) being pneumonia (9%). 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.

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

Table 11 presents adverse reactions identified in MURANO.

Table 11. Adverse Reactions (≥10%) in Patients Treated with VEN+R in MURANO

Adverse Reaction	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)		Bendamustine + Rituximab (N = 188)	
	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia[a]	65	62	50	44
Anemia[a]	16	11	23	14
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	40	3	17	1
Nausea	21	1	34	1
Constipation	14	<1	21	0
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection[a]	39	2	23	2
Lower respiratory tract infection[a]	18	2	10	2
Pneumonia[a]	10	7	14	10
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[a]	22	2	26	<1

[a]Includes multiple adverse reaction terms.

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

Blood and lymphatic system disorders: febrile neutropenia (4%)

Gastrointestinal disorders: vomiting (8%)

Infections and infestations: sepsis (<1%)

Metabolism and nutrition disorders: tumor lysis syndrome (3%)

During treatment with VENCLEXTA monotherapy after completion of VEN+R combination treatment, adverse reactions that occurred in ≥10% of patients were upper respiratory tract infection (21%), diarrhea (19%), neutropenia (16%), and lower respiratory tract infections (11%). The Grade 3 or 4 adverse reactions that occurred in ≥2% of patients were neutropenia (12%) and anemia (3%).

Table 12 presents laboratory abnormalities identified in MURANO.

Table 12. New or Worsening Clinically Important Laboratory Abnormalities (≥10%) in Patients Treated with VEN+R in MURANO

Laboratory Abnormality	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)		Bendamustine + Rituximab (N = 188)	
	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				

Laboratory Abnormality	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)		Bendamustine + Rituximab (N = 188)	
	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)
Leukopenia	89	46	81	35
Lymphopenia	87	56	79	55
Neutropenia	86	64	84	59
Anemia	50	12	63	15
Thrombocytopenia	49	15	60	20
Chemistry				
Blood creatinine increased	77	<1	78	1
Hypocalcemia	62	5	51	2
Hyperuricemia	36	36	33	33
Hyperkalemia	24	3	19	2

[a]Includes laboratory abnormalities that were new or worsening, or with worsening from baseline unknown.

Grade 4 laboratory abnormalities that developed in ≥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%).

VENCLEXTA as Monotherapy

The safety of VENCLEXTA was evaluated in pooled data from three single-arm trials (M13-982, M14-032, and M12-175). Patients received VENCLEXTA 400 mg orally once daily after completing the ramp-up phase (N=352). 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.

In the pooled dataset, 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).

Serious adverse reactions were reported in 52% of patients, with the most frequent (≥5%) being pneumonia (9%), febrile neutropenia (5%), and sepsis (5%). 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 often (2 patients) from septic shock.

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 (≥5%) leading to dose reductions or interruptions was neutropenia (8%).

Table 13 presents adverse reactions identified in these trials.

Table 13. Adverse Reactions Reported in ≥10% (All Grades) or ≥5% (Grade ≥3) of Patients with Previously Treated CLL/SLL Who Received VENCLEXTA Monotherapy

Adverse Reaction	VENCLEXTA (N = 352)	
	All Grades (%)	Grade ≥3 (%)
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
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection[a]	36	1
Pneumonia[a]	14	8
Lower respiratory tract infection[a]	11	2
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[a]	32	4
Edema[a]	22	2
Pyrexia	18	<1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[a]	29	2
Arthralgia	12	<1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough[a]	22	0
Dyspnea[a]	13	1
Nervous system disorders		
Headache	18	<1
Dizziness[a]	14	0
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.

Table 14 presents 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 in ≥40% (All Grades) or ≥10% (Grade 3 or 4) of Patients with Previously Treated CLL/SLL Who Received VENCLEXTA Monotherapy

Laboratory Abnormality	VENCLEXTA (N = 352)	
	All Grades[a] (%)	Grade 3 or 4 (%)
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 in CLL/SLL

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 trial. Obinutuzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events.

MURANO

The incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with VEN+R. After 77/389 patients were enrolled in the trial, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in sections 2.2 and 2.4 *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*. 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 *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*. 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 (2.2, 2.4)]*. 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 µmol/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 absolute lymphocyte count (ALC) ≥25 x 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 (2.2, 2.4)]*.

Acute Myeloid Leukemia

VENCLEXTA in Combination with Azacitidine

The safety of VENCLEXTA in combination with azacitidine (VEN+AZA) (N=283) versus placebo in combination with azacitidine (PBO+AZA) (N=144) was evaluated in VIALE-A, a double-blind, randomized trial, in patients with newly diagnosed AML *[see Clinical Studies (14.2)]*. At baseline, patients 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 ECOG performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, CLcr <45 mL/min, or other comorbidity. Patients were randomized to receive VENCLEXTA 400 mg orally once daily after completion of the ramp-up phase in combination with azacitidine (75 mg/m^2 either intravenously or subcutaneously on Days 1-7 of each 28-day cycle) or placebo in combination with azacitidine. Among patients who received VEN+AZA, the median duration of exposure to VENCLEXTA was 7.6 months (range: <0.1 to 30.7 months).

Serious adverse reactions were reported in 83% of patients who received VEN+AZA, with the most frequent (≥5%) being febrile neutropenia (30%), pneumonia (22%), sepsis (excluding fungal; 19%), and hemorrhage (6%). Fatal adverse reactions occurred in 23% of patients who received VEN+AZA, with the most frequent (≥2%) being pneumonia (4%), sepsis (excluding fungal; 3%), and hemorrhage (2%).

Adverse reactions led to permanent discontinuation of VENCLEXTA in 24% of patients, dose reductions in 2%, and dose interruptions in 72%. Adverse reactions which led to discontinuation of VENCLEXTA in ≥2% of patients were sepsis (excluding fungal; 3%) and pneumonia (2%).

The most frequent adverse reaction leading to dose reduction was pneumonia (0.7%). Adverse reactions which required a dose interruption in ≥5% of patients included febrile neutropenia (20%), neutropenia (20%), pneumonia (14%), sepsis (excluding fungal; 11%), and thrombocytopenia (10%). Among patients who achieved bone marrow clearance of leukemia, 53% underwent dose interruptions for absolute neutrophil count (ANC) <500/microliter.

Table 15 presents adverse reactions identified in VIALE-A.

Table 15. Adverse Reactions (≥10%) in Patients with AML Who Received VEN+AZA with a Difference Between Arms of ≥5% for All Grades or ≥2% for Grade 3 or 4 Reactions Compared with PBO+AZA in VIALE-A

Adverse Reaction	VENCLEXTA + Azacitidine (N = 283)		Placebo + Azacitidine (N = 144)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	44	2	35	<1
Diarrhea[a]	43	5	33	3
Vomiting[b]	30	2	23	<1
Stomatitis[c]	18	1	13	0
Abdominal pain[d]	18	<1	13	0
Blood and lymphatic system disorders				
Febrile neutropenia	42	42	19	19
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[e]	36	2	28	1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[f]	31	6	23	2
Edema[g]	27	<1	19	0
Vascular disorders				
Hemorrhage[h]	27	7	24	3
Hypotension[i]	12	5	8	3
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite[j]	25	4	17	<1
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[k]	25	1	15	0
Infections and infestations				
Sepsis[l] (excluding fungal)	22	22	16	14
Urinary tract infection[m]	16	6	9	6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dyspnea[n]	18	4	10	2
Nervous system disorders				
Dizziness[o]	17	<1	8	<1

[a]Includes diarrhea and colitis.

Adverse Reaction	VENCLEXTA + Azacitidine (N = 283)		Placebo + Azacitidine (N = 144)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
[b]Includes vomiting and hematemesis. [c]Includes stomatitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, cheilitis, aphthous ulcer, glossitis, and tongue ulceration. [d]Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, and abdominal pain lower. [e]Includes arthralgia, back pain, pain in extremity, musculoskeletal pain, bone pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, arthritis, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal stiffness, spinal pain, and musculoskeletal discomfort. [f]Includes fatigue and asthenia. [g]Includes edema peripheral, edema, generalized edema, eyelid edema, face edema, penile edema, periorbital edema, and swelling. [h]Includes epistaxis, hematuria, conjunctival hemorrhage, hemoptysis, hemorrhoidal hemorrhage, gingival bleeding, mouth hemorrhage, hemorrhage intracranial, vaginal hemorrhage, cerebral hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, muscle hemorrhage, skin hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, anal hemorrhage, eye hemorrhage, gastritis hemorrhagic, hemorrhage, hemorrhage urinary tract, hemorrhagic diathesis, hemorrhagic stroke, hemorrhagic vasculitis, lower gastrointestinal hemorrhage, mucosal hemorrhage, penile hemorrhage, post procedural hemorrhage, rectal hemorrhage, retinal hemorrhage, shock hemorrhagic, soft tissue hemorrhage, subdural hemorrhage, tongue hemorrhage, urethral hemorrhage, vessel puncture site hemorrhage, vitreous hemorrhage, and wound hemorrhage. [i]Includes hypotension and orthostatic hypotension. [j]Includes decreased appetite and hypophagia. [k]Includes rash, rash maculo-papular, rash macular, drug eruption, rash papular, rash pustular, eczema, rash erythematous, rash pruritic, dermatitis acneiform, rash morbilliform, dermatitis, eczema asteatotic, exfoliative rash, and perivascular dermatitis. [l]Includes sepsis, escherichia bacteremia, escherichia sepsis, septic shock, bacteremia, staphylococcal bacteremia, klebsiella bacteremia, staphylococcal sepsis, streptococcal bacteremia, enterococcal bacteremia, klebsiella sepsis, pseudomonal bacteremia, pseudomonal sepsis, urosepsis, bacterial sepsis, clostridial sepsis, enterococcal sepsis, neutropenic sepsis, and streptococcal sepsis. [m]Includes urinary tract infection, escherichia urinary tract infection, cystitis, urinary tract infection enterococcal, urinary tract infection bacterial, pyelonephritis acute, and urinary tract infection pseudomonal. [n]Includes dyspnea, dyspnea exertional, and dyspnea at rest. [o]Includes dizziness and vertigo.				

Other clinically important adverse reactions (All Grades) at ≥10% that did not meet criteria for Table 15 or <10% are presented below:

Hepatobiliary disorders: cholecystitis/cholelithiasis[a] (4%)

Infections and infestations: pneumonia[b] (33%)

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

Nervous system disorders: headache[c] (11%)

Investigations: weight decreased (13%).

[a]Includes cholecystitis acute, cholelithiasis, cholecystitis, and cholecystitis chronic.

[b]Includes pneumonia, lung infection, pneumonia fungal, pneumonia klebsiella, atypical pneumonia, lower respiratory tract infection, pneumonia viral, lower respiratory tract infection fungal, pneumonia hemophilus, pneumonia pneumococcal, and pneumonia respiratory syncytial viral.

[c]Includes headache and tension headache.

Table 16 presents laboratory abnormalities identified in VIALE-A.

Table 16. New or Worsening Laboratory Abnormalities (≥10%) in Patients with AML Who Received VEN+AZA with a Difference Between Arms of ≥5% for All Grades or ≥2% for Grade 3 or 4 Reactions Compared with PBO+AZA in VIALE-A

Laboratory Abnormality	VENCLEXTA + Azacitidine		Placebo + Azacitidine	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Neutrophils decreased	98	98	88	81
Platelet decreased	94	88	94	80
Lymphocytes decreased	91	71	72	39
Hemoglobin decreased	61	57	56	52
Chemistry				
Bilirubin increased	53	7	40	4
Calcium decreased	51	6	39	9
Sodium decreased	46	14	47	8
Alkaline phosphatase increased	42	1	29	<1
Blood bicarbonate decreased	31	<1	25	0
The denominator used to calculate the rate varied from 85 to 144 in the PBO+AZA arm and from 125 to 283 in the VEN+AZA arm based on the number of patients with at least one post-treatment value.				

VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

The safety of VENCLEXTA in combination with azacitidine (N=67) or decitabine (N=13) was evaluated in M14-358, a non-randomized trial of patients with newly diagnosed AML. At baseline, patients 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 ECOG performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, CLcr <45 mL/min, or other comorbidity *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients received VENCLEXTA 400 mg orally once daily after completion of the ramp-up phase in combination with azacitidine (75 mg/m^2 either intravenously or subcutaneously on Days 1-7 of each 28-day cycle) or decitabine (20 mg/m^2 intravenously on Days 1-5 of each 28-day cycle).

Azacitidine

The median duration of exposure to VENCLEXTA when administered in combination with azacitidine was 6.5 months (range: 0.1 to 38.1 months). The safety of VENCLEXTA in combination with azacitidine in this trial is consistent with that of VIALE-A.

Decitabine

The median duration of exposure to VENCLEXTA when administered in combination with decitabine was 8.4 months (range: 0.5 to 39 months).

Serious adverse reactions were reported in 85% of patients who received VENCLEXTA with decitabine, the most frequent (≥10%) being sepsis (excluding fungal; 46%), febrile neutropenia (38%), and pneumonia (31%). One (8%) fatal adverse reaction of bacteremia occurred within 30 days of starting treatment.

Permanent discontinuation of VENCLEXTA due to adverse reactions occurred in 38% of patients. The most frequent adverse reaction leading to permanent discontinuation (≥5%) was pneumonia (8%).

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

Dosage interruptions of VENCLEXTA due to adverse reactions occurred in 69% of patients. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption (≥10%) were neutropenia (38%), febrile neutropenia (23%), leukopenia (15%), and pneumonia (15%).

The most common adverse reactions (≥30%) were febrile neutropenia (69%), fatigue (62%), constipation (62%), musculoskeletal pain (54%), dizziness (54%), nausea (54%), abdominal pain (46%), diarrhea (46%), pneumonia (46%), sepsis (excluding fungal; 46%), cough (38%), pyrexia (31%), hypotension (31%), oropharyngeal pain (31%), edema (31%), and vomiting (31%). The most common laboratory abnormalities (≥30%) were neutrophils decreased (100%), lymphocytes decreased (100%), white blood cells decreased (100%), platelets decreased (92%), calcium decreased (85%), hemoglobin decreased (69%), glucose increased (69%), magnesium decreased (54%), potassium decreased (46%), bilirubin increased (46%), albumin decreased (38%), alkaline phosphatase increased (38%), sodium decreased (38%), ALT increased (31%), creatinine increased (31%), and potassium increased (31%).

VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine

VIALE-C

The safety of VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine (VEN+LDAC) (N=142) versus placebo with low-dose cytarabine (PBO+LDAC) (N=68) was evaluated in VIALE-C, a double-blind randomized trial in patients with newly diagnosed AML. At baseline, patients 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 ECOG performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, CLcr <45 mL/min, or other comorbidity *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients were randomized to receive VENCLEXTA 600 mg orally once daily after completion of a 4-day ramp-up phase in combination with low-dose cytarabine (20 mg/m^2 subcutaneously once daily on Days 1-10 of each 28-day cycle) or placebo in combination with low-dose cytarabine. Among patients who

received VEN+LDAC, the median duration of exposure to VENCLEXTA was 3.9 months (range: <0.1 to 17.1 months).
Serious adverse reactions were reported in 65% of patients who received VEN+LDAC, with the most frequent (≥10%) being pneumonia (17%), febrile neutropenia (16%), and sepsis (excluding fungal; 12%). Fatal adverse reactions occurred in 23% of patients who received VEN+LDAC, with the most frequent (≥5%) being pneumonia (6%) and sepsis (excluding fungal; 7%).

Adverse reactions led to permanent discontinuation of VENCLEXTA in 25% of patients, dose reductions in 9%, and dose interruptions in 63%. The most frequent adverse reaction (>2%) which resulted in permanent discontinuation of VENCLEXTA was pneumonia (6%). Adverse reactions which required a dose reduction in ≥1% of patients were pneumonia (1%) and thrombocytopenia (1%), and the adverse reactions which required a dose interruption in ≥5% of patients included neutropenia (20%), thrombocytopenia (15%), pneumonia (8%), febrile neutropenia (6%), and sepsis (excluding fungal; 6%). Among patients who achieved bone marrow clearance of leukemia, 32% underwent dose interruptions for ANC <500/microliter.

Table 17 presents adverse reactions identified in VIALE-C.

Table 17. Adverse Reactions (≥10%) in Patients with AML Who Received VEN+LDAC with a Difference Between Arms of ≥5% for All Grades or ≥2% for Grade 3 or 4 Compared with PBO+LDAC in VIALE-C

Adverse Reaction	VENCLEXTA + Low-Dose Cytarabine (N = 142)		Placebo + Low-Dose Cytarabine (N = 68)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	42	1	31	0
Diarrhea	28	3	16	0
Vomiting	25	<1	13	0
Abdominal pain[a]	15	<1	9	3
Stomatitis[b]	15	1	6	0
Blood and lymphatic system disorders				
Febrile neutropenia	32	32	29	29
Infections and infestations				
Pneumonia[c]	29	19	21	21
Vascular Disorders				
Hemorrhage[d]	27	8	16	1
Hypotension[e]	11	5	4	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[f]	23	3	18	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[g]	22	2	21	0
Nervous System Disorders				
Headache	11	0	6	0

Adverse Reaction	VENCLEXTA + Low-Dose Cytarabine (N = 142)		Placebo + Low-Dose Cytarabine (N = 68)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)

[a]Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, and abdominal pain lower.
[b]Includes stomatitis, mouth ulceration, aphthous ulcer, glossitis, mucosal inflammation, and tongue ulceration.
[c]Includes pneumonia, lung infection, lower respiratory tract infection, pneumonia fungal, lower respiratory tract infection fungal, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia cytomegaloviral, and pneumonia pseudomonal.
[d]Includes epistaxis, conjunctival hemorrhage, hemoptysis, gastrointestinal hemorrhage, gingival bleeding, mouth hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, hematuria, retinal hemorrhage, catheter site hemorrhage, cerebral hemorrhage, gastric hemorrhage, gastritis hemorrhagic, hemorrhage intracranial, hemorrhage subcutaneous, lip hemorrhage, mucosal hemorrhage, pharyngeal hemorrhage, post procedural hemorrhage, pulmonary alveolar hemorrhage, pulmonary hemorrhage, tooth pulp hemorrhage, uterine hemorrhage, and vascular access site hemorrhage.
[e]Includes hypotension and orthostatic hypotension.
[f]Includes back pain, arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, arthritis, bone pain, musculoskeletal chest pain, and spinal pain.
[g]Includes fatigue and asthenia.

Other clinically important adverse reactions (All Grades) at ≥10% that did not meet criteria for Table 17 or <10% are presented below:

Hepatobiliary disorders: cholecystitis/cholelithiasis[a] (1%)

Infections and infestations: sepsis[b] (excluding fungal; 15%), urinary tract infection[c] (8%)

Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite (19%), tumor lysis syndrome (6%)

Nervous system disorders: dizziness[d] (9%)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: dyspnea[e] (10%)

Investigations: weight decreased (9%).

[a]Includes cholecystitis and cholecystitis acute.

[b]Includes sepsis, bacteremia, septic shock, neutropenic sepsis, staphylococcal bacteremia, streptococcal bacteremia, bacterial sepsis, Escherichia bacteremia, pseudomonal bacteremia, and staphylococcal sepsis.

[c]Includes urinary tract infection and escherichia urinary tract infection.

[d]Includes dizziness and vertigo.

[e]Includes dyspnea and dyspnea exertional.

Table 18 describes laboratory abnormalities identified in VIALE-C.

Table 18. New or Worsening Laboratory Abnormalities (≥10%) in Patients with AML Who Received VEN+LDAC with Difference Between Arms of ≥5% for All Grades or ≥2% for Grade 3 or 4 Reactions Compared with PBO+LDAC in VIALE-C

Laboratory Abnormality	VENCLEXTA + Low-Dose Cytarabine		Placebo + Low-Dose Cytarabine	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Platelets decreased	97	95	92	90
Neutrophils decreased	95	92	82	71
Lymphocytes decreased	92	69	65	24
Hemoglobin decreased	63	57	57	54
Chemistry				
Bilirubin increased	61	7	38	7
Albumin decreased	61	6	43	4
Potassium decreased	56	16	42	14
Calcium decreased	53	8	45	13
Glucose increased	52	13	59	9
AST increased	36	6	37	1
Alkaline phosphatase increased	34	1	26	1
ALT increased	30	4	26	1
Sodium increased	11	3	6	1
The denominator used to calculate the rate varied from 38 to 68 in the PBO+LDAC arm and from 65 to 142 in the VEN+LDAC arm based on the number of patients with at least one post-treatment value.				

M14-387

The safety of VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine (N=61) was evaluated in M14-387, a non-randomized, open- label trial of patients with newly diagnosed AML *[see Clinical Studies (14.2)]*. At baseline, patients 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 ECOG performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, CLcr <45 mL/min, or other comorbidity. Patients received VENCLEXTA 600 mg orally once daily after completion of the ramp-up phase in combination with low-dose cytarabine (20mg/m^2 subcutaneously on Days 1-10 of each 28-day cycle). The safety of VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine is consistent with that of VIALE-C.

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 $AUC_{0\text{-}INF}$ *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase VENCLEXTA toxicities, including the risk of TLS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 monitor more frequently for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.5, 2.6)]*.

In patients with AML, adjust VENCLEXTA dosage and monitor more frequently for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.5, 2.6)]*.

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 (2.5, 2.6)]*.

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 $AUC_{0\text{-}INF}$ *[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 $AUC_{0\text{-}INF}$ *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of bleeding. Monitor international normalized ratio (INR) more frequently in patients using warfarin concomitantly with VENCLEXTA.

P-gp Substrates

Concomitant use of VENCLEXTA increases C_{max} and $AUC_{0\text{-}INF}$ 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

Based on findings in animals and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, VENCLEXTA may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on VENCLEXTA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Administration of venetoclax to pregnant mice during the period of organogenesis was fetotoxic at exposures 1.2 times the human exposure at the recommended dose of 400 mg daily based on AUC. Advise pregnant women 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. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

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 exposure at the recommended dose of 400 mg once 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 or the effects on the breastfed child or milk production. Venetoclax was present in the milk when administered to lactating rats *(see Data)*.

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with VENCLEXTA and for 1 week after the last dose.

Data

Animal Data

Venetoclax was administered (single dose; 150 mg/kg oral) to lactating rats 8 to 10 days post-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 when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating VENCLEXTA.

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VENCLEXTA and for at least 30 days after the last dose.

Infertility

Based on findings in animals, VENCLEXTA may impair male fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VENCLEXTA have not been established in pediatric patients.

Juvenile Animal Toxicity Data

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/m^2 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 283 patients who received VENCLEXTA with azacitidine in VIALE-A, 96% were ≥65 years of age and 60% were ≥75 years of age.

Of the 13 patients who received VENCLEXTA in combination with decitabine in M14-358, 100% were ≥65 years of age and 62% were ≥75 years of age.

Of the 142 patients who received VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine in VIALE-C, 92% were ≥65 years of age and 57% were ≥75 years of age.

Clinical studies of VENCLEXTA in patients with AML did not include sufficient numbers of younger adults to determine if patients 65 years of age and older respond differently from younger adults.

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 (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

No dose adjustment is recommended for patients with mild, moderate or severe renal impairment (CLcr ≥15 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment.

Reduce the dose of VENCLEXTA for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C); monitor these patients more frequently for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.5, 2.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

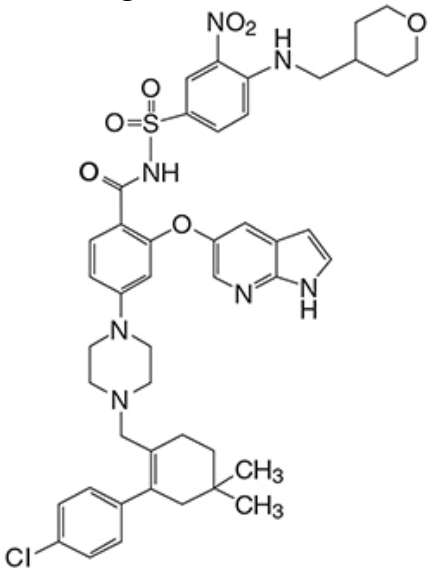
10 OVERDOSAGE

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, 2.4, 2.5)]*. 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 BCL-2 inhibitor. 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 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-2*H*-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamide) and has the following chemical structure:



Venetoclax has very low aqueous solubility.

VENCLEXTA tablets for oral use are supplied as pale yellow or beige tablets that contain 10, 50, or 100 mg venetoclax as the active ingredient. Each tablet also contains the following inactive ingredients: copovidone, colloidal silicon dioxide, polysorbate 80, sodium stearyl fumarate, and calcium phosphate dibasic. In addition, the 10 mg and 100 mg coated tablets include the following: iron oxide yellow, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide. The 50 mg coated tablets also include the following: iron oxide yellow, iron oxide red, iron oxide black, polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol and titanium dioxide. Each tablet is debossed with “V” on one side and “10”, “50” or “100” corresponding to the tablet strength on the other side.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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.

12.2 Pharmacodynamics

Based on the exposure response analyses for efficacy, a relationship between drug exposure and a greater likelihood of response was observed in clinical studies in patients with CLL/SLL, and in patients with AML. Based on the exposure response analyses for safety, a relationship 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 trial 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 (± standard deviation) steady state C_{max} was 2.1 ± 1.1 mcg/mL and AUC_{0-24h} 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 (Vd_{ss}/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 (21% 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 93 years), sex, weight, mild to severe renal impairment (CLcr 15 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 end-stage renal disease (CLcr <15 mL/min) or dialysis on venetoclax pharmacokinetics is unknown.

Racial or Ethnic Groups

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of venetoclax were observed in White, Black, and Asian patients enrolled in the United States. Of 771 patients with AML, Asian patients from Asian countries [China (5.6%), Japan (5.5%), South Korea (2.1%), and Taiwan (0.9%)] had 63% higher venetoclax exposure than non-Asian populations.

Patients with Hepatic Impairment

Following a single dose of VENCLEXTA 50 mg, venetoclax systemic exposure ($AUC_{0\text{-}INF}$) was 2.7-fold higher in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) compared to subjects with normal hepatic function *[see Dosage and Administration (2.7) and Use in Specific Populations (8.7)]*. No clinically relevant differences in venetoclax systemic exposure were observed between subjects with mild or moderate hepatic impairment and subjects with normal hepatic function.

Drug Interactions Studies

Clinical Studies

No clinically significant differences in venetoclax pharmacokinetics were observed when coadministered 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 $AUC_{0\text{-}INF}$ 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 VENCLEXTA 50 mg and 100 mg for 7 days resulted in 61% and 86% higher venetoclax C_{max}, respectively, compared with VENCLEXTA 400 mg administered alone. The venetoclax AUC_{0-24h} was 90% and 144% higher, respectively *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Rifampin

Concomitant use of a single dose of rifampin (an OATP1B1/1B3 and P-gp inhibitor) 600 mg increased venetoclax C_{max} by 106% and AUC_{0-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_{0-INF} by 71% *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Warfarin

Concomitant use of a single 400 mg dose of VENCLEXTA with 5 mg of warfarin resulted in 18% to 28% increase in C_{max} and AUC_{0-INF} of R-warfarin and S-warfarin *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Digoxin

Concomitant use of a single dose of VENCLEXTA 100 mg with digoxin (a P-gp substrate) 0.5 mg increased digoxin C_{max} by 35% and AUC_{0-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

Neither venetoclax nor M27, a major human metabolite, were carcinogenic in a 6-month transgenic (Tg.rasH2) mouse study at oral doses up to 400 mg/kg/day of venetoclax, and at a single oral dose level of 250 mg/kg/day of M27.

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

In Combination with Obinutuzumab

CLL14 (BO25323) was a randomized (1:1), multicenter, open-label, actively controlled 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 Days 1 (the first dose could be split as 100 mg and 900 mg on Days 1 and 2), 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 VENCLEXTA 5-week ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]* on Day 22 of Cycle 1 and received VENCLEXTA 400 mg orally once daily from Cycle 3 Day 1 until the last day of Cycle 12. Patients randomized to the GClb arm received chlorambucil 0.5 mg/kg orally 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 arm. Baseline demographic and disease characteristics were similar between the 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 Eastern Cooperative Oncology Group (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 10%, 11q deletion in 19%, and unmutated *IgVH* in 57%.

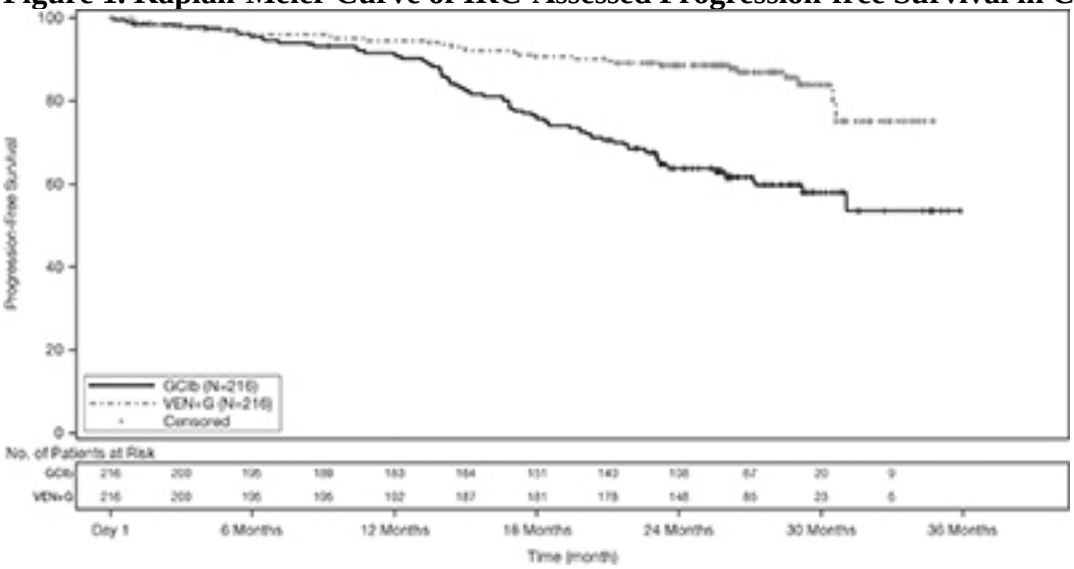
Efficacy was based on progression-free survival (PFS) as assessed by an Independent Review Committee (IRC). The median duration of follow-up for PFS was 28 months (range: 0 to 36 months). Efficacy results for CLL14 are shown in Table 19. The Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1.

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; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; HR = hazard ratio; ORR = overall response rate (CR + CRi + PR); PR = partial remission.
[a]From randomization until earliest event of disease progression or death due to any cause. IRC-assessed; Kaplan-Meier estimate.
[b]HR 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.
[c]Per 2008 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) guidelines.
[d]p-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)

	VENCLEXTA + Obinutuzumab	Obinutuzumab + Chlorambucil
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 GClb.

In Combination with Rituximab

MURANO was a randomized (1:1), multicenter, open-label trial (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 VENCLEXTA 5-week ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]* and received VENCLEXTA 400 mg orally 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 ramp-up at a dose of 375 mg/m^2 intravenously on Day 1 of Cycle 1 and 500 mg/m^2 intravenously on Day 1 of Cycles 2-6. Patients randomized to B+R received bendamustine 70 mg/m^2 intravenously on Days 1 and 2 for 6 cycles in combination with rituximab at the above described dose and schedule. Each cycle was 28 days.

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 to 85 years), 97% were White, 74% were male, and 99% had ECOG performance status <2. Median prior lines of therapy was 1 (range: 1 to 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 PFS as assessed by an 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.

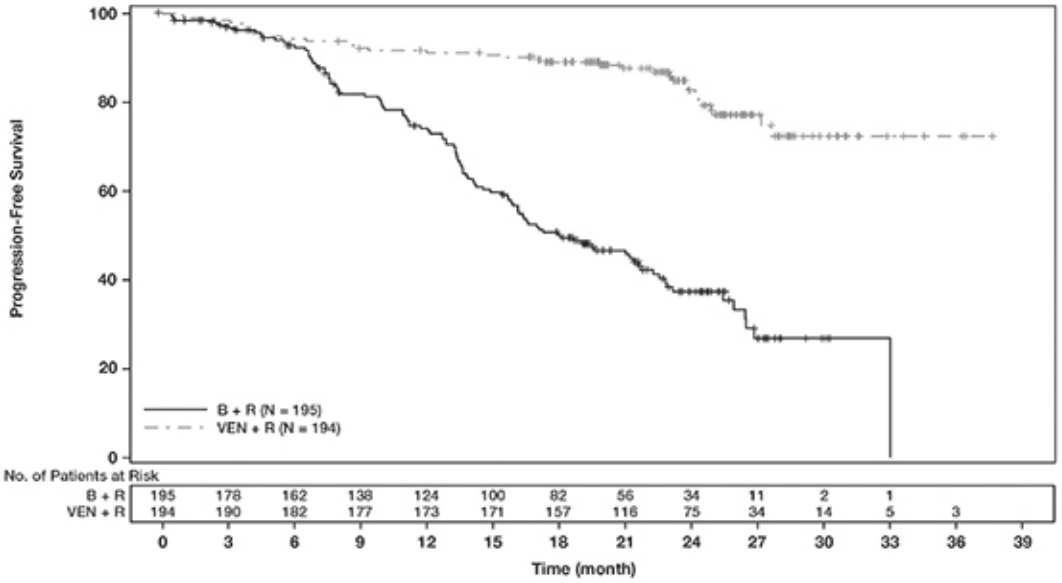
Table 21. IRC-Assessed Efficacy Results in MURANO

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	

Endpoint	VENCLEXTA + Rituximab (N = 194)	Bendamustine + Rituximab (N = 195)
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; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; HR = hazard ratio; nPR = nodular partial remission; ORR = overall response rate (CR + CRi + nPR + PR); PR = partial remission. [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 trials.

M13-982

M13-982 (NCT01889186) was an open-label, multicenter trial that enrolled 106 patients with CLL with 17p deletion who had received at least one prior therapy. In the trial, 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 400 mg orally once daily following completion of the ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*.

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

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

Table 22. Baseline Patient Characteristics in M13-982

Characteristic	N = 106
Age, years; median (range)	67 (37-83)
White; %	97
Male; %	65
ECOG performance status; % 0 1 2	 40 52 8
Tumor burden; % Absolute lymphocyte count ≥25 x 10^9/L One or more nodes ≥5 cm	 50 53
Number of prior therapies; median (range)	2.5 (1-10)
Time since diagnosis, years; median (range)[a]	6.6 (0.1-32.1)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. [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 M13-982

Endpoint	VENCLEXTA N = 106
ORR, n (%)[a] (95% CI)	85 (80) (71, 87)
CR + CRi, n (%) CR, n (%) CRi, n (%)	8 (8) 6 (6) 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.

Minimal residual disease 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).

M12-175

M12-175 (NCT01328626) was an open-label, multicenter 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 VENCLEXTA 400 mg orally once daily following completion of a ramp-up dosing schedule. 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 71.7 months).

The median age was 65 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 ≥25 x 10^9/L, 33% had documented unmutated *IgVH*, and 21% had documented 17p deletion.

Efficacy was based on 2008 IWCLL guidelines and assessed by an IRC. The ORR was 76% (95% CI: 64%, 86%), with a CR + CRi rate of 10% and PR rate of 66%. The median DOR was 36.2 months (range: 2.4 to 52.4 months).

M14-032

M14-032 (NCT02141282) was an open-label, multicenter trial that enrolled patients with CLL who had been previously treated with and progressed on or after ibrutinib or idelalisib. Patients received VENCLEXTA 400 mg orally once daily following completion of the ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*. Patients continued this dose until disease progression or unacceptable toxicity. At the time of analysis, the median duration of treatment was 19.5 months (range: 0.1 to 39.5 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 ALC ≥25 x 10^9/L, 57% had documented unmutated *IgVH*, and 39% had documented 17p deletion.

Efficacy was based on 2008 IWCLL guidelines and was assessed by an IRC. The ORR was 70% (95% CI: 61%, 78%), with a CR + CRi rate of 5% and PR rate of 65%. The median DOR was not reached with a median follow-up time of 19.9 months (range: 2.9 to 36 months).

14.2 Acute Myeloid Leukemia

VENCLEXTA was studied in adult patients with newly diagnosed AML who were 75 years or older, or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy based on at least one of the following criteria: baseline ECOG performance status of 2-3, severe cardiac or pulmonary comorbidity, moderate hepatic impairment, CLcr <45 mL/min, or other comorbidity.

In Combination with Azacitidine or Decitabine

VIALE-A was a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (NCT02993523) that evaluated the efficacy and safety of VENCLEXTA in combination with azacitidine (VEN+AZA) versus placebo with azacitidine (PBO+AZA).

Patients received VENCLEXTA 400 mg orally once daily on Days 1-28 following completion of the ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.3)]* or placebo in combination with azacitidine 75 mg/m^2 either intravenously or subcutaneously on Days 1-7 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. During the ramp-up, patients received TLS prophylaxis and were hospitalized for monitoring.

Once bone marrow assessment confirmed a remission, defined as less than 5% leukemia blasts with cytopenia following Cycle 1 treatment, VENCLEXTA or placebo was interrupted up to 14 days or until ANC ≥500/microliter and platelet count ≥50 × 10^3/microliter. For patients with resistant disease at the end of Cycle 1, a bone marrow assessment was performed after Cycle 2 or 3 and as clinically indicated. Azacitidine was resumed on the same day as VENCLEXTA or placebo following interruption. Azacitidine dose reduction was implemented in the clinical trial for management of hematologic toxicity *[see Dosage and Administration (2.5)]*. Patients continued treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

A total of 431 patients were randomized: 286 to the VEN+AZA arm and 145 to the PBO+AZA arm. The baseline demographic and disease characteristic are shown in Table 24.

Table 24. Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with AML in VIALE-A

Characteristic	VENCLEXTA + Azacitidine N = 286	Placebo + Azacitidine N = 145
Age, years; median (range)	76 (49, 91)	76 (60, 90)
Race		
White; %	76	75
Black or African American; %	1	1.4
Asian; %	23	23
Males; %	60	60
ECOG performance status; %		
0-1	55	56
2	40	41
3	5.6	3.4
Bone marrow blast; %		
<30%	30	28

Characteristic	VENCLEXTA + Azacitidine N = 286	Placebo + Azacitidine N = 145
≥30% to <50%	21	23
≥50%	49	49
Disease history; %		
De Novo AML	75	76
Secondary AML	25	24
Cytogenetic risk detected[a], %		
Intermediate	64	61
Poor	36	39
Mutation analyses detected; n/N[b] (%)		
IDH1 or IDH2	61/245 (25)	28/127 (22)
IDH1	23/245 (9.4)	11/127 (8.7)
IDH2	40/245 (16)	18/127 (14)
FLT3	29/206 (14)	22/108 (20)
NPM1	27/163 (17)	17/86 (20)
TP53	38/163 (23)	14/86 (16)

[a]Per the 2016 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines.
[b]Number of evaluable BMA specimens received at baseline.

Efficacy was based on overall survival (OS), measured from the date of randomization to death from any cause. The combination of VEN+AZA was superior in OS to PBO+AZA.

The Kaplan-Meier curve for OS is shown in Figure 3. The efficacy results of VIALE-A are shown in Table 25.

Figure 3. Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in VIALE-A

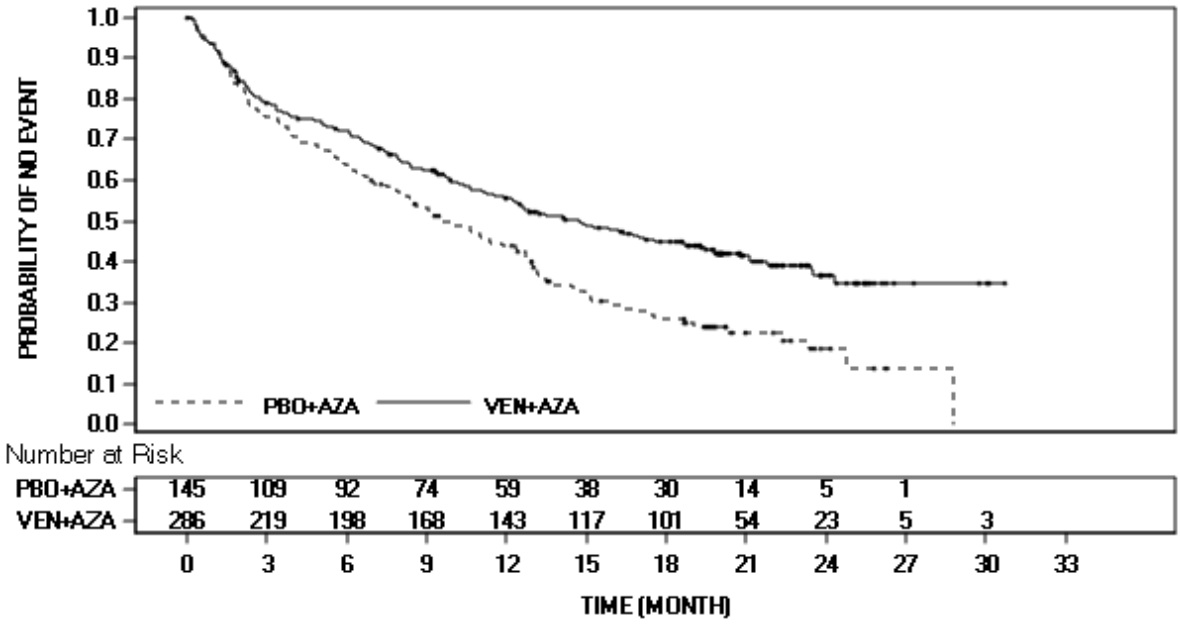


Table 25. Efficacy Results in VIALE-A

Endpoint	VENCLEXTA + Azacitidine (N = 286)	Placebo + Azacitidine (N = 145)
Overall survival		
Median[a], months (95% CI)	14.7 (11.9, 18.7)	9.6 (7.4, 12.7)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.66 (0.52, 0.85)	
p-value[b]	<0.001	
Response rate		
CR, n (%)	105 (37)	26 (18)
(95% CI)	(31, 43)	(12, 25)
p-value[c]	<0.001	
Median DOCR[a,d] (months)	18.0	13.4
95% CI	(15.3, -)	(8.7, 17.6)
CR+CRh, n (%)	185 (65)	33 (23)
(95% CI)	(59, 70)	(16, 30)
p-value[c]	<0.001	
Median DOCR+CRh[a,e] (months)	17.8	13.9
95% CI	(15.3, -)	(10.4, 15.7)

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; DOCR = duration of CR; HR = hazard ratio; - = 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).

[a]Kaplan-Meier estimate.
[b]Hazard ratio estimate (VEN+AZA vs. PBO+AZA) is based on Cox-proportional hazards model stratified by cytogenetics (intermediate risk, poor risk) and age (18 to <75, ≥75 years) as assigned at randomization; p-value based on log-rank test stratified by the same factors.

[c]P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age and cytogenetics risk.
[d]Duration of CR is defined as the number of days from the date of first response of CR to the date of earliest evidence of confirmed morphologic relapse, confirmed progressive disease or death due to disease progression.
[e]Duration of CR+CRh is defined as the number of days from the date of first response of CR+CRh (the first of either CR or CRh) to the date of earliest evidence of confirmed morphologic relapse, confirmed progressive disease, or death due to disease progression.

Among the patients treated with VEN+AZA, 155 were dependent on red blood cell (RBC) and/or platelets transfusions at baseline; of these patients, 49% (76/155) became independent of RBC and platelet transfusions during any consecutive ≥56-day post-baseline period. Of the patients treated with VEN+AZA, 131 were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 69% (90/131) remained transfusion independent during any consecutive ≥56-day post-baseline period. Among the patients treated with PBO+AZA, 81 were dependent on RBC and/or platelets transfusions at baseline; of these patients, 27% (22/81) patients became independent of RBC and platelet transfusions during any consecutive ≥56-day post-baseline period. Of the patients treated with PBO+AZA, 64 were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 42% (27/64) remained transfusion independent during any consecutive ≥56-day post-baseline period.

The median time to first response of CR or CRh was 1.0 months (range: 0.6 to 14.3 months) with VEN+AZA treatment.

M14-358

M14-358 (NCT02203773) was a non-randomized, open-label trial that evaluated the efficacy 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 75 years or older, or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy.

Patients received VENCLEXTA 400 mg orally once daily following completion of the ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.3)]* in combination with azacitidine (75 mg/m^2 either intravenously or subcutaneously on Days 1-7 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1) or decitabine (20 mg/m^2 intravenously on Days 1-5 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1). During the ramp-up phase, patients received TLS prophylaxis and were hospitalized for monitoring. Patients continued treatment until disease progression or unacceptable toxicity. Once bone marrow assessment confirmed a remission, defined as less than 5% leukemia blasts, with cytopenia following Cycle 1 treatment, VENCLEXTA was interrupted up to 14 days or until ANC ≥500/microliter and platelet count ≥50 × 10^3/microliter. Azacitidine dose reduction was implemented in the clinical trial for management of hematologic toxicity *[see Dosage and Administration (2.5)]*. Dose reductions for decitabine were not implemented in the clinical trial. Baseline demographic and disease characteristic are shown in Table 26.

Table 26. Baseline Patient Characteristics for Patients with AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Characteristic	VENCLEXTA + Azacitidine N = 67	VENCLEXTA + 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

Characteristic	VENCLEXTA + Azacitidine N = 67	VENCLEXTA + Decitabine N = 13
Unreported other	6	0
Male; %	60	38
ECOG performance status; % 0-1 2 3	 64 33 3	 92 7.7 0
Disease history; % De Novo AML Secondary AML	 73 27	 85 15
Mutation analyses detected[a]; %		
TP53	15	31
IDH1 or IDH2	27	0
FLT3	16	23
NPM1	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

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.
[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 27.

Table 27. Efficacy Results for Patients with Newly Diagnosed AML Treated with VENCLEXTA in Combination with Azacitidine or Decitabine

Efficacy Outcomes	VENCLEXTA + Azacitidine N = 67	VENCLEXTA + Decitabine N = 13
CR, n (%)	29 (43)	7 (54)
(95% CI)	(31, 56)	(25, 81)

Efficacy Outcomes	VENCLEXTA + Azacitidine N = 67	VENCLEXTA + Decitabine N = 13
CRh, n (%)	12 (18)	1 (7.7)
(95% CI)	(9.6, 29)	(0.2, 36)
CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematological recovery.		

The median follow-up was 15.9 months (range: 0.4 to 40.3 months) for VENCLEXTA in combination with azacitidine. The median duration of CR was 23.8 months (95% CI: 15.4, -), and the median duration of CR+CRh was 26.5 months (95% CI: 17.4, -).

The median follow-up was 11.0 months (range: 0.7 to 38.8 months) for VENCLEXTA in combination with decitabine. The median duration of CR was 12.7 months (95% CI: 1.4, -) and median duration of CR+CRh was 12.7 months (95% CI: 1.4, 20.0). Duration of CR is defined as time from the first documentation of CR to the first date of relapse, clinical disease progression or death due to disease progression, whichever occurred earliest. Duration of CR+CRh is defined as time from the first documentation of either CR or CRh to the first date of relapse, clinical disease progression or death due to disease progression, whichever occurred earliest.

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, 12% (8/67) subsequently received stem cell transplant.

The trial enrolled 35 additional patients (age range: 65 to 74 years) who did not have known comorbidities that precluded 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%). Nine (53%) 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%). Four (22%) patients subsequently received stem cell transplant.

In Combination with Low-Dose Cytarabine

VIALE-C was a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (NCT03069352) that evaluated the efficacy and safety of VENCLEXTA in combination with low-dose cytarabine (VEN+LDAC) versus placebo with low-dose cytarabine (PBO+LDAC).

Patients received VENCLEXTA 600 mg orally once daily on Days 1-28 following completion of the ramp-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.3)]* or placebo in combination with cytarabine 20 mg/m^2 subcutaneously once daily on Days 1-10 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. During the ramp-up phase, patients received TLS prophylaxis and were hospitalized for monitoring.

Once bone marrow assessment confirmed a remission, defined as less than 5% leukemia blasts with cytopenia following Cycle 1 treatment, VENCLEXTA or placebo was interrupted up to 14 days or until ANC ≥500/microliter and platelet count ≥50 × 10^3/microliter. For patients with resistant disease at the end of Cycle 1, a bone marrow assessment was performed after Cycle 2 or 3 and as clinically indicated. LDAC was resumed on the same day as VENCLEXTA or placebo following interruption. Patients continued to receive treatment until disease progression or unacceptable toxicity. Baseline demographic and disease characteristic are shown in Table 28.

Table 28. Baseline Demographic and Disease Characteristics in Patients with AML in VIALE-C

Characteristic	VENCLEXTA + Low-Dose Cytarabine N = 143	Placebo + Low-Dose Cytarabine N = 68
Age, years; median (range)	76 (36, 93)	76 (41, 88)
Race; %		
White	71	69
Black or African American	1.4	1.5
Asian	27	29
Male; %	55	57
ECOG performance status; % 0-1 2 3	 52 44 4.2	 50 37 13
Disease history; % De Novo AML Secondary AML	 59 41	 66 34
Mutation analyses detected; n/N[a] (%)		
TP53	22/112 (20)	9/52 (17)
IDH1 or IDH2	21/112 (19)	12/52 (23)
FLT3	20/112 (18)	9/52 (17)
NPM1	18/112 (16)	7/52 (13)
Cytogenetic risk detected[b]; %		
Favorable	<1	4
Intermediate	63	63
Poor	33	29

[a]Number of evaluable BMA specimens received at baseline.
[b]Per the 2016 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines.

Efficacy was based on the rate of CR and duration of CR with supportive evidence of rate of CR+CRh, duration of CR+CRh, and the rate of conversion from transfusion dependence to transfusion independence. The CR rate in the VEN+LDAC arm was 27% (95% CI: 20%, 35%) with a median duration of CR of 11.1 months (95% CI: 6.1, -), and the CR rate in the PBO+LDAC arm was 7.4% (95% CI: 2.4%, 16%) with a median duration of CR of 8.3 months

(95% CI: 3.1, -). The CR+CRh rate in the VEN+LDAC arm was 47% (95% CI: 39%, 55%) and in the PBO+LDAC arm was 15% (95% CI: 7.3%, 25%) with a median duration of CR+CRh of 11.1 months with VEN+LDAC treatment and 6.2 months with PBO+LDAC treatment. The median time to first response of CR or CRh was 1.0 month (range: 0.7 to 5.8 months) with VEN+LDAC treatment.

Among the patients treated with VEN+LDAC, 111 were dependent on RBC and/or platelets transfusions at baseline; of these patients, 33% (37/111) patients became independent of RBC and platelet transfusions during any consecutive ≥56-day post-baseline period. Of the patients treated with VEN+LDAC, 32 were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 50% (16/32) remained transfusion independent during any consecutive ≥56-day post-baseline period.

Among the patients treated with PBO+LDAC, 55 were dependent on RBC and/or platelets transfusions at baseline; of these patients, 13% (7/55) patients became independent of RBC and platelet transfusions during any consecutive ≥56-day post-baseline period. Of the patients treated with PBO+LDAC, 13 were independent of both RBC and platelet transfusions at baseline, 31% (4/13) remained transfusion independent during any consecutive ≥56-day post-baseline period.

VEN+LDAC did not significantly improve OS versus PBO+LDAC. The hazard ratio (HR) for OS was 0.75 (95% CI: 0.52, 1.07); p-value 0.114. The median OS for VEN+LDAC arm was 7.2 months (95% CI: 5.6, 10.1) and for PBO+LDAC arm was 4.1 months (95% CI: 3.1, 8.8).

M14-387

M14-387 (NCT02287233) was a non-randomized, open-label trial that evaluated the efficacy of VEN+LDAC (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 75 years or older, or had comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy.

Patients received VENCLEXTA 600 mg orally once daily on Days 1-28 following completion of the ramp-up phase *[see Dosage and Administration (2.3)]* in combination with cytarabine 20 mg/m^2 subcutaneously once daily on Days 1-10 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. During the ramp-up, patients received TLS prophylaxis and were hospitalized for monitoring. Once bone marrow assessment confirmed a remission, defined as less than 5% leukemia blasts with cytopenia following Cycle 1 treatment, VENCLEXTA was interrupted up to 14 days or until ANC ≥500/microliter and platelet count ≥50 × 10^3/microliter. Patients continued treatment until disease progression or unacceptable toxicity. Baseline demographic and disease characteristic are shown in Table 29.

Table 29. 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

Characteristic	VENCLEXTA in Combination with Low-Dose Cytarabine N = 61
Asian	1.6
Unreported	4.9
Male; %	74
ECOG performance status; % 0-1 2 3	 66 33 1.6
Disease history; % De Novo AML Secondary AML	 54 46
Mutation analyses detected[a]; %	
TP53	8.2
IDH1 or IDH2	23
FLT3	21
NPM1	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.

The median follow-up was 7.3 months (range: 0.3 to 54.0 months). The CR rate was 21% (95% CI: 12, 34) and CRh rate was 21% (95% CI: 12, 34).

The median duration of CR was 22.9 months (95% CI: 5.1, -) and the median duration of CR+CRh was 14.3 months (95% CI: 6.1, 31.2).

Median time to first CR or CRh for patients treated with VEN+LDAC was 1.0 month (range: 0.8 to 9.4 months).

The trial enrolled 21 additional patients (age range: 67 to 74 years) who did not have known comorbidities that precluded the use of intensive induction chemotherapy and were treated with VEN+LDAC. 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: • 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, during the ramp-up phase, and with resumption after an interruption 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 (2.4)]*.

Advise patients of the importance of keeping scheduled appointments for blood work or other laboratory tests *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

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)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females or reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.5) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during therapy and for at least 30 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with VENCLEXTA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise males of reproductive potential that VENCLEXTA may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Administration

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 (2.8)]*.

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 (2.8)]*.

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

© 2016-2020 AbbVie Inc.
© 2016-2020 Genentech, Inc.
20065599 Nov 2020

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. When restarting VENCLEXTA after stopping for 1 week or longer, your healthcare provider may again check for your risk of TLS and change your dose.
  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 liver 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 and for 1 week after the last dose of 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 and may pause dosing.
- **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
- low red blood cell counts
- diarrhea
- nausea
- upper respiratory tract infection
- cough
- muscle and joint pain
- tiredness
- swelling of your arms, legs, hands, and feet

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

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

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. 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 or 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
© 2016-2020 AbbVie Inc.
20065599
For more information go to www.venclexta.com or call 1-800-633-9110

Marketed by:
Genentech USA, Inc.
A Member of the Roche Group
South San Francisco, CA 94080-4990
© 2016-2020 Genentech, Inc.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 11/2020

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 の添付文書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，AML（1.2）	2020 年 10 月
用法・用量（2.1，2.3，2.4，2.5，2.8）	2020 年 11 月
警告及び使用上の注意，腫瘍崩壊症候群（5.1）	2020 年 10 月
警告及び使用上の注意，好中球減少症（5.2）	2020 年 10 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ビン又は低用量シタラビンとの併用療法（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，添付文書の全文を参照すること。（2.2, 2.3）
- 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。（2.8）
- 腫瘍崩壊症候群の予防措置を講じること。（2.1, 2.4）

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い CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌である。（2.6，4，7.1）

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。（2.4，5.1）
- 好中球減少症：血球数をモニタリングする。投与を中断し，同一用量又は減量して投与を再開する。支持療法を考慮する。（2.5，5.2）
- 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 及び 4 の感染症の場合は回復するまで治療を中断し，同じ用量又は減量して投与を再開する。（2.5，5.3）
- 予防接種：:B 細胞の回復が認められるまで，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。（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，有効な避妊法を用いるよう指導すること。（5.5）
- 多発性骨髄腫患者に対してボルテゾミブ+デキサメタゾンと VENCLEXTA の併用療法を行うことは，比較臨床試験以外では推奨されない。（5.6）

副作用

CLL/SLL において VENCLEXTA とオビヌツ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，好中球減少症，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ビ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，筋骨格痛，浮動性めまい，咳嗽，口腔咽頭痛，及び低血圧であった（6.1）。

「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

- 強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤：VENCLEXTA の用量を調節すること。（2.6，7.1）
- 強い又は中程度の 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）
- 肝機能障害:重度の肝機能障害を有する患者では，本剤の用量を 50%減量すること。（2.5，8.7）

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：2020 年 11 月

添付文書全文：目次*

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
1.2 急性骨髄性白血病
2 用法・用量
2.1 重要な安全性上の情報
2.2 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫に対する推奨用量
2.3 急性骨髄性白血病に対する推奨用量
2.4 腫瘍崩壊症候群のリスク評価と予防措置
2.5 副作用に基づく用量調節
2.6 薬物相互作用に対する用量調節
2.7 重度の肝機能障害患者に対する用量調節
2.8 投与管理
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 腫瘍崩壊症候群
5.2 好中球減少症
5.3 感染症
5.4 予防接種
5.5 胚・胎児毒性
5.6 多発性骨髄腫患者においてボルテゾミブ及びデキサメタゾンに VENCLEXTA を追加投与した場合の死亡率の上昇
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤の VENCLEXTA への影響
7.2 VENCLEXTA の他の薬剤への影響
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦への投与
8.2 授乳婦への投与
8.3 生殖可能な年齢の男女
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害患者
8.7 肝機能障害患者
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害
13.2 動物毒性及び/又は薬効薬理
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
14.2 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

*添付文書全分から割愛した項目及び下位項目は記載していない。

添付文書全文

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。

2 用法・用量

2.1 重要な安全性上の情報

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（2.4 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。

2.2 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫に対する推奨用量

VENCLEXTA の投与は 5 週間の漸増用量で開始する。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。

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。

表 1　CLL/SLL 患者における 5 週間の用量漸増期の投与スケジュール

	VENCLEXTA 1 日経口用量
1 週目	20 mg
2 週目	50 mg
3 週目	100 mg
4 週目	200 mg
5 週目以降	400 mg

CLL/SLL スターティングパックでは，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]*。

オビヌツズマブとの併用療法

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。更なる投与に関する情報については，オビヌツズマブの添付文書を参照のこと。

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 回経口投与する。

リツキシマブとの併用療法

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 の推奨用量である 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/m^2，サイクル 2～6 では 500 mg/m^2 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 回経口投与を 24 ヵ月間継続すること。

更なる投与に関する情報については，リツキシマブの添付文書を参照のこと。

単剤療法

VENCLEXTA の推奨用量は，5 週間の用量漸増スケジュール（表 1 参照）終了後に 400 mg 1 日 1 回の投与である。病勢進行又は許容できない毒性が確認されるまで，VENCLEXTA を継続する。

2.3 急性骨髄性白血病に対する推奨用量

推奨用量及び増量法は併用薬によって異なる。3 日間又は 4 日間の用量漸増を含めた，表 2 に示す投与スケジュールに従うこと。次の薬剤との併用でサイクル 1 の Day 1 に VENCLEXTA の投与を開始する:

- アザシチジン 75mg/m^2 各 28 日間サイクルの 1~7 日目に 1 日 1 回静脈内投与又は皮下投与；又は
- デシタビン 20mg/m^2 各 28 日間サイクルの Day1~5 に 1 日 1 回静脈内投与；又は
- シタラビン 20mg/m^2 各 28 日間サイクルの Day1~10 に 1 日 1 回皮下投与。

表 2 AML 患者における 3 日間又は 4 日間の用量漸増期の投与スケジュール

	VENCLEXTA 1 日経口用量	
Day 1	100 mg	
Day 2	200 mg	
Day 3	400 mg	
Day 4 以降	400 mg を各 28 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与 **アザシチジン又はデシタビン**と併用投与する場合	600 mg を各 28 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与 **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。

更なる投与に関する情報については，*臨床試験（14.2 項）*及びアザシチジン，デシタビン又はシタラビンの添付文書を参照のこと。

2.4 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（TLS）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 は，投与中断後の本剤の投与再開時にも発現する可能性がある。休薬後の本剤の用量調節については，表 4 及び表 5 の項を参照すること。

TLS のリスクは複数の因子，特に腎機能低下（クレアチニンクリアランス（CLcr）が 80 mL/min 未満）及び腫瘍量の減少によって連続的に発生する。脾腫も TLS のリスクを増大させる可能性がある。

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。用量漸増期間中に 1 週間を超えて投与を中断した後，又は増量完了後に 2 週間を超えて投与を中断した後に VENCLEXTA の投与を再開する場合，TLS のリスクを再評価する。必要に応じて予防及びモニタリングを行う。

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 [b]**	**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	外来患者 • 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 • 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 x10^9/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。 [b]VENCLEXTA 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。 [d]TLS 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 × 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，全ての患者に十部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。

2.5 副作用に基づく用量調節

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

副作用が発現した場合の本剤の推奨される用量調節については表 4 に，副作用が発現した場合の本剤の推奨される用量減量については表 5 に記載した。用量漸増期に 1 週間以上，又は用量漸増期終了後に 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（2.2 項，2.4 項）参照]*。

表 4 CLL/SLL における副作用が発現した場合に推奨される VENCLEXTA の用量調節 [a]

副作用	発現回数	用量調節
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 *[警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]*	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）。
		Clinical TLS イベントについては [b]，回復後に用量を減量して再開すること（表 5 参照）。
非血液学的副作用		
Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性 *[副作用（6.1 項）参照]*	初回発現	VENCLEXTA を中断すること。 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。 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。
血液学的副作用		
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。 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。 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 による副作用が発現した場合の推奨される用量減量

中断時の用量 (mg)	再開時の用量 (mg)[a,b]

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。 [b] 用量漸増期の休薬期間が 1 週間を超えた場合，又は用量漸増期終了後 2 週間を超えて休薬が継続した場合には，TLS のリスクを再評価し，減量した用量での投与再開の必要性を判断すること*[用法・用量（2.2 項，2.4 項）参照]*。	

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。血球減少症に対する用量調節及び休薬は，寛解達成しているか否かにより異なる。。副作用に関する用量調節ガイドラインを表 6 に示す。

表 6 AML における副作用が発現した場合に推奨される VENCLEXTA の用量調節

副作用	発現回数	用量調節
血液学的副作用		
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]*	寛解達成前の発現 [a]	ほとんどの場合，血球減少症のために，寛解を達成する前に，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（寛解を達成した後で，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。 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（寛解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。 Grade 1 又は 2 まで回復後は，アザシチジン，デシタビン又は低用量シタラビンと併用して同一用量で本剤の投与を再開し，以降の各サイクルでは投与期間を 7 日間（例えば 28 日間ではなく 21 日間）短縮する。
非血液学的副作用		
Grade 3 又は 4 の非血液毒性*［副作用（6.1 項）参照］*	全ての事象	支持療法により回復しない場合は，VENCLEXTA の投与を中断すること。 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。
[a] 骨髄検査を推奨する。		

2.6 薬物相互作用に対する用量調節

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤

治療開始時，用量漸増期間中，又は用量漸増期間後の強い又は中程度の 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。

強い又は中程度の 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 7VENCLEXTA 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]
ポサコナゾール	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	
その他の強い 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			
[a]CLL/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。			

2.7 重度の肝機能障害患者に対する用量調節

重度の肝機能障害患者では，本剤の 1 日投与量を 50%減量すること（Child-Pugh 分類 C）。これらの患者では，副作用がないかどうかをより注意深くモニタリングすること。*［特別な患者集団への投与（8.7 項）］*

2.8 投与管理

以下について患者に指導すること:

- 本剤は食事及び水とともに服用すること。

- 本剤は毎日ほぼ同じ時刻に服用すること。
- VENCLEXTA 錠をそのまま飲み込むこと。飲み込む前に錠剤を噛んだり，砕いたりしないこと。

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よう患者に指示する。

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*強い*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（2.6 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）参照）]*。

本剤は腫瘍を急速に縮小させる可能性があるため，全患者で投与開始時及び用量漸増期，CLL/SLL 患者では休薬後の投与再開時に TLS のリスクがある。本剤の初回投与から 6~8 時間後及び各増量時に迅速な管理が必要となる TLS に一致する血液生化学的検査値の変化が認められる可能性が高い。本剤 20 mg 単回投与後に TLS（死亡例を含む）が報告されている。

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/SLL 患者では，CLL/SLL 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 とも一致していた。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]*。

現行の 3 日間漸増投与スケジュール及び TLS 予防・モニタリング措置に従った AML 患者において，VENCLEXTA とアザシチジンの併用投与を受けた患者の TLS 発現率は 1.1%であった（VIALE-A 試験）。4 日間の用量漸増スケジュール及び TLS の予防とモニタリング措置に従った AML 患者において，本剤と低用量シタラビンの併用投与を受けた患者の TLS の発現率は 5.6%であり，死亡及び腎不全が認められた（VIALE-C 試験）。*［副作用（6.1 項）参照］*。

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。CLL/SLL 患者では，脾腫により TLS のリスクが上昇する可能性もある。

全ての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。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。必要に応じて投与を中断すること。本剤の投与を再開する場合は，用量調節のガイダンスに従うこと。*[用法・用量（2.1 項，2.2 項，2.3 項，2.4 項）及び特別な患者集団への投与（8.6 項）参照]*。

VENCLEXTA と P-gp 阻害剤もしくは強い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用により，VENCLEXTA 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，CLL/SLL 患者に対しては，投与開始時及び 5 週間の用量漸増期における強力な CYP 3 A 阻害剤との併用は禁忌である。*［禁忌（4 項）参照］*。AML 患者では，強力な CYP3A 阻害剤と併用する場合，投与開始時及び 3 日間又は 4 日間の用量漸増期間中は本剤の用量を減量すること。CLL/SLL 患者又は AML 患者では，中等度の CYP3A4 阻害薬又は P-gp 阻害薬と併用する場合は，VENCLEXTA を減量すること。*[用法・用量（2.6 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。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 95%～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の投与中断及び再開については，CLL については表 4，AML については表 6 を参照すること*［用法・用量（2.5 項）参照］*。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 及び 4 以上の感染症の場合，回復するまで VENCLEXTA を中断すること。投与再開については，CLL については表 4，AML については表 6 を参照すること*[用法・用量（2.5 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 VENCLEXTA 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。

妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には，本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 30 日間は有効な避妊法を実施するよう指示すること*[特別な患者集団への投与（8.1 項，8.3 項）参照]*。

5.6 多発性骨髄腫患者においてボルテゾミブ及びデキサメタゾンに VENCLEXTA を追加投与した場合の死亡率の上昇

再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたランダム化試験（BELLINI ; NCT02755597）において，ボルテゾミブ+デキサメタゾンに VENCLEXTA を追加投与したが， 死亡率が上昇した（多発性骨髄腫は VENCLEXTA の適応外である）。多発性骨髄腫患者に対してボルテゾミブ+デキサメタゾンと VENCLEXTA の併用療法を行うことは，比較臨床試験以外では推奨されない。

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]*

6.1 臨床試験での使用経験

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実臨床での発現率に一致するとは限らない。

CLL/SLL 患者における安全性解析対象集団は，M13-982 試験，M14-032 試験及び M12-175 試験の患者では本剤の単剤投与，CLL 14 試験及び MURANO 試験の患者ではオビヌツズマブ又はリツキシマブとの併用投与による曝露を反映している。これらの CLL/SLL 安全性解析対象集団における本剤の主な副作用（20%以上）は，好中球減少症，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。

AML 患者における安全性解析対象集団は，M14-358 試験，VIALE-A 試験及び VIALE-C 試験の患者におけるデシタビン,アザシチジン又は低用量シタラビンとの併用時の VENCLEXTA の曝露量を反映している。安全性解析対象集団における主な副作用（いずれかの試験で 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，浮腫，発熱，肺炎，

呼吸困難，出血，貧血，発疹，腹痛，敗血症，筋骨格痛，浮動性めまい，咳嗽，口腔咽頭痛及び低血圧であった。

慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

VENCLEXTA とオビヌツズマブの併用

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 CLL 14 において，VENCLEXTA とオビヌツズマブの併用療法（VEN+G）（212 例）とオビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法（GClb）（214 例）と比較して安全性を評価した。*[臨床試験（14.1 項）参照]*。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 経口 1 日 1 回を合計で 12 サイクル継続した。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。VENCLEXTA 曝露期間の中央値は 10.5 ヵ月であり，（範囲：0～13.5 ヵ月）サイクル数の中央値はオビヌツズマブで 6 回であった。

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 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。

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。VENCLEXTA の投与中止に至った好中球減少症が 2%，用量の減量に至った好中球減少症が 13%，投与中断に至った好中球減少症が 41%であった。

表 9 には CLL 14 で確認された副作用を示す。

表 9： CLL 14 における VEN+G 群高頻度（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，10%以上に発現した副作用は好中球減少症（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 には CLL 14 の臨床検査値異常を示す。

表 10：CLL 14 における 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。

VENCLEXTA とリツキシマブの併用

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）（194 例）とベンダムスチンとリツキシマブの併用療法（B+R）（188 例）とを比較して安全性を評価した。*[臨床試験（14.1 項）参照]*。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 ヵ月間 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 ヵ月で 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。解析実施時点での，曝露期間の中央値は B+R 群の 6 ヵ月に比べて VEN+R 群では 22 ヵ月であった。

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。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。好中球減少症及び血小板減少症により，それぞれ患者の 3%が本剤の投与を中止した。患者の 46%が好中球減少症のために本剤の投与を中断した。

表 11 には MURANO 試験で確認された副作用を示す。

表 11　MURANO 試験で VEN+R の投与を受けた患者に発現した副作用（10%以上）

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
貧血 [a]	16	11	23	14
胃腸障害				
下痢	40	3	17	1
悪心	21	1	34	1
便秘	14	＜1	21	0
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
肺炎 [a]	10	7	14	10
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労 [a]	22	2	26	＜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（4%）

胃腸障害：嘔吐（8%）

感染症および寄生虫症：敗血症（1%未満）

代謝及び栄養障害：腫瘍崩壊症候群（3%）

VEN+R 併用療法の終了後の VENCLEXTA の単剤投与による治療中に，10%以上の患者に発現した副作用は，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。患者の 2%以上に発現した Grade 3 又は 4 の副作用は好中球減少症（12%）及び貧血（3%）であった。

表 12 には MURANO 試験で認められた臨床検査値異常を示す。

表 12　MURANO 試験における VEN+R 群において臨床的重要な新規の又は悪化した臨床検査値異常（10%以上）

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	
	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
貧血	50	12	63	15
血小板減少症	49	15	60	20
血液生化学				
血中クレアチニン増加	77	＜1	78	1
低カリウム血症	62	5	51	2
高尿酸血症	36	36	33	33
高カリウム血症	24	3	19	2
[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%以上に発見した新規の 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。

VENCLEXTA 単剤療法試験

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。用量漸増期の完了後，患者に VENCLEXTA 400 mg を 1 日 1 回経口投与した（N=352）。データ解析実施時点での VENCLEXTA の治療期間の中央値は 14.5 ヵ月（範囲：0～50 ヵ月）であった。患者の 52%が 60 週間以上 VENCLEXTA の投与を受けた。

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。

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。VENCLEXTA 単剤療法試験では，VENCLEXTA 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，そのほとんどが敗血症性ショック（患者 2 例）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。

表 13 にはこれらの試験で確認された副作用を示す。

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）

副作用	VENCLEXTA（N=352）	
	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]	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
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
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
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
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽 [a]	22	0
呼吸困難 [a]	13	1
神経系障害		
頭痛	18	<1
浮動性めまい [a]	14	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [a]	18	<1
NCI 有害事象共通用語規準 version4.0.を用いて Grade 分類した副作用。 [a]複数の副作用名を含む。		

表 14 には，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臨床検査値異常を記載する。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　既治療の CLL/SLL 患者の 40%以上（全ての Grade）又は 10%以上（Grade 3 以上）でみられた新たな又は悪化した臨床検査値異常（VENCLEXTA 単剤療法）

臨床検査値異常	VENCLEXTA（N=352）	
	全ての Grade[a]（%）	Grade 3 又は 4（%）
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。		

CLL/SLL における重要な副作用

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

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，2.2 及び 2.4 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（2.2 項，2.4 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（2.2 項，2.4 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（2.2 項，2.4 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/又はリンパ球絶対数（ALC）が 25 x 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（2.2 項，2.4 項）参照]*。

急性骨髄性白血病

VENCLEXTA とアザシチジンの併用

新規に AML と診断された患者を対象とした二重盲検ランダム化試験である VIALE-A 試験において，アザシチジン（VEN+AZA）との併用（N=283）における本剤の安全性をプラセボとアザシチジン（PBO+AZA）との併用（N=144）と比較した*［臨床試験（14.2 項）参照］*。ベースライン時の患者は 75 歳を超えるか，ベースライン時の ECOG performance status が 2~3，重度の心臓又は肺の併存疾患，中等度の肝機能障害，CLcr が 45 mL/min 未満又はその他の併存疾患のいずれかに基づき，強力な導入化学療法の使用を妨げる併存疾患を有していた。患者は，用量漸増期の終了後，アザシチジン併用下で VENCLEXTA 400 mg を 1 日 1 回経口投与する群（75 mg/m^2 を各 28 日間サイクルの 1~7 日目に静脈内投与又は皮下投与），又はアザシチジン併用下でプラセボを経口投与する群に無作為に割り付けられた。VEN+AZA の投与を受けた患者では， VENCLEXTA の曝露期間の中央値は 7.6 ヵ月（範囲:0.1 ヵ月未満~30.7 ヵ月）であった。

重篤な副作用は VEN+AZA 投与患者の 83%に報告され，最も高頻度（＞5%）に報告されたのは発熱性好中球減少症（30%），肺炎（22%），敗血症（真菌を除く；19%），出血（6%）であった。死亡に至る副作用は VEN+AZA 投与患者の 23%に発現し，最も高頻度（＞2%）のものは肺炎（4%），敗血症（真菌を除く；3%）及び出血（2%）であった。

副作用による投与中止率は 24%，減量率は 2%，休薬率は 72%であった。2%を超える患者で投与中止に至った副作用は敗血症（真菌を除く；3%）及び肺炎（2%）であった。

減量に至った主な副作用は肺炎（0.7%）であった。5%以上の患者で休薬を必要とした副作用は，発熱性好中球減少症（20%），好中球減少症（20%），肺炎（14%），敗血症（真菌性敗血症を除く；11%）及び血小板減少症（10%）であった。白血病が骨髄から消失した患者のうち，53%が好中球絶対数（ANC）500/μL 未満のため投与を中断した。

表 15 には VIALE-A で特定された副作用を示す。

表 15　VIALE-A 試験における PBO+AZA 群と比較し，VEN+AZA 併用療法を受けた AML 患者で異なる発現を示した副作用（発現頻度 10%以上）（全 Grade での発現頻度の群間差が 5%以上，もしくは Grade3 又は 4 の事象での発現頻度の群間差が 2%以上）

副作用	VENCLEXTA+アザシチジン (N=283)		プラセボ+アザシチジン (N=144)	
	全ての Grade	Grade 3 以上	全ての Grade	Grade 3 以上

	(%)	(%)	(%)	(%)
胃腸障害				
悪心	44	2	35	＜1
下痢[a]	43	5	33	3
嘔吐[b]	30	2	23	＜1
口内炎[c]	18	1	13	0
腹痛[d]	18	＜1	13	0
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	42	42	19	19
筋骨格系及び結合組織障害				
筋骨格痛[e]	36	2	28	1
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労[f]	31	6	23	2
浮腫[g]	27	＜1	19	0
血管障害				
出血[h]	27	7	24	3
低血圧[i]	12	5	8	3
代謝及び栄養障害				
食欲減退[j]	25	4	17	＜1
皮膚及び皮下組織障害				
発疹[k]	25	1	15	0
感染症及び寄生虫症				
敗血症[l]（真菌を除く）	22	22	16	14
尿路感染[m]	16	6	9	6
呼吸器，胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難[n]	18	4	10	2
神経系障害				
浮動性めまい[o]	17	＜1	8	＜1

[a]下痢及び大腸炎を含む。
[b]嘔吐及び吐血を含む。
[c]口内炎，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口唇炎，アフタ性潰瘍，舌炎及び舌潰瘍を含む。
[d]腹痛，上腹部痛，腹部不快感，下腹部痛を含む。
[e]関節痛，背部痛，四肢痛，筋骨格痛，骨痛，筋肉痛，頚部痛，非心臓性胸痛，関節炎，筋骨格系胸痛，筋骨格硬直，脊椎痛，筋骨格不快感を含む。
[f]疲労及び無力症を含む。
[g]末梢性浮腫，浮腫，全身性浮腫，眼瞼浮腫，顔面浮腫，陰茎浮腫，眼窩周囲浮腫及び腫脹を含む。
[h]鼻出血，血尿，結膜出血，喀血，痔出血，歯肉出血，口腔出血，頭蓋内出血，腟出血，脳出血，胃腸出血，筋出血，皮膚出血，上部消化管出血，肛門出血，眼出血，出血性胃炎，出血，尿路出血，出血性素因，出血性脳卒中，出血性血管炎，下部消化管出血，粘膜出血，陰茎出血，処置後出血，直腸出血，網膜出血，出血性ショック，軟部組織出血，硬膜下出血，舌出血，尿道出血，血管穿刺部位出血，硝子体出血，創傷出血を含む。
[i]低血圧及び起立性低血圧を含む。
[j]食欲減退及び食欲減退を含む。
[k]発疹，斑状丘疹状皮疹，斑状皮疹，薬疹，丘疹性皮疹，膿疱性皮疹，湿疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮

疹，ざ瘡様皮膚炎，麻疹様皮疹，皮膚炎，皮脂欠乏性湿疹，剥脱性皮疹，血管周囲皮膚炎を含む。
[l]敗血症，大腸菌性菌血症，大腸菌性敗血症，敗血症性ショック，菌血症，ブドウ球菌性菌血症，クレブシエラ菌血症，ブドウ球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，腸球菌性菌血症，クレブシエラ性敗血症，シュードモナス菌血症，シュードモナス菌性敗血症，尿路性敗血症，細菌性敗血症，クロストリジウム性敗血症，腸球菌性敗血症，好中球減少性敗血症，レンサ球菌性敗血症を含む。
[m]尿路感染，大腸菌性尿路感染，膀胱炎，腸球菌性尿路感染，細菌性尿路感染，急性腎盂腎炎，シュードモナス性尿路感染を含む。
[n]呼吸困難，労作性呼吸困難，安静時呼吸困難を含む。
[o]浮動性めまい及び回転性めまいを含む。

その他の臨床的に重要な副作用（全 Grade）10%以上に発現し表 15 の基準に該当しない副作用又は10%未満であった副作用を以下に示す:

肝胆道系障害：胆嚢炎・胆石症[a]（4%）

感染症及び寄生虫症：肺炎[b]（33%）

代謝及び栄養障害：腫瘍崩壊症候群（1%）

神経系障害：頭痛[c]（11%）

臨床検査：体重減少（13%）。

[a]急性胆嚢炎，胆石症，胆嚢炎，慢性胆嚢炎を含む。

[b]肺炎，肺感染，真菌性肺炎，クレブシエラ菌性肺炎，異型肺炎，下気道感染，ウイルス性肺炎，真菌性下気道感染，ヘモフィルス性肺炎，肺炎球菌性肺炎及び RS ウイルス性肺炎を含む。

[c]頭痛及び緊張性頭痛を含む。

表 16 には，VIALE-A 試験で特定された臨床検査値異常を示す。

表 16 VIALE-A 試験における PBO+AZA 群と比較し，VEN+AZA 併用療法を受けた AML 患者で異なる発現を示した新規の又は悪化した臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）（全 Grade での発現頻度の群間差が 5%以上，Grade3 又は 4 の事象での発現頻度の群間差が 2%以上）

臨床検査値異常	VENCLEXTA+アザシチジン		プラセボ+アザシチジン	
	全ての Grade（%）	Grade 3 or 4（%）	全ての Grade（%）	Grade 3 or 4（%）
血液学				
好中球減少	98	98	88	81
血小板減少	91	71	72	39
リンパ球減少	61	57	56	52
ヘモグロビン減少	98	98	88	81
血液生化学				
ビリルビン増加	53	7	40	4
カルシウム減少	51	6	39	9
ナトリウム減少	46	14	47	8
アルカリホスファターゼ増加	42	1	29	＜1
血中重炭酸塩減少	31	＜1	25	0
発現率の算出に用いた分母は，投与後の検査値が少なくとも一つ得られた患者数に基づき，PBO+AZA 群では 85 例から 144 例に，VEN+AZA 群では 125 例から 283 例に変更した。				

VENCLEXTA とアザシチジン又はデシタビンの併用

新たに AML と診断された患者を対象とした非無作為化試験である M14-358 試験において，アザシチジン（67 例）又はデシタビン（13 例）と併用投与したときの本剤の安全性を評価した。ベースライン時の患者の年齢は 75 歳以上であるか，ベースライン時の ECOG performance status が 2~3 であるか，重度の心疾患又は肺疾患，中等度の肝機能障害，CLcr が 45 mL/min 未満であるか，あるいはその他の疾患の基準のうち少なくとも一つに基づき，強力な導入化学療法の使用を妨げる併存疾患が認められていた。［*臨床試験（14.2 項）参照*］。アザシチジン（75 mg/m^2 各 28 日間サイクルの Day 1~7 に静脈内又は皮下投与）又はデシタビン（20 mg/m^2 各 28 日間サイクルの 1~5 日目に静脈内投与）との併用で，用量漸増期の終了後に VENCLEXTA 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。

アザシチジン

アザシチジンと併用投与したときの VENCLEXTA の曝露期間の中央値は 6.5 ヵ月（0.1 ヵ月~38.1 ヵ月）であった。本試験での VENCLEXTA とアザシチジンの併用投与の安全性は VIALE-A と同様であった。

デシタビン

デシタビンと併用投与したときの VENCLEXTA の曝露期間の中央値は 8.4 ヵ月（0.5 ヵ月~39 ヵ月）であった。

重篤な副作用はデシタビンとの併用投与を受けた患者の 85%に報告され，主な副作用（発現頻度 10%以上）は敗血症（真菌を除く；46%），発熱性好中球減少症（38%）及び肺炎（31%）であった。致死的な副作用として，投与開始後 30 日以内に菌血症が発現した（8%）。

副作用による投与中止率は 38%であった。投与中止に至った主な副作用（5%以上）は肺炎（8%）であった。

副作用による用量減量は患者の 15%に認められた。減量に至った主な副作用（5%以上）は好中球減少症（15%）であった。

副作用による投与中断は 69%に認められた。休薬に至った主な副作用（10%以上）は，好中球減少症（38%），発熱性好中球減少症（23%），白血球減少症（15%）及び肺炎（15%）であった。

主な副作用（30%以上）は，発熱性好中球減少症（69%），疲労（62%），便秘（62%），筋骨格痛（54%），浮動性めまい（54%），悪心（54%），腹痛（46%），下痢（46%），肺炎（46%），敗血症（真菌を除く；46%），咳嗽（38%），発熱（31%），低血圧（31%），口腔咽頭痛（31%），浮腫（31%）及び嘔吐（31%）であった。主な臨床検査値異常（30%以上）は，好中球減少（100%），リンパ球減少（100%），白血球減少（100%），血小板減少（92%），カルシウム減少（85%），ヘモグロビン減少（69%），ブドウ糖増加（69%），マグネシウム減少（54%），カリウム減少（46%），ビリルビン増加（46%），アルブミン減少（38%），アルカリホスファターゼ増加（38%），ナトリウム減少（38%），ALT 増加（31%），クレアチニン増加（31%）及びカリウム増加（31%）であった。

VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用

VIALE-C

新たに AML と診断された患者を対象とした二重盲検ランダム化試験である VIALE-C 試験では，低用量シタラビン（VEN+LDAC）と併用（142 例）した場合とプラセボと低用量シタラビン（PBO+LDAC）を併用（68 例）した場合の本剤の安全性を比較した。ベースライン時の患者は 75 歳以上であるか，ベースライン時の ECOG performance status が 2~3 であるか，重度の心臓又は肺の合併症，中等度の肝機能障害，CLcr が 45 mL/min 未満であるか，又はその他の合併症のうち，少なくとも一つの基準に基づいて強力な導入化学療法の使用を妨げるような合併症を有していた。*［臨床試験（14.2 項）参照］*。4 日間の用量漸増期の終了後に，患者を低用量シタラビンと併用して VENCLEXTA 600 mg を毎日経口投与する群（20 mg/m^2 各 28 日間サイクルの Day 1~10 に 1 日 1 回皮下投与）又はプラセボを低用量シタラビンと併用する群に無作為に割り付けた。VEN+LDAC の投与を受けた患者では，VENCLEXTA の投与期間の中央値は 3.9 ヵ月（範囲:0.1 ヵ月未満~17.1 ヵ月）であった。

VEN+LDAC の投与を受けた患者の 65%に重篤な副作用が報告され，主な副作用（＞10%）は肺炎（17%），発熱性好中球減少症（16%）及び敗血症（真菌を除く；12%）であった。死亡に至る副作用は VEN+LDAC 投与患者の 23%に発現し，最も高頻度（＞5%）の事象は肺炎（6%）及び敗血症（真菌を除く；7%）であった。

副作用による投与中止率は 25%，減量率は 9%，休薬率は 63%であった。本剤の投与中止に至った主な副作用（＞2%）は肺炎（6%）であった。1%を超える患者で減量を要した副作用は肺炎（1%）及び血小板減少症（1%）であり，5%を超える患者で休薬を要した副作用は好中球減少症（20%），血小板減少症（15%），肺炎（8%），発熱性好中球減少症（6%）及び敗血症（真菌を除く；6%）であった。白血病の骨髄排除を達成した患者のうち，32%が ANC＜500/μL で投与を中断した。

表 17 には VIALE-C で特定された副作用を示す。

表 17 VIALE-A 試験における PBO+LADC 群と比較し，VEN+LADC 併用療法を受けた AML 患者で異なる発現を示した副作用（発現頻度 10%以上）（全 Grade での発現頻度の群間差が 5%以上，もしくは Grade3 又は 4 の事象での発現頻度の群間差が 2%以上）

臨床検査値異常	VENCLEXTA+低用量シタラビン	プラセボ+低用量シタラビン

	(N=142)		(N=68)	
	全ての Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)	全ての Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
胃腸障害				
悪心	42	1	31	0
下痢	28	3	16	0
嘔吐	25	＜1	13	0
腹痛 [a]	15	＜1	9	3
口内炎 [b]	15	1	6	0
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	32	32	29	29
感染症及び寄生虫症				
肺炎 [c]	29	19	21	21
血管障害				
出血 [d]	27	8	16	1
低血圧 [e]	11	5	4	1
筋骨格系及び結合組織障害				
筋骨格痛 [f]	23	3	18	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	22	2	21	0
神経系障害				
頭痛	11	0	6	0

[a] 腹痛，上腹部痛，腹部不快感，下腹部痛を含む。
[b] 口内炎，口腔内潰瘍形成，アフタ性潰瘍，舌炎，粘膜の炎症，舌潰瘍形成を含む。
[c] 肺炎，肺感染，下気道感染，真菌性肺炎，真菌性下気道感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，誤嚥性肺炎，サイトメガロウイルス性肺炎，シュードモナス性肺炎を含む。
[d] 鼻出血，結膜出血，喀血，消化管出血，歯肉出血，口腔内出血，上部消化管出血，血尿，網膜出血，カテーテル留置部位出血，脳出血，胃出血，出血性胃炎，頭蓋内出血，皮下出血，口唇出血，粘膜出血，咽頭出血，処置後出血，肺胞出血，肺出血，歯髄出血，子宮出血，血管確保部位出血を含む。
[e] 低血圧及び起立性低血圧を含む。
[f] 背部痛，関節痛，四肢痛，筋骨格痛，筋肉痛，頚部痛，非心臓性胸痛，関節炎，骨痛，筋骨格系胸痛，脊椎痛を含む。
[g] 疲労及び無力症を含む。

その他の臨床的に重要な副作用（全 Grade）10%以上に発現し表 17 の基準に該当しない副作用又は10%未満であった副作用を以下に示す：

肝胆道系障害：胆嚢炎・胆石症 [a]（1%）

感染症及び寄生虫症：敗血症 [b]（真菌を除く；15%），尿路感染 [c]（8%）

代謝及び栄養障害：食欲減退（19%），腫瘍崩壊症候群（6%）

神経系障害：浮動性めまい [d]（9%）

呼吸器，胸郭及び縦隔障害：呼吸困難 [e]（10%）

臨床検査：体重減少（9%）。

[a] 胆嚢炎及び急性胆嚢炎を含む。

[b] 敗血症，菌血症，敗血症性ショック，好中球減少性敗血症，ブドウ球菌性菌血症，レンサ球菌性菌血症，細菌性敗血症，大腸菌性菌血症，シュードモナス菌血症及びブドウ球菌性敗血症を含む。

[c] 尿路感染症及び大腸菌性尿路感染症を含む。

[d] 浮動性めまい及び回転性めまいを含む。

[e] 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む。

表 18 には，VIALE-C 試験で特定された臨床検査値異常を示している。

表 18 VIALE-A 試験における PBO+LADC 群と比較し，VEN+LADC 併用療法を受けた AML 患者で異なる発現を示した新規の又は悪化した臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）（全 Grade での発現頻度の群間差が 5%以上，Grade3 又は 4 の事象での発現頻度の群間差が 2%以上）

	VENCLEXTA+低用量シタラビン		プラセボ+低用量シタラビン	
臨床検査値異常	全ての Grade（%）	Grade 3 又は 4（%）	全ての Grade（%）	Grade 3 又は 4（%）
血液学				
血小板減少	97	95	92	90
好中球減少	95	92	82	71
リンパ球減少	92	69	65	24
ヘモグロビン減少	63	57	57	54
血液生化学				
ビリルビン増加	61	7	38	7
アルブミン減少	61	6	43	4
カリウム減少	56	16	42	14
カルシウム減少	53	8	45	13
グルコース増加	52	13	59	9
AST 増加	36	6	37	1
アルカリホスファターゼ増加	34	1	26	1
ALT 増加	30	4	26	1
ナトリウム増加	11	3	6	1
発現率の算出に用いた分母は，投与後の検査値が少なくとも一つ得られた患者数に基づき，PBO+LADC 群では 38 例から 68 例に，VEN+LADC 群では 65 例から 142 例に変更した。				

M14-387

低用量シタラビン（N=61）と併用投与したときの VENCLEXTA の安全性は，未治療の AML 患者を対象とした非ランダム化，非盲検試験である M14-387 試験で評価された*［臨床試験（14.2 項）参照］*。ベースライン時の患者は 75 歳以上であるか，ベースライン時の ECOG performance status が 2~3，重度の心臓又は肺の併存疾患，中等度の肝機能障害，CLcr が 45 mL/min 未満又はその他の併存疾患のいずれかに基づき，強力な導入化学療法の使用を妨げる併存疾患を有していた。用法・用量は，低用量シタラビン（20 mg/m^2 各 28 日間サイクルの 1~10 日目に皮下投与）との併用で，用量漸増期終了後に本剤 600 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。低用量シタラビンと併用したときの安全性は VIALE-C と同様であった。

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤の VENCLEXTA への影響

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤又は P-gp 阻害剤との併用は VENCLEXTA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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（5.1 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い 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，副作用についてより頻回にモニタリングすること*[用法・用量（2.5 項，2.6 項）参照]*。

AML 患者では，VENCLEXTA の用量を調節し，副作用についてより頻回にモニタリングすること*[用法・用量（2.5 項，2.6 項）参照]*。

強い又は中程度の 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（2.5 項，2.6 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。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤

強い CYP3A 誘導剤との併用は VENCLEXTA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 と強い 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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）をより頻回に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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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

動物での所見及び作用機序から*［臨床薬理（12.1 項）参照］*，妊婦に投与した場合，胚・胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。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。器官形成期の妊娠マウスに VENCLEXTA を投与したとき，AUC に基づくヒト推奨用量（400 mg/日）での曝露量の 1.2 倍の曝露量で胎児毒性が認められたことから，妊娠中の女性には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

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 VENCLEXTA を投与した。マウスでは，VENCLEXTA150 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/日でのヒト推奨曝露量の約 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影響，又は乳汁生産へ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 VENCLEXTA は乳汁中に移行した*（データ参照）*。

授乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため，本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう指導すること

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 VENCLEXTA を投与した（単回経口投与；150 mg/kg）。乳汁中の VENCLEXTA 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（VENCLEXTA）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

妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある*[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の有無を確認すること。

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。

不妊

動物における所見によると，男性の生殖能は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。

若齢動物における毒性試験成績

若齢動物毒性試験において，マウスに VENCLEXTA 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。VENCLEXTA 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/m^2 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義のある差は認められなかった。

急性骨髄性白血病

VIALE-A 試験において VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法を受けた 283 例では，96%が 65 歳以上，60%が 75 歳以上であった。

M14-358 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，62%が 75 歳以上であった。

VIALE-C 試験において VENCLEXTA と低用量シタラビンの併用療法を受けた 142 例では，92%が 65 歳以上，57%が 75 歳以上であった。

AML 患者を対象とした VENCLEXTA の臨床試験では，65 歳以上の患者が若年成人と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の若年成人が含まれていなかった。

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（2.1 項，2.2 項，2.3 項，2.4 項）及び警告及び使用上の注意（5.1 項）参照]*。

軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者（CrCl 15 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]*。

8.7 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。

重度の肝機能障害患者では，VENCLEXTA を減量すること（Child-Pugh 分類 C）。これらの患者では，副作用をより頻回にモニタリングすること。*［用法・用量（2.5 項，2.7 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*

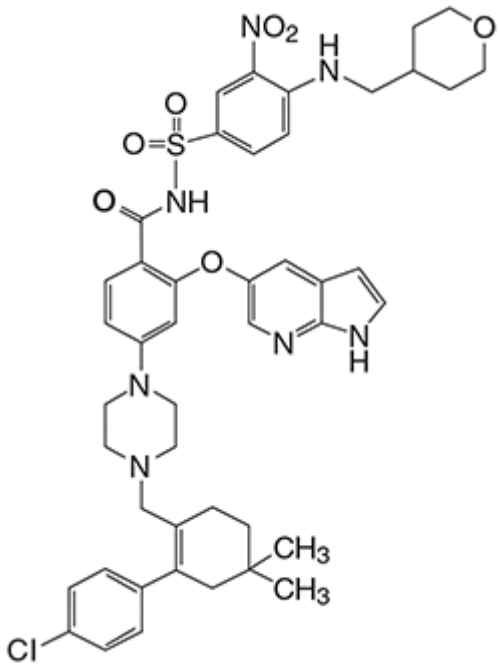
10 過量投与

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，*

2.4 項，2.5 項）参照]。VENCLEXTA 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 VENCLEXTA を除去できる可能性は低い。

11 組成・性状

VENCLEXTA は BCL-2 阻害剤である。淡黄色～暗黄色の固体で，分子式は $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ であり，分子量は 868.44 である。VENCLEXTA 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-2*H*-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-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。



VENCLEXTA は水にほとんど溶けない。

VENCLEXTA 錠は経口投与用の淡黄色又は淡褐色の錠剤で，有効成分として 10，50，又は 100 mg の VENCLEXTA を含有する。各錠剤は添加剤として以下を含有する：コポビドン，ケイ質無水ケイ酸，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 コーティング錠は以下を含有する：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 コーティング錠は以下も含有する：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。各錠剤には片面に「V」，反対面には錠剤含量に相当する「10」，「50」，又は「100」の刻印がある。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

VENCLEXTA は抗アポトーシスタンパク質である BCL-2 の選択的で経口投与可能な小分子阻害剤である。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 及び AML 細胞で，BCL-2 の過剰発現がみられている。VENCLEXTA は，BIM のようなアポトーシス促進タンパク質の代わりに，BCL-2 タンパク質に直接結合することによりアポトーシスの過程を回復させ，ミトコン

ドリア外膜透過性及びカスパーゼ活性化をもたらす。非臨床試験では，VENCLEXTA 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。

12.2 薬力学

有効性に関する曝露反応解析に基づいて，CLL/SLL 患者及び AML 患者を対象とした臨床試験において，薬物曝露量と反応のより高い確率との間に関連性が認められた。安全性に関する曝露反応解析に基づいて，AML 患者を対象とした臨床試験において，薬物曝露量と一部の安全性事象のより高い確率との間に関連性が認められた。CLL/SLL 患者の場合，単剤療法では 1200 mg までの用量で，またリツキシマブとの併用療法では 600 mg までの用量で，曝露量と安全性の間に関連性は認められなかった。

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），VENCLEXTA 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，VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 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。VENCLEXTA 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。VENCLEXTA 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 VENCLEXTA 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 VENCLEXTA 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 VENCLEXTA の曝露量が 5.1～5.3 倍増加した。

分布

VENCLEXTA 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 VENCLEXTA の見かけの分布容積（Vd_{ss}/F）は 256～321 L であった。

排出

VENCLEXTA の終末相の消失半減期は約 26 時間であった。

代謝

VENCLEXTA 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 VENCLEXTA 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 VENCLEXTA 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 21%），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（19～93 歳），性別，体重，軽度から重度の腎機能障害（CrCl 15～89 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，VENCLEXTA 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。VENCLEXTA の薬物動態に及ぼす末期腎疾患（CrCl < 15 mL/分）又は透析の影響は不明である。

人種又は民族

米国で登録された白人，黒人及びアジア人患者において，VENCLEXTA の薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。AML 患者 771 名のうち，アジア諸国［中国（5.6%），日本（5.5%），韓国（2.1%），台湾（0.9%）］のアジア人患者では，非アジア人集団と比較して VENCLEXTA の曝露量が 63%高かった。

肝機能障害患者

重度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 C）に VENCLEXTA50 mg を単回投与したときの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）は，肝機能が正常である被験者と比較して 2.7 倍高かった*［用法・用量（2.7 項）及び特別な患者集団への投与（8.7 項）参照］*。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者の間で，VENCLEXTA の全身曝露量に臨床的に重要な差は認められなかった。

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，VENCLEXTA 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（強い 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，VENCLEXTA の C_{max} は 130%，$AUC_{0\text{-}inf}$ 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（強い 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，VENCLEXTA の C_{max} は 140%，AUC は 690%増加した*[薬物相互作用（7.1 項）参照]*。

ポサコナゾール

本剤 50 mg 及び 100 mg とポサコナゾール（強い 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，VENCLEXTA の C_{max} はそれぞれ 61%及び 86%増加した。本剤の $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 90%及び 144%高かった*[薬物相互作用（7.1 項）参照]*。

リファンピシン

本剤とリファンピシン（OATP1B1/1B3 及び P-gp 阻害剤）600 mg 単回投与との併用投与により，VENCLEXTA の C_{max} は 106%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 78%増加した。本剤とリファンピシン（強い 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，VENCLEXTA の C_{max} は 42%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 71%減少した*[薬物相互作用（7.1 項）参照]*。

ワルファリン

VENCLEXTA 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_{inf} は 18%～28%増加した*[薬物相互作用（7.2 項）参照]*。

ジゴキシン

VENCLEXTA 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%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 9%増加した*[薬物相互作用（7.2 項）参照]*。

In vitro 試験

VENCLEXTA 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。VENCLEXTA は CYP2C8，CYP2C9 及び UGT1A1 に対して弱い阻害作用を示す。

VENCLEXTA は UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示さない。

VENCLEXTA 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。

VENCLEXTA 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

トランスジェニック（Tg.rasH2）マウスを用いた 6 カ月間投与試験において，VENCLEXTA 及びヒトの主要代謝物である M27 は，400 mg/kg/日までの経口投与及び 250 mg/kg/日の単回経口投与のいずれにおいてもがん原性を示さなかった。

VENCLEXTA 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 VENCLEXTA 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巣毒性（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

VENCLEXTA 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，膵外分泌部，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 ヵ月後に，VENCLEXTA 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

オビヌツズマブとの併用療法

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（GClb）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（2.2 項，2.4 項）]*をサイクル 1 の Day 22 から開始し，VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回経口投与をサイクル 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 Eastern Cooperative Oncology Group（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，10%に *TP53* 変異，19%に 11q 欠失，57%に未変異 *IgVH* が認められた。

有効性は，独立評価委員会（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 ヵ月（範囲：0～36 ヵ月）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。

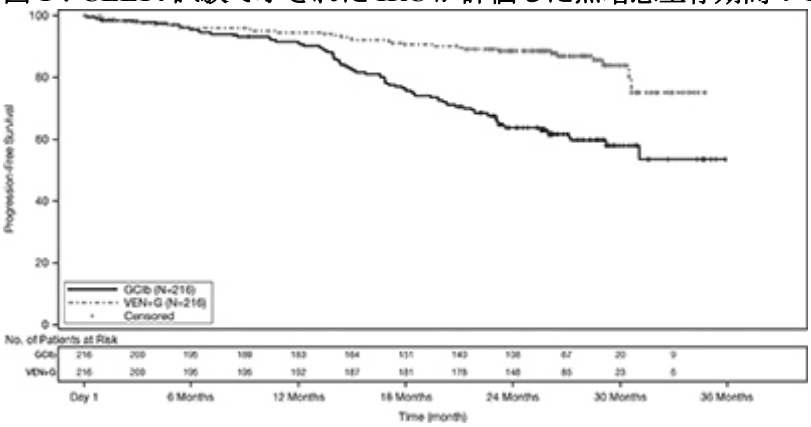
表 19：CLL14 試験で示された有効性の結果

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； CR = 完全奏効；CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効；HR =ハザード比；ORR = 全奏効率（CR + CRi + PR）; PR = 部分奏効。
[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
[b]HR 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。
[c]2008 慢性リンパ性白血病国際ワークショップ（IWCLL）ガイドラインに拠る。
[d]Cochran-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 ヵ月であった。

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 ヵ月時点の 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 例には対応する骨髄検体があり，この 134 例のうち 122 例（91%）が末梢血及び骨髄いずれでも MRD 陰性であった。

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

	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
骨髄，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
骨髄，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 ヵ月の時点で，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。

リツキシマブとの併用療法

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（2.2 項，2.4 項）参照]*，リツキシマブのサイクル 1，Day 1 から 24 ヵ月間 VENCLEXTA 400 mg 1 日 1 回の経口投与を受け，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/m^2 で静脈内投与を開始し，サイクル 2～6 の Day 1 に 500 mg/m^2 を投与した。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/m^2 は Day 1 及び 2 に 6 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。各サイクルは 28 日間であった。

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，IRC が評価した PFS に基づいていた。PFS の追跡期間の中央値は 23.4 ヵ月（範囲：0～37.4+ヵ月）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 21MURANO 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)

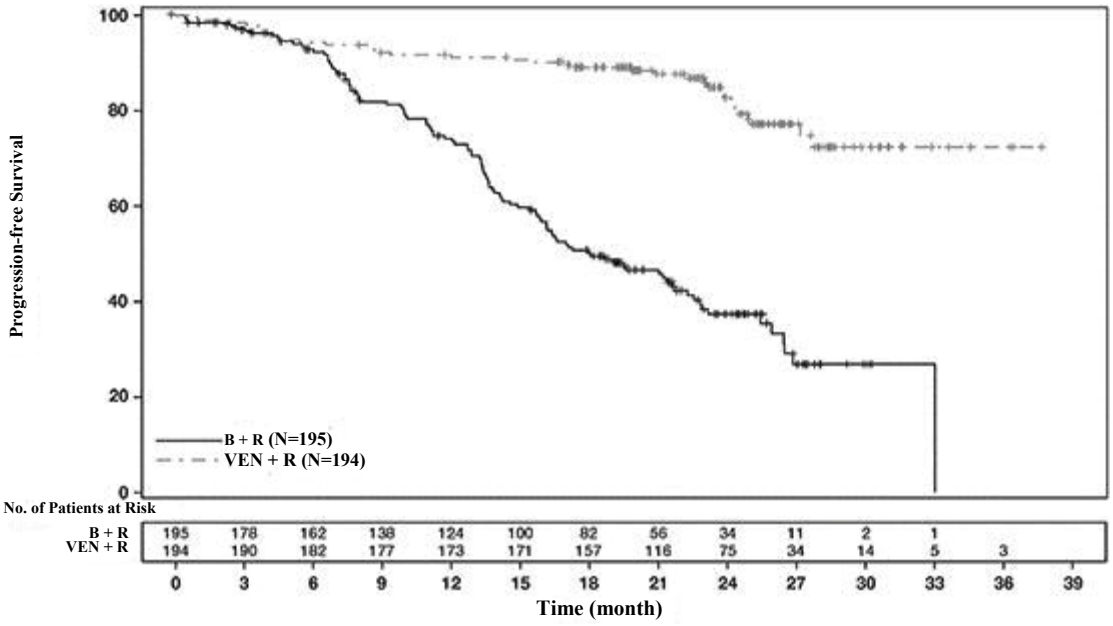
CI = 信頼区間； CR = 完全奏効；CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効；HR =ハザード比；nPR = 結節性部分奏効； ORR = 全奏効率（CR + CRi + nPR + PR）；PR = 部分奏効；。

[a]Kaplan-Meier 推定量

[b]HR 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。

[c]2008 慢性リンパ性白血病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 ヵ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 ヵ月の時点で，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

M13-982 試験（NCT01889186）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。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。用量漸増スケジュールの完了後，患者に VENCLEXTA400 mg 1 日 1 回を経口投与した。*[用法・用量（2.2 項，2.4 項）参照]*

有効性は，IRC が評価した全奏効率（ORR）に基づいていた。

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 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 1 2	 40 52 8
腫瘍量；% リンパ球絶対数 25 x 10^9/L 以上 5 cm 以上のリンパ節が 1 つ以上	 50 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)
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group [a]N=105	

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

表 23M13-982 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（%） CR，n（%） CRi，n（%）	8 (8) 6 (6) 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 = 独立評価委員会；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 ヵ月（範囲：0.1～8.1 ヵ月）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 ヵ月であった。追跡期間の中央値は 22 ヵ月で 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微小残存病変（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 患者を組み入れた非盲検，多施設共同試験であった。有効性は，増量投与スケジュール後に VENCLEXTA 1 日 1 回 400 mg 経口投与を受けた患者 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 ヵ月（範囲：0.5～71.7 ヵ月）であった。

年齢の中央値は 65 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 x 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，IRC によって評価された。ORR は 76%（95% CI：64%，86%），CR + CRi 率は 10%，及び PR 率は 66%であった。DOR の中央値は 36.2 ヵ月（2.4 ヵ月~52.4 ヵ月）であった。

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 1 回 400 mg 経口投与を受けた。*[用法・用量（2.2 項，2.4 項）参照]*。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 19.5 ヵ月（範囲：0.1～39.5 ヵ月）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 ALC が 25 x 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き，IRC によって評価された。ORR は 70%（95% CI：61%，78%），CR + CRi 率は 5%，及び PR 率は 65%であった。追跡期間の中央値は 19.9 ヵ月（2.9 ヵ月~36 ヵ月）で DOR の中央値は未到達であった。

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 ECOGperformance 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 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。

アザシチジン又はデシタビンとの併用

VIALE-A 試験（NCT02993523）は，無作為化（2:1），二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であり，VENCLEXTA とアザシチジンの併用投与（VEN+AZA）の有効性及び安全性をプラセボとアザシチジンの併用投与（PBO+AZA）と比較評価した。

増量投与スケジュール後，VENCLEXTA 400 mg を 1~28 日目に経口投与し，*［用法・用量（2.3 項）参照］*又はプラセボをアザシチジン 75 mg/m^2 と併用し，サイクル 1 の 1 日目から各 28 日間サイク

ルの 1~7 日目に静脈内又は皮下投与した。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。

骨髄評価により寛解（サイクル 1 の投与後に血球減少症を伴う白血病芽球が 5%未満と定義）が確認された場合，14 日間又は ANC が 500/μL 以上かつ血小板数が 50×10^3/μL 以上となるまで，VENCLEXTA 又はプラセボの投与を中断した。サイクル 1 終了時に治療抵抗性であった患者については，サイクル 2 又は 3 の終了後及び臨床的に必要な場合に骨髄評価を実施した。アザシチジンは中断後，VENCLEXTA 又はプラセボと同日に再開された。血液毒性の管理を目的とした臨床試験ではアザシチジンを減量した*［用法・用量（2.5 項）参照］*。患者は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。

431 例が無作為化され，286 例が VEN+AZA 群，145 例が PBO+AZA 群に割り付けられた。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 24 に示す。

表 24 VIALE-A 試験における AML 患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

特性	VENCLEXTA＋アザシチジン N = 286	プラセボ＋アザシチジン N = 145
年齢，年数；中央値（範囲）	76（49, 91）	76（60, 90）
人種		
白人； %	76	75
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	1.4
アジア人；%	23	23
男性； %	76	75
病歴：%		
新規 AML	75	76
続発性 AML	25	24
細胞遺伝学的リスク[a]；%		
中程度	64	61
不良	36	39
変異；n/N[b] (%)		
IDH 1 又は IDH 2	61/245（25）	28/127（22）
IDH 1 遺伝子	23/245（9.4）	11/127（8.7）
IDH 2 遺伝子	40/245（16）	18/127（14）
FLT 3 遺伝子	29/206（14）	22/108（20）
NPM 1 遺伝子	27/163（17）	17/86（20）
TP 53 蛋白	38/163（23）	14/86（16）

[a]National Comprehensive Cancer Network（NCCN）リスク分類 v2014 に定義されている。
[b]ベースライン時に投与された評価可能な BMA 検体数。

有効性は，無作為化日から死因を問わない死亡までの全生存期間（OS）に基づいて評価した。VEN+AZA の併用は PBO+AZA より OS で優れていた。

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。VIALE-A の有効性の結果は表 25 に記載した。

図 3VIALE-A 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

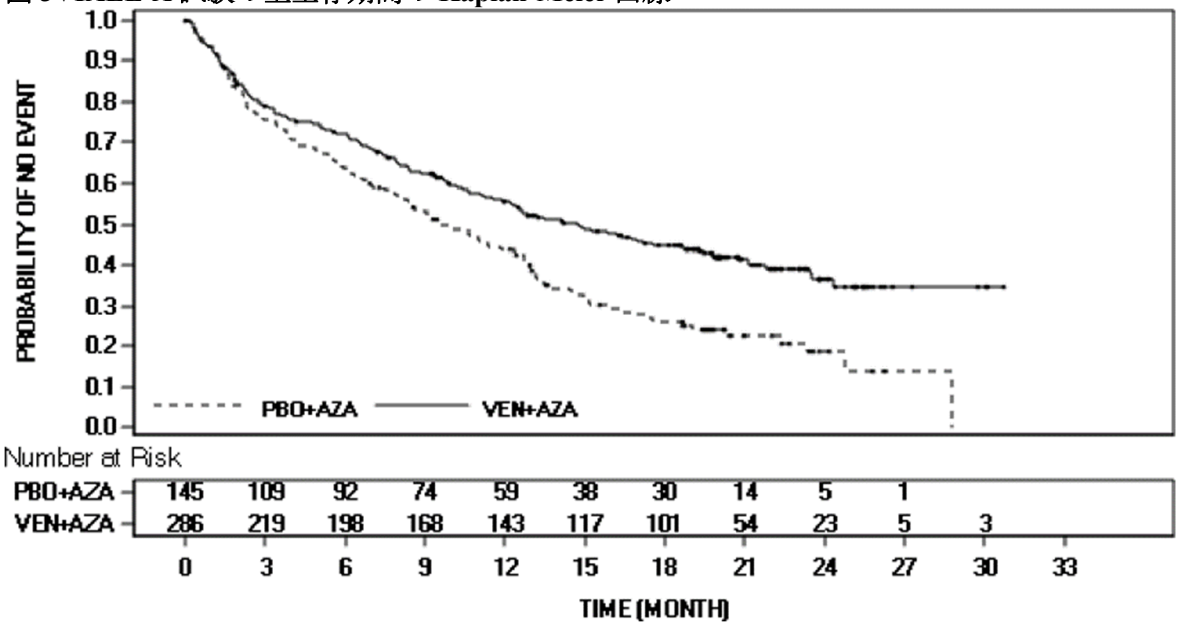


表 25 VIALE-A 試験における有効性の結果

有効性評価項目	VENCLEXTA＋アザシチジン N = 286	プラセボ＋アザシチジン N = 145
全生存期間		
中央値[a]月	14.7	9.6
（95%信頼区間）	（11.9, 18.7 年）	（7.4, 12.7 年）
ハザード比[b] （95%信頼区間）	0.66（0.52, 0.85 年）	
p 値[b]	＜0.001	
奏効率		
CR, n（%）	105（37）	26（18）
（95%信頼区間）	（31, 43 年）	（12, 25 年）
p 値[c]	＜0.001	
DOCR の中央値[a, d]（月）	18.0	13.4
95%信頼区間	（15.3 歳以上）	（8.7, 17.6 年）
CR+CRh, n（%）	185（65）	33（23）
（95%信頼区間）	（59, 70 年）	（16, 30 年）
p 値[c]	＜0.001	
DOCR+CRh の中央値[a, e]（月）	17.8	13.9
95%信頼区間	（15.3 歳以上）	（10.4, 15.7 年）

CI = 信頼区間；CR:完全奏効；CRh=血液学的回復を伴う部分奏効；DOCR=CR の持続期間；HR=ハザード比；- =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。
[a] Kaplan-Meier 推定値。
[b] ハザード比の推定値（VEN+AZA vs.PBO+AZA）は，無作為化時の細胞遺伝学的評価（中リスク，低リスク）及び年齢（18 歳以上 75 歳未満， 75 歳以上）で層別化した Cox 比例ハザードモデルに基づく。p 値は，同じ因子で層別化したログランク検定に基づく。
[c] P 値は年齢及び細胞遺伝学的リスクを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による。
[d] CR 持続期間は，CR の初回奏効日から形態学的再発，病勢進行又は病勢進行による死亡が確認された最初の日までの日数と定義する。
[e]CR+CRh の持続期間は，CR+CRh の初回奏効日（CR 又は CRh のいずれか一方）から，形態学的再発，進行，又は疾患進行による死亡が確認された最初の日までの日数と定義する。

VEN+AZA を投与した患者のうち，155 例がベースライン時の赤血球（RBC）輸血及び血小板輸血の両方又はいずれかに依存していた。これらの患者のうち，49%（76/155 名）がベースライン後のいずれかの時点で連続 56 日間以上にわたり赤血球及び血小板輸血依存から離脱した。VEN+AZA 群では 131 例がベースライン時に赤血球輸血及び血小板輸血の両方に依存しておらず，69%（90/131 例）がベースライン後のいずれかの時点で連続 56 日間以上にわたり輸血非依存性を維持していた。PBO+AZA を投与した患者のうち，81 例はベースライン時の赤血球及び/又は血小板輸血に依存していた。これらの患者のうち，27%（22/81 例）がベースライン後のいずれかの時点で連続 56 日間以上にわたり赤血球及び血小板輸血依存から離脱した。PBO+AZA で治療した患者の中で，64 人はベースラインで RBC と血小板輸血の両方とは無関係であり，42%（27/64）はベースライン後の≥56 日間連続して輸血非依存のままであった。

VEN+AZA 群における CR 又は CRh の初回奏効までの期間の中央値は 1.0 ヵ月（0.6 ヵ月~14.3 ヵ月）であった。

M14-358

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。

用量漸増期終了後に *[用法・用量（2.3 項）参照]*，アザシチジン（サイクル 1 の Day 1 から開始 75 mg/m^2 を各 28 日間サイクルの 1~7 日目に静脈内投与又は皮下投与）又はデシタビン（サイクル 1 の Day 1 から開始し，20 mg/m^2 を各 28 日間サイクルの Day 1~5 にから静脈内投与）と併用して，VENCLEXTA 400 mg を 1 日 1 回経口投与した。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。患者は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。白血病芽球が 5%未満と定義される寛解が確認され，サイクル 1 の投与後に血球減少症が認められた場合，14 日間又は ANC≥500/μL かつ血小板数≥50×10 ^{3}/μL まで本剤の投与を中断した。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（アザシチジンの添付文書全文参照）。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 26 に要約する。

表 26VENCLEXTA 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＋アザシチジン N = 67	VENCLEXTA＋デシタビン 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
男性； %	60	38
ECOG performance status； % 0-1 2 3	 64 33 3	 92 7.7 0
病歴：% 新規 AML 二次性 AML	 73 27	 85 15
変異[a]；%		
TP53	15	31
IDH1 又は IDH2	27	0
FLT3	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

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group
[a]解析用の検体が不十分であったアザシチジン群の 6 例及びデシタビン群の 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 27 に示す。

表 27VENCLEXTA 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＋アザシチジン N = 67	VENCLEXTA＋デシタビン N = 13

CR，n（%）	29 (43)	7 (54)
（95% CI）	(31, 56)	(25, 81)
CRh，n（%）	12 (18)	1 (7.7)
（95% CI）	(9.6, 29)	(0.2, 36)
CI = 信頼区間； CR 完全奏効；CRh 造血機能の部分的な回復を伴う完全奏効		

追跡期間の中央値は VENCLEXTA とアザシチジンの併用療法で 15.9 ヵ月（範囲：0.4～40.3 ヵ月）であった。CR 持続期間の中央値は 23.8 ヵ月（95%信頼区間:15.4,-）であり， CR+CRh 持続期間の中央値は 26.5 ヵ月（95%信頼区間:17.4,-）であった。

デシタビンと併用投与したときの追跡調査期間の中央値は 11.0 ヵ月（0.7 ヵ月~38.8 ヵ月）であった。CR 持続期間の中央値は 12.7 ヵ月（95%信頼区間:1.4,-），CR+CRh 持続期間の中央値は 12.7 ヵ月（95%信頼区間:1.4, 20.0）であった。CR 持続期間は， CR が最初に確認された日から再発，臨床的疾患進行又は疾患進行による死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。CR+CRh の持続期間は，CR 又は CRh のいずれかが最初に記録された日から再発，臨床的疾患進行又は疾患進行による死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。

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 ヵ月（範囲：0.7～8.9 ヵ月）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 ヵ月（範囲：0.8～4.2 ヵ月）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，12%（8/67 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。9 例（53%）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。4 例（22%）がその後幹細胞移植を受けた。

低用量シタラビンとの併用

VIALE-C 試験は無作為化（2:1）二重盲検プラセボ対照多施設共同試験（NCT03069352 試験）であり，低用量シタラビン（VEN+LDAC）と併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボと低用量シタラビン（PBO+LDAC）と比較評価した。

用量漸増スケジュール*［用法・用量（2.3 項）参照］*完了後の 1~28 日目に VENCLEXTA 600 mg を 1 日 1 回経口投与するか，プラセボとシタラビン 20 mg/m^2 をサイクル 1 の 1 日目から各 28 日間サイクルの 1~10 日目に皮下投与した。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。

骨髄評価により寛解が確認された場合（定義：サイクル 1 の投与後に血球減少症を伴う白血病芽球が 5%未満），14 日間又は ANC が 2500/μL かつ血小板数が 250×10/μL になるまで，VENCLEXTA 又はプラセボの投与を中断した 3/μL。サイクル 1 終了時に治療抵抗性であった患者については，サイ

クル 2 又は 3 の終了後及び臨床的に必要な場合に骨髄評価を実施した。休薬後，LDAC はベンクレックス又はプラセボと同日に再開された。患者は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 28 に示す。

表 28 VIALE-C 試験における AML 患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

特性	VENCLEXTA＋低用量シタラビン N = 143	プラセボ＋低用量シタラビン N = 68
年齢，年数；中央値（範囲）	76（36, 93）	76（41, 88）
人種； %		
白人	71	69
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1.4	1.5
アジア人	27	29
男性； %	55	57
ECOG performance status； % 0-1 2 3	 52 44 4.2	 50 37 13
病歴：% 新規 AML 二次性 AML	 59 41	 66 34
変異；n/N[a] (%)		
TP 53 蛋白	22/112（20）	9/52（17）
IDH 1 又は IDH 2	21/112（19）	12/52（23）
FLT 3 遺伝子	20/112（18）	9/52（17）
NPM 1 遺伝子	18/112（16）	7/52（13）
細胞遺伝学的リスク[b]；%		
良好	＜1	4
中程度	63	63
不良	33	29

[a] ベースライン時に投与された評価可能な BMA 検体数。
[b] National Comprehensive Cancer Network（NCCN）リスク分類 v2016 に定義されている。

有効性は CR 率及び CR 持続期間に基づいており，CR+CRh 率，CR+CRh 持続期間及び輸血依存から輸血非依存への転換率を裏付けるエビデンスが得られた。VEN+LDAC 群の CR 率は 27%（95%信頼区間:20%,35%），CR 持続期間の中央値は 11.1 ヵ月（95%信頼区間:6.1,-），PBO+LDAC 群の CR 率は 7.4%（95%信頼区間:2.4%,16%），CR 持続期間の中央値は 8.3 ヵ月であった。

（95% 信頼区間:3.1,-）CR+CRh 率は，VEN+LDAC 群で 47%（95%信頼区間:39%, 55%），PBO+LDAC 群は 15%（95%信頼区間:7.3%, 25%）であり，CR+CRh 期間の中央値は VEN+LDAC 群で 11.1 ヵ月，PBO+LDAC 群で 6.2 ヵ月であった。VEN+LDAC 群の CR 又は CRh 達成までの期間の中央値は 1.0 ヵ月（0.7 ヵ月~5.8 ヵ月）であった。

VEN+LDAC 群では，111 例がベースライン時の赤血球及び/又は血小板輸血に依存していた。これらの患者のうち，33%（37/111 例）がベースライン後のいずれかの時点で連続 56 日間以上にわたり赤血球及び血小板輸血依存から離脱した。VEN+LDAC 群の 32 例はベースライン時に赤血球輸血及び

血小板輸血の両方に依存しておらず，50%（16/32 例）はベースライン後のいずれかの時点で連続 56 日間以上にわたり輸血依存から離脱していた。

VEN+LDAC 群では，55 例がベースライン時の赤血球及び/又は血小板輸血に依存していた。これらの患者のうち，13%（7/55 例）がベースライン後のいずれかの時点で連続 56 日間以上にわたり赤血球及び血小板輸血依存から離脱した。PBO+LDAC で治療した患者のうち，13 名はベースラインで RBC と血小板輸血の両方に非依存性であり，31%（4/13）はベースライン後のいずれかの連続≥56 日間，輸血非依存性を維持した。

PBO+LDAC 群に対する VEN+LDAC 群の OS の有意な改善は認められず，OS のハザード比は 0.75（95%信頼区間:0.52, 1.07）であった。p 値 0.114。OS の中央値は VEN+LDAC 群で 7.2 ヵ月（95%信頼区間:5.6, 10.1），PBO+LDAC 群で 4.1 ヵ月（95%信頼区間:3.1, 8.8）であった。

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を有していた。

用量漸増期終了後の 1~28 日目に VENCLEXTA 600 mg を 1 日 1 回経口投与*［用法・用量（2.3 項）参照］*し，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/m^2 のシタラビンを皮下投与した。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。骨髄評価で寛解が確認された場合（定義:サイクル 1 の投与後に血球減少を伴う白血病芽球が 5%未満），14 日間又は ANC≥500/μL かつ血小板数≥50×10 ^{3}/μL まで本剤の投与を中断した。患者は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 29 に示す。

表 29VENCLEXTA 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 2 3	 66 33 1.6
病歴，% 新規 AML 二次性 AML	 54 46
変異[a]；%	
TP53	8.2
IDH1 又は IDH2	23
FLT3	21
NPM1	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。

追跡期間の中央値は 7.3 ヵ月（範囲：0.3～54 ヵ月）であった。CR 率は 21%（95%信頼区間:12, 34），CRh 率は 21%（95%信頼区間:12, 34）であった。

CR 持続期間の中央値は 22.9 ヵ月（95%信頼区間:5.1,-），CR+CRh 持続期間の中央値は 14.3 ヵ月（95%信頼区間:6.1, 31.2）であった。

VEN+LDAC 群の初回 CR 又は CRh 達成までの期間の中央値は 1.0 ヵ月（0.8 ヵ月~9.4 ヵ月）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 • 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スター	10 mg 錠 x 2	0074-0561-11
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，用量漸増期間及び休薬後の再開時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（2.4 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（2.4 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]*。

胚・胎児毒性
妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。女性又は生殖能力のある女性には，妊娠が判明又は疑われる場合には担当の医療提供者に知らせるよう指示すること。［*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］*

授乳婦

本剤投与中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう患者に指導すること。 *［特別な集団への投与（8.2 項）を参照］*

男性不妊
生殖能を有する男性には、本剤が生殖能を低下させる可能性があることを説明すること。*[特別な患者集団への投与（8.3 項）参照]*

投与管理

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（2.8 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（2.8 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

© 2016-2020 AbbVie Inc.
© 2016-2020 Genentech, Inc.
20065599 2020 年 11 月

患者向けガイド
VENCLEXTA® （ven-KLEKS-tuh）
（VENCLEXTA 錠）

VENCLEXTA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？
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，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。1 週間以上投与を中止した後に VENCLEXTA の投与を再開する場合，担当医師は TLS のリスクを再度確認し，用量を変更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，又はデシタビン，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。
- 肝機能に障害がある。
- 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 による治療中及び最終投与後 1 週間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ですか？」**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ですか？」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 に高頻度にみられますが，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，投与を中断する場合があります。
- **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
- 白血球数低値を伴う発熱
- 疲労
- 嘔吐
- 腕，下肢，手及び足部の腫脹
- 発熱
- 肺感染
- 息切れ
- 出血
- 赤血球数低値
- 発疹
- 胃（腹）痛
- 血液の感染症
- 筋肉痛又は関節痛
- 浮動性めまい
- 咳嗽
- 喉の痛み
- 低血圧

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/SLL 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
© 2016-2020 AbbVie Inc.
20065599

販売元：
Genentech USA, Inc.
A Member of the Roche Group
South San Francisco, CA 94080-4990
© 2016-2020 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：2020 年 11 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 obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).

Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with 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.

Venetoclax in combination with obinutuzumab

Venetoclax is given for a total of 12 cycles, each cycle consisting of 28 days: 6 cycles in combination with obinutuzumab, followed by 6 cycles of venetoclax as a single agent.

Administer obinutuzumab 100 mg on Cycle 1 Day 1, followed by 900 mg which may be administered on Day 1 or 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.

Start the 5-week venetoclax dose-titration schedule (see Table 1) on Cycle 1 Day 22 and continue through Cycle 2 Day 28.

After completing the dose-titration schedule, the recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 of obinutuzumab to the last day of Cycle 12.

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).

Administer rituximab after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days.

Venetoclax is 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 is 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 ≥25 x 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).

Table 3 describes Venclyxto contraindication or dosage modification based on concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor. 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 4.3, 4.4 and 4.5).

Table 3: Management of potential Venclyxto interactions with CYP3A inhibitors

Inhibitors	**Initiation and titration phase** [a]	**Steady daily dose (After titration phase)**
Strong CYP3A inhibitor	Contraindicated	Reduce the Venclyxto dose by at least 75%
Moderate CYP3A inhibitor	Reduce the Venclyxto dose by at least 50%	
[a]Avoid concomitant use of Venclyxto with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose titration phase. Consider alternative medications or reduce the Venclyxto dose as described in this table.		

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 (CrCl ≥30 ml/min and <90 ml/min) (see section 5.2). Patients with reduced renal function (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 (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).

A dose reduction of at least 50% throughout treatment is recommended for patients with severe hepatic impairment (see section 5.2). These patients should be monitored more closely for signs of toxicity (see section 4.8).

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 CLL with high tumour burden when treated with venetoclax (see section 4.8).

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 ≥25 x 10^9/l) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (CrCl <80 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 and infections

Grade 3 or 4 neutropenia has been reported in patients treated with venetoclax in combination studies with rituximab or obinutuzumab and in 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 sepsis with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). Monitoring of any signs and symptoms of infection is required. Suspected infections are to receive prompt treatment, including antimicrobials and dose interruption or reduction as appropriate (see section 4.2).

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 758 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from two phase 3 studies (CLL14 and MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). CLL14 was a randomised, controlled trial in which 212 patients with previously untreated CLL and comorbidities received venetoclax in combination with obinutuzumab. 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, 352 patients with previously treated CLL, which included 212 patients with 17p deletion and 146 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 (≥20%) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination studies with obinutuzumab or 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 (≥2%) in patients receiving venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions (≥2%) were pneumonia and febrile neutropenia.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Venclyxto, either in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy, are summarised in Table 4. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥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 4: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax

System organ class	Frequency (all grades)[a]	Adverse reactions	Grade ≥3[a]
Infections and infestations	Very common	Pneumonia Upper respiratory tract infection	
	Common	Sepsis Urinary tract infection	Sepsis Pneumonia Urinary tract infection Upper respiratory tract infection
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia Anaemia Lymphopenia	Neutropenia Anaemia
	Common	Febrile neutropenia	Febrile neutropenia Lymphopenia
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperkalaemia Hyperphosphataemia Hypocalcaemia	
	Common	Tumour lysis syndrome Hyperuricaemia	Tumour lysis syndrome Hyperkalaemia Hyperphosphataemia Hypocalcaemia 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

[a]Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies CLL14, 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 venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab in the CLL14 and MURANO studies, respectively. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions.

Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 21% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study, in 15% of patients treated with the combination of

venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 74% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study and in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (41% and 43% in the CLL14 and MURANO studies, respectively). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%).

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 ≥25 x 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 168 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 2%. 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 µmol/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 ≥25 x 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 hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%.

In the open-label, randomised phase 3 study (CLL14), the incidence of TLS was 1.4% (3/212) in patients treated with venetoclax + obinutuzumab. All three events of TLS resolved and did not lead to withdrawal from the study. Obinutuzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events.

Neutropenia and infections
Neutropenia is an identified risk with Venclyxto treatment. In the CLL14 study, neutropenia (all grades) was reported in 58% of patients in the venetoclax + obinutuzumab arm; 41% of patients treated with venetoclax + obinutuzumab experienced dose interruption and 2% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 25% of patients and grade 4 neutropenia in 28% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 22 days (range: 2 to 363 days). Febrile neutropenia was reported in 6% of patients, grade ≥3 infections in 19%, and serious infections in 19% of patients. Deaths due to infection occurred in 1.9% of patients while on treatment and 1.9% of patients following treatment discontinuation.
In the MURANO study, neutropenia (all grades) was reported in 61% of patients in 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 to 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 obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated CLL – study BO25323 (CLL14)
A randomised (1:1), multicenter, open-label phase 3 study evaluated the efficacy and safety of venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in patients with previously untreated CLL and comorbidities (total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] score >6 or creatinine clearance [CrCl] <70 ml/min). Patients in the study were assessed for risk of TLS and received prophylaxis accordingly prior to obinutuzumab administration. All patients received obinutuzumab at 100 mg on Cycle 1 Day 1, followed by 900 mg which could have been administered on Day 1 or Day 2, then 1000 mg doses on Days 8 and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of each subsequent cycle, for a total of 6 cycles. On Day 22 of Cycle 1, patients in the venetoclax + obinutuzumab arm began the 5-week venetoclax dose-titration schedule, continuing through Cycle 2 Day 28. Upon completion of the dose-titration schedule, patients continued venetoclax 400 mg once

daily from Cycle 3 Day 1 until the last day of Cycle 12. Each cycle was 28 days. Patients randomised to the obinutuzumab + chlorambucil arm received 0.5 mg/kg oral chlorambucil on Day 1 and Day 15 of Cycles 1-12. Patients continued to be followed for disease progression and overall survival after completing therapy.

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, and 67% were male; 36% and 43% were Binet stage B and C, respectively. The median CIRS score was 8.0 (range: 0 to 28) and 58% of patients had CrCl <70 ml/min. A 17p deletion was detected in 8% of patients, *TP53* mutations in 10%, 11q deletion in 19%, and unmutated *IgVH* in 57%. The median follow-up at the time of the primary analysis was 28 months (range: 0 to 36 months).

At baseline, the median lymphocyte count was 55 x 10^9 cells/l in both study arms. On Cycle 1 Day 15, the median count had decreased to 1.03 x 10^9 cells/l (range: 0.2 to 43.4 x 10^9 cells/l) in the obinutuzumab + chlorambucil arm and 1.27 x 10^9 cells/l (range: 0.2 to 83.7 x 10^9 cells/l) in the venetoclax + obinutuzumab arm.

Progression-free survival (PFS) was assessed by investigators and by an Independent Review Committee (IRC) using the International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updated National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) guidelines (2008).

Efficacy results for investigator-assessed PFS at the time of the primary analysis (data cut-off date 17 August 2018) are shown in Table 5.

Table 5: Investigator-assessed progression-free survival in patients with previously untreated CLL in CLL14 (primary analysis)

	Venetoclax + obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + chlorambucil (N = 216)
Number of events (%)	30 (14)	77 (36)
Median, months (95% CI)	NR	NR
Hazard ratio (95% CI)	0.35 (0.23, 0.53)	
P-value[a]	<0.0001	
12-month PFS estimate (95% CI)	94.6 (91.5, 97.7)	92.2 (88.4, 95.8)
24-month PFS estimate (95% CI)	88.2 (83.7, 95.1)	64.1 (57.4, 70.8)
CI = confidence interval; NR = not reached [a]Stratified P-value.		

At an updated efficacy analysis (data cut-off date 23 August 2019 and median follow-up of 40 months), the median PFS had not been reached in the venetoclax + obinutuzumab arm and was 35.6 months [95% CI: 33.7,40.7] in the obinutuzumab + chlorambucil arm with a HR of 0.31 [95% CI: 0.22, 0.44]. The 36-month PFS estimate in the venetoclax + obinutuzumab arm was 81.9% [95% CI: 76.5, 87.3] and in the obinutuzumab + chlorambucil arm was 49.5% [95% CI: 42.4, 56.6]. The updated Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1.

Figure 1: Kaplan-Meier curve of investigator-assessed progression-free survival (ITT population) in CLL14 with 40 months follow-up

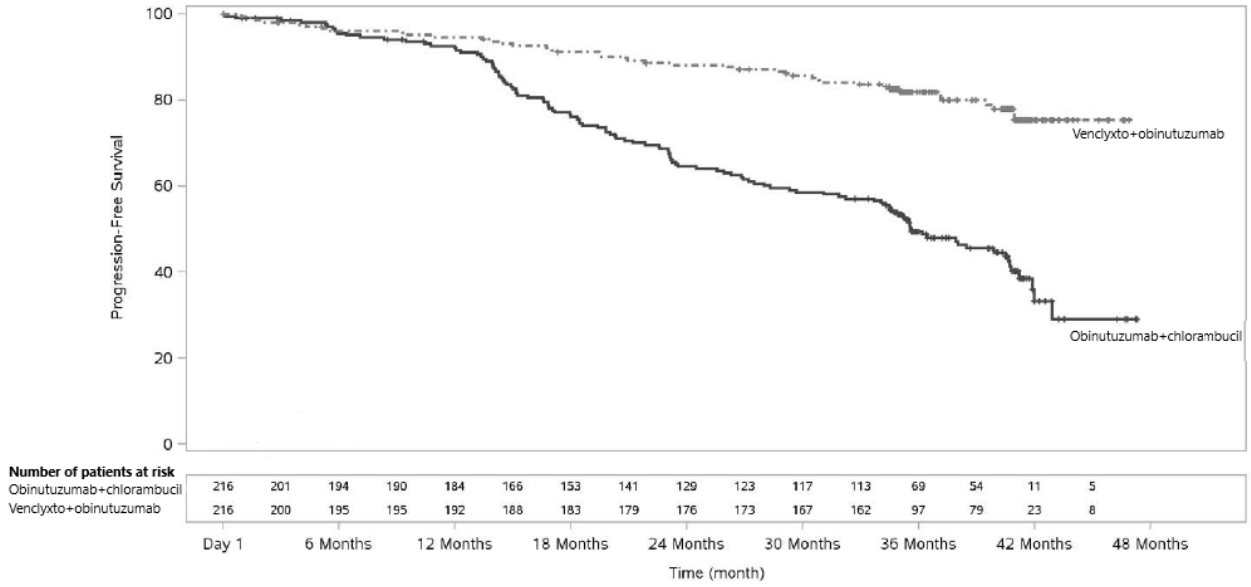


Table 6: Additional efficacy results in CLL14 (primary analysis)

Endpoint	Venetoclax + obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + chlorambucil (N = 216)
IRC-assessed PFS		
Number of events (%)	29 (13)	79 (37)
Median, months	NR	NR
Hazard ratio (95% CI)	0.33 (0.22, 0.51)	
P-value[a]	<0.0001	
12-month PFS estimate (95% CI)	94.6 (91.5, 97.7)	91.1 (87.3, 95.1)
24-month PFS estimate (95% CI)	88.6 (84.2, 93)	63.7 (57, 70.4)
Response rate		
ORR[b], % (95% CI)	85 (79.2, 89.2)	71 (64.8, 77.2)
CR+CRi[b], (%)	50	23
MRD negativity rate[c] at end of treatment		
Peripheral blood, % (95% CI)	76 (69.17, 81.05)	35 (28.83, 41.95)
P-value	<0.0001	
Bone marrow[d], % (95% CI)	57 (50.05, 63.64)	17 (12.36, 22.83)
P-value	<0.0001	

CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete marrow recovery; IRC = independent review committee; MRD = minimal residual disease; NR = not reached; ORR = overall response rate (CR + CRi + PR).
[a]Stratified P-value.
[b]P-values based on Cochran-Mantel-Haenszel test; P=0.0007 for ORR; P<0.0001 for CR+CRi.
[c]Minimal residual disease was evaluated using allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction (ASO-PCR). The cut-off for a negative status was <1 CLL cell per 10^4 leukocytes.
[d]Per protocol, MRD in bone marrow was to be assessed only in responding patients (CR/CRi and PR).

The PFS benefit with venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil treatment was observed across the following subgroups: sex; age; Binet stage at screening; estimated CrCL; del(17p)/*TP53* mutation; *IgVH* mutational status.

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/m^2 for Cycle 1 and 500 mg/m^2 for Cycles 2-6. Each cycle was 28 days. Patients randomised to BR received bendamustine at 70 mg/m^2 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 ≥25 x 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 analysis (data cut-off date 8 May 2017) are shown in Table 7.

Table 7: Investigator-assessed progression-free survival in patients with previously treated CLL in MURANO

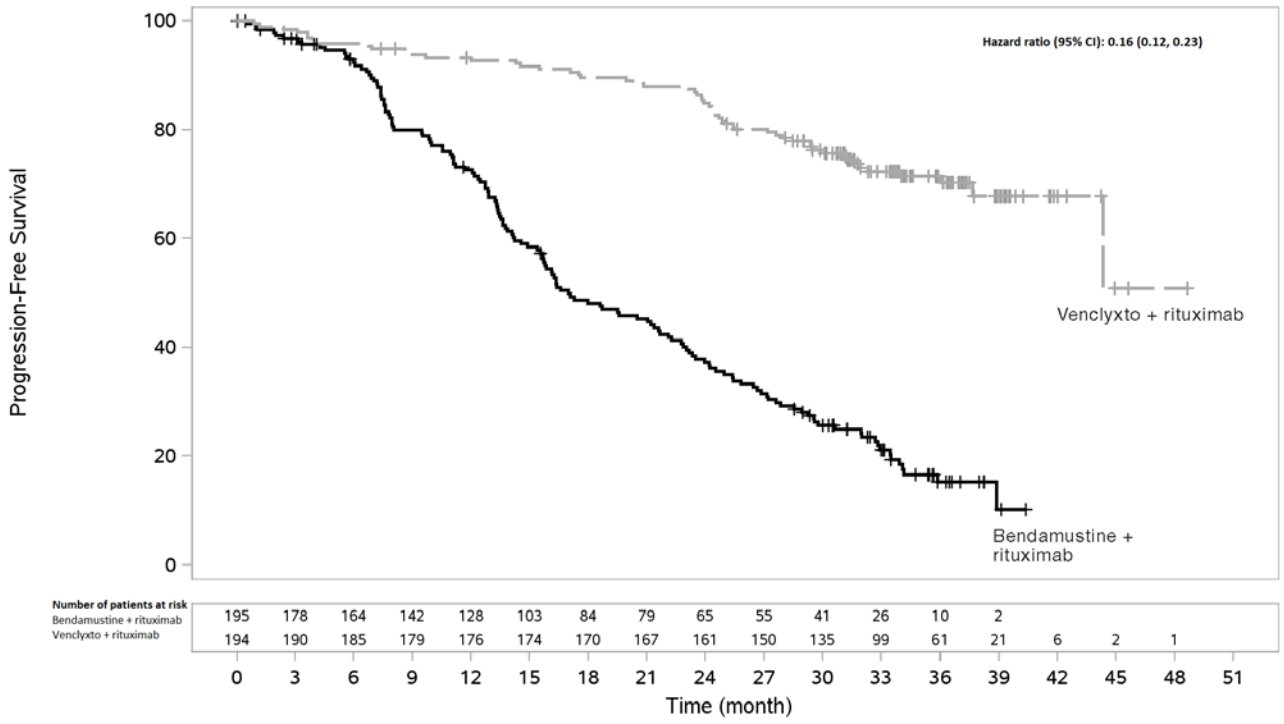
	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Number of events (%)	32 (16.5)	114 (58.5)
Disease progression	21	98
Death events	11	16
Median, months (95% CI)	NR	17.0 (15.5, 21.6)
Hazard ratio (95% CI)	0.17 (0.11, 0.25)	
P-value[a]	<0.0001	
12-month PFS estimate (95% CI)	92.7 (89.1, 96.4)	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
[a]Stratified 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 2.

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 2: 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 8 and Figure 3 and Figure 4.

Table 8: Additional efficacy results in MURANO

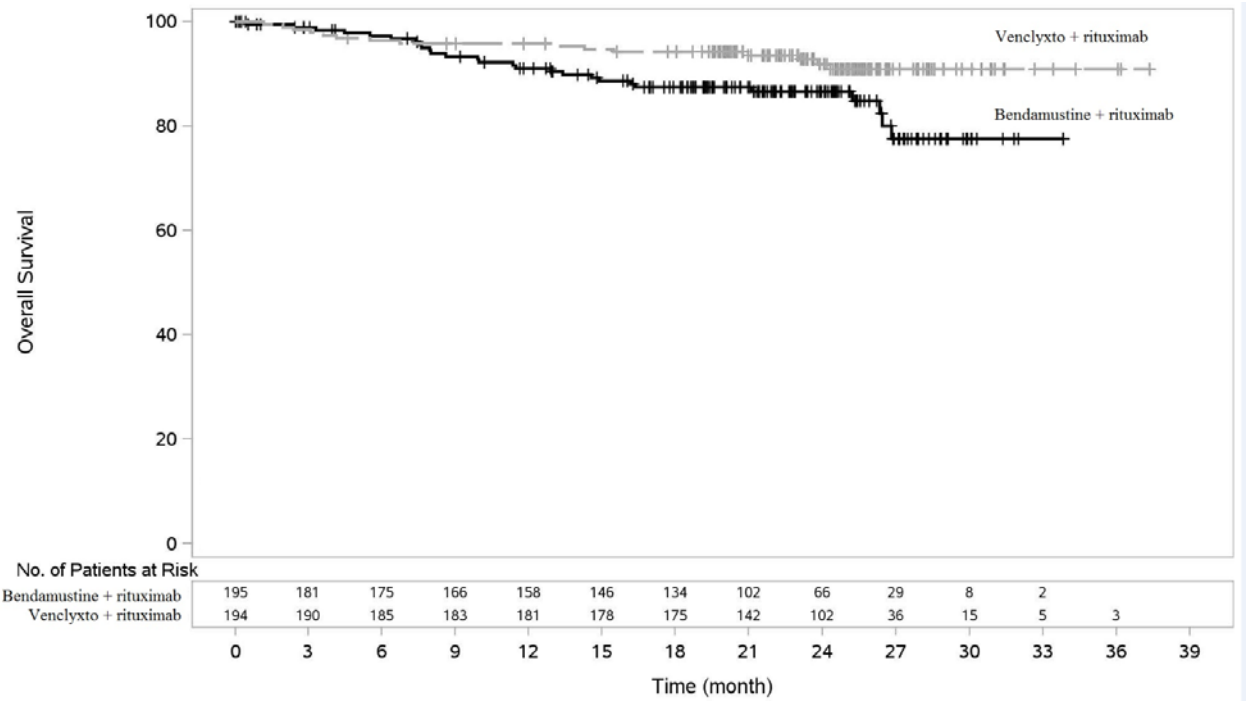
	Investigator assessed		IRC assessed	
Endpoint	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195	Venetoclax + rituximab N = 194	Bendamustine + rituximab N = 195
Response rate				
ORR, % (95% CI)	93.3 (88.8, 96.4)	67.7 (60.6, 74.2)	92.3 (87.6, 95.6)	72.3 (65.5, 78.5)
CR+CRi, (%)	26.8	8.2	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.

[a]The 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.
[b]Minimal 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 10^4 leukocytes.
[c]Of 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.
[d]Of 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.
[e]Overall survival data are not yet mature.

Median DOR was not reached with median follow-up of approximately 23.8 months.

Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival (intent-to-treat population) in MURANO

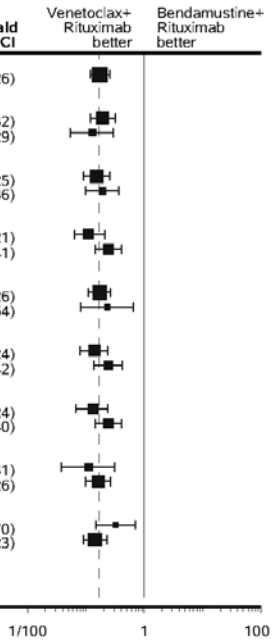


Results of subgroup analyses

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 4).

Figure 4: Forest plot of Investigator-Assessed PFS in Subgroups from MURANO

Subgroups	Total n	Bendamustine+ Rituximab (N=195) n	Median (Months)	Venetoclax+ Rituximab (N=194) n	Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
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 ≥25 x 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 9. 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 results 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 9: 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 24-month estimate	 72 (61.8, 79.8) NA	 77 (69.1, 82.6) 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)

[a]One patient did not harbour the 17p deletion.
[b]Includes 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%, 50/126), *TP53* mutation (38%, 26/68) and unmutated *IgVH* (78%, 72/92). At baseline, 41% of patients had one or more nodes ≥5 cm and 31% had ALC ≥25 x 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 10: 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 24-month estimate	 75 (64.7, 83.2) 51 (36.3, 63.9)	 80 (63.1, 90.1) 61 (39.6, 77.4)	 77 (68.1, 83.4) 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 *TP53* 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 352 patients evaluated for safety from 3 open-label monotherapy trials, 57% were 65 years or older.

There were no clinically meaningful differences in safety or efficacy observed between older and younger patients in the combination and 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 (± standard deviation) steady state C_{max} was 2.1 ± 1.1 µg/ml and AUC_{24} was 32.8 ± 16.9 µg•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 µg/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 [^{14}C]-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 ≥60 and <90 ml/min), 86 subjects with moderate renal impairment (CrCl ≥30 and <60 ml/min) and 217 subjects with normal renal function (CrCl ≥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.

In a dedicated hepatic impairment study, venetoclax C_{max} and AUC in subjects with mild (Child-Pugh A; n=6) or moderate (Child-Pugh B; n=6) hepatic impairment were similar to subjects with normal hepatic function, after receiving a 50 mg single dose of venetoclax. In subjects with severe (Child-Pugh C; n=5) hepatic impairment, the mean venetoclax C_{max} was similar to subjects with normal hepatic function but venetoclax AUC_{inf} was on average 2.7-fold higher (range: no change to 5-fold higher) than venetoclax AUC_{inf} in the subjects with normal hepatic function (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

Venetoclax and the M27 major human metabolite were not carcinogenic in a 6-month transgenic (Tg.rasH2) mouse carcinogenicity study at oral doses up to 400 mg/kg/day of venetoclax and at a single dose level of 250 mg/kg/day of M27. Exposure margins (AUC), relative to the clinical AUC at 400 mg/day, were approximately 2-fold for venetoclax and 5.8-fold for M27.

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 a dose of 400 mg. 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 a dose of 400 mg. The major human metabolite M27 was associated with post-implantation loss and resorptions at exposures approximately 9-times the human M27-AUC exposure at a 400 mg dose of venetoclax. In rabbits, venetoclax produced maternal toxicity, but no foetal toxicity at exposures of 0.1 times the human AUC exposure at a 400 mg 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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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 (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Riskmanagement plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (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

venclyxto 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

venclyxto 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

venclyxto 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

venclyxto 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

venclyxto 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

venclyxto 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

venclyxto 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

venclyxto 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable.

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).

Venclyxto may be given to you in combination with other medicines 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. Your doctor may need to reduce your dose of Venclyxto
- 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, etravirine, ritonavir
- medicines to treat raised blood pressure or angina – diltiazem, verapamil
- medicines to lower cholesterol levels in the blood – cholestyramine, colestipol, colesevelam
- 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.
    - When you are receiving Venclyxto therapy in combination with obinutuzumab, you will receive the 400 mg daily dose for approximately 10 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) and infections (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 (may affect more than 1 in 10 people)
- pneumonia
- 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
- lower number of white blood cells called lymphocytes
- higher level of potassium
- higher level of a body salt (electrolyte) called phosphate
- lower level of calcium

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- severe infection in the blood (sepsis)

- 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

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), anydrous 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 and 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

България
АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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.

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for venetoclax, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

The serious infections (such as sepsis, pneumonia, septic shock etc.) are considered to be the most common cause of death (after those associated with the underlying malignancy or disease progression) in relation to venetoclax treatment. In this reporting interval, a total of 765 reports of serious infections were identified. Since the overall number of events of serious infections is high, the healthcare professionals should be explicitly reminded of these cases. Section 4.4 of the SmPC for Venclyxto should therefore include a standalone undersection entitled “infections”, including the warning statement regarding the risk of infections and their monitoring. The Package leaflet should be updated accordingly.

In addition, the actual format of text for recommendation for dose reduction in case of concomitant use with CYP3A inhibitors is considered difficult to read and respective data would be more easily readable when displayed in tabular format. The relevant information in section 4.2 of the SmPC for Venclyxto should be amended accordingly.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for venetoclax the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing venetoclax is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

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

オビヌツズマブと併用する Venclyxto は未治療の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。（5.1 項参照）

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。

ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用投与

ベネトクラクスは計 12 サイクル投与され、各サイクルは 28 日間であり，6 サイクルはオビヌツズマブとの併用投与，6 サイクルはベネトクラクス単剤投与である。

オビヌツズマブ 100 mg をサイクル 1 の Day 1 に投与し，その後 900 mg を Day 1 又は Day 2 に投与する。1000 mg をサイクル 1 の Day 8 及び Day 15，並びにその後の各 28 日間サイクルの Day 1 に，」計 6 サイクル投与する。

5 週間のベネトクラクス漸増スケジュール（表 1 参照）をサイクル 1 の Day 22 から開始し，サイクル 2 の Day 28 まで継続する。

用量漸増スケジュールの完了後，ベネトクラクスの推奨用量 1 日 400 mg をオビヌツズマブのサイクル 3 Day 1 からサイクル 12 の最終日まで投与する。

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 ヵ月間服用する（5.1 項参照）。

ベネトクラクス単剤療法の漸増後の用量

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。

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 x 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り，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場合がある（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い又は中程度の 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）。

表3に，強力又は中程度のCYP3A阻害剤との併用に基づくVenclyxtoの禁忌又は用量調節について記載する。毒性の徴候について患者をより注意深くモニタリングする必要があり，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（4.3，4.4及び4.5項参照）。

表 3: CYP3A 阻害剤との薬物相互作用の管理

阻害剤	開始・漸増期[a]	維持投与期における 1 日投与量 (用量漸増期間の終了後)
強い CYP3A 阻害剤	禁忌	Venclyxto の用量を少なくとも 75%減量する
中程度 CYP3A 阻害剤	Venclyxto の用量を少なくとも 50%減量する	
[a]投与開始時及び用量漸増期間中は、中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること。代替薬を検討するか、本表に記載のとおり Venclyxto の用量を減量すること。		

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より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では、投与期間を通じて50%以上の減量が推奨される（5.2項参照）。毒性の徴候について　より注意深くモニタリングすること（4.8項参照）。

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い 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（4.8 項参照）。

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 x 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）。

本剤と強い又は中程度の 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）。

好中球減少症及び感染症

リツキシマブ又はオビヌツズマブとの併用療法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（4.8**項参照**）。感染の徴候及び症状のモニタリングが必要である。感染が疑われる場合は、抗菌薬及び必要に応じて投与の中断又は減量を含む迅速な治療を行うこと（4.2 項参照）。

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い又は中程度の 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，本剤と強い 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，本剤と強い 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い 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い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール，ケトコナゾール，ポサコナゾール，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%，強い 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り，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，本剤と強い 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い 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、ベネトクラクスとオビヌツズマブ又はリツキシマブとの併用療法又は単剤療法の臨床試験で投与された CLL 患者 758 例のデータに基づいている。安全性解析には，第 III 相試験（CLL 14 試験及び MURANO 試験），第 II 相試験（M13-982 試験 及び M14-032 試験）及び第 I 相試験（M12-175 試験）の患者が含まれる。CLL 14 試験は，未治療及び併存疾患を有する CLL 患者 212 例を対象にベネトクラクスとオビヌツズマブを併用投与した無作為化比較試験であった。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）。

オビヌツズマブ又は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。

オビヌツズマブ又は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，敗血症，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な副作用（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

Venclyxtoとオビヌツズマブ又はリツキシマブとの併用療法又は単剤療法で報告された副作用の発現頻度を表 4 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 4： 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 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（CLL 14 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

CLL 14**試験**及び MURANO 試験において，ベネトクラクスと**オビヌツズマブ又はリツキシマブ**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。

副作用による減量は、CLL 14 試験ではベネトクラクスとオビヌツズマブの併用投与を受けた患者の 21%、MURANO 試験ではベネトクラクスとリツキシマブの併用投与を受けた患者の 15%、単剤療法試験ではベネトクラクスの投与を受けた患者の 14%に認められた。

副作用による投与中断は、CLL 14 試験ではベネトクラクスとオビヌツズマブの併用投与を受けた患者の 74%、MURANO 試験ではベネトクラクスとリツキシマブの併用投与を受けた患者の 71%に認められた。ベネトクラクスの投与中断に至った副作用のうち，最も多く認められた副作用は好中球減少症（CLL 14 試験及び MURANO 試験でそれぞれ 41%及び 43%）であった。ベネトクラクスの単剤療法試験において、副作用による投与中断は患者の 40%に認められた。投与中断に至った副作用のうち，最も多く認め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 x 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 µmol/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してるか ALC が 25 x 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。

第 III 相，非盲検，無作為化試験（CLL 14 試験）において，ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用による治療を受けた患者の TLS の発現率は 1.4%（3/212 例）であった。TLS の 3 件はいずれも回復し，試験中止には至らなかった。TLS により 2 例でオビヌツズマブの投与が延期された。

好中球減少症及び感染症

好中球減少症は，Venclyxto 治療の特定されたリスクである。CLL 14 試験において，好中球減少症（全 Grade）はベネトクラクス+オビヌツズマブ群の 58%に報告された。ベネトクラクス+オビヌツズマブ併用による治療を受けた患者の 41%が投与を中断し，2%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 25%，Grade 4 の好中球減少症は患者の 28%で報告された。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値は 22 日（範囲:2～363 日）であった。発熱性好中球減少症は患者の 6%，Grade 3 以上の感染症は 19%，重篤な感染症は 19%の患者で報告された。感染症による死亡は，投与期間中に 1.9%，投与中止後に 1.9%の患者で認められた。

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%，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%，Grade3 以上の感染症が患者の 18%，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 の強い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す。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。

臨床的有効性及び安全性

未治療 CLL 患者に対するベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法: BO25323 試験（CLL 14 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，未治療の CLL 及び併存疾患を有する患者（Total Cumulative Illness Rating Scale［CIRS］スコアが 6 超又はクレアチニンクリアランス［CrCl］が 70 mL/min 未満）を対象としてベネトクラクス+オビヌツズマブの有効性及び安全性をオビヌツズマブ+クロラムブシルと比較した。本試験の患者では TLS のリスクを評価し，オビヌツズマブの投与前に予防投与を行った。すべての患者にオビヌツズマブ 100 mg をサイクル 1 の第 1 日に投与し，続いて 900 mg をサイクル 1 又は第 2 日に投与し，さらに 1000 mg をサイクル 1 の第 8

日，第 15 日及びその後の各サイクルの第 1 日に計 6 サイクル投与した。サイクル 1 の Day 22 に，ベネトクラクス+オビヌツズマブ群の患者は 5 週間のベネトクラクス用量漸増スケジュールを開始し，サイクル 2 の Day 28 まで継続した。用量漸増スケジュールの完了後，ベネトクラクス 400 mg をサイクル 3 の Day 1 からサイクル 12 の最終日まで連日継続した。各サイクルは 28 日間であった。オビヌツズマブ+クロラムブシル群に無作為に割り付けられた患者には，クロラムブシル 0.5 mg/kg をサイクル 1-12 の第 1 日及び第 15 日に経口投与した。治療完了後も疾患進行及び全生存期間について患者の追跡を継続した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で類似していた。年齢の中央値は 72 歳（範囲:41~89 歳）で，89%が白人，67%が男性であった。Binet ステージ B 及び C はそれぞれ 36%及び 43%であった。CIRS スコアの中央値は 8.0（範囲:0~28）で，患者の 58%が CrCl＜70 ml/min であった.17p 欠失は患者の 8%，*TP53* 変異は 10%，11q 欠失は 19%，未変異 *IgVH* は 57%に検出された。主要解析時の追跡期間中央値は 28 ヵ月（範囲:0~36 ヵ月）であった。

ベースライン時のリンパ球数の中央値は，両群とも 55×10^9 cells/L であった。サイクル 1 Day 15 において，細胞数の中央値はオビヌツズマブ+クロラムブシル群で 1.03×10^9 cells/L（範囲:0.2~43.4×10^9 cells/L），ベネトクラクス+オビヌツズマブ群で 1.27×10^9 cells/L（範囲:0.2~83.7×109 cells/L）に減少した。

無増悪生存期間（PFS）は，治験責任医師により，また独立評価委員会（IRC）により，慢性リンパ性白血病国際ワークショップ（IWCLL）最新版 National Cancer Institute-sponsored Working Group（NCI-WG）ガイドライン（2008）を用いて評価された。

主要解析時（データカットオフ日:2018 年 8 月 17 日）の治験責任医師判定による PFS の有効性の結果を表 5 に示す。

表 5:未治療の CLL 患者を対象とした治験責任医師判定による無増悪生存期間（CLL14 試験主解析時）

	ベネトクラクス+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
事象数（%）	30 (14)	77 (36)
中央値，月（95% CI）	NR	NR
ハザード比（95% CI）	0.35 (0.23, 0.53)	
P 値[a]	<0.0001	
12 ヵ月 PFS 推定値（95% CI）	94.6 (91.5, 97.7)	92.2 (88.4, 95.8)
24 ヵ月 PFS 推定値（95% CI）	88.2 (83.7, 95.1)	64.1 (57.4, 70.8)

CI = 信頼区間；NR = 未到達
[a]層別化 P 値

最新の有効性解析（データカットオフ日:2019 年 8 月 23 日，追跡期間中央値:40 ヵ月）において，PFS の中央値はベネトクラクス+オビヌツズマブ群では到達せず，オビヌツズマブ+クロラムブシル群では 35.6 ヵ月［95% CI:33.7,40.7］であり，ハザード比は 0.31［95% CI:0.22,0.44］であった。36 ヵ月 PFS の推定値は，ベネトクラクス+オビヌツズマブ群で 81.9%［95% CI:76.5,87.3］，オビヌツズマブ+クロラムブシル群で 49.5%［95% CI:42.4,56.6］であった。PFS の最新のカプラン-マイヤー曲線を図 1 に示す。

図 1：CLL 14 患者を対象とした治験責任医師判定による無増悪生存期間（ITT 集団）のカプラン-マイヤー曲線及び 40 ヵ月追跡調査

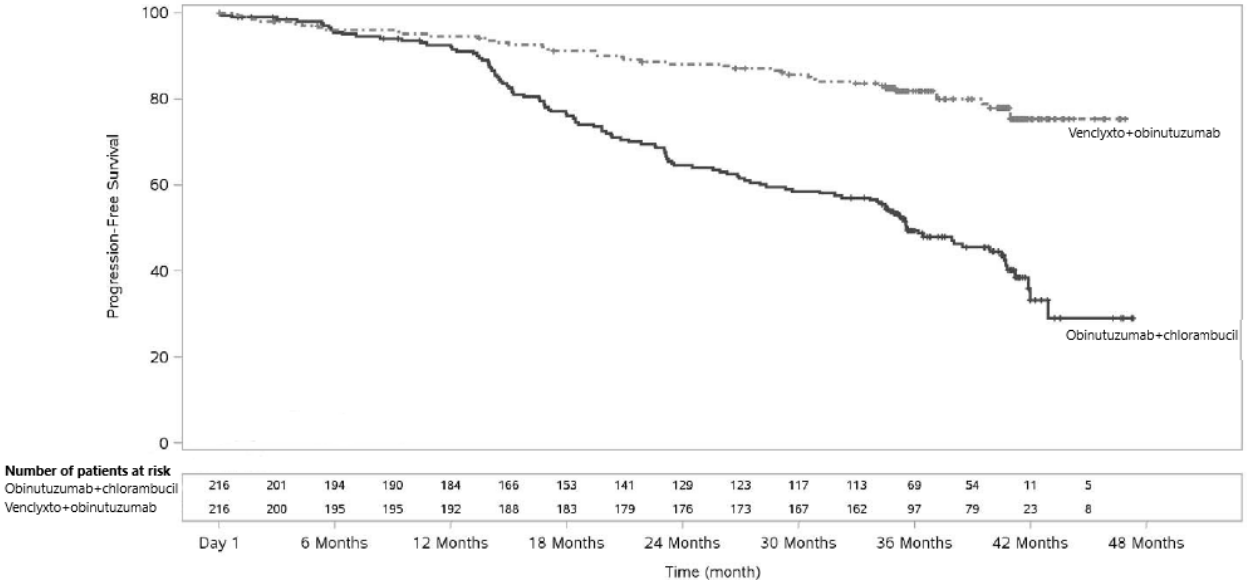


表 6:CLL 14 試験におけるその他の有効性の結果（主解析）

評価項目	ベネトクラクス+オビヌツズマブ N = 216	ベネトクラクス+クロラムブシル N = 216
IRC 判定による PFS		
イベント数（%）	29 (13)	79 (37)
中央値，月	NR	NR
ハザード比	0.33 (0.22, 0.51)	
P 値 [a]	<0.0001	
12 ヵ月 PFS 推定値（95% CI）	91.1 (87.3, 95.1)	91.1 (87.3, 95.1)
24 ヵ月 PFS 推定値（95% CI）	88.6 (84.2, 93)	63.7 (57, 70.4)
奏効率		
ORR[b], % (95% CI)	85 (79.2, 89.2)	71 (64.8, 77.2)
CR+CRi[b], (%)	50	23
投与終了時の MRD 陰性率 [c]		
末梢血, %（95%CI）	76 (69.17, 81.05)	35 (28.83, 41.95)
P 値	<0.0001	
骨髄 [d],%（95%CI）	57 (50.05, 63.64)	17 (12.36, 22.83)
P 値	<0.0001	

CR = 完全奏効；CRi = 骨髄回復が不完全な完全奏効；IRC = 独立評価委員会；MRD = 微小残存病変；NR = 未到達；ORR = 全奏効率（CR + CRi + PR）

[a] 層別化 P 値

[b] Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく p 値;ORR について P=0.0007;CR+CRi について P＜0.0001

[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] 治験実施計画書に従い、骨髄中の MRD は奏効例（CR/CRi 及び PR）のみで評価することとした

ベネトクラクス+オビヌツズマブ併用療法のオビヌツズマブ+クロラムブシル併用療法に対する PFS ベネフィットは，以下の部分集団で認められた：年齢；スクリーニング時の Binet ステージ；推定 CrCL；del（17p）/*TP 53* 変異；*IgVH* 遺伝子変異。

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 ヵ月間受けた。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/m^2，サイクル 2～6 では 500 mg/m^2 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/m^2 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 x 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国際ワークショップ（IWCLL）National Cancer Institute-sponsored Working Group（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 7 に示す。

表 7：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

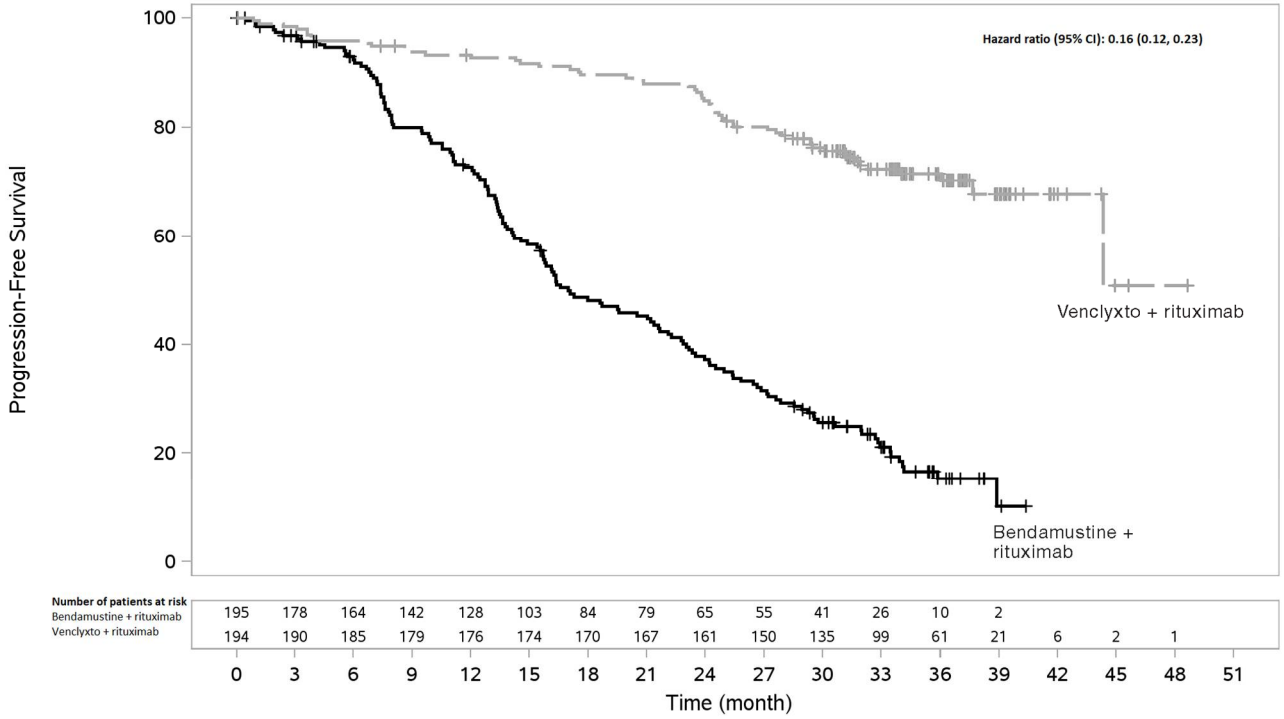
	ベネトクラクス+リツキシマブ N = 194	ベンダムスチン+リツキシマブ N = 195
事象数（%）	32 (16.5)	114 (58.5)
病勢進行	21	98
死亡	11	16
中央値，月（95% CI）	NR	17.0 (15.5, 21.6)
ハザード比（95% CI）	0.17 (0.11, 0.25)	
P 値[a]	<0.0001	
12 ヵ月 PFS 推定値（95% CI）	92.7 (89.1, 96.4)	72.5 (65.9, 79.1)
24 ヵ月 PFS 推定値（95% CI）	84.9 (79.1, 90.6)	36.3 (28.5, 44.0)

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 ヵ月），36 ヵ月 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 2 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 ヵ月間の治療後追跡期間来院を終了した。治療後 6 ヵ月時の PFS 推定値の割合は 92%であった。

図 2：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，独立評価委員会（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 8，図 3，及び図 4 に示す。

表 8：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 = 独立評価委員会；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。

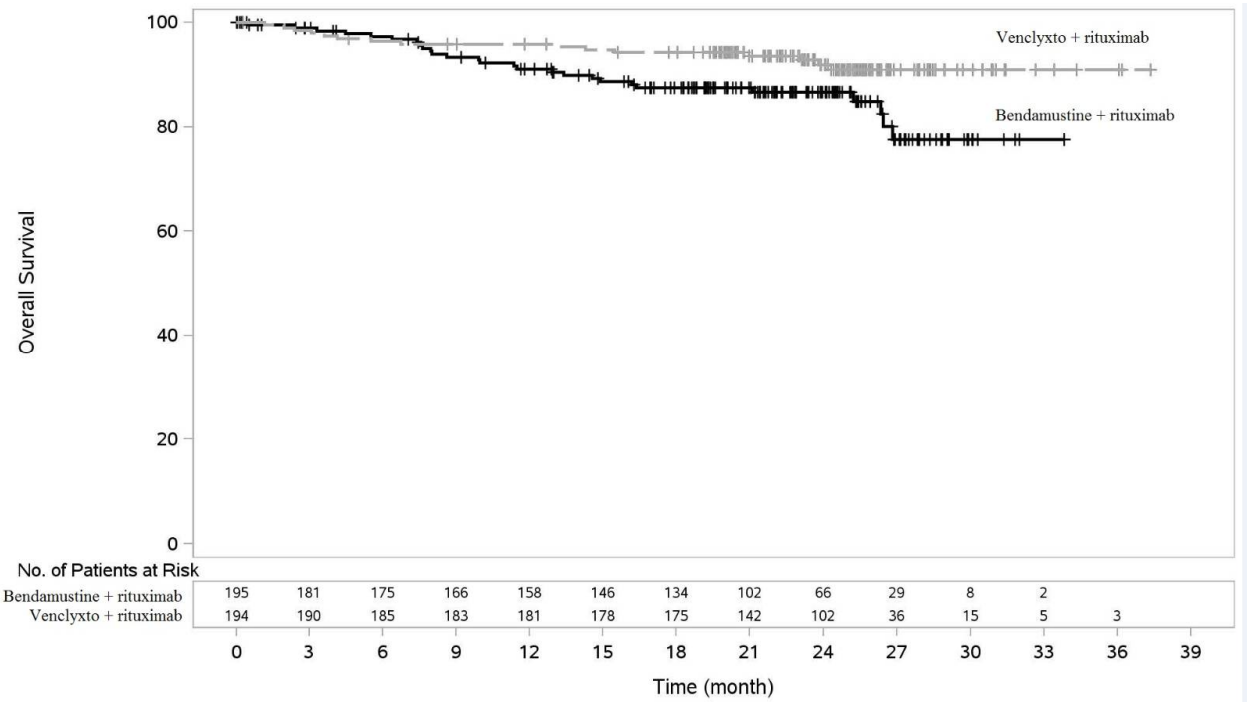
[c] 末梢血の MRD 分析結果がある患者のうち，ベネトクラクス+リツキシマブ群の 72.5%（121/167 例）及びベンダムスチン+リツキシマブ群の 20%（26/128 例）が MRD 陰性であることが判明した。

[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 ヵ月の追跡期間では DOR の中央値に到達しなかった。

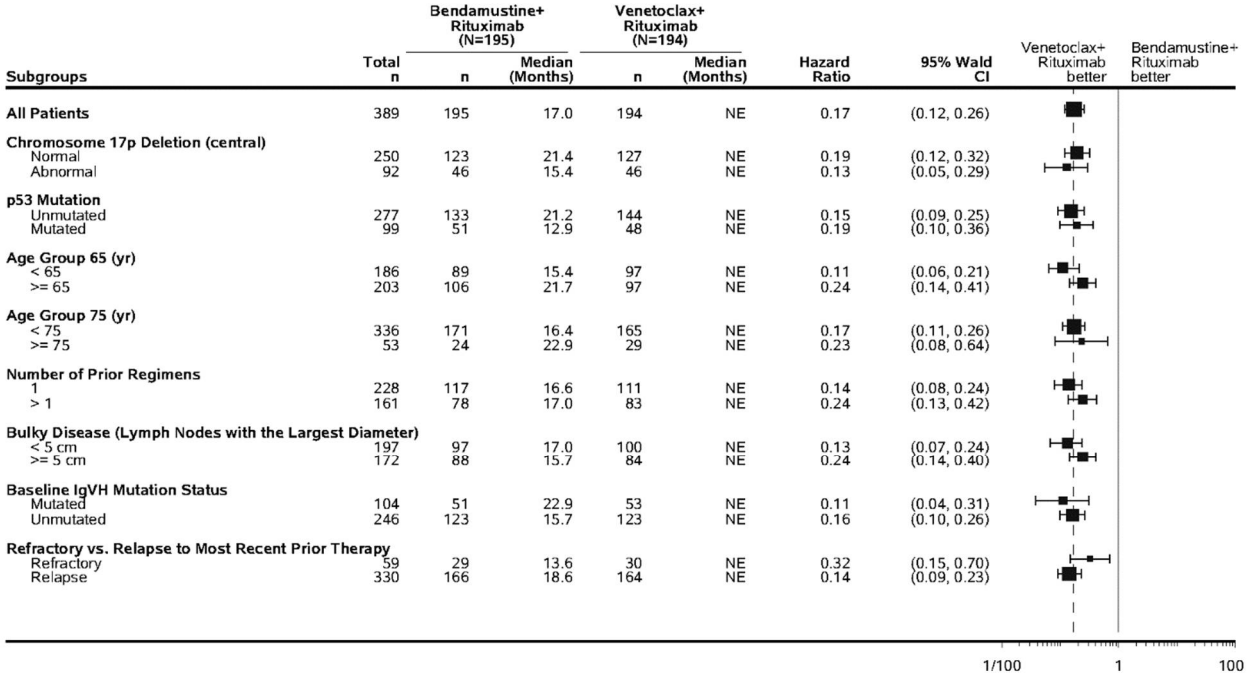
図 3：MURANO 試験における全生存期間のカプラン-マイヤー曲線（intent-to-treat 集団）



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 4）。

図 4：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 x 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）を用いて独立評価委員会（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 9 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結果は，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 9： 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 24 ヶ月 推定値	 72 (61.8, 79.8) NA	 77 (69.1, 82.6) 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 = 独立評価委員会；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 x 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 10： 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 24 ヶ月 推定値	 75 (64.7, 83,2) 51 (36.3, 63.9)	 80 (63.1, 90.1) 61 (39.6, 77.4)	 77 (68.1, 83.4) 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。

<u>高齢患者</u>

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 352 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臨床的に意義のある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 AUC_{24} の平均値（±標準偏差）は，それぞれ 2.1 ± 1.1 µg/mL 及び 32.8 ± 16.9 µg•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 µg/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（Vd_{ss}/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。^{14}C 放射性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，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%がベネトクラクスの未変化体として糞中に排泄された。ベネトクラ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。

肝機能障害患者を対象とした試験において、軽度（Child-Pugh 分類 A ; 6 例）又は中等度（Child-Pugh 分類 B ; 6 例）の肝機能障害を有する被験者にベネトクラクス 50 mg を単回投与したとき、ベネトクラクスの C_{max} 及び AUC は肝機能正常被験者と同程度であった。重度（Child-Pugh 分類 C ; 5 例）の肝機能障害被験者では、ベネトクラクスの C_{max} の平均値は肝機能正常被験者と同程度であったが、AUC_{inf} の平均値は肝機能正常被験者の 2.7 倍（範囲：5 倍まで変化なし）であった（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

トランスジェニック（Tg.rasH 2）マウスを用いた 6 カ月間がん原性試験において、ベネトクラクスを最高 400 mg/kg/日、M27 を最高 250 mg/kg/日の用量で単回経口投与したとき、ベネトクラクス及びヒト主要代謝物 M27 はがん原性を示さなかった。曝露マージン（AUC）は、ベネトクラクス 400 mg/日における臨床 AUC の約 2 倍、M27 の 5.8 倍であった。

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，400mg 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。

マウス胚・胎児発生に関する試験では、ヒトに 400mg を投与したときの AUC の 1.1 倍に相当する曝露量で、着床後胚損失率の増加及び胎児体重の減少がみられた。ヒトの主要代謝物 M27 は、ヒトに M27-AUC を 400 mg 投与したときの曝露量の約 9 倍の曝露量で着床後胚損失及び吸収を示した。ウサギにおいて、ベネトクラクスの 400mg をヒトに投与したときの AUC 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（PSURs）**

本医薬品の PSURs 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（MAH）は，承認後 6 ヵ月以内に本医薬品の初回の PSUR 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 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

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

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

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

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

該当せず

18. 固有識別子 – 目視可能データ

該当せず

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
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 は他の薬剤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こり得るからです。

    - 真菌感染に対するイトラコナゾール，ケトコナゾール，ポサコナゾール，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。

- 腎機能障害がある場合は，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。。
- 肝機能障害がある場合は，副作用のリスクが高くなる可能性がある。担当の医師は venclyxto の減量を要する可能性がある。
- 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/日以上の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，ポサコナゾール，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，エトラビリン，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 – コレスチラミン，コレスチポール，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。
  - オビヌツズマブと併用で Venclyxto 治療を受けている場合，400 mg 1 日 1 回を約 10 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。

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が，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 人以下の割合で発生する可能性がある）
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）及び感染症（極めて高頻度 – 10 人中 1 人以上の割合で発生する可能性がある）
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（10 人に 1 人以上の割合で発生する可能性がある）
- 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 人以下の割合で発生する可能性がある）

- 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及び製造業者
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

Република България
АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

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.

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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: + 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
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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。

付録 Ⅳ

製造販売承認の条件の変更に関する科学的結論及び根拠

科学的結論

ベネトクラクスの PSUR に関する PRAC 評価報告を踏まえ、CHMP の科学的結論は以下のとおりである。

最も多く認められたベネトクラクス投与に関連があると考えられた死因は、重篤な感染症（敗血症、肺炎、敗血症性ショック等）であった（原疾患である悪性腫瘍又は疾患の進行による死亡に次いで多く認められた）。本調査単位期間中、計 765 件の重篤な感染症が報告された。また、重篤な感染症の発現件数は全体的に多いことから、当該事象について医療現場に明確に注意喚起する必要があると考える。したがって、Venclyxto の SmPC の 4.4 項（警告及び使用上の注意）には感染症のリスク及びそのモニタリングに関する警告を下位項目に記載した「感染症」を含んだ独立した項を設ける。添付文書を適宜更新する。

また、CYP3A 阻害剤と併用する際の減量推奨する現在の文章形式での記載は読みづらく、それぞれのデータを表形式で表示した方が読みやすいと考える。Venclyxto に関する SmPC の第 4.2 項の関連情報は、それに応じて改訂される。

CHMP は、PRAC の科学的結論に同意する。

製造販売承認条件の変更理由

ベネトクラクスの科学的結論に基づき、CHMP は、ベネトクラクスを含有する本医薬品のベネフィット・リスクバランスは、今回の申請による製品情報の変更によって変化しないと判断する。

CHMP は、製造販売承認の条件を変更することを推奨する。

1.6.3 企業中核データシート

ABBVIE
COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Venetoclax Tablets

[redacted]

（243-310頁削除）

This Information is Confidential

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	ベネクレクスタ錠 10 mg，ベネクレクスタ錠 50 mg，ベネクレクスタ錠 100 mg	キロサイド注 20 mg，キロサイド注 40 mg，キロサイド注 60 mg，キロサイド注 100 mg，キロサイド注 200 mg	ビダーザ注射用 100 mg
一般名	ベネトクラクス	シタラビン	アザシチジン
会社名	アッヴィ合同会社	日本新薬株式会社	日本新薬株式会社
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） ○急性骨髄性白血病	1. 急性白血病（赤白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。 2. 消化器癌（胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌等），肺癌，乳癌，女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル，マイトマイシンC，シクロホスファミド水和物，メトトレキサート，ビンクリスチン硫酸塩，ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。 3. 膀胱腫瘍	骨髄異形成症候群
添付文書改訂日	-	2014 年 12 月	2017 年 2 月

Z10

※※2014年12月改訂（第５版）
※2014年３月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びアンプルに表示

劇薬
処方箋医薬品注）

代謝拮抗性
抗悪性腫瘍剤

キロサイド®注20mg
キロサイド®注40mg
キロサイド®注60mg
キロサイド®注100mg
キロサイド®注200mg

Cylocide® Injection

＜シタラビン注射液＞

日本標準商品分類番号
８７４２２４

承認番号	キロサイド注 20mg：21800AMX10195000 キロサイド注 40mg：21800AMX10196000 キロサイド注 60mg：21800AMX10197000 キロサイド注100mg：21800AMX10198000 キロサイド注200mg：21800AMX10199000
薬価収載	2006年６月
販売開始	キロサイド注 20mg　：1971年４月 キロサイド注 40mg、60mg：1971年11月 キロサイド注100mg、200mg：1987年10月
再審査結果	1991年12月
再評価結果	2014年４月
効能追加	1973年４月、1984年２月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

※※警　告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

禁　忌（次の患者には投与しないこと）

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1.組成

⑴キロサイド注20mgは１管（１mL）中シタラビン20mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム９mgを含有する。
⑵キロサイド注40mgは１管（２mL）中シタラビン40mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム18mgを含有する。
⑶キロサイド注60mgは１管（３mL）中シタラビン60mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム27mgを含有する。
⑷キロサイド注100mgは１管（５mL）中シタラビン100mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム45mgを含有する。
⑸キロサイド注200mgは１管（10mL）中シタラビン200mgを含有する。
添加物として塩化ナトリウム90mgを含有する。

2.製剤の性状

キロサイド注20mg、キロサイド注40mg、キロサイド注60mg、キロサイド注100mg、キロサイド注200mgは無色澄明の水性注射液である。
pH：8.0～9.3
浸透圧比：1.1～1.5

※効能・効果

1.急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）。
2.消化器癌（胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等）、肺癌、乳癌、女性性器癌（子宮癌等）等。ただし他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用する場合に限る。
3.膀胱腫瘍

※※用法・用量

※1.急性白血病

⑴寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常１日小児0.6～2.3mg/kg、成人0.8～1.6mg/kgを250～500mLの５％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は20mLの20％ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常２～３週間連続投与を行う。

⑵維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を１週１回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

⑶髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして１回25～40mgを１週間に１～２回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。
なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

１歳	２歳	３歳以上
15～20mg	20～30mg	25～40mg

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2.消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

⑴静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常１回0.2～0.8mg/kgを１週間に１～２回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

⑵局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常１日0.2～0.4mg/kgを他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3.膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して１日１回又は週２～３回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

※※ ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1.急性白血病の髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

2.キロサイド注の膀胱内注入法

⑴カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にする。

⑵キロサイド注を単独注入の場合はシタラビンとして200～400mgを、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は100～300mgを10～40mLの生理食塩液又は注射用蒸留水で５～20mg/mLになるよう混合する。

⑶この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、１～２時間排尿を我慢させる。

使用上の注意

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴骨髄機能抑制のある患者
［骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。］

⑵肝障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

⑶腎障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

⑷感染症を合併している患者
［骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある。］

⑸高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

※※⑹小児（「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）

⑺妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2.重要な基本的注意

⑴骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

⑵感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

⑶小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

⑷小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による。
他剤併用療法 フルオロウラシル マイトマイシンC 副腎皮質ホルモン等	副作用の項に記載したもの以外に、静脈炎、脱毛があらわれることがある。	
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

4.副作用

静・動脈内注射

本剤単独投与の場合（評価症例198例）の副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現した（26.8%）。なお他の抗腫瘍剤との併用時（評価症例3,494例）には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害（42.7%）及び白血球減少、血小板減少等の血液障害（24.6%）が主な副作用であった。（承認時～1976年４月までの集計）

膀胱内注入

本剤単独投与の場合（評価症例341例）は、白血球減少（1.76%）、膀胱刺激症状（1.76%）が出現した。マイトマイシンCとの併用の場合（評価症例917例）には膀胱刺激症状（11.1%）、白血球減少（2.18%）及び発疹（1.20%）が主な副作用であった。（再審査終了時）

なお、自発報告のみで認められた副作用は頻度不明とした。

⑴重大な副作用

1)骨髄機能抑制に伴う血液障害

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2)ショック

ショック（頻度不明）を起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3)消化管障害
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（頻度不明）があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎
急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)急性心膜炎、心のう液貯留
急性心膜炎、心のう液貯留（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※6)中枢神経系障害
脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等の中枢神経系障害（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

種類＼頻度	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮　膚			発疹等	脱毛（症）、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
精神神経系			倦怠感、頭痛等	
肝　臓			肝障害	
腎　臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

5.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
［催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。］

(2)授乳婦
授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

※※7.小児等への投与
髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8.過量投与
大量投与により、まれに白質脳症等の中枢神経系障害、シタラビン症候群（発熱、筋肉痛、骨痛）があらわれることがある。

9.適用上の注意
(1)皮下・筋肉内投与時
本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、下記のことに注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。
1)注射部位については、神経走行部位（特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等）を避けて慎重に投与すること。
2)繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい。
3)注射針刺入時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。

(2)アンプルカット時
本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

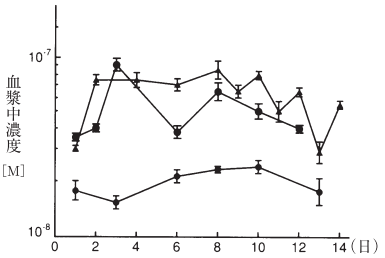
※※10.その他の注意
(1)本剤と他の抗腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
(2)染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。[33),34)]

薬物動態[1)～3),注)]

注）：日本人のデータではない。
注）：本剤の承認された1回用量は0.2～1.6mg/kgである。

1.血漿中濃度
(1)単回静脈内注射
^{3}H-シタラビンの67～3,000mg/m^{2}を癌患者に単回静脈内注射した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した。

(2)持続点滴静脈内注射
シタラビン20mg/m^2/日を非定型性白血病患者に14日間持続点滴静脈内注射した場合の血漿中濃度推移を示す。



2.代謝と排泄
シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝され、その大部分が24時間以内に尿中に排泄された。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量（mg/m^2）	患者数	24時間累積尿中排泄（%、平均値）		
			合　計	Ara-C	Ara-U
静脈内注射	47～3,000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内注射	100～400	4	83.8	7.8	76.0

3.膀胱粘膜よりの吸収
ウサギ膀胱内注入時シタラビンは安定であり、その吸収率は0.2%を示すにすぎない。

臨床成績

1.急性白血病に対する効果[4)～8),35)]
国内22施設において小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に、キロサイド注の臨床試験を実施した。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率（「部分寛解」以上）
30.1%（43/143）	31.5%（45/143）	61.5%（88/143）

2.消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に対する効果（多剤併用療法）[9)～11),35)]

国内９施設において各種固形癌を対象に、キロサイド注を組み入れたMFC、FCMT、FAMC、METVFC等の多剤併用療法を実施した。

疾患名	有効率 （有効以上例数/評価対象例数）
消化器癌	41.0%（68/166）
肺癌	26.6%（17/64）
乳癌	33.3%（4/12）
女性性器癌	65.6%（21/32）
全体	38.7%（128/331）

3.膀胱腫瘍に対する効果[12)～17),35)]

⑴単独膀胱内注入療法

膀胱腫瘍患者36例中11例（30.6%）に腫瘍の消失又は縮小効果がみられた。また、術後の再発防止の検討では、113例の４年間の観察においてマイトマイシンＣと同程度の効果を示した。

⑵キロサイド・マイトマイシンＣ併用療法

膀胱腫瘍患者150例中92例（61.3%）に有効であり、再発防止の検討では、237例の４年間の観察においてマイトマイシンＣと同程度の効果を示した。

薬効薬理

シタラビンの代謝拮抗性作用機序は、DNA合成過程におけるCDP reductaseレベルとDNApolymeraseレベルでの阻害によると考えられている[18)]。最近では、本剤がDNA合成能の低下したstationary phaseの白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや[19)]、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている[20)]。

1.抗腫瘍作用（*in vitro*）

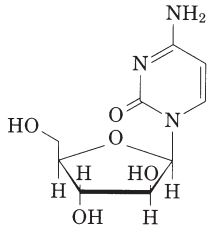
シタラビンはL1210白血病[21)]をはじめとする各種マウス腫瘍に抑制効果を示す[22)]。更に腹水肝癌AH66を移植したラットの生存日数を延長するのみならず[23)]、ヒト膀胱腫瘍株KU-1の増殖をも抑制する[24)]。

2.併用効果

シタラビンはマイトマイシンＣ、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、ダウノルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、カルボコンと相乗的、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物と相加的抗腫瘍効果を示す[21),25)]。更にマイトマイシンＣ、フルオロウラシルとの３剤併用MFC[25),26)]及びダウノルビシン塩酸塩、メルカプトプリン水和物との３剤併用DCMP（DPC）[26),27)]は相乗効果を示す（L1210マウス白血病）。またフルオロウラシル、シタラビン、マイトマイシンＣ、クロモマイシンA_3の４剤併用FCMTはFAMTに比し、AH7974を移植したラットの生存率を高める[28)]。シタラビンはマイトマイシンＣ、カルボコン、ドキソルビシン塩酸塩と併用することにより、ラット膀胱腫瘍株BC-35、BC-50に対して抗腫瘍効果を増強する[29)～31)]。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で、シスプラチンと相乗効果のあることも認められている[32)]。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：シタラビン（Cytarabine）（JAN）
慣　用　名：シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside）
化　学　名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine
分　子　式：$C_9H_{13}N_3O_5$
分　子　量：243.22
化学構造式：



融　　点：約214℃（分解）
性　　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包　　装

キロサイド注　20mg：10管、50管
キロサイド注　40mg：10管
キロサイド注　60mg：10管
キロサイド注100mg：10管
キロサイド注200mg：10管

主要文献

1)Ho, D. H. W., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944(1971)
2)Spriggs, D., et al.：Blood, 65(5), 1087(1985)
3)小野泰道ほか：基礎と臨床, 10(12), 3268(1976)
4)天木一太ほか：最新医学, 25(9), 1928(1970)
5)喜多島康一ほか：新薬と臨床, 18(12), 1646(1969)
6)檀　和夫ほか：臨床血液, 25(10), 1600(1984)
7)田嶌政郎ほか：日本臨床, 44(2), 388(1986)
8)椿　和央ほか：癌と化学療法, 13(4), 996(1986)
9)中尾　功ほか：癌の臨床, 18(2), 138(1972)
10)太田和雄ほか：日本癌治療学会誌, 6(2), 267(1971)
11)須賀昭二ほか：癌の臨床, 18(3), 209(1972)
12)吉田英機ほか：泌尿紀要, 23(1), 51(1977)
13)今村一男ほか：癌と化学療法, 7(7), 1244(1980)
14)加藤廣海ほか：泌尿紀要, 24(7), 595(1978)
15)佐藤　仁ほか：癌と化学療法, 7(7), 1250(1980)
16)徳永　毅ほか：泌尿紀要, 26(2), 299(1980)
17)加野資典ほか：西日泌尿, 42(1), 19(1980)
18)Kimball, A. P., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 95(1968)
19)Smets, L. A., et al.：Cancer Res., 45, 3113(1985)
20)Chomienne, C., et al.：Seminars in Oncology, 12(2), Suppl. 3(June), 60(1985)
21)太田和雄ほか：薬物療法, 2(9), 1437(1969)
22)Evans, J. S., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 350(1961)
23)佐藤　博ほか：日本新薬キロサイド注文献集
24)田崎　寛ほか：Chemotheraphy, 24(8), 1597(1976)
25)星野　章ほか：日化学療会誌, 18(4), 384(1970)
26)星野　章：最新医学, 28(5), 844(1973)
27)星野　章ほか：日血会誌, 33(6/7), 781(1970)
28)木村禧代二ほか：日本新薬キロサイド注文献集
29)横田武彦ほか：日泌尿会誌, 66(5), 249(1975)
30)香川　征ほか：西日泌尿, 38(5), 651(1976)
31)宇山　健ほか：西日泌尿, 39(6), 916(1977)
32)Bergerat, J. P., et al.：Cancer Res., 41, 25(1981)
33)Benedict, W. F., et al.：Science, 171, 680(1971)
34)Kouri, R. E., et al.：Cancer Research, 35, 2413(1975)
35)日本新薬社内資料

文献請求先
日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル　0120-321-372
TEL　075-321-9064
FAX　075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

Z6

※※2017年２月改訂（第３版）
※2012年４月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及び
　　ラベルに表示

劇薬
処方箋医薬品注）

骨髄異形成症候群治療剤
ビダーザ®注射用100mg
Vidaza® for Injection 100mg
＜注射用アザシチジン＞

日本標準商品分類番号
８７４２９１

承認番号	22300AMX00418000
薬価収載	2011年３月
販売開始	2011年３月
国際誕生	2004年５月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

警　告

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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

禁　忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

組成・性状

販売名	ビダーザ注射用100mg	
成分・含量	１バイアル中アザシチジン100mg含有	
添加物	D-マンニトール100mg	
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色のケーキ状の塊又は粉末	
	懸濁液a)	溶解液b)
pH	5.5～8.0	5.5～8.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.7	約0.3

a）本剤１バイアルを注射用水４mLで均一に懸濁させた液
b）本剤１バイアルを注射用水10mLで溶解させた液

効能・効果

骨髄異形成症候群

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
「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

通常、成人にはアザシチジンとして75mg/m²（体表面積）を１日１回７日間皮下投与又は10分かけて点滴静注し、３週間休薬する。これを１サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。
3. 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。

(1)グレード３以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から21日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードはCTCAEに準じる）。

(2)血液学的検査値による投与量調節

a）治療開始前値が白血球数≧3,000/mm³、好中球数≧1,500/mm³かつ血小板数≧75,000/mm³の全てを満たす患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数＜1,000/mm³ 又は 血小板数＜50,000/mm³	①治療開始前値からの減少量の50％が回復*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、次サイクル投与量を50％量に減量する

*回復：血球数≧最低値＋［0.5×（治療開始前値－最低値）］

b）治療開始前値が白血球数＜3,000/mm³、好中球数＜1,500/mm³又は血小板数＜75,000/mm³のいずれかに該当する患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の50％以下に減少 （ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない）	①治療開始前値からの減少量の50％が回復*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、下表に従う

骨髄細胞密度	次サイクル投与量
＞50％	100％量で継続する
15～50％	21日以内に回復*しない場合、50％量に減量する
＜15％	21日以内に回復*しない場合、33％量に減量する

*回復：血球数≧最低値＋［0.5×（治療開始前値－最低値）］

(3)腎機能及び血清電解質による投与量調節

当該サイクル	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
血清重炭酸塩＜20mEq/L（静脈血）	次サイクル投与量を50％量に減量する
BUN又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前値の２倍以上に上昇	施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を50％量に減量する

4.注射液の調製法及び投与法
⑴皮下投与
１バイアルにつき注射用水４mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。投与直前に再度均一な懸濁液とすること。投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。
⑵点滴静注
１バイアルにつき注射用水10mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は乳酸リンゲル液50mLに混合すること。

使用上の注意

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
⑴感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪することがある。］
⑵肝障害のある患者［転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者（特に血清アルブミン値＜3.0g/dLの患者）に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。］
※※⑶腎障害のある患者（「薬物動態」の項参照）
⑷高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2.重要な基本的注意
⑴血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
⑵腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能の推移を確認し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
⑶生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること［動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。］（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

※3.副作用
国内臨床試験における副作用は、骨髄異形成症候群（MDS）患者53例中53例（100.0％）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）47例（88.7％）、血小板減少症46例（86.8％）、白血球減少症45例（84.9％）、ヘモグロビン減少39例（73.6％）、便秘37例（69.8％）、赤血球減少症、注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）各36例（67.9％）、ヘマトクリット減少32例（60.4％）、リンパ球減少症28例（52.8％）、倦怠感27例（50.9％）、発熱22例（41.5％）、ALT（GPT）増加、食欲不振 各20例（37.7％）、発疹、ALP増加 各19例（35.8％）、AST（GOT）増加、血中アルブミン減少 各18例（34.0％）であった。

※⑴重大な副作用
1)骨髄抑制
好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（88.7％）、血小板減少症（86.8％）、白血球減少症（84.9％）、赤血球減少症（67.9％）、リンパ球減少症（52.8％）、汎血球減少症（頻度不明[注1)]）、貧血（頻度不明[注1)]）、無顆粒球症（頻度不明[注1)]）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
2)感染症
敗血症（3.8％）、肺炎（13.2％）等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
3)出血（頻度不明[注1)]）
脳出血、頭蓋内出血、消化管出血、眼出血、血尿、処置後出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
※4)間質性肺疾患（頻度不明[注1)]）
間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
5)心障害
心房細動（3.8％）、心不全（1.9％）等の心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
6)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明[注1)]）
ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7)肝機能障害、黄疸
ALT（GPT）増加（37.7％）、ALP増加（35.8％）、AST（GOT）増加（34.0％）、血中ビリルビン増加（24.5％）等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
8)腎不全、腎尿細管性アシドーシス
腎不全（1.9％）、腎尿細管性アシドーシス（頻度不明[注1)]）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
9)低血圧（頻度不明[注1)]）
起立性低血圧、低血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

※※⑵その他の副作用
※

種類＼頻度	50％以上	10~50％未満	10％未満	頻度不明[注1)]
感染症		鼻咽頭炎	咽頭炎、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、蜂巣炎、肛門膿瘍、尿路感染、白癬感染、口腔ヘルペス	単純ヘルペス、鼻炎、ブラストミセス症、憩室炎、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、菌血症、直腸周囲膿瘍
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		血小板血症、単球減少症、好酸球増加症、好塩基球増加症、白血球増加症、リンパ球増加症、単球増加症、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球増加、アンチトロンビンⅢ減少	

種類＼頻度	50％以上	10~50％未満	10％未満	頻度不明[注1)]
代謝異常		食欲不振、血中アルブミン減少、LDH増加、血糖値上昇、総蛋白減少、血中リン減少	血中カリウム減少・増加、血中ナトリウム減少、血中クロール増加、血中カルシウム減少、血中リン増加、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少・増加	血中クロール減少
精神神経系		頭痛	不眠症、味覚異常、浮動性めまい	不安、錯乱状態、嗜眠、意識障害
眼			結膜出血、眼充血	
循環器			動悸、心膜炎	高血圧
呼吸器		鼻出血、口腔咽頭痛	上気道炎、口腔咽頭不快感、低酸素血症、呼吸困難、喀血、咳嗽	肺浸潤
消化器	便秘	悪心、下痢、口内炎、嘔吐、歯周病、腹痛、腹部膨満、痔核	腹部不快感、口唇乾燥、肛門周囲痛、舌炎、口唇炎、齲歯、歯痛、口腔内出血、歯肉出血、痔出血、歯肉腫脹、歯肉痛、胃炎、腸炎	消化不良
皮膚		発疹、そう痒症	接触性皮膚炎、蕁麻疹、点状出血、紅斑、紫斑、斑状出血、皮下出血	脱毛症、皮膚乾燥、皮膚小結節、皮膚硬結、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群)
腎臓及び尿路系		尿蛋白陽性、尿潜血陽性、血中クレアチニン増加、BUN増加	尿糖陽性、排尿困難、尿閉	
その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、倦怠感	発熱、四肢痛、背部痛、浮腫	疲労、胸痛、脱力感、血腫、胆嚢炎、関節痛、骨痛、筋力低下、筋肉痛、CRP増加、体重減少、筋痙縮、胸部不快感	脱水、悪寒、全身健康状態低下、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格系胸痛

注1)：本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが、外国の添付文書等に記載された副作用又は市販後に報告された副作用であるため頻度不明。

4.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。［動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。］

⑵授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7.過量投与

徴候・症状：外国臨床試験において、本剤290mg/m²を単回静脈内投与したところ、下痢、悪心及び嘔吐が発現した。

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が起こった場合は、必要に応じて対症療法を行うこと。

8.適用上の注意

⑴本剤のバイアルは１回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

⑵調製時

本剤は用時調製し、調製から１時間以内に投与を終了すること［安定性が低下するため］。

⑶皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で均一に懸濁させること。

なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下（２～８℃）で８時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。

⑷５％ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である（本剤の分解を促進する可能性がある）。

⑸取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

9.その他の注意

動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。

薬物動態

1.血漿中濃度[1), 2)]

日本人MDS患者（n=９）に本剤75mg/m²を１日１回７日間（28日毎）皮下投与又は10分かけて点滴静注し、１サイクルと２サイクルの投与経路をクロスオーバーして、各サイクル１日目の血漿中濃度を測定した。皮下投与後を点滴静注後と比較するとC_{max}は約1/3に、$t_{1/2,\beta}$は約２倍となった。AUCの比較により算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は91.1％であった。薬物動態パラメータは下表の通り。

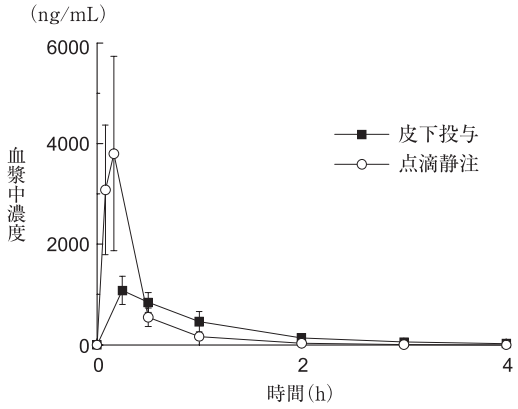
薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/m²)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	BA (%)
皮下投与	75	1120 ±210	0.361 ±0.253	1180 ±250	1.05 ±0.61	91.1* (80.7～103)
点滴静注	75	4170 ±1850	0.158 ±0.028	1440 ±520	0.441 ±0.041	—

平均値±標準偏差（n=９）

*幾何平均　括弧内は90％信頼区間（n=８）

点滴静注後の平均分布容積は76±26Lで、全身クリアランスは147±47L/hであった。皮下投与後の見かけ上の平均クリアランスは167±49L/hであった（外国人のデータ）。



MDS患者に本剤を75mg/m²皮下投与又は点滴静注した後の血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、n=9）

2. 分布[3), 4)]

^{14}C-アザシチジン（0.1、1又は10μg/mL）のヒト血清タンパク結合率は7.42～8.79%であり濃度依存性は認められなかった。また、血球移行率は30.4～33.2%であった。

3. 代謝[5), 6)]

本剤は、自然加水分解によって代謝されると考えられており、ヒト肝S9画分においては、加水分解物である*N*-ホルミルグアニルリボシルウレア及びグアニルリボシルウレア、並びにその脱アミノ体であるホルミルリボフラノシルビウレット及びリボフラノシルビウレットの生成が確認された。また、本剤は、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化によってアザウリジンに代謝されると考えられている。

初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、アザシチジンは100μmol/L（臨床における皮下投与及び点滴静注後のC_{max}のそれぞれ22倍及び6倍）で、CYP1A2及びCYP2E1をそれぞれ19.4%及び27.1%阻害したが、アザシチジンが臨床においてP450に基づく薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた。

4. 排泄[7)～9)]

本剤及びその代謝物は主に尿中に排泄されると考えられている。外国人癌患者に^{14}C-アザシチジンを皮下投与及び静脈内投与した場合、投与後48時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ50%及び85%であり、糞中排泄率は1%未満であったと報告されている。

（参考）：雄性ラットに^{14}C-アザシチジンを皮下又は静脈内投与した場合、投与後168時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ89.5%及び96.4%であり、糞中排泄率は6.1%及び3.3%であった。

※※5. 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）に本剤75mg/m²を1日1回5日間皮下投与したときの1日目と5日目のC_{max}及びAUCは、腎機能正常患者（クレアチニンクリアランスが80mL/分以上）と比べて1日目はそれぞれ1.4倍及び1.7倍、5日目は1.1倍及び1.4倍であった（外国人データ）。

注：本剤の承認用法用量は75mg/m²を1日1回7日間皮下投与又は点滴静注である。

臨床成績

※1. 国内臨床試験成績

臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験[10)]

本剤75mg/m²を1日1回7日間（28日毎）皮下投与又は10分かけて点滴静注した。4サイクル及び最終サイクル終了時に有効性（主要評価項目：血液学的改善）を評価し、4サイクル終了時に血液学的改善以上の有効性が認められた患者については、最大18サイクルまで投与継続可能と規定した。

投与例53例の成績（最良総合効果）を下表に示す。

試験対象患者[a)]：

- FAB分類によるMDS（RA、RARS、RAEB、RAEB-T）
- RA及びRARSの場合、ヘモグロビン＜10g/dLかつ3ヵ月以内の赤血球輸血歴、血小板数＜50,000/mm³もしくは出血症状、又は好中球数＜1,000/mm³かつ易感染状態のうち、一つ以上該当
- RAEB-Tの場合、二次性（治療関連）MDSは対象外

血液学的寛解及び血液学的改善率	全例（n=53）	IPSS分類[b)]			
		Low（n=0）	Int-1[c)]（n=23）	Int-2[d)]（n=15）	High（n=15）
寛解（CR＋PR＋marrowCR）	28.3%（15/53）	—	21.7（5/23）	33.3（5/15）	33.3（5/15）
完全寛解（CR）	15.1%（8/53）	—	17.4（4/23）	13.3（2/15）	13.3（2/15）
部分寛解（PR）	0%（0/53）	—	0（0/23）	0（0/15）	0（0/15）
骨髄寛解（marrowCR）	13.2%（7/53）	—	4.3（1/23）	20.0（3/15）	20.0（3/15）
血液学的改善	54.9%（28/51）	—	60.9（14/23）	46.2（6/13）	53.3（8/15）
赤血球系改善	45.7%（21/46）	—	47.6（10/21）	41.7（5/12）	46.2（6/13）
血小板系改善	66.7%（22/33）	—	62.5（10/16）	71.4（5/7）	70.0（7/10）
好中球系改善	48.3%（14/29）	—	30.0（3/10）	55.6（5/9）	60.0（6/10）

IWG2006（国際ワーキンググループ2006）判定基準による判定

2. 外国臨床試験成績

第Ⅲ相比較試験（AZA-001試験[11)]）

本剤は単独で75mg/m²を1日1回7日間（28日毎）皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。

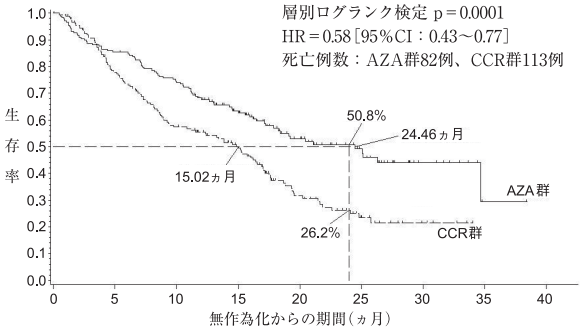
358例がAZA（本剤）群179例、CCR*（通常治療）群179例に割り付けられた。

*CCR（conventional care regimen）：支持療法単独105例/少量シタラビン49例/シタラビン＋アントラサイクリン25例

試験対象患者[a)]：

- IPSSでInt-2又はHighかつFAB分類でRAEB又はRAEB-T
- IPSSでInt-2又はHighかつ以下の基準に該当するmodified CMML
  末梢血単球数＞1×10⁹/L、白血球数＜13×10⁹/L、骨髄所見で一系統以上の異形成、骨髄芽球10～29%
- 造血幹細胞移植を行う見込みのない患者
- 二次性（治療関連）MDSは対象外

主要評価項目である生存期間（中央値）は、CCR群15.02ヵ月に対し、AZA群24.46ヵ月であり9.44ヵ月の差が認められた（層別ログランク検定、p=0.0001）。



イベント発生の可能性がある症例数

AZA：179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR：179	132	95	69	32	14	5	0	0

略語：AZA＝アザシチジン、CCR＝通常治療、CI＝信頼区間、HR＝ハザード比

AZA-001試験の生存期間のカプランマイヤー曲線

	治療群	全例	IPSS分類[b]	
			Int-2[d]	High
生存期間［ヵ月］（例数）	AZA	24.46（179）	34.7（76）	19.2（82）
	CCR	15.02（179）	16.9（70）	14.5（85）

a）RA：不応性貧血、RARS：鉄芽球性不応性貧血、RAEB：芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T：移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML：慢性骨髄単球性白血病
b）国際予後スコアリングシステム
c）Intermediate-1
d）Intermediate-2

薬効薬理

1.作用機序

本剤はDNA及びRNAに取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す[12]。なお、MDSでは、がん抑制遺伝子プロモーター領域のDNAの高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており[13]、DNAに取り込まれたアザシチジンは、DNAのメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている[14]。

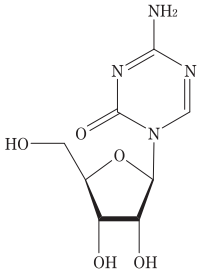
2.薬理作用

⑴アザシチジンは、*in vitro*試験においてMDSから急性骨髄性白血病に移行した患者由来のSKM-1細胞株に対して増殖抑制作用を示した[15]。

⑵アザシチジンは、SKM-1細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスに対し、腫瘍増殖抑制作用を示した[15]。

有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：アザシチジン（Azacitidine）（JAN）
化　学　名：4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-1, 3, 5-triazin-2(1*H*)-one
分　子　式：$C_8H_{12}N_4O_5$
分　子　量：244.20
化学構造式：



性　　状：白色～微灰色の固体。
本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
融　　点：約227℃（分解）

承認条件

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。

包　　装

ビダーザ注射用100mg：1バイアル

※主要文献

1）国内のMDS患者にアザシチジン（NS-17）を皮下または静脈内投与した場合の薬物動態（日本新薬社内資料）
2）海外のMDS患者にアザシチジン（NS-17）を皮下または静脈内投与した場合の薬物動態（日本新薬社内資料）
3）^{14}C-NS-17の*in vitro*ヒト血清タンパク結合率について（日本新薬社内資料）
4）^{14}C-NS-17の*in vitro*ヒト血球移行率（日本新薬社内資料）
5）Daher, G. C. et al.：Pharmacol. Ther., **48**, 189（1990）
6）アザシチジン（NS-17）の*in vitro*代謝試験（日本新薬社内資料）
7）Troetel, W. M. et al.：Cancer Chemother. Rep., **56**, 405（1972）
8）Israili, Z. H. et al.：Cancer Res., **36**, 1453（1976）
9）^{14}C-NS-17を雄性ラットに静脈内投与または皮下投与した後の放射能の尿および糞中排泄率について（日本新薬社内資料）
10）Uchida, T. et al.：Cancer Sci., **102**, 1680（2011）
11）骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験（AZA-001試験）（日本新薬社内資料）
12）Hollenbach, P. W. et al.：PLoS ONE, **5**, e9001（2010）
13）Hofmann, W. K. et al.：Leuk. Res., **30**, 1347（2006）
14）Khan, R. et al.：Exp. Hematol., **34**, 35（2006）
15）Kimura, S. et al.：Anticancer Res., **32**, 795（2012）

文献請求先
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

製造販売元
日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

1.8 添付文書（案）

最新の情報を参照すること

1.8 添付文書（案）

＊20XX 年 XX 月改訂（第 X 版、効能又は効果、用法及び用量変更）
2021 年 2 月改訂（第 4 版）
貯法：室温保存
有効期間：2 年（錠 10mg、錠 50mg）
3 年（錠 100mg）

劇薬
処方箋医薬品[注)]

（案）

抗悪性腫瘍剤/BCL-2 阻害剤
ベネトクラクス錠

ベネクレクスタ®錠 10mg
ベネクレクスタ®錠 50mg
ベネクレクスタ®錠 100mg
VENCLEXTA® Tablets

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
錠 10mg	30100AMX00237000
錠 50mg	30100AMX00238000
錠 100mg	30100AMX00295000
販売開始	
錠 10mg	2019 年 11 月
錠 50mg	2019 年 11 月
錠 100mg	2019 年 11 月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[7.3、8.2、8.3、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

＜効能共通＞

2.1 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）＞

＊2.2 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［7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照］

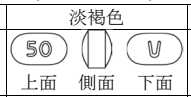
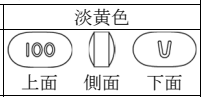
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベネクレクスタ錠 10mg	ベネクレクスタ錠 50mg	ベネクレクスタ錠 100mg
有効成分	1 錠中 ベネトクラクス 10mg	1 錠中 ベネトクラクス 50mg	1 錠中 ベネトクラクス 100mg
添加剤	コポリビドン、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄※、黒酸化鉄※		

※錠 50mg のみ含有

3.2 製剤の性状

販売名	ベネクレクスタ錠 10mg	ベネクレクスタ錠 50mg	ベネクレクスタ錠 100mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色	淡黄色	淡褐色	淡黄色
外形・大きさ	上面 側面 下面	 上面 側面 下面	 上面 側面 下面
	直径：約 6.0mm 厚さ：約 3.8mm 重量：約 0.1g	長径：約 14.0mm 短径：約 8.0mm 厚さ：約 5.5mm 重量：約 0.6g	長径：約 17.2mm 短径：約 9.5mm 厚さ：約 7.5mm 重量：約 1.1g
識別コード	V10	V50	V100

＊4. 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）
○急性骨髄性白血病

＊5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性骨髄性白血病〉

5.1 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。

5.2 「17. 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。[17.1.3、17.1.4 参照]

＊6. 用法及び用量

＜再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）＞

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

＜急性骨髄性白血病＞

アザシチジン併用の場合：

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

シタラビン少量療法併用の場合：

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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）〉

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。[1.2、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]

副作用発現時の休薬等の目安

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

＊：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

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

7.4 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。[2.2、10.1、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照]

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

〈急性骨髄性白血病〉

*7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.3、17.1.4 参照]

*7.6 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。[8.1、11.1.2 参照]

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。 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。
	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

*7.7 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。[10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照]

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。[7.3、7.6、11.1.2 参照]

〈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）〉

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。[1.2、7.3、11.1.1 参照]

・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。
・本剤投与開始前に、X 線（CT 検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、以下の表 1 及び表 2 を参考に対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表 1：低腫瘍量（全てのリンパ節が 5cm 未満かつリンパ球絶対数［ALC］25×10^3/μL 未満）又は中腫瘍量（いずれかのリンパ節が 5～10cm 未満又は ALC25×10^3/μL 以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の 2 日前から開始し、用量漸増期を通じて 1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	20mg 及び 50mg の各初回投与時[注2)]	投与前、投与 6～8 時間後、投与 24 時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前

表 2：高腫瘍量（いずれかのリンパ節が 10cm 以上、又はいずれかのリンパ節が 5cm 以上かつ ALC25×10^3/μL 以上）の場合

水分補給[注1)]	本剤による治療開始の 2 日前から開始し、用量漸増期を通じて 1.5～2L/日摂取に加え、補液投与(可能であれば 150～200mL/時）を行う。	
血液検査頻度	20mg 及び 50mg の各初回投与時[注2)]	投与前及び投与 4、8、12、24 時間後
	その後の各漸増用量の初回投与時	投与前、投与 6～8 時間後、投与 24 時間後

注 1)：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。
注 2)：クレアチニンクリアランスが 80mL/min 未満の中腫瘍量の患者では、20mg 及び 50mg の各初回投与時には高腫瘍量の場合の表を参照すること。

・本剤投与開始後、2 週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと。
・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

〈急性骨髄性白血病〉

*8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。[1.2、11.1.1 参照]

・白血球数が 25×10^3/μL 未満となるよう、本剤開始前に調整を行うこと。
・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。

・本剤投与開始前及び用量漸増期には、以下の表3を参考に対応すること。また、本剤投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始するなど、追加の予防策を考慮すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表3：腫瘍崩壊症候群の予防措置

水分補給[注1)]	本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて1.5～2L/日を摂取する。	
血液検査頻度	用量漸増期	投与前、投与6～8時間後
	用量漸増期最終日（アザシチジン併用の場合400mg到達時。シタラビン少量療法併用の場合600mg到達時）	上記に加え、投与24時間後

注1)：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。

・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約0.5倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児発生試験（マウス）において、本剤1日1回400mg投与した時の臨床曝露量の約1.2倍の曝露に相当する用量で着床後胚損失率上昇及び胎児体重減少が報告されている[2)]。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中への移行が認められている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はP-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gpを阻害する。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*＜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）の用量漸増期＞ 強いCYP3A阻害剤 リトナビル［ノービア］ クラリスロマイシン［クラリス］ イトラコナゾール［イトリゾール］ ボリコナゾール［ブイフェンド］ ポサコナゾール［ノクサフィル］ コビシスタット含有製剤［スタリビルド］	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
［2.2、7.4、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］		

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*＜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）の維持投与期、急性骨髄性白血病＞ 強いCYP3A阻害剤 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 等 ［7.4、7.7、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 ［7.4、7.7、16.7.8参照］		
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン エファビレンツ 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.3、16.7.8参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
ワルファリン ［16.7.5参照］	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 シクロスポリン タクロリムス リファンピシン 等 ［16.7.3参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン エベロリムス シロリムス 等 ［16.7.6参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
アジスロマイシン ［16.7.4参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 腫瘍崩壊症候群（2.7%）

異常が認められた場合は、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.3、8.2、8.3参照］

***11.1.2 骨髄抑制**

好中球減少（44.2%）、貧血（15.7%）、血小板減少（27.7%）、発熱性好中球減少症（17.6%）等があらわれることがある。[7.3、7.6、8.1参照]

***11.1.3 感染症**（29.3%）

肺炎（11.0%）、敗血症（4.5%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
* 消化器	悪心（24.0%） 下痢（20.8%） 嘔吐（11.2%）	便秘 口内炎 腹痛
* 一般・全身障害及び投与部位の状態	－	疲労 無力症
* 肝胆道系障害	－	血中ビリルビン増加 胆嚢炎/胆石症
* 代謝及び栄養障害	食欲減退（10.1%）	体重減少 低カリウム血症
* 筋骨格系及び結合組織障害	－	関節痛
* 神経系障害	－	浮動性めまい/失神 頭痛
腎及び尿路障害	－	血中クレアチニン増加
* 呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	呼吸困難
* 血管障害	－	出血 低血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈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）〉

16.1.1 単回投与

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）患者に本剤20～200mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[5]（外国人データ）。

表1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{∞}（μg・h/mL）	$t_{1/2}$[b]（h）
20[注)]	3	6.0 (6.0-6.0)	0.07±0.02	1.9，2.1[c]	16.1，17.7[c]
50[注)]	50	6.0 (2.0-18.2)	0.26±0.12	5.2±3.0[d]	19.0±6.4[d]
100[注)]	1	8.0	1.19	35.8	22.5
200[注)]	2	6.0，8.0	0.73，1.57	23.1，76.0	30.9，50.9

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：調和平均値±疑似標準偏差
c：n=2
d：n=47

16.1.2 反復投与

日本人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を、用量漸増期は第1週目に20mg、第2週目に50mg、第3週目に100mg、第4週目に200mg、第5週目に400mgをそれぞれ1日1回、7日間食後に経口投与し、その後の維持投与期に400mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[6]。

表2：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
第7週1日目	400	6	7.0 (6.0-8.0)	2.67±1.20	39.0±17.4
第10週1日目[b]	400	6	5.0 (4.0-8.0)	1.49±0.32	23.0±8.53

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：リツキシマブ（遺伝子組換え）併用

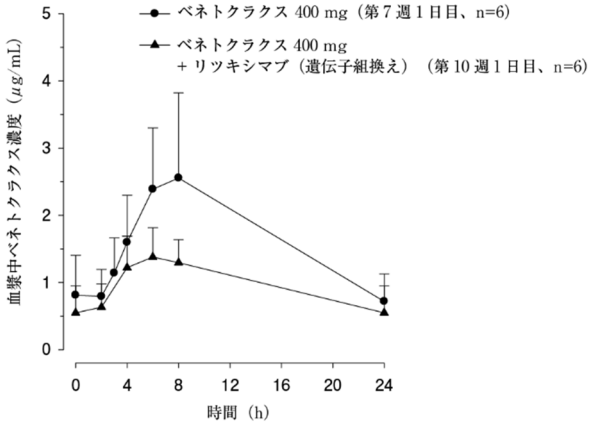


図1：慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

〈急性骨髄性白血病〉

***16.1.3 反復投与**

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者に、シタラビン少量療法を1～10日目に投与するとともに本剤を、用量漸増期は2日目に50mg、3日目に100mg、4日目に200mg、5日目に400mg、6日目に600mgをそれぞれ1日1回、食後に経口投与し、その後の維持投与期に600mgを1日1回、食後に経口投与したときのベネトクラクスの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[7]（外国人データ）。

表3：急性骨髄性白血病患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

時間	用量（mg）	n	T_{max}[a]（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（μg・h/mL）
10日目[b]	600	7	4.0（4.0 - 6.0）	2.04 ± 1.45	33.3 ± 27.5
18日目	600	7	7.0（3.5 - 8.0）	2.92 ± 2.15	51.8 ± 36.9[c]

（平均値±標準偏差）
a：中央値（範囲）
b：シタラビン少量療法併用
c：n = 6

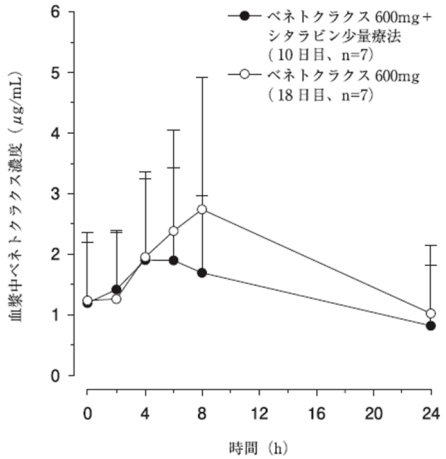


図2：急性骨髄性白血病患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差 ）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者 24 例に本剤 100mg[注)] を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}及びAUC$_\infty$はいずれも 3.4 倍に増加した。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してベネトクラクスのC_{max}は 5.3 倍、AUC$_\infty$は 5.1 倍に増加した[8]（外国人データ）。

16.3 分布

ベネトクラクスのヒト血漿タンパク非結合型分率は 0.01 未満であり、ヒト血液/血漿中濃度比は 0.57 であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ベネトクラクスは主に CYP3A により代謝される（*in vitro*）。健康被験者 4 例に ^{14}C-ベネトクラクス 200mg[注)]を食後に単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの血漿中には主に未変化体及び M27(酸化体)が検出された[9](血漿中総放射能の 72.6 及び 12.0%)（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康被験者 4 例に ^{14}C-ベネトクラクス 200mg[注)]を食後に単回経口投与したとき、投与後 9 日までに投与量の 99.9%超が糞中に回収され、尿中排泄は 0.1%未満であった。糞中において未変化のベネトクラクスが占める割合は 20.8%であった[10]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤 50mg[注)] を食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6 例）と比較して、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、6 例）及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、6 例）ではベネトクラクスのAUC$_\infty$はそれぞれ 1.3 及び 1.4 倍に増加し、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C、5 例）ではベネトクラクスの AUC$_\infty$は 2.7 倍に増加した[11]（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

非ホジキンリンパ腫患者 11 例にケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤、経口剤：国内未承認）400mg を 1 日 1 回 7 日間投与時に本剤 50mg[注)] を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は 2.3 倍、AUC$_\infty$は 6.4 倍に増加した[12]（外国人データ）。

16.7.2 リトナビル

健康被験者 6 例にリトナビル(P-gp 及び強い CYP3A 阻害薬)100mg を単回投与時に本剤 10mg[注)] を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は 2.3 倍、AUC$_\infty$は 8.1 倍に増加した[13]（外国人データ）。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2 参照］

16.7.3 リファンピシン

単回投与

健康被験者 11 例にリファンピシン（P-gp 阻害剤）600mg を単回投与時に本剤 200mg[注)] を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は 2.1 倍、AUC$_\infty$は 1.8 倍に増加した[14](外国人データ)。

反復投与

健康被験者 10 例にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回 13 日間投与時に本剤 200mg[注)] を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は 42%、AUC$_\infty$は 71%減少した[14]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 アジスロマイシン

健康被験者 12 例に初日にアジスロマイシン 500mg、その後アジスロマイシン 250mg を 4 日間投与時に本剤 100mg[注)] を食後に併用投与したとき、ベネトクラクスのC_{max}は 25%、AUC$_\infty$は 35%減少した[15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 ワルファリン

健康被験者 3 例に本剤 400mg[注)] とワルファリン 5mg を食後に単回併用投与したとき、ワルファリン単独投与時（8 例）と比較して R-ワルファリンのC_{max}及び AUC$_\infty$はいずれも 1.2 倍に増加し、S-ワルファリンのC_{max}は 1.2 倍、AUC$_\infty$は 1.3 倍に増加した[16]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 ジゴキシン

健康被験者 10 例に本剤 100mg[注)] とジゴキシン 0.5mg を食後に単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}は 1.4 倍、AUC$_\infty$は 1.1 倍に増加した[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.7 ポサコナゾール

急性骨髄性白血病患者に本剤 50mg 及び 100mg とポサコナゾール 300mg を併用したとき、本剤 400mg 単独投与時と比較してベネトクラクスの C_{max} はそれぞれ 61%及び 86%増加し、AUC_{24} は 90%及び 144%増加した[18]（外国人データ）。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2 参照］

16.7.8 イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）

イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）、エリスロマイシン及びフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）と本剤 400mg[注)] を併用投与したとき、ベネトクラクスの AUC$_\infty$はそれぞれ 5.8、4.9 及び 2.7 倍増加すると推定された。

エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）と本剤 400mg[注)] を併用投与したとき、ベネトクラクスの AUC$_\infty$は 61%減少すると推定された[19]。［2.2、7.4、7.7、10.1、10.2 参照］

16.7.9 その他

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、フルボキサミン（弱い CYP3A 阻害剤）及びプレドニゾン（弱い CYP3A 誘導剤、国内未承認）と本剤 400mg[注)] を併用投与したとき、ベネトクラクスの AUC$_\infty$に明確な影響を及ぼさないことが推定された[19]。

ベネトクラクスは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であり、BCRP 及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 を阻害した[20]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対し「用量漸増期は第 1 週目に 20mg、第 2 週目に 50mg、第 3 週目に 100mg、第 4 週目に 200mg、第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間投与、その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回投与する。」又は急性骨髄性白血病に対しアザシチジンとの併用の場合は「用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回投与、その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回投与する。」又はシタラビン少量療法併用の場合は「用量漸増期は 1 日目に 100mg、2 日目に 200mg、3 日目に 400mg、4 日目に 600 mgをそれぞれ 1 日 1 回投与、その後の維持投与期は、600mg を 1 日 1 回投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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）〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者 389 例を対象とし、本剤及びリツキシマブの併用療法（V+R）をベンダムスチン及びリツキシマブの併用療法（BR）と比較するランダム化非盲検第Ⅲ相試験である。V+R 群では本剤の用量漸増期[注 1)] 完了後、本剤を 1 日 1 回 400mg で病態の悪化等が認められるまで最大 2 年間継続投与した。リツキシマブ[注 2)] は 28 日を 1 サイクルとし、最大投与回数は 6 サイクルとして投与した。BR 群ではベンダムスチンを 1 回量 70mg/m^2 で 2 日間投与した。28 日を 1 サイクルとし、最大投与回数は 6 サイクルとした。主要評価項目である治験責任医師判定の無増悪生存期間において、V+R 群は BR 群に対して統計学的に有意な延長を認めた（データカットオフ日：2017 年 5 月 8 日）。

注 1）本剤の漸増方法（用量漸増期）：第 1 週目に 20mg、第 2 週目に 50mg、第 3 週目に 100mg、第 4 週目に 200mg、第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回、7 日間食後に経口投与する。

注 2）リツキシマブは初回に 1 回量 375mg/m^2、2 回目以降は 1 回量 500mg/m^2 を 28 日ごとに投与した。V+R 群では本剤の用量漸増期完了後にリツキシマブの投与を開始し、BR 群ではベンダムスチンの投与開始時にリツキシマブの投与を開始した。

表 1：海外第Ⅲ相試験（MURANO 試験）における成績

	V+R 群	BR 群
症例数	194	195
イベント発現例数	32	114
無増悪生存期間中央値（月）	未到達	17.0

(95%信頼区間)		(15.5-21.6)
ハザード比[a] (95%信頼区間)	0.17 (0.11-0.25)	
p 値[b]	p<0.0001	

a：層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

b：層別 log-rank 検定（有意水準：両側 0.0047）

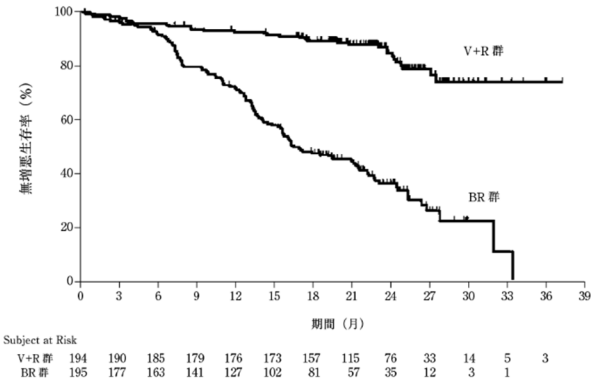


図 1：無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

V+R 群 194 例のうち、160 例（82.5%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 104 例（53.6%）、下痢 43 例（22.2%）、悪心 29 例（14.9%）等であった[4)、21)]。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834 試験 Arm D）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者 6 例を対象として本剤とリツキシマブを併用投与した単群非盲検第Ⅱ相試験である。本剤は 20mg より投与を開始し 400mg1 日 1 回まで漸増を行った後、400mg1 日 1 回投与を病態の悪化等が認められるまで継続した。リツキシマブは本剤の漸増期間完了後に投与を開始し、初回に 1 回量 375mg/m^2、2 回目以降は 1 回量 500mg/m^2 を 28 日ごとに投与した。28 日を 1 サイクルとし、最大投与回数は 6 サイクルとした。主要評価項目である奏効率は 66.7%（4/6 例）（95% CI：22.3-95.7%）であった。

本剤を投与された 6 例のうち、6 例（100%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 4 例(66.7%)、悪心 4 例(66.7%)、白血球減少症 3 例(50.0%)、リンパ球減少症 3 例（50.0%）等であった[6)]。

〈急性骨髄性白血病〉

*17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A[M15-656]試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者 433 例（無作為割付例；日本人患者 37 例を含む）を対象とし、本剤及びアザシチジンの併用療法（V+AZA）をプラセボ及びアザシチジンの併用療法（P+AZA）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ本剤 100、200 及び 400mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与した後、本剤 400mg 又はプラセボを 1 日 1 回継続投与した。アザシチジンは 28 日を 1 サイクルとし、各サイクルの 1～7 日目に 75mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内又は皮下投与した。主要評価項目の 1 つである全生存期間（OS）において、V+AZA 群は P+AZA 群に対して統計学的に有意な延長を認めた(データカットオフ日:2020 年 1 月 4 日)。もう 1 つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］ + 血球数回復が不完全な完全寛解［CRi］）率において、V+AZA 群は P+AZA 群に対して統計学的に有意に高値であった（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日）。

表 2：国際共同第Ⅲ相試験（Viale-A 試験）における成績

	V+AZA 群	P+AZA 群
全生存期間		
症例数[a]	286	145
イベント発現例数	161	109
中央値（月） (95%信頼区間)	14.7 (11.9-18.7)	9.6 (7.4-12.7)
ハザード比[b] (95%信頼区間)	0.662 (0.518-0.845)	
p 値[c]	p<0.001	
複合的完全寛解率		
症例数[d]	147	79
CR + CRi 例数（%） (95%信頼区間[e])	96（65.3） [57.0, 73.0]	20（25.3） [16.2, 36.4]
p 値[f]	p<0.001	

a：無作為化された 433 例（V+AZA 群 287 例、P+AZA 群 146 例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた 2 例を除く 431 例が有効性の解析対象とされた

b：層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

c：層別 log-rank 検定（有意水準：両側 0.02）

d：無作為化された 228 例（V+AZA 群 148 例、P+AZA 群 80 例）のうち、治験実施計画書の改訂前に組み入れられた 2 例を除く 226 例が有効性の解析対象とされた

e：二項分布に基づく正確な信頼区間

f：Cochran-Mantel-Haenszel 検定（有意水準：両側 0.01）

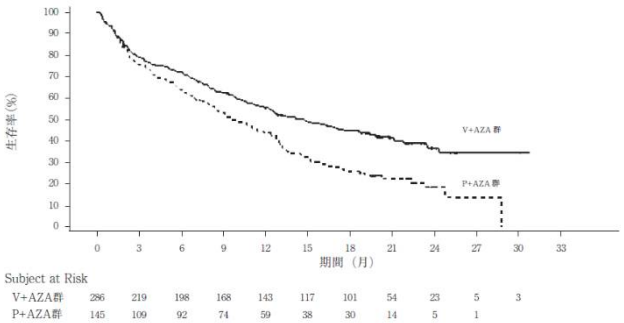


図 2：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

本剤を投与された V+AZA 群 283 例のうち、241 例（85.2%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 101 例（35.7%）、血小板減少症 96 例（33.9%）、発熱性好中球減少症 79 例（27.9%）等であった[22)、23)]（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）。［5.2、7.5 参照］

*17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（Viale-C[M16-043]試験）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病患者 211 例（日本人患者 27 例を含む）を対象とし、本剤及び低用量シタラビンの併用療法（V+LDAC）をプラセボ及び低用量シタラビンの併用療法（P+LDAC）と比較するランダム化二重盲検第Ⅲ相試験である。第 1、2、3 及び 4 日目にそれぞれ本剤 100、200、400 及び 600mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した後、本剤 600mg 又はプラセボを 1 日 1 回継続投与した。低用量シタラビンは 28 日を 1 サイクルとし、各サイクルの 1～10 日目に 20mg/m^2 を 1 日 1 回皮下投与した。主要評価項目である全生存期間（OS）において、V+LDAC 群は P+LDAC 群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）。なお、治験責任医師判定の複合的完全寛解（完全寛解［CR］ + 血球数回復が不完全な完全寛解[CRi]）率は、V+LDAC 群では 47.6%(68/143 例)（95%信頼区間：39.1-56.1%）、P+LDAC 群では 13.2%（9/68 例）（95%信頼区間：6.2-23.6%）であった。

表 3：国際共同第Ⅲ相試験（Viale-C 試験）における成績

	V+LDAC 群	P+LDAC 群
症例数	143	68
イベント発現例数	86	47
全生存期間中央値（月） (95%信頼区間)	7.2 (5.6-10.1)	4.1 (3.1-8.8)
ハザード比[a] (95%信頼区間)	0.749（0.524-1.071）	
p 値[b]	p=0.114	

a：層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

b：層別 log-rank 検定（有意水準：両側 0.044）

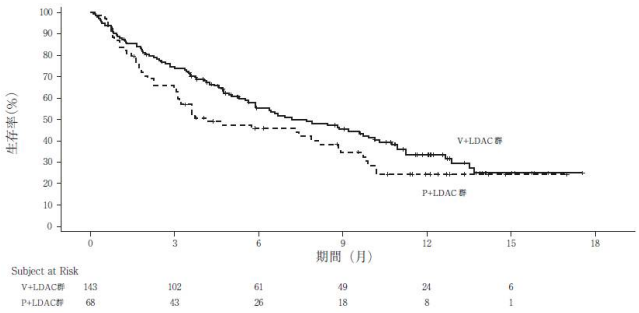


図3：全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤を投与されたV+LDAC群142例のうち、106例（74.6%）にベネトクラクスとの因果関係のある副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症49例（34.5%）、血小板減少症45例（31.7%）、悪心39例（27.5%）等であった[24)、25)]（データカットオフ日：2019年8月15日）。［5.2、7.5参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベネトクラクスは抗アポトーシス作用を有するBcl-2に結合し、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導すると考えられる[26)]。

18.2 抗腫瘍作用

ベネトクラクスは慢性リンパ性白血病（CLL）患者由来CLL細胞に対して増殖抑制作用を示した[27)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベネトクラクス（Venetoclax）［JAN］

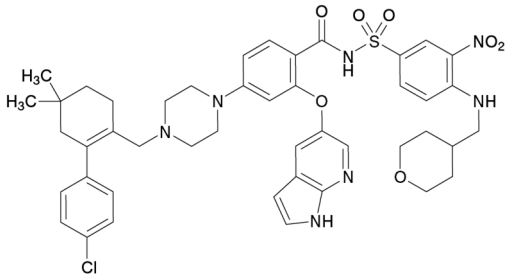
化学名：4-（4-{[2-（4-クロロフェニル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル］メチル}ピペラジン-1-イル）-*N*-［(3-ニトロ-4-{[(オキサン-4-イル）メチル］アミノ}フェニル）スルホニル］-2-［(1*H*-ピロロ［2,3-*b*］ピリジン-5-イル）オキシ］ベンズアミド

分子式：$C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$

分子量：868.44

性　状：淡黄色～黄色又は暗黄色の粉末である。

構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

〈ベネクレクスタ錠10mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠50mg〉

7錠［1錠（PTP）×7］

〈ベネクレクスタ錠100mg〉

7錠［7錠（PTP）×1］

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.3）
2) 社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.6.6）
3) 社内資料：分布・排泄に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.4）
4) Seymour JF, et al.: N Engl J Med. 2018; 378: 1107-1120
5) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（M12-175試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
6) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（M13-834試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.3.1）
7) 社内資料：海外第Ⅰ/II相試験（M14-387試験）（20**年*月**日承認，CTD 2.7.2.2）
8) 社内資料：食事の影響に関する試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）
9) 社内資料：代謝に関する検討（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.5）
10) 社内資料：マスバランス試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
11) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
13) 社内資料：リトナビルとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
14) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
15) 社内資料：アジスロマイシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
16) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
17) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.2）
18) 社内資料：海外第Ⅰb相（M14-358）試験（20**年*月**日承認，CTD 2.7.2.2）
19) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（2019年9月20日承認，CTD 2.7.2.3）
20) 社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.4.7）
21) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MURANO試験）（2019年9月20日承認，CTD 2.7.3.1）
22) DiNardo CD, et al.: N Engl J Med. 2020; 383: 617-629
23) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIALE-A[M15-656]試験）（20**年*月**日承認，CTD 2.7.3）
24) Wei AH, et al.: Blood. 2020; 135: 2137-2145
25) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIALE-C[M16-043]試験）（20**年*月**日承認，CTD 2.7.3）
26) 社内資料：*in vitro*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2）
27) 社内資料：*ex vivo*薬理試験（2019年9月20日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室

〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル　0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

急性骨髄性白血病

1.8.2.2 設定の根拠

急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者におけるベネトクラクスの有効性及び安全性について，日本も参画している M15-656 試験及び M16-043 試験の結果を中心に評価した。

1.8.2.2.1 有効性

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，ベネトクラクス 400 mg とアザシチジン（以下「V400 mg + AZA」）の併用投与の有効性をプラセボとアザシチジン（以下「プラセボ + AZA」）の併用投与と比較評価する，日本を含む国際共同第 III 相試験（M15-656 試験）において，主要評価項目である全生存期間（以下「OS」）及び複合的完全寛解率（完全寛解［以下「CR」］又は血球数回復が不完全な完全寛解［以下「CRi」］を達成した被験者の割合）（以下「CR + CRi 率」）が統計学的に有意な改善を示した。第 2 回中間解析時（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日），OS の中央値は V400 mg + AZA 群（286 名）が 14.7 ヵ月（95%信頼区間：11.9–18.7 ヵ月），プラセボ + AZA 群が（145 名）9.6 ヵ月（95%信頼区間：7.4–12.7 ヵ月）であり，統計学的に有意な OS の延長が認められた（HR = 0.662［95%信頼区間：0.518–0.845］，$P < 0.001$［両側層別 log-rank 検定］）。また，第 1 回中間解析時（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日，グループ 2 で最初に無作為化された 226 名）の CR + CRi 率は，V400 mg + AZA 群（147 名）が 65.3%（95%信頼区間：57.0%–73.0%）であり，プラセボ + AZA 群（79 名）（25.3%［95%信頼区間：16.2%–36.4%］）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，両側層別化 Cochran-Mantel-Haenszel［以下「CMH」］検定）。第 2 回中間解析時（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日，グループ 2 で無作為化されたすべての被験者［以下「FAS」］）の CR + CRi 率は，V400 mg + AZA 群（286 名）が 66.4%（95%信頼区間：60.6%–71.9%）であり，プラセボ + AZA 群（145 名）（28.3%［95%信頼区間：21.1%–36.3%］）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，両側層別化 CMH 検定）。

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，ベネトクラクス 600 mg と低用量シタラビン（以下「LDAC」）（以下「V600 mg + LDAC」）又はプラセボと LDAC（以下「プラセボ + LDAC」）を併用投与する，日本を含む国際共同第 III 相試験（M16-043 試験）において，主要評価項目である OS の統計学的に有意な延長は示せなかったものの，プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群では 25%の死亡リスクの減少が確認された（$P = 0.114$［層別 log-rank 検定］，HR = 0.749［95%信頼区間：0.524–1.071］）。主要解析時（データカットオフ：2019 年 2 月 15 日）の OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群が 7.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群が 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.8 ヵ月）

であった。一方，主要解析時から 6 ヵ月後に追跡調査（データカットオフ：2019 年 8 月 15 日）を行った結果，OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（143 名）が 8.4 ヵ月（95%信頼区間：5.9–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群（68 名）が 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.1 ヵ月）であり，V600 mg + LDAC 群は，プラセボ + LDAC 群と比較して臨床的に意義のある改善を示した（HR = 0.704，95%信頼区間 0.503–0.985，*P* = 0.040［層別 log-rank 検定］）。

また，重要な副次的評価項目の 1 つである CR + CRi 率は，主要解析時（データカットオフ：2019 年 2 月 15 日）に V600 mg + LDAC 群では 47.6%（95%信頼区間：39.1%–56.1%）であり，プラセボ + LDAC 群の 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）と比較して高かった（*P* < 0.001，両側層別 CMH 検定）。

以上より，M15-656 試験及び M16-043 試験の結果から，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対するベネトクラクスとアザシチジン又は LDAC の併用投与の高い有効性が確認された。

1.8.2.2.2 安全性

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 M15-656 試験及び M16-043 試験において，アザシチジン又は LDAC 併用投与時のベネトクラクスの安全性プロファイルは許容可能かつ忍容可能であった。

M15-656 試験において（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日），プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった。また，ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 69 / 283 名（24.4%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は，V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群との間で大きな差異は認められなかった。

M16-043 試験において（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日），プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症，下痢，悪心及び嘔吐であった。また，ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 37 / 142 名（26.1%），プラセボ + LDAC 群 16 / 68 名（23.5%）に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は，V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群との間で大きな差異は認められなかった。

M15-656 試験及び M16-043 試験において認められた有害事象は，休薬や減量を含む用量調整や標準的な診療ガイドラインなどに従って管理可能で，投与群間で転帰に実質的な違いは認められなかった。

アザシチジン又は LDAC 併用投与時のベネトクラクスの安全性プロファイルは，作用機序及び標的部位への作用と一致しており，安全性リスクに対しては通常のがん診療により管理可能であった。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対するベネトクラクスと

アザシチジン又は LDAC の併用投与のベネフィット・リスクは良好であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者におけるアザシチジン又は LDAC 併用投与時のベネトクラクスの安全性プロファイルは許容可能かつ管理可能であった。

したがって，効能・効果（案）は「急性骨髄性白血病」とした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

〈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。

1.8.3.2 用量の設定の根拠

アザシチジン併用の場合及びシタラビン少量療法併用の場合のそれぞれについて，曝露－有効性解析では，ベネトクラクスの曝露量と完全寛解（以下「CR」），CR + 血球数回復が不完全な CR（CRi），CR + 血液学的回復を伴う CR（CRh），全生存期間，無イベント生存期間又は血小板又は赤血球に関するベースラインの輸血依存からベースライン後の輸血非依存への移行との関連性を評価した。曝露－安全性解析では，ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症，グレード 3 以上の感染症及びグレード 3 以上の血小板減少症との関連性を評価した。

1.8.3.2.1 アザシチジン併用時の規定用量の設定の根拠

M14-358 試験（ベネトクラクス 400，800 又は 1200 mg のアザシチジン又は decitabine との併用）の結果に基づき，脱メチル化剤（以下「HMA」）併用時のベネトクラクスの用量として 400 mg を選択した。ベネトクラクスの 400 mg 及び 800 mg 投与時の有効性及び安全性プロファイルは同様であったが，800 mg を投与された被験者では好中球減少症の発現を抑えるためには減量及び投与期間の短縮が必要であった。また，800 mg 群ではこのようにベネトクラクスの投与期間が短縮されたにもかかわらず，400 mg 群に比べて末梢血球数の回復に遅延が認められた。以上より，有効性と安全性の観点から，HMA との併用用量として 400 mg を選択した。

また，日本も参画している国際共同第 III 相試験（M15-656 試験）の全体集団及び日本人集団において，急性骨髄性白血病（以下「AML」）に対するアザシチジン併用時のベネトクラクス 400 mg の有効性及び安全性が認められた。

次に，M14-358 及び M15-656（ベネトクラクス 400 mg のアザシチジンとの併用［以下「V400 mg + AZA」とプラセボ + アザシチジンの併用［以下「プラセボ + AZA」）で得られた

データを用いて，ベネトクラクスを HMA と併用（以下「V＋HMA」）したときの曝露－反応解析を行った結果を以下に示す。

検討したすべての有効性評価項目について，ベネトクラクスの定常状態における濃度－時間曲線下面積（以下「AUCss」）の四分位値プロットから，プラセボ＋AZA と比較して V＋HMA でより高い有効性が得られる傾向が示された。プラセボ＋AZA データを除外したモデルに基づく解析から，V＋HMA を投与された被験者では検討した用量範囲（400 mg から 1200 mg）で曝露－反応関係が有意でないことが確認され，ベネトクラクスのベネフィットは既に 400 mg で最大になっていることが示された。

検討した安全性の評価項目のうち，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症のみがベネトクラクスとの関連性を示した。治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は，VEN＋HMA の方がプラセボ＋AZA よりも高かった。モデル予測から，V＋HMA はプラセボ＋AZA と比較して治験薬投与後に発現するグレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率が約 20%–25%高いことが示された。プラセボ＋AZA のデータを解析から除外した場合，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症とベネトクラクスの曝露量との間に，統計学的に有意でない緩やかな曝露－反応関係が認められた。ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の血小板減少症又はグレード 3 以上の感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

また，M13-834 試験 Arm C では日本人の未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者を対象に，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与したときの安全性，薬物動態及び有効性を検討した。被験者数が 6 名と限られるものの，観察された安全性プロファイル及び曝露量は海外で実施されたアザシチジン併用投与の結果と大きな差異はなく，有効性（奏効率［ORR］83.3%［5 名］）も認められた。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の日本人 AML 患者に対して，アザシチジン併用投与時のベネトクラクスの用量として 400 mg が妥当であると考えた。

1.8.3.2.2　シタラビン少量療法併用時の規定用量の設定の根拠

M14-387 試験［低用量シタラビン（以下「LDAC」）との併用でベネトクラクス 800 mg 又は 600 mg］において，LDAC 併用下でのベネトクラクスの 600 及び 800 mg の用量を検討した結果，800 mg を投与された被験者で投与延期が必要となった。以上より，最大耐量（MTD）を 600 mg と決定し，LDAC 併用時のベネトクラクスの用量として 600 mg を選択した。

また，日本も参画している国際共同第 III 相試験（M16-043 試験）の全体集団及び日本人集団において，AML に対する LDAC 併用時のベネトクラクス 600 mg の有効性及び安全性が認められた。

次に，M14-387 試験及び M16-043（ベネトクラクス 600 mg と LDAC との併用［以下「V600 mg＋LDAC」］及びプラセボと LDAC との併用［以下「プラセボ＋LDAC」］）のデータを用いて，ベネトクラクスを LDAC と併用（以下「V＋LDAC」）の曝露－反応解析を行った結果を以下に示す。

検討したすべての有効性評価項目に関して，ベネトクラクスの AUCss 四分位値プロットは，プラセボ＋LDAC よりも V＋LDAC で高い有効性を示す明らかな傾向を示した。プラセボのデータを除くモデル解析から，V＋LDAC 投与被験者では検討した用量範囲（600 mg から 800 mg）で有意な曝露－反応関係が認められないことが確認されたことから，ベネトクラクスのベネフィットは 600 mg の用量で既に達成されていて，より高用量では明らかな付加的なベネフィットはないことが示された。

検討した安全性の評価項目に関して，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は，V600 mg＋LDAC の方がプラセボ＋LDAC よりも高かった。一方で，プラセボ＋LDAC のデータを解析から除外した場合，ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症との間に統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の血小板減少症又はグレード 3 以上の感染症の発現率との間に明らかな曝露－反応関係は認められなかった。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の日本人 AML 患者に対して，LDAC 併用投与時のベネトクラクスの用量として 600 mg が妥当であると考えた。

1.8.3.3 用法の設定根拠

腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）は AML に対する有効性の高い治療に伴うリスクとされており，ベネトクラクスを投与された AML 患者でもリスクとして特定されていることから，本剤による TLS の予防を目的として増量期間を設定した。

増量方法は，慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）における増量方法（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 を投与する。）を基に，AML においても同様の増量方法を設定した。ただし，AML は CLL と比較してより急激な進行を呈する病態であることから，規定用量により速やかに到達するために CLL よりも短縮した増量期間を設定した。

1.8.3.3.1 アザシチジン併用時の用法の設定の根拠

M14-358 試験において，用量漸増ステージでは投与 2 日目からベネトクラクス 20 mg，50 mg は 100 mg で投与を開始し，拡大ステージでは投与 1 日目からベネトクラクス 100 mg で投与を開始した。それぞれの Arm 及びコホートについて 3 日間から 6 日間の増量期間を設定し，拡大ステージの Arm E1 及び Arm G では，ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与した。M14-358 試験の全体集団では TLS 関連事象は認められなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg＋AZA 群 2 / 84 名（2.4%），V 全用量＋AZA 群 2 / 127 名（1.6%）にのみ認められた。いずれの検査値異常も一過性又は治験薬投与前（ベースライン）でも認められていたため，TLS 関連事象として報告されなかった。

M15-656 試験では，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与した。M15-656 試験の全体集団では，TLS 関連事象は，V400 mg + AZA 群 3 名（1.1%）のみに認められ，プラセボ + AZA 群では認められなかった。この 3 名うち，Clinical TLS が 1 名，Laboratory TLS が 2 名であった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 7 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 3 名（2.1%）に認められた。また，日本人集団では，TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかった。M15-656 試験において認められた TLS 関連事象の発現割合は低く，TLS 関連事象は管理可能であった。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の日本人 AML 患者に対して，アザシチジン併用投与時に，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与する方法が適切であると考えた。

1.8.3.3.2 シタラビン少量療法併用時の用法の設定の根拠

M14-387 試験において，第 I 相パート（用量漸増パート）及び初期第 II 相パートでは投与 2 日目からベネトクラクス 50 mg は 100 mg で投与を開始し，第 II 相コホート C では投与 1 日目からベネトクラクス 100 mg で投与を開始した。それぞれのパート及びコホートについて 4 日間から 7 日間の増量期間を設定し，第 II 相コホート C では，ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与した。TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 2 / 82 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群 3 / 92 名（3.3%）にのみ認められた。このうち V600 mg + LDAC 群の 2 名は，ベネトクラクス増量中に Laboratory TLS が認められたが，TLS に対する通常の臨床管理により Clinical TLS に進行することはなかった。残りの V800 mg + LDAC 群の 1 名は，AML 進行による治験薬投与中止後（30 日間の治験薬最終投与後の追跡期間中）の救援化学療法施行中に Clinical TLS が認められた。

M16-043 試験では，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与した。M16-043 試験の全体集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 8 名（5.6%）のみに認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。この 8 名うち，Clinical TLS が 4 名，Laboratory TLS が 4 名であった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V600 mg + LDAC 群 9 名（6.3%），プラセボ + LDAC 群 1 名（1.5%）に認められた。また，日本人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかった。M16-043 試験において認められた TLS 関連事象の発現割合は低く，TLS 関連事象は管理可能であった。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の日本人 AML 患者に対して，LDAC 併用投与時に，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg

（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与する方法が適切であると考えた。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 1.1 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。 1.2 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。［7.3、8.2、8.3、11.1.1 参照］	1.1 類薬の記載を参考に設定した。 1.2 本剤において致死的な腫瘍崩壊症候群が報告されているため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉 2.1 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）〉 2.2 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［7.4、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照］	2.1 一般的な注意喚起として設定した。 2.2 本剤の薬物相互作用臨床試験結果に基づき設定した。本剤は開始から用量漸増期が終了するまで特に腫瘍崩壊症候群等の副作用発現に対する注意が必要であることから、これらの期間において本剤のクリアランス低下を引き起こす可能性のある薬剤は併用禁忌とした。（ポサコナゾール［ノクサフィル］追記に関しては 2020 年 12 月 8 日薬生安通知にて改訂済。）

使用上の注意（案）	設定の根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 〈急性骨髄性白血病〉 5.1 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。 5.2 「17.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。［17.1.3、17.1.4 参照］	5.1 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ため設定した。 5.2 急性骨髄性白血病患者において、臨床試験（M15-656 試験及び M16-043 試験）における対象患者等熟知し、適応患者の選択を十分検討するよう設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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）〉

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。［1.2、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照］

副作用発現時の休薬等の目安

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

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

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

7.1 本剤の臨床試験結果に基づき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）患者における注意として設定した。

7.2 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）患者において、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使用は確立していないため設定した。

7.3 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）患者において、本剤の投与により副作用が発現した場合の休薬、減量及び再開の方法を設定した。また、一定期間中断した場合は腫瘍崩壊症候群のリスクの再評価を行った上で本剤の投与量を決定する必要があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠

用量レベル -1	10 mg

7.4 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。［2.2、10.1、10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照］

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

〈急性骨髄性白血病〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.3、17.1.4 参照］

7.6 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。［8.1、11.1.2 参照］

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。 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。 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

7.7 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。［10.2、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照］

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

~~7.5 10mg 錠、50mg 錠及び 100mg 錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていないため、50mg を投与する際には 10mg 錠を使用しないこと。また、100mg 以上の用量レベルを投与する際には、10mg 錠及び 50mg 錠を使用しないこと。~~

7.4 本剤の薬物相互作用臨床試験結果に基づき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）患者における注意として設定した。

7.5 急性骨髄性白血病患者において、本剤の臨床試験結果に基づき本剤と併用する抗悪性腫瘍剤を選択するよう設定した。

7.6 急性骨髄性白血病患者において、本剤の投与により副作用が発現した場合の休薬及び再開の方法を設定した。

7.7 本剤の第 III 相臨床試験の規定に基づき急性骨髄性白血病患者における注意として設定した。

旧 7.5 M20-070 試験で 10 mg 錠、50 mg 錠、100mg 錠 1 錠の各製剤間の生物学的同等性が示されたため、削除した。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。［7.3、7.6、11.1.2 参照］

〈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）〉

8.1 骨髄抑制に対する観察が必要であることから設定した。

8.2 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>
8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。［1.2、7.3、11.1.1 参照］
・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。
・本剤投与開始前に、X 線（CT 検査）等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて、以下の表 1 及び表 2 を参考に対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表 1：低腫瘍量（全てのリンパ節が 5cm 未満かつリンパ球絶対数［ALC］25×10³/μL 未満）又は中腫瘍量（いずれかのリンパ節が 5～10cm 未満又は ALC25×10³/μL 以上）の場合
<table>
<tr><td>水分補給[注 1)]</td><td colspan="2">本剤による治療開始の 2 日前から開始し、用量漸増期を通じて 1.5～2L/日を摂取する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血液検査頻度</td><td>20 mg 及び 50 mg の各初回投与時[注 2)]</td><td>投与前、投与 6～8 時間後、投与 24 時間後</td></tr>
<tr><td>その後の各漸増用量の初回投与時</td><td>投与前</td></tr>
</table>
表 2：高腫瘍量（いずれかのリンパ節が 10cm 以上、又はいずれかのリンパ節が 5cm 以上かつ ALC25×10³/μL 以上）の場合
<table>
<tr><td>水分補給[注 1)]</td><td colspan="2">本剤による治療開始の 2 日前から開始し、用量漸増期を通じて 1.5～2L/日摂取に加え、補液投与（可能であれば 150～200mL/時）を行う。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血液検査頻度</td><td>20 mg 及び 50 mg の各初回投与時[注 2)]</td><td>投与前及び投与 4、8、12、24 時間後</td></tr>
<tr><td>その後の各漸増用量の初回投与時</td><td>投与前、投与 6～8 時間後、投与 24 時間後</td></tr>
</table>
注 1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行なうこと。
注 2）：クレアチニンクリアランスが 80mL/min 未満の中腫瘍量の患者では、20mg 及び 50mg の各初回投与時には高腫瘍量の場合の表を参照すること。

・本剤投与開始後、2 週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと。
・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。
〈急性骨髄性白血病〉
8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること。［1.2、11.1.1 参照］
・白血球数が 25×10³/μL 未満となるよう、本剤開始前に調整を行うこと。
・本剤投与開始前に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと。
・本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと。
・本剤投与開始前及び用量漸増期には、以下の表 3 を参考に対応すること。また、本剤投与開始前に、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、腫瘍崩壊症候群の危険因子を有する患者の場合、頻回な検査の実施や本剤を減量して開始する
</td><td>
リンパ球性リンパ腫を含む）患者において、腫瘍崩壊症候群の発現を予防するために必要な措置を設定した。

8.3 急性骨髄性白血病患者において、腫瘍崩壊症候群の発現を予防するために必要な措置を設定した。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>など、追加の予防策を考慮すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること。

表 3：腫瘍崩壊症候群の予防措置
<table>
<tr><td>水分補給注 1)</td><td colspan="2">本剤による治療開始前から用量漸増期を通じて 1.5～2L/日を摂取する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血液検査頻度</td><td>用量漸増期</td><td>投与前、投与 6～8 時間後</td></tr>
<tr><td>用量漸増期最終日
（アザシチジン併用の場合 400mg 到達時。シタラビン少量療法併用の場合 600mg 到達時）</td><td>上記に加え、投与 24 時間後</td></tr>
</table>
注 1）：経口摂取困難な場合は補液投与を行うこと。
・維持投与期においては、定期的に血液検査（カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン）を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
（略）
9.4.2 生殖可能な年齢の男性に本剤を投与する場合には、~~不妊など~~性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（イヌ）において、本剤 1 日 1 回 400mg 投与した時の臨床曝露量の約 0.5 倍の曝露に相当する用量で精原細胞を標的とした精巣毒性が認められており、回復性は確認されていない 1)。
（略）</td><td>9.4.2 動物実験で精巣毒性が認められていることから設定した。また、不妊の原因は多岐にわたり、どのような毒性所見が不妊に影響を与えるのか不明であるため「不妊など」を削除した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>
10. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は P-糖タンパク（P-gp）の基質であり、P-gp を阻害する。［16.4 参照］
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td><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）の用量漸増期〉</u>
強い CYP3A 阻害剤
リトナビル
［ノービア］
クラリスロマイシン
［クラリス］
イトラコナゾール
［イトリゾール］
ボリコナゾール
［ブイフェンド］
ポサコナゾール
［ノクサフィル］
コビシスタット含有製剤
［スタリビルド］
［ 2.2 、 7.4 、 10.2 、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照］</td><td>腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td><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）の維持投与期、急性骨髄性白血病〉</u>
強い CYP3A 阻害剤
クラリスロマイシン</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>
10.1 本剤の薬物相互作用臨床試験結果に基づき設定した。本剤は開始から用量漸増期が終了するまで特に腫瘍崩壊症候群等の副作用発現に対する注意が必要であることから、これらの期間において本剤のクリアランス低下を引き起こす可能性のある薬剤は併用禁忌とした。（ポサコナゾール［ノクサフィル］追記に関しては 2020 年 12 月 8 日薬生安通知にて改訂済。）

10.2 本剤の薬物相互作用臨床試験結果に基づき設定した。（ポサコナゾール［ノクサフィル］追記に関しては 2020 年 12 月 8 日薬生安通知にて改訂済）
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定の根拠
イトラコナゾール ボリコナゾール ポサコナゾール 等 ［7.4、7.7、10.1、16.7.2、16.7.7、16.7.8 参照］			
中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム フルコナゾール 等 ［7.4、7.7、16.7.8 参照］			
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。		
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン エファビレンツ 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.3、16.7.8 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。	
ワルファリン ［16.7.5 参照］	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明であるが、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。	

使用上の注意（案）			設定の根拠
P-gp 阻害剤 シクロスポリン タクロリムス リファンピシン 等 ［16.7.3 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン エベロリムス シロリムス 等 ［16.7.6 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
アジスロマイシン ［16.7.4 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 腫瘍崩壊症候群（2.7%）
異常が認められた場合は、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.3、8.2、8.3 参照］
11.1.2 骨髄抑制
好中球減少（44.2%）、貧血（15.7%）、血小板減少（27.7%）、発熱性好中球減少症（17.6%）等があらわれることがある。［7.3、7.6、8.1 参照］
11.1.3 感染症（29.3%）
肺炎（11.0%）、敗血症（4.5%）等があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（24.0%）
下痢（20.8%）
嘔吐（11.2%）</td><td>便秘
口内炎
腹痛</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>-</td><td>疲労
無力症</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>-</td><td>血中ビリルビン増加
胆嚢炎/胆石症</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>食欲減退（10.1%）</td><td>体重減少
低カリウム血症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>-</td><td>関節痛</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>-</td><td>浮動性めまい/失神
頭痛</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td>-</td><td>血中クレアチニン増加</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td>-</td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>-</td><td>出血
低血圧</td></tr>
</table>
</td><td>11. 本剤の CCDS を参考に設定した。

11.1.1-11.1.3 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）患者を対象とした MURANO 試験及び M13-834 Arm D 試験、並びに急性骨髄性白血病患者を対象とした M15-656 試験及び M16-043 試験の結果等に基づき設定した。

11.2 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）患者を対象とした MURANO 試験及び M13-834 Arm D 試験、並びに急性骨髄性白血病患者を対象とした M15-656 試験及び M16-043 試験の結果等に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
（略）</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
15. その他の注意 （略）	変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japan Accepted Names）

JAN は平成 28 年 11 月 15 日付薬食審査発第 1115 第 3 号により通知された。

一般的名称
日本名：ベネトクラクス
英名：Venetoclax
化学名
4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3-ニトロ-4-{[(オキサン-4-イル)メチル]アミノ}フェニル)スルホニル]-2-[(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ]ベンズアミド

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：venetoclax

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

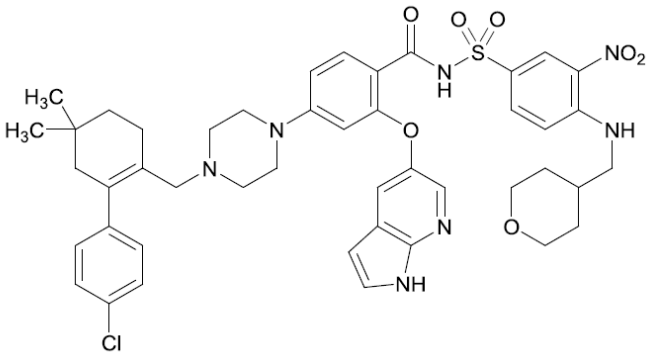
化学名・別名	ベネトクラクス
構造式	図 1.10 のとおり
効能・効果	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
用法・用量	通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は第 1 週目に 20mg，第 2 週目に 50mg，第 3 週目に 100mg，第 4 週目に 200mg，第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回，7 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は，400mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤
市販名及び有効成分・分量	市販名： ベネクレクスタ錠 10mg，ベネクレクスタ錠 50mg，ベネクレクスタ錠 100mg 有効成分：ベネトクラクス
毒性	ベネトクラクス（投与量の単位は mg/kg） 急性 概略の致死量（mg/kg） 経口 マウス 835*を超える量（ラット小核試験の結果） ラット 400*を超える量（イヌ 9 ヵ月試験の結果） イヌ 200*を超える量（イヌ 9 ヵ月試験の結果） *：マウス及びラットでは投与液の粘度を考慮して設定した投与量。イヌでは最大曝露量が得られる投与量。これらの投与量における死亡例なし 慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（下線：無毒性量）	主な所見
マウス	6 ヵ月	経口	0, 15, 50, 300	ベネトクラクスの作用機序に起因した毒性と考えられない赤血球及びリンパ球の減少
イヌ	9 ヵ月	経口	0, 2, 6, 20*	ベネトクラクスの作用機序に起因した毒性と考えられない赤血球及びリンパ球の減少，2 mg/kg 以上における精細管の変性/萎縮

*：雌の無毒性量は 20，雄の無毒性量は特定されなかった

副作用	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 第Ⅲ相臨床試験（併用療法） 副作用発現率 160/194 = 82.5% 副作用の種類　例数 好中球減少症　104 (53.6%) 下痢　43 (22.2%) 悪心　29 (14.9%) 疲労　15 (7.7%) 貧血　14 (7.2%) 他 第Ⅰ相臨床試験/第Ⅱ相臨床試験（単剤療法） 副作用発現率 304/352 = 86.4% 副作用の種類　例数 好中球減少症　118 (33.5%) 悪心　95 (27.0%) 下痢　90 (25.6%) 疲労　51 (14.5%) 貧血　45 (12.8%) 血小板減少症　45 (12.8%) 他	臨床検査値異常発現率 30/194 = 15.5% 臨床検査値異常の種類　例数 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　7 (3.6%) 好中球数減少　7 (3.6%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　5 (2.6%) 血中クレアチニン増加　3 (1.5%) リンパ球数減少　3 (1.5%) 他 臨床検査値異常発現率 105/352 = 29.8% 臨床検査値異常の種類　例数 好中球数減少　37 (10.5%) 白血球数減少　28 (8.0%) リンパ球数減少　25 (7.1%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　21 (6.0%) 血中クレアチニン増加　14 (4.0%) 他
会社	アッヴィ合同会社	

図 1.10.　化学構造



（追加）

化学名・別名	-	
構造式	-	
効能・効果	急性骨髄性白血病	
用法・用量	＜急性骨髄性白血病＞ アザシチジン併用の場合： 通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は 1 日目に 100mg，2 日目に 200mg，3 日目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回，食後に経口投与する。その後の維持投与期は，400mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。 シタラビン少量療法併用の場合： 通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は 1 日目に 100mg，2 日目に 200mg，3 日目に 400mg，4 日目に 600mg をそれぞれ 1 日 1 回，食後に経口投与する。その後の維持投与期は，600mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。	
劇薬等の指定	-	
市販名及び有効成分・分量	-	
毒性	-	
副作用	急性骨髄性白血病 第Ⅲ相臨床試験（アザシチジン併用療法） 副作用発現率 241/283 = 85.2% 副作用の種類　例数 好中球減少症　101 (35.7%) 血小板減少症　96 (33.9%) 発熱性好中球減少症　79 (27.9%) 悪心　78 (27.6%) 下痢　68 (24.0%) 他	臨床検査値異常発現率 136/283 = 48.1% 臨床検査値異常の種類　例数 体重減少　37 (13.1%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　21 (7.4%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　21 (7.4%) 血中ビリルビン増加　21 (7.4%) C-反応性蛋白増加　17 (6.0%) 他

	第Ⅲ相臨床試験（シタラビン併用療法） 副作用発現率 106/142 = 74.6% 副作用の種類　例数 好中球減少症　49 (34.5%) 血小板減少症　45 (31.7%) 悪心　39 (27.5%) 貧血　28 (19.7%) 発熱性好中球減少症　24 (16.9%) 他	臨床検査値異常発現率 54/142 = 38.0% 臨床検査値異常の種類　例数 血中ビリルビン増加　16 (11.3%) 白血球数減少　15 (10.6%) 体重減少　14 (9.9%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　13 (9.2%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　10 (7.0%) 好中球数減少　10 (7.0%) 他
会社	-	

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.2-1	M20−070 Assessment of the Bioavailability of the Venetoclax 10 mg, 50 mg and 100 mg Strength Tablets in Healthy Female Subjects Final CSR - R&D/19/1113	2019年9月～2020年2月	米国	海外	評価
5.3.1.4-1	Study 17BAS0234 Quantitative Determination of ABT-199 in Human Plasma (K2EDTA) by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	中国	海外	参考
5.3.1.4-2	Study RD180140 Cross-Validation Report of the LC-MS Methods for the Analysis of ABT-199 in Human Plasma between AbbVie Bioanalysis (R46W) and WuXiAppTec Co., Ltd.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国，中国	海外	参考
5.3.1.4-3	Study 145096AKSO Validation of an Ultra Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Cytarabine (250 to 250000 pg/mL) in Stabilized Human EDTA K_2 Plasma	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-4	Study P1040 Quantitation of Azacitidine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.1.4-5	Study P1276 Quantitation of Decitabine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.3.5-1	Study RD190625 Analysis of Population Pharmacokinetics, Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Relationships of Venetoclax in Subjects　with Treatment Naïve Acute MyeloidLeukemia（AML）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.5.1-1	M15-656 Ph 3 Interim CSR A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy R&D/18/1190	2017年2月～ 20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，クロアチア，チェコ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，ノルウェー，ポーランド，ロシア，ポルトガル，南アフリカ，韓国，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，米国	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-2	M16-043 Ph 3 Interim 2 CSR A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy R&D/19/0810	2017年5月～ 20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，チェコ，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，日本，ニュージーランド，ノルウェー，ロシア，南アフリカ，韓国，スペイン，台湾，英国，米国（プエルトリコを含む）	国内/海外	評価
5.3.5.2-1	M13-834 Ph 1/2 Interim 2 CSR - A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Venetoclax in Japanese Subjects with Hematological Malignancies R&D/18/0749	20[redacted]年[redacted]月～ 2019年1月	日本	国内	評価
5.3.5.2-2	M14-358 Ph 1b Interim 3 CSR A Phase 1b Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination with Azacitidine or Decitabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≧ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Induction Therapy R&D/19/0808	2014年11月～ 20[redacted]年[redacted]月	米国，オーストラリア，ドイツ，フランス	海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.2-3	M14-387 Ph 1/2 Interim 3 CSR A Phase 1/2 Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≧ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy R&D/19/0809	2014年12月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ドイツ，イタリア，米国	海外	評価
5.3.5.2-4	M14-212 Final CSR - A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML) R&D/15/0200	2013年11月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	評価
5.3.5.4-1	Additional Analysis Report for JNDA	－	－	－	－
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for Venetoclax - Reporting Interval: [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.	Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al.	海外	J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
-	Venclexta (venetoclax) [US prescribing information]. North Chicago, IL; AbbVie Inc. 2018.	-	海外	-
-	ベネクレクスタ錠. 医薬品インタビューフォーム. 2019 年11 月作成（第2 版）.	-	国内	-
-	Cancer Facts and Figures 2019.	American Cancer Society	海外	-
-	The BCL-2 apoptotic switch in cancer development and therapy.	Adams JM, Cory S.	海外	Oncogene. 2007;26(9):1324-37.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years.	Alibhai SMH, Leach M, Minden MD, et al.	海外	Cancer. 2009;115(13):2903-11.
-	Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial.	Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al.	海外	J Clin Oncol. 2016;34(9):972-9.
-	The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.	Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.	海外	Blood. 2016;127(20):2391-405
-	Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea.	Benson III AB, Ajani JA, Catalano RB, et al.	海外	J Clin Oncol. 2004;22(14):2918-26.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	BCL-2 family proteins as 5-azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies.	Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al.	海外	Leukemia. 2014;28(8):1657-65.
-	Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT- 199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies.	Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al.	海外	Leuk Lymphoma. 2015;56(1):226-9.
-	Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents.	Brüggemann RJM, Alffenaar J-WC, Blijlevens NMA et al.	海外	Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1441-58
-	Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival.	Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al.	海外	Blood. 2013;122(8):1384-94.
-	Pharmacokinetics of decitabine administered as a 3-h infusion to patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS).	Cashen AF, ·Shah AK, Todt L et al.	海外	Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 61:759-66

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Vidaza (azacitidine) [Summary of Product Characteristics]. Utrecht, Netherlands. Celgene Europe B.V., 2008.	-	海外	-
-	The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008.	Cella D, Riley W, Stone A, et al.	海外	J Clin Epidemiol. 2010;63(11):1179-94.
-	Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.	Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.	海外	J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.
-	Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome.	Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al.	海外	Leukemia. 2019;33:379-89.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology	Deschler B, Lübbert M.	海外	Cancer. 2006;107(9):2099-107.
-	Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.	Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al.	海外	Blood. 2017;129(4):424-47.
-	International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts.	Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al.	海外	Blood. 2015;126(3):291-9.
-	European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). VIDAZA EMA Assessment Report. [cited 24 September 2015] EMA/757391/2015.	-	海外	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Consensus-based definition of unfitness to intensive and nonintensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making.	Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al.	海外	Leukemia. 2013;27(5):997-9.
-	Ferri’s Best Test: A practical guide to clinical laboratory medicine and diagnostic imaging. 3rd ed.	Ferri FF	海外	Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p.114-115
-	Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Fey MF, Buske C; ESMO Guidelines Working Group.	海外	Ann Oncol. 2013;24 (Suppl 6):vi138-43.
-	がんの統計2018年版.	公益財団法人 がん研究振興財団	国内	Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2018_jp.html.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.	Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al.	海外	J Clin Oncol. 2017;35(28):3240-61.
-	The tumor lysis syndrome.	Howard SC, Jones DP, Pui C-H.	海外	N Engl J Med. 2011;364(19):1844-54.
-	SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016.	Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds).	海外	National Cancer Institute. Bethesda, MD; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. Based on November 2018 SEER data submission, posted to SEER website, April 2019.
-	造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 第I 章 白血病. 1 急性骨髄性白血病（AML）.	日本血液学会	国内	Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	CancerMPact® Treatment Architecture. Acute Myelogenous Leukemia, Japan, v1.2, 2019	Kantar Health	海外	CancerMPact® Treatment Architecture Japan, AML, v1.2
	Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia.	Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al.	海外	Blood. 2010;116(22):4422-9.
-	Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia.	Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al.	海外	J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7.
-	Acute myelogenous leukaemia in older adults.	Klepin HD, Balducci L.	海外	Oncologist. 2009;14(3):222-32.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia.	Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M, et al.	海外	J Clin Oncol. 1996;14(1):204-13.
-	Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy.	Leverson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al.	海外	Sci Transl Med. 2015;7(279):279ra40.
-	An evaluation of treatment patterns and outcomes in elderly patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of electronic medical records from US community oncology practices.	Ma E, Bonthapally V, Chawla A, et al.	海外	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;(11):625-36.e3.
-	「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）	厚生労働省	国内	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	厚生労働省患者調査，総患者数，性・年齢階級 × 傷病小分類別. 上巻第62 表. 平成29 年.	厚生労働省	国内	Available from: https://www.e-stat.go.jp/statsearch/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124801.
-	厚生労働省患者調査，総患者数，傷病基本分類別. 閲覧（報告書非掲載表）第95表. 平成29 年.	厚生労働省	国内	Available from: https://www.e-stat.go.jp/statsearch/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803.
-	No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML92 study[abstract]. Japan Adult Leukemia Study Group.	Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, et al.	海外	Int J Hematol. 1999 Aug;70(2):97-104.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model.	Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al.	海外	Haematologica. 2008;93(1):67-74.
-	NCCN Drugs & Biologics Compendium®.	National Comprehensive Cancer Network	海外	Available from: https://www.nccn.org/professionals/drug_compendium/default.aspx.
-	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3. 2020.	National Comprehensive Cancer Network	海外	-
-	Binding of released Bim to MCL-1 is a mechanism of intrinsic resistance to ABT-199 which can be overcome by combination with daunorubicin or cytarabine in AML cells.	Niu X, Zhao J, Ma J, et al.	海外	Clin Cancer Res. 2016;22(17):4440-51.
-	Randomized study of individualized induction therapy with or without VCR, and of maintenance of 4 or 12 courses in adult AML: JALSG-AML87[abstract].Japan Adult Leukemia Study Group.	Ohno R, Kobayashi T, Morishima Y, et al.	海外	Leukemia. 1992;6 Suppl 2:92-5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study.	Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, et al.	海外	Int J Hematol. 2010;91(2):276-83.
-	Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia.	Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al.	海外	Cancer Discov. 2014;4(3):362-75.
-	Daurismo (glasdegib) [US prescribing information]. New York, NY; Pfizer Labs., 2018.	-	海外	-
-	Phase I study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study.	Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J et al.	海外	J Clinical Oncology 2010; 28(29): 4507-12
-	Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study.	Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, et al.	海外	Int J Hematol. 2010 Mar;91(2):284-92.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia.	National Cancer Institute	海外	Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html.
-	Efficacy and Safety of azacitidine (AZA) versus conventional care regimens (CCR) in patients aged ＞=75 years with acute myeloid leukemia (AML) in the Phase 3 AZA-AML-001 study.	Seymour JF, Buckstein R, Santini V, et.al.	海外	Blood. 2016;128(22):2818.
-	Advances in treating acute myeloid leukemia.	Showel MM, Levis M.	海外	F1000Prime Rep. 2014;6:96.
-	Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update.	Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al.	海外	J Clin Oncol. 2018;36(14):1443-53.
	Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades.	Thein MS, Ershler WB, Jemal A, et al.	海外	Cancer. 2013;119(15):2720-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes.	Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.	海外	Blood. 2009;114(5):937-51.
-	Drug discovery and evaluation: Methods in clinical pharmacology.	Vogel HG, Maas J, Gebauer A, editors.	海外	Berlin: Springer-Verlag; 2011. p.382
-	Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) [US prescribing information]. Philadelphia, PA; Wyeth Pharmaceuticals, Inc., 2017.	-	海外	-