2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 急性骨髄性白血病の疫学と病態 8
2.5.1.2 現行の治療と問題点 9
2.5.1.3 ベネトクラクスに関する背景情報 10
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 海外での臨床開発 11
2.5.1.4.2 国内での臨床開発 14
2.5.1.4.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 15
2.5.1.5 規制当局の助言 16
2.5.1.6 臨床試験データパッケージ 18
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 20
2.5.1.8 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 20
効能・効果（案）： 20
用法・用量（案）： 20
2.5.1.9 参考文献 21
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 25
2.5.3.1 基本的な薬物動態特性 25
2.5.3.2 薬物相互作用試験 25
2.5.3.3 内因性要因の影響 26
2.5.3.3.1 年齢，体重，人種及び性別の影響 26
2.5.3.3.2 肝機能障害の影響 27
2.5.3.3.3 腎機能障害の影響 27
2.5.3.4 曝露－反応解析及び用量設定根拠 27
2.5.3.4.1 脱メチル化剤とベネトクラクスの併用投与 27
2.5.3.4.2 低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与 28
2.5.4 有効性の概括評価 29
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験 29
2.5.4.1.1 試験デザイン 29
2.5.4.1.2 統計解析 31

2.5.4.2 アザシチジンとの併用投与試験 33
2.5.4.2.1 被験者の内訳及びベースラインの特性 33
2.5.4.2.2 有効性の成績 34
2.5.4.2.3 有効性の結論 45
2.5.4.3 低用量シタラビンとの併用投与試験 46
2.5.4.3.1 被験者の内訳及びベースラインの特性 46
2.5.4.3.2 有効性の成績 46
2.5.4.3.3 有効性の結論 59
2.5.4.4 単剤投与試験 61
2.5.4.4.1 被験者の内訳及びベースラインの特性 61
2.5.4.4.2 有効性の成績 61
2.5.4.5 参考文献 62
2.5.5 安全性の概括評価 63
2.5.5.1 安全性の評価方法 64
2.5.5.2 曝露状況 65
2.5.5.3 アザシチジンとの併用投与試験 66
2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象 66
2.5.5.3.2 死亡 69
2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象 70
2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象 72
2.5.5.3.5 特に注目すべき有害事象 73
2.5.5.3.6 臨床検査及び他の安全性評価項目 75
2.5.5.3.7 部分集団での安全性 75
2.5.5.3.8 日本人被験者の安全性の比較 76
2.5.5.4 低用量シタラビンとの併用投与試験 77
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象 77
2.5.5.4.2 死亡 79
2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象 80
2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象 81
2.5.5.4.5 特に注目すべき有害事象 82
2.5.5.4.6 臨床検査及び他の安全性評価項目 84
2.5.5.4.7 部分集団での安全性 84
2.5.5.4.8 日本人被験者の安全性の比較 84
2.5.5.5 単剤投与試験 85
2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象 85

2.5.5.5.2 死亡 86
2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象 86
2.5.5.5.4 その他の重要な有害事象 86
2.5.5.5.5 特に注目すべき有害事象 86
2.5.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目 87
2.5.5.6 市販後の使用経験 87
2.5.5.7 安全性の結論 87
2.5.5.8 参考文献 89
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1 治療の背景 90
2.5.6.1.1 疾患又は症状 90
2.5.6.1.2 現行の治療 90
2.5.6.1.3 現行の治療の不確実性 92
2.5.6.2 プロダクトプロファイル 92
2.5.6.2.1 ベネフィット 95
2.5.6.2.2 リスク 109
2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性 115
2.5.6.3 リスク管理計画 115
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 116
2.5.6.5 参考文献 118
2.5.7 参考文献 121

表一覧

表 2.5.1-1. 臨床試験（評価資料）の一覧 19
表 2.5.3-1. AML 患者に対する CYP3A 阻害剤併用時のベネトクラクスの推奨用法・用量 26
表 2.5.4-1. 全生存期間（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） 35
表 2.5.4-2. 最良効果の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） 38
表 2.5.4-3. CR + CRi 率の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） 38
表 2.5.4-4. CR + CRi 持続期間の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） 39
表 2.5.4-5. 全生存期間（M16-043 試験［主要解析時及び 6 ヵ月後の追跡調査時］及び M14-387 試験） 48

表 2.5.4-6. 最良効果の要約（M16-043 試験［主要解析時］及び M14-387 試験） 51
表 2.5.4-7. CR + CRi 率の要約（M16-043 試験［主要解析時］及び M14-387 試験） 52
表 2.5.4-8. CR + CRi 持続期間の要約（M16-043 試験［主要解析時］及び M14-387 試験） 53
表 2.5.5-1. 安全性評価に用いた臨床試験一覧 63
表 2.5.6-2 全生存期間の中央値及び 1 年生存率（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン，LDAC 又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験） 97
表 2.5.6-3 寛解率（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン，LDAC 又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験） 99
表 2.5.6-4 初回寛解までの期間の中央値及びサイクル 2 開始時までの寛解率（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたゲムツズマブ オゾガマイシン単剤投与試験） 101
表 2.5.6-5 寛解持続期間の中央値（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン単剤投与試験） 104
表 2.5.6-6 75 歳以上の被験者集団の寛解率（M15-656 試験，M14-358 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン又は LDAC の単剤投与試験） 105
表 2.5.6-7 赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験） 107
表 2.5.6-8 主要なリスクの発現割合（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験） 110

図一覧

図 2.5.4-1. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M15-656 試験） 36
図 2.5.4-2. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M16-043 試験［主要解析時］）：FAS 49
図 2.5.4-3. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M16-043 試験［6 ヵ月後の追跡調査時］）：FAS 50
表 2.5.6-1 強度の低い治療法及びその他の治療法の全生存期間及び寛解率 92

図 2.5.6-1　ベネトクラクスのベネフィット・リスク分類 93
図 2.5.6-2　アザシチジン又は LDAC 併用投与下でのベネトクラクスの主要な
ベネフィット及びリスクの発現割合のフォレストプロット
（M15-656 試験及び M16-043 試験，全体集団） 94

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AZA	azacitidine	アザシチジン
BCL-2	B cell lymphoma 2	B 細胞性リンパ腫-2
BCL-XL	B-cell lymphoma-extra large	巨大 B 細胞性リンパ腫
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
CR	complete remission	完全寛解
CR + CRi 率	composite complete remission rate	複合的完全寛解率（CR 又は CRi を達成した被験者の割合）
CRh	complete remission with partial hematologic recovery	部分的血液学的回復を伴う完全寛解
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
ELN	European LeukemiaNet	-
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item	-
EQ-5D-5L	European Quality-of-Life-5 dimensional-5-level	-
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬局
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GHS / QoL	Global Health Status / Quality of Life	全般的健康状態 / 生活の質
HMA	hypomethylating agent	脱メチル化剤
HR	hazard ratio	ハザード比
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group	特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構
LDAC	low dose cytarabine	低用量シタラビン
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MLFS	morphologic leukemia-free state	形態学的に白血病細胞がない状態
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MR	morphologic relapse	形態学的再発
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国総合がんセンターネットワーク
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NPM	nucleophosmin	-
OBF	O’Brien-Fleming	-
ORR	overall response rate	奏効率（CR，CRi 又は PR を達成した被験者の割合）
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	partial remission	部分寛解
PROMIS	patient reported outcomes measurement information system	患者報告アウトカム測定情報システム
PS	performance status	全身状態
RD	resistant disease	治療抵抗
RPTD	Recommended Phase 2 dose	第 II 相パートの推奨用量
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TP53	tumor protein p53	-
V400 mg + AZA	venetoclax 400–mg dose in combination with azacitidine	ベネトクラクス 400 mg とアザシチジン
V600 mg + LDAC	venetoclax 600–mg dose in combination with LDAC	ベネトクラクス 600 mg と LDAC
WHO	World Health Organization	世界保健機関
プラセボ + AZA	placebo in combination with azacitidine	プラセボとアザシチジン
プラセボ + LDAC	placebo in combination with LDAC	プラセボと LDAC

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 急性骨髄性白血病の疫学と病態

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，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 [1,2,3,4,5]。AML は，適切に治療されなければ感染症や出血により短期間で致死的となる重篤な疾患である [5]。世界保健機関（以下「WHO」）分類では，AML は骨髄中又は末梢血中に 20%以上の骨髄芽球が存在する骨髄性新生物と定義されている [6]。

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。米国では，2019 年に新たに AML と診断された患者数は 21450 人と推定されている [7]。AML の診断時の年齢の中央値は 68 歳であり，AML 患者の約 59%は 65 歳以上で診断され，約 3 分の 1 は 75 歳以上で診断されると推定されている [8]。欧州連合（以下「EU」）では，成人の AML の年間罹患率は 5-8（人口 10 万対）であり，70 歳以上の AML の年間罹患率は 15-25（人口 10 万対）と非常に高くなると推定されている [9]。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（厚生労働省患者調査，平成 29 年）[10,11]。また，2018 年に新たに白血病と診断された患者数は 14100 人，AML と診断された患者数は 6393 人と推定されている [12,13]。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 [13]。

AML は，高齢者及び重大な併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない患者が多いことから，すべての白血病の中で生存率が最も低く，死亡者数が最も多い疾患である [1,6]。高齢の AML 患者では，若年の AML 患者と比較して，寛解導入療法に対する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。したがって，高齢の AML は，強力な寛解導入療法の適応となる若年の AML とは臨床的に異なる疾患であると考えられる。米国では，2019 年の AML 患者の死亡者数は 10920 人と推定されている [7]。AML 患者全体の 5 年生存率は 28.7%であり [8]，診断時の年齢が 65 歳未満の患者の 5 年生存率 46.6%に対して，65 歳以上の患者では 7.9%である [14]。また，カナダのがん登録のデータでは，60 歳以上の AML 患者の 1 年及び 3 年生存率は，それぞれ 20.1%及び 8.4%である [15]。日本では，特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究機構（以下「JALSG」）の研究において，化学療法による治療成績は試験によって異なるものの，AML 患者（年齢を問わない）の長期間の生存率は約 30%～40%と報告されている [16,17,18,19,20]。

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い [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 [13]。

以上より，高齢及び重大な併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して，より有効な治療選択肢を提供する必要がある。

2.5.1.2 現行の治療と問題点

若年（60 歳未満）の未治療の AML 患者では，標準量シタラビンをイダルビシン又はダウノルビシンと併用投与する強力な寛解導入療法が推奨されている [5,21]。高齢（60 歳以上）の未治療の AML 患者でも，合併症がなく全身状態が良好（Performance Status［以下「PS」］：0-1）であり，予後良好な染色体核型を有する場合，強力な寛解導入療法が推奨されている [5,21]。しかし，多くの高齢の AML 患者は，PS 不良又は重大な併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない [22]。高齢の AML 患者では，重大な併存疾患を高頻度に有していること，主要臓器の機能障害により強力な寛解導入療法の毒性が高まること，及び身体的機能が低下していることから，強力な寛解導入療法及び強力な寛解導入療法に関連する生命を脅かす感染症に対する忍容性は不良である。重大な併存疾患を有する高齢の AML 患者では，強力な寛解導入療法は治療関連毒性又は治療関連死亡のリスクが高いため，強度の低い治療法よりも良好な治療成績は得られていない [23]。したがって，強力な寛解導入療法は，通常，重大な併存疾患を有する高齢の AML 患者に用いられることはない [24]。また，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い [5]。

米国総合がんセンターネットワーク（以下「NCCN」）ガイドラインでは [21]，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者に対して，強度の低い治療法（アザシチジン，decitabine 又は低用量シタラビン［以下「LDAC」］の単剤療法）に加えて，新たな治療法としてベネトクラクスとアザシチジン，decitabine 又は LDAC の併用療法 [25]，ゲムツズマブオゾガマイシン単剤療法（CD33 陽性 AML）[26]，glasdegib と LDAC の併用療法 [27] などが推奨されている。欧州臨床腫瘍学会（以下「ESMO」）及び European LeukemiaNet（以下「ELN」）のガイドラインでは，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して，脱メチル化剤（以下「HMA」［アザシチジン又は decitabine］）単剤療法，LDAC 単剤療法，及び支持療法が推奨されている [2,9]。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版では，強力な寛解導入療法の適応とならない高齢の未治療の AML 患者に対して，「標準治療は困難だが，治療は可能と判断された症例には，低用量シタラビンや新規薬剤による治療が行われる」と記載されている [5]。日本では，アザシチジンの承認されている効能・効果は「骨髄異形成症候群」であり，適応症として AML は承認されていない。ゲムツズマブ オゾガマイシンは「再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されているが，未治療の AML に対しては承認されていない。また，glasdegib 及び decitabine も日本で承認されていない。したがって，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 LDAC 単剤療法のみである。

芽球割合が 30%超である 65 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，アザシチジンと従来の治療法（強力な寛解導入療法，LDAC 単剤療法又は支持療法）の有効性及び安全性を比較した AZA-AML-001 試験では，アザシチジン単剤療法を受けた被験者の全生存期間（以下「OS」）の中央値は 10.4 ヵ月，完全寛解（以下「CR」）＋血球数回復が不完全な CR（以下「CRi」）率は 27.8%であった [28]。一方，LDAC 単剤療法（20 mg/m^2 皮下，1 日 2 回投与）を受けた被験者の OS の中央値は 6.4 ヵ月，CR＋CRi 率は 25.9%であった。細胞遺伝学的リスクが中程度又は不良であ

る 65 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，decitabine と従来の治療法（LDAC 単剤療法又は支持療法）の有効性及び安全性を比較した DACO-016 試験では，decitabine 単剤療法を受けた被験者の OS の中央値は 7.7 ヵ月，CR + CRi 率は 25.6%であった [4]。一方，従来の治療法（LDAC 単剤療法：215 名，支持療法：28 名）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 CR + CRi 率は 10.7%であった。このように，高齢の AML 患者に対して，HMA 単剤療法は LDAC 単剤療法と比較して有効性を改善することが示唆されたものの，強力な寛解導入療法と比較して有効性は十分ではない。更に，日本では，強度の低い治療法として LDAC 単剤療法のみが使用可能な状況である。

以上より，日本では，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者は，AML 患者全体の約 30%にも及ぶが，標準的治療はなく，その治療選択肢は非常に限られている。日本で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。

2.5.1.3 ベネトクラクスに関する背景情報

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 [29]。

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 [30, 31]，及び DNA 合成阻害剤（シタラビン）との併用 [32] 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 [33]。

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，2012 年 9 月に，米国食品医薬局（以下「FDA」）より慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）に対する希少疾病用医薬品の指定を受けた。2016 年 4 月に「chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion, as detected by an FDA approved test, who have received at least one prior therapy」の効能・効果で FDA より迅速承認され，これが世界で初めてのベネトクラクスの承認であった。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・

効果に対して，単剤投与及びリツキシマブとの併用投与に関する承認を取得した。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「In combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine for the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in adults who are age 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy」の効能・効果で FDA より迅速承認された。

日本では，2019 年 9 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」を効能・効果として，ベネトクラクスの単剤投与及びリツキシマブとの併用投与で承認を取得した。

2.5.1.4 臨床開発計画

ベネトクラクスのがん領域での臨床開発は 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始した。海外では，アッヴィ社及び[redacted]社 / [redacted]社（治験依頼者）が，血液悪性腫瘍の治療を目的として，ベネトクラクスの開発を共同で進めている。ベネトクラクスの臨床試験は，AML，CLL 又は小リンパ球性リンパ腫（以下「SLL」），非ホジキンリンパ腫（以下「NHL」），多発性骨髄腫（以下「MM」），急性リンパ芽球性白血病，並びに骨髄異形成症候群（以下「MDS」）患者を対象として実施されている。日本では，アッヴィ社がベネトクラクスの開発を進めている。

2.5.1.4.1 海外での臨床開発

本承認申請を目的として，AML 患者を対象とし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（日本を含む国際共同第 III 相試験）及び M14-358 試験（海外第 Ib 相試験），ベネトクラクスと LDAC の併用投与試験である M16-043 試験（日本を含む国際共同第 III 相試験）及び M14-387 試験（海外第 I/II 相試験），並びにベネトクラクスの単剤投与試験である M14-212 試験（海外第 II 相試験）の計 5 試験を実施した。また，健康成人女性を対象とした臨床薬理試験である M20-070 試験（海外第 I 相試験）を実施した。

AML 患者を対象として，最初に実施した臨床試験は M14-212 試験であった。

M14-212 試験は，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）を対象として，ベネトクラクスを単剤投与したときの予備的な有効性及び安全性を評価した第 II 相，多施設共同，非盲検試験である（2.7.3.1.2.3.1 項）。本試験は 2 部構成（パート 1 及びパート 2［拡大パート］）とした。主要評価項目は，寛解（CR + CRi + 部分寛解［以下「PR」］）を達成した被験者の割合とした。ベネトクラクスの規定用量は 800 mg（1 日 1 回経口投与）とし，1200 mg まで増量可能とした。

中間解析の結果から，パート 1 で効果不十分と判断し，パート 2 は実施しなかった。最終解析の結果では，ベネトクラクスの単剤投与は，再発 / 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（2.7.3.2.3.1 項），非臨床試験で相乗作用を示したベネトクラクスとアザシチジン又はシタラビンの併用での開発を優先的に進めることにした。

本承認申請時点で M14-212 試験は終了している。

M14-358 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性，薬物動態及び予備的な有効性を評価した第 Ib 相，多施設共同，非無作為化，非盲検試験である（2.7.3.1.2.1.2 項）。本試験は，用量漸増ステージ，拡大ステージ，及び薬物相互作用（以下「DDI」）サブ試験で構成された。用量漸増ステージの主要目的は，ベネトクラクス（規定用量 400，800 及び 1200 mg［1 日 1 回経口投与］）をアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性及び薬物動態を評価することであった。拡大ステージの主要目的は，用量漸増ステージで選択された用量のベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性を確認し，CR，CRi 等の有効性を評価，並びに OS を評価することであった。DDI サブ試験の主要目的は，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾール（強力なシトクロム P450［以下「CYP」］3A 阻害剤）を併用投与したときの，ベネトクラクスの薬物動態及び安全性に対するポサコナゾールの影響を評価することであった。

本試験の用量漸増ステージでは，用量制限毒性（以下「DLT」）は認められず，アザシチジン併用投与下でのベネトクラクスの推奨用量を 400 mg（1 日 1 回経口投与）に決定した。また，曝露-反応解析の結果も，アザシチジン併用投与下でのベネトクラクスの規定用量として，400 mg（1 日 1 回経口投与）が妥当であることを裏付けるものであった（2.7.3.4.1 項）。

本承認申請では，第 3 回中間解析（有効性のデータカットオフ日：2019 年 7 月 19 日，安全性のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を用いた。

M14-387 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性，薬物動態及び予備的な有効性を評価した第 I/II 相，多施設共同，非無作為化，非盲検試験である（2.7.3.1.2.2.2 項）。本試験は 3 つのパート（第 I 相パート，初期第 II 相パート，第 II 相コホート C）で構成された。本試験の第 I 相パートの主要目的は，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性プロファイル及び薬物動態を評価し，投与スケジュール，最大耐量（以下「MTD」）及び第 II 相パートの推奨用量（以下「RPTD」）を検討することであった。第 I 相パートのベネトクラクスの規定用量は，600 及び 800 mg（1 日 1 回経口投与）とした。初期第 II 相パートの主要目的は，奏効率（以下「ORR」，CR＋CRi＋PR）を含む有効性を予備的に評価し，ベネトクラクスを RPTD で LDAC と併用投与したときの安全性プロファイルを明らかにすることであった。第 II 相コホート C の主要目的は，医学的に適応となる支持療法（強力な CYP3A 阻害薬など）を追加投与したときの ORR を評価することであった。

本試験の第 I 相パートに組み入れられた被験者に認められた早期の有効性及び忍容性を考慮して，LDAC 併用投与下でのベネトクラクスの MTD 及び RPTD を 600 mg（1 日 1 回経口投与）に

決定した。また，曝露-反応解析の結果も，LDAC 併用投与下でのベネトクラクスの規定用量として，600 mg（1 日 1 回経口投与）が妥当であることを裏付けるものであった（2.7.3.4.2 項）。

本承認申請では，第 3 回中間解析（有効性のデータカットオフ日：2019 年 7 月 19 日，安全性のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を用いた。

米国では，M14-358 試験及び M14-387 試験の結果に基づいて，2018 年 6 月に承認申請を行い，2018 年 11 月に「In combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine for the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in adults who are age 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy」の効能・効果で FDA より迅速承認された。その後，2020 年 5 月に検証的試験（M15-656 試験及び M16-043 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。

M15-656 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクス又はプラセボをアザシチジンと併用投与したときの有効性及び安全性を評価した国際共同，第 III 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験である（2.7.3.1.2.1.1 項）。米国では，OS を主要評価項目とした。日本及び EU では，OS 及び CR＋CRi 率の 2 つを主要評価項目とした。M14-358 試験の結果に基づいて，ベネトクラクスの規定用量を 400 mg（1 日 1 回経口投与）とした。

本試験でのベネトクラクスの併用薬として，HMA の中からアザシチジンを選択した理由を以下に示す。

- M14-358 試験では，アザシチジンとの併用投与の有効性及び安全性プロファイルは，decitabine との併用投与の結果と類似していたこと。
- アザシチジンと decitanibe の作用機序は類似していることから，これら 2 薬剤の有効性及び安全性プロファイルが類似することが予測可能であること。
- アザシチジン（皮下投与）は，decitabine（静脈内投与）と比較して投与しやすいこと。
- アザシチジンは，decitabine と比較して，世界の多くの国及び地域で使用可能であること。

本承認申請では，CR＋CRi 率は第 1 回中間解析（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日）及び第 2 回中間解析（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）の結果，CR＋CRi 率を除く有効性及び安全性は第 2 回中間解析の結果を用いた。

M16-043 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクス又はプラセボを LDAC と併用投与したときの有効性及び安全性を評価した国際共同，第 III 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験である（2.7.3.1.2.2.1 項）。

主要評価項目は OS とした。M14-387 試験の結果に基づいて，ベネトクラクスの規定用量を 600 mg（1 日 1 回経口投与）とした。

本承認申請では，有効性は主要解析（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）及び 6 ヵ月後の追跡調査（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）を実施し，OS を除く有効性は特に断りのない限り主要解析の結果を用いた。安全性は 6 ヵ月後の追跡調査（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）の結果を用いた。

ベネトクラクスは CLL 患者に対する治療薬として日本，米国及び EU を含む多くの国で承認されており，ベネトクラクス 10 mg 錠，50 mg 錠及び 100 mg 錠が市販されている。しかし，これら 3 製剤間の生物学的同等性は示されていないため，M20-070 試験を実施した。

M20-070 試験は，18 歳以上 60 歳以下の健康成人女性被験者を対象とした第 I 相，無作為化，非盲検，3 期，6 群，単回投与，クロスオーバー試験である。本試験の主要目的は，ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠のベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠に対する生物学的同等性，及びベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠のベネトクラクス 100 mg 錠 1 錠に対する生物学的同等性を評価することであった。

本承認申請時点で M20-070 試験は終了している。

2.5.1.4.2 国内での臨床開発

日本では，最初に M13-834 試験を実施した。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，多施設共同，非無作為化，非盲検試験である（2.7.3.1.2.1.3 項）。M13-834 試験では，第 I 相パートとして Arm A では NHL 又は MM 患者，Arm B では CLL 又は SLL 患者，Arm C では AML 患者を，第 II 相パートとして Arm D では CLL 患者を対象としたが，本概要には Arm C の結果のみを含めた。第 I 相パートの Arm C の主要目的は，60 歳以上の未治療の AML 患者又は再発若しくは難治性の AML 患者を対象として，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性及び薬物動態を評価することであった。ベネトクラクスの規定用量は，先行する M14-358 試験では，アザシチジン併用投与下でのベネトクラクスの推奨用量として 400 mg（1 日 1 回経口投与）が選択されていたことから，M13-834 試験 Arm C でも 400 mg（1 日 1 回経口投与）に設定した（2.7.3.4.1 項）。M13-834 試験 Arm C の結果，安全性及び忍容性が確認されたため，日本人でもアザシチジン併用投与下でのベネトクラクスの規定用量として，400 mg（1 日 1 回経口投与）が妥当であると考えられた。

本承認申請では，第 2 回中間解析（データカットオフ日：2019 年 1 月 18 日）の結果を用いた。

日本から国際共同第 III 相試験である M15-656 試験及び M16-043 試験に参加した。強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象としてベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与したときの有効性について，日本人集団の結果が全体集団の結果と一貫しているか検討した。また，日本人集団の安全性プロファイルが外国人集団と大きな違いがないか検討した。

2.5.1.4.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請では，国際共同第 III 相験である M15-656 試験及び M16-043 試験の結果を主要な試験結果とした。以下にその妥当性を示す。

外因性民族的要因の影響

アザシチジンは，米国及び日本で AML の適応を有していないが，強力な寛解導入療法の適応とならない AML に対する強度の低い治療法として世界各国で使用されている。欧州では，アザシチジンは，造血幹細胞移植の適応とならない，骨髄芽球が 20%～30%で多血球系異形成を伴う AML 患者，又は骨髄芽球が 30%超の AML 患者に対する単剤投与として承認されている [34]。NCCN Compendium®では，アザシチジンは，強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の AML 患者，又は強力な寛解導入療法を拒否した AML 患者に対する強度の低い導入療法として記載されている [35]。日本では，アザシチジンの承認された効能・効果は「骨髄異形成症候群」である。骨髄芽球が 20%～30%の患者は FAB 分類で MDS と定義されるが，WHO の定義では AML に分類されるため，アザシチジンは一部の AML 患者にも使用されている。

LDAC 単剤療法は，強力な寛解導入療法の適応とならない AML に対する強度の低い治療法として世界各国で使用されている。日本の造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版では，強力な寛解導入療法の適応とならない高齢の AML 患者に対して，「標準治療は困難だが，治療は可能と判断された症例には，低用量シタラビンや新規薬剤による治療が行われる」と記載されている [5]。NCCN 及び ELN のガイドラインでも，LDAC 単剤療法は，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対する治療法の 1 つとして推奨されており [2,21]，NCCN Compendium®では，LDAC の静脈内投与又は皮下投与は，強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の AML 患者，又は強力な寛解導入療法を拒否した AML 患者に対する強度の低い導入療法として記載されている [35]。

上記すべての情報，及び 2.5.1.1 項に記載した AML の病態及び疫学の情報に基づき，AML の診断及び治療体系に日本と外国の間で明確な差は認められないことから，外因性民族的要因は大きくないと考えられる。

内因性民族的要因の影響

日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験 Arm C では，アザシチジンと併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態プロファイルは，検討した被験者数は限られているものの，海外で実施された M14-358 試験の結果と大きな違いは認められなかった（2.5.3.3 項）。したがって，ベネトクラクスの薬物動態は，日本人と外国人の間の内因性民族的要因の影響を受けにくいものと考えられた。

日本人集団と全体集団の一貫性

M15-656 試験では，主要評価項目の結果はいずれも日本人集団と全体集団の間で一貫していた。

M16-043 試験では，本試験に組み入れられた日本人被験者数は少なく，主要評価項目の結果を十分に解釈することには限界があるものの，主な副次評価項目の結果を考慮すると，全体集団と同様に有効性が認められたと考える。

また，日本人集団の安全性プロファイルは，M15-656 試験と M16-043 試験ともに外国人集団と大きな違いは認められなかった。

したがって，本承認申請に国際共同第 III 相試験である M15-656 試験及び M16-043 試験の結果を主要な試験結果とすることは妥当であると考える。

2.5.1.5 規制当局の助言

本承認申請に関して，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との医薬品[redacted]相談及び医薬品[redacted]相談を実施した。

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

日本から 2 つの[redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）に[redacted]を[redacted]したため，[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]について，医薬品[redacted]相談を実施した。

PMDA より以下の助言を得た。

- 相談者が提示した[redacted]（[redacted]試験：[redacted]，[redacted]試験：[redacted]）を[redacted]である。ただし，[redacted]，[redacted]よう，[redacted]。
- [redacted]試験及び[redacted]試験のいずれも，相談者が提示した[redacted]（[redacted]試験：[redacted]，[redacted]試験：[redacted]）[redacted]と考える。ただし，[redacted]，[redacted]であること，及び[redacted]ことから，[redacted]について，[redacted]試験に[redacted]及び[redacted]，[redacted]がある。
- [redacted]試験及び[redacted]試験のいずれも，相談者が提示した[redacted]（[redacted]試験：[redacted]及び[redacted]，[redacted]試験：[redacted]）[redacted]である。
- [redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]であるが，相談者が提示した[redacted]により[redacted]はある。ただし，[redacted]であることから，[redacted]

試験の[redacted]，[redacted]，[redacted]がある。

以上の見解を踏まえ，[redacted]試験である[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]とした[redacted]により，[redacted]した。[redacted]試験及び[redacted]試験に[redacted]は，それぞれ[redacted]（[redacted]：[redacted]）及び[redacted]（[redacted]：[redacted]）であった。また，[redacted]試験では，[redacted]について，[redacted]及び[redacted]した。

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

以下の通り，[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]したため，医薬品[redacted]相談を実施した。

（[redacted]試験）

- [redacted]は，[redacted]（[redacted]）[redacted]，及び[redacted]（[redacted]）から，[redacted]する。[redacted]，[redacted]。

（[redacted]試験）

- [redacted]は，[redacted]（[redacted]）[redacted]から，[redacted]（[redacted]）[redacted]する。
- [redacted]試験（[redacted]試験）[redacted]して，[redacted]された。なお，[redacted]試験に[redacted]であり，「[redacted]」（[redacted]）に[redacted]「[redacted]」[redacted]（[redacted]）では，[redacted]（[redacted]）と[redacted]（[redacted]）の[redacted]であった。

PMDA より，以下の助言を得た。

[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]であるが，相談者が提示した[redacted]により[redacted]はある。ただし，[redacted]。

- [redacted]であることから，[redacted]試験の[redacted]，[redacted]がある。

- [redacted]に対して，[redacted]ことから，[redacted]がある。

以上の見解を踏まえ，[redacted]，[redacted]試験の[redacted]（[redacted]）[redacted]こととした。また，[redacted]ことから，[redacted]し，[redacted]こととした。

その後，[redacted]試験では[redacted]こととした。これに伴い，[redacted]には，[redacted]した。

- [redacted]試験では，[redacted]，[redacted]及び[redacted]し，[redacted]。
- [redacted]試験では，[redacted]し，[redacted]。

2.5.1.6 臨床試験データパッケージ

本承認申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

本承認申請では，AML 患者を対象とした M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験，M14-387 試験，及び M14-212 試験，並びに健康成人女性を対象とした M20-070 試験の計 7 試験を評価資料とした。

ベネトクラクスは CLL（SLL を含む）に対する治療薬として，ベネトクラクス 10 mg 錠，50 mg 錠及び 100 mg 錠が市販されている。しかし，これら 3 製剤間の生物学的同等性は示されていないことから，生物学的同等性試験である M20-070 試験を実施し，その結果を本承認申請の臨床データパッケージに追加した。

表 2.5.1-1. 臨床試験（評価資料）の一覧

試験名	試験デザイン	対象患者	登録例数 全体/日本人	主な評価項目
アザシチジンとの併用投与試験				
M15-656	第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（18 歳以上）	433 [a] / 37	有効性［OS, CR + CRi 率, CR 率, CR + CRh 率, 輸血非依存となった被験者の割合, MRD 陰性率, QoL, EFS，寛解持続期間］，安全性, PK
M14-358	第 Ib 相，非盲検，非無作為化，用量漸増及び安全性拡大試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（60 歳以上）	212 / 0	有効性［CR + CRi 率，寛解持続期間, OS］，安全性, PK
M13-834 Arm C	第 I 相，非盲検，非無作為化試験	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）	6 / 6	有効性［ORR (CR + CRi + PR), TTP，寛解持続期間］，安全性, PK
低用量シタラビンとの併用投与試験				
M16-043	第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（18 歳以上）	211 / 27	有効性［OS, CR + CRi 率, CR 率, CR + CRh 率, 輸血非依存となった被験者の割合, MRD 陰性率, QoL, EFS，寛解持続期間］，安全性, PK
M14-387	第 I/II 相，非盲検，非無作為化，用量漸増及び安全性拡大試験	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（60 歳以上）	94 / 0	有効性[ORR (CR + CRi + PR), CR + CRi 率，寛解持続期間, OS]，安全性, PK
単剤投与試験				
M14-212	第 II 相，非盲検，非無作為化試験	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）	32 / 0	有効性［ORR (CR + CRi + PR), CR + CRi 率，寛解持続期間, TTP, PFS, OS］，安全性, PK
臨床薬理試験				
M20-070	第 I 相，非盲検，無作為化，3 期，6 群，単回投与，クロスオーバー試験	健康成人女性（18 歳以上 60 歳以下）	40 / 0	3 製剤（10 mg 錠，50 mg 錠，100 mg 錠）間の生物学的同等性

AML = 急性骨髄性白血病，CR = 完全寛解，CRh = 部分的血液学的回復を伴う完全寛解，CRi = 血球数回復が不完全な完全寛解，EFS = 無イベント生存期間，MRD = 微小残存病変，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PK = 薬物動態，PR = 部分寛解，QoL = quality of life，TTP = 無増悪期間

a. 本試験で登録された被験者数は 443 名であるが，非盲検中国人安全性コホートで登録された被験者 10 名を除いた被験者数である。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

すべての試験は ICH「医薬品の臨床試験の実施の基準」ガイダンス，ヘルシンキ宣言の倫理的概念，並びに各地域の法令及び規制を遵守して実施した。すべての試験は，倫理委員会及び治験審査委員会が審査し，その承認の下に実施した。

2.5.1.8 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

効能・効果（案）：

急性骨髄性白血病

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。

2.5.1.9 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. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. F1000Prime Rep. 2014;6:96.
4. 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.
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. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.
7. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019.
8. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html.
9. Fey MF, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi138-43.
10. 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.
11. 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.
12. 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計 2018 年版. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2018_jp.html.

13. CancerMPact® Treatment Architecture. Acute Myelogenous Leukemia, Japan, v1.2. Kantar Health. 2019.

14. 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.

15. Alibhai SMH, Leach M, Minden MD, et al. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. Cancer. 2009;115(13):2903-11.

16. Ohno R, Kobayashi T, Morishima Y, et al. 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 (JALSG). Leukemia. 1992;6 Suppl 2:92-5.

17. Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M, et al. 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. The Japan Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 1996;14(1):204-13.

18. Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, et al. 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. Int J Hematol. 1999 Aug;70(2):97-104.

19. Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. Int J Hematol. 2010;91(2):276-83.

20. Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, et al. 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. Int J Hematol. 2010 Mar;91(2):284-92.

21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3. 2020.

22. Ma E, Bonthapally V, Chawla A, et al. 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. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;(11):625-36.e3.

23. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. Blood. 2010 Nov 25;116(22):4422-9.

24. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. Cancer. 2013 Aug 1;119(15):2720-7.

25. Venclexta (venetoclax) [US prescribing information]. North Chicago, IL; AbbVie Inc., 2018.

26. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) [US prescribing information]. Philadelphia, PA; Wyeth Pharmaceuticals, Inc., 2017.

27. Daurismo (glasdegib) [US prescribing information]. New York, NY; Pfizer Labs., 2018.

28. 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.

29. Adams JM, Cory S. The BCL-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. Oncogene. 2007;26(9):1324-37.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. Vidaza (azacitidine) [Summary of Product Characteristics]. Utrecht, Netherlands. Celgene Europe B.V., 2008.

35. NCCN Drugs & Biologics Compendium®. Available from: https://www.nccn.org/professionals/drug_compendium/default.aspx.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

本申請で提出したすべての臨床試験において，ベネトクラクスは食後に投与された。ベネトクラクスの血漿中濃度は，初回申請時に提出したものと同一の測定法を用いて測定した。生物薬剤学試験として，健康被験者を対象にベネトクラクス 10 mg 錠を 10 錠，50 mg 錠を 2 錠及び 100 mg 錠を 1 錠投与し，バイオアベイラビリティを評価した M20-070 試験を実施した。ベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠と 100 mg 錠 1 錠，10 mg 錠 10 錠と 50 mg 錠 2 錠，10 mg 錠 10 錠と 100 mg 錠 1 錠は，それぞれ生物学的に同等であった。これらの結果から，これら 3 含量の錠剤は互換使用可能と考えられる。急性骨髄性白血病を対象とした臨床試験で使用したベネトクラクス錠の処方は，初回承認申請に添付した臨床試験で使用したものと同一である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 基本的な薬物動態特性

急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者にベネトクラクスを単剤投与したとき並びに脱メチル化剤（以下「HMA」）又は低用量シタラビン（以下「LDAC」）と併用投与したときの薬物動態（以下「PK」）は，第 I/II 相の M14-212 試験，M14-358 試験，M14-387 試験及び M13-834 試験，並びに第 III 相の M15-656 試験及び M16-043 試験で検討した。これらの試験の要約を本申請の臨床薬理概要に示す（2.7.2.2 項）。AML 患者 13 名にベネトクラクスを単剤療法として 800 mg の用量で反復投与したとき，最高血漿中濃度到達時間の中央値は 6 時間であり，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）の平均値は 3.74 µg/mL，時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「AUC_{24}」）の平均値は 61.6 µg•h/mL であった（2.7.2.2.1 項）。AML を対象とした 5 試験においてベネトクラクスを 10 mg から 1200 mg の用量範囲で 1 日 1 回投与された 771 名の被験者の PK データを用いて，母集団 PK 解析を実施した。最終モデルから得られた主要パラメータの推定値並びに内因性及び外因性共変量の影響はいずれも，慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）/ 小リンパ球性リンパ腫（以下「SLL」），非ホジキンリンパ腫（以下「NHL」）及び健康被験者を対象とした従来のベネトクラクスのモデルから得られた推定値と同様であり，ベネトクラクスの PK は AML 患者と CLL/SLL/NHL 患者で類似していることが示唆された（2.7.2.3.2 項）。アザシチジン又は decitabine と併用投与したときの定常状態におけるベネトクラクスの C_{max} 及び AUC_{24} は，検討した 400–1200 mg の用量範囲で用量比例関係が示された（2.7.2.2.2.1 項）。日本人 AML 患者にベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{24} は，外国人患者とおおむね同程度であった（2.7.2.3.1 項）。アザシチジン，decitabine 又は LDAC との併用はベネトクラクスの PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.2 項及び 2.7.2.3.4.2 項）。ベネトクラクスとの併用は，アザシチジン，decitabine 又は LDAC の PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.1 項から 2.7.2.2.2.4 項）。

2.5.3.2 薬物相互作用試験

M14-358 試験では，強力なチトクローム P450（以下「CYP」）3A 阻害剤であるポサコナゾールと併用投与したときのベネトクラクスの安全性及び PK を評価するため，単一施設において 12 名の被験者を薬物相互作用（DDI）評価パートとして Arm C に組入れた。ベネトクラクス 400 mg を単独投与したときと比較して，ポサコナゾールをベネトクラクス 50 及び 100 mg と併用投与（サイクル 1 の 21 日目から 28 日目）したときのベネトクラクスの C_{max} はそれぞれ 61%及び 86%高く，AUC_{24} はそれぞれ 90%及び 144%高かった（2.7.2.2.2.1 項）。これらの結果は，ベネトクラクスの CYP3A を介した代謝及び P 糖蛋白（P-gp）を介した排出に対するポサコナゾールの阻害と一致している。更に，ベネトクラクスの見かけのクリアランスに対する CYP3A 阻害剤併用投与の影響について，母集団 PK 解析により検討した（R&D/19/0625）。最終モデルより，強力な CYP3A 阻害剤の投与はベネトクラクスの見かけのクリアランスを約 82%低下させることが示された。ポサコナゾールの CYP3A 阻害効果は，他の強力な CYP3A 阻害剤とおおむね同程度である。

AML 患者は発熱性好中球減少症及び生命を脅かす真菌感染症のリスクが高く，これらの患者には大部分が強力又は中程度の CYP3A 阻害剤であるアゾール系抗真菌薬が，標準治療として侵襲性真菌感染症の予防及び治療のために広く使用されている。

抗真菌薬の予防投与が極めて重要であること及び AML を対象としたベネトクラクスの第 I/II 相試験（M14-358 試験及び M14-387 試験）では，腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）の発現リスクが低かったことを考慮し，第 III 相試験（M15-656 試験及び M16-043 試験）において用量漸増期に抗真菌薬を併用する場合は，ベネトクラクスを減量して投与した。TLS の予防及び治療開始前に白血球数（WBC）を 25000 /μL 未満にコントロールしてベネトクラクスを毎日用量漸増投与した場合に，これらの AML に関する試験で認められた TLS のリスクは低かった（2.5.5 項）。用量漸増後にベネトクラクスを強力な CYP3A 阻害剤と併用投与する場合，ベネトクラクスの用量を 400 mg 又は 600 mg から 100 mg 以下に減量することにより，ベネトクラクスの曝露量が CYP3A 阻害剤非存在下での安全かつ有効な曝露量範囲に維持される。更に，CYP3A 阻害剤の使用は AML 患者における曝露－有効性解析又は曝露－安全性解析の有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.3.1 項）。

したがって，用量漸増期間中及び期間後のいずれにおいても，AML 患者に対してベネトクラクスの適切な減量を行って抗真菌剤を含む CYP3A 阻害剤と併用することは可能である。表 2.5.3-1 に AML 患者を対象とした第 III 相試験である M15-656 試験及び M16-043 試験において変更した用量を示す。

表 2.5.3-1. AML 患者に対する CYP3A 阻害剤併用時のベネトクラクスの推奨用法・用量

併用薬剤	開始用量及び漸増用量	用量漸増期後の維持用量（1 日量）
強力な CYP3A 阻害剤	投与 1 日目 – 10 mg 投与 2 日目 – 20 mg 投与 3 日目 – 50 mg	ベネクレスタの用量を 50 mg に減量すること
中程度の CYP3A 阻害剤	ベネクレスタの用量を半量以下に減量すること	

AML = 急性骨髄性白血病; CYP = チトクローム P450

2.5.3.3 内因性要因の影響

2.5.3.3.1 年齢，体重，人種及び性別の影響

母集団 PK 解析を用いて，年齢，体重，人種及び性別の影響を評価した。ベネトクラクスの曝露量と年齢，体重又は性別との間に関連性は認められなかった。母集団 PK モデルにおいて人種（アジア人対非アジア人）は有意な共変量であり，アジア人は非アジア人よりも相対的バイオアベイラビリティが 67%高かったが，曝露量の範囲はアジア人と非アジア人でおおむね同程度であった。（2.7.2.3.3.1 項）

ノンコンパートメント解析により算出した個体別のベネトクラクスの曝露量を，日本人被験者（M13-834 試験），中国人被験者（M15-656 試験及び M16-043 試験），非アジア人被験者

（M14-358 試験及び M14-387 試験）間で比較した。個々の用量で正規化した日本人被験者におけるベネトクラクスの曝露量は，中国人被験者及び非アジア人被験者とおおむね同程度であった。

したがって，年齢，体重，人種及び性別などの内因性要因に対する用量調節は不要である（2.7.2.3.3.1 項）。

2.5.3.3.2 肝機能障害の影響

母集団 PK 解析から，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者におけるベネトクラクスの PK は，肝機能が正常な被験者と同様であることが示されている。したがって，軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である（2.7.2.3.3.2 項）。

2.5.3.3.3 腎機能障害の影響

母集団 PK 解析から，軽度，中等度又は重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 PK は，正常な腎機能を有する被験者と同様であることが示された（2.7.2.3.3.3 項）。本データから，軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上）を有する被験者に対する用量調節が不要であることが支持される。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する AML 患者 6 例ではベネトクラクスの PK に影響がみられなかったが，臨床経験は限られている。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）又は透析中患者に対する推奨用量は決定されていない。

2.5.3.4 曝露－反応解析及び用量設定根拠

新たに AML と診断された患者に対するベネトクラクスの申請用法・用量を裏付ける PK，母集団 PK 及び曝露－反応解析に関する詳細は，2.7.2 項に記載した。

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＋ 血球数の回復が不完全な完全寛解（CRi），CR ＋ 部分的な血液学的回復を伴う完全寛解（CRh），全生存期間（OS），無イベント生存期間（EFS）又は血小板及び赤血球（RBC）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 以上の血小板減少症，グレード 3 以上の感染症及びグレード 3 以上の好中球減少症との関連性を評価した。HMA とベネトクラクスの併用投与（2.7.2.3.5.1 項）及び LDAC とベネトクラクスの併用投与（2.7.2.3.5.2 項）について，個別に曝露－反応解析を実施した。

2.5.3.4.1 脱メチル化剤とベネトクラクスの併用投与

評価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 AUC（以下「AUC_{ss}」）の四分位値プロットから，アザシチジンとプラセボを併用投与したときと比べて，HMA（アザシチジン又は decitabine）とベネトクラクスを併用投与したときの有効性は明らかに高い傾向が示された。HMA とベネトクラクスを併用投与した被験者において，明確な曝露－反応関係は認められなかった。アザシチジンを併用投与したプラセボのデータを除外したときのモデルに基づく解析から，検討した用量範囲（400 mg から 1200 mg）では有意な曝露－反応関

係が認められなかったことが確認され，ベネトクラクスのベネフィットが既に 400 mg で最大になっていることが示唆された。

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 以上の感染症の発現率との間に明らかな関連性は認められなかった。M15-656 試験で得られた臨床所見と同様に，プラセボとアザシチジンを併用投与した場合と比べて，ベネトクラクスと HMA（アザシチジン又は decitabine）を併用投与した場合に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率が高かった。アザシチジンを併用投与したプラセボ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。

有効性及び安全性両方の観点から，これらの結果は寛解導入療法の適応とならない新規に AML と診断された患者に対して HMA と併用投与するベネトクラクスの用量が 400 mg であることを裏付けるものである（2.7.2.3.5.1 項）。

2.5.3.4.2 低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与

検討したすべての有効性評価項目について，AUC_{ss} の四分位値プロットから，LDAC とプラセボを併用投与したときと比べて，LDAC とベネトクラクスを併用投与したときの有効性は明らかに高い傾向が認められた。LDAC とベネトクラクスを併用投与した被験者において，明らかな曝露－反応関係は認められなかった。LDAC を併用投与したプラセボのデータを除外したモデルに基づく解析から，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，ベネトクラクスのベネフィットは 600 mg の用量までで達成されていて，より高用量において明確な付加的ベネフィットはないことが示唆された。

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 以上の感染症の発現率との間に明らかな関連性は認められなかった。M16-043 試験で得られた臨床所見と同様に，LDAC とプラセボを併用投与した場合と比べて，LDAC とベネトクラクスを併用投与した場合に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率が高かった。しかしながら，LDAC を併用投与したプラセボ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の発現との間に有意な曝露－反応関係は認められなかった。

有効性及び安全性両方の観点から，これらの結果は強力な寛解導入療法の適応とならない新規に AML と診断された患者に対する LDAC と併用投与するベネトクラクスの用量が 600 mg であることを裏付けるものである（2.7.2.3.5.2 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

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（以下「AML」）患者に，ベネトクラクスをアザシチジン又は低用量シタラビン（以下「LDAC」）と併用投与したときの有効性，及びベネトクラクスを単剤投与したときの有効性を評価した。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの有効性は，日本を含む国際共同，第 III 相，プラセボ対照試験として実施した M15-656 試験（5.3.5.1-1 項），海外で実施した第 Ib 相試験である M14-358 試験（5.3.5.2-2 項），及び国内で実施した第 I/II 相試験である M13-834 試験（AML 患者を対象とした Arm C）（5.3.5.2-1 項）の結果により評価した。ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの有効性は，日本を含む国際共同，第 III 相，プラセボ対照試験として実施した M16-043 試験（5.3.5.1-2 項），及び海外で実施した第 I/II 相試験である M14-387 試験（5.3.5.2-3 項）の成績により評価した。ベネトクラクス単剤投与時の有効性は，海外で実施した第 II 相試験である M14-212 試験（5.3.5.2-4 項）で評価した。

上記 6 試験すべてを評価資料としてベネトクラクスの有効性を評価した。

2.5.4.1.1 試験デザイン

<u>アザシチジンとの併用投与試験</u>

M15-656 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の 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，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。主要目的は，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」）を指標として，プラセボ + AZA 併用投与と比較して，V400 mg + AZA 併用投与の有効性を評価することであった。適格性基準を満たした被験者を，年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上），細胞遺伝学的リスク（中程度，不良）及び地域（米国，欧州，中国，日本，その他）を層別因子として，V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群にそれぞれ 2：1 の比率で無作為に割り付けた。ベネトクラクス（400 mg）又はプラセボは，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回経口投与とし，アザシチジン（75 mg/m^2）は各サイクルの 1–7 日目に 1 日 1 回皮下又は静脈内投与した。

M14-358 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性，及び予備的にベネトクラクスとアザシチジンの併用投与又はベネトクラクスと decitabine の併用投与の有効性を検討する海外第 Ib 相，非盲検，非無作為化試験であった。本申請ではアザシチジンとの併用投与を対象とするため，本有効性の概括評価では，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した結果のみを示す。用量漸増ステージの主要目的は，標準的な用量及びスケジュールでの脱メチル化剤（以下「HMA」）であるアザシチジン（Arm B）をベネトクラクスと併用投与した

ときの安全性及び薬物動態を評価することであった。拡大ステージ 1 及び 2 の主要目的は，未治療の AML 患者を対象にベネトクラクスをアザシチジン（Arm E 及び Arm G）と併用投与したときの安全性を評価することであった。有効性では CR，CRi 等を評価，及び OS を算出した。ベネトクラクス（400 mg，800 mg 又は 1200 mg）は，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回経口投与とし，アザシチジン（75 mg/m^2）は各サイクルの 1–7 日目に 1 日 1 回皮下又は静脈内投与した。

M13-834 試験は，血液がんの日本人被験者を対象とした第 I/II 相，非盲検，非無作為化試験であった。本有効性の概括評価では AML 患者を対象とした第 I 相パートの Arm C の結果を示す。Arm C の主な目的は，60 歳以上の未治療の AML 患者，又は再発又は難治性の AML 患者を対象に，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性及び薬物動態の特性を示すことであった。ベネトクラクス（400 mg）は，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回経口投与し，アザシチジン（75 mg/m^2）は各サイクルの 1–7 日目に 1 日 1 回皮下又は静脈内投与した。

<u>低用量シタラビンとの併用投与試験</u>

M16-043 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクス 600 mg と 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，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。主要目的は，OS を指標として，V600 mg + LDAC 併用投与の有効性をプラセボ + LDAC 併用投与と比較して，評価することであった。適格性基準を満たした被験者を，AML の発症様式（初発，二次性），年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上），及び地域（米国，欧州，中国，日本，その他）を層別因子として，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群にそれぞれ 2 : 1 の比率で無作為に割り付けた。ベネトクラクス（600 mg）又はプラセボは，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回経口投与し，LDAC（20 mg/m^2）は各サイクルの 1–10 日目に 1 日 1 回皮下投与した。

M14-387 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの薬物動態，安全性及び有効性を評価するための第 I/II 相，非盲検，非無作為化試験であった。本試験は 3 つのパート（第 I 相パート，初期第 II 相パート，第 II 相コホート C）から構成された。第 I 相パートの主要目的は，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性プロファイル及び薬物動態を，標準的な 3 + 3 デザインを使用して評価し，投与スケジュール，最大耐量（以下「MTD」）及び第 II 相パートの推奨用量（以下「RPTD」）を検討することであった。ベネトクラクスの規定用量は，用量レベル 1，2，3，4 及び 5 ではそれぞれ 600，800，1200，1600 及び 2000 mg とした。初期第 II 相パートの主要目的は，奏効率（以下「ORR」，CR + CRi + 部分寛解［以下「PR」］）を含む有効性を予備的に評価し，ベネトクラクスを RPTD で併用投与したときの安全性プロファイルを明らかにすることであった。第 II 相コホート C の主要目的は，医学的に適応となる支持療法（チトクロム P450［以下「CYP」］3A を強力に阻害する薬剤等）を追加投与したときの ORR を評価することであ

った。ベネトクラクスは，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回経口投与し，LDAC（20 mg/m^2）は各サイクルの 1–10 日目に 1 日 1 回皮下投与した。

単剤投与試験

M14-212 試験は，18 歳以上の AML 患者を対象に，ベネトクラクス単剤の経口投与による安全性及び予備的な有効性を評価する第Ⅱ相，非盲検，非無作為化試験であった。本試験の主要目的は，再発又は難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対するベネトクラクス経口投与の予備的な有効性を評価することであった。ベネトクラクス（800 mg）を 1 日 1 回経口投与した。治験薬投与開始 4 週間後に CR / CRi 未達成，かつ腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）関連のシグナルが認められない場合には，ベネトクラクスを 1200 mg まで増量することを可能とした。

2.5.4.1.2　統計解析

アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験での主要評価項目は，日本及び欧州連合（以下「EU」）では，CR + CRi 率（治験責任医師の評価）及び OS とした。有効性の重要な副次的評価項目は，サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率，CR 率，ベースライン後の赤血球及び / 又は血小板の輸血非依存率，患者報告アウトカム測定情報システム（以下「PROMIS」），Cancer Fatigue SF 7a の全般的疲労スコアのベースラインからの変化量，European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item （以下「EORTC QLQ-C30」）の全般的健康状態 / 生活の質（以下「GHS / QoL」）尺度のベースラインからの変化量，無イベント生存期間（以下「EFS」），CR + CRi が認められた被験者の微小残存病変（以下「MRD」）陰性率，並びにバイオマーカーサブグループ（FMS 様チロシンキナーゼ 3［以下「FLT3」］，isocitrate dehydrogenase［以下「IDH」］1，IDH 2）での CR + CRi 率及び OS とした。他の副次的評価項目は，CR 又は部分的血液学的回復を伴う完全寛解（以下「CRh」）を達成した被験者の割合（以下「CR + CRh 率」），サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率，寛解持続期間（CR + CRi，CR 又は CR + CRh 持続期間），並びに CR + CRi 率，EFS 及びサイクル 2 開始時までの CR + CRi 率（独立評価委員会の評価）とした。各投与群（V400 mg + AZA 群，プラセボ + AZA 群）の OS の分布は，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上）及び細胞遺伝学的リスク（中程度，不良）で層別化した log-rank 検定を用いて投与群間で比較した。有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析には，固定順序法を用いて多重性を調整することとした。主要評価項目（CR + CRi 率及び OS）間で有意水準（両側 0.05）を分割して，CR + CRi 率の解析（治験責任医師の評価に基づく）の有意水準は 0.01，OS の解析の有意水準は 0.04 と設定した。CR + CRi 率の統計検定で有意差が検出された場合，CR + CRi 率の解析に割り当てた有意水準 0.01 を OS の解析に再利用することとした。OS の統計検定で有意差が検出されない場合，有効性の副次的評価項目のいずれも統計学的有意差は示されないこととした。OS の統計検定で有意

差が検出された場合，統計解析計画書で規定した順序で重要な副次評価項目について順次解析することとした。OS 及び重要な副次評価項目の検定は O'Brien-Fleming（以下「OBF」）境界に基づいた（M15-656 試験_統計解析計画書 Table 9）。第 1 回目の中間解析で CR + CRi 率に統計学的な有意差が認められた場合には，第 2 回目の中間解析での OS の有意水準は OBF 境界に基づき両側 0.02 とした。第 1 回目及び第 2 回目の中間解析で各評価項目に対して実際に用いた OBF 境界を 2.7.3.1.3.1.1 項に示した。本試験の被験者集団は，非盲検下で実施する中国人安全性コホートの被験者 10 名，初版の治験実施計画書に基づいて無作為化された被験者 2 名（グループ 1），及び改訂された治験実施計画書（Amendment 1 以降）に基づいて無作為化された被験者（グループ 2）より構成されている。治験実施計画書の改訂に伴い，割付け時の層別因子を変更していることから，本試験の有効性の解析は，グループ 2 のすべての被験者（最大の解析対象集団［以下「FAS」］）を対象として実施した。有効性の中間解析を 2 回実施した。第 1 回目の中間解析は，グループ 2 で最初の 226 名が無作為化されてから 6 ヵ月経過した時点でデータカットオフ（2018 年 10 月 1 日）し，CR + CRi のみを解析・評価した（CR + CRi の主要解析）。第 2 回目の中間解析は，OS イベントが約 270 件（最終解析に必要な OS イベント数 360 件のうちの 75%）に達した時点でデータカットオフ（2020 年 1 月 4 日）し，グループ 2 のすべての被験者（FAS）を対象に，すべての評価項目について解析・評価した。また，第 2 回目の中間解析では FAS（全体集団）の部分集団として，日本人集団の有効性の解析を実施し，全体集団と日本人集団の有効性を比較した。本有効性の概括評価では，特に断りのない限りグループ 2 のすべての被験者（FAS）を対象とした第 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）に基づく結果を示す。

M14-358 試験での評価項目は，CR 率，CRi 率，CRh 率，PR 率，骨髄検査に基づく形態学的に白血病細胞がない状態（以下「MLFS」）率，治療抵抗（以下「RD」）率，形態学的再発（以下「MR」）率，輸血依存であったがベースライン後に輸血非依存になった被験者の割合とした。本試験の解析対象集団は FAS とし，用量漸増ステージ並びに拡大ステージ 1 及び 2 の被験者のデータを統合して解析した。カットオフ日（2019 年 7 月 19 日）までの結果を示した。

M13-834 試験 Arm C での評価項目は，CR 率，CRi 率，PR 率，MLFS 率，RD 率，MR 率とした。本試験では，Arm C でベネトクラクスの投与を受けた AML 全被験者を解析対象集団とした。カットオフ日 2019 年 1 月 18 日までの結果を示した。

<u>低用量シタラビンとの併用投与試験</u>

M16-043 試験での主要評価項目は OS とした。有効性の重要な副次的評価項目は，CR + CRi 率，サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率，CR 率，ベースライン後の赤血球及び / 又は血小板の輸血非依存率，PROMIS，Cancer Fatigue SF 7a の全般的疲労スコアのベースラインからの変化量，EORTC QLQ-C30 の GHS / QoL 尺度のベースラインからの変化量，EFS，CR + CRi が認められた被験者の MRD 陰性率，並びにバイオマーカーサブグループ（FLT3，IDH 1/2）での CR + CRi 率及び OS とした。他の副次的評価項目は，CR + CRh 率，サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率，寛解持続期間（CR + CRi，CR 又は CR + CRh 持続期間），並びに CR + CRi 率，EFS 及びサイク

ル 2 開始時までの CR＋CRi 率（独立評価委員会の評価）とした。各投与群の OS の分布は，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，AML の発症様式（初発，二次性）及び年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上）で層別化した log-rank 検定を用いて投与群間を比較した。有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析には，固定順序法を用いて多重性を調整することとした。主要評価項目である OS の統計検定で有意差が検出されない場合，有効性の副次的評価項目のいずれも統計学的有意差は示さないこととした。OS の統計検定で有意差が検出された場合，統計解析計画書で規定した順序で重要な副次評価項目について順次解析することとした。OS 及び重要な副次評価項目の検定は OBF 境界に基づいた（M16-043 試験_統計解析計画書 Table 7）。死亡イベント数が事前に定めた 133 件に達した時点でデータカットオフ（2019 年 2 月 15 日）し，FAS を対象に主要解析を実施した。更に，その 6 ヵ月後に追跡調査（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）も実施した。本有効性の概括評価では，6 ヵ月後の追跡調査の結果は，OS のみ示した。主要解析時及び 6 ヵ月後の追跡調査時の FAS（全体集団）の部分集団として日本人集団の有効性の解析を実施し，全体集団と日本人集団の有効性を比較した。

M14-387 試験での評価項目は，CR 率，CRi 率，CRh 率，PR 率，MLFS 率，RD 率，PD 率，寛解持続期間，OS，及びベースライン後に輸血非依存となった被験者の割合とした。本試験の解析対象集団は FAS とし，第 I 相パート，初期第 II 相パート，第 II 相コホート C の被験者の結果を統合して解析した。カットオフ日 2019 年 7 月 19 日までの結果を示した。

単剤投与試験

M14-212 試験での主要評価項目は，寛解（CR，CRi 又は PR）を達成した被験者の割合とした。Simon の 2 段階最適デザインを用いて組み入れた被験者 54 名中 16 名以上が寛解を達成した場合，本試験の目標は達成できたとみなすこととした。副次的評価項目は，CR 率，CRi 率，CR＋CRi 率，寛解持続期間，無増悪期間（以下「TTP」），無増悪生存期間（以下「PFS」），OS，MRD 陰性を達成した被験者の割合，及び移植に至った被験者の割合とした。本試験の解析対象集団は，ベネトクラクスが少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を対象とした。本試験は終了しており，最終報告書までの結果を示した。

2.5.4.2 アザシチジンとの併用投与試験

2.5.4.2.1 被験者の内訳及びベースラインの特性

M15-656 試験のグループ 2 では，V400 mg＋AZA 群に 286 名，プラセボ＋AZA 群に 145 名の合計 431 名が無作為に割り付けられた。V400 mg＋AZA 群では 282 名，プラセボ＋AZA 群では 143 名の合計 425 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。V400 mg＋AZA 群及びプラセボ＋AZA 群の男性の割合はそれぞれ 60.1 及び 60.0%（以下同順）であった。人種は両群とも白人が最も多く，それぞれ 75.9%及び 75.2%で，EU（それぞれ 40.6%及び 40.7%）での参加が多かった。年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 76 歳（49–91 歳）及び 76 歳（60–90 歳）であった。V400 mg＋AZA 群及びプラセボ＋AZA 群で，細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合はそ

れぞれ 63.6% / 36.4%及び 61.4% / 38.6%であり，AML の発症様式（初発 / 二次性）はそれぞれ 74.8% / 25.2%及び 75.9% / 24.1%であった。人口統計学的特性では，V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群間に大きな差異は認められなかった。

M14-358 試験では，規定用量 400，800 及び 1200 mg が投与された被験者数はそれぞれ 84 名，37 名及び 6 名であった。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者 84 名の 60.7%は男性であり，大半は白人（91.0%）で，米国（83.3%）での参加であった。年齢の中央値（範囲）は 74.5 歳（61–90 歳）であった。細胞遺伝学的リスクの割合は中程度が 59.5%及び不良が 39.3%であり，AML の発症様式は初発が 75.0%，二次性（骨髄異形成症候群［以下「MDS」］及び骨髄増殖性新生物［以下「MPN」］を含む）が 25.0%であった。人口統計学的特性では，ベネトクラクスの規定用量間で大きな差異はなかった。

M13-834 試験 Arm C では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した 6 名が登録された。6 名のうち 3 名は男性で，年齢の中央値（範囲）は 75 歳（66–80 歳）であった。細胞遺伝学的リスク（中程度及び不良）を有する被験者の割合はそれぞれ 66.7%（4 名）及び 33.3%（2 名）であり，AML の発症様式は初発が 66.7%（4 名），二次性が 33.3%（2 名）であった。

2.5.4.2.2 有効性の成績

2.5.4.2.2.1 全生存期間

M15-656 試験の EU 及び日本での主要評価項目は，CR + CRi 率（治験責任医師の評価）及び OS であった。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）であり，プラセボ + AZA 群（145 名）9.6 ヵ月（95%信頼区間：7.4–12.7 ヵ月）と比較して統計学的に有意に延長した（ハザード比［以下「HR」］ = 0.662，95%信頼区間 0.518–0.845，$P < 0.001$［層別 log-rank 検定］（表 2.5.4-1，図 2.5.4-1））。

M14-358 試験では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（84 名）の OS の中央値は 16.4 ヵ月（95%信頼区間：11.3–24.5 ヵ月）であった。

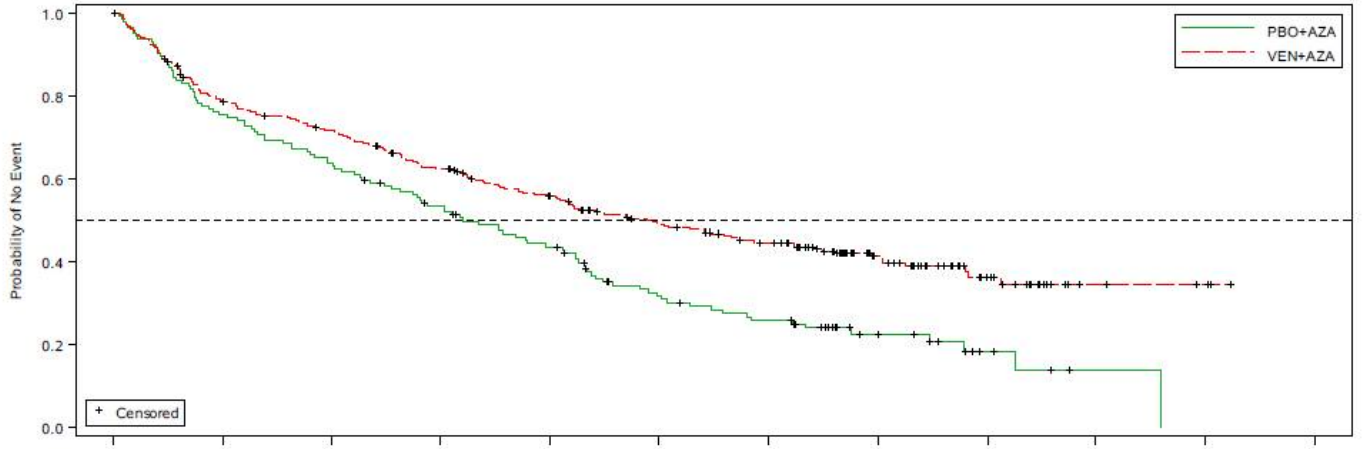
M13-834 試験の Arm C では，データカットオフ時でベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者 6 名中 4 名が生存中であり，OS の中央値は推定不能であった。

表 2.5.4-1. 全生存期間（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）

	M15-656		M14-358	M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA (N=286)	Placebo + AZA (N=145)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=84)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=6)
Study survival follow-up (months) - Median [range]	20.7 [0.0 - 30.7]	20.2 [0.2 - 28.8]	28.9 [0.4 - 42.0]	9.2 [1.9 - 18.7]
Exposure duration (months) - Median [range]	7.6 [0.0 - 30.7]	4.3 [0.1 - 24.0]	6.4 [0.1 - 38.1]	8.7 [0.7 - 19.0]
Number of subjects with event n (%)	161 (56.3%)	109 (75.2%)	54 (64.3)	2 (33.3)
Duration of overall survival (months)				
25th [95% CI]	4.8 (2.8, 6.5)	3.4 (2.1, 4.9)	6.0 [3.4, 9.9]	7.0 [6.2, -]
50th [95% CI]	14.7 (11.9, 18.7)	9.6 (7.4, 12.7)	16.4 [11.3, 24.5]	- [6.2, -]
75th [95% CI]	- [- , -]	18.7 (14.7, 28.8)	40.3 [28.7, -]	- [6.2, -]
P-value	< 0.001		NA	NA
Hazard ratio	0.662		NA	NA
Survival Estimate at month 6 (%) [95% CI]	71.9 (66.3, 76.8)	63.9 (55.5, 71.2)	75.0 (64.3, 82.9)	100.0 (100.0, 100.0)
Survival Estimate at month 12 (%) [95% CI]	55.8 (49.7, 61.5)	43.8 (35.5, 51.8)	56.9 (45.6, 66.7)	60.0 (12.6, 88.2)
Survival Estimate at month 24 (%) [95% CI]	36.5 (29.7, 43.4)	18.3 (11.1, 27.0)	40.5 (29.8, 50.9)	NA

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; LDAC = low dose cytarabine; NA = not applicable.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__3.1.5，Table 14.2__1.1，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 6，Table 14.1__7.1.1，Figure 9，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1__8.1.2，Table 14.2__3.1.1，Table 14.2__3.4

図 2.5.4-1. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M15-656 試験）



	Events	Survival Estimate (%) (95% CI) Month 6	Month 12	Month 24	Median (Months) [95% CI]	Log-rank P-value$	COX PH HR[95% CI]$
PBO+AZA (N=145)	109	63.9 (55.5, 71.2)	43.8 (35.5, 51.8)	18.3 (11.1, 27.0)	9.6 (7.4, 12.7)		
VEN+AZA (N=286)	161	71.9 (66.3, 76.8)	55.8 (49.7, 61.5)	36.5 (29.7, 43.4)	14.7 (11.9, 18.7)	<0.001	0.662 (0.518, 0.845)

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; Cox PH = Cox proportional hazard model; HR = hazard ratio; PBO = placebo; VEN = venetoclax.

$ Stratified by age (18 - <75, ≥75) and cytogenetics (intermediate risk, poor risk) from interactive voice response system (IVRS) / interactive web response system (IWRS).

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__11.1

2.5.4.2.2.2 最良効果

M15-656 試験で，第 1 回データカットオフ時（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（$P < 0.001$，Cochran-Mantel-Haenszel［以下「CMH」］検定）。

M15-656 試験で，第 2 回データカットオフ時（グループ 2 の 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（$P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.5.4-3）。CR + CRi 持続期間の中央値は，V400 mg + AZA 群が 17.5 ヵ月（95%信頼区間：13.6 ヵ月–Not all Evaluated［以下「NE」］）であり，プラセボ + AZA 群（13.4 ヵ月［95%信頼区間：5.8–15.5 ヵ月］）と比較して長かった（表 2.5.4-4）。CR + CRh 率は V400 mg + AZA 群が 64.7%（95%信頼区間：58.8%–70.2%）であり，プラセボ + AZA 群（22.8%［95%信頼区間：16.2%–30.5%］）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。また，CR + CRh 持続期間の中央値は，V400 mg + AZA 群が 17.8 ヵ月（95%信頼区間：15.3 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群（13.9 ヵ月［95%信頼区間：10.4–15.7 ヵ月］）と比較して長かった。CR 率は，V400 mg + AZA 群が 36.7%（95%信頼区間：31.1%–42.6%）であり，プラセボ + AZA 群（17.9%［95%信頼区間：12.1%–25.2%］）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。また，CR 持続期間の中央値は，V400 mg + AZA 群が 17.5 ヵ月（95%信頼区間：15.3 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群（13.3 ヵ月［95%信頼区間：8.5–17.6 ヵ月］）と比較して長かった。初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は，V400 mg + AZA 群 1.3 ヵ月（0.6–9.9 ヵ月）に対して，プラセボ + AZA 群では 2.8 ヵ月（0.8–13.2 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，V400 mg + AZA 群では 43.4%（95%信頼区間：37.5%–49.3%）であり，プラセボ + AZA 群 7.6%（95%信頼区間：3.8%–13.2%）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。

M14-358 試験では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（84 名）での CR + CRi 率は 71.4%であり，CR + CRi 持続期間の中央値は 21.9 ヵ月（95%信頼区間：15.1–30.2 ヵ月）であった。CR + CRh 率は 64.3%であり，CR + CRh 持続期間の中央値は 21.7 ヵ月（95%信頼区間：14.6–30.3 ヵ月）であった。CR 率は 44.0%であり，CR 持続期間の中央値は 23.5 ヵ月（95%信頼区間：15.1–30.2 ヵ月）であった。初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は 1.2 ヵ月（0.7–7.7 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，46.4%であった。

M13-834 試験 Arm C（6 名）では，CR + CRi 率は 83.3%，CR + CRh 率は 50.0%，CR 率は 50.0%であった。CR + CRi，CR + CRh 及び CR の寛解持続期間の中央値はいずれも推定不能であった。

表 2.5.4-2. 最良効果の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）

	M15-656		M14-358	M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA (N=286)	Placebo + AZA (N=145)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=84)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=6)
Subject best IWG response - n (%)				
Complete remission (CR)	105 (36.7)	26 (17.9)	37 (44.0)	3 (50.0)
Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi)	85 (29.7)	15 (10.3)	23 (27.4)	2 (33.3)
Partial remission (PR)	3 (1.0)	3 (2.1)	0	0
Morphologically leukemia free state (MLFS)	24 (8.4)	6 (4.1)	6 (7.1)	0
Resistant disease (RD)	36 (12.6)	69 (47.6)	14 (16.7)	1 (16.7)
Confirmed Morphologic Relapse (MR)	0	0	NA	NA
Disease progression (PD)	3 (1.0)	6 (4.1)	2 (2.4)	0
Discontinued with no response data (DS)	30 (10.5)	20 (13.8)	2 (2.4)	0
Non-response but still active (NR)	0	0	0	0
Study survival follow-up (months) - Median [range]	20.7 [0.0 - 30.7]	20.2 [0.2 - 28.8]	28.9 [0.4 - 42.0]	9.2 [1.9 - 18.7]

AZA = azacitidine; IWG = International Working Group; NA = not applicable.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　3.1.5，Table 14.2　2.1.1，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 6，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2　3.1.1

表 2.5.4-3. CR + CRi 率の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）

	M15-656		M14-358	M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA (N=286)	Placebo + AZA (N=145)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=84)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=6)
CR + CRi rate (as best response) - n (%) [95%CI]#				
CR	105 (36.7) [31.1, 42.6]	26 (17.9) [12.1, 25.2]	37 (44.0) [33.2, 55.3]	3 (50.0) [11.8, 88.2]
P-value	< 0.001		NA	NA
CRi	85 (29.7) [24.5, 35.4]	15 (10.3) [5.9, 16.5]	23 (27.4) [18.2, 38.2]	2 (33.3) [4.3, 77.7]
CR + CRi	190 (66.4) [60.6, 71.9]	41 (28.3) [21.1, 36.3]	60 (71.4) [60.5, 80.8]	5 (83.3) [35.9, 99.6]
P-value	< 0.001		NA	NA
Subjects with best response of CR/CRi - mean (SD) median [range] Time to the 1st response (month)				
CR + CRi	2.1 (1.82) 1.3 [0.6-9.9]	3.3 (2.61) 2.8 [0.8-13.2]	1.8 (1.38) 1.2 [0.7-7.7]	1.8 (2.04) 1.0 [0.8-5.5]

	M15-656		M14-358	M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA (N=286)	Placebo + AZA (N=145)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=84)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=6)
Time to best response (month)				
CR	4.5 (4.38) 3.2 [0.9-24.5]	4.5 (2.95) 4.0 [1.0-13.2]	3.0 (2.57) 2.1 [0.7-10.9]	8.6 (6.43) 5.4 [4.5-16.0]
CRi	2.4 (2.03) 1.3 [0.6-8.8]	3.5 (2.77) 3.4 [0.8-11.2]	1.9 (1.57) 1.3 [0.8-7.7]	0.9 (0.09) 0.9 [0.8-1.0]
CR + CRi	3.6 (3.66) 2.3 [0.6-24.5]	4.2 (2.89) 3.7 [0.8-13.2]	2.6 (2.29) 1.4 [0.7-10.9]	5.5 (6.22) 4.5 [0.8-16.0]
CR + CRi rate at initiation of cycle 2 (as best response) - n (%) [95%CI]#				
CR	37 (12.9) [9.3, 17.4]	3 (2.1) [0.4, 5.9]	17 (20.2) [12.3, 30.4]	0
CRi	87 (30.4) [25.1, 36.1]	8 (5.5) [2.4, 10.6]	22 (26.2) [17.2, 36.9]	4 (66.7) [22.3, 95.7]
CR + CRi	124 (43.4) [37.5, 49.3]	11 (7.6) [3.8, 13.2]	39 (46.4) [35.5, 57.6]	4 (66.7) [22.3, 95.7]

AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; NA = not applicable; SD = standard deviation.
# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.
P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age (18 - < 75, ≥ 75) and AML status (de novo, secondary) from IVRS/IWRS.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__2.1.1，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.2.1，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 25

表 2.5.4-4. CR + CRi 持続期間の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）

	M15-656		M14-358	M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA (N=286)	Placebo + AZA (N=145)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=84)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=6)
n (%)				
CR	105 (36.7)	26 (17.9)	37 (44.0)	3 (50.0)
CRi	85 (29.7)	15 (10.3)	23 (27.4)	2 (33.3)
CR + CRi	190 (66.4)	41 (28.3)	60 (71.4)	5 (83.3)
Median: Month [95% CI]				
Duration of CR	17.5 [15.3, -]	13.3 [8.5, 17.6]	23.5 [15.1, 30.2]	- [1.6, -]
12-month event-free rate (%)	72.6 (62.1, 80.6)	59.4 (33.2, 78.2)	77.0 (57.6, 88.4)	NA
Duration of CR + CRi	17.5 [13.6, -]	13.4 [5.8, 15.5]	21.9 [15.1, 30.2]	- [4.3, -]
12-month event-free rate (%)	60.6 (52.6, 67.7)	51.0 (32.3, 66.9)	69.1 (53.1, 80.6)	50.0 (5.8, 84.5)
Overall survival (months)	14.7 [11.9, 18.7)]	9.6 [7.4, 12.7]	16.4 [11.3, 24.5]	- [6.2, -]
12-month event-free rate (%)	55.8 (49.7, 61.5)	43.8 (35.5, 51.8)	56.9 (45.6, 66.7)	60.0 (12.6, 88.2)
Study survival follow-up (months) - median [range]	20.7 [0.0 - 30.7]	20.2 [0.2 - 28.8]	28.9 [0.4 - 42.0]	9.2 [1.9 - 18.7]

	M15-656		M14-358	M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA (N=286)	Placebo + AZA (N=145)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=84)	Venetoclax 400 mg + AZA (N=6)
Exposure duration (months) - median [range]	7.6 [0.0 - 30.7]	4.3 [0.1 - 24.0]	6.4 [0.1 - 38.1]	8.7 [0.7 - 19.0]

AZA = azacitidine; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; NA = not applicable.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__3.1.5，Table 14.2__1.1，Table 14.2__2.1.1，Table 14.2__3.1.1，Table 14.2__3.2.1，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 6，Table 14.1__7.1.1，Table 14.2__1.1.1.1，Table 14.2__1.1.2.1，Table 14.2__1.2.1.1.1，Table 14.2__1.2.5.1.1，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 26，Table 14.1__8.1.2，Table 14.2__3.1.1，Figure 14.2__3.5.1

2.5.4.2.2.3 輸血状況

M15-656 試験では，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，V400 mg + AZA 群（286 名）ではそれぞれ 171 名（59.8%）及び 196 名（68.5%）であり，プラセボ + AZA 群（145 名）（それぞれ 51 名［35.2%］及び 72 名［49.7%］）と比較していずれも統計学的に有意に多かった（各 $P < 0.001$，CMH 検定）。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は，V400 mg + AZA 群で 166 名（58.0%）であり，プラセボ + AZA 群（49 名［33.8%］）と比較して統計学的に有意に多かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。

M14-358 試験では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（84 名）のうち，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，それぞれ 54 名（64.3%）及び 59 名（70.2%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は 52 名（61.9%）であった。

M13-834 試験 Arm C（6 名）では，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，それぞれ 4 名（66.7%）及び 3 名（50.0%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は 3 名（50.0%）であった。

2.5.4.2.2.4 患者報告アウトカム評価

M15-656 試験では，PROMIS による評価の疲労度スコアのベースラインからの変化量は，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また，GHS / QoL スコアのベースラインからの変化量は，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.4.2.2.5 無イベント生存期間

M15-656 試験で EFS の中央値は，V400 mg + AZA 群では，9.8 ヵ月（95%信頼区間：8.4–11.8 ヵ月）であり，プラセボ + AZA 群 7.0 ヵ月（95%信頼区間：5.6–9.5 ヵ月）と比較して長かった（HR = 0.632，95%信頼区間 0.502–0.796，$P < 0.001$［層別 log-rank 検定］）。

2.5.4.2.2.6 微小残存病変

M15-656 試験では，V400 mg + AZA 群 286 名のうち CR + CRi を達成し MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者は 67 名（23.4%）であり，12 ヵ月推定生存率は 94.0%（95%信頼区間：84.7%–97.7%）であった。一方，CR + CRi を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者は 97 名であり，12 ヵ月推定生存率は 67.9%（95%信頼区間：57.6%–76.2%）であった。プラセボ + AZA 群 145 名のうち CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者は 11 名（7.6%）であり，12 ヵ月推定生存率は 81.8%（95%信頼区間：44.7%–95.1%）であった。一方，CR + CRi を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者は 23 名であり，12 ヵ月推定生存率は 65.2%（95%信頼区間：42.3%–80.8%）であった。V400 mg + AZA 群で CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者の割合は，プラセボ + AZA 群と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。また，CR + CRi を達成した被験者のうち MRD 陰性を達成した被験者は MRD 陰性を達成できなかった被験者よりも OS が改善する可能性が示された。

M14-358 試験では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（84 名）で，CR + CRi を達成した 60 名のうち，MRD 陰性を達成した被験者は 29 名（48.3%）であり，OS の中央値は 26.7 ヵ月（95%信頼区間：12.5 ヵ月–NE），12 ヵ月生存率は 75.9%（95%信頼区間：55.9%–87.7%）であった。一方，CR + CRi を達成した 60 名のうち，MRD 陰性を達成できなかった被験者は 29 名（48.3%）であり，OS の中央値は 28.7 ヵ月（95%信頼区間：11.3 ヵ月–NE），12 ヵ月生存率は 69.0%（95%信頼区間：48.8%–82.5%）であった。

2.5.4.2.2.7 部分集団解析

M15-656 試験では，細胞遺伝学的リスクの程度（中程度 / 不良），発症様式（初発 / 二次性），年齢（75 歳以上 / 未満）及び骨髄異形成関連変化の有無にかかわらず，V400 mg + AZA 群の寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS は，プラセボ + AZA 群と比較して改善が認められた。

2.5.4.2.2.8 バイオマーカーごとの部分集団解析

M15-656 試験で，バイオマーカーごと（IDH 1/2 変異，FLT3 変異，tumor protein p53［以下「TP53」］変異，nucleophosmin［以下「NPM」］1 変異）の部分集団解析を実施した。寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS は，IDH 1/2，FLT3，TP53 又は NPM1 のいずれかの変異を有する被験者でも，プラセボ + AZA 群に比べて V400 mg + AZA 群の方が良好であった。

2.5.4.2.2.9 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性

M15-656 試験では，日本人被験者は V400 mg + AZA 群に 24 名，プラセボ + AZA 群に 13 名の合計 37 名が無作為に割り付けられ，すべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

日本人集団の人口統計学的特性について，V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群間に大きな差異は認められず，全体集団と比較しても大きな差異は認められなかった。

本試験に組み入れられた日本人被験者の人口統計学的特性の概要を以下に示す。

V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群の男性の割合はそれぞれ 58.3%（14 名）及び 69.2%（9 名）（以下同順）であった。年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 77.5 歳（68–85 歳）及び 77 歳（67–86 歳）であった。V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群の被験者で細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合はそれぞれ 75.0%（18 名） / 25.0%（6 名）及び 69.2%（9 名） / 30.8%（4 名）であり，AML の発症様式（初発 / 二次性）はそれぞれ 83.3%（20 名） / 16.7%（4 名）及び 76.9%（10 名） / 23.1%（3 名）であった。

<u>全生存期間</u>

日本人集団の OS の中央値は，V400 mg + AZA 群（24 名）が未到達（95%信頼区間：10.6 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群（13 名）が 8.6 ヵ月（95%信頼区間：2.7–20.3 ヵ月）であった（HR = 0.521，95%信頼区間 0.204–1.326）。

全体集団の 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（145 名）が 9.6 ヵ月（95%信頼区間：7.4–12.7 ヵ月）であり（HR = 0.662，95%信頼区間 0.518–0.845），日本人集団の OS は，全体集団の結果と一貫していた。

<u>最良効果</u>

日本人集団の最良効果（CR + CRi 率，CR + CRh 率，CR 率，CR + CRi までの期間，サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率，CR + CRi までの期間，及び CR + CRh までの期間）と全体集団の最良効果に一貫性が認められた。

<u>CR + CRi 率</u>

日本人集団の CR + CRi 率は V400 mg + AZA 群が 66.7%（16 / 24 名）であり，プラセボ + AZA 群（15.4%［2 / 13 名］）と比較して高かった。また，CR + CRi 持続期間の中央値は V400 mg + AZA 群では未到達（95%信頼区間：8.1 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群では，CR + CRi に到達した 2 名の被験者がいずれも打ち切りとなったため，中央値を算出できなかった。

全体集団の CR + CRi 率は V400 mg + AZA 群では 66.4%（95%信頼区間：60.6%–71.9%）であり，プラセボ + AZA 群（28.3%［95%信頼区間：21.1%–36.3%］）と比較して高かった。

CR + CRi 持続期間の中央値は，V400 mg + AZA 群では 17.5 ヵ月（95%信頼区間：13.6 ヵ月–NE），プラセボ + AZA 群では 13.4 ヵ月（95%信頼区間：5.8–15.5 ヵ月）であった。

CR + CRh 率

日本人集団の CR + CRh 率は V400 mg + AZA 群が 79.2%（19 / 24 名）であり，プラセボ + AZA 群（15.4%［2 / 13 名］）と比較して高かった。また，CR + CRh 持続期間の中央値は V400 mg + AZA 群では未到達（95%信頼区間：6.8 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群では，CR + CRh に到達した 2 名の被験者がいずれも打ち切りとなったため，算出できなかった。

全体集団の CR + CRh 率は V400 mg + AZA 群では 64.7%（95%信頼区間：58.8%–70.2%）であり，プラセボ + AZA 群（22.8%［95%信頼区間：16.2%–30.5%］）と比較して統計学的に有意に高かった。CR + CRh 持続期間の中央値は V400 mg + AZA 群が 17.8 ヵ月（95%信頼区間：15.3 ヵ月–NE），プラセボ + AZA 群では 13.9 ヵ月（95%信頼区間：10.4–15.7 ヵ月）であった。

CR 率

日本人集団の CR 率は V400 mg + AZA 群が 45.8%（11 / 24 名）であり，プラセボ + AZA 群（15.4%［2 / 13 名］）と比較して高かった。また，CR 持続期間の中央値は V400 mg + AZA 群が未到達（95%信頼区間：6.5 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群では，CR に到達した 2 名の被験者がいずれも打ち切りとなったため，算出できなかった。

全体集団の CR 率は V400 mg + AZA 群では 36.7%（95%信頼区間：31.1%–42.6%）であり，プラセボ + AZA 群（17.9%［95%信頼区間：12.1%–25.2%］）と比較して高かった。CR 持続期間の中央値は V400 mg + AZA 群では 17.5 ヵ月（95%信頼区間：15.3 ヵ月–NE），プラセボ + AZA 群では 13.3 ヵ月（95%信頼区間：8.5–17.6 ヵ月）であった。

サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率

日本人集団のサイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，V400 mg + AZA 群では 50.0%（12 / 24 名）であり，プラセボ + AZA 群では CR + CRi を達成した被験者はいなかった。

全体集団のサイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，V400 mg + AZA 群では 43.4%（95%信頼区間：37.5%–49.3%）であり，プラセボ + AZA 群 7.6%（95%信頼区間：3.8%–13.2%）と比較して高かった。

CR + CRi までの期間

日本人集団の初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は V400 mg + AZA 群 1.2 ヵ月（0.8–2.9 ヵ月）に対して，プラセボ + AZA 群では 3.1 ヵ月（3.0–3.2 ヵ月）であった。

全体集団の初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は，V400 mg + AZA 群 1.3 ヵ月（0.6–9.9 ヵ月）に対して，プラセボ + AZA 群では 2.8 ヵ月（0.8–13.2 ヵ月）であった。

CR + CRh までの期間

日本人集団の初回寛解（CR + CRh）までの期間の中央値（範囲）は，V400 mg + AZA 群 1.0 ヵ月（0.9–14.3 ヵ月）に対して，プラセボ + AZA 群では 3.0 ヵ月（3.0–3.1 ヵ月）であった。

全体集団の初回寛解（CR + CRh）までの期間の中央値（範囲）は，V400 mg + AZA 群 1.0 ヵ月（0.6–14.3 ヵ月）に対して，プラセボ + AZA 群では 2.6 ヵ月（0.8–13.2 ヵ月）であった。

輸血状況

日本人集団の輸血状況（輸血非依存［赤血球及び血小板，赤血球又は血小板］を達成した被験者の割合）と全体集団の輸血状況に一貫性が認められた。

輸血非依存（赤血球又は血小板）を達成した被験者の割合

日本人集団で，ベースライン後に赤血球又は血小板の輸血非依存を達成した被験者は，V400 mg + AZA 群（24 名）ではそれぞれ 18 名（75.0%）及び 19 名（79.2%）であったのに対して，プラセボ + AZA 群（13 名）ではそれぞれ 3 名（23.1%）及び 4 名（30.8%）であり，V400 mg + AZA 群の方が達成被験者の割合が高かった。

全体集団で，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V400 mg + AZA 群ではそれぞれ 171 名（59.8%）及び 196 名（68.5%），プラセボ + AZA 群ではそれぞれ 51 名（35.2%）及び 72 名（49.7%）であり，V400 mg + AZA 群の方が達成した被験者の割合が高かった。

輸血非依存（赤血球及び血小板の両方）を達成した被験者の割合

日本人集団で赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V400 mg + AZA 群で 24 名中 16 名（66.7%）に対して，プラセボ + AZA 群では 13 名中 2 名（15.4%）であった。

全体集団で，赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V400 mg + AZA 群では 166 名（58.0%），プラセボ + AZA 群では 49 名（33.8%）であり，V400 mg + AZA 群の方が達成被験者の割合が高かった。

微小残存病変

日本人集団の CR + CRi 及び MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者の割合は，全体集団の結果と一貫性が認められた。

日本人集団で，CR + CRi 及び MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者の割合は，V400 mg + AZA 群では 16.7%（4 / 24 名），プラセボ + LDAC 群では 0%（0 / 13 名）であった。

全体集団で，CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合は，V400 mg + AZA 群では 67 名（23.4%），プラセボ + LDAC 群では 11 名（7.6%）であった。

無イベント生存期間

日本人集団の EFS と全体集団の EFS に一貫性が認められた。

日本人集団の EFS の中央値は，V400 mg + AZA 群（24 名）では，16.3 ヵ月（95%信頼区間：7.9 ヵ月–NE）であり，プラセボ + AZA 群（13 名）の 3.4 ヵ月（95%信頼区間：1.5–14.5 ヵ月）と比較して長かった。また，日本人集団での V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.229（95%信頼区間：0.088–0.596）であった。

全体集団での EFS の中央値は，V400 mg + AZA 群では 9.8 ヵ月（95%信頼区間：8.4–11.8 ヵ月）であり，プラセボ + AZA 群 7.0 ヵ月（95%信頼区間：5.6–9.5 ヵ月）と比較して長かった。また，全体集団での V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.632（95%信頼区間：0.502–0.796）であった。

2.5.4.2.3 有効性の結論

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，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの有効性を，日本を含む国際共同，第 III 相，プラセボ対照試験として実施した M15-656 試験，海外で実施した第 Ib 相試験である M14-358 試験，及び国内で実施した第 I/II 相試験である M13-834 試験（Arm C）の結果により評価した。

M15-656 試験では，プラセボとアザシチジン併用投与時に対して，ベネトクラクス 400 mg/日とアザシチジンの併用投与時に，すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目で有効性が認められた。日本人集団の結果は，全体集団の結果と同様であった。また，M14-358 試験及び M13-834 試験 Arm C でも同様に良好な結果が得られた。

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 AML 患者に対するベネトクラクス 400 mg/日及びアザシチジンの併用投与は有効であると考えた。

用量の設定根拠

M14-358 試験では，ベネトクラクス 400 mg/日又は 800 mg/日をアザシチジンと併用投与した時の有効性及び安全性プロファイルは同様であったが，ベネトクラクスの用量が 800 mg/日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減量及び投与期間の短縮が必要であり，400 mg/日を投与された被験者に比べて末梢血球数の回復に遅延が認められた。よって，アザシチジン併用下でのベネトクラクスの用量は 400 mg/日を選択した。

日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験 Arm C では，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，有効性も認められた。日本人でもアザシチジン併用時のベネトクラクスの用量として 400 mg/日が妥当であると考えた。

M15-656 試験では，全体集団及び日本人集団で，ベネトクラクス 400 mg/日とアザシチジンの併用により，有効性及び安全性が認められた。

AML 患者を対象とした試験のデータを用いた曝露–反応解析の結果，アザシチジン併用下でベネトクラクスの用量が 400–1200 mg の範囲では曝露–反応関係が有意でなく，ベネトクラクスのベネフィットは既に 400 mg/日の用量で最大になっていた。また，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 以上の好中球減少症との間に，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。よって，有効性及び安全性両方の観点から，アザシチジン併用時のベネトクラクスの用量として 400 mg/日が妥当であると考えた。

2.5.4.3 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.5.4.3.1 被験者の内訳及びベースラインの特性

M16-043 試験では，V600 mg + LDAC 群に 143 名，プラセボ + LDAC 群に 68 名の合計 211 名が無作為に割り付けられた。V600 mg + LDAC 群では 142 名，プラセボ + LDAC 群では 68 名の合計 210 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群の男性の割合はそれぞれ 54.5%及び 57.4%（以下同順）であった。人種は両群とも白人の割合が最も多く，それぞれ 71.3%及び 69.1%で，地域別では EU での参加者が最も多かった（それぞれ 39.2%及び 38.2%）。年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 76 歳（36–93 歳）及び 76 歳（41–88 歳）であった。V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群の被験者で，細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合はそれぞれ 65.2% / 34.1%及び 65.2% / 30.3%であり，AML の発症様式（初発 / 二次性）はそれぞれ 59.4% / 40.6%及び 66.2% / 33.8%であった。骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合はそれぞれ 39.9%及び 39.7%であり，以前に HMA で治療された被験者はそれぞれ 19.6%及び 20.6%であった。人口統計学的特性について，V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群間に違いが認められる項目はあるものの，概して大きな差異は認められなかった。

M14-387 試験では，第 I 相パート（ベネトクラクス規定用量 600 mg［8 名］及び 800 mg［10 名］）に合計 18 名，初期第 II 相パート（ベネトクラクス規定用量 600 mg）に 53 名，及び第 II 相コホート C（ベネトクラクス規定用量 600 mg）に 23 名の合計 94 名が組み入れられ，第 II 相コホート C の 2 名を除く合計 92 名にベネトクラクスが投与された。本試験全体で，ベネトクラクスの規定用量（600 mg 又は 800 mg）及び 600 mg が投与された被験者数はそれぞれ 92 名及び 82 名であった。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者 82 名の 64.6%は男性で，ほとんどが白人（94.9%）であり，半数以上が米国（62.2%）での参加であった。年齢の中央値（範囲）は 74 歳（63–90 歳）であった。細胞遺伝学的リスクの割合は中程度 59.8%及び不良 31.7%であり，AML の発症様式は初発が 51.2%，二次性が 48.8%であった。人口統計学的特性では，ベネトクラクスの規定用量間で大きな差異はなかった。

2.5.4.3.2 有効性の成績

2.5.4.3.2.1 全生存期間

M16-043 試験の主要評価項目は OS であった。主要解析時点（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）で，OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（143 名）が 7.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6–

10.1 ヵ月），プラセボ＋LDAC 群（68 名）が 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.8 ヵ月）であった（HR = 0.749，95%信頼区間 0.524–1.071，*P* = 0.114［層別 log-rank 検定］）。プラセボ＋LDAC 群に比べて V600 mg＋LDAC 群で OS の中央値は延長したが，有意差は示さなかった。有効性の副次評価項目の解析には固定順序法を用いることが規定されており，本項以降の副次的評価項目の検定結果は参考として示した（表 2.5.4-5，図 2.5.4-2）。

M16-043 試験の 6 ヵ月後の追跡調査時点（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）では，OS の中央値は，V600 mg＋LDAC 群（143 名）で 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）であった（HR = 0.704，95%信頼区間 0.503–0.985，*P* = 0.040［層別 log-rank 検定］）（表 2.5.4-5，図 2.5.4-3）。

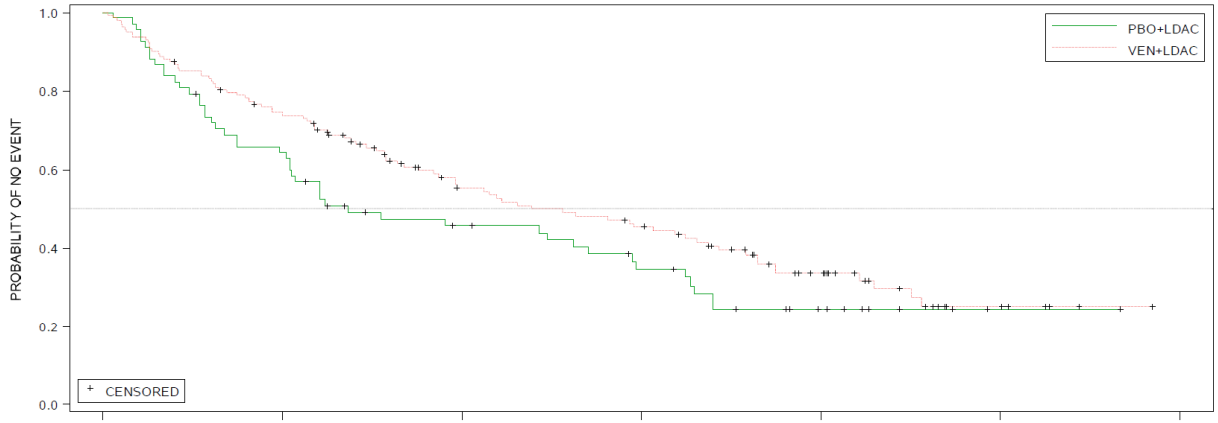
M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者（82 名）の OS の中央値は 9.7 ヵ月（95%信頼区間：5.7–14.0 ヵ月）であった（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5. 全生存期間（M16-043 試験［主要解析時及び 6 ヵ月後の追跡調査時］及び M14-387 試験）

	Study M16-043: Primary (Data Cutoff: 15 February 2019)		Study M16-043: 6-Month Follow-Up (Data Cutoff: 15 August 2019)		M14-387
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	Placebo + LDAC (N = 68)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	Placebo + LDAC (N = 68)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82)
Study survival follow-up (months) - median [range]	12.0 [0.1 - 17.6]	12.0 [0.2 - 17.0]	17.5 [0.1 - 23.5]	17.7 [0.2 - 20.8]	41.7 [0.3 - 54.0]
Exposure duration (months) - median [range]	3.9 [0.0 - 17.1]	1.7 [0.1 - 14.2]	4.1 [0.0 - 23.5]	1.7 [0.1 - 20.2]	4.2 [0.2 - 41.8]
Number of subjects with event	86 (60.1)	47 (69.1)	99 (69.2)	54 (79.4)	67 (81.7)
Duration of overall survival (month)					
25th [95% CI]	2.8 [1.8, 4.1]	1.7 [1.0, 3.0]	2.8 [1.8, 4.1]	1.7 [1.0, 3.0]	3.7 [2.3, 4.1]
Median [95% CI]	7.2 [5.6, 10.1]	4.1 [3.1, 8.8]	8.4 [5.9, 10.1]	4.1 [3.1, 8.1]	9.7 [5.7, 14.0]
75th [95% CI]	- [11.2, -]	10.2 [8.8, -]	20.1 [11.9, -]	14.3 [8.8, 20.8]	19.8 [15.7, 37.7]
P-value	0.114		0.040*		NA
Hazard ratio	0.749		0.704		NA
Survival estimate at month 6 (%) [95% CI]	55.4 (46.4, 63.4)	45.8 (33.4, 57.3)	56.5 (47.9, 64.3)	46.4 (34.2, 57.8)	60.4 (48.9, 70.1)
Survival estimate at month 12 (%) [95% CI]	33.5 (24.8, 42.5)	24.4 (14.1, 36.2)	32.8 (24.8, 40.9)	25.8 (15.8, 36.9)	42.2 (31.2, 52.7)
Survival estimate at month 24 (%) [95% CI]	NA	NA	NA	NA	22.4 (13.9, 32.2)

CI = confidence interval; LDAC = low dose cytarabine; NA = not applicable.
* Statistically significant at *P* = 0.05 level.
相互参照：追加解析 R&D/19/0265 Table 1　23，M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1　2.5，Table 14.2　1.1，M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1　2.5A，Table 14.2　1.1A，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 5，Table 14.1　7.4，Table 14.1　9

図 2.5.4-2.　　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M16-043 試験［主要解析時］）：FAS



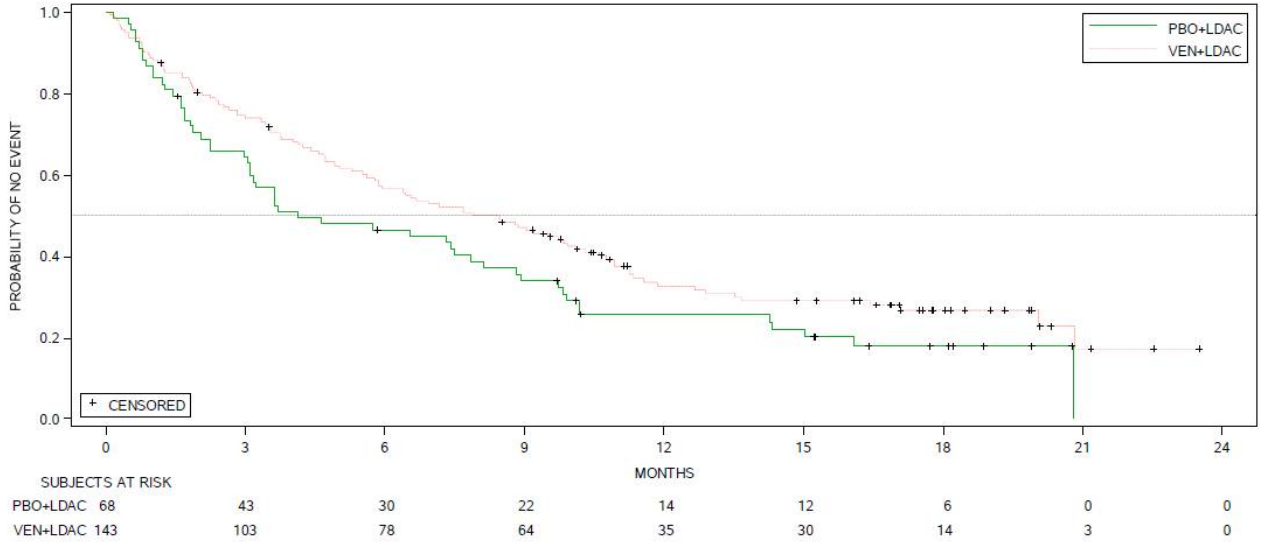
	EVENTS	SURVIVAL ESTIMATE (95% CI) MONTH 6	MONTH 12	MONTH 24	MEDIAN (MONTHS) [95% CI]	LOG-RANK P-VALUE$	COX PH HR[95% CI]$
PBO+LDAC (N=68)	47	45.8% (33.4%, 57.3%)	24.4% (14.1%, 36.2%)	NA	4.1 (3.1, 8.8)		
VEN+LDAC (N=143)	86	55.4% (46.4%, 63.4%)	33.5% (24.8%, 42.5%)	NA	7.2 (5.6,10.1)	0.114	0.749 (0.524, 1.071)

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; N = sample size; NA = not available; PBO = placebo; VEN = venetoclax.

Stratified by AML status (de novo, secondary) and age (18 - < 75, ≥ 75) from IVRS/IWRS.

相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__1.1

図 2.5.4-3.　　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M16-043 試験［6 ヵ月後の追跡調査時］）：FAS



	EVENTS	SURVIVAL ESTIMATE (95% CI) MONTH 6	MONTH 12	MONTH 24	MEDIAN (MONTHS) [95% CI]	LOG-RANK P-VALUE$	COX PH HR[95% CI]$
PBO+LDAC (N=68)	54	46.4 (34.2, 57.8)	25.8 (15.8, 36.9)	NA	4.1 (3.1, 8.1)		
VEN+LDAC (N=143)	99	56.5 (47.9, 64.3)	32.8 (24.8, 40.9)	NA	8.4 (5.9,10.1)	0.040	0.704 (0.503, 0.985)

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; N = sample size; NA = not available; PBO = placebo; VEN = venetoclax.

Stratified by AML status (de novo, secondary) and age (18 - < 75, ≥ 75) from IVRS/IWRS.

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.2　1.1A

2.5.4.3.2.2 最良効果

M16-043 試験の主要解析時点での CR + CRi は，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 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.5.4-7）。CR + CRi 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 10.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9 ヵ月–NE）であり，プラセボ + LDAC 群では 6.2 ヵ月（95%信頼区間：1.1 ヵ月–NE）であった（表 2.5.4-8）。CR + CRh 率は，V600 mg + LDAC 群では 46.9%（95%信頼区間：38.5%–55.4%）であり，プラセボ + LDAC 群 14.7%（95%信頼区間：7.3%–25.4%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。CR + CRh 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群 11.1 ヵ月（95%信頼区間：5.5 ヵ月–NE）に対して，プラセボ + LDAC 群では 6.2 ヵ月（95%信頼区間：1.1 ヵ月–NE）であった。CR 率は，V600 mg + LDAC 群では 27.3%（95%信頼区間：20.2%–35.3%）であり，プラセボ + LDAC 群 7.4%（95%信頼区間：2.4%–16.3%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。CR 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 11.1 ヵ月（95%信頼区間：5.9 ヵ月–NE）であり，プラセボ + LDAC 群では 8.3 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.3 ヵ月）であった。初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は，V600 mg + LDAC 群では 1.1 ヵ月（0.8–4.7 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群では 3.7 ヵ月（0.9–6.5 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，V600 mg + LDAC 群では 34.3%（95%信頼区間：26.5%–42.7%）であり，プラセボ + LDAC 群 2.9%（95%信頼区間：0.4%–10.2%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。

M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者（82 名）での CR + CRi 率は 53.7%であり，CR + CRi 持続期間の中央値は 9.8 ヵ月（95%信頼区間：5.3–14.9 ヵ月）であった。CR + CRh 率は 46.3%であり，CR + CRh 持続期間の中央値は 11.0 ヵ月（95%信頼区間：6.1–28.2 ヵ月）であった。CR 率は 25.6%であり，CR 持続期間の中央値は 14.8 ヵ月（95%信頼区間：7.2 ヵ月–NE）であった。

表 2.5.4-6. 最良効果の要約（M16-043 試験［主要解析時］及び M14-387 試験）

	M14-043		M14-387
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143)	Placebo + LDAC (N=68)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82)
Subject best IWG response - n (%)			
Complete remission (CR)	39 (27.3)	5 (7.4)	21 (25.6)
Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi)	29 (20.3)	4 (5.9)	23 (28.0)
Partial remission (PR)	3 (2.1)	0	1 (1.2)
Morphologically leukemia free state (MLFS)	7 (4.9)	1 (1.5)	6 (7.3)
Resistant disease (RD)	41 (28.7)	37 (54.4)	19 (23.2)

	M14-043		M14-387
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143)	Placebo + LDAC (N=68)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82)
Disease progression (PD)	4 (2.8)	4 (5.9)	4 (4.9)
Discontinued with no response data (DS)	17 (11.9)	16 (23.5)	8 (9.8)
Non-response but still active (NR)	3 (2.1)	1 (1.5)	0
Study survival follow-up (months) - Median [range]	12.0 [0.1 - 17.6]	12.0 [0.2 - 17.0]	41.7 [0.3 - 54.0]

IWG = International Working Group; LDAC = low dose cytarabine.
相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__2.5, Table 14.2__2.1.1, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 7, Table 14.1__9

表 2.5.4-7. CR + CRi 率の要約（M16-043 試験［主要解析時］及び M14-387 試験）

	M16-043		M14-387
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143)	Placebo + LDAC (N=68)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82)
CR + CRi rate (as best response) - n (%) [95%CI]#			
CR	39 (27.3) [20.2, 35.3]	5 (7.4) [2.4, 16.3]	21 (25.6) [16.6, 36.4]
P-value	< 0.001		NA
CRi	29 (20.3) [14.0, 27.8]	4 (5.9) [1.6, 14.4]	23 (28.0) [18.7, 39.1]
CR + CRi	68 (47.6) [39.1, 56.1]	9 (13.2) [6.2, 23.6]	44 (53.7) [42.3, 64.7]
P-value	< 0.001		NA
Subjects with best response of CR/CRi - mean (SD) median [range]			
Time to the 1st response (month)			
CR + CRi	1.6 (1.06) 1.1 [0.8 - 4.7]	3.3 (2.16) 3.7 [0.9 - 6.5]	2.6 (2.77) 1.4 [0.8 - 14.9]
Subjects with best response			
CR	2.3 (1.66) 1.3 [0.9 - 5.9]	3.7 (3.39) 3.7 [0.9 - 9.2]	4.8 (5.15) 3.0 [0.9 - 22.4]
CRi	1.8 (1.08) 1.2 [0.8 - 4.3]	4.0 (2.00) 3.8 [1.7 - 6.5]	3.4 (3.47) 2.7 [0.8 - 14.9]
CR + CRi	2.1 (1.46) 1.2 [0.8 - 5.9]	3.8 (2.69) 3.7 [0.9 - 9.2]	4.0 (4.36) 2.8 [0.8 - 22.4]
CR + CRi rate at initiation of cycle 2 - n (%) [95%CI]#			
CR	23 (16.1) [10.5, 23.1]	2 (2.9) [0.4, 10.2]	6 (7.3) [2.7, 15.2]
CRi	26 (18.2) [12.2, 25.5]	0	17 (20.7) [12.6, 31.1]
CR + CRi	49 (34.3) [26.5, 42.7]	2 (2.9) [0.4, 10.2]	23 (28.0) [18.7, 39.1]

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; NA = not applicable; SD = standard deviation.

95% confidence interval is from the exact binomial distribution.
P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age (18 - < 75, ≥ 75) and AML status (de novo, secondary) from IVRS/IWRS.
相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 7，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 8

表 2.5.4-8.　　CR + CRi 持続期間の要約（M16-043 試験［主要解析時］及び M14-387 試験）

	M16-043		M14-387
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143)	Placebo + LDAC (N=68)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82)
n (%)			
CR	39 (27.3)	5 (7.4)	21 (25.6)
CRi	29 (20.3)	4 (5.9)	23 (28.0)
CR + CRi	68 (47.6)	9 (13.2)	44 (53.7)
Median: Month [95% CI]			
Duration of CR	11.1 [5.9, -]	8.3 [3.1, 8.3]	14.8 [7.2, -]
12-month event-free rate (%)	40.7 (17.0, 63.4)	NA	61.5 (35.7, 79.5)
Duration of CRi	10.0 [4.9, -]	6.2 [1.0, -]	4.7 [2.6, 5.6]
12-month event-free rate (%)	48.9 (30.6, 64.9)	NA	18.0 (4.9, 37.8)
Duration of CR + CRi	10.8 [5.9, -]	6.2 [1.1, -]	9.8 [5.3, 14.9]
12-month event-free rate (%)	43.2 (27.5, 57.9)	NA	41.7 (26.5, 56.2)

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; LDAC = low dose cytarabine; NA = not applicable.
相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 5，Table 7，Table 14.1__2.5，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 10，Figure 2，Table 14.1__7.1，Table 14.1__9，Table 14.2__1.2.1.1，Table 14.2__1.2.4.1，Table 14.2__1.2.4.17，Table 14.2__1.2.5，Figure 14.2__2.1.1.1

2.5.4.3.2.3　　輸血状況

M16-043 試験の主要解析時点で，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，V600 mg + LDAC 群ではそれぞれ 58 名（40.6%）及び 68 名（47.6%）であり，プラセボ + LDAC 群ではそれぞれ 12 名（17.6%）及び 22 名（32.4%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は，V600 mg + LDAC 群では 53 名（37.1%）であり，プラセボ + LDAC 群では 11 名（16.2%）であった。

M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，それぞれ 39 名（47.6%）及び 48 名（58.5%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は 37 名（45.1%）であった。

2.5.4.3.2.4 患者報告アウトカム評価

M16-043 試験の主要解析時点で，V600 mg + LDAC 群では，PROMIS による評価で疲労度スコアが改善した。ベースラインの疲労度スコアは，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群で同程度であった。サイクル 3，5，7 及び 9 の 1 日目での疲労度スコアのベースラインからの変化量は，V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも大きかった。サイクル 3 及び 5 では，PROMIS Cancer Fatigue による評価での最小重要差（3 ポイント）以上の差が認められた。ベースラインの GHS / QoL スコアは，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群で同程度であった。サイクル 3，5，7 及び 9 の 1 日目での GHS / QoL スコアのベースラインからの変化量は，V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも大きかった。サイクル 5，7 及び 9 では，EORTC QLQ-C30 での最小重要差（5 ポイント）以上の差が認められた。

2.5.4.3.2.5 無イベント生存期間

M16-043 試験の主要解析時点で，EFS の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 4.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7–6.4 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群 2.0 ヵ月（95%信頼区間：1.6–3.1 ヵ月）と比較して長かった（HR = 0.583，*P* = 0.002［層別 log-rank 検定，両側検定］）。

2.5.4.3.2.6 微小残存病変

M16-043 試験の主要解析時点で，V600 mg + LDAC 群 143 名のうち CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者は 8 名（5.6%）であり，12 ヵ月推定生存率は 75.0%（95%信頼区間：31.5%–93.1%）であった。一方，CR + CRi を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者は 55 名であり，12 ヵ月推定生存率は 63.4%（95%信頼区間：46.9%–76.1%）であった。プラセボ + LDAC 群 68 名のうち CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者は 1 名（1.5%）であった。一方，CR + CRi を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者は 8 名であり，12 ヵ月推定生存率は 43.8%（95%信頼区間：10.1%–74.2%）であった。V600 mg + LDAC 群で CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者の割合は，プラセボ + AZA 群と比較して高かった。

M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者（82 名）で，CR + CRi を達成した 44 名のうち，MRD 陰性を達成した被験者は 14 名（31.8%）であり，OS の中央値は 24.7 ヵ月（95%信頼区間：14.0 ヵ月–NE），12 ヵ月生存率は 92.9%（95%信頼区間：59.1%–99.0%）であった。一方，CR + CRi を達成した 44 名のうち，MRD 陰性を達成できなかった被験者は 29 名（65.9%）であり，OS の中央値は 16.9 ヵ月（95%信頼区間：11.4–19.8 ヵ月），12 ヵ月生存率は 64.5%（95%信頼区間：44.0%–79.1%）であった。

2.5.4.3.2.7 部分集団解析

M16-043 試験の主要解析時点では，細胞遺伝学的リスクの程度（中程度 / 不良），AML 発症様式（初発 / 二次性），年齢（75 歳以上 / 未満）及び骨髄異形成関連変化の有無にかかわらず，

V600 mg + LDAC 群の寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS はプラセボ + LDAC 群と比較して改善が認められた。

2.5.4.3.2.8 バイオマーカーごとの部分集団解析

M16-043 試験の主要解析時点で，バイオマーカーごと（IDH 1/2 変異，FLT3 変異，TP53 変異，NPM1 変異）の部分集団解析を実施した。IDH 1/2，TP53 又は NPM1 のいずれの変異を有する被験者でも V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群より，寛解率（CR + CRi 率，CR 率）が高く，OS の中央値は延長したが，FLT3 変異を有する被験者では V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも OS の中央値が延長しなかった。

2.5.4.3.2.9 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性

M16-043 試験では，日本人被験者は V600 mg + LDAC 群に 18 名，プラセボ + LDAC 群に 9 名の合計 27 名が無作為に割り付けられ，すべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

日本人集団の人口統計学的特性について，V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群間に一部差がある項目はあるものの，概して大きな差異ではなく，全体集団と比較しても大きな差異は認められなかった。

本試験に組み入れられた日本人被験者の人口統計学的特性の概要を以下に示す。

V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群の男性の割合はそれぞれ 66.7%（12 名）及び 44.4%（4 名）（以下同順）であった。年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 81 歳（60–89 歳）及び 78 歳（71–85 歳）であり，ほとんどの被験者が 75 歳以上であった（それぞれ 83.3%［15 名］及び 88.9%［8 名］）。V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群の被験者で細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合はそれぞれ 44.4%（8 名） / 55.6%（10 名）及び 66.7%（6 名） / 33.3%（3 名）であり，AML の発症様式（初発 / 二次性）はそれぞれ 72.2%（13 名） / 27.8%（5 名）及び 66.7%（6 名） / 33.3%（3 名）であった。骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合はそれぞれ 55.6%（10 名）及び 44.4%（4 名）であり，以前に HMA で治療された被験者はそれぞれ 16.7%（3 名）及び 33.3%（3 名）であった。

<u>全生存期間</u>

主要解析時点では，日本人集団の V600 mg + LDAC 群の OS の中央値は，プラセボ + LDAC 群と比較して短かった。日本人集団の OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（18 名）が 4.7 ヵ月（95%信頼区間：2.4–8.9 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群（9 名）の OS の中央値（8.1 ヵ月［95%信頼区間：0.8 ヵ月–NE］）と比較して短かった（HR = 1.169，95%信頼区間 0.468–2.923）。全体集団の OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 7.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群では 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.8 ヵ月）であった（HR = 0.749，95%信頼区間 0.524–1.071，$P = 0.114$［層別 log-rank 検定］）。

6 ヵ月後の追跡調査時点では，日本人集団の V600 mg + LDAC 群の OS の中央値は 4.7 ヵ月（95%信頼区間：2.4–8.9 ヵ月），プラセボ + LDAC 群の中央値は 8.1 ヵ月（95%信頼区間：0.8–15.0 ヵ月）であり，主要解析時点と比較して HR に改善傾向が認められた（HR = 0.928，95%信頼区間 0.399–2.156）。全体集団の OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 8.4 ヵ月（95%信頼区間：5.9–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群では 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.1 ヵ月）であった（HR = 0.704，95%信頼区間 0.503–0.985，*P* = 0.040［層別 log-rank 検定］）。

日本人集団の V600 mg + LDAC 群の OS がプラセボ + LDAC 群の OS と比較して短かった理由として，日本人集団の被験者数が少なかったこと，それに加えて日本人集団は全体集団と比較して治験薬投与終了（中止）後の後治療として強力な化学療法（本試験を中止した後に投与タイミングを問わず，シタラビン静脈内投与，アントラサイクリン投与，又はシタラビン静脈内投与とアントラサイクリンを同時投与した治療）を受けた被験者が多く，特に日本人集団のプラセボ + LDAC 群で多かったことが考えられる。治験薬投与終了（中止）後に強力な化学療法による後治療を受けた被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群では全体集団 8.4%（12 / 143 名）に対して日本人集団では 16.7%（3 / 18 名），プラセボ + LDAC 群では全体集団 19.1%（13 / 68 名）に対して日本人集団では 44.4%（4 / 9 名）であった。また，6 ヵ月後の追跡調査時点では，HR は 0.928 であり，全体集団の HR（0.704）と同様の傾向を示したことから，主要解析時点までの追跡調査期間が限られていたことも日本人集団の OS の結果に影響を与えた原因の 1 つと考えられる。

最良効果

主要解析時点での日本人集団の最良効果（CR + CRi 率，CR + CRh 率，CR 率，サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率，CR + CRi までの期間，及び CR + CRh までの期間）と全体集団の最良効果に一貫性が認められた。

CR + CRi 率

主要解析時点での日本人集団の CR + CRi 率は，全体集団の結果と比較して大きな差異は認められなかった。

日本人集団の CR + CRi 率は，V600 mg + LDAC 群では 44.4%（8 / 18 名）であり，プラセボ + LDAC 群 11.1%（1 / 9 名）と比較して高かった。CR + CRi 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 4.0 ヵ月（95%信頼区間：2.9 ヵ月–NE）であったが，プラセボ + LDAC 群では CR + CRi に到達した被験者が 1 名であり，CR + CRi を継続しているため，中央値は算出できなかった。

全体集団の CR + CRi 率は，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 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）と比較して高かった。CR + CRi 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 10.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9 ヵ月–NE），プラセボ + LDAC 群では 6.2 ヵ月（95%信頼区間：1.1 ヵ月–NE）であった。

CR + CRh 率

主要解析時点での日本人集団の CR + CRh 率は，全体集団の結果と比較して大きな差異は認められなかった。

日本人集団の CR + CRh 率は，V600 mg + LDAC 群では 50.0%（9 / 18 名）であり，プラセボ + LDAC 群の 11.1%（1 / 9 名）と比較して高かった。CR + CRh 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 4.1 ヵ月（95%信頼区間：2.9 ヵ月–NE）であったが，プラセボ + LDAC 群では CR + CRh に到達した被験者が 1 名であり，CR + CRh を継続しているため，中央値は算出できなかった。

全体集団の CR + CRh 率は，V600 mg + LDAC 群では 46.9%（95%信頼区間：38.5%–55.4%）であり，プラセボ + LDAC 群 14.7%（95%信頼区間：7.3%–25.4%）と比較して高かった。CR + CRh 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 11.1 ヵ月（95%信頼区間：5.5 ヵ月–NE），プラセボ + LDAC 群では 6.2 ヵ月（95%信頼区間：1.1 ヵ月–NE）であった。

CR 率

主要解析時点での日本人集団の CR 率は，全体集団の結果と比較して大きな差異は認められなかった。

日本人集団の CR 率は，V600 mg + LDAC 群では 22.2%（4 / 18 名）であり，プラセボ + LDAC 群 11.1%（1 / 9 名）と比較して高かった。V600 mg + LDAC 群では 4 名中 3 名が CR を継続していたため，CR 持続期間の中央値は算出できなかった。また，プラセボ + LDAC 群では CR に到達した被験者が 1 名であり，CR を継続しているため，中央値は算出できなかった。

全体集団の CR 率は，V600 mg + LDAC 群では 27.3%（95%信頼区間：20.2%–35.3%）であり，プラセボ + LDAC 群 7.4%（95%信頼区間：2.4%–16.3%）と比較して高かった。CR 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 11.1 ヵ月（95%信頼区間：5.9 ヵ月–NE），プラセボ + LDAC 群では 8.3 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.3 ヵ月）であった。

サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率

主要解析時点での日本人集団のサイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，全体集団の結果と比較して大きな差異は認められなかった。

日本人集団のサイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，V600 mg + LDAC 群では 44.4%（8 / 18 名）であったが，プラセボ + LDAC 群では CR + CRi を達成した被験者はいなかった。

全体集団のサイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，V600 mg + LDAC 群では 34.3%（95%信頼区間：26.5%–42.7%）であり，プラセボ + LDAC 群 2.9%（95%信頼区間：0.4%–10.2%）と比較して高かった。

CR + CRi までの期間

主要解析時点での日本人集団の CR + CRi までの期間は，全体集団の結果と比較して大きな差異は認められなかった。

日本人集団の初回寛解（CR＋CRi）までの期間の中央値（範囲）は，V600 mg＋LDAC 群 1.0 ヵ月（0.9–1.6 ヵ月）に対して，プラセボ＋LDAC 群では 6.5 ヵ月（6.5–6.5 ヵ月）であった。

全体集団の初回寛解（CR＋CRi）までの期間の中央値（範囲）は，V600 mg＋LDAC 群では 1.1 ヵ月（0.8-4.7 ヵ月），プラセボ＋LDAC 群では 3.7 ヵ月（0.9–6.5 ヵ月）であった。

CR＋CRh までの期間

主要評価時点での日本人集団の CR＋CRh までの期間は，全体集団の結果と比較して大きな差異は認められなかった。

日本人集団の初回寛解（CR＋CRh）までの期間の中央値（範囲）は，V600 mg＋LDAC 群では 1.0 ヵ月（0.9–5.8 ヵ月）に対して，プラセボ＋LDAC 群では 3.7 ヵ月（3.7–3.7 ヵ月）であった。

全体集団の初回寛解（CR＋CRh）までの期間の中央値（範囲）は，V600 mg＋LDAC 群では 1.0 ヵ月（0.7–5.8 ヵ月），プラセボ＋LDAC 群では 2.8 ヵ月（0.9–6.5 ヵ月）であった。

輸血状況

主要解析時点での日本人集団の V600 mg＋LDAC 群の輸血状況（輸血非依存［赤血球及び血小板，赤血球又は血小板］を達成した被験者の割合）は，プラセボ＋LDAC 群と同程度であり，全体集団と同様の傾向は認められなかった。

輸血非依存（赤血球又は血小板）を達成した被験者の割合

主要解析時点での日本人集団で，ベースライン後に赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V600 mg＋LDAC 群ではいずれも 18 名中 4 名（22.2%）であったのに対して，プラセボ＋LDAC 群ではいずれも 9 名中 2 名（22.2%）であった。

全体集団で，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V600 mg＋LDAC 群ではそれぞれ 58 名（40.6%）及び 68 名（47.6%），プラセボ＋LDAC 群ではそれぞれ 12 名（17.6%）及び 22 名（32.4%）であり，V600 mg＋LDAC 群の方が達成被験者の割合が高かった。

輸血非依存（赤血球及び血小板の両方）を達成した被験者の割合

主要解析時点での日本人集団で，ベースライン後に赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V600 mg＋LDAC 群では 18 名中 3 名（16.7%），プラセボ＋LDAC 群では 9 名中 2 名（22.2%）であった。

全体集団で，赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V600 mg＋LDAC 群では 53 名（37.1%），プラセボ＋LDAC 群では 11 名（16.2%）であり，V600 mg＋LDAC 群の方が達成被験者の割合が高かった。

微小残存病変

主要解析時点での，V600 mg + LDAC 群で CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合は，日本人集団と全体集団と同程度であったが，日本人集団では，プラセボ + LDAC 群に対して V600 mg + LDAC 群で CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合が低く，全体集団と同様の傾向は認められなかった。

日本人集団で，CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群で 5.6%（1 / 18 名），プラセボ + LDAC 群では 11.1%（1 / 9 名）であった。

全体集団で，CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群では 5.6%（8 / 143 名），プラセボ + LDAC 群では 1.5%（1 / 68 名）であった。

無イベント生存期間

日本人集団の EFS と全体集団の EFS に一貫性が認められた。

主要解析時点での日本人集団での EFS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（18 名）では 3.7 ヵ月（95%信頼区間：2.2–7.7 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群（9 名）の 2.2 ヵ月（95%信頼区間：0.4–3.8 ヵ月）と比較して長かった。また，日本人集団での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.565（95%信頼区間：0.197–1.624）であった。

全体集団の EFS の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 4.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7–6.4 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群 2.0 ヵ月（95%信頼区間：1.6–3.1 ヵ月）と比較して長かった。また，全体集団での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.583（95%信頼区間：0.416–0.817）であった。

2.5.4.3.3 有効性の結論

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者にベネトクラクスを低用量シタラビンと併用投与したときの有効性を，日本を含む国際共同，第 III 相，プラセボ対照試験として実施した M16-043 試験及び海外で実施した第 I/II 相試験である M14-387 試験の結果により評価した。

M16-043 試験の主要解析時点で，OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（143 名）が 7.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群（68 名）が 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.8 ヵ月）であった（HR = 0.749，95%信頼区間 0.524–1.071，$P = 0.114$［層別 log-rank 検定］）。プラセボと低用量シタラビンの併用投与時に比べて，ベネトクラクス 600 mg/日と低用量シタラビンの併用投与時に，主要評価項目である OS の中央値は延長したものの統計学的に有意ではなかった。主要評価項目を達成しなかったのは，投与群間の予後因子の不均衡及び OS の解析での被験者の打ち切りによる可能性が高いと考えた。

OS に関連する予後因子を特定するために変数選択法による多変量 Cox 回帰分析を実施した。この解析から，5 つの共変量（投与群，年齢，AML 発症様式，Eastern Cooperative Oncology Group［以下「ECOG」］の全身状態［以下「PS」］及び細胞遺伝学的リスク）が OS と有意に相関す

ることが示された。OS を共変量で調整した結果，プラセボ＋LDAC 群に比べて，V600 mg＋LDAC 群で治療効果が示された（HR＝0.671，95%信頼区間 0.467–0.964，*P*＝0.031［層別 log-rank 検定］）。

また，治験薬投与開始から主要解析時点までの期間が短く，観察期間が OS の中央値を下回る被験者は，主要解析時点で生存しているものの，解析上は主要解析時点以前の最終観察時点で打ち切りとして扱われるため，結果的に OS が短くなった。これらの被験者の割合がプラセボ＋LDAC 群に比べて V600 mg＋LDAC 群で高かったため，V600 mg＋LDAC 群の OS が短くなった。

そこで，更に主要解析時から 6 ヵ月後に追跡調査を行った結果，OS の中央値は，V600 mg＋LDAC 群（143 名）で 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）であった（HR＝0.704，95%信頼区間 0.503–0.985，*P*＝0.040［層別 log-rank 検定］）。HR の 95%信頼区間の上限は 1 を下回り，主要解析時点より更に，ベネトクラクス 600 mg/日と低用量シタラビンの併用投与時に OS の中央値は延長し，臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

また，主要解析時にすべての副次的評価項目が，プラセボと低用量シタラビンの併用投与時に比べて，ベネトクラクス 600 mg/日と低用量シタラビンの併用投与時に改善した。M14-387 試験でも同様に良好な結果が得られた。

主要解析時点では，日本人集団の OS の中央値は，プラセボと低用量シタラビンの併用投与と比較してベネトクラクス 600 mg/日と低用量シタラビンの併用投与で短かった，一方で 6 ヵ月後の追跡調査時点では，HR が 1 を下回ったことから日本人集団でも改善傾向が認められた。本試験に組み入れられた日本人の被験者数が少なく，後治療等の影響から OS の結果を十分に解釈することに限界があるものの，後治療の影響を受けない寛解率や EFS 等の副次評価項目では，ベネトクラクス 600 mg/日と低用量シタラビンの併用投与で臨床的に意義のある改善が示され，全体集団と同様に有効性が認められたと考える。

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 患者に対するベネトクラクス 600 mg/日及び低用量シタラビンの併用投与の有用性が示唆された。

<u>用量の設定根拠</u>

M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 mg を低用量シタラビンと併用投与された被験者では用量制限毒性（以下「DLT」）の発現は認められなかったが，ベネトクラクス 800 mg を低用量シタラビンと併用投与された被験者では，1 名が DLT を発現し，別の 2 名は投与の延期が必要となった。有効性及び安全性の結果を考慮して，低用量シタラビン併用下でのベネトクラクスの最大耐量及び推奨用量を 600 mg/日に決定した。

M16-043 試験では，全体集団及び日本人集団で，ベネトクラクス 600 mg/日と低用量シタラビンの併用により，有効性及び安全性が認められた。

AML 患者を対象とした試験のデータを用いた曝露–反応解析の結果，低用量シタラビン併用下でベネトクラクスの用量が 600–800 mg の範囲では曝露–反応関係が有意でなく，ベネトクラクス

のベネフィットは既に 600 mg/日の用量で最大になっていた。また，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。よって，有効性及び安全性両方の観点から，低用量シタラビン併用時のベネトクラクスの用量として 600 mg/日が妥当であると考えた。また，母集団薬物動態解析から，個々の曝露量の範囲はアジア人患者と非アジア人患者でおおむね同程度であった。また集中的薬物動態サンプリングデータを用いたノンコンパートメント解析の結果から，ベネトクラクスの曝露量の範囲は，日本人患者及び非アジア人患者でおおむね同程度であった。よって，日本人でも低用量シタラビン併用時のベネトクラクスの用量として 600 mg/日が妥当であると考えた。

2.5.4.4 単剤投与試験

2.5.4.4.1 被験者の内訳及びベースラインの特性

M14-212 試験に組み入れられた被験者 32 名の年齢の中央値（範囲）は 70.5 歳（19–84 歳）で，男性 16 名及び女性 16 名であった。被験者は，血液疾患に続発した二次性 AML 患者 13 名（MDS 11 名，MPN 2 名）を含む AML 患者 32 名（前治療歴あり 30 名，前治療歴なし 2 名）であり，81.3%の被験者が HMA の前治療歴があった。骨髄中の芽球割合の中央値（範囲）は 50%（5%–97%）であり，ECOG の PS が 1 又は 2 の被験者の割合はいずれも 45.2%であった。

被験者 32 名はいずれも 800 mg まで投与し，このうち 15 名は更に 1200 mg まで増量した。被験者にはベネトクラクスを平均 80 日間（範囲：13–244 日間）投与した。すべての被験者が試験を中止しており，中止に至った理由として多かったのは，疾患進行及び疾患進行に関連した有害事象であった。

2.5.4.4.2 有効性の成績

M14-212 試験の有効性の主要評価項目は，寛解（CR，CRi 又は PR）を達成した被験者の割合とした。Simon の 2 段階最適デザインを用い，本試験全体の組入れ被験者 54 名中 16 名以上が寛解を達成した場合に，本試験の目標は達成できたとみなすこととした。事前に計画した中間解析により，パート 1 では 19 名中 4 名が CR 又は CRi を達成したが，効果不十分と判断し，パート 2 は実施しなかった。

<u>寛解率</u>

全被験者 32 名のうち 6 名（18.8%）が寛解（CR 2 名，CRi 4 名，PR 0 名）を達成し（6 名はすべて再発又は難治性の AML の被験者），AML に対するベネトクラクス単剤投与の有用性が示された。この 6 名中 5 名は投与開始から 5 週間以内に寛解を達成した。なお，寛解持続期間は寛解率が低かったため算出しなかった。

OS

全被験者 32 名のうち 27 名で死亡が報告され，OS の中央値は 4.7 ヵ月（95%信頼区間：2.3–6.0 ヵ月）であった。

MRD

MRD 検体が得られた被験者 23 名のうち 10 名（43.5%）で MRD が陰性となった。また，寛解が認められた被験者 6 名のうち 5 名は MRD 陰性であった。

2.5.4.5 参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

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（以下「AML」）患者に対するベネトクラクスの安全性は，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した臨床試験（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験），ベネトクラクスを低用量シタラビン（以下「LDAC」）と併用投与した臨床試験（M16-043 試験，M14-387 試験），及びベネトクラクスを単剤投与した臨床試験（M14-212 試験）の 6 試験を評価資料として評価した。

M14-358 試験では，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性を検討したが，decitabine は国内未承認薬であるため，本概要にはアザシチジンとの併用投与の結果のみを含めた。

M13-834 試験では，複数の血液がんを対象としたが，本概要には AML を対象とした Arm C の結果のみを含めた。

M16-043 試験では，主要解析（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）及びその 6 ヵ月後に追跡調査（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）の解析をしたが，本概要には 6 ヵ月後の追跡調査の解析結果のみを含めた。

ベネトクラクスの AML に対する安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1. 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験名（資料番号）	開発の相	試験デザイン	データカットオフ日	資料区分
AZA との併用投与	M15-656 試験（5.3.5.1-1 項）	国際共同 第 III 相	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	2020 年 1 月 4 日	評価
	M14-358 試験（5.3.5.2-2 項）	海外 第 Ib 相	非盲検，非無作為化	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	評価
	M13-834 試験 [a]（5.3.5.2-1 項）	国内 第 I 相	非盲検，非無作為化	2019 年 1 月 18 日	評価
LDAC との併用投与	M16-043 試験（5.3.5.1-2 項）	国際共同 第 III 相	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	2019 年 8 月 15 日	評価
	M14-387 試験（5.3.5.2-3 項）	海外 第 I/II 相	非盲検，非無作為化	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	評価
単剤投与	M14-212 試験（5.3.5.2-4 項）	海外 第 II 相	非盲検，非無作為化	試験終了（終了日：2014 年 12 月 [redacted] 日）	評価

a. Arm C を対象とした。

AZA = アザシチジン，LDAC = 低用量シタラビン

2.5.5.1 安全性の評価方法

安全性解析対象集団

AML に対するベネトクラクスの安全性評価における安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。本申請で評価したベネトクラクスとアザシチジンとの併用投与，ベネトクラクスと LDAC との併用投与，及びベネトクラクスを単剤投与したときの安全性解析対象集団の詳細を以下に示す。

ベネトクラクスとアザシチジンとの併用投与

M15-656 試験

- ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群（以下「V400 mg + AZA 群」）：283 名
- プラセボ群 + アザシチジン群（以下「プラセボ + AZA 群」）：144 名

M14-358 試験

ベネトクラクスとアザシチジンとの併用投与における本試験のベネトクラクスの用量は，400 mg，800 mg 及び 1200 mg であり，本概要ではベネトクラクス 400 mg 及びベネトクラクス全用量（400 mg，800 mg，及び 1200 mg）の結果のみを含めた。

- V400 mg + AZA 群：84 名
- ベネトクラクス全用量（400 mg，800 mg，及び 1200 mg）+ アザシチジン群（以下「V 全用量 + AZA 群」）：127 名

M13-834 試験

- V400 mg + AZA 群：6 名

ベネトクラクスと低用量シタラビンとの併用投与

M16-043 試験

- ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群（以下「V600 mg + LDAC 群」）：142 名
- プラセボ + 低用量シタラビン群（以下「プラセボ + LDAC 群」）：68 名

M14-387 試験

ベネトクラクスと LDAC との併用投与における本試験のベネトクラクスの用量は，600 mg 及び 800 mg であり，本概要ではベネトクラクス 600 mg 及びベネトクラクス全用量（600 mg 及び 800 mg）の結果のみを含めた。

- V600 mg + LDAC 群：82 名
- ベネトクラクス全用量（600 mg 及び 800 mg）+ 低用量シタラビン群（以下「全用量 + LDAC 群」）：92 名

ベネトクラクス単剤投与

M14-212 試験

- ベネトクラクス単剤投与（規定用量 800 mg）：32 名（うち 15 名が 1200 mg に増量）

安全性評価項目

治験薬の評価期間中に発現した有害事象，死亡，重篤な有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図等を用いて安全性を評価した。有害事象は，ベネトクラクスの初回投与からベネトクラクスの最終投与後 30 日以内に発現又は悪化した事象と定義した。

特に注目すべき有害事象のうち，本項では，血液学的有害事象，出血関連事象，感染症関連事象及び腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）関連事象について記載した。

2.5.5.2 曝露状況

ベネトクラクスとアザシチジンとの併用投与

M15-656 試験において，V400 mg + AZA 群（283 名）及びプラセボ + AZA 群（144 名）（以下同順）では，ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値はそれぞれ 7.6 ヵ月（範囲：0–30.7 ヵ月）及び 4.3 ヵ月（範囲：0.1–24.0 ヵ月），ベネトクラクス又はプラセボのサイクル数の中央値はそれぞれ 7.0 サイクル（範囲：1–30 サイクル）及び 4.5 サイクル（範囲：1–26 サイクル），アザシチジンのサイクル数の中央値はそれぞれ 7.0 サイクル（範囲：1–30 サイクル）及び 4.5 サイクル（範囲：1–26 サイクル）であった（2.7.4.1.2.2.1.1 項）。

M14-358 試験において，V400 mg + AZA 群（84 名）及び V 全用量 + AZA 群（127 名）（以下同順）では，ベネトクラクスの投与期間の中央値はそれぞれ 6.4 ヵ月（範囲：0.1–38.1 ヵ月）及び 5.5 ヵ月（範囲：0.1–40.1 ヵ月），ベネトクラクスのサイクル数の中央値はそれぞれ 6 サイクル（範囲：1-37 サイクル）及び 5 サイクル（範囲：1–43 サイクル），アザシチジンのサイクル数の中央値はそれぞれ 4 サイクル（範囲：1–29 サイクル）及び 4 サイクル（範囲：1–43 サイクル）であった（2.7.4.1.2.2.1.2 項）。

M13-834 試験において，V400 mg + AZA 群（6 名）では，ベネトクラクス 400 mg の投与期間の中央値は 8.7 ヵ月（範囲：0.7–19.0 ヵ月），ベネトクラクスのサイクル数の中央値は 7 サイクル（範囲：1–12 サイクル），アザシチジンのサイクル数の中央値は 7 サイクル（範囲：1–12 サイクル）であった（2.7.4.1.2.2.1.3 項）。

ベネトクラクスと低用量シタラビンとの併用投与

M16-043 試験において，V600 mg + LDAC 群（142 名）及びプラセボ + LDAC 群（68 名）（以下同順）では，ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値はそれぞれ 4.1 ヵ月（範囲：0.0–23.5 ヵ月）及び 1.7 ヵ月（範囲：0.1–20.2 ヵ月），ベネトクラクス又はプラセボのサイクル数の中央値はそれぞれ 4 サイクル（範囲：1–22 サイクル）及び 2 サイクル（範囲：1–21 サイクル），LDAC のサイクル数の中央値はそれぞれ 4 サイクル（範囲：1–22 サイクル）及び 2 サイクル（範囲：1–22 サイクル）であった（2.7.4.1.2.2.2.1 項）。

M14-387 試験において，V600 mg + LDAC 群（82 名）及び V 全用量 + LDAC 群（92 名）では，ベネトクラクスの投与期間の中央値はそれぞれ 4.2 ヵ月（範囲：0.2–41.8 ヵ月）及び 4.0 ヵ月（範囲：0.2–41.8 ヵ月），ベネトクラクスのサイクル数の中央値はそれぞれ 5 サイクル（範囲：

1–43 サイクル）及び 5 サイクル（範囲：1–43 サイクル），LDAC のサイクル数の中央値はそれぞれ 3 サイクル（範囲：1–36 サイクル）及び 3 サイクル（範囲：1–36 サイクル）であった（2.7.4.1.2.2.2.2 項）。

ベネトクラクス単剤投与

M14-212 試験において，V 単剤投与群（32 名）では，ベネトクラクスの投与期間の中央値は 62 日（範囲：13–244 日）であった。すべての被験者は規定用量であるベネトクラクス 800 mg を投与され，そのうち 15 名ではベネトクラクスの用量を 1200 mg に増量された（2.7.4.1.2.2.3.1 項）。

2.5.5.3 アザシチジンとの併用投与試験

2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象

M15-656 試験では，有害事象は，V400 mg + AZA 群 283 / 283 名（100%），プラセボ + AZA 群 144 / 144 名（100%）に認められた。V400 mg + AZA 群で発現割合が 60%以上であった器官別大分類は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「血液およびリンパ系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」であった。発現割合が 30%以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で血小板減少症 130 名（45.9%），悪心 124 名（43.8%），便秘 121 名（42.8%），好中球減少症 119 名（42.0%），発熱性好中球減少症 118 名（41.7%）及び下痢 117 名（41.3%），プラセボ + AZA 群で血小板減少症 58 名（40.3%），便秘 56 名（38.9%），悪心 50 名（34.7%）及び下痢 48 名（33.3%）であった。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（2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 241 / 283 名（85.2%），プラセボ + AZA 群 96 / 144 名（66.7%）に認められた。V400 mg + AZA 群で発現割合が高かったベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で好中球減少症 101 名（35.7%），血小板減少症 96 名（33.9%），発熱性好中球減少症 79 名（27.9%），悪心 78 名（27.6%）及び下痢 68 名（24.0%），プラセボ + AZA 群で血小板減少症 32 名（22.2%），好中球減少症 31 名（21.5%）及び悪心 29 名（20.1%）であった（2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 279 / 283 名（98.6%），プラセボ + AZA 群 139 / 144 名（96.5%）に認められた。発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で血小板減少症 126 名（44.5%），好中球減少症 119 名（42.0%），発熱性好中球減少症 118 名（41.7%），貧血 74 名（26.1%）及び白血球減少症 58 名（20.5%），プラセボ + AZA 群で血小板減少症 55 名（38.2%），好中球減少症 41 名（28.5%），肺炎 36 名（25.0%）及び貧血 29 名（20.1%）であった。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以

上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 233 名（82.3%），プラセボ + AZA 群で 98 名（68.1%）に認められた。器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 180 名（63.6%），プラセボ + AZA 群で 74 名（51.4%）に認められた（2.7.4.2.1.4.1.1 項）。

M14-358 試験では，有害事象は，V400 mg + AZA 群で 84 / 84 名（100%），V 全用量 + AZA 群で 127 / 127 名（100%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で悪心 54 名（64.3%），下痢 51 名（60.7%），便秘 42 名（50.0%），末梢性浮腫 34 名（40.5%），発熱性好中球減少症 33 名（39.3%），嘔吐 32 名（38.1%），疲労 30 名（35.7%），低カリウム血症 29 名（34.5%），白血球数減少 28 名（33.3%）及び肺炎 27 名（32.1%），V 全用量 + AZA 群で悪心 80 名（63.0%），下痢 74 名（58.3%），便秘 64 名（50.4%），発熱性好中球減少症 51 名（40.2%），末梢性浮腫 46 名（36.2%），疲労 45 名（35.4%），嘔吐及び低カリウム血症各 44 名（34.6%），白血球数減少 42 名（33.1%）並びに食欲減退 41 名（32.3%）であった（2.7.4.2.1.2.1.2 項）。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 76 / 84 名（90.5%），V 全用量 + AZA 群で 116 / 127 名（91.3%）に認められた。発現割合が 20%以上のベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で悪心 37 名（44.0%），白血球数減少 26 名（31.0%），好中球数減少及び血小板数減少各 23 名（27.4%），下痢 20 名（23.8%），嘔吐 19 名（22.6%）並びに貧血及び疲労各 18 名（21.4%），V 全用量 + AZA 群で悪心 51 名（40.2%），白血球数減少 39 名（30.7%），好中球数減少及び血小板数減少各 32 名（25.2%），疲労 29 名（22.8%）並びに下痢 26 名（20.5%）であった（2.7.4.2.1.3.1.2 項）。

グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 82 / 84 名（97.6%），V 全用量 + AZA 群で 124 / 127 名（97.6%）に認められた。発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 33 名（39.3%），白血球数減少 28 名（33.3%），肺炎 27 名（32.1%），貧血 25 名（29.8%），好中球数減少及び血小板数減少各 23 名（27.4%），血小板減少症 21 名（25.0%）並びに好中球減少症 17 名（20.2%），V 全用量 + AZA 群で発熱性好中球減少症 51 名（40.2%），白血球数減少 42 名（33.1%），貧血及び血小板減少症各 35 名（27.6%），肺炎 34 名（26.8%）並びに好中球数減少及び血小板数減少各 33 名（26.0%）であった。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 59 / 84 名（70.2%），V 全用量 + AZA 群で 90 / 127 名（70.9%）に認められた。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 44 / 84 名（52.4%），V 全用量 + AZA 群で 65 / 127 名（51.2%）に認められた（2.7.4.2.1.4.1.2 項）。

M13-834 試験では，有害事象は，V400 mg + AZA 群で 5 / 6 名（83.3%）に認められた。3 名以上の被験者に発現した有害事象は，V400 mg + AZA 群でリンパ球減少症及び発熱各 4 名（66.7%）

並びに発熱性好中球減少症，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症，悪心，嘔吐，注射部位反応，体重減少及び高カリウム血症各 3 名（50.0%）であった（2.7.4.2.1.2.1.3 項）。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 5 / 6 名（83.3%）に認められた。3 名以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群でリンパ球減少症 3 名（50.0%）であった（2.7.4.2.1.3.1.3 項）。

グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群でリンパ球減少症 4 名（66.7%），発熱性好中球減少症，白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症各 3 名（50.0%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症及び低リン酸血症各 2 名（33.3%）であった。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，V400 mg + AZA 群で 5 / 6 名（83.3%）であった。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，V400 mg + AZA 群で 4 / 6 名（66.7%）であった（2.7.4.2.1.4.1.3 項）。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの忍容性は良好であった。

ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者におけるベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，M15-656 試験と M14-358 試験との間で数値的な違いが認められたものの，有害事象の傾向や重症度は類似していた。M13-834 試験でも，M15-656 試験及び M14-358 試験と比較して数値的な違いがある有害事象が認められたものの，両試験と同様の全般的な安全性プロファイルを示した。

M15-656 試験では，器官別大分類「血液およびリンパ系障害」，「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象が多く認められた。

M15-656 試験及び M14-358 試験で発現割合が 30%以上の有害事象は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者では，発熱性好中球減少症，悪心，便秘及び下痢であり，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者では，血小板減少症，便秘，悪心及び下痢であった。M13-834 試験でも両試験と同様の傾向であった。

M15-656 試験では，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で発現割合が 10%以上高かった有害事象として好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められたものの，標準的な臨床診療ガイドライン等によって管理可能であり，投与群間で転帰に実質的な違いは認められなかった。

M15-656 試験及び M14-358 試験で発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者では悪心及び下痢であり，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者では血小板減少症，好中球減少症及び悪心であった。また，M15-656 試験では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で発現割合が高かったベネトクラクスとの因果関係「関連

あり」の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。M13-834 試験では，発現割合が高かったベネトクラクスと因果関係「関連あり」の有害事象は，器官別大分類「血液およびリンパ系障害」であった。

M15-656 試験及び M14-358 試験で認められたグレード 3 以上の有害事象は，AML 患者集団において予想される事象とおおむね一致していた。M15-656 試験及び M14-358 試験で発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者では，血小板減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血であり，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者では，血小板減少症，好中球減少症，肺炎及び貧血であった。M13-834 試験でも両試験と大きな違いは認められなかった。M15-656 試験でプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で発現割合が 10%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった。また，M15-656 試験では，グレード 3 以上の有害事象は，器官別大分類別では「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の発現割合が高く，これは好中球減少症により感染が起こるためと考えられる。なお，M15-656 試験でのグレード 3 以上の器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で高かった。

2.5.5.3.2 死亡

M15-656 試験では，死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 64 / 283 名（22.6%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。2 名以上の被験者に発現した死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎 11 名（3.9%），敗血症 6 名（2.1%），死亡 4 名（1.4%），心停止，敗血症性ショック，頭蓋内出血及び呼吸不全各 3 名（1.1%）並びに心房細動，多臓器機能不全症候群，全身性炎症反応症候群及び腎不全各 2 名（0.7%），プラセボ + AZA 群で敗血症 5 名（3.5%），肺炎 3 名（2.1%）並びに心停止及び死亡各 2 名（1.4%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で敗血症性ショック 2 名（0.7%），死亡，カンジダ性敗血症，大腸菌性敗血症，肺炎，敗血症，頭蓋内出血，腎不全，急性呼吸不全，呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各 1 名（0.4%），プラセボ + AZA 群で発熱性好中球減少症及び心肺停止各 1 名（0.7%）であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V400 mg + AZA 群 7.4%（21 名），プラセボ + AZA 群 6.3%（9 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V400 mg + AZA 群 15.2%（43 名），プラセボ + AZA 群 16.7%（24 名）であった。最も割合の高かった死因は，V400 mg + AZA 群で疾患進行以外，プラセボ + AZA 群で疾患進行であった（2.7.4.2.1.6.1.1 項）。

M14-358 試験では，死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 13 / 84 名（15.5%），V 全用量 + AZA 群 20 / 127 名（15.7%）に認められた。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で多臓器機能不全症候群及び呼吸不全各 2 名（2.4%），V 全用

量＋AZA 群で呼吸不全 3 名（2.4%）並びに多臓器機能不全症候群及び敗血症性ショック各 2 名（1.6%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群で突然死，肺炎及び呼吸不全各 1 名，V 全用量＋AZA 群で突然死，肺炎，呼吸不全，シュードモナス性敗血症及び敗血症各 1 名であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V400 mg＋AZA 群 2.4%（2 名），V 全用量＋AZA 群 2.4%（3 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V400 mg＋AZA 群 8.3%（7 名），V 全用量＋AZA 群 9.4%（12 名）であった。最も多かった死因は，いずれの投与群でも疾患進行であった（2.7.4.2.1.6.1.2 項）。

M13-834 試験では，死亡に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められ，脳出血であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，認められなかった。

初回投与後 30 日又は 60 日以内の死亡は，V400 mg＋AZA 群で認められなかった。治験薬投与終了後に 2 名が死亡し，死因は V400 mg＋AZA 群で脳出血及び疾患進行であった（2.7.4.2.1.6.1.3 項）。

早期死亡率は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者で高くなることはなかった。M13-834 試験の早期死亡率は，M15-656 試験及び M14-358 試験より高くなることはなかった。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

M15-656 試験では，重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群 235 / 283 名（83.0%），プラセボ＋AZA 群 105 / 144 名（72.9%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症 84 名（29.7%）及び肺炎 47 名（16.6%），プラセボ＋AZA 群で発熱性好中球減少症 15 名（10.4%）及び肺炎 32 名（22.2%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症 57 名（20.1%），肺炎 21 名（7.4%），好中球減少症 13 名（4.6%），血小板減少症 9 名（3.2%），貧血 8 名（2.8%），敗血症 6 名（2.1%），大腸菌性敗血症 5 名（1.8%），大腸菌性菌血症及び肺感染各 4 名（1.4%），白血球減少症，下痢及び敗血症性ショック各 3 名（1.1%），血球減少症，悪心，肛門直腸蜂巣炎，蜂巣炎，クレブシエラ性菌血症，クレブシエラ性敗血症，咽頭炎，ブドウ球菌性菌血症，尿路感染，血管デバイス感染，腫瘍崩壊症候群及び急性呼吸不全各 2 名（0.7%）並びに溶血，汎血球減少症，心房細動，心筋浮腫，上室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈，イレウス，肛門周囲痛，無力症，死亡，全身健康状態低下，末梢腫脹，発熱，肝炎，胆汁うっ滞性肝炎，急性副鼻腔炎，アスペルギルス感染，菌血症，細気管支炎，気管支肺アスペルギルス症，バークホルデリア感染，カンジダ性敗血症，眼窩蜂巣炎，ブドウ球菌性蜂巣炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，感染性皮膚炎，憩室炎，腸球菌感染，大腸菌性尿路感染，眼感染，胃腸炎，消化管感染，歯肉炎，感染，感染

性胸水，インフルエンザ，肝膿瘍，医療機器使用部位蜂巣炎，髄膜炎，精巣炎，中咽頭カンジダ症，骨髄炎，耳下腺炎，ニューモシスチス・イロベチイ感染，真菌性肺炎，クレブシエラ菌性肺炎，ウイルス性肺炎，プロテウス感染，シュードモナス性菌血症，シュードモナス性敗血症，腰筋膿瘍，直腸膿瘍，RS ウイルス感染，副鼻腔炎，ブドウ球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，レンサ球菌性敗血症，全身性カンジダ，全身性感染，全身性真菌症，上気道感染，尿路性敗血症，ブドウ球菌性創感染，転倒，損傷，血中クレアチニン増加，C-反応性蛋白増加，好中球数減少，血小板数減少，体重減少，代謝性アシドーシス，四肢痛，軟部組織出血，浮動性めまい，頭蓋内出血，失神，血尿，腎不全，鼻出血，肺臓炎，呼吸不全，紅斑，循環虚脱，腹腔動脈閉塞，低血圧及び四肢静脈血栓症各 1 名（0.4%），プラセボ＋AZA 群で肺炎 11 名（7.6%），発熱性好中球減少症 7 名（4.9%），貧血及び便秘各 2 名（1.4%）並びに上室性頻脈，心不全，心肺停止，下痢，好中球減少性大腸炎，直腸炎，直腸出血，嘔吐，全身性炎症反応症候群，肺感染，腸球菌感染，真菌性肺炎，エンテロバクター性肺炎，腸球菌性敗血症，C-反応性蛋白増加，腫瘍崩壊症候群，脱水，血尿，急性腎障害及び高窒素血症各 1 名（0.7%）であった（2.7.4.2.1.7.1.1 項）。

M14-358 試験では，重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群 65 / 84 名（77.4%），V 全用量＋AZA 群 97 / 127 名（76.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症 26 名（31.0%）及び肺炎 22 名（26.2%），V 全用量＋AZA 群で発熱性好中球減少症 38 名（29.9%）及び肺炎 27 名（21.3%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症 8 名（9.5%），肺炎 7 名（8.3%）並びに貧血，上腹部痛，大腸炎，胃腸出血，無力症，粘膜の炎症，多臓器機能不全症候群，突然死，腹部膿瘍，顎膿瘍，菌血症，膿瘡，心内膜炎，大腸菌性菌血症，真菌性肺炎，肺ノカルジア症，敗血症，ブドウ球菌性菌血症，呼吸不全，急性熱性好中球性皮膚症及び好中球性皮膚症各 1 名（1.2%），V 全用量＋AZA 群で発熱性好中球減少症 12 名（9.4%），肺炎 9 名（7.1%），菌血症及び敗血症各 2 名（1.6%）並びに貧血，上腹部痛，大腸炎，胃腸出血，直腸炎，無力症，粘膜の炎症，多臓器機能不全症候群，突然死，腹部膿瘍，顎膿瘍，バチルス性菌血症，膿瘡，心内膜炎，大腸菌性菌血症，大腸菌性尿路感染，真菌感染，クレブシエラ性敗血症，好中球減少性敗血症，真菌性肺炎，シュードモナス性敗血症，肺ノカルジア症，ブドウ球菌性菌血症，呼吸不全，急性熱性好中球性皮膚症及び好中球性皮膚症各 1 名（0.8%）であった（2.7.4.2.1.7.1.2 項）。

M13-834 試験では，重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群 3 / 6 名（50.0%）に認められた。発現した重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で胃炎，肺炎，真菌性肺炎，敗血症及び脳出血各 1 名（16.7%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で胃炎及び真菌性肺炎各 1 名（16.7%）であった（2.7.4.2.1.7.1.3 項）。

M15-656 試験及び M14-358 試験で認められた重篤な有害事象は，AML 患者集団において予測可能な事象であった。M15-656 試験で発現割合の高かった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び肺炎であった。このうち発熱性好中球減少症は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で高い発現割合であった。一方，肺炎は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者と比較してプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者で発現割合は高かったものの，肺炎の器官別大分類である「感染症および寄生虫症」は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者の方が高い発現割合であった。M13-834 試験でも両試験と大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象

M15-656 試験では，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。2 名以上の被験者に認められ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 群で発熱性好中球減少症，好中球減少症，心房細動，肺炎，敗血症及び急性腎障害各 4 名（1.4%），血小板減少症及び悪性新生物進行各 3 名（1.1%）並びに心不全，死亡，全身性炎症反応症候群，クレブシエラ菌性肺炎及び敗血症性ショック各 2 名（0.7%），プラセボ + AZA 群で敗血症 5 名（3.5%），肺炎 4 名（2.8%），血小板減少症及び悪性新生物進行各 3 名（2.1%）並びに好中球減少症，疲労及び急性腎障害各 2 名（1.4%）であった（2.7.4.2.1.8.1.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 204 / 283 名（72.1%），プラセボ + AZA 群 82 / 144 名（56.9%）に認められた（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 7 / 283 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 6 / 144 名（4.2%）に認められた（2.7.4.2.1.8.3.1 項）。

M14-358 試験では，ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 21 / 84 名（25.0%），V 全用量 + AZA 群 32 / 127 名（25.2%）に認められた。2 名以上の被験者に認められたベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 3 名（3.6%）及び肺炎 2 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各 3 名（2.4%）並びに好中球減少症，敗血症性ショック及び呼吸不全各 2 名（1.6%）であった（2.7.4.2.1.8.1.1 項）。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 57 / 84 名（67.9%），V 全用量 + AZA 群 82 / 127 名（64.6%）に認められた（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。

ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 84 名（1.2%），V 全用量 + AZA 群 3 / 127 名（2.4%）に認められた（2.7.4.2.1.8.3.1 項）。

M13-834 試験では，ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められ，肺感染であった（2.7.4.2.1.8.1.1 項）。
ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 2 / 6 名（33.3%）に認められた（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。
ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で認められなかった（2.7.4.2.1.8.3.1 項）。

2.5.5.3.5 特に注目すべき有害事象

血液学的有害事象や感染症関連事象などは，AML の疾患経過として認められるものであり，アザシチジンを単剤投与された AML 患者でも報告されている。AML 患者におけるベネトクラクスの特に注目すべき有害事象のうち，血液学的有害事象，感染症関連事象，出血関連事象及び TLS 関連事象について，M15-656 試験に基づき以下に要約した。

2.5.5.3.5.1 血液学的有害事象

重度の好中球減少症，貧血及び血小板減少症を含む血液学的有害事象は，AML の疾患特徴と考えられるものであり，アザシチジン単剤投与された AML 患者とベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された AML 患者のどちらでもよく見られる有害事象である。好中球減少症は，ベネトクラクスの特定されたリスクである。

M15-656 試験では，好中球減少症関連事象は V400 mg + AZA 群 201 / 283 名（71.0%），プラセボ + AZA 群 64 / 144 名（44.4%），貧血関連事象は V400 mg + AZA 群 78 / 283 名（27.6%），プラセボ + AZA 群 30 / 144 名（20.8%），血小板減少症関連事象は V400 mg + AZA 群 143 / 283 名（50.5%），プラセボ + AZA 群 59 / 144 名（41.0%）に認められた。
V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で発現割合が 15%以上の有害事象は，好中球減少症関連事象では好中球減少症（V400 mg + AZA 群 42.0%，プラセボ + AZA 群 29.2%，以下同順）及び発熱性好中球減少症（41.7%，18.8%），貧血関連事象では貧血（27.6%，20.8%），血小板減少症関連事象では血小板減少症（45.9%，40.3%）であった。好中球減少症及び発熱性好中球減少症は，ベネトクラクス又はプラセボの投与中断又は減量に至った有害事象としての発現割合も高かった（2.7.4.2.1.9.1.1 項）。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者では，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較して血液学的有害事象の発現割合は高かったが，これらの有害事象は標準治療で管理可能であり，投与群間で転帰に実質的な違いは認められなかった。また，血球回復のための休薬及び減量，並びに感染症に対する薬剤の予防投与（顆粒球コロニー刺激因子など）は，好中球減少症及び発熱性好中球減少症の臨床的な安全性管理に有効であり，血小板減少症には休薬及び減量が有効である。

2.5.5.3.5.2 感染症関連事象

M15-656 試験では，感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 239 / 283 名（84.5%），プラセボ + AZA 群 97 / 144 名（67.4%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 180 / 283 名（63.6%），プラセボ + AZA 群 74 / 144 名（51.4%）に認められ，最も発現割合の高かったグレード 3 以上の事象は，肺炎（V400 mg + AZA 群 19.8%，プラセボ + AZA 群 25.0%）であった。重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 162 / 283 名（57.2%），プラセボ + AZA 群 63 / 144 名（43.8%）に認められ，プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で発現割合は高かったが，死亡に至った感染症関連事象の発現割合は投与群間で大きな違いは認められなかった（V400 mg + AZA 群 9.2%，プラセボ + AZA 群 7.6%）（2.7.4.2.1.9.2.1 項）。

感染症は AML 患者でよく見られる合併症である。ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者では，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してグレード 3 以上の感染症関連事象の発現割合は高かったが，死亡に至るような臨床的に重大なリスクを高めるようなことはないと考えられた。ベネトクラクスの休薬及び減量，感染症に対する薬剤の予防投与などの発熱性好中球減少症及び好中球減少症に対して有効な安全性管理をすることにより，臨床的に重大な重症感染症や死亡に至る重篤な感染症の発現を抑えることにつながる。

2.5.5.3.5.3 出血関連事象

M15-656 試験では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 107 / 283 名（37.8%），プラセボ + AZA 群 53 / 144 名（36.8%）に認められ，5%以上の被験者に認められた出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で鼻出血 26 名（9.2%），点状出血 17 名（6.0%），血腫 16 名（5.7%），プラセボ + AZA 群で鼻出血 12 名（8.3%），挫傷 12 名（8.3%），点状出血 8 名（5.6%），血腫 8 名（5.6%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 29 / 283 名（10.2%），プラセボ + AZA 群 9 / 144 名（6.3%）に認められた。重篤な出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 25 / 283 名（8.8%），プラセボ + AZA 群 8 / 144 名（5.6%）に認められ，このうち死亡に至った事象は V400 mg + AZA 群 8 / 283 名（2.8%），プラセボ + AZA 群 4 / 144 名（2.8%）であった（2.7.4.2.1.9.3.1 項）。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者とプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者とでは，出血関連事象のリスクは同程度であった。出血関連事象の多くが標準的なモニタリング，予防，処置により管理可能であった。

2.5.5.3.5.4 腫瘍崩壊症候群関連事象

M15-656 試験では，TLS 関連事象（投与開始から 7 日以内に発現した事象が対象）は，V400 mg + AZA 群 3 / 283 名（1.1%）に認められ，プラセボ + AZA 群では認められなかった。こ

の 3 名のうち，Clinical TLS が 1 名，Laboratory TLS が 2 名であった。グレード 3 以上の TLS 関連事象は 2 名（0.7%），重篤な TLS 関連事象は 2 名（0.7%）であったが，死亡に至った TLS 関連事象は認められなかった。なお，漸増投与が終了している投与開始から 68 日目に，プラセボ + AZA 群の 1 名に TLS が報告されている。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 7 / 283 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 3 / 144 名（2.1%）に認められた（2.7.4.2.1.9.4.1 項）。

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いる。白血球数上昇，循環芽球，乳酸脱水素酵素上昇，腎機能障害及び脱水がある AML 患者では，特に TLS に対する潜在的リスクを有している。TLS は，ベネトクラクスを投与された AML 患者における特定されたリスクである。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者の TLS 関連事象の発現割合は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較して高かったが，強化化学療法で報告されているもの [1] と比較して低かった。治療開始前の白血球数（25×10^9/L 未満）のコントロール，ベネトクラクスの漸増投与，血液検査のモニタリングなどの予防措置を講じることにより，TLS の発現を抑えることが可能である。

2.5.5.3.6 臨床検査及び他の安全性評価項目

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者及びプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者のいずれでも，ベースライン時にグレード 3 又は 4 のヘモグロビン，血小板，白血球，好中球，リンパ球の減少が認められていた。血液学的検査の変化に臨床的に意義のある傾向は認められず，治療に伴う骨髄抑制はほとんどの被験者で休薬及び減量により適切に管理可能であった。血液生化学的検査及びバイタルサインでも，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.5.5.3.7 部分集団での安全性

性別，年齢，地域，ベースライン時の腎機能及びベースライン時の肝機能が，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者に安全上の懸念を与えるかを検討するために，主要な有害事象データをこれらの因子に基づき評価した。

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，男女で違いが認められるものがあるものの，全般的な安全性プロファイルに違いは認められなかった。75 歳未満と 75 歳以上の被験者では，全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は類似していた。また，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性プロファイルは地域間で一貫していた。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者における安全性プロファイルは，ベースラインの腎機能による大きな違いは認められなかった。同様に，肝機能による大きな違いも認められなかった。

2.5.5.3.8 日本人被験者の安全性の比較

日本人を含む国際共同試験である M15-656 試験において，日本人（V400 mg + AZA 群 24 名，プラセボ + AZA 群 13 名）と外国人（V400 mg + AZA 群 259 名，プラセボ + AZA 群 131 名）の安全性を比較した。

人口統計学的特性について，V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群間に大きな差異は認められず，外国人と比較しても大きな差異は認められなかった。

曝露期間に関して，V400 mg + AZA 群におけるベネトクラクスの投与期間及びサイクル数の中央値は，外国人と比較して日本人で長かった。

有害事象は，日本人と外国人ともに，すべての被験者で認められた。各有害事象の発現割合は日本人と外国人に違いはあるものの，有害事象の種類は V400 mg + AZA 群ではおおむね同様であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群のいずれでも，外国人と比較して日本人で発現割合は 10%以上高かったが，グレード 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中断に至った有害事象，及び減量に至った有害事象では，外国人と比較して日本人で発現割合が高い傾向は認められなかった。

V400 mg + AZA 群で外国人と比較して日本人で発現割合が 15%以上高かった有害事象は，発熱性好中球減少症（日本人 79.2%，外国人 38.2%，以下同順），食欲減退（54.2%，22.8%），皮膚乾燥（45.8%，1.9%），口内炎（41.7%，8.9%），倦怠感（33.3%，2.7%）及び歯周病（16.7%，0.4%）であった。

V400 mg + AZA 群で外国人と比較して日本人で発現割合が 15%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症（79.2%，38.2%）であった。

V400 mg + AZA 群で外国人と比較して日本人で発現割合が 15%以上高かった注目すべき有害事象は，好中球減少症関連事象（日本人 91.7%，外国人 69.1%）であった。この好中球減少症関連事象のうち，外国人と比較して日本人で発現割合が 5%以上高かった事象は，発熱性好中球減少症（V400 mg + AZA 群：日本人 79.2%及び外国人 38.2%，プラセボ + AZA 群：日本人 38.5%及び外国人 16.8%）であった。

外国人と比較して日本人で発現割合が高い事象が一部認められたものの，そのほとんどがグレード 2 以下の事象であった。また，グレード 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，並びにベネトクラクスの投与中止に至った有害事象，投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象では，外国人と比較して日本人で明らかに発現割合が高くなることはなかった。このことから，日本人 AML 患者におけるベネトクラクス 400 mg をアザシチジ

ンと併用投与したときの安全性プロファイルは，外国人と類似しており，許容可能かつ管理可能であることが示唆された。

2.5.5.4 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象

M16-043 試験では，有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 141 / 142 名（99.3%），プラセボ＋LDAC 群 67 / 68 名（98.5%）に認められた。V600 mg＋LDAC 群で発現割合が 60%以上であった器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」であった。発現割合が 30%以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で好中球減少症 69 名（48.6%），血小板減少症 65 名（45.8%），悪心 61 名（43.0%），下痢 47 名（33.1%），発熱性好中球減少症 46 名（32.4%）及び低カリウム血症 44 名（31.0%），プラセボ＋LDAC 群で血小板減少症 27 名（39.7%），便秘 22 名（32.4%）及び悪心 21 名（30.9%）であった。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（2.7.4.2.1.2.2.1 項）。

ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 106 名（74.6%），プラセボ＋LDAC 群 47 名（69.1%）に認められた。V600 mg＋LDAC 群で発現割合が高かったベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。いずれかの群で発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で好中球減少症 49 名（34.5%），血小板減少症 45 名（31.7%）及び悪心 39 名（27.5%），プラセボ＋LDAC 群で血小板減少症 16 名（23.5%）及び悪心 15 名（22.1%）であった（2.7.4.2.1.3.2.1 項）。

グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg ＋ LDAC 群で 138 / 142 名（97.2%），プラセボ＋LDAC 群で 65 / 68 名（95.6%）に認められた。発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で好中球減少症 69 名（48.6%），血小板減少症 65 名（45.8%），発熱性好中球減少症 46 名（32.4%）及び貧血 38 名（26.8%），プラセボ＋LDAC 群で血小板減少症 26 名（38.2%），発熱性好中球減少症 20 名（29.4%）及び貧血 15 名（22.1%）であった。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg ＋ LDAC 群で 112 / 142 名（78.9%），プラセボ ＋LDAC 群で 50 / 68 名（73.5%）に認められた。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg ＋ LDAC 群で 61 / 142 名（43.0%），プラセボ ＋ LDAC 群で 34 / 68 名（50.0%）であった（2.7.4.2.1.4.2.1 項）。

M14-387 試験では，有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 82 / 82 名（100%），V 全用量＋LDAC 群 92 / 92 名（100%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で悪心 57 名（69.5%），下痢 41 名（50.0%），低カリウム血症 40 名（48.8%），発熱性好中球減少症 36 名（43.9%），疲労 35 名（42.7%），血小板減少症 32 名（39.0%），便秘及び食欲減退

30 名（36.6%），白血球数減少及び低マグネシウム血症各 28 名（34.1%）並びに嘔吐及び貧血各 25 名（30.5%），V 全用量＋LDAC 群で悪心 63 名（68.5%），下痢及び低カリウム血症各 43 名（46.7%），発熱性好中球減少症 39 名（42.4%），疲労 38 名（41.3%），血小板減少症 36 名（39.1%），便秘 33 名（35.9%），食欲減退 32 名（34.8%），低マグネシウム血症 31 名（33.7%），白血球数減少 30 名（32.6%）並びに貧血，好中球減少症及び嘔吐各 28 名（30.4%）であった（2.7.4.2.1.2.2.2 項）。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 73 / 82 名（89.0%），V 全用量＋LDAC 群 82 / 92 名（89.1%）に認められた。発現割合が 20%以上のベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で悪心 45 名（54.9%），下痢 24 名（29.3%），血小板減少症，疲労及び白血球数減少各 22 名（26.8%），貧血 20 名（24.4%），好中球減少症及び嘔吐各 19 名（23.2%）並びに血小板数減少及び食欲減退各 17 名（20.7%），V 全用量＋LDAC 群で悪心 49 名（53.3%），血小板減少症，下痢及び疲労各 25 名（27.2%），白血球数減少 24 名（26.1%），貧血及び好中球減少症各 23 名（25.0%），嘔吐 22 名（23.9%）並びに食欲減退 19 名（20.7%）であった（2.7.4.2.1.3.2.2 項）。

グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 80 / 82 名（97.6%），V 全用量＋LDAC 群 90 / 92 名（97.8%）に認められた。発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 35 名（42.7%），血小板減少症 32 名（39.0%），白血球数減少 28 名（34.1%），貧血 24 名（29.3%），好中球減少症 23 名（28.0%）及び血小板数減少 20 名（24.4%），V 全用量＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 38 名（41.3%），血小板減少症 36 名（39.1%），白血球数減少 29 名（31.5%），好中球減少症 27 名（29.3%），貧血 26 名（28.3%）及び血小板数減少 20 名（21.7%）であった。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で 66 / 82 名（80.5%），V 全用量＋LDAC 群で 75 / 92 名（81.5%）に認められた。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で 41 / 82 名（50.0%），V 全用量＋LDAC 群で 47 / 92 名（51.1%）に認められた（2.7.4.2.1.4.2.2 項）。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの忍容性は良好であった。

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者における全有害事象，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，M16-043 試験と M14-387 試験との間で数値的な違いが認められたものの，有害事象の傾向や重症度は類似していた。

M16-043 試験では，器官別大分類「血液およびリンパ系障害」，「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象が多く認められた。

M16-043 試験及び M14-387 試験で発現割合が 30%以上の有害事象は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者では，血小板減少症，悪心，下痢，発熱性好中球減少症及び

低カリウム血症であり，プラセボを LDAC と併用投与された被験者では，血小板減少症，便秘及び悪心であった。

M16-043 試験及び M14-387 試験で発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者では好中球減少症，血小板減少症及び悪心であり，プラセボを LDAC と併用投与された被験者では血小板減少症及び悪心であった。また，M16-043 試験では，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で発現割合が高かったベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。

M16-043 試験及び M14-387 試験で認められたグレード 3 以上の有害事象は，AML 患者集団において予想される事象とおおむね一致していた。M16-043 試験及び M14-387 試験で発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者では，好中球減少症，血小板減少症，発熱性好中球減少症及び貧血であり，プラセボを LDAC と併用投与された被験者では，血小板減少症，発熱性好中球減少症及び貧血であった。M16-043 試験でプラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で発現割合が 10%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，好中球減少症であった。また，M16-043 試験では，グレード 3 以上の有害事象は，器官別大分類では「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かった。

2.5.5.4.2 死亡

M16-043 試験では，死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 33 / 142 名（23.2%），プラセボ + LDAC 群 14 / 68 名（20.6%）に認められた。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 7 名（4.9%），敗血症性ショック 5 名（3.5%），敗血症 4 名（2.8%），急性心不全 3 名（2.1%）及び腫瘍崩壊症候群 2 名（1.4%），プラセボ + LDAC 群で敗血症性ショック 3 名（4.4%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎及び腫瘍崩壊症候群各 2 名並びにびらん性胃炎，アスペルギルス感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症性ショック，気管支肺アスペルギルス症及び肺胞出血各 1 名，プラセボ + LDAC 群で敗血症，カンジダ性敗血症，頭蓋内出血，敗血症性ショック及び心停止各 1 名であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は V600 mg + LDAC 群 12.7%（18 名），プラセボ + LDAC 群 16.2%（11 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V600 mg + LDAC 群 20.4%（29 名），プラセボ + LDAC 群 30.9%（21 名）であった。最も多かった死因は，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群のいずれも疾患進行であった（2.7.4.2.1.6.2.1 項）。

M14-387 試験では，死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 16 / 82 名（19.5%），V 全用量 + LDAC 群で 20 / 92 名（21.7%）に認められた。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は V600 mg + LDAC 群で悪性新生物進行 3 名（3.7%），肺感染，敗血症及び頭蓋

内出血各 2 名（2.4%），V 全用量＋LDAC 群で悪性新生物進行 5 名（5.4%），肺感染，敗血症及び頭蓋内出血各 2 名（2.2%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で急性肝不全，死亡，肺感染及び敗血症各 1 名，V 全用量＋LDAC 群で急性肝不全，死亡，肺感染，敗血症及びカンジダ性肺炎各 1 名であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 6.1%（5 名），V 全用量＋LDAC 群 6.5%（6 名），60 日以内の死亡率は V600 mg＋LDAC 群 14.6%（12 名），V 全用量＋LDAC 群 15.2%（14 名）であった。最も多かった死因は，V600 mg＋LDAC 群及び V 全用量＋LDAC 群のいずれも疾患進行であった（2.7.4.2.1.6.2.2 項）。

M16-043 試験では，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者で，早期死亡率は数値的に低かった。

2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象

M16-043 試験では，重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 95 / 142 名（66.9%），プラセボ＋LDAC 群 42 / 68 名（61.8%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 24 名（16.9%）及び肺炎 20 名（14.1%），プラセボ＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 12 名（17.6%）及び肺炎 7 名（10.3%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 14 名（9.9%），肺炎 7 名（4.9%），血小板減少症 6 名（4.2%），好中球減少症 4 名（2.8%），肺感染 3 名（2.1%），尿路感染，腫瘍崩壊症候群及び呼吸不全各 2 名（1.4%）並びに貧血，白血球減少症，心房細動，うっ血性心不全，びらん性胃炎，出血性胃炎，上部消化管出血，発熱，急性胆嚢炎，頚部膿瘍，虫垂炎，アスペルギルス感染，細菌性敗血症，気管支肺アスペルギルス症，蜂巣炎，外耳蜂巣炎，クレブシエラ感染，好中球減少性敗血症，中咽頭カンジダ症，耳下腺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，真菌性肺炎，シュードモナス性菌血症，敗血症，敗血症性ショック，扁桃炎，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，頭蓋内出血，嗜眠及び肺胞出血各 1 名（0.7%），プラセボ＋LDAC 群で血小板減少症，発熱，肺感染，敗血症及び敗血症性ショック各 2 名（2.9%）並びに発熱性好中球減少症，心停止，高ビリルビン血症，気管支肺アスペルギルス症，カンジダ性敗血症，限局性感染，血小板数減少，腱炎，頭蓋内出血及び呼吸困難各 1 名（1.5%）であった（2.7.4.2.1.7.2.1 項）。

M14-387 試験では，重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 75 / 82 名（91.5%），V 全用量＋LDAC 群 84 / 92 名（91.3%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 23 名（28.0%）及び肺炎 10 名（12.2%），V 全用量＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 26 名（28.3%）及び肺炎 10 名（10.9%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で発熱

性好中球減少症 7 名（8.5%），肺感染 2 名（2.4%）並びに貧血，心不全，悪心，無力症，死亡，発熱，急性肝不全，肝不全，菌血症，医療機器関連感染，肺炎，真菌性気道感染，敗血症，血管デバイス感染，低ナトリウム血症，血尿及び鼻出血各 1 名（1.2%），V 全用量＋LDAC 群で発熱性好中球減少症 8 名（8.7%），貧血及び肺感染各 2 名（2.2%）並びに心不全，悪心，無力症，死亡，発熱，急性肝不全，肝不全，菌血症，気管支肺アスペルギルス症，カンジダ性肺炎，医療機器関連感染，肺炎，真菌性気道感染，敗血症，血管デバイス感染，低ナトリウム血症，失神寸前の状態，血尿及び鼻出血各 1 名（1.1%）であった（2.7.4.2.1.7.2.2 項）。

M16-043 試験及び M14-387 試験で認められた重篤な有害事象は，AML 患者集団において予測可能な事象であった。M16-043 試験で発現割合の高かった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び肺炎であった。

2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象

M16-043 試験では，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。2 名以上の被験者に認められ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 群で肺炎 7 名（4.9%）並びに発熱性好中球減少症，肺感染，敗血症，敗血症性ショック及び腫瘍崩壊症候群各 2 名（1.4%），プラセボ＋LDAC 群で発熱性好中球減少症及び腫瘍熱各 2 名（2.9%）であった（2.7.4.2.1.8.1.2 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 90 / 142 名（63.4%），プラセボ＋LDAC 群 35 / 68 名（51.5%）に認められた（2.7.4.2.1.8.2.2 項）。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 14 / 142 名（9.9%），プラセボ＋LDAC 群 5 / 68 名（7.4%）に認められた（2.7.4.2.1.8.3.2 項）。

M14-387 試験では，ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 27 / 82 名（32.9%），V 全用量＋LDAC 群 32 / 92 名（34.8%）に認められた。2 名以上の被験者に認められたベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で血小板減少症，敗血症，白血球数増加，悪性新生物進行及び頭蓋内出血各 2 名（2.4%），V 全用量＋LDAC 群で悪性新生物進行 3 名（3.3%）並びに発熱性好中球減少症，血小板減少症，敗血症，白血球数増加及び頭蓋内出血各 2 名（2.2%）であった（2.7.4.2.1.8.1.2 項）。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 48 / 82 名（58.5%），V 全用量＋LDAC 群 52 / 92 名（56.5%）に認められた（2.7.4.2.1.8.2.2 項）。

ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 6 / 82 名（7.3%），V 全用量＋LDAC 群 7 / 92 名（7.6%）に認められた（2.7.4.2.1.8.3.2 項）。

2.5.5.4.5 特に注目すべき有害事象

血液学的有害事象や感染症関連事象などは，AML の疾患経過として認められるものであり，LDAC を単剤投与された AML 患者でも報告されている。AML 患者におけるベネトクラクスの特に注目すべき有害事象のうち，血液学的有害事象，感染症関連事象，出血関連事象及び TLS 関連事象について，M16-043 試験に基づき以下に要約した。

2.5.5.4.5.1 血液学的有害事象

重度の好中球減少症，貧血及び血小板減少症を含む血液学的有害事象は，AML の疾患特徴と考えられるものであり，LDAC 単剤投与された AML 患者とベネトクラクスを LDAC と併用投与された AML 患者のどちらでもよく見られる有害事象である。好中球減少症は，ベネトクラクスの特定されたリスクである。

M16-043 試験では，好中球減少症関連事象は V600 mg + LDAC 群 97 / 142 名（68.3%），プラセボ + LDAC 群 31 / 68 名（45.6%），貧血関連事象は V600 mg + LDAC 群 41 名（28.9%），プラセボ + LDAC 群 15 名（22.1%），血小板減少症関連事象は V600 mg + LDAC 群 71 名（50.0%），プラセボ + LDAC 群 31 名（45.6%）に認められた。

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で発現割合が 15%以上の有害事象は，好中球減少症関連事象では好中球減少症（V600 mg + LDAC 群 48.6%，プラセボ + LDAC 群 17.6%，以下同順）及び発熱性好中球減少症（32.4%，29.4%），貧血関連事象では貧血（28.9%，22.1%），血小板減少症関連事象では血小板減少症（45.8%，39.7%）であった。好中球減少症及び発熱性好中球減少症は，ベネトクラクス又はプラセボの投与中断又は減量に至った有害事象の中で発現割合は高かった（2.7.4.2.1.9.1.2 項）。

ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者では，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較して血液学的有害事象の発現割合は高かったが，これらの有害事象は標準治療で管理可能であり，投与群間で転帰に実質的な違いは認められなかった。また，血球回復のための休薬及び減量，並びに感染症に対する薬剤の予防投与（顆粒球コロニー刺激因子など）は，好中球減少症及び発熱性好中球減少症の臨床的な安全性管理に有効であり，血小板減少症には休薬及び減量が有効である。

2.5.5.4.5.2 感染症関連事象

M16-043 試験では，感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 92 / 142 名（64.8%），プラセボ + LDAC 群 41 / 68 名（60.3%）に認められた。このうち，グレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 61 名（43.0%），プラセボ + LDAC 群 34 名（50.0%），重篤な感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 53 名（37.3%），プラセボ + LDAC 群 25 名（36.8%）に認められた（2.7.4.2.1.9.2.2 項）。

感染症は AML 患者でよく見られる合併症である。ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者では，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較して，グレード 3 以上の感染症関連事象及び重篤な感染症関連事象の発現割合は高くなかった。ベネトクラクスの休薬及び減量，感染症に対する薬剤の予防投与などの発熱性好中球減少症及び好中球減少症に対して有効な安全性管理をすることにより，臨床的に重大な重症感染症や死亡に至る重篤な感染症の発現を抑えることにつながる。

2.5.5.4.5.3 出血関連事象

M16-043 試験では，出血関連事象は V600 mg + LDAC 群 59 / 142 名（41.5%），プラセボ + LDAC 群 21 / 68 名（30.9%）に認められ，5%以上の被験者に認められた出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で鼻出血，プラセボ + LDAC 群で血便排泄であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 16 / 142 名（11.3%），プラセボ + LDAC 群 5 / 68 名（7.4%）に認められた。重篤な出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 12 / 142 名（8.5%），プラセボ + LDAC 群 4 / 68 名（5.9%）に認められ，このうち死亡に至った事象は V600 mg + LDAC 群 2 名，プラセボ + LDAC 群 1 名であった（2.7.4.2.1.9.3.2 項）。

プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較して，ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者で出血関連事象のリスクは高かった。出血関連事象の多くが標準的なモニタリング，予防，処置により管理可能であった。

2.5.5.4.5.4 腫瘍崩壊症候群関連事象

M16-043 試験では，TLS 関連事象（投与開始から 7 日以内に発現した事象が対象）は V600 mg + LDAC 群 8 / 142 名（5.6%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。この 8 名のうち，Clinical TLS が 4 名，Laboratory TLS が 4 名であった。グレード 3 以上の TLS 関連事象は 7 名（4.9%）であった。重篤な TLS 関連事象は 2 名（1.4%）に認められ，いずれの事象も死亡に至り，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断されたが，この 2 名の被験者は TLS に対するリスクが高かったと考えられた（2.7.4.2.1.9.4.2 項）。

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いる。白血球数上昇，循環芽球，乳酸脱水素酵素上昇，腎機能障害及び脱水がある AML 患者では，特に TLS に対する潜在リスクを有している。TLS は，ベネトクラクスを投与された AML 患者における特定されたリスクである。

ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者の TLS 関連事象の発現割合は，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較して高かったが，強化化学療法で報告されているもの [1] と比較して低かった。治療開始前の白血球数（25×10^9/L 未満）のコントロール，ベネトクラクス

の漸増投与，血液検査のモニタリングなどの予防措置を講じることにより，TLS の発現を抑えることが可能である。

2.5.5.4.6 臨床検査及び他の安全性評価項目

ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者及びプラセボを LDAC と併用投与された被験者のいずれでも，ベースライン時にグレード 3 又は 4 のヘモグロビン，血小板，白血球，好中球，リンパ球の減少が認められた。血液学的検査の変化に臨床的に意義のある傾向は認められず，治療に伴う骨髄抑制はほとんどの被験者で休薬及び減量により適切に管理可能であった。血液生化学的検査及びバイタルサインでも，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.5.5.4.7 部分集団での安全性

性別，年齢，地域，ベースライン時の腎機能及びベースライン時の肝機能が，ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者に安全上の懸念を与えるかを検討するために，主要な有害事象データをこれらの因子に基づき評価した。

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，男女で違いが認められるものがあるものの，全般的な安全性プロファイルに違いは認められなかった。75 歳未満と 75 歳以上の被験者では，全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は類似していた。また，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性プロファイルは地域間で一貫していた。

ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者の安全性プロファイルは，ベースラインの腎機能による大きな違いは認められなかった。同様に，肝機能による大きな違いも認められなかった。

2.5.5.4.8 日本人被験者の安全性の比較

日本人を含む国際共同試験である M16-043 試験において，日本人（V600 mg + LDAC 群 18 名，プラセボ + LDAC 群 9 名）と外国人（V600 mg + LDAC 群 124 名，プラセボ + LDAC 群 59 名）の安全性を比較した。

人口統計学的特性について，日本人の V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群間に一部差がある項目はあるものの，概して大きな差異ではなく，外国人と比較しても大きな差異は認められなかった。

曝露期間に関して，V600 mg + LDAC 群におけるベネトクラクスの投与期間及びサイクル数の中央値は，外国人と比較して日本人で短かった。

有害事象は，日本人と外国人ともに，ほぼすべての被験者で認められた。各有害事象の発現割合は日本人と外国人に違いはあるものの，有害事象の種類は V600 mg + LDAC 群ではおおむね同様であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，

V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群のいずれでも，外国人と比較して日本人で発現割合は 10%以上高かったが，グレード 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中断に至った有害事象，及び減量に至った有害事象では，外国人と比較して日本人で発現割合が高い傾向は認められなかった。

V600 mg + LDAC 群で外国人と比較して日本人で発現割合が 15%以上高かった有害事象は，悪心（日本人 66.7%，外国人 39.5%，以下同順），発熱性好中球減少症（50.0%，29.8%），嘔吐（50.0%，25.8%），不眠症（27.8%，12.1%），血小板数減少（27.8%，2.4%），輸血反応（22.2%，2.4%），肛門周囲痛（22.2%，1.6%），倦怠感（16.7%，0.8%）及び上部消化管出血（16.7%，0%）であった。

V600 mg + LDAC 群で外国人と比較して日本人で発現割合が 15%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症（50.0%，29.8%），血小板数減少（27.8%，2.4%）であった。

V600 mg + LDAC 群で外国人と比較して日本人で発現割合が 15%以上高かった注目すべき有害事象は，出血関連事象（55.6%，39.5%）であった。

外国人と比較して日本人で発現割合が高い事象が一部認められたものの，そのほとんどがグレード 2 以下の事象であった。また，グレード 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，並びにベネトクラクスの投与中止に至った有害事象，投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象では，外国人と比較して日本人で明らかに発現割合が高くなることはなかった。このことから，日本人 AML 患者におけるベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したときの安全性プロファイルは，外国人と類似しており，許容可能かつ管理可能であることが示唆された。

2.5.5.5 単剤投与試験

2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象

M14-212 試験では，有害事象は，V 単剤投与群で 32 / 32 名（100%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は，V 単剤投与群で悪心 19 名（59.4%），下痢 18 名（56.3%），低カリウム血症及び嘔吐各 13 名（40.6%），疲労，低マグネシウム血症及び頭痛各 11 名（34.4%）並びに発熱性好中球減少症及び低リン酸血症各 10 名（31.3%）であった（2.7.4.2.1.2.3.1 項）。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V 単剤投与群で 24 / 32 名（75.0%）に認められた。発現割合が 20%以上のベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V 単剤投与群で悪心 13 名（40.6%）及び下痢 8 名（25.0%）であった（2.7.4.2.1.3.3.1 項）。

グレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で 28 / 32 名（87.5%）に認められた。発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症 10 名（31.3%），悪性新生物進行 8 名（25.0%）並びに肺炎及び低カリウム血症各 7 名（21.9%）であった。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で

12 / 32 名（37.5%）に認められた。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で 17 / 32 名（53.1%）に認められた（2.7.4.2.1.4.3.1 項）。

2.5.5.5.2 死亡

M14-212 試験では，死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群で 12 / 32 名（37.5%）であった。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群で悪性新生物進行 7 名（21.9%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群で認められなかった。

最終投与後 30 日以内の死亡率は，V 単剤投与群 34.4%（11 名），31 日以降の死亡率は，V 単剤投与群 50.0%（16 名）であった。最も多かった死因は，V 単剤投与群で疾患進行であった（2.7.4.2.1.6.3.1 項）。

2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象

M14-212 試験では，重篤な有害事象の発現割合は，V 単剤投与群で 27 / 32 名（84.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症 9 名（28.1%），悪性新生物進行 8 名（25.0%）及び肺炎 5 名（15.6%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症，下痢及びシュードモナス性菌血症各 1 名であった（2.7.4.2.1.7.3.1 項）。

2.5.5.5.4 その他の重要な有害事象

M14-212 試験では，ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V 単剤投与群 10 / 32 名（31.3%）に認められた。2 名以上に認められたベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V 単剤投与群で悪性新生物進行 4 名（12.5%）及び発熱性好中球減少症 2 名（6.3%）であった（2.7.4.2.1.8.1.3 項）。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V 単剤投与群 8 / 32 名（25.0%）に認められた（2.7.4.2.1.8.2.3 項）。

ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V 単剤投与群で認められなかった（2.7.4.2.1.8.3.3 項）。

2.5.5.5.5 特に注目すべき有害事象

2.5.5.5.5.1 血液学的有害事象

M14-212 試験では，好中球減少症関連事象は V 単剤投与群 10 / 32 名（31.3%）に認められ，このうちグレード 3 以上の好中球減少症関連事象は 10 名（31.3%）に，重篤な好中球減少症関連事象は 9 名（28.1%）に認められた（2.7.4.2.1.9.1.3 項）。

2.5.5.5.5.2 感染症関連事象

M14-212 試験では，感染症関連事象は V 単剤投与群 20 / 32 名（62.5%）に認められ，このうちグレード 3 以上の感染症関連事象は 17 名（53.1%）に，重篤な感染症関連事象は 12 名（37.5%）に認められた（2.7.4.2.1.9.2.3 項）。

2.5.5.5.5.3 腫瘍崩壊症候群関連事象

M14-212 試験では，TLS 関連事象は V 単剤投与群 1 / 32 名（3.1%）に認められ，これはグレード 3 の事象であったものの，重篤な事象ではなかった（2.7.4.2.1.9.4.3 項）。

2.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目

好中球数低値が認められたものの，経時的な悪化ではなかった。

血液生化学的検査及びバイタルサインでは，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.5.5.6 市販後の使用経験

ベネトクラクスは，慢性リンパ性白血病を対象として 2016 年 4 月 11 日に世界で初めて米国で承認された。また，AML を対象として 15 ヵ国で承認されている。

アッヴィ社主導の臨床試験での推定累積使用被験者数は 4243 名（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点），市販後における推定累積使用患者数は 16784 人年（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

市販後使用経験においても，臨床試験で確認されたベネトクラクスの良好なリスク・ベネフィットのプロファイルが確認された。市販後に報告された有害事象の種類及び重症度は，ベネトクラクスの臨床試験で認められたものとおおむね同様であった（2.7.4.6 項）。

2.5.5.7 安全性の結論

<u>アザシチジンとの併用投与</u>

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プロファイルは，許容可能かつ忍容可能であった。

血液学的有害事象の発現割合は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で高かったが，これらの事象は忍容性があり，投与群間で転帰に実質的な違いは認められなかった。出血関連事象のリスクは，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者とベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者とでは同様であり，グレード 3 以上及び重篤な出血関連事象は投与群間で同様であった。また，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で出

血による死亡の増加は認められなかった。グレード 3 以上の感染症関連事象の発現割合は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で高かったが，これらの事象は標準診療により管理可能であった。

TLS は，治療開始前の白血球数（25×10^9/L 未満）のコントロール，ベネトクラクスの漸増投与，血液検査のモニタリングなどの予防措置を講じることにより，発現を抑えることが可能である。

ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は，AML 患者集団において予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有している。報告された有害事象の種類及び重症度は，ベネトクラクス及びアザシチジンの作用機序及び既知の安全性プロファイルに基づき予測でき，また AML 患者集団で認められる有害事象とも一致していた。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との併用投与のベネフィット・リスクは良好であった。

<u>低用量シタラビンとの併用投与</u>

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者にベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したとき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。

血液学的有害事象の発現割合は，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で高かったが，これらの事象は忍容性があり，投与群間で転帰に実質的な違いは認められなかった。出血関連事象のリスクは，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で高かったが，グレード 3 以上及び重篤な出血関連事象は投与群間で同様であり，ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者で出血関連事象による死亡の増加は認められなかった。グレード 3 以上の感染症関連事象の発現割合は，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で増加は認められなかった。

TLS の発現割合は，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者で高かったが，治療開始前の白血球数（25×10^9/L 未満）のコントロール，ベネトクラクスの漸増投与，血液検査のモニタリングなどの予防措置を講じることにより，TLS の発現を抑えることが可能である。

ベネトクラクスと LDAC の併用投与は，AML 患者集団において予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有している。報告された有害事象の種類及び重症度は，ベネトクラクス及び LDAC の作用機序及び既知の安全性プロファイルに基づき予測でき，また AML 患者集団で認められる有害事象とも一致していた。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 LDAC との併用投与のベネフィット・リスクは良好であった。

2.5.5.8 参考文献

1. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008;93(1):67−74.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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]。AML は成人で最もよく見られる急性白血病であり，すべての白血病の中で生存率が最も低い [1,5]。AML 患者では，汎血球減少症に伴う感染症や出血などの併発症状，又は白血球停滞に続発する精神状態変化若しくは呼吸困難などが認められる。そのため，AML は，適切に治療されなければ感染症や出血により短期間で致死的となる重篤な疾患である [6]。

AML の罹患率は年齢とともに高くなる。多くの高齢の AML 患者は，PS 不良又は重大な併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならないと判断される [7]。米国では，2019 年に新たに AML と診断された患者数は 21450 人であり [8]，AML 患者の約 59%は 65 歳以上で診断され，約 3 分の 1 は 75 歳以上で診断されると推定されている [9]。日本では，2018 年に新たに AML と診断された患者数は 6393 人であり，2019 年における 65 歳以上の患者の割合は 56%であると推定されている [10]。また，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 [10]。

高齢が化学療法に対する反応性の低下又は治療抵抗性，並びに生存期間の短縮と関連していることは重要である [2,7,9]。米国では，AML 患者全体の 5 年生存率は 28.7%であり [9]，診断時の年齢が 65 歳未満の患者の 5 年生存率 46.6%に対して，65 歳以上の患者では 7.9%である [11]。また，カナダのがん登録のデータでは，60 歳以上の AML 患者の 1 年及び 3 年生存率は，それぞれ 20.1%及び 8.4%である [12]。日本の JALSG の研究では，化学療法による治療成績は試験によって異なるものの，AML 患者（年齢を問わない）の長期間の生存率は約 30%～40%と報告されている [13,14,15,16,17]。

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い [6]。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 [10]。

以上より，高齢及び重大な併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して，より有効な治療選択肢を提供する必要がある。

2.5.6.1.2 現行の治療

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした臨床試験の結果に基づいて [4,18,19,20]，強度の低い治療法及びその他の治療法の OS 及び寛解率を表 2.5.6-1 に示す。

NCCN ガイドラインでは [21]，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者に対して，強度の低い治療法（アザシチジン，decitabine 又は LDAC の単剤療法）に加えて，新たな治療法であるベネトクラクスとアザシチジン，decitabine 又は LDAC の併用療法 [22]，ゲムツズマブ オゾガマイシン単剤療法（CD33 陽性 AML）[23]，glasdegib と LDAC の併用療法 [24] など

が推奨されている。ESMO 及び ELN のガイドラインでは，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して，HMA（アザシチジン又は decitabine）及び LDAC の単剤療法，並びに支持療法が推奨されている [2, 25]。

日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版では，強力な寛解導入療法の適応とならない高齢の未治療の AML 患者に対して，「標準治療は困難だが，治療は可能と判断された症例には，低用量シタラビンや新規薬剤による治療が行われる」と記載されている [6]。日本では，アザシチジンの承認されている効能・効果は「骨髄異形成症候群」であり，適応症として AML は承認されていない。ゲムツズマブ オゾガマイシンは「再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されているが，未治療の AML に対しては承認されていない。また，glasdegib 及び decitabine も日本で承認されていない。したがって，日本では，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対する標準的治療はなく，使用可能な治療法は LDAC 単剤療法のみである。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，強度の低い治療法の有効性は十分ではない。更に，日本では，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者は，AML 患者全体の約 30%にも及ぶが，標準的治療はなく，その治療選択肢は非常に限られている。日本で使用可能な LDAC 単剤療法は，HMA 単剤療法と比較して有効性が低い傾向が認められ，生存期間及び寛解率において十分な臨床効果が得られないことから，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対する高いアンメットメディカルニーズが存在する。

ベネトクラクスは，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新規作用メカニズムの薬剤であり，価値のある新たな治療選択肢になると考える。

表 2.5.6-1　　強度の低い治療法及びその他の治療法の全生存期間及び寛解率

Treatment Regimen	N	CR + CRi n (%)	CR + CRh n (%)	Median OS months [95% CI]
Decitabine	242	62 (25.6%)	Not reported	7.7 [6.2, 9.2]
Azacitidine	241	67 (27.8%)	Not reported	10.4 [8.0, 12.7]
LDAC	215	23 (10.7%)	Not reported	5.0 [4.3, 6.3][a]
Gemtuzumab ozogamicin	111	30 (27.0%)	Not reported	4.9 [4.2, 6.8][b]
Glasdegib + LDAC	78	Not reported	Not reported	8.3 [6.6, 9.5][c]

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; LDAC = low-dose cytarabine; OS = overall survival

a. Median OS is derived from a patient population of N = 243; 215 subjects were treated with LDAC monotherapy and 28 subjects were treated with supportive care.

b. Median OS is derived from a patient population of N = 118 which includes 111 subjects treated with gemtuzumab ozogamicin and 7 subjects who were enrolled but not treated with assigned study drug (gemtuzumab ozogamicin).

c. 80% CIs were reported.

相互参照：Kantarjian 2012[4] (LDAC and decitabine monotherapy data), Dombret 2015[18] (azacitidine monotherapy data), Amadori 2016[19] (gemtuzumab ozogamicin [Mylotarg] data), Cortes 2019[20] (glasdegib + LDAC combination therapy)

2.5.6.1.3　　現行の治療の不確実性

高齢の AML 患者，並びに PS 不良又は重大な併存疾患を有する若年の AML 患者では，強力な寛解導入療法を実施することが不可能又は困難であると考えられる。強度の低い治療法であるアザシチジン又は LDAC の単剤療法では，臨床反応は低く，寛解はほとんど持続せず，生存期間は短い。

2.5.6.2　　プロダクトプロファイル

ベネトクラクスのベネフィット・リスク分類を図 2.5.6-1 に示す。また，M15-656 試験（主要解析時点）及び M16-043 試験（ベネフィット：主要解析時点，リスク：6 ヵ月後の追跡調査時点）におけるアザシチジン又は LDAC 併用投与下でのベネトクラクスの主要なベネフィット及びリスクの発現割合について，全体集団のフォレストプロットを図 2.5.6-2 に示す。

ベネトクラクスの主要なベネフィットとして，生存期間，寛解持続期間，寛解率，高齢者（75 歳以上）の寛解率，初回寛解までの期間，輸血状況，及び QoL 悪化までの期間が特定された。ベネトクラクスの主要なリスクとして，TLS 関連事象，重度の感染症関連事象，出血関連事象，並びに悪心，嘔吐及び下痢が特定された。

ベネトクラクスの主要なベネフィット及びリスクは，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした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（日本を含む国際共同第 III 相試験）及び M14-358 試験（海外第 Ib 相試験），並びにベネ

トクラクスと LDAC の併用投与試験である M16-043 試験（日本を含む国際共同第 III 相試験）及び M14-387 試験（海外第 I/II 相試験）を基に評価した。また，日本人の未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者を対象とし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 M13-834 試験 Arm C（国内第 I 相試験）では，M15-656 試験の結果と一貫しているか確認することにより，日本人におけるベネトクラクスの主要なベネフィット及びリスクを評価した。

非無作為化試験である M14-358 試験及び M14-387 試験では，類似した試験として，高齢の AML 患者を対象としたアザシチジン単剤療法，LDAC 単剤療法，又はゲムツズマブ オゾガマイシン単剤療法の過去に報告された試験結果 [4,18,19,26,27] を利用可能な範囲で比較することにより，ベネトクラクスの主要なベネフィット及びリスクを評価した。

図 2.5.6-1　ベネトクラクスのベネフィット・リスク分類

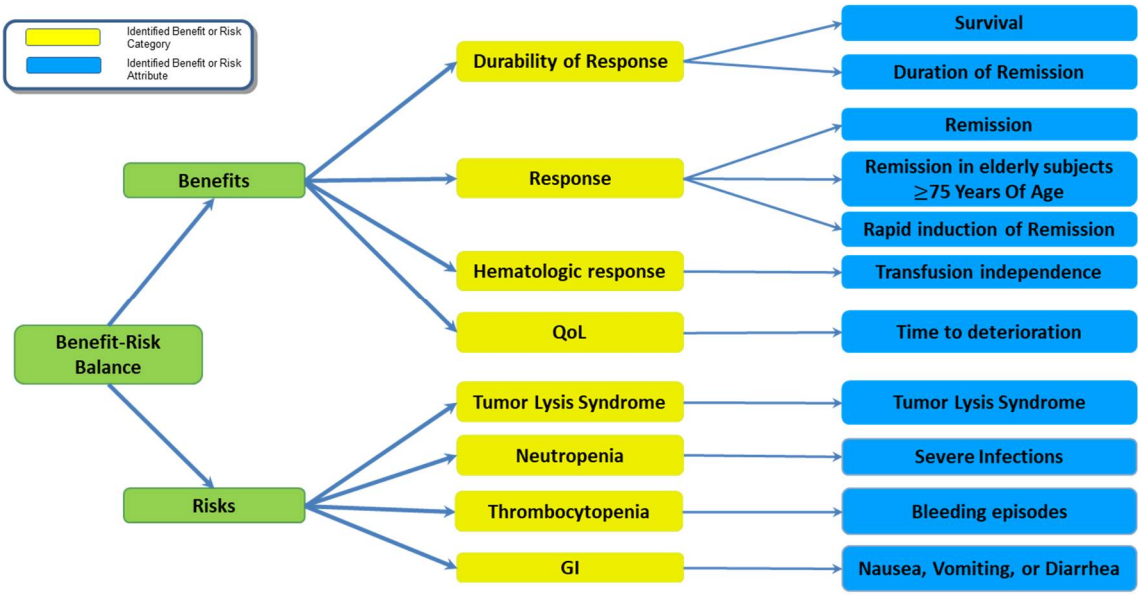
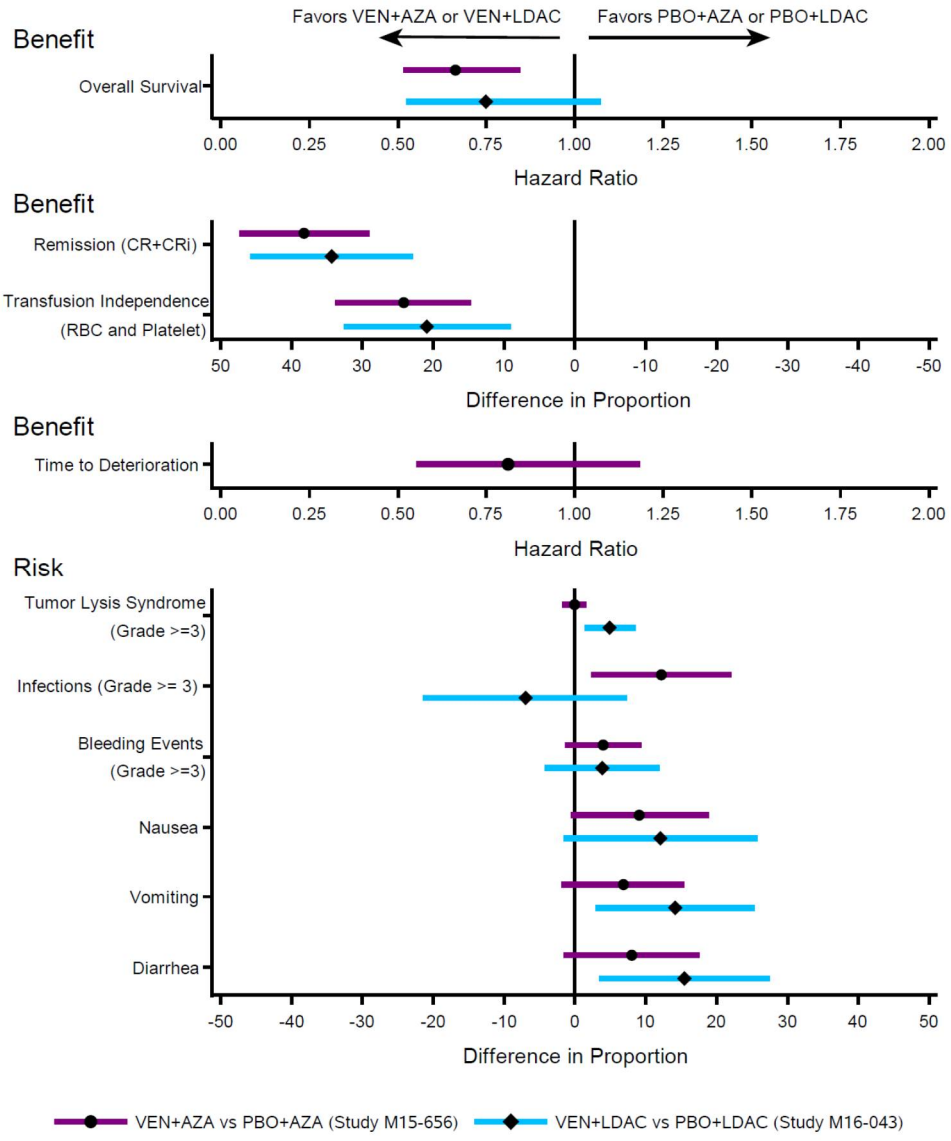


図 2.5.6-2　アザシチジン又は LDAC 併用投与下でのベネトクラクスの主要なベネフィット及びリスクの発現割合のフォレストプロット（M15-656 試験及び M16-043 試験，全体集団）



AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30-item; HR = hazard ratio; IWRS = interactive web response system; IVRS = interactive voice response system; LDAC = low-dose cytarabine; PBO = placebo, PRO = patient-reported outcome; RBC = red blood cell; VEN = venetoclax

Notes: Study M15-656 data are subject to a cutoff date of 04 January 2020. Study M16-043 data for benefits are subject to a cutoff date of 15 February 2019 and for risks are subject to a cutoff date of 15 August 2019.

95% CIs for difference in proportions are exact unconditional confidence limits.

HR and 95% CI for overall survival in Study M15-656 are from a Cox proportional hazards model stratified by age (18 – < 75, ≥ 75) and cytogenetics (intermediate risk, poor risk) from IVRS/IWRS.

HR and 95% CI for overall survival in Study M16-043 are from a Cox proportional hazards model stratified by AML status (de novo, secondary) and age (18 – < 75, ≥ 75) from IVRS/IWRS.

Time to deterioration in Study M15-656 is defined using the first event of worsening of at least 10 in the EORTC-QLQ-C30 Global Health Status score. HR and 95% CI for time to deterioration are from a Cox proportional hazards model including treatment arm and prognostic variables such as age, baseline ECOG score, AML type, cytogenetic risk categorization, and baseline PRO score as covariates.

Note: Study M16-043, 6-month follow-up cutoff date: Overall survival HR of 0.704 [95% CI 0.503, 0.985].

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__11.1, Figure 14.2__12.1.1, Table 14.2__4.1.1, M15-656 試験 Patient-Reported Outcomes Report Table 1.1.3 (Module 5, Section 5.3.5.1), M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__1.1, Figure 14.2__2.4, Table 14.2__4.1, M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.2__1.1A, ABR - Clinical Overview Adhoc Tables Global (Module 5, Section 5.3.5.4)

2.5.6.2.1 ベネフィット

2.5.6.2.1.1 生存期間の延長

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン，LDAC 又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験での全生存期間の中央値及び 1 年生存率を表 2.5.6-2 に示す。

M15-656 試験：

全体集団では，OS の中央値は，V400 mg + AZA 群で 14.7 ヵ月，プラセボ + AZA 群で 9.6 ヵ月であり，V400 mg + AZA 群でプラセボ + AZA 群と比較して統計学的に有意に延長した（HR = 0.662，95%信頼区間 0.518–0.845，$P < 0.001$［層別 log-rank 検定］）（表 2.7.3-3）。

V400 mg + AZA 群の OS の結果は，強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者に対して，臨床的に意義のある改善を示した。

日本人集団では，OS の中央値は，V400 mg + AZA 群（24 名）で中央値に到達せず，プラセボ + AZA 群（13 名）で 8.6 ヵ月（HR = 0.521，95%信頼区間 0.204–1.326）であり（2.7.3.3.3.3.2.1 項），全体集団の結果と一貫していた。

M16-043 試験：

全体集団では，主要解析時点での OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群で 7.2 ヵ月，プラセボ + LDAC 群で 4.1 ヵ月であった（HR = 0.749，95%信頼区間 0.524–1.071，$P = 0.114$［層別 log-rank 検定］）。6 ヵ月後の追跡調査時点での OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群で 8.4 ヵ月，プラセボ + LDAC 群で 4.1 ヵ月であった（HR = 0.704，95%信頼区間 0.503–0.985，$P = 0.040$［層別 log-rank 検定］）（表 2.7.3-10）。主要解析時点において，主要評価項目である OS の中央値は，プラセボと LDAC の併用投与と比較して，V600 mg + LDAC 群の併用投与で延長したものの，統計学的に有意ではなかった。一方，主要解析時点から 6 ヵ月後に追跡調査を行った結果，V600 mg + LDAC 群はプラセボ + LDAC 群と比較して OS を延長させ，強力な寛解導入療法の適

応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者に対して，臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

日本人集団では，主要解析時点での OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（18 名）で 4.7 ヵ月，プラセボ + LDAC 群（9 名）で 8.1 ヵ月であった（HR = 1.169，95%信頼区間 0.468–2.923）。6 ヵ月後の追跡調査時点での OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群で 4.7 ヵ月，プラセボ + LDAC 群で 8.1 ヵ月であった（HR = 0.928，95%信頼区間 0.399–2.156）（2.7.3.3.3.3.2.1 項）。日本人集団の OS の中央値は，プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群で短かった。一方で 6 ヵ月後の追跡調査時点では，HR が 1 を下回ったことから日本人集団でも改善傾向が認められた。

日本人集団の V600 mg + LDAC 群の OS がプラセボ + LDAC 群の OS と比較して短かった理由として，日本人集団の被験者数が少なかったこと，それに加えて日本人集団は全体集団と比較して治験薬投与終了（中止）後の後治療として強力な化学療法（本試験を中止した後に投与タイミングを問わず，シタラビン静脈内投与，アントラサイクリン投与，又はシタラビン静脈内投与とアントラサイクリンを同時投与した治療）を受けた被験者が多く，特に日本人集団のプラセボ + LDAC 群で多かったことが考えられる。また，6 ヵ月後の追跡調査時点では，HR は 0.928 であり，全体集団の HR（0.704）と同様の傾向を示したことから，主要解析時点までの追跡調査期間が限られていたことも日本人集団の OS の結果に影響を与えた原因の 1 つと考えられる。

表 2.5.6-2　全生存期間の中央値及び 1 年生存率（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン，LDAC 又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験）

	Regimen	Rate of Survival Estimate % [95% CI] 1 Year	Median Overall Survival Months [95% CI]
Azacitidine (Study M15-656)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 286)	55.8 [49.7, 61.5]	14.7 [11.9, 18.7]
	Placebo + azacitidine (N = 145)	43.8 [35.5, 51.8]	9.6 [7.4, 12.7]
Azacitidine (Study M14-358 and historical study)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 84)	56.9 [45.6, 66.7]	16.4 [11.3, 24.5]
	Historical azacitidine study (N = 241)	Not reported	10.4 [8.0, 12.7]
Azacitidine (Study M13-834)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 6)	60.0 [12.6, 88.2]	- [6.2, -]
LDAC (Study M16-043)	Primary analysis		
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	33.5 [24.8, 42.5]	7.2 [5.6,10.1]
	Placebo + LDAC (N = 68)	24.4 [14.1, 36.2]	4.1 [3.1, 8.8]
	6-month follow-up analysis		
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	32.8 [24.8, 40.9]	8.4 [5.9, 10.1]
	Placebo + LDAC (N = 68)	25.8 [15.8, 36.9]	4.1 [3.1, 8.1]
LDAC (Study M14-387 and historical study)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82)	42.2 [31.2, 52.7]	9.7 [5.7, 14.0]
	Historical LDAC (N = 243)	Not reported	5.0 [4.3, 6.3][a]
Gemtuzumab ozogamicin	Historical gemtuzumab ozogamicin (N = 118)	Not reported	4.9 [4.2, 6.8][b]

CI = confidence interval; LDAC = low-dose cytarabine

a. Median overall survival is derived from a patient population of N = 243; 215 subjects were treated with LDAC monotherapy and 28 subjects were treated with supportive care.

b. Median overall survival is derived from a patient population of N = 118 which includes 111 subjects treated with gemtuzumab ozogamicin and 7 subjects who were enrolled but not treated with assigned study drug (gemtuzumab ozogamicin).

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__11.1, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.1.1, M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2__3.4, M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__1.1, M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.2__1.1A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.1.1, Kantarjian 2012[4] (historical LDAC and decitabine monotherapy data), Dombret 2015[18] (historical azacitidine monotherapy data), Amadori 2016[19] (historical gemtuzumab ozogamicin [Mylotarg] data)

2.5.6.2.1.2 寛解率の改善

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン，LDAC 又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験での寛解率を表 2.5.6-3 に示す。

M15-656 試験：

全体集団（FAS）では，CR＋CRi 率は，V400 mg＋AZA 群で 66.4%，プラセボ＋AZA 群で 28.3%であり，V400 mg＋AZA 群でプラセボ＋AZA 群と比較して大幅な改善を示した。同様に，CR 率及び CR＋CRh 率は，いずれも V400 mg＋AZA 群でプラセボ＋AZA 群と比較して大幅な改善を示した。

日本人集団の CR＋CRi 率，CR 率及び CR＋CRh 率は，全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.3.3.3.2.2 項）。

M16-043 試験：

全体集団（主要解析時点）では，CR＋CRi 率は，V600 mg＋LDAC 群で 47.6%，プラセボ＋LDAC 群で 13.2%であり，V600 mg＋LDAC 群でプラセボ＋LDAC 群と比較して大幅な改善を示した。同様に，CR 率及び CR＋CRh 率は，いずれも V600 mg＋LDAC 群でプラセボ＋LDAC 群と比較して大幅な改善を示した。

日本人集団の CR＋CRi 率，CR 率及び CR＋CRh 率は，全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.3.3.3.2.2 項）。

表 2.5.6-3　寛解率（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン，LDAC 又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験）

		Rate of Remission n (%) [95% Confidence Interval]		
	Regimen	**CR + CRi**	**CR**	**CR + CRh**
Azacitidine (Study M15-656)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 286)	190 (66.4%) [60.6%, 71.9%]	105 (36.7%) [31.1%, 42.6%]	185 (64.7%) [58.8%, 70.2%]
	Placebo + azacitidine (N = 145)	41 (28.3%) [21.1%, 36.3%]	26 (17.9%) [12.1%, 25.2%]	33 (22.8%) [16.2%, 30.5%]
Azacitidine (Study M14-358 and historical study)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 84)	60 (71.4%) [60.5%, 80.8%]	37 (44.0%) [33.2%, 55.3%]	54 (64.3%) [53.1%, 74.4%]
	Historical azacitidine study (N = 241)	67 (27.8%)	47 (19.5%)	Not reported
Azacitidine (Study M13-834)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 6)	5 (83.3%) [35.9%, 99.6%]	3 (50.0%) [11.8%, 88.2%]	3 (50.0%) [11.8%, 88.2%]
LDAC (Study M16-043)	Primary analysis			
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	68 (47.6%) [39.1%, 56.1%]	39 (27.3%) [20.2%, 35.3%]	67 (46.9%) [38.5%, 55.4%]
	Placebo + LDAC (N = 68)	9 (13.2%) [6.2%, 23.6%]	5 (7.4%) [2.4%, 16.3%]	10 (14.7%) [7.3%, 25.4%]
LDAC (Study M14-387 and historical study)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82)	44 (53.7%) [42.3%, 64.7%]	21 (25.6%) [16.6%, 36.4%]	38 (46.3%) [35.3%, 57.7%]
	Historical LDAC study (N = 215)	23 (10.7%)	17 (7.9%)	Not reported
Gemtuzumab Ozogamicin	Historical gemtuzumab ozogamicin (N = 111)	30 (27.0%)	17 (15.3%)	Not reported

CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; LDAC = low-dose cytarabine

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　2.1.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2　1.1.1.1, Table 14.2　1.1.2.1, M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2　3.1.1, Table 14.2　3.1.2, M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　2.2, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2　1.1.1, Table 14.2　1.1.2, Kantarjian 2012[4] (historical LDAC and decitabine monotherapy data), Dombret 2015[18] (historical azacitidine monotherapy data), Amadori 2016[19] (historical gemtuzumab ozogamicin [Mylotarg] data)

2.5.6.2.1.3　早期の寛解

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたゲムツズマブ オゾガマイシン単剤投与試験での初回寛解までの期間の中央値及びサイクル 2 開始時までの寛解率を表 2.5.6-4 に示す。

M15-656 試験：

全体集団では，初回寛解（CR＋CRi）までの期間の中央値は，V400 mg＋AZA 群で 1.3 ヵ月，プラセボ＋AZA 群で 2.8 ヵ月であった。サイクル 2 開始時までの CR＋CRi 率は，V400 mg＋AZA 群で 43.4%，プラセボ＋AZA 群で 7.6%であった。したがって，V400 mg＋AZA 群では，プラセボ＋AZA 群と比較して，速やかな治療効果が認められた。初回寛解（CR＋CRh）までの期間の中央値，及びサイクル 2 開始時までの CR＋CRh 率も同様の結果であった。

日本人集団の初回寛解（CR＋CRi 又は CR＋CRh）までの期間の中央値，並びにサイクル 2 開始時までの CR＋CRi 率又は CR＋CRh 率は，全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.3.3.3.2.2 項）。

M16-043 試験：

全体集団（主要解析時点）では，初回寛解（CR＋CRi）までの期間の中央値は，V600 mg＋LDAC 群で 1.1 ヵ月，プラセボ＋LDAC 群で 3.7 ヵ月であった。サイクル 2 開始時までの CR＋CRi 率は，V600 mg＋LDAC 群で 34.3%，プラセボ＋LDAC 群で 2.9%であった。したがって，V600 mg＋LDAC 群では，プラセボ＋LDAC 群と比較して，速やかな治療効果が認められた。初回寛解（CR＋CRh）までの期間の中央値，及びサイクル 2 開始時までの CR＋CRh 率も同様の結果であった。

日本人集団の初回寛解（CR＋CRi 又は CR＋CRh）までの期間の中央値，並びにサイクル 2 開始時までの CR＋CRi 率又は CR＋CRh 率は，全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.3.3.3.2.2 項）。

表 2.5.6-4　初回寛解までの期間の中央値及びサイクル 2 開始時までの寛解率（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたゲムツズマブ オゾガマイシン単剤投与試験）

		Median Time to First Remission Months (Range)			Rate of Remission at Initiation of Cycle 2 n (%) [95% Confidence Interval]		
	Regimen	**CR + CRi**	**CR[a]**	**CR + CRh**	**CR + CRi**	**CR**	**CR + CRh**
Azacitidine (Study M15-656)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 286)	1.3 (0.6 – 9.9)	3.2 (0.9-24.5)	1.0 (0.6-14.3)	124 (43.4%) [37.5, 49.3]	37 (12.9%) [9.3, 17.4]	114 (39.9%) [34.1, 45.8]
	Placebo + azacitidine (N = 145)	2.8 (0.8 – 13.2)	4.0 (1.0-13.2)	2.6 (0.8-13.2)	11 (7.6%) [3.8, 13.2]	3 (2.1%) [0.4, 5.9]	8 (5.5%) [2.4, 10.6]
Azacitidine (Study M14-358)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 84)	1.2 (0.7 – 7.7)	2.1 (0.7 – 10.9)	1.0 (0.7 – 8.9)	39 (46.4%) [35.5, 57.6]	17 (20.2%) [12.3, 30.4]	31 (36.9%) [26.6, 48.1]
Azacitidine (Study M13-834)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 6)	1.0 (0.8 – 5.5)	5.4 (4.5 – 16.0)	1.0 (0.8 – 5.5)	4 (66.7%) [22.3, 95.7]	0	2 (33.3%) [4.3, 77.7]
LDAC (Study M16-043)	Primary analysis						
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	1.1 (0.8 – 4.7)	1.3 (0.9 – 5.9)	1.0 (0.7 – 5.8)	49 (34.3%) [26.5, 42.7]	23 (16.1%) [10.5, 23.1]	44 (30.8%) [23.3, 39.0]
	Placebo + LDAC (N = 68)	3.7 (0.9 – 6.5)	3.7 (0.9 – 9.2)	2.8 (0.9 – 6.5)	2 (2.9%) [0.4, 10.2]	2 (2.9%) [0.4, 10.2]	3 (4.4%) [0.9, 12.4]
LDAC (Study M14-387)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82)	1.4 (0.8 – 14.9)	3.0 (0.9 – 22.4)	1.0 (0.8 – 9.4)	23 (28.0%) [18.7, 39.1]	6 (7.3%) [2.7, 15.2]	25 (30.5%) [20.8, 41.6]
Gemtuzumab ozogamicin	Historical gemtuzumab ozogamicin (N = 111)	1.2 (0.5 – 4.6)[b]	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported

CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; LDAC = low-dose cytarabine

a. Data were median (range) time to best response.

b. Median time to best response was reported as 36.5 days (range: 14 to 139); converted to months based on 30 days in 1 month.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__2.1.1, Table 14.2__2.1.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.1.1, Table 14.2__1.1.2.1, M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.1.2, M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2__2.1.1, Table 14.2__2.2, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.1.2, Amadori 2016[19] (historical gemtuzumab ozogamicin [Mylotarg] data)

2.5.6.2.1.4 寛解持続期間の延長

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン単剤投与試験での寛解持続期間の中央値を表 2.5.6-5 に示す。

M15-656 試験：

全体集団では，CR + CRi 持続期間の中央値は，V400 mg + AZA 群で 17.5 ヵ月，プラセボ + LDAC 群で 13.4 ヵ月であり，V400 mg + AZA 群でプラセボ + AZA 群と比較して，治療効果の持続が認められた。同様に，CR + CRh 持続期間の中央値は，V400 mg + AZA 群でプラセボ + AZA 群と比較して，治療効果の持続が認められた。

日本人集団では，CR + CRi 及び CR + CRh 持続期間の中央値のいずれも，V400 mg + AZA 群で未到達であり，プラセボ + AZA 群では CR + CRi 又は CR + CRh に到達した 2 名の被験者がいずれも打ち切りとなったため，中央値を算出できなかった（2.7.3.3.3.3.2.2 項）。

M16-043 試験：

全体集団（主要解析時点）では，CR + CRi 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群で 10.8 ヵ月，プラセボ + LDAC 群で 6.2 ヵ月であり，V600 mg + LDAC 群でプラセボ + LDAC 群と比較して，治療効果の持続が認められた。同様に，CR + CRh 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群でプラセボ + LDAC 群と比較して，治療効果の持続が認められた。

日本人集団（主要解析時点）では，CR + CRi 及び CR + CRh 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群でそれぞれ 4.0 ヵ月及び 4.1 ヵ月であったが，プラセボ + LDAC 群では CR + CRi 又は CR + CRh に到達した被験者が 1 名のため，中央値は算出できなかった（2.7.3.3.3.3.2.2 項）。

表 2.5.6-5　寛解持続期間の中央値（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン単剤投与試験）

		Median Duration of Response Months [95% Confidence Interval]		
Backbone	**Regimen**	**CR + CRi**	**CR**	**CR + CRh**
Azacitidine (Study M15-656)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 286)	17.5 [13.6, NE]	17.5 [15.3, NE]	17.8 [15.3, NE]
	Placebo + azacitidine (N = 145)	13.4 [5.8, 15.5]	13.3 [8.5, 17.6]	13.9 [10.4, 15.7]
Azacitidine (Study M14-358 and historical study)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 84)	21.9 [15.1, 30.2]	23.5 [15.1, 30.2]	21.7 [14.6, 30.3]
	Historical azacitidine study (N = 241)	10.4 [7.2, 15.2][a]	Not reported	Not reported
Azacitidine (Study M13-834)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 6)	NR [4.3, NE]	NR [1.6, NE]	NR [5.1, NE]
LDAC (Study M16-043)	Primary analysis			
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143)	10.8 [5.9, NE]	11.1 [5.9, NE]	11.1 [5.5, NE]
	Placebo + LDAC (N = 68)	6.2 [1.1, NE]	8.3 [3.1, 8.3]	6.2 [1.1, NE]
LDAC (Study M14-387)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82)	9.8 [5.3, 14.9]	14.8 [7.2, NE]	11.0 [6.1, 28.2]

CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; LDAC = low-dose cytarabine; NE = not estimable; NR = not reached

a. Data were median (range) duration of response.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.2.1, Table 14.2__3.3.1, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.2.1.1.1, Table 14.2__1.2.3.1.1, Table 14.2__1.2.5.1.1, M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2__3.2.1, Table 14.2__3.2.3.1, Table 14.2__3.2.4.1, M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.2.1, Table 14.2__3.3.1, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.2.1.1, Table 14.2__1.2.3.1, Table 14.2__1.2.4.1, Dombret 2015[18] (historical azacitidine monotherapy data)

2.5.6.2.1.5　高齢者（75 歳以上）の寛解率の改善

M15-656 試験，M14-358 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン又は LDAC の単剤投与試験での 75 歳以上の被験者集団の寛解率を表 2.5.6-6 に示す。

M15-656 試験：

75 歳以上の被験者集団では，CR + CRi 率は，V400 mg + AZA 群で 69.0%，プラセボ + AZA 群で 19.5%であり，全体集団の結果（表 2.5.6-3）と類似していた。同様に，CR 率及び CR + CRh 率も全体集団の結果（表 2.5.6-3）と類似していた。

M16-043 試験：

75 歳以上の被験者集団（主要解析時点）では，CR + CRi 率は，V600 mg + LDAC 群で 50.0%，プラセボ + LDAC 群で 12.5%であり，全体集団の結果（表 2.5.6-3）と類似していた。同様に，CR 率及び CR + CRh 率も全体集団の結果（表 2.5.6-3）と類似していた。

表 2.5.6-6　75 歳以上の被験者集団の寛解率（M15-656 試験，M14-358 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン又は LDAC の単剤投与試験）

		Rate of Remission n (%)		
	Regimen	**CR + CRi**	**CR**	**CR + CRh**
Azacitidine (Study M15-656)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 174)	120 (69.0%)	62 (35.6%)	116 (66.7%)
	Placebo + azacitidine (N = 87)	17 (19.5%)	10 (11.5%)	15 (17.2%)
Azacitidine (Study M14-358 and historical study)	Venetoclax 400 mg + azacitidine (N = 42)	27 (64.3%)	18 (42.9%)	24 (57.1%)
	Historical azacitidine study (N = 138)	34 (25%)	23 (17%)	Not reported
LDAC (Study M16-043)	Primary analysis			
	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82)	41 (50.0%)	22 (26.8%)	42 (51.2%)
	Placebo + LDAC (N = 40)	5 (12.5%)	3 (7.5%)	6 (15.0%)
LDAC (Study M14-387)	Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 40)	24 (60.0%)	11 (27.5%)	22 (55.0%)
	Historical LDAC study (N = 99)	16 (16.2%)	Not reported	Not reported

CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; LDAC = low-dose cytarabine

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__12.1.1, Figure 14.2__12.1.3, Figure 14.2__12.1.5, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.1.1.1, Figure 14.2__1.1.2.1, Figure 14.2__1.1.3.1, M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__2.1, Figure 14.2__2.3, Figure 14.2__2.4, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.1.1.2, Figure 14.2__1.1.2.2, Figure 14.2__1.1.3.2, Seymour 2016[26] (historical azacitidine monotherapy data), Burnett 2013[27] (historical LDAC monotherapy data)

2.5.6.2.1.6　輸血状況の改善

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験での赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合を表 2.5.6-7 に示す。

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日間で 56 日以上輸血を行わない状態を輸血非依存と定義した。

M15-656 試験：

全体集団では，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合は，V400 mg + AZA 群でそれぞれ 59.8%及び 68.5%，プラセボ + AZA 群でそれぞれ 35.2%及び 49.7%であり，V400 mg + AZA 群でプラセボ + AZA 群と比較して高かった。

輸血非依存を達成した被験者の割合は，日本人集団と全体集団の間で一貫性が認められた（2.7.3.3.3.3.2.3 項）。

M16-043 試験：

全体集団（主要解析時点）では，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群でそれぞれ 40.6%及び 47.6%，プラセボ + LDAC 群でそれぞれ 17.6%及び 32.4%であり，V600 mg + LDAC 群でプラセボ + LDAC 群と比較して高かった。

日本人集団（主要解析時点）では，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群でいずれも 22.2%（4 / 18 名），プラセボ + LDAC 群でいずれも 22.2%（2 / 9 名）であった（2.7.3.3.3.3.2.3 項）。

表 2.5.6-7　赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験）

Parameters	Azacitidine (Study M15-656)		Azacitidine (Study M14-358)	Azacitidine (Study M13-834)	LDAC (Study M16-043)				LDAC (Study M14-387)
					Primary analysis		6-month follow-up analysis		
	Placebo + Azacitidine	Venetoclax (400 mg) + Azacitidine	Venetoclax (400 mg) + Azacitidine	Venetoclax (400 mg) + Azacitidine	Placebo + LDAC	Venetoclax (600 mg) + LDAC	Placebo + LDAC	Venetoclax (600 mg) + LDAC	Venetoclax (600 mg) + LDAC
	N = 145	N = 286	N = 84	N = 6	N = 68	N = 143	N = 68	N = 143	N = 82
	n (%) [95% Confidence Interval]								
RBC transfusion independence (all subjects)	51 (35.2%) [27.4%, 43.5%]	171 (59.8%) [53.9%, 65.5%]	54 (64.3%) [53.1%, 74.4%]	4 (66.7%) [22.3%, 95.7%]	12 (17.6%) [9.5%, 28.8%]	58 (40.6%) [32.4%, 49.1%]	13 (19.1%) [10.6%, 30.5%]	62 (43.4%) [35.1%, 51.9%]	39 (47.6%) [36.4%, 58.9%]
Subjects RBC transfusion dependent at baseline	21/76 (27.6%) [18.0%, 39.1%]	71/144 (49.3%) [40.9%, 57.8%]	26/51 (51.0%) [36.6%, 65.2%]	3/5 (60.0%) [14.7%, 94.7%]	8/53 (15.1%) [6.7%, 27.6%]	39/104 (37.5%) [28.2%, 47.5%]	9/54 (16.7%) [7.9%, 29.3%]	42/104 (40.4%) [30.9%, 50.5%]	24/53 (45.3%) [31.6%, 59.6%]
Platelet transfusion independence (all subjects)	72 (49.7%) [41.3%, 58.1%]	196 (68.5%) [62.8%, 73.9%]	59 (70.2%) [59.3%, 79.7%]	3 (50.0%) [11.8%, 88.2%]	22 (32.4%) [21.5%, 44.8%]	68 (47.6%) [39.1%, 56.1%]	22 (32.4%) [21.5%, 44.8%]	70 (49.0%) [40.5%, 57.4%]	48 (58.5%) [47.1%, 69.3%]
Subjects platelet transfusion dependent at baseline	12/32 (37.5%) [21.1%, 56.3%]	34/68 (50.0%) [37.6%, 62.4%]	16/27 (59.3%) [38.8%, 77.6%]	2/3 (66.7%) [9.4%, 99.2%]	3/24 (12.5%) [2.7%, 32.4%]	16/53 (30.2%) [18.3%, 44.3%]	3/24 (12.5%) [2.7%, 32.4%]	15/52 (28.8%) [17.1%, 43.1%]	14/23 (60.9%) [38.5%, 80.3%]

Parameters	Azacitidine (Study M15-656)		Azacitidine (Study M14-358)	Azacitidine (Study M13-834)	LDAC (Study M16-043)				LDAC (Study M14-387)
					Primary analysis		6-month follow-up analysis		
	Placebo + Azacitidine	Venetoclax (400 mg) + Azacitidine	Venetoclax (400 mg) + Azacitidine	Venetoclax (400 mg) + Azacitidine	Placebo + LDAC	Venetoclax (600 mg) + LDAC	Placebo + LDAC	Venetoclax (600 mg) + LDAC	Venetoclax (600 mg) + LDAC
	N = 145	N = 286	N = 84	N = 6	N = 68	N = 143	N = 68	N = 143	N = 82
	Median: Days (Range)								
Duration of RBC transfusion independence (all subjects)	193.0 (56 – 727)	199.0 (57 – 933)	147.5 (58 – 1134)	230.0 (57 – 494)	146.0 (56 – 312)	118.5 (62 – 435)	110.0 (56 – 493)	133.5 (56 – 616)	123 (56 – 1166)
Duration of platelet transfusion independence (all subjects)	227.5 (58 – 730)	210.0 (56 – 933)	169.0 (57 – 1139)	347.0 (165 – 563)	112.0 (56 – 343)	163.5 (56 – 511)	132.5 (56 – 524)	198.5 (56 – 692)	155.5 (56 – 1140)

LDAC = low-dose cytarabine; RBC = red blood cell

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__4.1.1, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__2.1.1, M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2__3.5.1, M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2__4.1, M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.2__4.1A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__2.1

2.5.6.2.1.7 QoL 悪化までの期間

EORTC QLQ-C30 の GHS / QoL 尺度を用いて生活の質を評価した。M15-656 試験及び M16-043 試験では EORTC QLQ-C30 の GHS / QoL 尺度を用いて生活の質を評価したが，QoL 悪化までの期間は，M15-656 試験でのみ評価した。

M15-656 試験：

全体集団では，QoL 悪化までの期間の中央値は，V400 mg + AZA 群で 16.5 ヵ月，プラセボ + AZA 群で 9.3 ヵ月であり，V400 mg + AZA 群でプラセボ + AZA 群と比較して延長した（M15-656 試験 CSR 中間解析 11.1.1.2.7 項）。

2.5.6.2.2 リスク

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験での主要なリスクの発現割合を表 2.5.6-8 に示す。

表 2.5.6-8　主要なリスクの発現割合（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験，並びに過去に報告されたアザシチジン又はゲムツズマブ オゾガマイシンの単剤投与試験）

		Azacitidine				LDAC				
		(Study M15-656)		(Study M14-358)	(Study M13-834)	(Study M16-043) 6-month follow-up analysis		(Study M14-387)		Historical
Key Risk[a]	CTCAE Grade	Placebo + AZA	Ven 400 mg + AZA	Ven 400 mg + AZA	Ven 400 mg + AZA	Placebo + LDAC	Ven 600 mg + LDAC	Ven 600 mg + LDAC	Historical AZA[b]	Gemtuzumab Ozogamicin
		N = 144	N = 283	N = 84	N = 6	N = 68	N = 142	N = 82	N = 236	N = 111
		%								
TLS	Any grade	0	1.1	0	0	0	5.6	2.4	0.8	NR
	Grade ≥ 3	0	0.7	0	0	0	4.9	2.4	0	NR
Severe infection	Grade ≥ 3	51.4	63.6	52.4	66.7	50.0	43.0	50.0	50.4[c]	35.1
Bleeding episodes	Any grade	36.8	37.8	58.3	33.3	30.9	41.5	62.2	39.8	25.2
	Grade ≥ 3	6.3	10.2	7.1	16.7	7.4	11.3	17.1	8.1[c]	12.6
Nausea	Any grade	34.7	43.8	64.3	50.0	30.9	43.0	69.5	39.8	NR
	Grade ≥ 3	0.7	1.8	2.4	0	0	1.4	2.4	NR	NR
Vomiting	Any grade	22.9	29.7	38.1	50.0	14.7	28.9	30.5	22.5	NR
	Grade ≥ 3	0.7	2.1	0	0	0	0.7	3.7	NR	NR
Diarrhea	Any grade	33.3	41.3	60.7	16.7	17.6	33.1	50.0	36.9	NR
	Grade ≥ 3	2.8	4.6	2.4	0	0	2.8	2.4	NR	NR

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDAC = low-dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NR = not reported; SMQ = standardized MedDRA query; TLS = tumor lysis syndrome; Ven = venetoclax

a. Each risk was defined based on the following respective MedDRA query, system organ class, or preferred term: TLS (SMQ narrow), hemorrhages (SMQ narrow), infections and infestations (system organ class).

b. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). VIDAZA EMA Assessment Report. [cited 24 September 2015] EMA/757391/2015[28].

c. Grade 3 or 4.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3__1.2.1, Table 14.3__1.4.1.1, Table 14.3__1.10.1, Table 14.3__1.10.2, Table 14.3__1.12.2, Table 14.3__1.13.1, Table 14.3__1.13.2, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3__1.2.1.1, Table 14.3__1.3.2.1.1, Table 14.3__2.4.1.1, Table 14.3__2.4.2.1, Table 14.3__2.6.1.1, Table 14.3__2.7.2.1.1, M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3__1.2.2, Table 14.3__1.4.3.2, Table 14.3__2.7.3.2.2.2, Table 14.3__2.7.8.2.1.2, Table 14.3__2.7.8.2.2.2, M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3__1.1.2A, Table 14.3__1.4.1A, Table 14.3__1.10.1A, Table 14.3__1.10.2A, Table 14.3__1.12.2A, Table 14.3__1.13.1A, Table 14.3__1.13.2A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3__1.2.1, Table 14.3__1.3.2.1, Table 14.3__2.4.1, Table 14.3__2.4.2, Table 14.3__2.6.1, Table 14.3__2.6.2, Table 14.3__2.7.2, Amadori 2016[19] (historical gemtuzumab ozogamicin [Mylotarg] data)

2.5.6.2.2.1 腫瘍崩壊症候群関連事象

急速な腫瘍細胞死は代謝異常を引き起こし（Laboratory TLS），腎機能不全，不整脈若しくは痙攣発作などの生命を脅かす事象，又は死亡に至ることがある（Clinical TLS）[29]。ベネトクラクスとアザシチジン又は LDAC の併用投与による高い有効性を示すためには，TLS 関連事象の発現リスクを低く維持させ，管理可能な状態を継続させることが重要である。

M15-656 試験：

外国人集団では，TLS 関連事象は，V400 mg + AZA 群 3 / 259 名（1.2%）に認められ，プラセボ + AZA 群では認められなかった。この 3 名のうち，Clinical TLS が 1 名，Laboratory TLS が 2 名であった。いずれの TLS 関連事象も治験薬の初回投与後 7 日以内に発現した。なお，TLS 関連事象は投与開始から 7 日以内の事象を評価しているが，漸増投与が終了した後プラセボ + AZA 群の 1 名に TLS が報告されている。死亡に至った 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 7 / 259 名（2.7%），プラセボ + AZA 群 3 / 131 名（2.3%）に認められた（M15-656 試験 CSR 中間解析 12.2.1.3.4 項，Table 14.3__2.5.2.1，R&D/19/0378 Table 14.3__7.4，R&D/19/0378 Table 14.3__8.1，Appendix 16.2__5.6）。

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（2.7.4.5.3.10.4.1 項）。

M16-043 試験：

外国人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 8 / 124 名（6.5%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。この 8 名のうち，Clinical TLS が 4 名，Laboratory TLS が 4 名であった。TLS 関連事象を発現した 8 名のうち 2 名は死亡した。2 名では急性腎機能障害が認められたが，透析の処置は必要としなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V600 mg + LDAC 群 9 / 124 名（7.3%），プラセボ + LDAC 群 1 / 59 名（1.7%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 12.2.1.3.4 項，R&D/19/0379 Table 14.3__7.4A，R&D/19/0379 Table 14.3__8.1A，Appendix 16.2__5.6A）。

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（2.7.4.5.3.10.4.2 項）。

M15-656 試験及び M16-043 試験のいずれでも，ベネトクラクスの規定用量までの漸増投与及び定期的な臨床検査などの予防措置を実施した。その結果，TLS 関連事象の発現は抑えられ，TLS 関連事象は管理可能であった。

2.5.6.2.2.2 重度の感染症関連事象

重度（グレード 3 以上）の感染症関連事象は，AML でよく見られる徴候である好中球減少症の併発によるものと考えられる [11,30]。また，好中球減少症は，ベネトクラクスの BCL-2 阻害作用に基づく好中球前駆細胞のコロニー形成阻害によるものであり，ベネトクラクスの投与後に予測される事象である [31]。

M15-656 試験：

外国人集団では，グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 168 / 259 名（64.9%），プラセボ + AZA 群 70 / 131 名（53.4%）に認められた。好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 179 / 259 名（69.1%），プラセボ + AZA 群 57 / 131 名（43.5%）に認められた。

日本人集団では，グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 12 / 24 名（50.0%），プラセボ + AZA 群 4 / 13 名（30.8%）に認められた。好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 22 / 24 名（91.7%），プラセボ + AZA 群 7 / 13 名（53.8%）に認められた（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.3__1.12.2.1，Table 14.3__1.12.2.2，Table 14.3__7.2）。

M16-043 試験：

外国人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，グレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 57 / 124 名（46.0%），プラセボ + LDAC 群 30 / 59 名（50.8%）に認められ，発現割合は 2 群間で類似していた。好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 85 / 124 名（68.5%），プラセボ + LDAC 群 27 / 59 名（45.8%）に認められた。

日本人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，グレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 4 / 18 名（22.2%），プラセボ + LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた。好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 12 / 18 名（66.7%），プラセボ + LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3__1.12.2.1A，Table 14.3__1.12.2.2A，Table 14.3__7.2A）。

M15-656 試験及び M16-043 試験のいずれでも重度の感染症関連事象として肺炎と敗血症が最もよく見られた。また，両試験ともに死亡に至った感染症関連事象の発現割合は投与群間で大きな違いは認められなかった。M15-656 試験及び M16-043 試験のいずれでも，感染症に対する薬剤の予防投与など発熱性好中球減少症及び好中球減少症に対して有効な安全性管理を行うことにより，重度の感染症関連事象の発現を抑えることが可能であった。

2.5.6.2.2.3 出血関連事象

出血関連事象は，AML でよく見られる徴候である血小板減少症の併発によるものと考えられる。

M15-656 試験：
外国人集団では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 96 / 259 名（37.1%），プラセボ + AZA 群 50 / 131 名（38.2%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 129 / 259 名（49.8%），プラセボ + AZA 群 49 / 131 名（37.4%）に認められた。
日本人集団では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 11 / 24 名（45.8%），プラセボ + AZA 群 3 / 13 名（23.1%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 14 / 24 名（58.3%），プラセボ + AZA 群 10 / 13 名（76.9%）に認められた（2.7.4.5.3.10.1.1 項，2.7.4.5.3.10.3.1 項）。

M16-043 試験：
外国人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 49 / 124 名（39.5%），プラセボ + LDAC 群 19 / 59 名（32.2%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 61 / 124 名（49.2%），プラセボ + LDAC 群 26 / 59 名（44.1%）に認められた。
日本人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 10 / 18 名（55.6%），プラセボ + LDAC 群 2 / 9 名（22.2%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 10 / 18 名（55.6%），プラセボ + LDAC 群 5 / 9 名（55.6%）に認められた（2.7.4.5.3.10.1.2 項，2.7.4.5.3.10.3.2 項）。

M15-656 試験及び M16-043 試験のいずれでも，大部分の出血関連事象はグレード 1 又は 2 であり，治療の中止には至らなかった。器官別大分類による「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される事象の発現が多かった。また，ベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与することにより，死亡に至った出血関連事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

2.5.6.2.2.4 悪心，嘔吐及び下痢

悪心，嘔吐及び下痢は，多くの抗癌剤でよく見られる副作用である。これらの事象を治療しない場合は脱水に至り，腎障害又は腎不全を発現するリスクがある。重度の悪心、嘔吐及び下痢に対して、腎障害及び腎不全を予防するために，経口又は静脈内投与による補液を必要とすることがある [32,33]。

M15-656 試験：
外国人集団では，悪心，嘔吐及び下痢は，V400 mg + AZA 群（259 名）でそれぞれ 115 名（44.4%），74 名（28.6%）及び 106 名（40.9%），プラセボ + AZA 群（131 名）でそれぞれ 46 名（35.1%），30 名（22.9%）及び 42 名（32.1%）に認められた。
日本人集団では，悪心，嘔吐及び下痢は，V400 mg + AZA 群（24 名）でそれぞれ 9 名（37.5%），10 名（41.7%）及び 11 名（45.8%），プラセボ + AZA 群（13 名）でそれぞれ 4 名

（30.8%），3 名（23.1%）及び 6 名（46.2%）に認められた（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.3__2.1）。

M16-043 試験：
外国人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，悪心，嘔吐及び下痢は，V600 mg + LDAC 群（124 名）でそれぞれ 49 名（39.5%），32 名（25.8%）及び 42 名（33.9%），プラセボ + LDAC 群（59 名）でそれぞれ 19 名（32.2%），9 名（15.3%）及び 10 名（16.9%）に認められた。
日本人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，悪心，嘔吐及び下痢は，V600 mg + LDAC 群（18 名）でそれぞれ 12 名（66.7%），9 名（50.0%）及び 5 名（27.8%），プラセボ + LDAC 群（9 名）でそれぞれ 2 名（22.2%），1 名（11.1%）及び 2 名（22.2%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3__2.1A）。

M15-656 試験及び M16-043 試験のいずれでも，ベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与することにより，悪心，嘔吐及び下痢の発現割合が高くなる傾向が認められたが，これらの事象の大部分はグレード 1 又は 2 であり，治療の中止又は死亡には至らなかった。

2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対するベネトクラクスのベネフィット及びリスクの評価では，以下の限界が挙げられる。

- ベネトクラクスの長期（12 ヵ月以上）の安全性データは限られている。
- 日本を含む国際共同第 III 相試験である M15-656 試験及び M16-043 試験では，評価した日本人被験者数（M15-656 試験：37 名，M16-043 試験：27 名）は限られている。
- 日本人被験者を対象とした M13-834 試験 Arm C では，評価した被験者数（6 名）は限られている。

なお，M16-043 試験の有効性評価は 6 ヵ月の追跡調査データを含めた総合的な評価に基づいている。

2.5.6.3 リスク管理計画

AML 患者に対して，アザシチジン又は LDAC 併用投与下でのベネトクラクスに関連する主要なリスクの管理は，効能・効果として，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）の承認時に策定した医薬品リスク管理計画に準じ，通常の医薬安全性監視活動とリスク最小化策に加え，急性骨髄性白血病を対象とした市販直後調査及び特定使用成績調査を実施することで十分であると考える。

TLS のリスクを最小にするために，ベネトクラクスの添付文書（案）には，併用する抗悪性腫瘍剤に応じて，ベネトクラクスを規定用量 400 mg まで 3 日間かけて連日漸増投与する，又は

ベネトクラクスを規定用量 600 mg まで 4 日間かけて連日漸増投与すること，並びにリスク予防に関する詳細な情報を記載する。

ベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与したときの安全性プロファイルは，ベネトクラクスの作用機序及び標的作用から予測可能であり，これまでに AML 患者で報告されている事象と合致している。ベネトクラクスのリスクは，がん治療における通常の実臨床診療で管理可能である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

強力な寛解導入療法は，多くの高齢の AML 患者及び一部の併存疾患を有する若年の AML 患者では適応とならない。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者には，強度の低い治療法（アザシチジン，decitabine 又は LDAC の単剤療法）が世界的に用いられている。日本では，これらの患者に対して使用可能な治療法は LDAC 単剤療法のみである。

強度の低い治療法の有効性は限定的で，若年の AML 患者を対象とする強力な寛解導入療法と比較して大きく劣る。したがって，強力な寛解導入療法の適応とならない AML に対して，従来よりも治療成績の向上が期待される新たな治療法が強く求められている。ベネトクラクスとアザシチジン又は LDAC の併用投与は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，従来の強度の低い治療法よりも高い有効性と管理可能かつ忍容性が良好な安全性プロファイルが認められた。

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，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの有効性を，日本を含む国際共同，第 III 相，プラセボ対照試験である M15-656 試験，海外で実施した第 Ib 相試験である M14-358 試験，及び国内で実施した第 I 相試験である M13-834 試験（Arm C）の結果により評価した。

M15-656 試験では，OS の中央値は，プラセボ + AZA 群と比較して，V400 mg + AZA 群で統計学的に有意に延長し，臨床的に意義のあるベネフィットを示した。また，V400 mg + AZA 群では，プラセボ + AZA 群と比較して，寛解率（CR + CRi 率，CR 率又は CR + CRh 率），初回寛解（CR + CRi 又は CR + CRh）までの期間，サイクル 2 開始時までの寛解率（CR + CRi 率又は CR + CRh 率），寛解持続期間（CR + CRi 又は CR + CRh 持続期間）及び輸血非依存率，EFS を含む，主な有効性評価項目で優越性が認められた。

日本人集団の有効性の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

M14-358 試験及び日本人の AML 患者を対象としたアザシチジンとの併用投与試験である M13-834 試験 Arm C でも良好な結果が得られ，M15-656 試験の有効性と類似しており，臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

以上より，海外及び日本のいずれでも，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，ベネトクラクス 400 mg/日とアザシチジンの併用投与の有効性が認められた。

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，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの有効性を，日本を含む国際共同，第 III 相，プラセボ対照試験である M16-043 試験，及び海外で実施した第 I/II 相試験である M14-387 試験の結果により評価した。

M16-043 試験では，主要解析時点において，主要評価項目である OS の中央値は，プラセボ＋LDAC 群と比較して，V600 mg＋LDAC 群で延長したものの，統計学的に有意ではなかった。一方，主要解析時点から 6 ヵ月後に追跡調査を行った結果，V600 mg＋LDAC 群は，プラセボ＋LDAC 群と比較して OS を延長させ，臨床的に意義のあるベネフィットを示した。また，V600 mg＋LDAC 群では，プラセボ＋LDAC 群と比較して寛解率（CR＋CRi 率，CR 率又は CR＋CRh 率），初回寛解（CR＋CRi 又は CR＋CRh）までの期間，サイクル 2 開始時までの寛解率（CR＋CRi 率又は CR＋CRh 率），寛解持続期間（CR＋CRi 又は CR＋CRh 持続期間），輸血非依存率，EFS などの主な有効性評価項目で臨床的に意義のある改善が示された。これらの結果から，本試験におけるベネトクラクス 600 mg/日と LDAC の併用投与の有効性が認められたと考える。

M16-043 試験の主要解析時点では，日本人集団の OS の中央値は，プラセボ＋LDAC 群と比較して V600 mg＋LDAC 群で短かった。一方で 6 ヵ月後の追跡調査時点では，HR が 1 を下回ったことから日本人集団でも改善傾向が認められた。本試験に組み入れられた日本人被験者数は少なく，後治療などの影響から OS の結果を十分に解釈することには限界があるものの，後治療の影響を受けない寛解率や EFS などの副次評価項目においては，ベネトクラクス 600 mg/日と LDAC の併用投与で臨床的に意義のある改善が示され，全体集団と同様に有効性が認められたと考える。同様に，M14-387 試験でも良好な結果が得られ，M16-043 試験の有効性と一貫しており，臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

以上より，海外及び日本のいずれでも，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，ベネトクラクス 600 mg/日と LDAC の併用投与の有効性が認められた。

ベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与したときの主要なリスクは TLS，重度の感染症関連事象，出血関連事象，および消化器症状（悪心，嘔吐，下痢）が特定されたが，標準的なモニタリング，休薬，減量及び適切な対症療法により臨床的に管理可能であり，有害事象を発現した被験者の多くは治験薬の投与継続が可能であった。

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 AML 患者に対して，ベネトクラクスは予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有していることが示された。報告された有害事象の種類及び重症度は，ベネトクラクス，アザシチジン及び LDAC の作用機序及び既知の安全性プロファイルに基づき予測可能であり，AML 患者集団で認められる事象及び AML 治療で予測される有害事象と一致していた。したがって，ベネトクラクスによる治療は，がん治療における通常の臨床診療で十分に安全性の管理が可能である。

外国人と比較して日本人で発現割合が高い事象が一部認められたものの，そのほとんどがグレード 2 以下で，通常の臨床診療で管理可能な事象であった。また，グレード 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，並びにベネトクラクスの投与中止，投与中断及

び減量に至った有害事象では，外国人と比較して日本人で明らかに発現割合が高くなることはなかった。このことから，日本人の AML 患者におけるベネトクラクスの安全性プロファイルは，外国人と類似しており，許容可能かつ管理可能であることが示唆された。

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者では，ベネトクラクスとアザシチジン又は LDAC の併用投与は，生存期間の延長を含む臨床的に意義のある高い有効性，及び管理可能かつ忍容性が良好な安全性プロファイルを示したことから，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し，ベネフィットがリスクを上回る治療であると考えられる。したがって，ベネトクラクスとアザシチジン又は LDAC の併用投与は，治療選択肢の乏しい強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者の治療において，新たな価値を提供し，標準的治療の第 1 選択肢となりうると考える。

2.5.6.5 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. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. F1000Prime Rep. 2014;6:96.
4. 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.
5. Klepin HD, Balducci L. Acute myelogenous leukemia in older adults. Oncologist. 2009;14(3):222-32.
6. 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.
7. Ma E, Bonthapally V, Chawla A, et al. 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. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016; (11):625-36.e3.
8. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019.
9. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html.

10. CancerMPact® Treatment Architecture. Acute Myelogenous Leukemia, Japan, v1.2. Kantar Health. 2019.

11. 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.

12. Alibhai SMH, Leach M, Minden MD, et al. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. Cancer. 2009;115(13):2903-11.

13. Ohno R, Kobayashi T, Morishima Y, et al. 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 (JALSG). Leukemia. 1992;6 Suppl 2:92-5.

14. Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M, et al. 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. The Japan Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 1996;14(1):204-13.

15. Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, et al. 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. Int J Hematol. 1999 Aug;70(2):97-104.

16. Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. Int J Hematol. 2010;91(2):276-83.

17. Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, et al. 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. Int J Hematol. 2010 Mar;91(2):284-92.

18. 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.

19. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. 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. J Clin Oncol. 2016;34(9):972-9.

20. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33:379-89.

21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3. 2020.

22. Venclexta (venetoclax) [US prescribing information]. North Chicago, IL; AbbVie Inc., 2018.

23. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) [US prescribing information]. Philadelphia, PA; Wyeth Pharmaceuticals, Inc., 2017.

24. Daurismo (glasdegib) [US prescribing information]. New York, NY; Pfizer Labs., 2018.

25. Fey MF, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi138-43.

26. Seymour JF, Buckstein R, Santini V, et.al. 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. Blood. 2016;128(22):2818.

27. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. Blood. 2013;122(8):1384-94.

28. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). VIDAZA EMA Assessment Report. [cited 24 September 2015] EMA/757391/2015.

29. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. N Eng J Med. 2011;364(19):1844-54.

30. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. 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. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443-53.

31. Leverson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. Sci Transl Med. 2015;7(279):279ra40.

32. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240-61.

33. Benson III AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol. 2004;22(14):2918-26.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。