2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

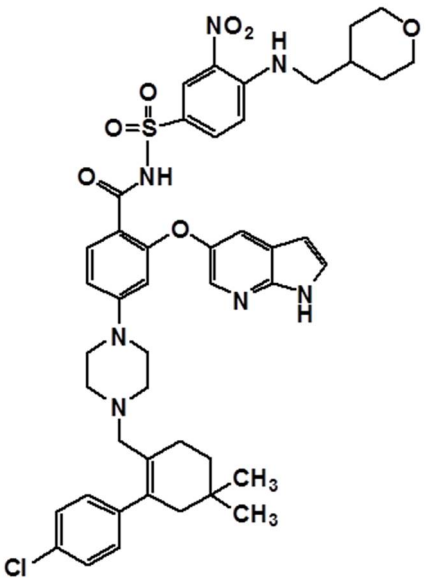
ベネトクラクスは，経口投与可能な低分子の BCL-2 ファミリーたん白質阻害剤で，BCL-2 に高い結合親和性を示す（Ki < 0.010 nmol/L）。他の抗アポトーシス性 BCL-2 ファミリーたん白質である BCL-X_L 及び BCL-w との結合性は低く，結合親和性は BCL-2 に対する親和性のそれぞれ，4800 分の 1 未満及び 24500 分の 1 未満であった。*In vitro* 試験において，ベネトクラクスは，患者由来の慢性リンパ性白血病（CLL）及び，B 細胞濾胞性リンパ腫（FL），マントル細胞リンパ腫（MCL），びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）及び急性骨髄性白血病（AML）といった様々なリンパ腫及び白血病細胞株に対して抗腫瘍効果を示す。

ベネトクラクスは CLL の治療を目的として開発を開始し，本邦においては，CLL 及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）に対する効能で 2019 年 9 月 20 日に，承認されている。

ベネトクラクスの非臨床試験としては，初回承認申請時（2018 年 11 月 20 日）に，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を提出している。AML に対する追加申請にあたり，新たな試験は実施していない。

ベネトクラクスの構造式を図 2.6.1-1 に示す。

図 2.6.1-1. ベネトクラクスの構造



2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

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

[用法・用量]
＜再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）＞
通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は第 1 週目に 20 mg，第 2 週目に 50 mg，第 3 週目に 100 mg，第 4 週目に 200 mg，第 5 週目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回，7 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は，400 mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
＜急性骨髄性白血病＞
アザシチジン併用の場合：
通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は 1 日目に 100 mg，2 日目に 200 mg，3 日目に 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回，食後に経口投与する。その後の維持投与期は，400 mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。
シタラビン少量療法併用の場合：
通常，成人にはベネトクラクスとして，用量漸増期は 1 日目に 100 mg，2 日目に 200 mg，3 日目に 400 mg，4 日目に 600 mg をそれぞれ 1 日 1 回，食後に経口投与する。その後の維持投与期は，1 サイクルを 28 日間として 600 mg を 1 日 1 回，食後に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 2
2.6.2.3 副次的薬理試験 2
2.6.2.4 安全性薬理試験 2
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 2
2.6.2.6 考察及び結論 2
2.6.2.7 図表 2

2.6.2.1 まとめ

ベネトクラクスの薬理試験は，2018 年の慢性リンパ性白血病を対象とした初回申請時に提出済みである。本追加申請に伴い新たな試験は実施していない。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

該当する試験なし。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当する試験なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験なし。

2.6.2.6 考察及び結論

該当する資料なし。

2.6.2.7 図表

該当する資料なし。

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 2
2.6.3.3 副次的薬理試験 2
2.6.3.4 安全性薬理試験 2
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 2

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

該当する資料なし。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

該当する資料なし。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当する資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

今回の追加申請にあたり，新たな非臨床薬物動態試験の追加実施はなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

該当する資料なし。