2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 生体試料中薬物濃度測定法 3
2.7.1.3 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3.1 M20-070 試験 6
2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.5 付録 9

表一覧

表 2.7.1-1. バリデーションを実施した分析法の一覧 4
表 2.7.1-2. 分析法の要約 5
表 2.7.1-3. ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠，50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠単回経口投与後の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV））－M20-070 試験 8
表 2.7.1-4. ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠，50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠間の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間－M20-070 試験 9

図一覧

図 2.7.1-1. ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠，50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠単回経口投与後のベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値）－M20-070 試験 7

## 略語表

| 略語 | 省略しない表現（英語） | 省略しない表現（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 |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| ISR | incurred samples reanalysis | - |
| LC-MS/MS | liquid chromatography tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 |
| $t_{1/2}$ | half-life | 半減期 |
| $T_{max}$ | time to maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

### 2.7.1.1 背景及び概観

ベネトクラクス（ABT-199 及び GDC-0199）は，経口投与可能なビアリールアシルスルホンアミド系の新規低分子化合物で，B 細胞性リンパ腫-2（Bcl-2）ファミリー阻害剤である。

本申請資料には，急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者を対象として実施した以下の 6 試験及び健康成人を対象として実施した 1 試験のデータを示す。

-M14-212 試験（ベネトクラクス単剤投与）
-M14-358 試験（ベネトクラクスとアザシチジン又は decitabine の併用投与）
-M14-387 試験（ベネトクラクスと低用量シタラビンの併用投与）
-M16-043 試験（Viale-C）（ベネトクラクス又はプラセボと低用量シタラビンの併用投与）
-M15-656 試験（Viale-A）（ベネトクラクス又はプラセボとアザシチジンの併用投与）
-M13-834 試験（日本人におけるベネトクラクスとアザシチジンの併用投与）
-M20-070 試験（10 × 10 mg，2 × 50 mg 及び 100 mg 錠剤間のバイオアベイラビリティ試験）

これらの中で M20-070 試験に関しては 2.7.1 項に，AML 患者を対象とした 6 試験に関しては 2.7 2 項に記載した。

### 2.7.1.2 生体試料中薬物濃度測定法

ベネトクラクスのヒト血漿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）法を用いて測定した。生体試料分析法の詳細は，慢性リンパ性白血病を適応とした 2018 年の初回承認申請時資料に記載されている。AML に関する臨床試験のバリデーション報告書及び分析法報告書の一覧を表 2.7.1-1 に示す。すべてのバリデーションは，分析法バリデーションを実施した各試験施設の社内標準操作手順書に従って実施し，試験施設を追加した場合はクロスバリデーションを実施した。試料分析中，測定法ごとに少なくとも 1 回 incurred sample reanalysis（以下「ISR」）を実施し，定量値の再現性を確認した（表 2.7.1-2）。初回承認申請時に提出したベネトクラクスの生体試料中薬物濃度測定法に変更を加えた点はなかった。

LC-MS/MS 法を用いたアザシチジン，シタラビン及び decitabine の測定法は，分析施設における社内標準操作手順書に従ってバリデーションを実施した（表 2.7.1-1）。試料分析中に実施した ISR より，それぞれの分析の定量値の再現性が確認された（表 2.7.1-2）。

表 2.7.1-1. バリデーションを実施した分析法の一覧

| Compound(s) | Validation Report | Report Site | Studies | Bioanalytical Study Report |
|---|---|---|---|---|
| Venetoclax (A-1195425) | c-da-rd140548-val-lcms-plasma | AbbVie | M14-212 | m14212-analytical-plasma |
| | c-da-rd150131-update-lcms-plasma | | M14-358 | m14358-analytical-plasma |
| | c-da-rd170857-update-lcms-plasma | | M14-387 | m14387-analytical-plasma-final |
| | | | M15-656 | m15656-analytical-plasma |
| | | | M16-043 | m16043-analytical-plasma-final |
| | | | M13-834 | m13834-analytical-plasma-final |
| | | | M20-070 | m20070-analytical-plasma |
| | c-da-17bas0234-val-lcms-pla | [redacted] | M15-656 | m15656-analytical-plasma-[redacted]-global-interim |
| | | | M16-043 | m16043-analytical-plasma-[redacted] |
| | c-da-rd180140-xval-lcms-human-pla | AbbVie/[redacted] | Cross validation | NA |
| Azacitidine | c-da-p1040-val-lcms-pla-azacitidine | [redacted] | M14-358 | m14358-analytical-plasma-azacitidine |
| | | | M15-656 | m15656-analytical-plasma-azacitidine-interim |
| | | | M13-834 | m13834-analytical-plasma-azacitidine |
| Cytarabine | c-da-145096akso-val-lcms-pla-cytarabine-update | [redacted] | M14-387 | m14387-analytical-plasma-cytarabine |
| | | | M16-043 | m16043-analytical-plasma-cytarabine-final |
| Decitabine | c-da-p1276-val-lcms-pla-decitabine | [redacted] | M14-358 | m14358-analytical-plasma-decitabine |

NA = Not applicable

表 2.7.1-2. 分析法の要約

| Compound | Validation Report | Method | LLOQ | Linear Range | Inter-Run Accuracy %Bias[a] | Inter-Run Precision %CV[a] | Long Term Stability | ISR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Venetoclax | c-da-rd140548-val-lcms-plasma<br>c-da-rd150131-update-lcms-plasma<br>c-da-rd170857-update-lcms-plasma | LC-MS/MS (plasma) | 2.11 ng/mL | 2.11 to 2030 ng/mL | –1.6 to 0.0 | 1.6 to 5.5 | 1500 d (–20°C) | Yes |
| | c-da-17bas0234-val-lcms-pla | | 2.00 ng/mL | 2.00 to 2000 ng/mL | –5.0 to –0.6 | 3.2 to 13.5 | 92 d (–20°C)<br>210 d (–80°C) | Yes |
| Azacitidine | c-da-p1040-val-lcms-pla-azacitidine | LC-MS/MS (plasma) | 1.00 ng/mL | 1.00 to 2000 ng/mL | –5.24 to 3.64 | 3.43 to 8.05 | 14 d (–20°C)<br>627 d (–70°C) | Yes |
| Cytarabine | c-da-145096akso-val-lcms-pla-cytarabine-update | LC-MS/MS (plasma) | 250.00 pg/mL | 250.00 to 250000.00 pg/mL | –4.63 to –1.03 | 2.63 to 9.36 | 366 d (–20°C and –80°C) | Yes |
| Decitabine | c-da-p1276-val-lcms-pla-decitabine | LC-MS/MS (plasma) | 0.500 ng/mL | 0.500 to 250 ng/mL | 1.27 to 5.53 | 3.43 to 8.19 | 229 d (–20°C)<br>631 d (–70°C) | Yes |

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantitation; ISR = incurred sample reanalysis

a. Inter-run precision %bias and inter-run precision %CV were statistics from runs designated for precision and accuracy in validation.

### 2.7.1.3 個々の試験結果の要約

#### 2.7.1.3.1 M20-070 試験

**実施国**：米国

**被験者数（組入被験者数/ 計画被験者数）**：40 名 / 36 名

**目的**：

本試験の主要目的は，健康女性被験者を対象として，低脂肪食の食後投与におけるベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠に対する 10 mg 錠 10 錠及び 100 mg 錠 1 錠に対する 50 mg 錠 2 錠のバイオアベイラビリティを評価することであった。

**試験デザイン**：

単回投与，無作為化，非盲検，3 期，6 シークエンス，クロスオーバー試験

- 投与 A：ベネトクラクス市販用フィルムコート錠 100 mg 錠 1 錠を低脂肪食摂取後投与（標準製剤）
- 投与 B：ベネトクラクス市販用フィルムコート錠 50 mg 錠 2 錠を低脂肪食摂取後投与（試験製剤及び標準製剤）
- 投与 C：ベネトクラクス市販用フィルムコート錠 10 mg 錠 10 錠を低脂肪食摂取後投与（試験製剤）

**組入被験者数 / 完了被験者数（性別 / 被験者背景）**：

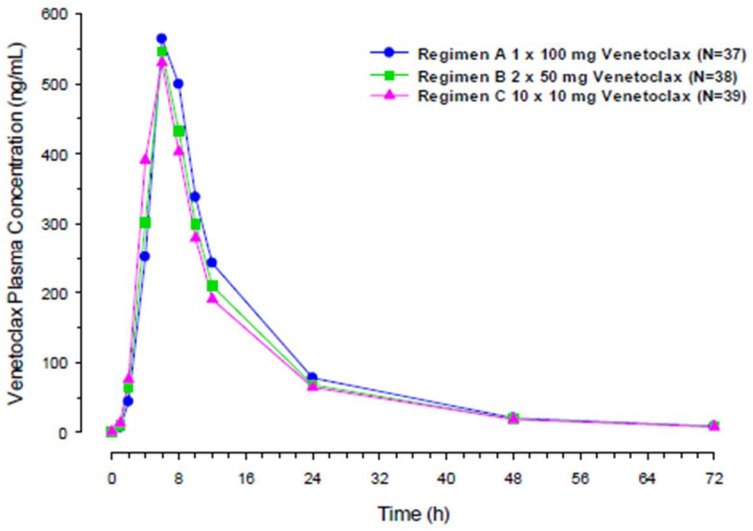
40 名 / 37 名，健康な妊娠する可能性のない女性又は避妊に同意した女性

**被験者年齢**：

平均 43.1 歳，範囲 24–60 歳

結果：

図 2.7.1-1. ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠，50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠単回経口投与後のベネトクラクスの血漿中濃度推移（平均値）－M20-070 試験




Regimen A = 100 mg venetoclax (1 × commercial film-coated 100 mg tablet), under low fat conditions (reference).
Regimen B = 100 mg venetoclax (2 × commercial film-coated 50 mg tablets), under low fat conditions (test, reference).
Regimen C = 100 mg venetoclax (10 × commercial film-coated 10 mg tablets), under low fat conditions (test).
Source: : Study M20-070 CSR Tables 14.2__2.1 through 14.2__2.3

表 2.7.1-3. ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠，50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠単回経口投与後の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV））－M20-070 試験

| | Geometric Mean (Mean, % CV) Pharmacokinetic Parameters of Venetoclax | | |
|---|---|---|---|
| Pharmacokinetic Parameters (units) | Regimen A: 1 × 100 mg tablet (N = 37) | Regimen B: 2 × 50 mg tablets (N = 38) | Regimen C: 10 × 10 mg tablets (N = 39) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 0.552 (0.590, 34) | 0.522 (0.559, 35) | 0.515 (0.550, 33) |
| $T_{max}$[a] (h) | 6.0 (4.0–8.0) | 6.0 (4.0–10.0) | 6.0 (4.0–8.0) |
| $t_{1/2}$[b] (h) | 13.6 (2.04) | 13.6 (3.06) | 13.6 (3.58) |
| $AUC_t$ (µg•h/mL) | 6.44 (7.07, 46) | 5.82 (6.51, 48) | 5.75 (6.37, 46) |
| $AUC_\infty$ (µg•h/mL) | 6.59 (7.26, 48) | 5.96 (6.71, 51) | 5.90 (6.57, 49) |

Regimen A = 100 mg venetoclax (1 × commercial film-coated 100 mg tablet), under low fat conditions (reference).

Regimen B = 100 mg venetoclax (2 × commercial film-coated 50 mg tablets), under low fat conditions (test, reference).

Regimen C = 100 mg venetoclax (10 × commercial film-coated 10 mg tablets), under low fat conditions (test).

$AUC_\infty$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinite time; $AUC_t$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration, $t_{1/2}$ = half-life, $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

Source: M20-070 CSR Tables 14.2__3.1, 14.2__3.2.1, and 14.2__3.3

表 2.7.1-4. ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠，50 mg 錠 2 錠及び 100 mg 錠 1 錠間の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間－M20-070 試験

| Regimens Test vs. Reference | Pharmacokinetic Parameter | Central Value [a] | | Relative Bioavailability | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Test | Reference | Point Estimate[b] | 90% Confidence Interval |
| B vs. A | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.522 | 0.557 | 0.937 | (0.852, 1.031) |
| | $AUC_t$ (µg•h/mL) | 5.83 | 6.56 | 0.889 | (0.808, 0.979) |
| | $AUC_\infty$ (µg•h/mL) | 5.98 | 6.72 | 0.890 | (0.809, 0.979) |
| C vs. B | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.515 | 0.522 | 0.986 | (0.896, 1.085) |
| | $AUC_t$ (µg•h/mL) | 5.78 | 5.83 | 0.991 | (0.900, 1.090) |
| | $AUC_\infty$ (µg•h/mL) | 5.93 | 5.98 | 0.992 | (0.902, 1.091) |
| C vs. A | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.515 | 0.557 | 0.924 | (0.840, 1.017) |
| | $AUC_t$ (µg•h/mL) | 5.78 | 6.56 | 0.881 | (0.800, 0.969) |
| | $AUC_\infty$ (µg•h/mL) | 5.93 | 6.72 | 0.883 | (0.803, 0.971) |

Regimen A = 100 mg venetoclax (1 × commercial film-coated 100 mg tablet), under low fat conditions (reference).

Regimen B = 100 mg venetoclax (2 × commercial film-coated 50 mg tablets), under low fat conditions (test, reference).

Regimen C = 100 mg venetoclax (10 × commercial film-coated 10 mg tablets), under low fat conditions (test).

$AUC_\infty$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinite time; $AUC_t$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration

a. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

b. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

Source: Study M20-070 CSR Tables 14.2__4

**結論**：

低脂肪食摂取後の条件下でベネトクラクス 100 mg を投与したとき，ベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠とベネトクラクス 100 mg 錠 1 錠，ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠とベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠，並びにベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠とベネトクラクス 100 mg 錠 1 錠の $C_{max}$，$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$の相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間はいずれも 0.8 から 1.25 の範囲内であった。このことから，ベネトクラクス 10 mg 錠，50 mg 錠，100 mg 錠に関して用量 100 mg において製剤間の生物学的同等性が示された。

### 2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

### 2.7.1.5 付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 1
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 8
2.7.2.2.1 単剤療法試験 － M14-212 試験 ..... 9
2.7.2.2.2 併用療法試験 – M14-358，M14-387，M15-656 及び M16-043 試験 ..... 11
2.7.2.2.2.1 M14-358 試験：アザシチジン又は Decitabine とベネトクラクスの併用投与 ..... 11
2.7.2.2.2.2 M14-387 試験：低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与 ..... 20
2.7.2.2.2.3 M15-656 試験（VIALE-A）：アザシチジンとベネトクラクス又はプラセボの併用投与 ..... 24
2.7.2.2.2.4 M16-043 試験（VIALE-C）：低用量シタラビンとベネトクラクス又はプラセボの併用投与 ..... 30
2.7.2.2.3 日本人被験者を対象とした試験（M13-834 試験） ..... 33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 35
2.7.2.3.1 日本人 AML 患者と外国人 AML 患者の曝露量の比較 ..... 35
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 ..... 36
2.7.2.3.3 内因性要因 ..... 41
2.7.2.3.3.1 年齢，体重，人種及び性別の影響 ..... 41
2.7.2.3.3.2 肝機能障害の影響 ..... 43
2.7.2.3.3.3 腎機能障害の影響 ..... 44
2.7.2.3.4 外因性要因 ..... 45
2.7.2.3.4.1 CYP3A 阻害剤 ..... 45
2.7.2.3.4.2 アザシチジン，Decitabine 又は低用量シタラビンとの併用投与 ..... 48
2.7.2.3.5 曝露－反応（有効性及び安全性）解析並びに用量設定根拠 ..... 49
2.7.2.3.5.1 脱メチル化剤とベネトクラクスの併用投与 ..... 50
2.7.2.3.5.2 低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与 ..... 58
2.7.2.3.5.3 母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の要約 ..... 66
2.7.2.4 特別な試験 ..... 67
2.7.2.5 付録 ..... 67

表一覧

表 2.7.2-1. 臨床薬理試験の要約 ..... 9
表 2.7.2-2. AML 患者における定常状態（投与 6 週 1 日目）でのベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD，M14-212 試験） ..... 11
表 2.7.2-3. ベネトクラクスを Decitabine（Arm A）又はアザシチジン（Arm B）と併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-358 試験） ..... 14
表 2.7.2-4. ベネトクラクスの曝露量に及ぼすポサコナゾール併用投与の影響（M14-358 試験） ..... 16
表 2.7.2-5. Decitabine 単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の Decitabine の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-358 試験） ..... 18
表 2.7.2-6. アザシチジン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時のアザシチジンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-358 試験） ..... 20
表 2.7.2-7. ベネトクラクス単独投与時及び低用量シタラビンとの併用投与時のベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-387 試験） ..... 22
表 2.7.2-8. 低用量シタラビン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時のシタラビンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-387 試験） ..... 24
表 2.7.2-9. すべての被験者及びアジア人被験者におけるベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（μg/mL）（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），ベネトクラクス + アザシチジン，M15-656 試験） ..... 26
表 2.7.2-10. ベネトクラクス 400 mg 投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），サイクル 2，4 日目，非盲検中国コホート， M15-656 試験） ..... 27
表 2.7.2-11. 静脈内投与後の血漿中アザシチジン濃度（ng/mL）（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），ベネトクラクス + アザシチジン及びプラセボ + アザシチジン，M15-656 試験） ..... 29
表 2.7.2-12. 皮下投与後の血漿中アザシチジン濃度（ng/mL）（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），ベネトクラクス + アザシチジン及びプラセボ + アザシチジン，M15-656 試験） ..... 29
表 2.7.2-13. ベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（μg/mL）（ベネトクラクス + 低用量シタラビン，M16-043 試験） ..... 31
表 2.7.2-14. 中国人被験者におけるベネトクラクス 600 mg 投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M16-043 試験，サイクル 1，10 日目） ..... 32

表 2.7.2-15. 投与後 0.25 時間の血漿中シタラビン濃度（ng/mL）（平均値 ± SD，ベネトクラクス + 低用量シタラビン及びプラセボ + 低用量シタラビン，M16-043 試験） ..... 33
表 2.7.2-16. 日本人 AML 患者にアザシチジンを併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M13-834 試験，Arm C，サイクル 2，5 日目） ..... 34
表 2.7.2-17. 日本人 AML 患者にベネトクラクスを併用投与したときのアザシチジンの薬物動態パラメータ（平均値（個体値），M13-834 試験，Arm C，サイクル 2，5 日目） ..... 35
表 2.7.2-18. 日本人及び外国人 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ベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），サイクル 2，5 日目，M13-834 試験 Arm C 及び M14-358 試験） ..... 36
表 2.7.2-19. ベネトクラクスの主要な薬物動態パラメータの推定値及び変動：最終モデル ..... 38
表 2.7.2-20. 肝機能区分の定義 ..... 44
表 2.7.2-21. 腎機能区分の定義 ..... 45
表 2.7.2-22. 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 ..... 48

図一覧

図 2.7.2-1. AML 患者における定常状態（投与 6 週 1 日目）での血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，M14-212 試験，線形及び対数ー線形スケール） ..... 10
図 2.7.2-2. Decitabine と併用投与したときの血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数ー線形スケール，M14-358 試験，Arm A，サイクル 2，5 日目） ..... 12
図 2.7.2-3. アザシチジンと併用投与したときの血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数ー線形スケール，M14-358 試験，Arm B，サイクル 2，5 日目） ..... 13
図 2.7.2-4. 各サイクル 5 日目の来院時の投与前血漿中ベネトクラクス濃度（平均値 + SD，M14-358 試験） ..... 15
図 2.7.2-5. Decitabine 単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の血漿中 Decitabine 濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数ー線形スケール，M14-358 試験） ..... 17
図 2.7.2-6. アザシチジン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の血漿中アザシチジン濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数ー線形スケール，M14-358 試験） ..... 19

図 2.7.2-7. ベネトクラクス単独投与時及び低用量シタラビンとの併用投与時の血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-387 試験） ..... 21
図 2.7.2-8. 低用量シタラビン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の血漿中シタラビン濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-387 試験） ..... 23
図 2.7.2-9. すべての被験者及びアジ人被験者におけるベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（平均値+SD，ベネトクラクス + アザシチジン，M15-656 試験） ..... 25
図 2.7.2-10. 血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，サイクル 2，4 日目，非盲検中国コホート，M15-656 試験） ..... 27
図 2.7.2-11. 静脈内投与及び皮下投与完了直後の血漿中アザシチジン濃度（平均値 + SD，ベネトクラクス + アザシチジン及びプラセボ + アザシチジン，M15-656 試験） ..... 28
図 2.7.2-12. ベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（平均値 + SD，ベネトクラクス + 低用量シタラビン，M16-043 試験） ..... 30
図 2.7.2-13. 中国人被験者における血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M16-043 試験，サイクル 1，10 日目） ..... 31
図 2.7.2-14. 投与後 0.25 時間の血漿中シタラビン濃度（平均値 + SD，ベネトクラクス + 低用量シタラビン及びプラセボ + 低用量シタラビン，M16-043 試験） ..... 32
図 2.7.2-15. 日本人 AML 患者にアザシチジンを併用投与したときの血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M13-834 試験，Arm C，サイクル 2，5 日目） ..... 34
図 2.7.2-16. 用量正規化ベネトクラクス濃度と区分けした最終投与後時間の関係 ..... 37
図 2.7.2-17. 最終投与後のベネトクラクス濃度推移の予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）（対数－線形スケール） ..... 40
図 2.7.2-18. 薬物動態最終モデルの Goodness-of-Fit プロット ..... 41
図 2.7.2-19. 母集団薬物動態解析によるベネトクラクスの用量正規化事後個体別推定曝露量のアジア人被験者と非アジア人被験者の比較 ..... 42
図 2.7.2-20. 頻回採血により得られた濃度データのノンコンパートメント解析によるベネトクラクスの用量正規化個体別 $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ のアジア人被験者と非アジア人被験者の比較 ..... 43
図 2.7.2-21. ベースラインの肝機能別に用量正規化したベネトクラクスの曝露量の分布 ..... 44

図 2.7.2-22. ベースラインの腎機能別に用量正規化したベネトクラクスの曝露量の分布 ..... 45
図 2.7.2-23. 併用する CYP3A 阻害剤の区分別の見かけのクリアランスの事後推定値（箱ひげ図） ..... 46
図 2.7.2-24. 併用する強力な CYP3A 阻害剤別の見かけのクリアランスの事後推定値（箱ひげ図） ..... 47
図 2.7.2-25. アザシチジン，Decitabine 又は低用量シタラビンの併用投与による見かけのクリアランスの事後推定値（箱ひげ図） ..... 49
図 2.7.2-26. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの $AUC_{ss}$ の四分位値別の奏効率及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 51
図 2.7.2-27. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの CR + CRi 及び CR + CRh を達成する確率とベネトクラクスの $AUC_{ss}$ との関係（ロジスティック回帰基本モデルの結果） ..... 52
図 2.7.2-28. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の全生存期間及び無イベント生存期間の Kaplan-Meier（K-M）曲線 ..... 53
図 2.7.2-29. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの $AUC_{ss}$ の四分位値別のベースラインの輸血依存からベースライン後輸血非依存となった割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 54
図 2.7.2-30. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 55
図 2.7.2-31. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの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確率（ロジスティック回帰基本モデルの結果） ..... 56
図 2.7.2-32. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 57
図 2.7.2-33. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の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の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 58
図 2.7.2-34. 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 $AUC_{ss}$ の四分位値別の奏効率及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 60
図 2.7.2-35. 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 CR, CR + CRi 及び CR + CRh を達成する確率とベネトクラクスの $AUC_{ss}$ との関係（ロジスティック回帰基本モデルの結果） ..... 61
図 2.7.2-36. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の全生存期間及び無イベント生存期間の Kaplan-Meier（K-M）曲線 ..... 62

図 2.7.2-37. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別のベースラインの輸血依存からベースライン後輸血非依存となった割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 63
図 2.7.2-38. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 64
図 2.7.2-39. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 65
図 2.7.2-40. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の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の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間 ..... 66

## 略語表

| 略語 | 省略しない表現（英語） | 省略しない表現（日本語） |
|---|---|---|
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| 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 | B-cell lymphoma | B 細胞性リンパ腫 |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| CLL | chronic lymphocytic leukemia | 慢性リンパ性白血病 |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CR | complete remission | 完全寛解 |
| CrCL | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| 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 | 血球数回復が不完全な完全寛解 |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EFS | event-free survival | 無イベント生存期間 |
| $E_{max}$ | maximal effect | 最大効果 |
| F1 | relative bioavailability | 相対的バイオアベイラビリティ |
| HMA | hypomethylating agent | 脱メチル化剤 |
| LDAC | low dose cytarabine | 低用量シタラビン |
| MM | multiple myeloma | 多発性骨髄腫 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| NHL | non-Hodgkin’s lymphoma | 非ホジキンリンパ腫 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| pcVPC | prediction-corrected visual predictive check | 予測値により補正した視覚的事後予測性能評価 |
| Pgp | P-glycoprotein | P 糖タンパク |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| RBC | red blood cell | 赤血球 |
| RPTD | recommended Phase 2 dose | 第 II 相試験推奨用量 |
| RSE | relative standard error | 相対標準誤差 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| 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 |
| $T_{max}$ | time to maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TP53 | tumor protein p53 | 腫瘍タンパク質 p53 |
| $V_2/F$ | apparent volume of distribution of the central compartment | 中央コンパートメントの見かけの分布容積 |
| VEN | venetoclax | ベネトクラクス |
| WBC | white blood cell count | 白血球数 |

### 2.7.2.1 背景及び概観

ベネトクラクスは，経口投与が可能な B 細胞性リンパ腫（以下「BCL」）-2 選択的阻害剤であり，癌細胞におけるプログラム細胞死（アポトーシス）に対する抵抗性を低下させる。米国アッヴィ社と [redacted] 社（治験依頼者）は，血液悪性腫瘍患者の治療薬としてベネトクラクスを共同開発している。ベネトクラクスの臨床開発プログラムは，単剤療法又は他剤との併用療法としての第 I 相–第 III 相試験から構成される。食事によりベネトクラクスのバイオアベイラビリティは約 3–5 倍増加することから，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した。

本臨床薬理試験概要では，急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者にベネトクラクスを単独投与，脱メチル化剤（以下「HMA」）であるアザシチジン若しくは decitabine と併用投与，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」）データを示す。また，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，HMA 又は LDAC と併用したときのベネトクラクスの有効性及び安全性に関する曝露－反応解析についても記載した。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本申請のため AML 患者を対象として実施しベネトクラクスの臨床薬理を評価した 6 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示し，各臨床試験の試験デザイン，結果及び結論を 2.7.2.2.1 項に示す。有効性及び安全性データはそれぞれ 2.7.3 項及び 2.7.4 項に示す。

表 2.7.2-1. 臨床薬理試験の要約

| Study | Study Design |
|---|---|
| Monotherapy Studies | |
| M14-212 | Open-label Phase 2 study of venetoclax in subjects with relapsed/refractory (R/R) or previously untreated AML who are not eligible for intensive therapy |
| Combination Studies | |
| M14-358 | Open-label Phase 1b study of venetoclax + decitabine (DEC) or azacitidine (AZA) in treatment-naïve subjects with AML who are not eligible for standard induction therapy, and a DDI sub-study to assess the safety and pharmacokinetics of venetoclax when co-administered with posaconazole, a strong CYP3A inhibitor |
| M14-387 | Open-label Phase 1/2 study of venetoclax + low-dose cytarabine (LDAC) in treatment-naïve subjects with AML who are not eligible for standard anthracycline-based induction therapy |
| M15-656 | Double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of venetoclax + AZA versus placebo (PBO) + AZA in treatment-naïve subjects with AML who are ineligible for standard induction therapy |
| M16-043 | Double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of venetoclax + LDAC versus PBO + LDAC in treatment-naïve subjects with AML who are ineligible for intensive chemotherapy |
| Combination Study in Japanese Subjects | |
| M13-834 | Open-label Phase 1/2 study to assess the safety profile and characterize the pharmacokinetics of venetoclax monotherapy and combination therapy when administered in Japanese subjects with hematological malignancies (Phase 1) and to assess the efficacy of venetoclax when administered with rituximab (IDEC-C2B8) in Japanese subjects with R/R CLL (Phase 2) |

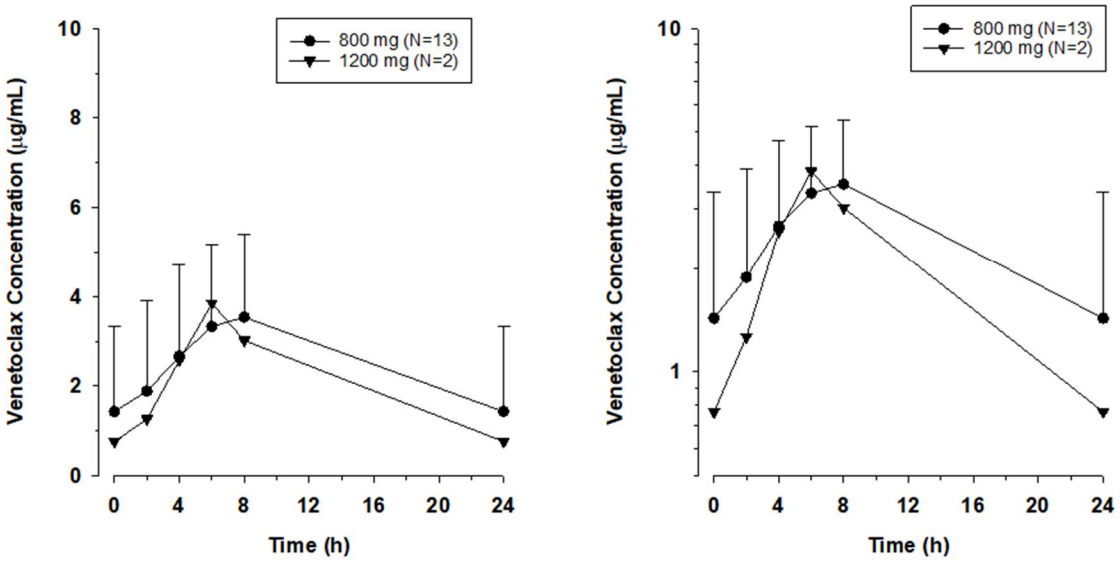
### 2.7.2.2.1 単剤療法試験 － M14-212 試験

ベネトクラクスの薬物動態

M14-212 試験は，再発若しくは難治性又は未治療の AML 患者 32 名を対象にベネトクラクスを 1 日 1 回投与したときの安全性及び PK を評価し，有効性を予備検討する第 II 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験である。被験者はベネトクラクスを毎日用量漸増しながら目標用量である 800 mg まで投与された。初回評価時（投与 4 週終了時）に完全寛解（以下「CR」）に至らないか又は血球数回復が不完全な完全寛解（以下「CRi」）後 1200 mg まで増量する選択肢があった（M14-212 治験総括報告書［以下「CSR」］）。

AML 患者 13 名にベネトクラクス 800 mg を反復投与したときの最高血漿中濃度到達時間（以下「$T_{max}$」）の中央値は 6 時間であり，最高血漿中濃度（以下「$C_{max}$」）の平均値及び時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_{24}$」）の平均値はそれぞれ 3.74 µg/mL 及び 61.6 µg·h/mL であった。定常状態（投与 6 週 1 日目）における血漿中ベネトクラクス濃度推移を図 2.7.2-1 に，ベネトクラクスの投与 6 週 1 日目の PK パラメータを表 2.7.2-2 に示す。

図 2.7.2-1. AML 患者における定常状態（投与 6 週 1 日目）での血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，M14-212 試験，線形及び対数ー線形スケール）




AML = acute myeloid leukemia; SD = standard deviation

Note: Assumed the venetoclax plasma concentration at 24 hours was equal to that at 0 hours.

Source: Study M14-212 CSR Table 14.2__8.2.1, Table 14.2__8.2.2

表 2.7.2-2. AML 患者における定常状態（投与 6 週 1 日目）でのベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD，M14-212 試験）

| Pharmacokinetic Parameter | (units) | 800 mg N = 13 | 1200 mg N = 2[b] |
|---|---|---|---|
| $T_{max}$[a] | (h) | 6.0 (4.0–8.0) | 7.0 (6.0–8.0) |
| $C_{max}$ | (µg/mL) | 3.74 ± 1.81 | 3.87 (1.42, 6.32) |
| $AUC_{24}$ | (µg•h/mL) | 61.6 ± 42.7 | 50.6 (20.2, 80.9) |
| $C_{max}$/Dose | (ng/mL/mg) | 4.68 ± 2.26 | 3.23 (1.18, 5.27) |
| $AUC_{24}$/Dose | (ng•h/mL/mg) | 77.1 ± 53.4 | 42.1 (16.9, 67.4) |

AML = acute myeloid leukemia; $AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. $T_{max}$ presented as median (range).

b. N = 2; presented as mean and individual values (except for $T_{max}$).

Note: Assumed the venetoclax plasma concentration at 24 hours was equal to that at 0 hours for the $AUC_{24}$ calculation.

Source: Study M14-212 CSR Table 14.2__9.1, Table 14.2__9.2

### 2.7.2.2.2 併用療法試験 – M14-358，M14-387，M15-656 及び M16-043 試験

#### 2.7.2.2.2.1 M14-358 試験：アザシチジン又は Decitabine とベネトクラクスの併用投与

M14-358 試験は，合併症のため標準的な寛解導入療法の適応とならない未治療でかつ 60 歳以上の AML 患者 212 名を対象に，ベネトクラクスとアザシチジン又は decitabine の併用療法の安全性，PK 及び予備的な有効性を評価する現在進行中の第 Ib 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験である。本試験は用量漸増期及び用量拡大期の 2 つの異なるステージで構成された。更に，ベネトクラクスをポサコナゾールと併用投与したときの PK 及び安全性を評価する薬物相互作用に関するサブ試験を 1 施設で実施した。

各 28 日間サイクルでは，初回用量漸増後（サイクル 1），ベネトクラクスの目標用量 400，800 又は 1200 mg を 1 日 1 回投与した。持続性の血球減少症が認められた場合は，その後の 28 日間のサイクルでベネトクラクスの投与期間を短縮した。

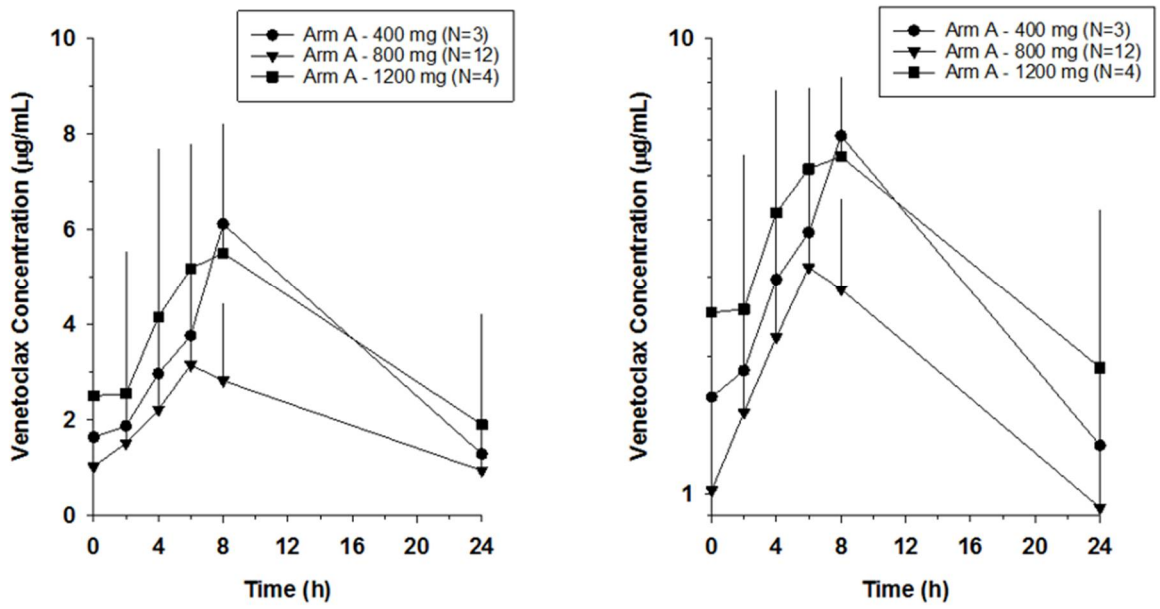
Arm A，C 及び D の被験者には，28 日間を 1 サイクルとして，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与し，decitabine 20 mg/m$^2$ の静脈内投与を 1–5 日目に併用した。Arm B，E 及び G の被験者には，28 日間を 1 サイクルとして，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与し，アザシチジン 75 mg/m$^2$ の静脈内投与又は皮下投与を 1–7 日目に併用した。

Arm C（アゾール系コホート，薬物相互作用サブ試験）の被験者は，サイクル 1 の 1–5 日目にベネトクラクスを decitabine 20 mg/m$^2$ と併用投与した後，サイクル 1 の 6–20 日目にベネトクラクス 400 mg を単独投与し，21–28 日目にポサコナゾール 300 mg を（21 日目は 1 日 2 回及び 22–28 日目は 1 日 1 回）並びに減量したベネトクラクス 50 又は 100 mg を投与した（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析）。

## ベネトクラクスの薬物動態（Arm A 及び B）

ベネトクラクスを decitabine（Arm A）又はアザシチジン（Arm B）と併用したときのサイクル 2 の 5 日目における血漿中ベネトクラクス濃度推移を図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3 に示し，decitabine 又はアザシチジンと併用したときのベネトクラクスの PK パラメータ（サイクル 2 の 5 日目）を表 2.7.2-3 に示す。検討した 400–1200 mg の用量範囲において，decitabine 又はアザシチジンを併用投与したときのベネトクラクスの定常状態 $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ は用量に比例した。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与したとき，サイクル 2 からサイクル 8 でのベネトクラクスの平均投与前濃度は 0.50–0.73 µg/mL の範囲であり，アザシチジンと併用投与したときは 0.49–0.84 µg/mL の範囲であった（図 2.7.2-4）。

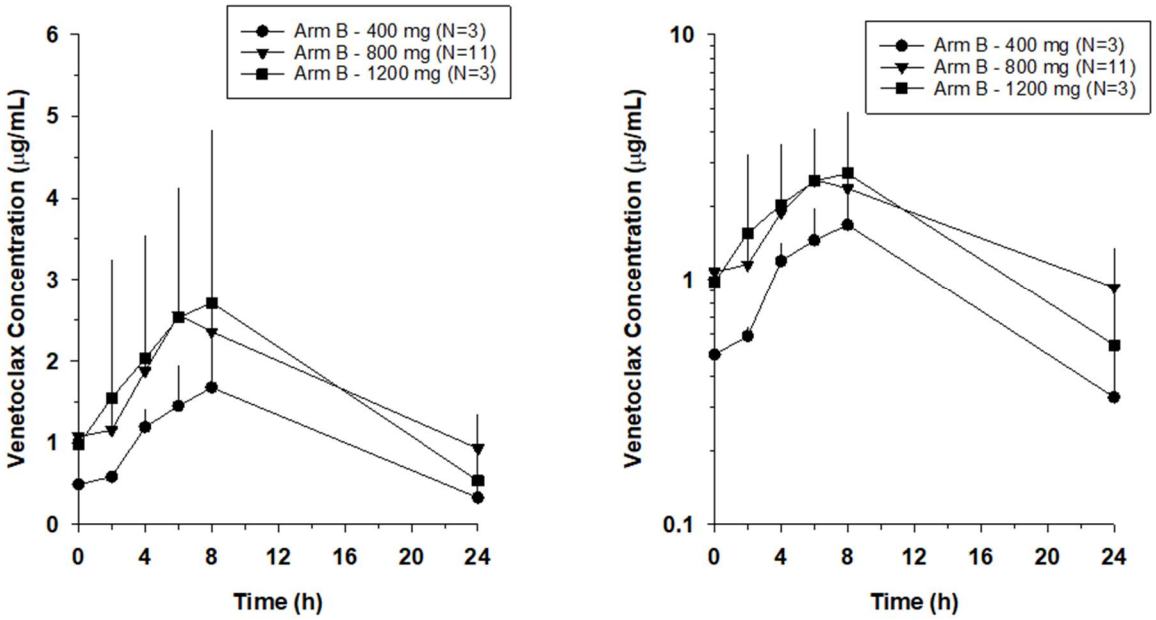
図 2.7.2-2. Decitabine と併用投与したときの血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-358 試験，Arm A，サイクル 2，5 日目）




SD = standard deviation

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__6.1.1.1 through 14.2__6.1.1.3

図 2.7.2-3. アザシチジンと併用投与したときの血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-358 試験，Arm B，サイクル 2，5 日目）




SD = standard deviation

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2 6.1.2.1 through 14.2 6.1.2.3

表 2.7.2-3. ベネトクラクスを Decitabine（Arm A）又はアザシチジン（Arm B）と併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-358 試験）

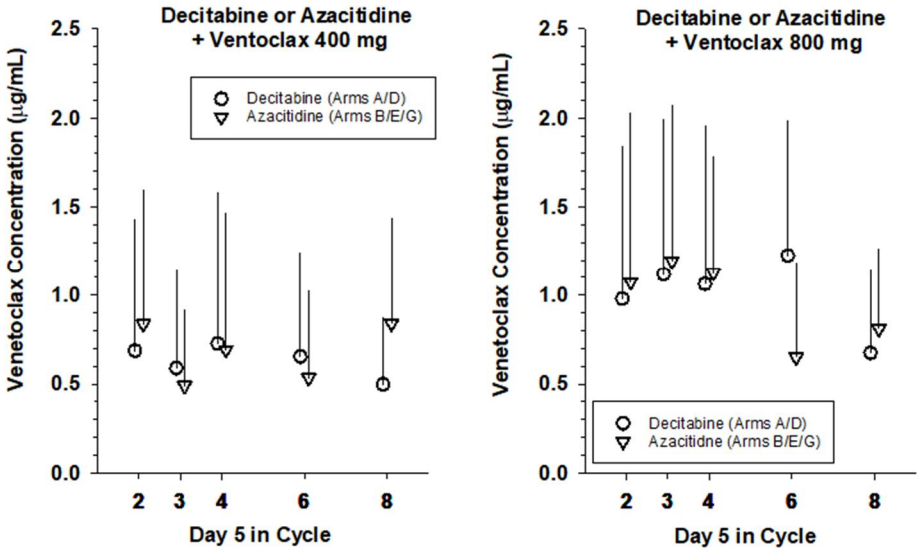
| Venetoclax Dose (mg) | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | Dose-Normalized $C_{max}$ (ng/mL)/mg | Dose-Normalized $AUC_{24}$ (ng•h/mL)/mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cycle 2 Day 5 - Arm A | | | | | | |
| 400 | 3 | 4.0 (3.3–8.0) | 3.36 ± 2.45 (2.81, 73) | 57.1 ± 39.9 (47.5, 70) | 8.40 ± 6.12 (7.02, 73) | 143 ± 99.7 (119, 70) |
| 800 | 12 | 6.0 (4.0–8.0) | 3.13 ± 1.75 (2.75, 56) | 41.2 ± 24.0 (35.8, 58)[b] | 3.91 ± 2.19 (3.44, 56) | 51.5 ± 30.0 (44.8, 58)[b] |
| 1200 | 4 | 7.0 (4.0–8.0) | 5.66 ± 2.74 (5.20, 48) | 99.7 ± 72.7 (82.2, 73)[c] | 4.72 ± 2.29 (4.33, 48) | 83.1 ± 60.6 (68.5, 73)[c] |
| All | 19 | -- | -- | -- | 4.79 ± 3.26 (4.04, 68) | 77.8 ± 63.1 (60.4, 81)[d] |
| Cycle 2 Day 5 - Arm B | | | | | | |
| 400 | 3 | 6.6 (4.0–8.0) | 1.77 ± 0.695 (1.67, 39) | 25.7 ± 11.1 (23.6, 43) | 4.43 ± 1.74 (4.17, 39) | 64.2 ± 27.8 (59.1, 43) |
| 800 | 11 | 6.6 (0.0–8.0) | 2.77 ± 1.43 (2.39, 52) | 44.2 ± 23.1 (37.2, 52)[e] | 3.46 ± 1.79 (2.98, 52) | 55.2 ± 28.9 (46.5, 52)[e] |
| 1200 | 3 | 6.8 (6.0–8.0) | 2.79 ± 2.05 (2.37, 73) | 58.6 (22.2, 95.1)[f] | 2.32 ± 1.71 (1.97, 73) | 48.9 (18.5, 79.3)[f] |
| All | 17 | -- | -- | -- | 3.43 ± 1.78 (2.94, 52) | 56.2 ± 28.3 (47.6, 50)[g] |

$AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. $T_{max}$ presented as median (range).
b. N = 8.
c. N = 3.
d. N = 14.
e. N = 9.
f. N = 2; reported as mean (individual values).
g. N = 14.

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__7.1.1.1 through 14.2__7.1.2.4

図 2.7.2-4. 各サイクル 5 日目の来院時の投与前血漿中ベネトクラクス濃度（平均値 + SD, M14-358 試験）




SD = standard deviation
Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__6.1.6.1.2 through 14.2__6.1.6.1.3, Tables 14.2__6.1.6.2.3 through 14.2__6.1.6.2.4

## ベネトクラクスとポサコナゾールとの併用投与（薬物相互作用サブ試験［Arm C］）

単一施設で被験者 12 名を薬物相互作用サブ試験に組み入れ，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 を評価した。

ベネトクラクス 400 mg 単独投与時と比較して，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，ベネトクラクスの $AUC_{24}$ はそれぞれ 90%及び 144%高かった（表 2.7.2-4）。これらの結果は，ポサコナゾールがベネトクラクスの CYP3A を介する代謝及び P 糖タンパク（以下「Pgp」）を介する排出を阻害することと一致している [1]。ベネトクラクスと CYP3A 阻害剤との併用に関する推奨事項を 2.7.2.3.4.1 項に記載した。

表 2.7.2-4.　　ベネトクラクスの曝露量に及ぼすポサコナゾール併用投与の影響（M14-358 試験）

| Regimens Test versus Reference | Pharmacokinetic Parameter (units) | Central Value | | Ratio of Central Values[a] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Test | Reference | Point Estimate | 90% Confidence Interval |
| Venetoclax 100 mg w/Posaconazole (Cycle 1 Day 28) versus Venetoclax 400 mg Alone (Cycle 1 Day 20) | $C_{max}$ (µg/mL) | 3.699 | 1.989 | 1.859 | (1.214–2.847) |
| | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | 75.137 | 30.793 | 2.440 | (1.535–3.879) |
| Venetoclax 50 mg w/Posaconazole (Cycle 1 Day 28) versus Venetoclax 400 mg Alone (Cycle 1 Day 20) | $C_{max}$ (µg/mL) | 2.321 | 1.445 | 1.606 | (0.915–2.818) |
| | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | 41.888 | 22.023 | 1.902 | (0.929–3.894) |

$AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration

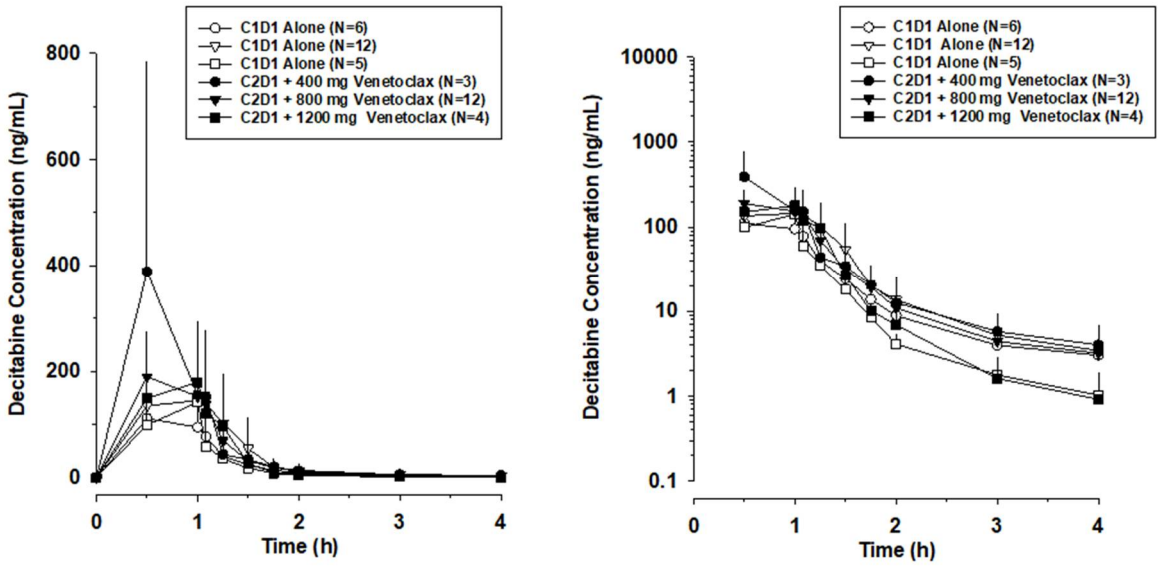
a. Cycle 1 Day 28 (venetoclax w/posaconazole)/Cycle 1 Day 20 (venetoclax alone).

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Appendix 16.1　9.2.2.1, Appendix 16.1　9.2.2.2

### Decitabine の薬物動態（Arm A）

Decitabine をベネトクラクスと反復併用投与したとき，decitabine の $C_{max}$ の中心値は単剤投与時と比較して有意な差はなかった（$p > 0.05$）。一方，decitabine の時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_t$」）及び時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_{inf}$」）を自然対数変換した中心値は，有意な差が認められた（それぞれ $p = 0.048$ 及び $p = 0.045$）。しかし，各被験者の AUC は同程度であり，単独投与したときの decitabine の曝露量の範囲内であった。decitabine の代謝プロファイルに基づくと，ベネトクラクスと decitabine との間に薬物相互作用は予想されない。更に，本試験で認められた decitabine の用量正規化 AUC は，文献で報告された AUC と同程度であった [2]。血漿中 decitabine 濃度推移を図 2.7.2-5 に示し，decitabine の PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

図 2.7.2-5. Decitabine 単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の血漿中 Decitabine 濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-358 試験）




SD = standard deviation

Note: The dose of decitabine was 20 mg/m$^2$.

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__6.2.1.1 through 14.2__6.2.1.3, Tables 14.2__6.2.2.1 through 14.2__6.2.2.3

表 2.7.2-5. Decitabine 単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の Decitabine の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-358 試験）

| Venetoclax Dose (mg) | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 Day 1 - Decitabine Alone | | | | | | |
| -- | 5 | 0.5 (0.5–1.1) | 133 ± 38.0 (129, 29) | 1.09 ± 0.537 | 121 ± 9.96 (121, 8) | 126 ± 15.1 (125, 12) |
| -- | 12 | 1.0 (0.5–1.3) | 205 ± 120 (172, 59) | 1.02 ± 0.609 | 183 ± 95.5 (152, 52) | 189 ± 98.2 (157, 52) |
| -- | 5 | 1.0 (0.5–1.4) | 175 ± 114 (149, 65) | 0.679 ± 0.192 | 147 ± 83.6 (132, 57) | 149 ± 84.8 (133, 57) |
| All | 22 | 1.0 (0.5–1.4) | 182 ± 106 (156, 58) | 0.959 ± 0.530 | 161 ± 82.6 (140, 51) | 166 ± 85.0 (144, 51) |
| Cycle 2 Day 1 - Decitabine with Venetoclax | | | | | | |
| 400 | 3 | 0.5 (0.5–0.7) | 389 ± 395 (278, 102) | 1.24 ± 0.649 | 301 ± 249 (239, 82) | 309 ± 249 (247, 80) |
| 800 | 10 | 0.5 (0.5–1.3) | 240 ± 103 (214, 43) | 1.28 ± 0.991 | 205 ± 83.6 (188, 41) | 212 ± 82.2 (196, 39) |
| 1200 | 4 | 0.8 (0.5–1.3) | 230 ± 114 (206, 50) | 0.590 ± 0.127 | 191 ± 47.7 (187, 25) | 192 ± 47.8 (187, 25) |
| All | 17 | 0.5 (0.5–1.3) | 264 ± 177 (222, 67) | 1.11 ± 0.834 | 219 ± 117 (196, 53) | 224 ± 117 (202, 52) |

$AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinite time; $AUC_t$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. $T_{max}$ presented as median (range).

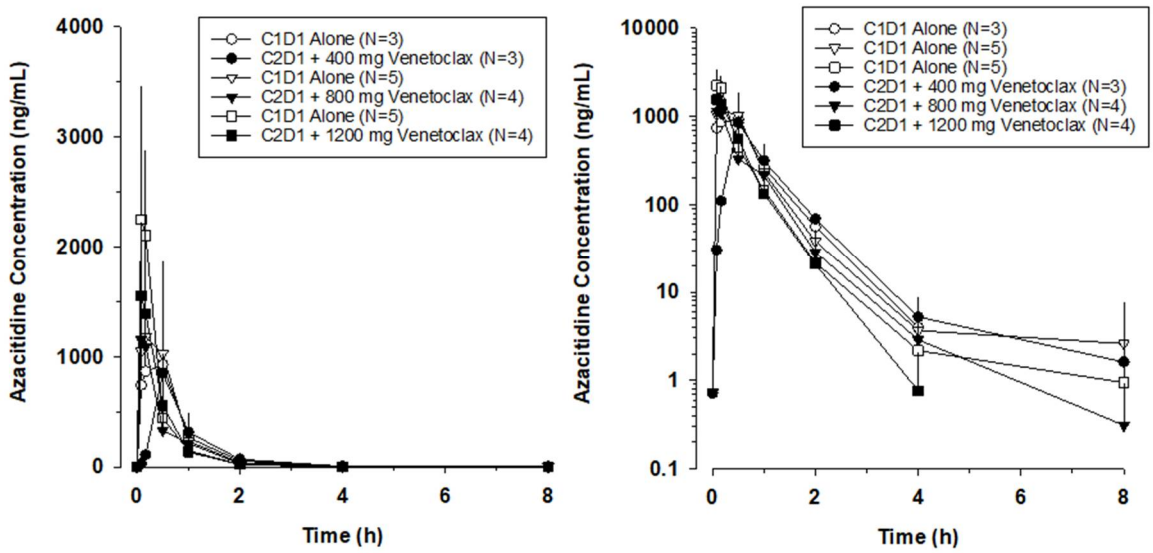
b. $t_{1/2}$ presented as harmonic mean and pseudo-standard deviation.

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__7.2.1.1 through 14.2__7.2.2.4

## アザシチジンの薬物動態（Arm B）

アザシチジンをベネトクラクスと反復併用投与したとき，単剤投与時と比較して，アザシチジンの自然対数変換した $C_{max}$，$AUC_t$ 及び $AUC_{inf}$ の中心値に有意な差は認められなかった（$p > 0.05$）。血漿中アザシチジン濃度推移を図 2.7.2-6 に示し，アザシチジンの PK パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

図 2.7.2-6. アザシチジン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の血漿中アザシチジン濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-358 試験）




SD = standard deviation

Note: The dose of AZA was 75 mg/m$^2$.

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__6.3.1.1 through 14.2__6.3.1.3, Tables 14.2__6.3.2.1 through 14.2__6.3.2.3

表 2.7.2-6. アザシチジン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時のアザシチジンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-358 試験）

| Venetoclax Dose (mg) | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 Day 1 - AZA Alone | | | | | | |
| -- | 3 | 0.5 (0.1–0.5) | 1410 ± 664 (1320, 47) | 0.541 ± 0.129 | 887 ± 331 (838, 37) | 887 ± 331 (838, 37) |
| -- | 4 | 0.3 (0.1–0.5) | 1810 ± 441 (1770, 24) | 0.808 ± 0.439 | 1080 ± 385 (1030, 36) | 1080 ± 384 (1040, 35) |
| -- | 4 | 0.2 (0.1–0.4) | 2400 ± 1000 (2240, 42) | 0.712 ± 0.330 | 964 ±156 (954, 16) | 965 ± 156 (956, 16) |
| All | 11 | 0.3 (0.1–0.5) | 1910 ± 789 (1780, 41) | 0.700 ± 0.326 | 984 ±283 (947, 29) | 986 ± 283 (950, 29) |
| Cycle 2 Day 1 - AZA with Venetoclax | | | | | | |
| 400 | 1 | 0.5 | 944 | 0.435 | 716 | 716 |
| 800 | 3 | 0.3 (0.2–0.7) | 1200 ± 1100 (792, 92) | 0.449 ± 0.024 | 830 ± 508 (714, 61) | 830 ± 508 (714, 61) |
| 1200 | 3 | 0.3 (0.2–0.3) | 1980 ± 389 (1950, 20) | 0.370 ± 0.084 | 905 ± 265 (881, 29) | 905 ± 265 (881, 29) |
| All | 7 | 0.3 (0.2–0.7) | 1500 ± 817 (1190, 55) | 0.413 ± 0.065 | 846 ± 337 (782, 40) | 846 ± 337 (782, 40) |

$AUC_{inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinite time; $AUC_t$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. $T_{max}$ presented as median (range).

b. $t_{1/2}$ presented as harmonic mean and pseudo-standard deviation.

Source: Study M14-358 3rd Interim CSR Tables 14.2__7.3.1.1 through 14.2__7.3.2.4

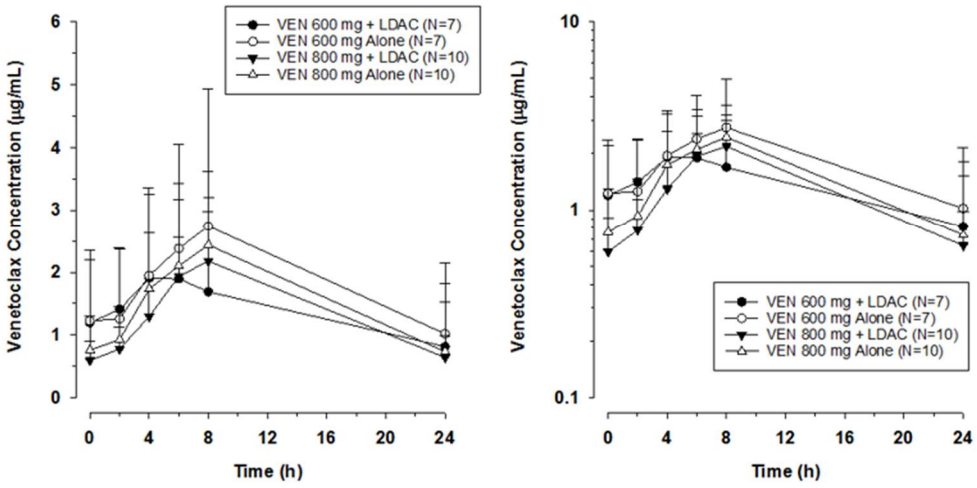
### 2.7.2.2.2.2 M14-387 試験：低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与

M14-387 試験は，合併症又はその他の要因のために標準的な寛解導入療法の適応とならない未治療でかつ 60 歳以上の AML 患者 92 名を対象に，LDAC を併用投与したときのベネトクラクス（以下「VEN + LDAC」）の安全性，PK 及び予備的な有効性を評価する現在進行中の第 I/II 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験である。本試験の第 I 相部分は用量漸増デザインであり，投与スケジュール，最大耐量（以下「MTD」）及び第 II 相試験推奨用量（以下「RPTD」）を決定するために VEN + LDAC を評価した。RPTD は 600 mg と決定された。本試験の第 II 相部分は，予備的な有効性について評価し，RPTD における併用時の毒性の特徴を明らかにするためにデザインされた。すべての被験者がベネトクラクスを目標用量の 1 日 1 回 600 mg 又は 800 mg まで

用量漸増により投与され，各サイクル（28 日間）の 1–10 日目に LDAC 20 mg/m$^2$ の皮下投与を併用した（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析）。

ベネトクラクスと LDAC を併用投与したとき，用量で正規化して自然対数変換したベネトクラクスの $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ の中心値は，ベネトクラクス単独投与時と比較して有意な差はなかった（$p > 0.05$）。ベネトクラクスと LDAC の併用投与時（サイクル 1，10 日目）及びベネトクラクス単独投与時（サイクル 1，18 日目）の血漿中ベネトクラクス濃度推移を図 2.7.2-7 に示し，ベネトクラクスの PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

**図 2.7.2-7. ベネトクラクス単独投与時及び低用量シタラビンとの併用投与時の血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-387 試験）**




LDAC = low dose cytarabine; SD = standard deviation; VEN = venetoclax

Source: Study M14-387 3rd Interim CSR Tables 14.2__6.3.1 through 14.2__6.3.2, Tables 14.2__6.4.1 through 14.2__6.4.2

表 2.7.2-7. ベネトクラクス単独投与時及び低用量シタラビンとの併用投与時のベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-387 試験）

| Venetoclax Dose (mg) | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | Dose-Normalized $C_{max}$ (ng/mL)/mg | Dose-Normalized $AUC_{24}$ (ng•h/mL)/mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cycle 1, Day 10 in Combination with LDAC | | | | | | |
| 600 | 7 | 4.0 (4.0–6.0) | 2.04 ± 1.45 (1.67, 71) | 33.3 ± 27.5 (25.2, 83) | 3.40 ± 2.42 (2.78, 71) | 55.5 ± 45.9 (42.0, 83) |
| 800 | 10 | 8.0 (4.0–8.0) | 2.26 ± 0.930 (2.07, 41) | 33.4 ± 14.1 (29.9, 42) | 2.83 ± 1.16 (2.58, 41) | 41.7 ± 17.7 (37.4, 42) |
| All | 17 | -- | -- | -- | 3.07 ± 1.74 (2.66, 57) | 47.4 ± 31.9 (39.2, 67) |
| Cycle 1, Day 18 Alone | | | | | | |
| 600 | 7 | 7.0 (3.5–8.0) | 2.92 ± 2.15 (2.25, 73) | 51.8 ± 36.9[b] (42.4, 71) | 4.87 ± 3.58 (3.75, 73) | 86.3 ± 61.6[b] (70.7, 71) |
| 800 | 10 | 6.6 (4.0–8.0) | 2.36 ± 1.22 (2.01, 51) | 35.4 ± 19.8[c] (29.5, 56) | 2.95 ± 1.52 (2.51, 51) | 44.3 ± 24.8[c] (36.9, 56) |
| All | 17 | -- | -- | -- | 3.74 ± 2.65 (2.96, 71) | 61.1 ± 46.5[d] (47.8, 76) |

$AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; LDAC = low dose cytarabine; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to $C_{max}$

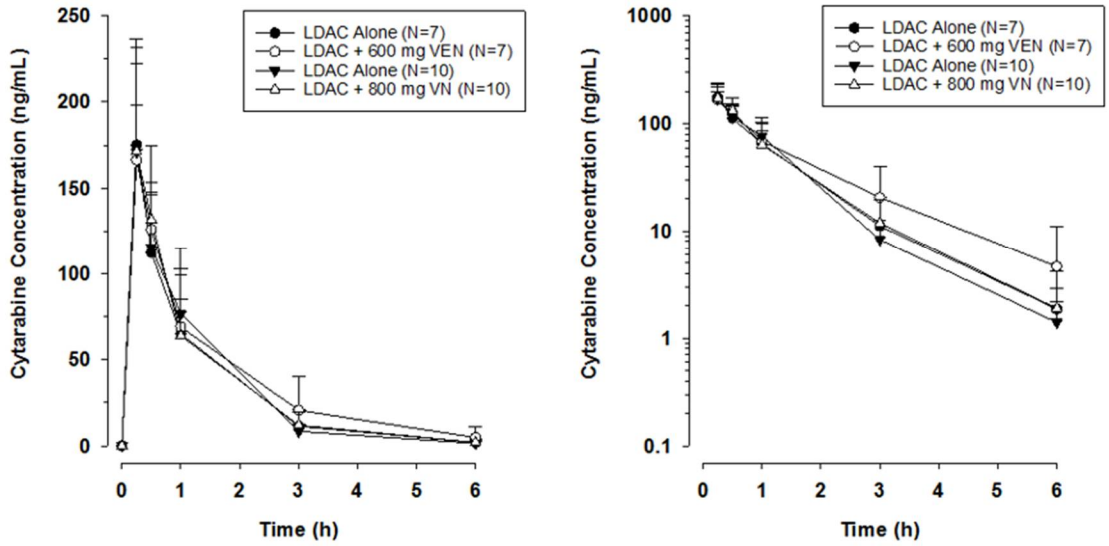
a. $T_{max}$ presented as median (range).
b. N = 6.
c. N = 9.
d. N = 15.

Source: Study M14-387 3rd Interim CSR Tables 14.2__7.1.1 through 14.2__7.2.3

## シタラビンの薬物動態

ベネトクラクスとシタラビンを併用投与したとき，シタラビンの $C_{max}$ 及び AUC の自然対数変換後の中心値は，シタラビン単独投与時と比較して有意な差はなかった（$p > 0.05$）。シタラビン単独投与時（サイクル 1，1 日目）及びベネトクラクスとの併用投与時（サイクル 1，10 日目）の血漿中シタラビン濃度推移を図 2.7.2-8 に示し，シタラビンの PK パラメータを表 2.7.2-8 に示す。

図 2.7.2-8. 低用量シタラビン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時の血漿中シタラビン濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M14-387 試験）




LDAC = low dose cytarabine; SD = standard deviation; VN or VEN = venetoclax

Source: Study M14-387 3rd Interim CSR Tables 14.2__6.5.1 through 14.2__6.5.2, Tables 14.2__6.6.1 through 14.2__6.6.2

表 2.7.2-8. 低用量シタラビン単独投与時及びベネトクラクスとの併用投与時のシタラビンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M14-387 試験）

| Venetoclax Dose (mg) | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng•h/mL) |
|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 Day 1 Alone | | | | |
| 600 | 7 | 0.3 (0.3–0.4) | 175 ± 47.0 (170, 27) | 194 ± 66.3 (184, 34) |
| 800 | 10 | 0.3 (0.2–0.5) | 174 ± 55.4 (166, 32) | 204 ± 62.9 (195, 31) |
| All | 17 | 0.3 (0.2–0.5) | 175 ± 50.5 (168, 29) | 200 ± 62.4 (190, 31) |
| Cycle 1 Day 10 in Combination with Venetoclax | | | | |
| 600 | 7 | 0.3 (0.3–0.5) | 166 ± 32.1 (164, 19) | 231 ± 89.0 (216, 39) |
| 800 | 10 | 0.3 (0.2–0.5) | 175 ± 62.3 (165, 36) | 202 ± 54.9 (195, 27) |
| All | 17 | 0.3 (0.2–0.5) | 171 ± 50.9 (165, 30) | 214 ± 69.8 (203, 33) |

$AUC_t$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to $C_{max}$

a. $T_{max}$ presented as median (range).

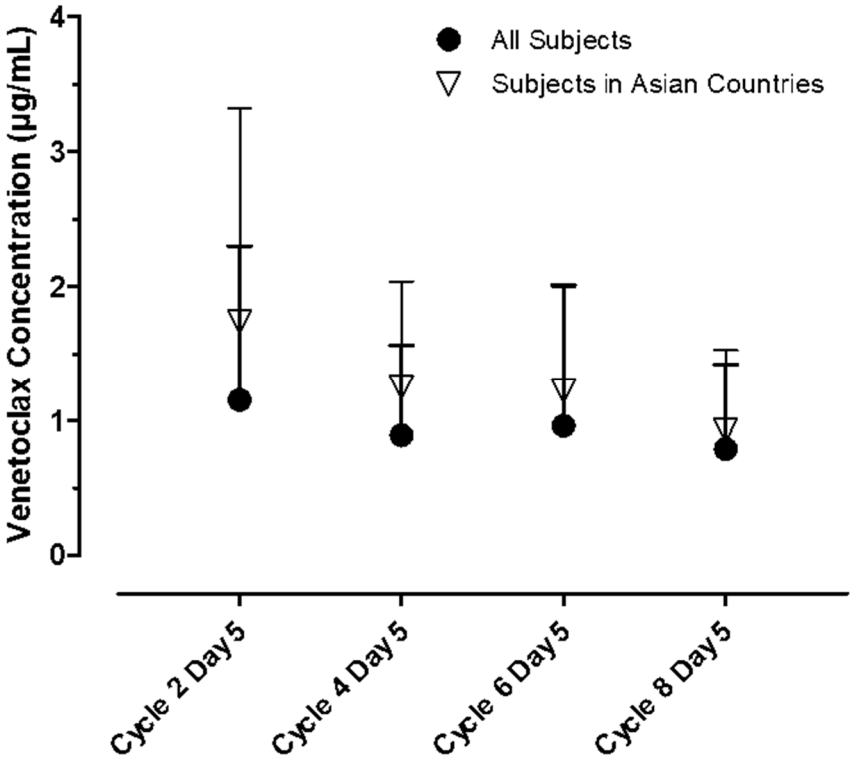
Source: Study M14-387 3rd Interim CSR Tables 14.2 7.3.1 through 14.2 7.4.3

### 2.7.2.2.2.3 M15-656 試験（VIALE-A）：アザシチジンとベネトクラクス又はプラセボの併用投与

M15-656 試験は，年齢又は合併症のため標準的な寛解導入療法の適応とならない未治療でかつ 18 歳以上の AML 患者を対象に，ベネトクラクス 400 mg とアザシチジンを併用投与（以下「VEN + AZA」）した 286 名，又はアザシチジンとプラセボを併用投与（以下「PBO + AZA」）した 145 名の有効性及び安全性を評価する現在進行中の第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験である。被験者にプラセボ又はベネトクラクスを各サイクルの 1–28 日目に 1 日 1 回経口投与し，各サイクル（28 日間）の 1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m$^2$ の皮下又は静脈内投与を併用した。本試験の二重盲検，無作為化部分への中国人被験者の組入れ前に，非盲検中国コホート（10 名）において，中国人 AML 患者を対象にアザシチジンとの併用で目標用量 400 mg/day におけるベネトクラクスの安全性及び PK プロファイルを評価した（M15-656 試験 CSR 中間解析）。

サイクル 2 以降のベネトクラクスの投与前（0 時間）濃度は，すべての来院時を通して同程度であった。すべての被験者とアジア人被験者（中国，日本，韓国及び台湾）との間で，血漿中ベネトクラクス濃度はおおむね同程度であった。各サイクルの予定された来院時のベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度を図 2.7.2-9 に，ベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度の要約統計量を表 2.7.2-9 に示す。

図 2.7.2-9. すべての被験者及びアジ人被験者におけるベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（平均値+SD，ベネトクラクス ＋ アザシチジン，M15-656 試験）




SD = standard deviation

Asian countries include China, Japan, South Korea, and Taiwan.

Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__10.3, Table 14.2__10.3.1

表 2.7.2-9. すべての被験者及びアジア人被験者におけるベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（μg/mL）（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），ベネトクラクス + アザシチジン，M15-656 試験）

| All Subjects | | | |
|---|---|---|---|
| Cycle 2 Day 5<br>N = 99 | Cycle 4 Day 5<br>N = 80 | Cycle 6 Day 5<br>N = 55 | Cycle 8 Day 5<br>N = 42 |
| 1.15 ± 1.15<br>(0.767, 100) | 0.890 ± 0.671<br>(0.697, 75) | 0.962 ± 1.05<br>(0.703, 109) | 0.787 ± 0.631<br>(0.610, 80) |
| Asian Countries[a] | | | |
| Cycle 2 Day 5<br>N = 31 | Cycle 4 Day 5<br>N = 20 | Cycle 6 Day 5<br>N = 12 | Cycle 8 Day 5<br>N = 10 |
| 1.74 ± 1.58<br>(1.16, 91) | 1.25 ± 0.788<br>(1.04, 63) | 1.22 ± 0.778<br>(0.965, 64) | 0.927 ± 0.599<br>(0.779, 65) |

CV = coefficient of variation; SD = standard deviation

Note: Samples taken outside of 22 and 26 hours inclusively after the last dose, missing doses/dose times/sampling times, and dose reductions were not summarized.

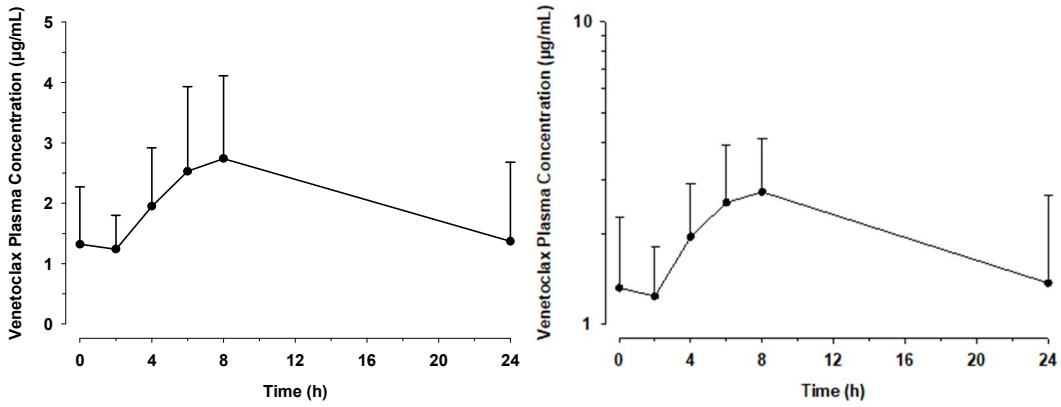
Asian countries include China, Japan, South Korea, and Taiwan.

a. Includes open-label China cohort subjects.

Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__10.3, 14.2__10.3.1

非盲検中国コホートの中国人 AML 患者におけるベネトクラクス 400 mg 投与時の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{24}$）は，中国人以外の AML 患者で認められた曝露量の範囲内であった（M14-358 試験）。血漿中ベネトクラクス濃度推移を図 2.7.2-10 に，ベネトクラクスの PK パラメータを表 2.7.2-10 に示す。

図 2.7.2-10. 血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，サイクル 2，4 日目，非盲検中国コホート，M15-656 試験）




SD = standard deviation
Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__10.2

表 2.7.2-10. ベネトクラクス 400 mg 投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），サイクル 2，4 日目，非盲検中国コホート， M15-656 試験）

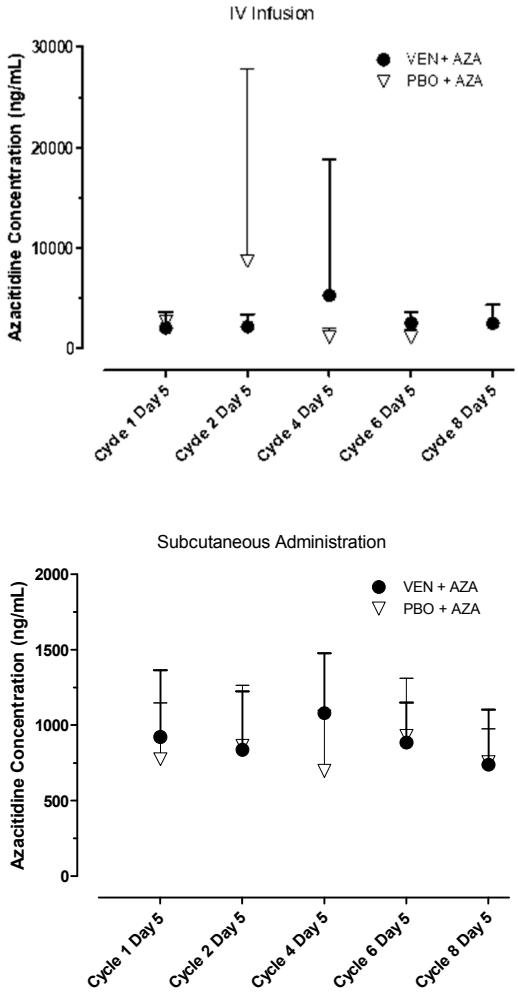
| N | $C_{max}$ (µg/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | CL/F (L/h) | Dose-Normalized $C_{max}$ (ng/mL)/mg | Dose-Normalized $AUC_{24}$ (ng•h/mL)/mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | 2.93 ± 1.42 (2.52, 48) | 8.0 (0–24.0) | 48.3 ± 26.9 (40.2, 56) | 12.6 ± 10.2 (9.95, 80) | 7.32 ± 3.55 (6.31, 48) | 121 ± 67.1 (101, 56) |

$AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CL/F = apparent clearance; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration, peak time
a. $T_{max}$ presented as median (range).
Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__10.5

## アザシチジンの薬物動態

オーストラリア，カナダ，フランス，ドイツ，日本及び米国の治験実施医療機関において，両投与 Arm（VEN + AZA 及び PBO + AZA）の被験者から投与後のアザシチジン濃度が得られた。血漿中アザシチジン濃度は VEN + AZA と PBO + AZA の Arm でおおむね同程度であった。投与経路別の投与完了直後の血漿中アザシチジン濃度を図 2.7.2-11 に示し，血漿中アザシチジン濃度の要約統計量を表 2.7.2-11（静脈内投与）及び表 2.7.2-12（皮下投与）に示す。

図 2.7.2-11. 静脈内投与及び皮下投与完了直後の血漿中アザシチジン濃度（平均値 + SD，ベネトクラクス + アザシチジン及びプラセボ + アザシチジン，M15-656 試験）




AZA = azacitidine; IV = intravenous; PBO = placebo; SD = standard deviation; VEN = venetoclax

Cycle 8 Day 5: values for PBO + AZA IV infusion are not shown (N = 2; individual AZA concentrations are listed in Table 11).

Note: Samples with a significant sampling time deviation, missing doses or dose reduction on the pharmacokinetic sampling day, and samples with missing dose end times or sampling times were not summarized. Significant time deviations were defined as more than 5 minutes before or 10 minutes after the end of IV infusion and more than 15 minutes before or 30 minutes after subcutaneous administration.

Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2 10.4.1.2, Table 14.2 10.4.2.2, Table 14.2 10.4.1.3, and Table 14.2 10.4.2.3

表 2.7.2-11. 静脈内投与後の血漿中アザシチジン濃度（ng/mL）（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），ベネトクラクス + アザシチジン及びプラセボ + アザシチジン，M15-656 試験）

| VEN + AZA (IV Infusion) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 Day 5<br>N = 26 | Cycle 2 Day 5<br>N = 21 | Cycle 4 Day 5<br>N = 21 | Cycle 6 Day 5<br>N = 13 | Cycle 8 Day 5<br>N = 5 |
| 2060 ± 1570<br>(1700, 76) | 2180 ± 1260<br>(1790, 58) | 5320 ± 13500<br>(2530, 253) | 2560 ± 1100<br>(2350, 43) | 2530 ± 1840<br>(2050, 73) |
| PBO + AZA (IV Infusion) | | | | |
| Cycle 1 Day 5<br>N = 11 | Cycle 2 Day 5<br>N = 9 | Cycle 4 Day 5<br>N = 4 | Cycle 6 Day 5<br>N = 3 | Cycle 8 Day 5<br>N = 2[a] |
| 2680 ± 1080<br>(2490, 40) | 8710 ± 19100<br>(2660, 219) | 1140 ± 874<br>(761, 76) | 1090 ± 782<br>(930, 72) | 1370<br>(681, 2060) |

AZA = azacitidine; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; PBO = placebo; SD = standard deviation; VEN = venetoclax

Note: Samples with a significant sampling time deviation, missing doses or dose reduction on the pharmacokinetic sampling day and samples with missing dose end times or sampling times were not summarized. Significant time deviations were defined as more than 5 minutes before or 10 minutes after the end of IV infusion.

a. N = 2; presented as mean and individual values.

Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__10.4.1.2, Table 14.2__10.4.2.2

表 2.7.2-12. 皮下投与後の血漿中アザシチジン濃度（ng/mL）（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），ベネトクラクス + アザシチジン及びプラセボ + アザシチジン，M15-656 試験）

| VEN + AZA (Subcutaneous Administration) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cycle 1 Day 5<br>N = 50 | Cycle 2 Day 5<br>N = 32 | Cycle 4 Day 5<br>N = 25 | Cycle 6 Day 5<br>N = 20 | Cycle 8 Day 5<br>N = 13 |
| 921 ± 442<br>(811, 48) | 837 ± 387<br>(725, 46) | 1080 ± 396<br>(1020, 37) | 885 ± 265<br>(846, 30) | 738 ± 365<br>(592, 49) |
| PBO + AZA (Subcutaneous Administration) | | | | |
| Cycle 1 Day 5<br>N = 19 | Cycle 2 Day 5<br>N = 14 | Cycle 4 Day 5<br>N = 9 | Cycle 6 Day 5<br>N = 5 | Cycle 8 Day 5<br>N = 6 |
| 774 ± 374<br>(692, 48) | 863 ± 401<br>(777, 46) | 696 ± 402<br>(551, 58) | 929 ± 381<br>(857, 41) | 753 ± 222<br>(723, 29) |

AZA = azacitidine; CV = coefficient of variation; PBO = placebo; SD = standard deviation; VEN = venetoclax

Note: Samples with a significant sampling time deviation or missing doses or dose reduction on the pharmacokinetic sampling day were not summarized. Significant time deviations were defined as more than 15 minutes before or 30 minutes after subcutaneous administration.

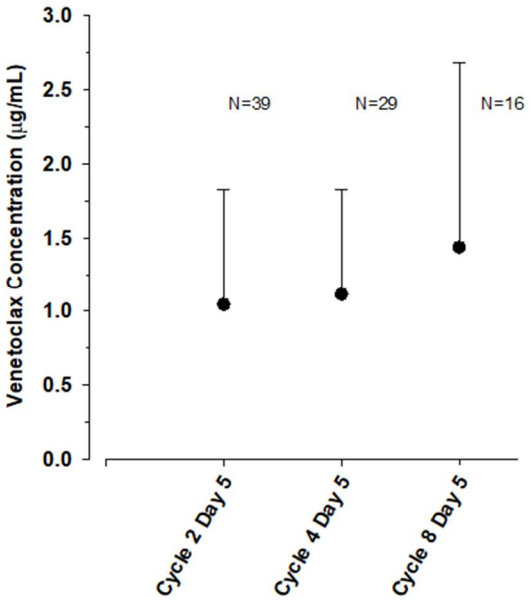
Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__10.4.1.3, Table 14.2__10.4.2.3

#### 2.7.2.2.2.4 M16-043 試験（VIALE-C）：低用量シタラビンとベネトクラクス又はプラセボの併用投与

M16-043 試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象として，VEN（600 mg） + LDAC（142 名）又は低用量シタラビンとプラセボの併用投与（以下「PBO + LDAC」）（68 名）の有効性及び安全性を評価する現在進行中の第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験である。被験者にプラセボ又はベネトクラクスを各サイクル 1–28 日目に 1 日 1 回経口投与し，各サイクル（28 日間）の 1–10 日目に LDAC 20 mg/m$^2$ の皮下投与を併用した（M16-043 試験 CSR 主要解析及び 6 ヵ月後の追跡解析）。

ベネトクラクスの投与前（0 時間）濃度の平均値は来院時を通して同程度であった（図 2.7.2-12 及び表 2.7.2-13）。

図 2.7.2-12. ベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（平均値 + SD，ベネトクラクス + 低用量シタラビン，M16-043 試験）




SD = standard deviation

Source: Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__11.3

表 2.7.2-13. ベネトクラクスの投与前（0 時間）血漿中濃度（μg/mL）（ベネトクラクス + 低用量シタラビン，M16-043 試験）

| | Cycle 2 Day 5 | Cycle 4 Day 5 | Cycle 8 Day 5 |
|---|---|---|---|
| N | 39 | 29 | 16 |
| Mean ± SD | 1.05 ± 0.783 | 1.12 ± 0.715 | 1.44 ± 1.24 |

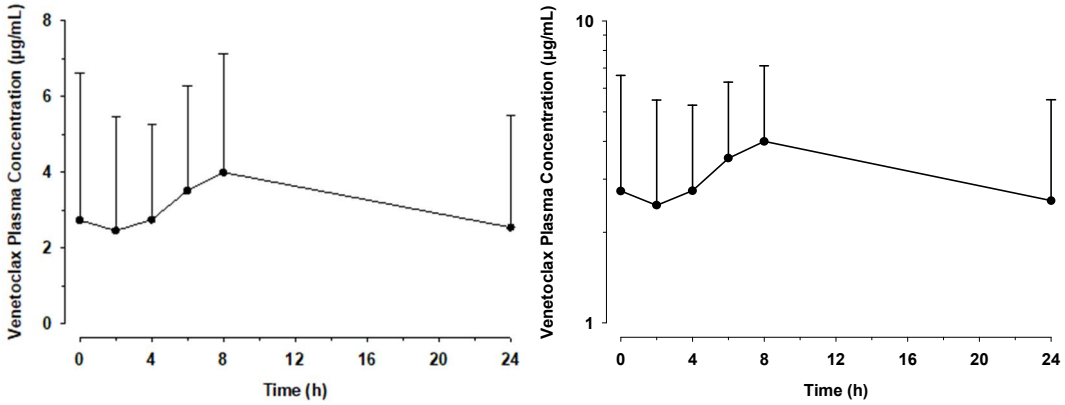
SD = standard deviation

Note: Samples not drawn within 1 hour before dosing, samples taken outside of 22 and 26 hours inclusively after the last dose, and samples with missing doses/dose times/sampling times and dose reductions were not summarized.

Source: Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__11.3

中国本土の施設において中国人被験者 6 名からサイクル 1，10 日目の頻回採血により血漿中ベネトクラクス濃度のデータが得られた。LDAC 併用投与時の血漿中ベネトクラクス濃度推移を図 2.7.2-13 に示す。ベネトクラクスの PK パラメータを表 2.7.2-14 に示す。ベネトクラクス 600 mg を LDAC との併用で反復投与したとき，中国人 AML 患者のベネトクラクス曝露量は，M14-387 試験で中国人以外の AML 患者で認められた曝露量とおおむね同程度であった。

図 2.7.2-13. 中国人被験者における血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数ー線形スケール，M16-043 試験，サイクル 1，10 日目）




SD = standard deviation

Source: Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__11.2

表 2.7.2-14. 中国人被験者におけるベネトクラクス 600 mg 投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M16-043 試験，サイクル 1，10 日目）

| N | $C_{max}$ (µg/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | Dose-Normalized $C_{max}$ (ng/mL)/mg | Dose-Normalized $AUC_{24}$ (ng•h/mL)/mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 4.17 ± 3.36 | 7.0 | 76.4 ± 71.5 | 6.95 ± 5.60 | 127 ± 119 |
| | (3.31, 81) | (0–8.0) | (57.5, 93) | (5.52, 81) | (95.9, 93) |

$AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration, peak time

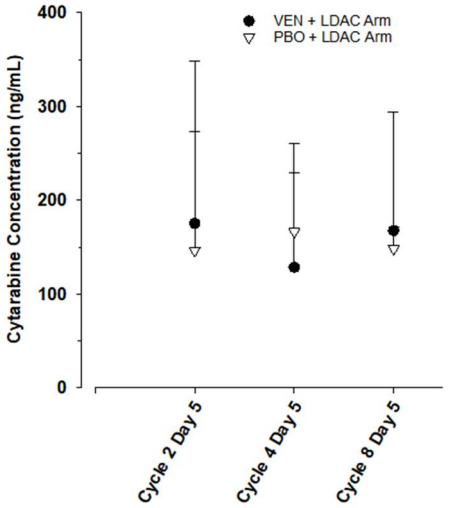
a. $T_{max}$ presented as median (range).

Source: Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__11.2

## シタラビンの薬物動態

オーストラリア，カナダ，フランス，ドイツ，日本及び米国の治験実施医療機関において，両投与 Arm（VEN + LDAC 及び PBO + LDAC）の被験者から投与後 0.25 時間のシタラビン濃度が得られた。ベネトクラクス併用時と非併用時の投与後 0.25 時間の平均シタラビン濃度は同程度と考えられる。予定されたサイクル来院時の投与後 0.25 時間の血漿中シタラビン濃度を図 2.7.2-14 に，投与後 0.25 時間の血漿中シタラビン濃度の要約統計量を表 2.7.2-15 に示す。

図 2.7.2-14. 投与後 0.25 時間の血漿中シタラビン濃度（平均値 + SD，ベネトクラクス + 低用量シタラビン及びプラセボ + 低用量シタラビン，M16-043 試験）




LDAC = low dose cytarabine; PBO = placebo; SD = standard deviation; VEN = venetoclax

Source: Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__11.4.1, Table 14.2__11.4.2

表 2.7.2-15. 投与後 0.25 時間の血漿中シタラビン濃度（ng/mL）（平均値 ± SD，ベネトクラクス + 低用量シタラビン及びプラセボ + 低用量シタラビン，M16-043 試験）

| VEN + LDAC | | |
|---|---|---|
| Cycle 2 Day 5<br>N = 34 | Cycle 4 Day 5<br>N = 15 | Cycle 8 Day 5<br>N = 11 |
| 175 ± 173 | 128 ± 101 | 168 ± 126 |
| PBO + LDAC | | |
| Cycle 2 Day 5<br>N = 17 | Cycle 4 Day 5<br>N = 5 | Cycle 8 Day 5<br>N = 3 |
| 146 ± 127 | 166 ± 93.7 | 148 ± 23.6 |

LDAC = low dose cytarabine; PBO = placebo; SD = standard deviation; VEN = venetoclax
Note: Samples with missing doses/dose times/sampling times and dose reductions were not summarized.
Source: Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__11.4.1, Table 14.2__11.4.2

#### 2.7.2.2.3 日本人被験者を対象とした試験（M13-834 試験）

M13-834 試験は現在進行中の日本人成人男女を対象とした第 I/II 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験であり，血液悪性腫瘍を有する日本人被験者 38 名を対象としてベネトクラクスを単剤療法及び併用療法として投与したときの安全性，PK 及び予備的な有効性を評価した。本試験の第 I 相パートの主要目的は，ベネトクラクスを単剤及び併用投与したときの日本人における安全性プロファイル及び PK の特徴を検討することであり，第 II 相パートの主要目的は，日本人の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）被験者にベネトクラクスとリツキシマブを併用投与したときのベネトクラクスの有効性を評価することであった。

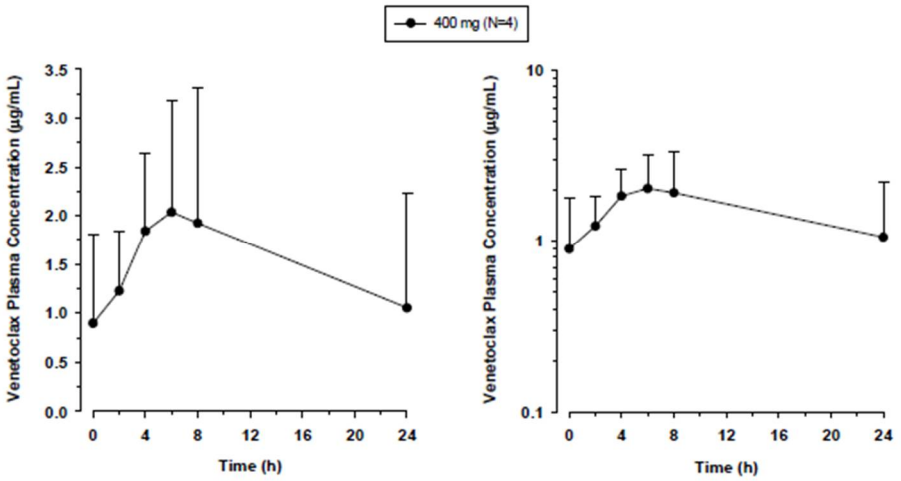
本試験では，再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（以下「NHL」）又は多発性骨髄腫（MM）［Arm A］，再発又は難治性の CLL / 小リンパ球性リンパ腫（以下「SLL」）［Arm B］，再発若しくは難治性又は未治療の AML［Arm C］及び再発又は難治性の CLL［Arm D］を有する被験者をそれぞれ対象とした。本項では Arm C のデータを示す。

1 サイクル 28 日として，再発若しくは難治性又は未治療の AML を有する日本人患者に対して，サイクル 1 ではベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与して目標用量である 400 mg まで用量を漸増し，サイクル 2 以降ではベネトクラクス 400 mg を 1–28 日目に 1 日 1 回経口投与した。いずれのサイクルでも 1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m$^2$ を静脈内又は皮下投与した。

**ベネトクラクスの薬物動態**

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときのサイクル 2，5 日目の血漿中ベネトクラクス濃度推移を図 2.7.2-15 に示し，ベネトクラクスの PK パラメータ（サイクル 2，5 日目）を表 2.7.2-16 に示す。$T_{max}$ の中央値は 6.2 時間であり，$C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ の平均値はそれぞれ 2.23 µg/mL 及び 36.7 µg·h/mL であった。

図 2.7.2-15. 日本人 AML 患者にアザシチジンを併用投与したときの血漿中ベネトクラクス濃度推移（平均値 + SD，線形及び対数－線形スケール，M13-834 試験，Arm C，サイクル 2，5 日目）




Source: Study M13-834 2nd interim CSR Tables 14.2__6.1.1.1 through 14.2__6.1.1.4, Table 14.2__6.1.2, Table 14.2__6.1.3.1

表 2.7.2-16. 日本人 AML 患者にアザシチジンを併用投与したときのベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），M13-834 試験，Arm C，サイクル 2，5 日目）

| Venetoclax Dose (mg) | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | Dose-Normalized $C_{max}$ (ng/mL)/mg | Dose-Normalized $AUC_{24}$ (ng•h/mL)/mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 400 | 4 | 6.2 (4.0–8.0) | 2.23 ± 1.11 (2.02, 50) | 36.7 ± 27.6 (28.9, 75) | 5.58 ± 2.77 (5.04, 50) | 91.7 ± 69.0 (72.2, 75) |

$AUC_{24}$ = area under the plasma versus concentration time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. $T_{max}$ presented as median (range).

Source: Study M13-834 2nd interim CSR Table 14.2__7.3.1

## アザシチジンの薬物動態

ベネトクラクスを併用投与したときのアザシチジンの PK パラメータ（サイクル 2，5 日目）を表 2.7.2-17 に示す。皮下投与後の $T_{max}$ の中央値は 0.3 時間であり，$C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ の平均値は

それぞれ 1320 µg/mL 及び 1590 µg·h/mL であった。静脈内投与後の $T_{max}$ の中央値は 0.2 時間であり，$C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ の平均値はそれぞれ 4910 µg/mL 及び 1850 µg·h/mL であった。

表 2.7.2-17. 日本人 AML 患者にベネトクラクスを併用投与したときのアザシチジンの薬物動態パラメータ（平均値（個体値），M13-834 試験，Arm C，サイクル 2，5 日目）

| N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (µg/mL) | $AUC_{24}$ (µg•h/mL) | Dose-Normalized $C_{max}$ (ng/mL)/mg | Dose-Normalized $AUC_t$ (ng•h/mL)/mg |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Subcutaneous | | |
| 2 | 0.3 (0.3–0.3) | 1320 (1190, 1440) | 1590 (1520, 1660) | 12.4 (9.60, 15.2) | 14.7 (13.4, 16.0) |
| | | | Intravenous | | |
| 2 | 0.2 (0.2–0.3) | 4910 (3890, 5920) | 1850 (1670, 2030) | 50.6 (35.4, 65.8) | 18.8 (15.1, 22.5) |

$AUC_{24}$ = area under the plasma versus concentration time curve from time 0 to 24 hours;
$C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration, peak time
a. $T_{max}$ presented as median (range).
Note: Pharmacokinetic parameters are presented as mean (individual values).
Source: Study M13-834 2nd interim CSR Table 14.2__7.3.2.1, Table 14.2__7.3.2.2 (includes azacitidine dose)

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1 日本人 AML 患者と外国人 AML 患者の曝露量の比較

日本人 AML 患者を対象とした M13-834 試験と外国人被験者を対象とした M14-358 試験のベネトクラクスのデータを比較した。これらの試験では，日本人及び外国人の AML 患者を対象に 28 日間を 1 サイクルとして目標用量のベネトクラクス 400 mg をアザシチジンの併用下で 1 日 1 回経口投与した。サイクル 1 では，400 mg まで用量を漸増した。いずれのサイクルでも 1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m$^2$ を静脈内投与又は皮下投与した。アザシチジンを併用投与したときのベネトクラクスの PK パラメータ（サイクル 2，5 日目）を表 2.7.2-18 に示す。日本人 AML 患者におけるベネトクラクスの曝露量は，外国人 AML 患者に比べて高かったが，差の大きさとベネトクラクスの PK の変動を考慮すると，その差は臨床上意味がある差ではないと考えられる。

ベネトクラクスの母集団 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，アジア人被験者の相対的バイオアベイラビリティ（以下「F1」）は非アジア人被験者より 67%高かった。曝露量の中央値はアジア人被験者の方が高かったが，個々の曝露量の範囲はアジア人被験者と非アジア人被験者でおおむね同程度であった（2.7.2.3.3.1 項）。母集団 PK 解析の結果と同様に，ノンコンパートメント解析から得られたアジア人（日本人及び中国人）被験者における用量で正規化した個体別のベネトクラクス曝露量の範囲は，非アジア人被験者とおおむね同程度であった（2.7.2.3.3.1 項）。

表 2.7.2-18. 日本人及び外国人 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ベネトクラクスの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD（幾何平均値，%CV），サイクル 2，5 日目，M13-834 試験 Arm C 及び M14-358 試験）

| Study # | Ethnicity | N | $T_{max}$[a] (h) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{24}$ (μg•h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| M13-834 | Japanese | 4 | 6.2 (4.0–8.0) | 2.23 ± 1.11 (2.02, 50) | 36.7 ± 27.6 (28.9, 75) |
| M14-358 | Non-Japanese | 3 | 6.6 (4.0–8.0) | 1.77 ± 0.695 (1.67, 39) | 25.7 ± 11.1 (23.6, 43) |
| Geometric mean ratio (Japanese/non-Japanese) | | | | 1.21 | 1.22 |

$AUC_{24}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours;

$C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation; $T_{max}$ = time to maximum observed plasma concentration

a. $T_{max}$ presented as median (range).

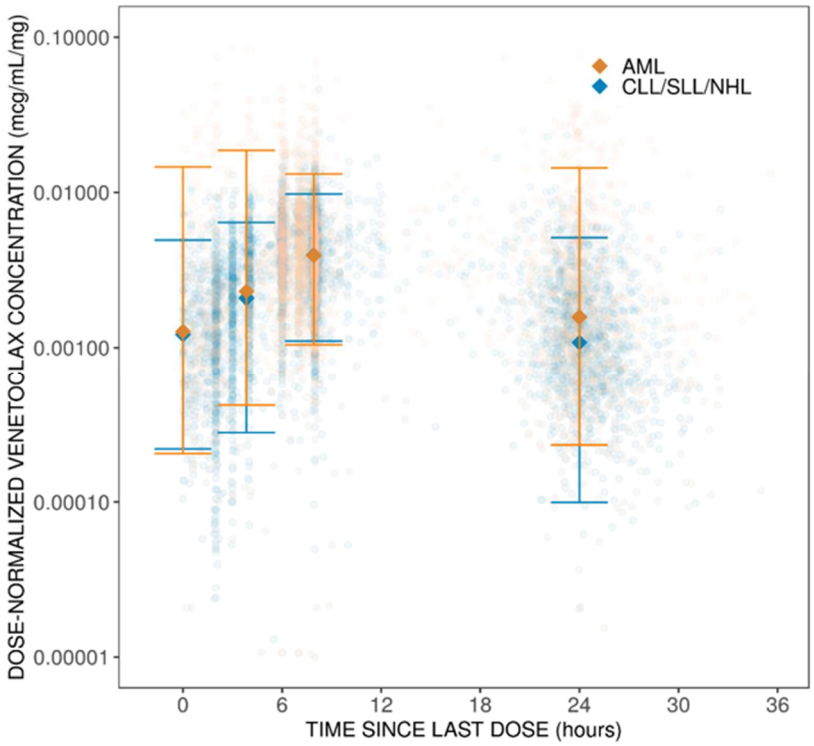
Source: Study M13-834 2nd interim CSR Table 14.2__7.3.1, Study M14-358 3rd Interim CSR Table 14.2__7.1.2.1

### 2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

AML 患者を対象とした 5 試験（M14-212 試験，M14-358 試験，M14-387 試験，M15-656 試験及び M16-043 試験）においてベネトクラクスを 10–1200 mg の用量範囲で 1 日 1 回投与された 771 名の PK データを用いて母集団 PK 解析を実施した（R&D/19/0625）。

CLL，SLL，NHL 患者及び健康被験者 505 名のデータから過去に確立したベネトクラクスの母集団 PK モデルを利用した（R&D/15/0256）。このモデルによる母集団パラメータ推定値，固定効果の分散共分散行列，並びに変量効果（個体間及び個体内変動）の推定値を事前情報として，AML 患者を対象とした 5 試験のデータを用いてすべてのモデルパラメータを再算出した。現行のデータセット（AML 患者）及び過去に確立したモデルで使用したデータセット（CLL，SLL 及び NHL 患者）のベネトクラクス濃度の実測値はおおむね重複しており，過去に確立したモデルのパラメータを事前情報として使用することの妥当性が示された（図 2.7.2-16）。

図 2.7.2-16. 用量正規化ベネトクラクス濃度と区分けした最終投与後時間の関係




AML = acute myeloid leukemia; CLL = chronic lymphocytic leukemia; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; SLL = small lymphocytic lymphoma

Orange circles represent observed venetoclax concentrations (normalized by the most recent prior dose) from AML Studies M14-212, M14-358, M14-387, M15-656, and M16-043. Blue circles represent observed venetoclax concentrations (normalized by the most recent prior dose) from CLL, SLL, and NHL patients from studies included in the previous population pharmacokinetic model (R&D/15/0256). Closed diamonds and error bars represent median and 5th and 95th percentiles for the binned observed data.

Source: R&D/19/0625, Figure 1

ベネトクラクスの PK データは母集団 PK 解析の最終モデルにより適切に記述され（図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18），最終モデルから得られた主要なパラメータの推定値及び内因性及び外因性共変量による影響は，いずれも過去のモデルから得られた推定値と同程度であった（表 2.7.2-19）。このことから，AML 患者における PK は，CLL，SLL 及び NHL 患者と同様であることが示された。モデルに含まれるすべての PK パラメータは正確に推定された（相対標準誤差［RSE］< 15%）。個体間変量効果のシュリンケージは中程度（23%–35%）であった。

表 2.7.2-19. ベネトクラクスの主要な薬物動態パラメータの推定値及び変動：最終モデル

| Parameter | Estimate | %RSE[a] | 95% Confidence Interval[b] | Population Estimate in the Legacy Model |
|---|---|---|---|---|
| | Population Value ($\theta$) | | | |
| CL/F (L/day) | 452 | 3.10 | 425, 479 | 447 |
| $\theta_{CL/F,\ moderate\ CYP3A\ inhibitor}$ | 0.814 | 2.38 | 0.776, 0.852 | 0.842 |
| $\theta_{CL/F,\ strong\ CYP3A\ inhibitor}$ | 0.175 | 3.59 | 0.163, 0.187 | 0.184 |
| $\theta_{CL/F,\ OATP\ inhibitor}$ | 0.853 (fixed) | -- | -- | 0.853 |
| $V_2/F$ (L) | 110 | 12.2 | 83.7, 136 | 118 |
| $\theta_{V2/F,\ Sex}$[c] | 0.721 | 4.06 | 0.664, 0.778 | 0.680 |
| $\theta_{V2/F,\ patient}$[d] | 1.93 | 10.3 | 1.54, 2.32 | 1.71 |
| $\theta_{V2/F,\ AZA}$ | 1.24 | 4.21 | 1.14, 1.34 | NA |
| $K_a$ (1/day) | 3.66 | 3.25 | 3.43, 3.89 | 3.72 |
| Q/F (L/day) | 93.1 | 5.16 | 83.7, 103 | 97.2 |
| $V_3/F$ (L) | 115 | 3.85 | 106, 124 | 119 |
| F1[e] | 1 (fixed) | -- | -- | 1 |
| Dose nonlinearity (exponential)[f] | –0.217 | 1.86 | –0.225, –0.209 | –0.180 |
| $\theta_{F1,Asian}$ | 1.67 | 4.95 | 1.51, 1.83 | NA |
| $\theta_{F1,\ fed}$[g] | 1.25 | 3.35 | 1.17, 1.33 | 1.23 |

表 2.7.2-19.　ベネトクラクスの主要な薬物動態パラメータの推定値及び変動：最終モデル（続き）

| Parameter | Estimate | %RSE[a] | 95% Confidence Interval[b] | Population Estimate in the Legacy Model |
|---|---|---|---|---|
| | Inter-Individual Variability ($\omega^2$) | | | |
| CL/F (L/day) (Variance and %CV[h]) | 0.179 (44.3%) | 6.54 | 0.156, 0.202 | 0.153 (40.7%) |
| $V_2$/F (L) (Variance and %CV[h]) | 0.234 (51.3%) | 5.26 | 0.210, 0.258 | 0.205 (47.7%) |
| F1 (Variance and %CV[h]) | 0.0986 (32.2%) | 9.42 | 0.0804, 0.117 | 0.0972 (32.0%) |
| | Residual Variability ($\sigma^2$) | | | |
| $\sigma_1^2$ (Proportional) | 0.220 | 1.34 | 0.214, 0.226 | 0.223 |
| $\sigma_2^2$ (Additive) | $3.06\times10^{-7}$ | 38.9 | $7.28\times10^{-8}$, $5.39\times10^{-7}$ | $3.07\times10^{-7}$ |

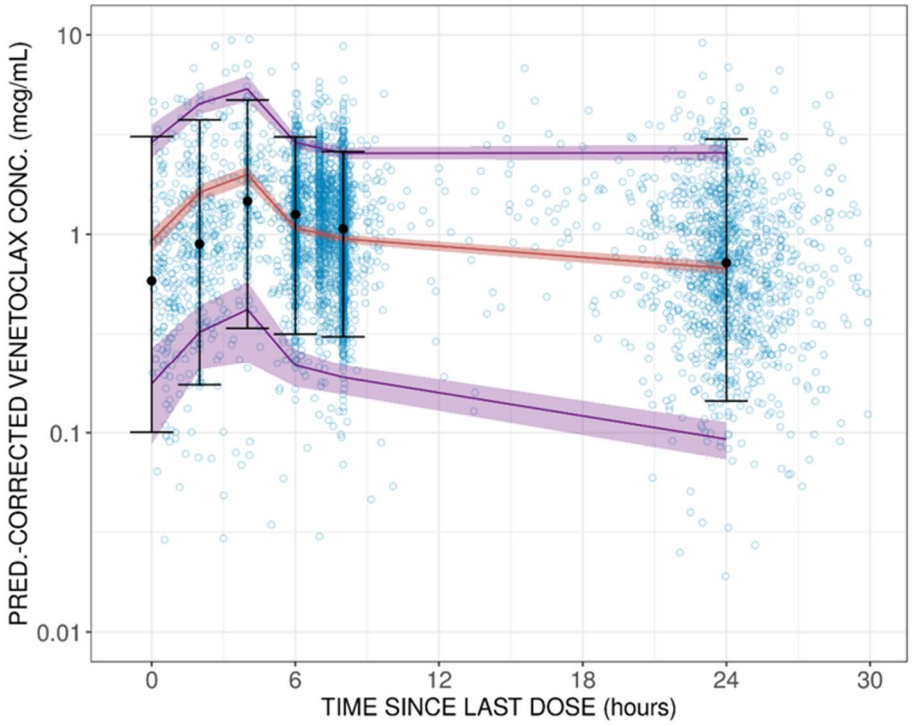
AZA = azacitidine; CL/F = apparent clearance; $V_2$/F = apparent volume of distribution of the central compartment; $K_a$ = first-order absorption rate constant; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; F1 = relative bioavailability; $V_3$/F = apparent volume of distribution of the peripheral compartment

Note: Only parameter estimates relevant to the current analysis are being shown.

a. % Relative Standard Error (RSE) was estimated as the standard error of estimate (SEE) divided by the population estimate multiplied by 100.
b. 95% confidence interval was approximated as the point estimate ± 1.96 × SEE.
c. Reference Male.
d. Reference healthy volunteers (in the prior).
e. Reference low-fat meal.
f. Reference 400 mg.
g. Relative bioavailability under fed conditions without specification of fat-content.
h. Percent coefficient of variation (%CV) was approximated as $\sqrt{e^{w^2}-1}\times 100\%$.

Source: R&D/19/0625 Table 7

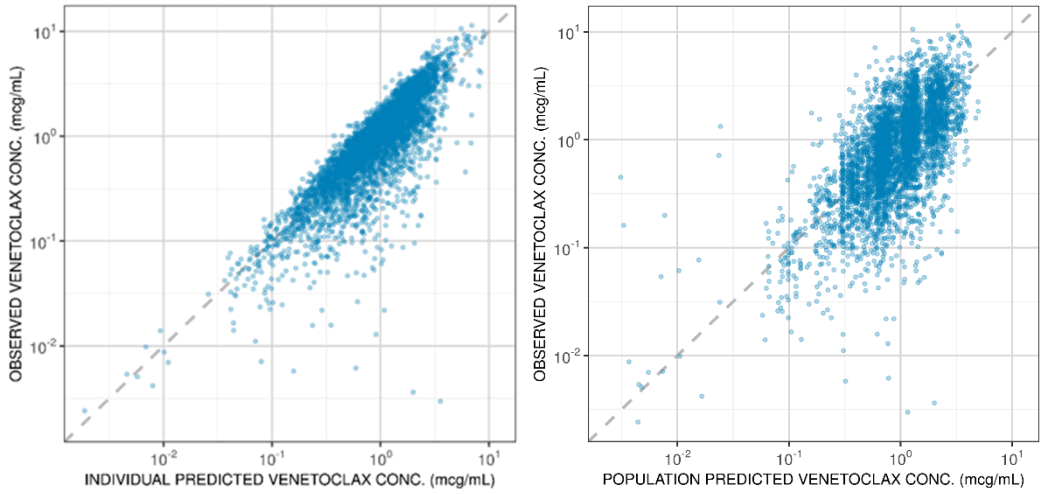
図 2.7.2-17. 最終投与後のベネトクラクス濃度推移の予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）（対数－線形スケール）




The shaded areas represent the prediction interval of the 5th (purple), 50th (red), and 95th (purple) percentiles of prediction-corrected simulated venetoclax concentrations shown as a solid line. Black points and error bars represent the median and 5th to 95th percentiles of the prediction-corrected binned observed venetoclax concentrations. Blue open circles represent prediction-corrected observed venetoclax concentrations.

Source: R&D/19/0625 Figure 4

図 2.7.2-18.　　薬物動態最終モデルの Goodness-of-Fit プロット



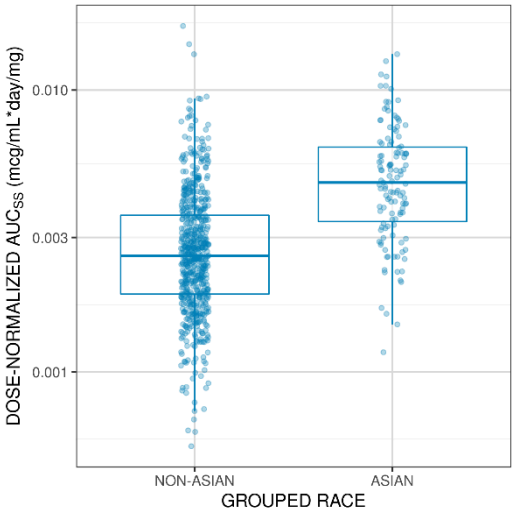

Note: Below the lower limit of quantitation (BLQ) observations are not pictured. Dashed lines represent the line of unity.
Source: R&D/19/0625 Figure 2

### 2.7.2.3.3　　内因性要因

#### 2.7.2.3.3.1　　年齢，体重，人種及び性別の影響

母集団 PK 解析（R&D/19/0625）では，年齢，体重，人種（アジア人対非アジア人）及び性別の内因性共変量について，各被験者の用量正規化後の定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_{ss}$」）のモデル予測値との関連性を検討した。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 解析の共変量として，人種（アジア人対非アジア人）は，被験者の居住国とは無関係に臨床データベースで収集した人種の情報に基づいて分類した。非アジア人であると自己申告したすべての被験者を非アジア人集団として分類した。ベネトクラクスの母集団 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，アジア人被験者の F1 は非アジア人被験者より 67%高く，曝露量の中央値はアジア人被験者の方が高かったが，個々の曝露量の範囲は，アジア人と非アジア人でおおむね同程度であった（図 2.7.2-19）。

図 2.7.2-19. 母集団薬物動態解析によるベネトクラクスの用量正規化事後個体別推定曝露量のアジア人被験者と非アジア人被験者の比較

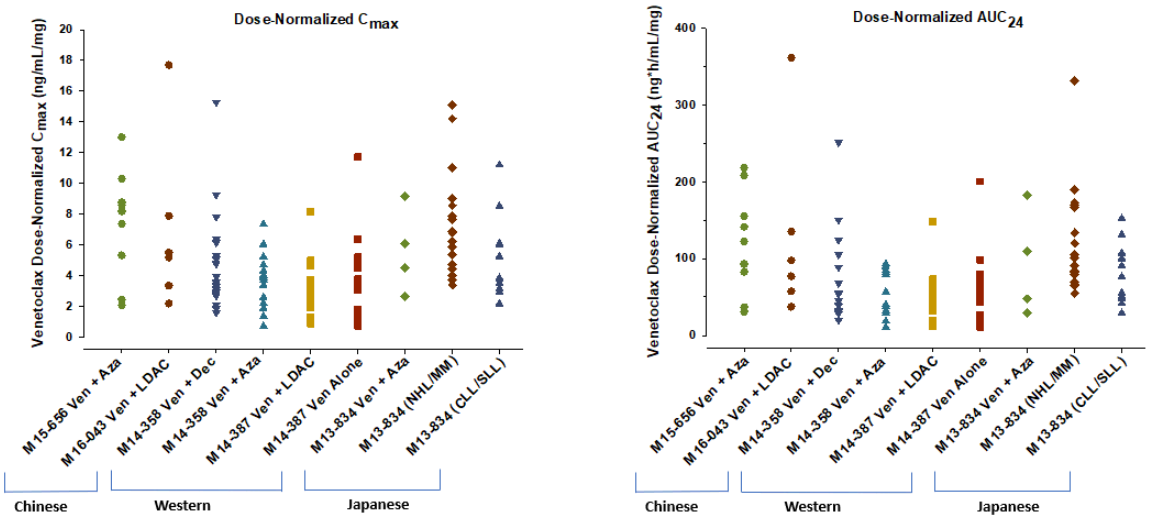



$AUC_{ss}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state
Venetoclax $AUC_{ss}$ values, normalized for designated cohort dose, are plotted versus continuous covariates.
Grouped Race: Non-Asian (N = 636), Asian (N = 123)
Source: R&D/19/0625, Figure 6

アジア人と非アジア人の曝露量を比較するために，定常状態における 24 時間の集中的 PK サンプリングのデータからノンコンパートメント解析により算出したベネトクラクスの個体別 $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ を比較した。第 III 相試験の M15-656 試験及び M16-043 試験で頻回採血による血漿中ベネトクラクス濃度データが得られたアジア人被験者は中国人被験者のみであり，第 I/II 相試験の M13-834 試験の日本人被験者とともに，この比較においてアジア人被験者のデータとして用いた。M15-656 試験の中国人被験者 9 名（ベネトクラクス 400 mg とアザシチジンの併用投与）及び M16-043 試験の中国人被験者 6 名（ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与）からデータが得られている。非アジア人被験者のデータは，第 I/II 相 M14-358 試験及び M14-387 試験で頻回採血による血漿中濃度から得られた。M14-358 試験では，ベネトクラクス 400，800 又は 1200 mg と decitabine 又はアザシチジンの併用投与を受けた被験者からデータが得られた。M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 又は 800 mg と LDAC の併用投与を受けた被験者からデータが得られた。用量で正規化した $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ の個体別の値は，各試験内の用量レベルを通して併合した。母集団 PK 解析の結果と同様に，ノンコンパートメント解析から得られたアジア人（日本人及び中国人）被験者における用量で正規化した個体別のベネトクラクス曝露量の範囲は，非アジア人被験者とおおむね同程度であった（図 2.7.2-20）。

これらの PK の結果は，2.7.3 項及び 2.7.4 項に記載した有効性及び安全性データと併せて，年齢，体重，人種及び性別に基づく用量調節は不要であることを裏付けている。

図 2.7.2-20. 頻回採血により得られた濃度データのノンコンパートメント解析によるベネトクラクスの用量正規化個体別 $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ のアジア人被験者と非アジア人被験者の比較




$AUC_{24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours, Aza = azacitidine; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; Dec = decitabine; LDAC = low dose cytarabine; Ven = venetoclax

Source: Study M15-656 Interim CSR Table 14.2__4; Study M16-043 Primary Analysis and 6-Month Follow-Up Analysis CSR Table 14.2__12; Study M14-358 3rd Interim CSR, Tables 14.2__7.1.1.1 through 14.2__7.1.1.3 , Tables 14.2__7.1.2.1 through 14.2__7.1.2.3 (excluding Asian Subjects); Study M14-387 3rd Interim CSR Tables 14.2__7.1.1 through 14.2__7.1.2, Tables 14.2__7.2.1 through 14.2__7.2.2; Study M13-834 2nd interim CSR Tables 14.2__7.1, 14.2__7.2 and 14.2__7.3.1

### 2.7.2.3.3.2 肝機能障害の影響

肝機能は，米国国立癌研究所臓器機能障害ワーキンググループ肝機能障害分類 [3] に基づき定義した。正常範囲の上限は，ビリルビンでは 1.0 mg/dL[4]，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）では 40 IU/L[5] とした（表 2.7.2-20）。

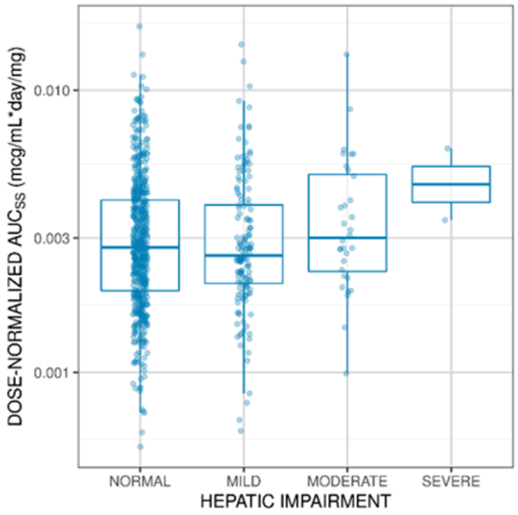
ベネトクラクスの曝露量は軽度及び中等度の肝機能障害の影響を受けなかった（図 2.7.2-21）。母集団 PK 解析（R&D/19/0625），有効性評価（2.7.3 項）及び安全性評価（2.7.4 項）の結果に基づき，軽度及び中等度の肝機能障害患者での用量調節は不要である。

表 2.7.2-20. 肝機能区分の定義

| Hepatic Function | Bilirubin (mg/dL) | AST (IU/L) |
|---|---|---|
| Normal | ≤ 1 | ≤ 40 |
| Mild Impairment | ≤ 1 | > 40 |
| | > 1.0 and ≤ 1.5 | any |
| Moderate Impairment | > 1.5 and ≤ 3.0 | any |
| Severe Impairment | > 3 | any |

AST = aspartate aminotransferase

図 2.7.2-21. ベースラインの肝機能別に用量正規化したベネトクラクスの曝露量の分布




$AUC_{ss}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state
Venetoclax $AUC_{ss}$ values, normalized for designated cohort dose, are plotted versus categorical covariates.
Normal (N = 583), Mild (N = 149), Moderate (N = 32), Severe (N = 2)
Source: R&D/19/0625, Figure 6, Table 5

### 2.7.2.3.3.3 腎機能障害の影響

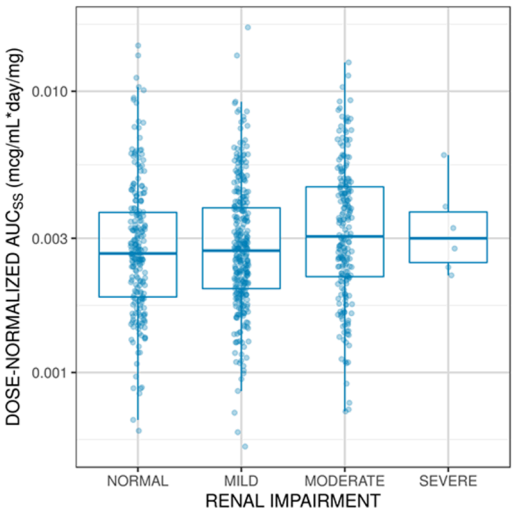
腎機能は，ベースラインのクレアチニンクリアランス（CrCL）に基づき，表 2.7.2-21 に示すように定義した。軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるベネトクラクスの曝露量は，腎機能が正常な被験者と同程度であった（図 2.7.2-22）。

表 2.7.2-21. 腎機能区分の定義

| Renal Function | CrCL (mL/min) |
|---|---|
| Normal | ≥ 90 |
| Mild Impairment | 60 ≤ CrCL < 90 |
| Moderate Impairment | 30 ≤ CrCL < 60 |
| Severe Impairment | CrCL < 30 |

CrCL = creatinine clearance

図 2.7.2-22. ベースラインの腎機能別に用量正規化したベネトクラクスの曝露量の分布




$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state
Venetoclax $AUC_{ss}$ values, normalized for designated cohort dose, are plotted versus categorical covariates.
Normal (N = 224), Mild (N = 321), Moderate (N = 219), Severe (N = 6)
Source: R&D/19/0625, Figure 6, Table 5

### 2.7.2.3.4 外因性要因

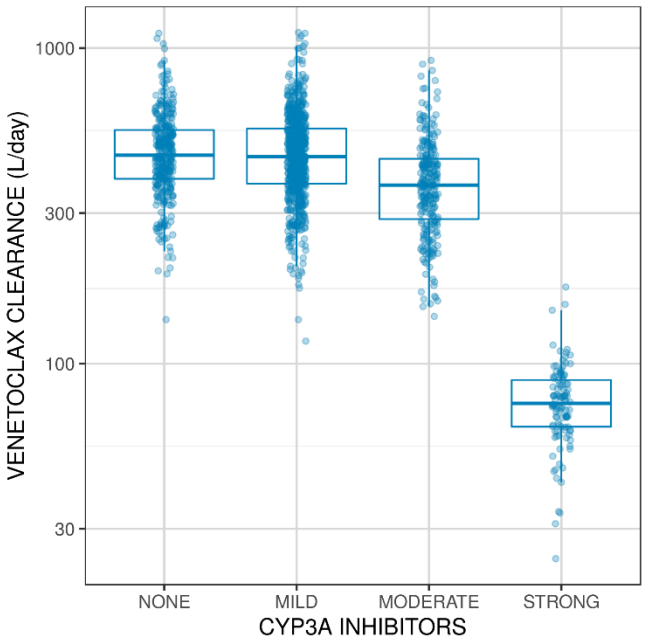
#### 2.7.2.3.4.1 CYP3A 阻害剤

ポサコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬は AML 患者における予防法として広く使用されている。M14-358 試験では，ベネトクラクスを強力な CYP3A 阻害剤であるポサコナゾールと併用投与したときの安全性及び PK を評価するため，薬物相互作用評価の一環として，単一施設において 12 名の被験者を Arm C に組み入れた。ベネトクラクス 400 mg 単独投与時と比較して，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。これらの結果は，ポサコナゾールがベネトクラクスの CYP3A を介する代謝及び P-gp を介する排出を阻害することと

一致する（Brüggemann 2009）。ベネトクラクスのいずれの用量（50 又は 100 mg）においても，ポサコナゾールとの併用によるベネトクラクスの安全性プロファイルに対する影響はみられなかった（M14-358 試験）。

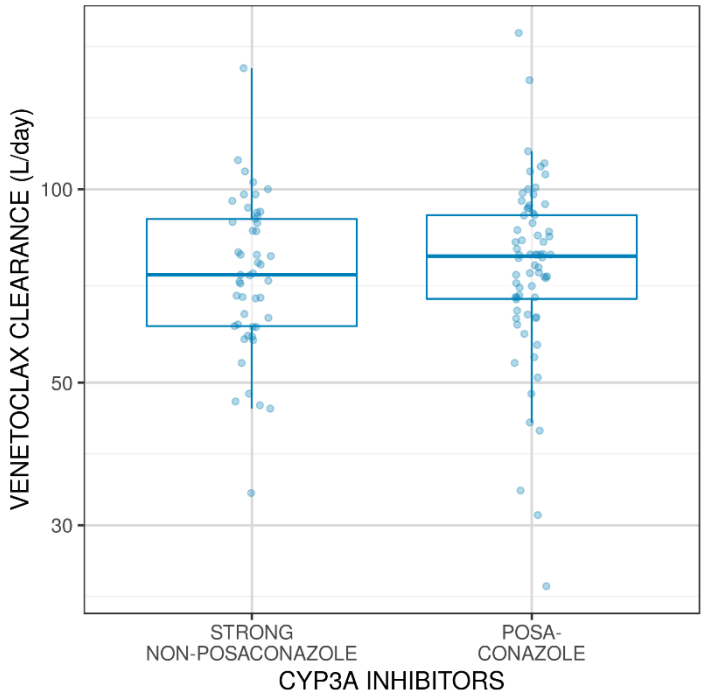
更に，ベネトクラクスの見かけのクリアランス（以下「CL/F」）に及ぼす CYP3A 阻害剤併用の影響について，母集団 PK 解析により評価した（R&D/19/0625）。最終モデルより，強い CYP3A 阻害薬との併用により CL/F は約 82%低下することが示された（図 2.7.2-23）。図 2.7.2-24 に示すように，ベネトクラクスの CL/F に及ぼす影響はポサコナゾールと他の強力な CYP3A 阻害剤とでおおむね同程度であることが示された。

**図 2.7.2-23.　併用する CYP3A 阻害剤の区分別の見かけのクリアランスの事後推定値（箱ひげ図）**




CYP = cytochrome P450
Note: Subjects may appear in more than one category if co-administration of CYP3A inhibitors changed during treatment.
Source: R&D/19/0625, Figure 7

図 2.7.2-24.　併用する強力な CYP3A 阻害剤別の見かけのクリアランスの事後推定値（箱ひげ図）




CYP = cytochrome P450
Note: Subjects may appear in more than one category if co-administration of CYP3A inhibitors changed during treatment.
Source: R&D/19/0625, Figure 8

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，強力又は中程度の CYP3A 阻害薬が大半を占めるアゾール系抗真菌薬が侵襲性真菌感染症の予防及び治療の標準治療薬として広く使用されている。

抗真菌薬による予防の必要性が極めて高いこと，AML を対象としたベネトクラクスの第 I/II 相試験（M14-358 及び M14-387 試験）で腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）のリスクが低かったことを考慮して，第 III 相試験の M15-656 及び M16-043 試験では，用量漸増期にベネトクラクスを減量して抗真菌薬を併用することが許可された。TLS の予防及びベネトクラクスの毎日の用量漸増投与，並びに投与開始前の白血球数（WBC）を 25000/μL 未満にコントロールした場合に，これらの AML を対象とした試験で認められた TLS のリスクは低かった（2.7.4 項）。強力な CYP3A 阻害剤と併用投与する場合，用量漸増後の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で，ベネトクラクスの曝露量を CYP3A 阻害剤の非存在下で得られる安全かつ有効な曝露量範囲に維持することができる。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（R&D/19/0625）。HMA 又は LDAC の併用下でベネトクラクスを投与したとき，アザシチジン又は LDAC の併用下でプラセボを投与したときと比較して好中球減少症のリスク上昇が認めら

れた。しかし，ベネトクラクスの曝露量と好中球減少症のリスクとの関係は，HMA 併用時（ベネトクラクス 400–1200 mg を 1 日 1 回投与）には緩やかなリスク増加であり，LDAC 併用時（ベネトクラクス 600–800 mg を 1 日 1 回投与）には明らかな関連性は見られておらず，用量漸増に対する特段の懸念はないと考えられる。

したがって，AML 患者に対して用量漸増期間中及び期間後のいずれにおいても，ベネトクラクスの適切な減量を行った上で抗真菌薬と併用することができる。表 2.7.2-22 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 2.7.2-22.　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**

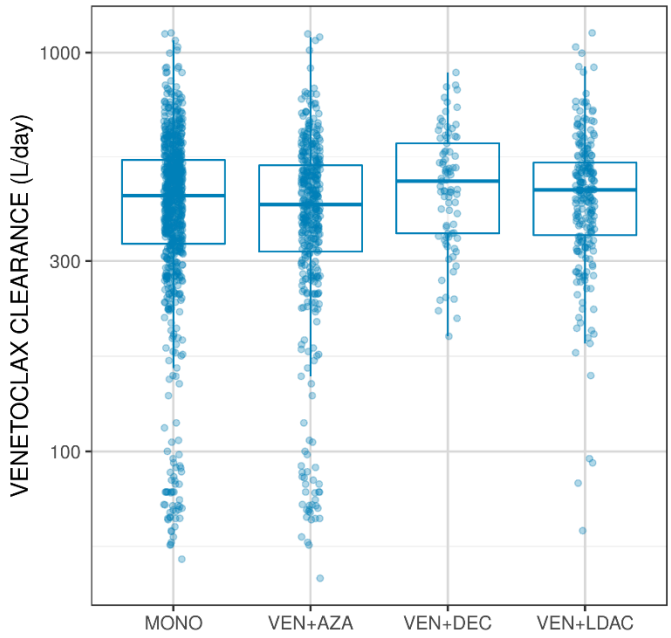
| 併用薬剤 | 開始用量及び漸増用量 | 用量漸増期後の維持用量（1 日量） |
|---|---|---|
| 強力な CYP3A 阻害剤 | 投与 1 日目 – 10 mg<br>投与 2 日目 – 20 mg<br>投与 3 日目 – 50 mg | ベネクレスタの用量を 50 mg に減量すること |
| 中程度の CYP3A 阻害剤 | ベネクレスタの用量を半量以下に減量すること | |

AML = 急性骨髄性白血病; CYP = チトクローム P450

### 2.7.2.3.4.2　アザシチジン，Decitabine 又は低用量シタラビンとの併用投与

M14-358 試験及び M14-387 試験において，ベネトクラクスの PK は，単独投与時とアザシチジン，decitabine 又は LDAC との併用投与時で同様であった。母集団 PK 解析において，これらの併用薬が CL/F，F1 及び中央コンパートメントの見かけの分布容積（以下「$V_2$/F」）に及ぼす影響を別々に検討したところ，アザシチジンのみが $V_2$/F に対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。モデルにより予測された個体別の CL/F 推定値の範囲は，アザシチジン，decitabine 又は LDAC との併用投与時及び単独投与時で同程度であった（図 2.7.2-25）。アザシチジンは $V_2$/F を約 24%増加させたが，ベネトクラクスの曝露量に影響を及ぼさなかった（R&D/19/0625）。

図 2.7.2-25. アザシチジン，Decitabine 又は低用量シタラビンの併用投与による見かけのクリアランスの事後推定値（箱ひげ図）




AZA = azacitidine; DEC = decitabine; LDAC = low dose cytarabine; MONO = venetoclax alone: VEN = venetoclax
Note: Subjects on venetoclax in combination with AZA, DEC, or LDAC may also appear in MONO if pharmacokinetic data were collected while on venetoclax alone.
Source: R&D/19/0625, Figure 10

### 2.7.2.3.5 曝露－反応（有効性及び安全性）解析並びに用量設定根拠

母集団 PK 解析で得られた最終モデルを用いて，曝露－反応（有効性及び安全性）解析のため個々の被験者の曝露量パラメータ $AUC_{ss}$ を推定した。

曝露－有効性解析では，ベネトクラクスの曝露量と CR，CR + CRi，CR + 部分的血液学的回復を伴う完全寛解（以下「CRh」），全生存期間（以下「OS」），無イベント生存期間（以下「EFS」）又は血小板若しくは赤血球（以下「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 以上の好中球減少症，グレード 3 以上の感染症又はグレード 3 以上の血小板減少症との関連性を評価した。基本語「好中球減少症」，「好中球数減少」，「発熱性好中球減少症」，「無顆粒球症」，「好中球減少性感染」及び「好中球減少性敗血症」を好中球減少症とした。器官別大分類「感染症及び寄生虫症」を日和見感染を含む感染症とした。基本語「血小板減少症」及び「血小板数減少」を血小板減少症とした。なお，同一カテゴリ内でグレードの異なる複数の有

害事象が同時に発現した場合（好中球数減少及び無顆粒球症が同時に発現し好中球減少症に分類された場合など）は，最も重症度の高い有害事象を集計に用いた。

#### 2.7.2.3.5.1 脱メチル化剤とベネトクラクスの併用投与

M14-358 試験の結果に基づき，HMA 併用時のベネトクラクスの用量として 400 mg を選択した。ベネトクラクスの 400 mg 及び 800 mg 投与時の有効性及び安全性プロファイルは同様であったが，800 mg を投与された被験者では好中球減少症の頻発を抑えるために用量の減量及び投与期間の短縮が必要であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析，12.1.4 項）。800 mg を投与された被験者ではこのようにベネトクラクスの投与期間が短縮されたにもかかわらず，400 mg を投与された被験者に比べて末梢血球数の回復が遅延した（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析，11.1.1.10 項）。そのため，有効性及び安全性の両方を最大限引き出すために，HMA との併用用量として 400 mg を選択した。

第 Ib 相非無作為化試験である M14-358 試験（ベネトクラクス 400，800 又は 1200 mg のアザシチジン又は decitabine との併用）及び第 III 相無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である M15-656 試験（ベネトクラクス 400 mg のアザシチジンとの併用対 PBO + AZA）で得られたデータを用いて，ベネトクラクスを HMA（アザシチジン又は decitabine）と併用（以下「VEN + HMA」）したときの曝露－反応解析を行った（R&D/19/0625）。

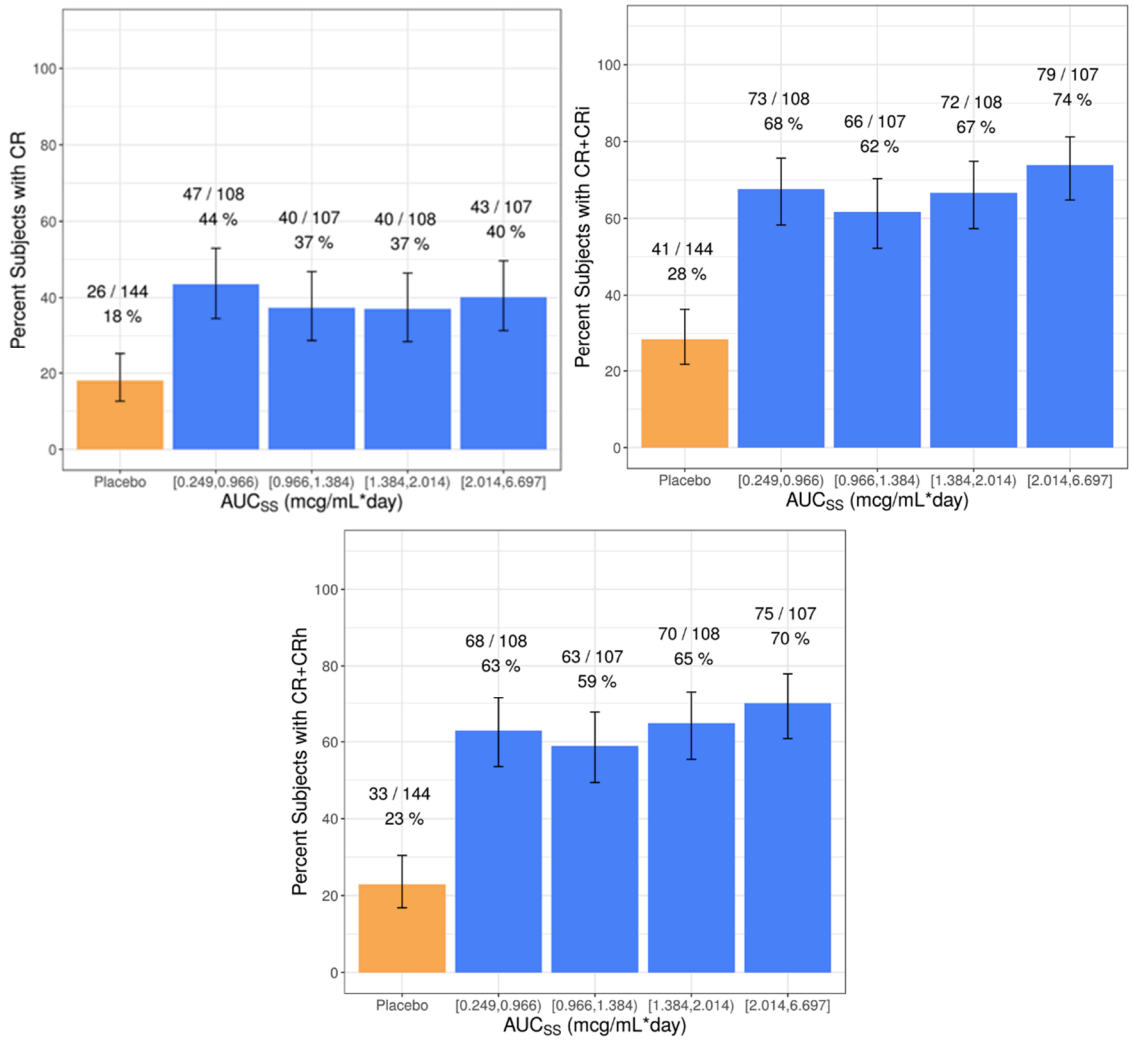
**曝露－有効性解析**

検討したすべての有効性評価項目について，ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値プロットから，PBO + AZA と比較して VEN + HMA でより高い有効性が得られる傾向が示された。VEN + HMA を投与された被験者において，明らかな曝露－反応関係は認められなかった。PBO + AZA 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（400–1200 mg）での曝露－反応関係は有意でないことが確認され，ベネトクラクスのベネフィットは既に 400 mg で最大になっていることが示唆された。

PBO + AZA のデータを含めたとき，ベネトクラクスの曝露量と CR + CRi 及び CR + CRh を達成する確率との間に統計学的に有意な曝露－反応関係が認められた。検討した用量範囲（400 mg–1200 mg）で奏効率がプラトーに達するデータは，最大効果（以下「$E_{max}$」）モデルによって最もよく記述された（図 2.7.2-26 及び図 2.7.2-27）。OS 及び EFS について有意な（$p < 0.01$）曝露－反応関係が認められた（図 2.7.2-28）が，主として PBO + AZA のデータを含めたことによるものと考えられる。腫瘍タンパク質 p53（以下「TP53」）変異は OS の負の予測因子であることが判明した。細胞遺伝学的リスクが中程度である場合は，細胞遺伝学的リスクが低い場合と比較して，良好な OS 及び EFS の予測因子であることが確認された。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（RBC 又は血小板）への移行に関しては，PBO + AZA よりも VEN + HMA でより高い移行率が認められた（図 2.7.2-29）。

PBO + AZA のデータを除外しモデルに基づいて解析すると，検討した用量範囲（400–1200 mg）では有意な曝露－反応関係が認められなかったことから，VEN + HMA に関してベネトクラクスによるベネフィットは，既に 400 mg で最大になっていることが示唆された。

図 2.7.2-26. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの $AUC_{ss}$ の四分位値別の奏効率及び二項分布の 95%信頼区間

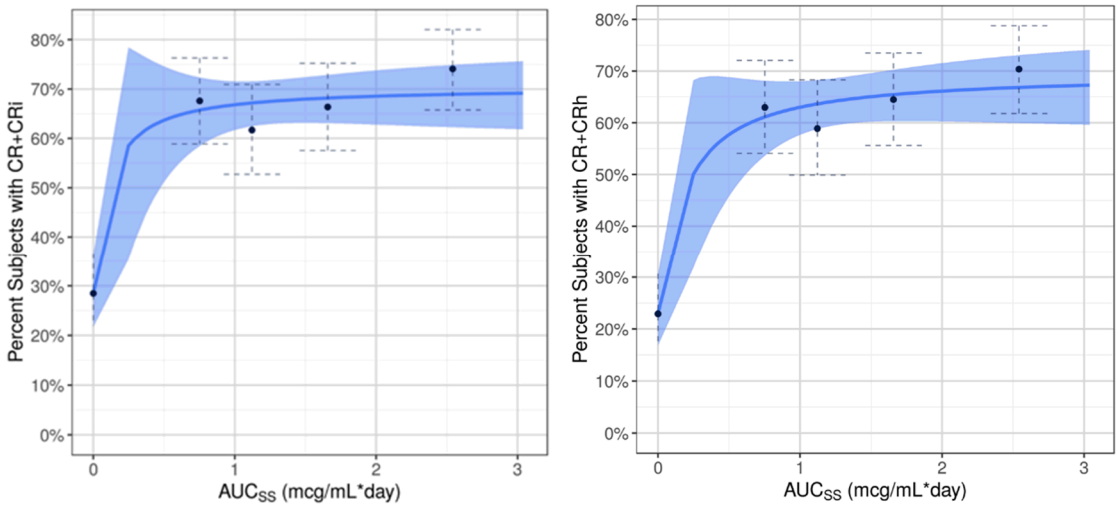



$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state; CR = complete remission; CRh = CR with partial hematologic recovery; CRi = CR with incomplete blood count recovery

Note: One subject with response before the first dose of study drug was excluded from the analysis.

Source: R&D/19/0625, Figure 11

図 2.7.2-27. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの CR + CRi 及び CR + CRh を達成する確率とベネトクラクスの $AUC_{ss}$ との関係（ロジスティック回帰基本モデルの結果）



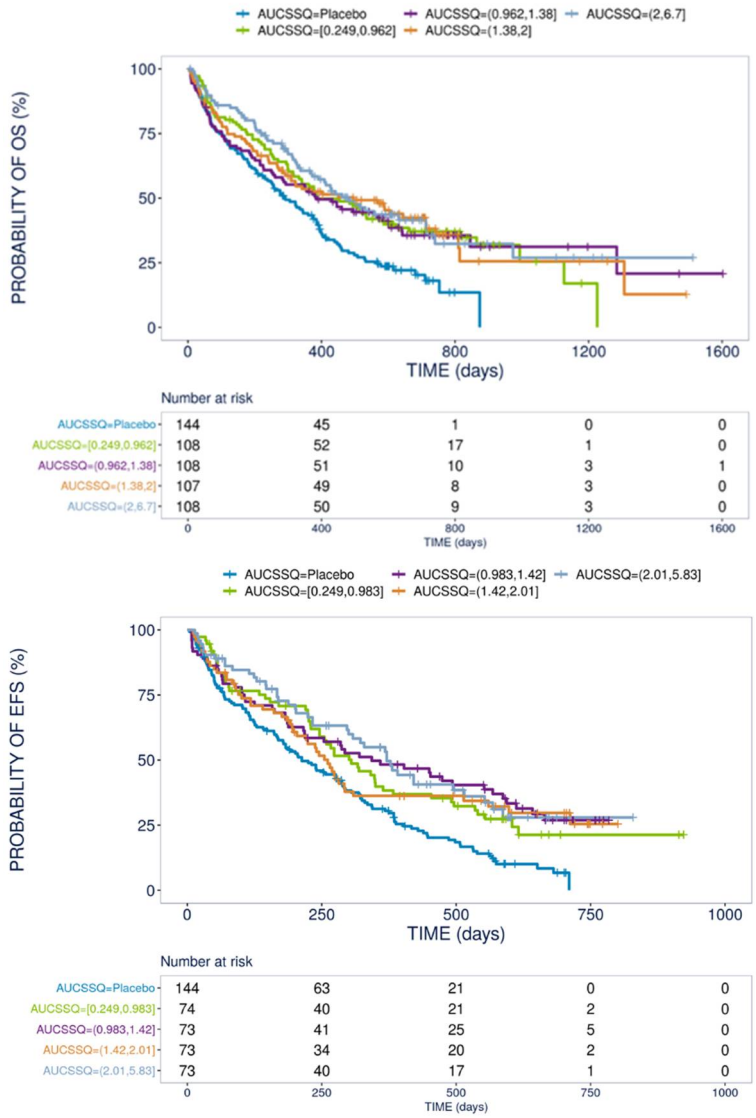

$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state; CR = complete remission; CRh = CR with partial hematologic recovery; CRi = CR with incomplete blood count recovery

Shaded regions indicate the predicted 95% confidence interval (CI), and points with vertical bars indicate the observed proportions with 95% binomial CI at the observed concentration quartile.

Note: One subject with response before the first dose of study drug was excluded from the analysis.

Source: R&D/19/0625, Figure 12

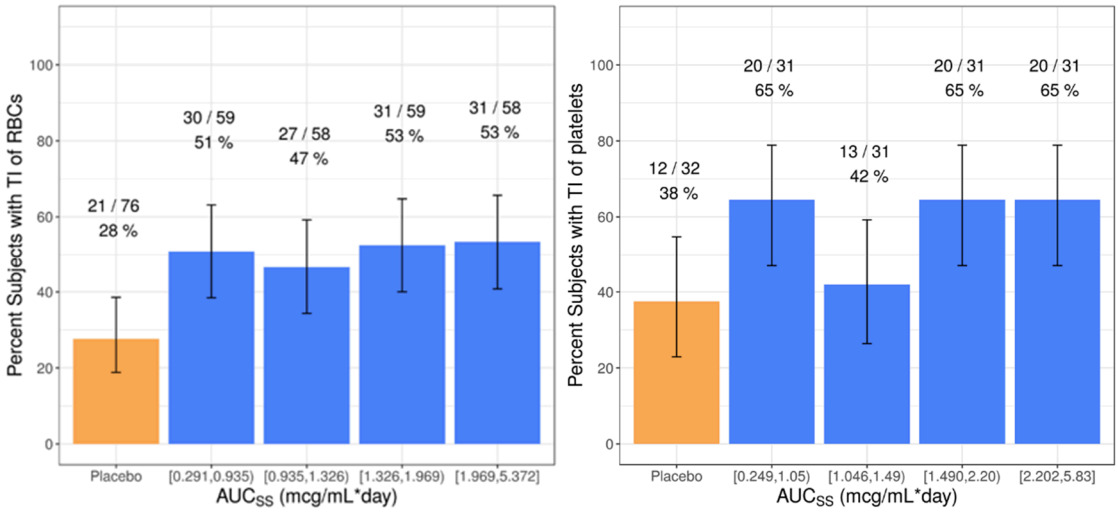
図 2.7.2-28. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の全生存期間及び無イベント生存期間の Kaplan-Meier（K-M）曲線




$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state; EFS = event-free survival; OS = overall survival

Source: R&D/19/0625, Figure 13

図 2.7.2-29. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの $AUC_{ss}$ の四分位値別のベースラインの輸血依存からベースライン後輸血非依存となった割合及び二項分布の95%信頼区間




$AUC_{ss}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state; RBCs = red blood cells; TI= transfusion independence

Source: R&D/19/0625, Figure 14

### 曝露－安全性解析

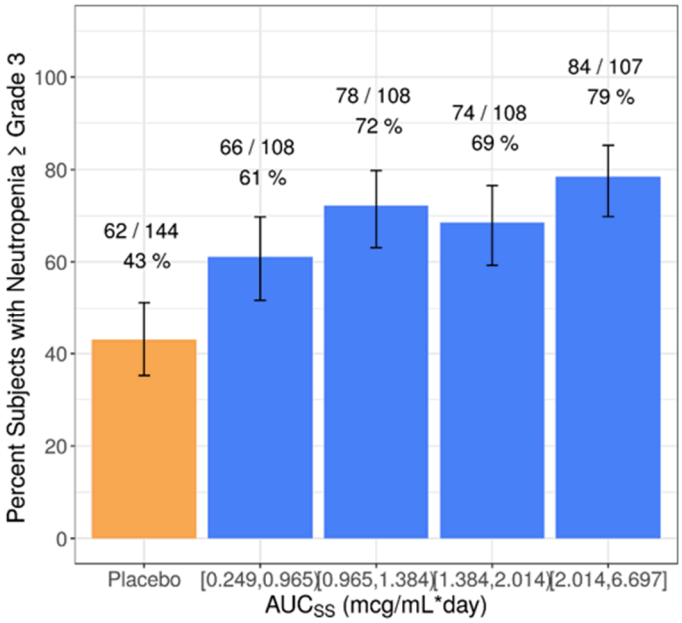
安全性の評価項目のうち，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症のみがベネトクラクスの曝露量との関連性を示した（図 2.7.2-30 から図 2.7.2-33）。

好中球減少症は AML でよくみられる症状であり，ベネトクラクス投与のリスクとして特定されている（2.7.4 項）。M15-656 試験 CSR 中間解析から得られた臨床所見と一致して，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は，VEN + HMA の方が PBO + AZA よりも高かった。共変量解析より，非アジア人被験者よりアジア人被験者は VEN + HMA 又は PBO + AZA の投与を受けたか否かにかかわらず，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を発現する可能性が高いことが確認された。モデル予測から，VEN + HMA は PBO + AZA と比較して治験薬投与後に発現するグレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率が約 20%–25%高いことが示された。この VEN + HMA と PBO + AZA との発現確率の差異は，アジア人被験者と非アジア人被験者で同程度であった。

PBO + AZA のデータを解析から除外した場合，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症とベネトクラクスの曝露量との間に，統計学的に有意でない（$p > 0.01$）緩やかな曝露－反応関係が認められた。

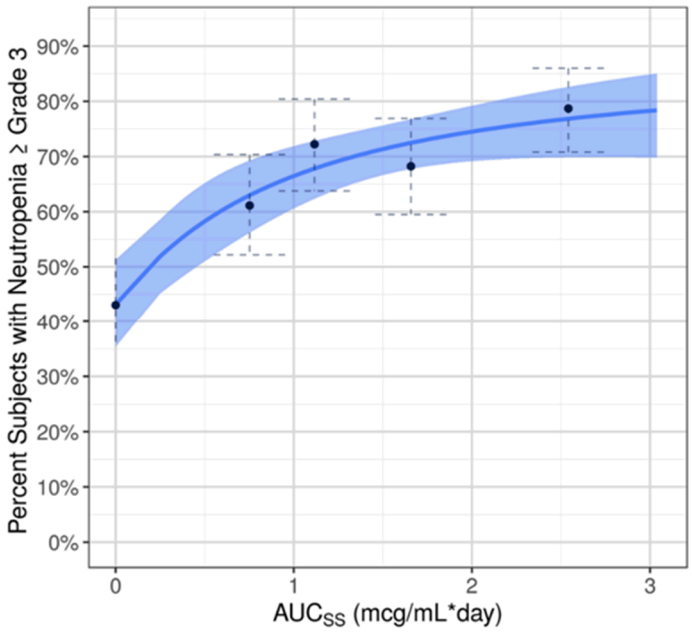
ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の血小板減少症又はグレード 3 以上の感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

図 2.7.2-30. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間



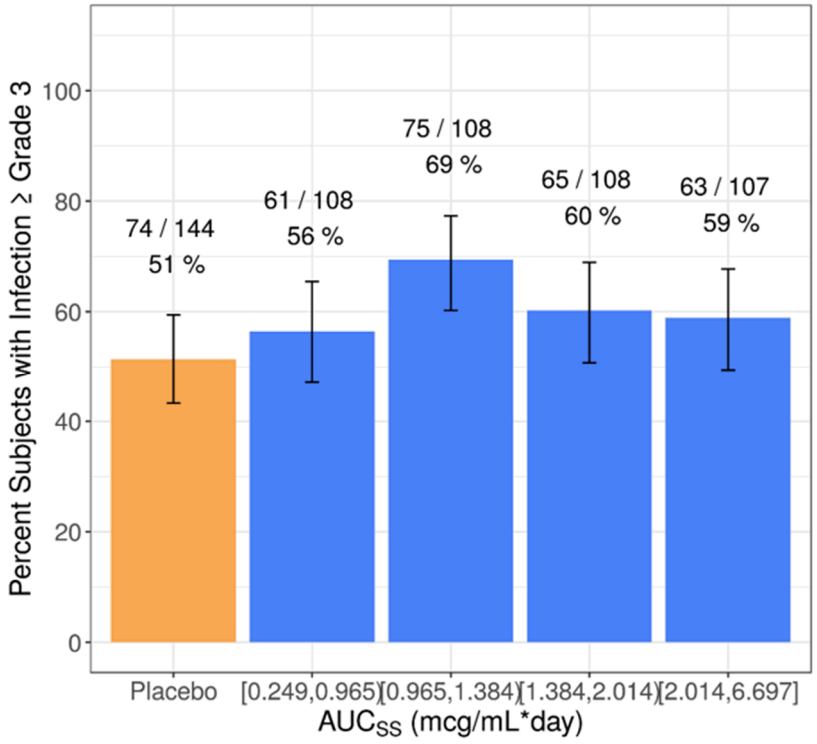

$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state
Source: R&D/19/0625, Figure 15

図 2.7.2-31. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときの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確率（ロジスティック回帰基本モデルの結果）



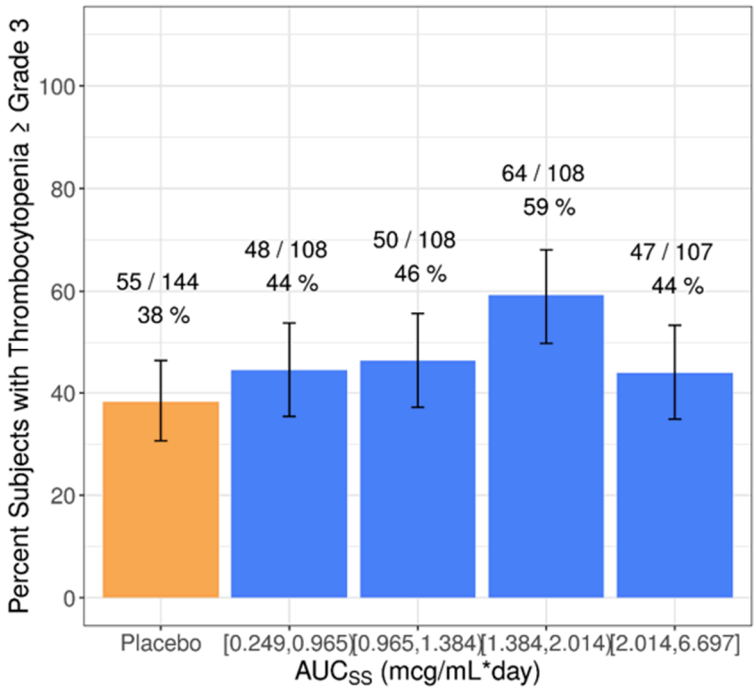

$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state
Shaded regions indicate the predicted 95% confidence interval (CI), and points with vertical bars indicate the observed proportions with 95% binomial CI at the observed concentration quartile.
Source: R&D/19/0625, Figure 16

図 2.7.2-32. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間




$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state
Source: R&D/19/0625, Figure 17

図 2.7.2-33. ベネトクラクスを脱メチル化剤と併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の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の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間




$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state
Source: R&D/19/0625, Figure 18

### 脱メチル化剤とベネトクラクスの併用投与時の曝露－反応の要約

上述の曝露－有効性及び曝露－安全性解析により，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において HMA 併用下でのベネトクラクス 400 mg の投与が安全かつ有効であることが裏付けられている。

### 2.7.2.3.5.2 低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与

M14-387 試験では，LDAC 併用下でのベネトクラクスの 600 及び 800 mg の用量を検討した。本試験において 800 mg を投与された被験者で投与延期が必要となったため，MTD は 600 mg と決定された（M14-387 試験 CSR 13.1 項）。

第 I/II 相非無作為化試験である M14-387 試験（LDAC とベネトクラクス 600 mg 又は 800 mg の併用投与）及び第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である M16-043 試験（LDAC とベネトクラクス 600 mg の併用投与対 PBO + LDAC）のデータを用いて，VEN + LDAC の曝露－反応解析を実施した（R&D/19/0625）。

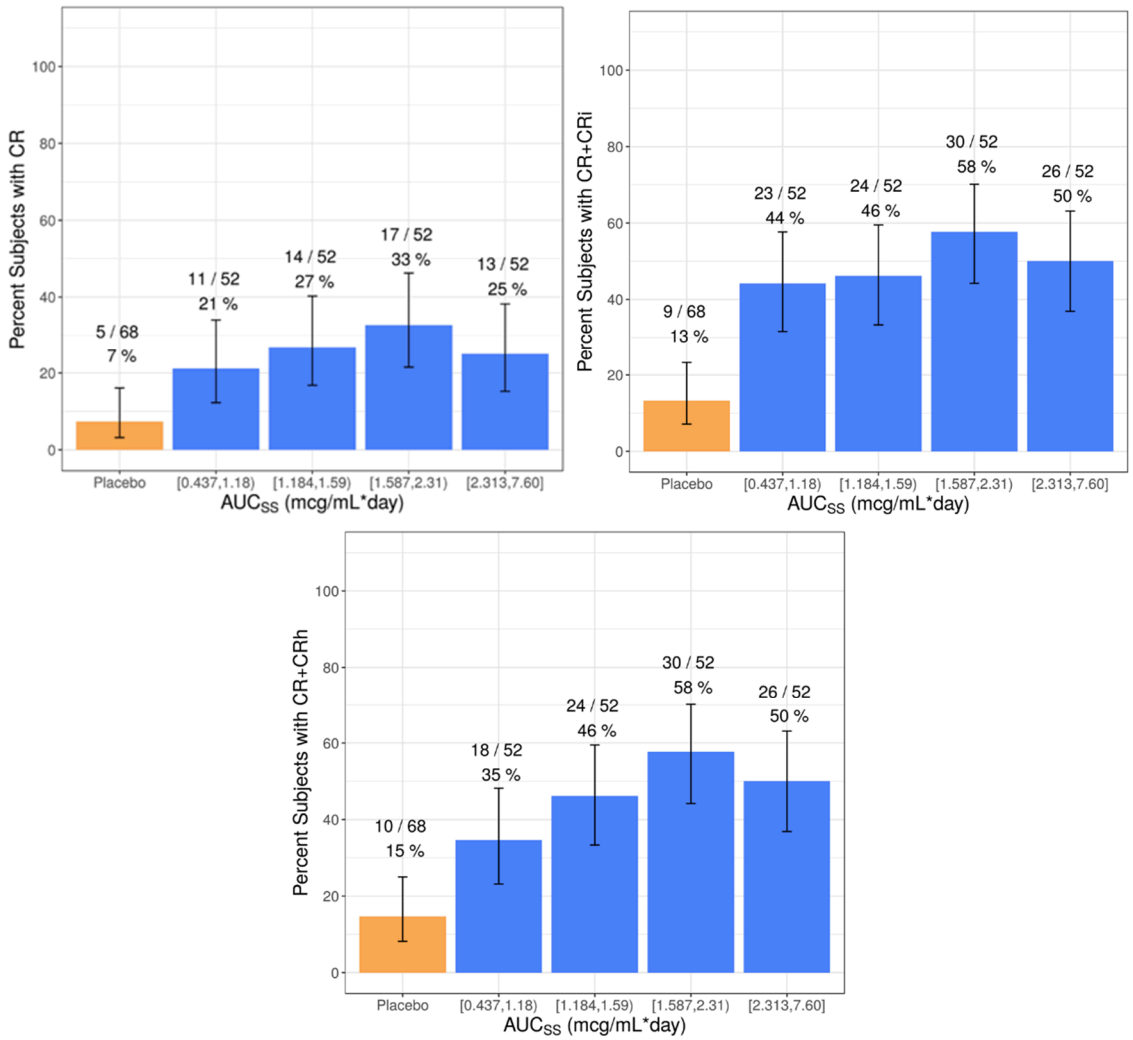
曝露－有効性解析

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 $AUC_{ss}$ の四分位値プロットから，PBO + LDAC と比較して VEN + LDAC で明らかに有効性が高い傾向が示された。VEN + LDAC を投与された被験者において，明らかな曝露－反応関係は認められなかった。プラセボ投与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（600–800 mg）での曝露－反応関係は有意でなかったことから，ベネトクラクスのベネフィットは 600 mg の用量までで達成されていて，より高用量では明らかな付加的なベネフィットはないことが示唆された。

PBO + LDAC のデータを含めた場合，ベネトクラクスの曝露量と CR，CR + CRi 及び CR + CRh を達成する確率との間に統計学的に有意な曝露－反応関係が認められた。奏効率は 600 mg の用量に相当する濃度でプラトーに達し，データは $E_{max}$ モデルにより最も適切に記述された（図 2.7.2-34 及び図 2.7.2-35）。CR + CRi を達成する予測確率は，ベネトクラクス 600 mg（50.1%［95%信頼区間：41%，59%］）の方が 400 mg（46.9%［95%信頼区間：37%，58%］）よりもわずかに高かった。一方，ベネトクラクス 800 mg を投与したときに予測された奏効率ではわずかな改善しか認められず（52.0%［95%信頼区間：43%，61%］），ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに 600 mg の用量でベネフィットが最大になることが示唆された。

OS，EFS（図 2.7.2-36）又は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（RBC 又は血小板）への移行（図 2.7.2-37）において，VEN + LDAC の方が PBO + LDAC よりも良好な反応を示す傾向が認められたが，有意な曝露－反応関係は認められなかった（$p > 0.01$）。このことより，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，より高用量では明らかな付加的なベネフィットはないことが更に裏付けられた。共変量解析により，TP53 変異が OS 及び EFS の負の予測因子であること及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアが 2 以上の被験者は OS がより不良であることが確認された。

図 2.7.2-34. 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 $AUC_{ss}$ の四分位値別の奏効率及び二項分布の 95%信頼区間

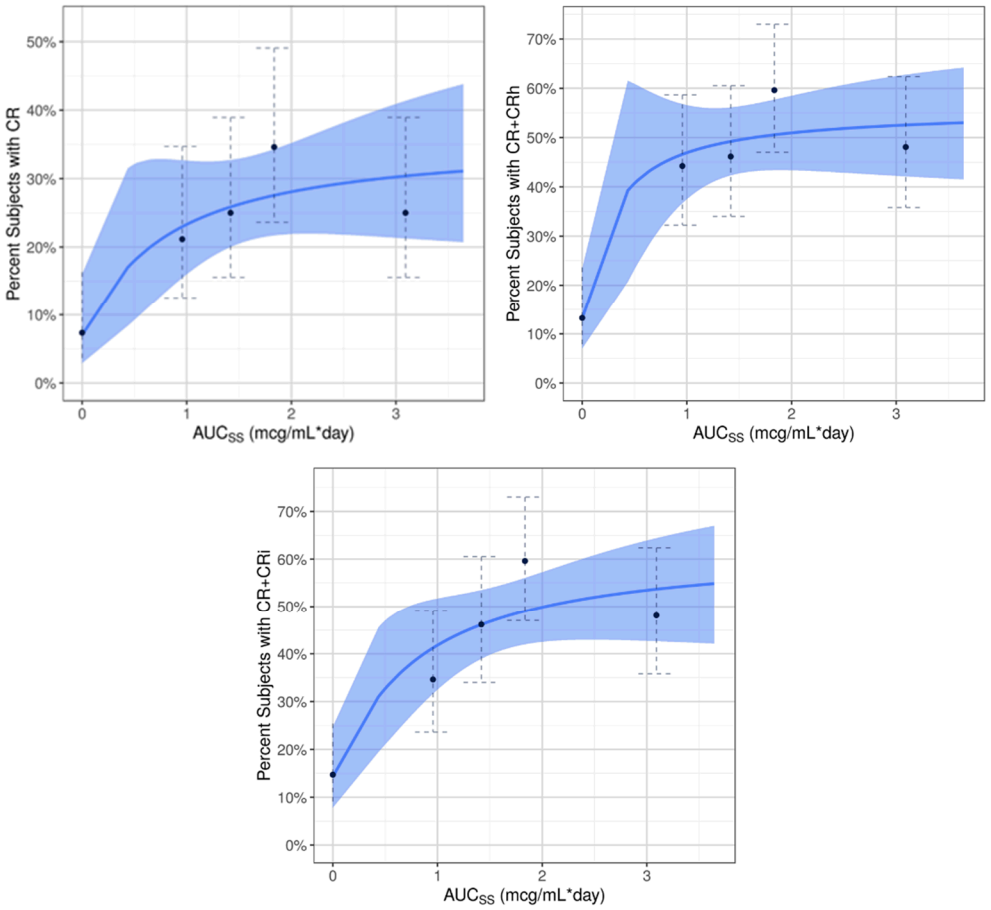



$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state; CR= complete remission; CRh = CR with partial hematologic recovery; CRi = CR with incomplete blood count recovery

Note: Three subjects with response before the first dose of study drug were excluded from the analysis.

Source: R&D/19/0625, Figure 20

図 2.7.2-35. 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 CR，CR + CRi 及び CR + CRh を達成する確率とベネトクラクスの $AUC_{ss}$ との関係（ロジスティック回帰基本モデルの結果）



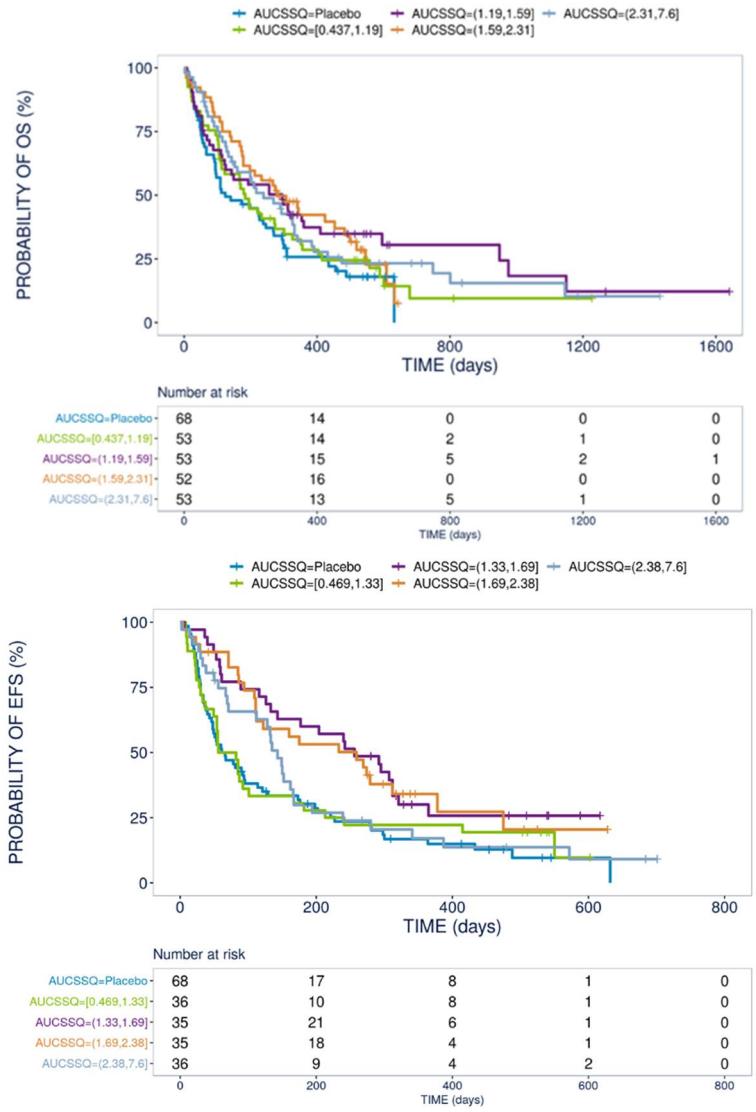

$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state; CR= complete remission; CRh = CR with partial hematologic recovery; CRi = CR with incomplete blood count recovery

Shaded regions indicate the predicted 95% CI, and points with vertical bars indicate the observed proportions with 95% binomial CI at the observed concentration quartile median.

Note: Three subjects with response before the first dose of study drug were excluded from the analysis.

Source: R&D/19/0625, Figure 21

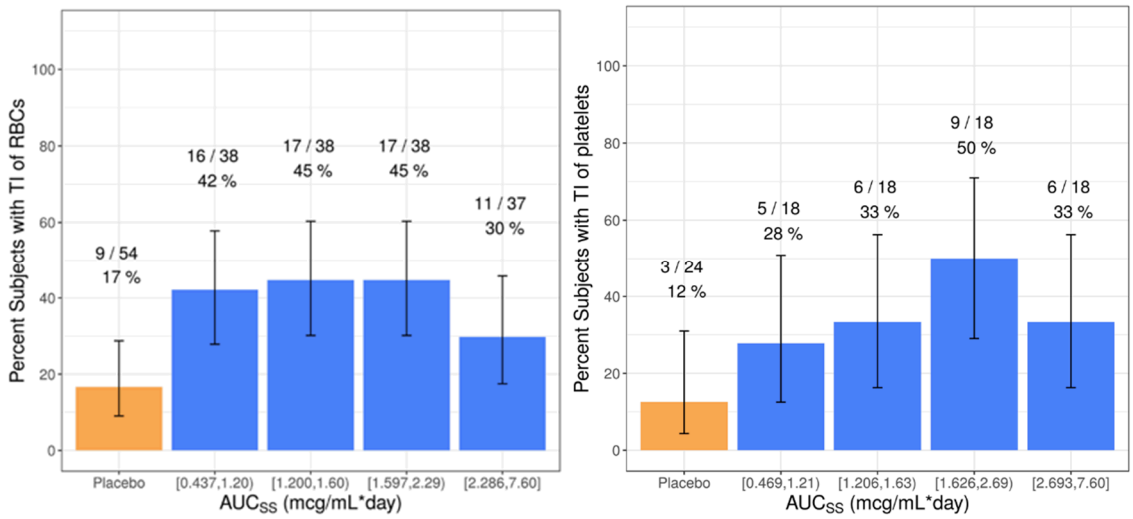
図 2.7.2-36. ベネトクラクスを低用量シタラビンと併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の全生存期間及び無イベント生存期間の Kaplan-Meier（K-M）曲線




$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state; EFS = event-free survival; OS = overall survival

Source: R&D/19/0625, Figure 22

図 2.7.2-37. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別のベースラインの輸血依存からベースライン後輸血非依存となった割合及び二項分布の 95%信頼区間




$AUC_{SS}$= area under the plasma concentration-time curve at steady state; RBCs= red blood cells; TI=transfusion independence

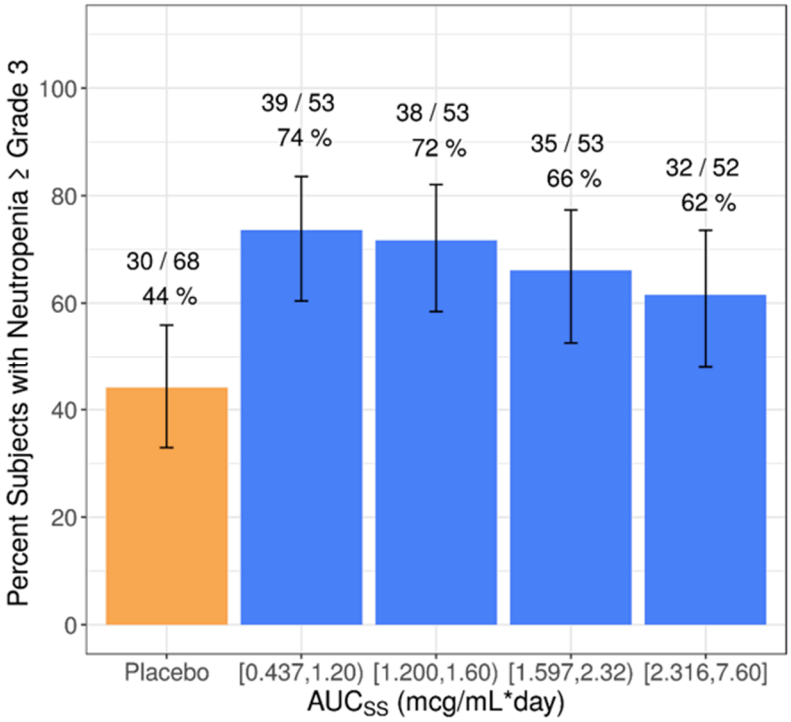
Source: R&D/19/0625, Figure 23

### 曝露－安全性解析

M16-043 試験 CSR 主要解析及び 6 ヵ月後の追跡解析から得られた臨床所見と一致して，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は，VEN + LDAC の方が PBO + LDAC よりも高かった（図 2.7.2-38）。しかし，PBO + LDAC のデータを解析から除外した場合，ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症との間に統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった（$p > 0.01$）。

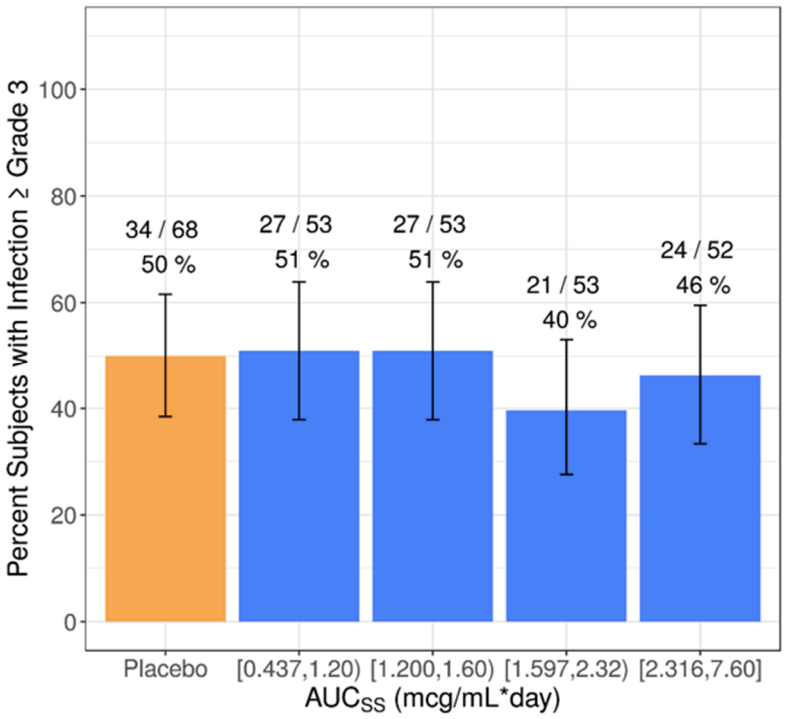
ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の感染症又はグレード 3 以上の血小板減少症の発現割合との間に明らかな曝露－反応関係は認められなかった（図 2.7.2-39 及び図 2.7.2-40）。

図 2.7.2-38. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間




$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state
Source: R&D/19/0625, Figure 24

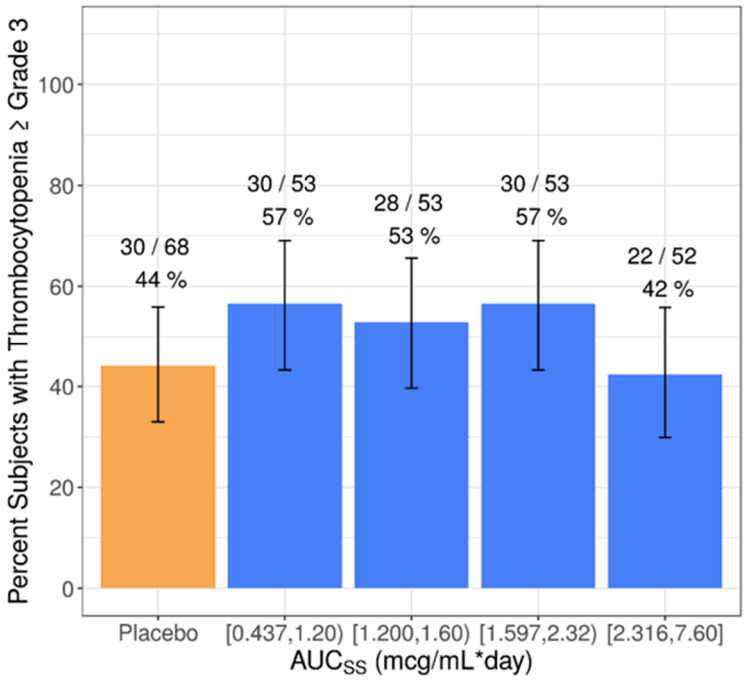
図 2.7.2-39. ベネトクラクスを低用量シタラビンと併用投与したときのベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間




$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state

Source: R&D/19/0625, Figure 25

図 2.7.2-40. 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ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ の四分位値別の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の発現割合及び二項分布の 95%信頼区間




$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state
Source: R&D/19/0625, Figure 26

### 低用量シタラビンとベネトクラクスの併用投与時の曝露－反応の要約

上述の曝露－有効性及び曝露－安全性解析の結果から，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において，LDAC を併用したベネトクラクス 600 mg の投与が安全かつ有効であることが裏付けられた。

## 2.7.2.3.5.3 母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の要約

母集団 PK モデルを用いてベネトクラクスの PK 特性を検討し，AML 患者におけるベネトクラクスの PK に影響を及ぼす重要な内因性及び外因性要因を確認した。ベネトクラクスの安全性及び有効性に関する曝露－反応解析から，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象にベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回投与を HMA と併用するレジメン及びベネトクラクス 600 mg 1 日 1 回投与を LDAC と併用するレジメンが支持された。

#### 2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない。

#### 2.7.2.5 付録

付録として添付する表はない。

**参考文献**

1. Brüggemann RJM, Alffenaar J-WC, Blijlevens NMA et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1441-58
2. Cashen AF, ·Shah AK, Todt L et al. Pharmacokinetics of decitabine administered as a 3-h infusion to patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS). Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 61:759-66
3. Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J et al. Phase I study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. J Clinical Oncology 2010; 28(29): 4507-12
4. Ferri FF. Ferri's Best Test: A practical guide to clinical laboratory medicine and diagnostic imaging. 3rd ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p.114-115
5. Vogel HG, Maas J, Gebauer A, editors. Drug discovery and evaluation: Methods in clinical pharmacology. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p.382

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 ..... 1
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 9
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要 ..... 9
2.7.3.1.2 試験デザイン ..... 18
2.7.3.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 ..... 18
2.7.3.1.2.1.1 M15-656 試験 ..... 18
2.7.3.1.2.1.2 M14-358 試験 ..... 19
2.7.3.1.2.1.3 M13-834 試験 Arm C ..... 22
2.7.3.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 ..... 23
2.7.3.1.2.2.1 M16-043 試験 ..... 23
2.7.3.1.2.2.2 M14-387 試験 ..... 25
2.7.3.1.2.3 単剤投与試験 ..... 29
2.7.3.1.2.3.1 M14-212 試験 ..... 29
2.7.3.1.3 有効性の評価項目及び統計解析 ..... 30
2.7.3.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 ..... 33
2.7.3.1.3.1.1 M15-656 試験 ..... 33
2.7.3.1.3.1.2 M14-358 試験 ..... 36
2.7.3.1.3.1.3 M13-834 試験 Arm C ..... 36
2.7.3.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 ..... 37
2.7.3.1.3.2.1 M16-043 試験 ..... 37
2.7.3.1.3.2.2 M14-387 試験 ..... 38
2.7.3.1.3.3 単剤投与試験 ..... 39
2.7.3.1.3.3.1 M14-212 試験 ..... 39
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 40
2.7.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 ..... 40
2.7.3.2.1.1 M15-656 試験 ..... 40
2.7.3.2.1.2 M14-358 試験 ..... 47
2.7.3.2.1.3 M13-834 試験 Arm C ..... 52
2.7.3.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 ..... 54
2.7.3.2.2.1 M16-043 試験 ..... 54
2.7.3.2.2.2 M14-387 試験 ..... 60
2.7.3.2.3 単剤投与試験 ..... 65

2.7.3.2.3.1 M14-212 試験 65
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 67
2.7.3.3.1 試験対象集団 67
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 67
2.7.3.3.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 67
2.7.3.3.1.1.1.1 M15-656 試験 67
2.7.3.3.1.1.1.2 M14-358 試験 69
2.7.3.3.1.1.1.3 M13-834 試験 Arm C 70
2.7.3.3.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 70
2.7.3.3.1.1.2.1 M16-043 試験 70
2.7.3.3.1.1.2.2 M14-387 試験 72
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 73
2.7.3.3.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 73
2.7.3.3.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 78
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 82
2.7.3.3.2.1 全生存期間 82
2.7.3.3.2.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 82
2.7.3.3.2.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 85
2.7.3.3.2.2 最良効果 87
2.7.3.3.2.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 87
2.7.3.3.2.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 92
2.7.3.3.2.3 輸血状況 96
2.7.3.3.2.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 96
2.7.3.3.2.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 99
2.7.3.3.2.4 微小残存病変 102
2.7.3.3.2.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 102
2.7.3.3.2.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 103
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 103
2.7.3.3.3.1 部分集団解析 103
2.7.3.3.3.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 103
2.7.3.3.3.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 110
2.7.3.3.3.2 バイオマーカーごとの部分集団解析 117
2.7.3.3.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 117
2.7.3.3.3.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 119
2.7.3.3.3.3 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性 122

2.7.3.3.3.3.1 試験対象集団 ..... 122
2.7.3.3.3.3.1.1 被験者の内訳 ..... 122
2.7.3.3.3.3.1.2 人口統計学的特性 ..... 123
2.7.3.3.3.3.2 有効性試験の結果 ..... 125
2.7.3.3.3.3.2.1 全生存期間 ..... 125
2.7.3.3.3.3.2.2 最良効果 ..... 126
2.7.3.3.3.3.2.3 輸血状況 ..... 131
2.7.3.3.3.3.2.4 微小残存病変 ..... 132
2.7.3.3.3.3.2.5 無イベント生存期間 ..... 133
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 134
2.7.3.4.1 アザシチジン併用時の推奨用量の設定根拠 ..... 134
2.7.3.4.1.1 国際共同第 III 相試験（M15-656 試験）のための用量の設定根拠 ..... 134
2.7.3.4.1.2 国際共同第 III 相試験（M15-656 試験） ..... 135
2.7.3.4.1.3 曝露–反応解析 ..... 135
2.7.3.4.2 低用量シタラビン併用時の推奨用量の設定根拠 ..... 136
2.7.3.4.2.1 国際共同第 III 相試験（M16-043 試験）のための推奨用量の設定根拠 ..... 136
2.7.3.4.2.2 国際共同第 III 相試験（M16-043 試験） ..... 136
2.7.3.4.2.3 曝露–反応解析 ..... 137
2.7.3.4.3 推奨用法の設定根拠 ..... 138
2.7.3.4.3.1 アザシチジン併用時の推奨用法の設定根拠 ..... 138
2.7.3.4.3.2 低用量シタラビン併用時の推奨用法の設定根拠 ..... 139
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 139
2.7.3.6 付録 ..... 142

表一覧

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料） ..... 11
表 2.7.3-2. 日本及び EU での 2 回目の中間解析における実際のアルファ消費境界値及び順位付けされた評価項目に関する情報分数 ..... 35
表 2.7.3-3. 全生存期間の要約（M15-656 試験）：FAS ..... 43
表 2.7.3-4. CR 及び CRi に関連する評価項目（M15-656 試験）：第 1 回中間解析（最初に無作為化された 226 名） ..... 45
表 2.7.3-5. CR 及び CRi に関連する評価項目（M15-656 試験）：第 2 回中間解析（FAS） ..... 45
表 2.7.3-6. 主な有効性評価項目（M14-358 試験）：FAS ..... 49

表 2.7.3-7. CR 及び CRi に関連する評価項目（M14-358 試験）：FAS ..... 49
表 2.7.3-8. 主な有効性評価項目（M13-834 試験 Arm C） ..... 53
表 2.7.3-9. CR 及び CRi に関連する評価項目（M13-834 試験 Arm C） ..... 53
表 2.7.3-10. 全生存期間の要約（M16-043 試験［主要解析及び 6 ヵ月後の追跡調査］）：FAS ..... 57
表 2.7.3-11. 主な有効性評価項目（M14-387 試験）：FAS ..... 61
表 2.7.3-12. CR 及び CRi に関連する評価項目（M14-387 試験）：FAS ..... 62
表 2.7.3-13. 主な有効性評価項目（M14-212 試験） ..... 66
表 2.7.3-14. 全生存期間（M14-212 試験） ..... 66
表 2.7.3-15. ベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳（M15-656 試験） ..... 68
表 2.7.3-16. ベネトクラクスの投与中止理由の内訳（M14-358 試験） ..... 69
表 2.7.3-17. ベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳（M16-043 試験［主要解析］） ..... 71
表 2.7.3-18. ベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳（M16-043 試験［6 ヵ月後の追跡調査］） ..... 72
表 2.7.3-19. ベネトクラクスの投与中止理由の内訳（M14-387 試験） ..... 73
表 2.7.3-20. 人口統計学的特性の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 75
表 2.7.3-21. 人口統計学的特性の要約（M16-043 試験及び M14-387 試験） ..... 80
表 2.7.3-22. 全生存期間（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 84
表 2.7.3-23. 全生存期間（M16-043 試験［主要解析及び 6 ヵ月後の追跡調査］及び M14-387 試験） ..... 86
表 2.7.3-24. 最良効果の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 88
表 2.7.3-25. CR + CRi 率の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 88
表 2.7.3-26. CR + CRi 持続期間の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 89
表 2.7.3-27. CR + CRh 率の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 90
表 2.7.3-28. CR + CRh 持続期間の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 91
表 2.7.3-29. 最良効果の要約（M16-043 試験［主要解析］及び M14-387 試験） ..... 92
表 2.7.3-30. CR + CRi 率の要約（M16-043 試験［主要解析］及び M14-387 試験） ..... 93

表 2.7.3-31. CR + CRi 持続期間の要約（M16-043 試験［主要解析］及び M14-387 試験） ..... 94
表 2.7.3-32. CR + CRh 率の要約（M16-043 試験［主要解析］及び M14-387 試験） ..... 94
表 2.7.3-33. CR + CRh 持続期間の要約（M16-043 試験［主要解析］及び M14-387 試験） ..... 95
表 2.7.3-34. 輸血状況（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） ..... 97
表 2.7.3-35. 輸血状況（M16-043 試験［主要解析］及び M14-387 試験） ..... 100
表 2.7.3-36. 人口統計学的特性の要約（M14-358 試験） ..... 142
表 2.7.3-37. 試験を中止した被験者の内訳（M14-212 試験） ..... 144
表 2.7.3-38. 人口統計学的特性（M14-212 試験） ..... 145

図一覧

図 2.7.3-1. 試験デザインの概略（M15-656 試験，サイクル 1） ..... 19
図 2.7.3-2. 試験全体のフロー図（M14-358 試験） ..... 21
図 2.7.3-3. 試験デザインの概略（M14-358 試験 Arm B，サイクル 1） ..... 22
図 2.7.3-4. 試験デザインの概略（M14-358 試験：Arm E1 及び Arm E2，サイクル 1） ..... 22
図 2.7.3-5. 試験デザインの概略（M16-043 試験，サイクル 1） ..... 25
図 2.7.3-6. 試験デザインの概略（M14-387 試験） ..... 26
図 2.7.3-7. 試験デザインの概略（M14-387 試験：用量レベル 1） ..... 27
図 2.7.3-8. 試験デザインの概略（M14-387 試験：用量レベル 2） ..... 27
図 2.7.3-9. 試験デザインの概略（M14-387 試験：初期第 II 相パート，サイクル 1） ..... 28
図 2.7.3-10. 試験デザインの概略（M14-387 試験：第 II 相コホート C，サイクル 1） ..... 28
図 2.7.3-11. 試験デザインの概略（M14-212 試験） ..... 29
図 2.7.3-12. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M15-656 試験）：FAS ..... 44
図 2.7.3-13. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M14-358 試験）：FAS ..... 51
図 2.7.3-14. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M16-043 試験［主要解析］）：FAS ..... 58
図 2.7.3-15. 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］）：FAS ..... 59
図 2.7.3-16. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M14-387 試験）：FAS ..... 64
図 2.7.3-17. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M14-212 試験） ..... 67
図 2.7.3-18. 部分集団解析：CR + CRi 率（M15-656 試験） ..... 106

図 2.7.3-19. 部分集団解析：CR 率（M15-656 試験） ..... 107
図 2.7.3-20. 部分集団解析：OS（M15-656 試験） ..... 108
図 2.7.3-21. 部分集団解析：CR + CRi 率（M16-043 試験［主要解析］） ..... 112
図 2.7.3-22. 部分集団解析：CR 率（M16-043 試験［主要解析］） ..... 113
図 2.7.3-23. 部分集団解析：OS（M16-043 試験［主要解析］） ..... 114
図 2.7.3-24. 部分集団解析：OS（M16-043 試験［6 ヵ月後の追跡調査］） ..... 115

## 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） |
|---|---|---|
| ABT-199 | venetoclax | ベネトクラクス |
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| AUC | area under the time-concentration curve | 時間－濃度曲線下面積 |
| AZA | azacitidine | アザシチジン |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CR | complete remission | 完全寛解 |
| 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 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | - |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CYP | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DLT | dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| eCRF | electronic case report form | 電子症例報告書 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | - |
| EFS | event-free survival | 無イベント生存期間 |
| 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 | - |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| 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 | - |
| HMA | hypomethylating agent | 脱メチル化剤 |
| HR | hazard ratio | ハザード比 |
| IDMC | Independent Data Monitoring Committee | 独立データモニタリング委員会 |
| IRC | Independent Review Committee | 独立評価委員会 |
| IWG | International Working Group | 国際研究班 |
| LDAC | low dose cytarabine | 低用量シタラビン |
| IDH | isocitrate dehydrogenase | イソクエン酸デヒドロゲナーゼ |
| 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 |
| MPN | myeloproliferative neoplasm | 骨髄増殖性腫瘍 |

| 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） |
|---|---|---|
| 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 |
| NE | not estimable | 推定不能 |
| 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 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PFS | Progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| PR | partial remission | 部分寛解 |
| PRO | patient reported outcomes | 患者報告アウトカム |
| 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 |
| QD | once daily | 1 日 1 回 |
| RD | resistant disease | 治療抵抗 |
| RPTD | Recommended Phase 2 dose | 第 II 相パートの推奨用量 |
| SD | stable disease | 安定 |
| TLS | tumor lysis syndrome | 腫瘍崩壊症候群 |
| TP53 | tumor protein p53 | - |
| TTP | time to tumor progression | 無増悪期間 |

### 2.7.3.1 背景及び概観

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，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（AML 患者を対象とした Arm C）の成績により評価した。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，及び海外で実施した第 I/II 相試験である M14-387 試験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。有効性の評価に用いた 6 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

本承認申請時点で実施中の M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験については，表 2.7.3-1 に示すデータカットオフ時までの結果を示し，本承認申請時点で終了している M14-212 試験は最終報告書までの結果を示した。なお，M14-358 試験では，ベネトクラクスを decitabine と併用投与したときの有効性及び安全性も検討したが，decitabine は本邦未承認薬であるため，本概要にはその結果を含めなかった。

#### 2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要

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の概要：

海外で実施した第 Ib 相試験である M14-358 試験では，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクスを 400–1200 mg の用量範囲でアザシチジンと併用投与した用量漸増ステージ及び拡大ステージ 1 の結果，続く拡大ステージ 2 で評価するベネトクラクスの用量として 400 mg を選択した。拡大ステージ 2 の結果からも，以降の臨床試験のベネトクラクスの用量として 400 mg が支持された。

M14-358 試験の結果に基づいて，日本人の血液がん患者を対象とした第 I/II 相試験である M13-834 試験の Arm C（強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者を対象）では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与して安全性及び有効性を評価した。その結果，日本人 AML 患者でもベネトクラクス 400 mg とアザシチジンとの併用投与の忍容性が確認された。第 III 相，国際共同，プラセボ対照試験である M15-656 試験に日本も参加した。

M15-656 試験は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクス又はプラセボとアザシチジンを併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。また，M15-656 試験では，日本人集団と全体集団の有効性及び安全性を比較した。

ベネトクラクスを LDAC と併用投与した臨床試験の概要：

海外で実施した第 I/II 相試験である M14-387 試験では，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクスを 600–800 mg の用量範囲で LDAC と併用投与した第 I 相パートの結果，続く第 II 相パートで評価するベネトクラクスの用量は 600 mg を選択した。第 II 相パートの結果からも，以降の臨床試験のベネトクラクスの規定用量として 600 mg が支持された。M14-387 試験で，ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与の忍容性が確認され，第 III 相，国際共同，プラセボ対照試験である M16-043 試験に日本も参加した。

M16-043 試験では強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクス又はプラセボと LDAC を併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。また，M16-043 試験では，日本人集団と全体集団の有効性及び安全性を比較した。

ベネトクラクスを単剤で投与した臨床試験の概要：

海外で実施した M14-212 試験では，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 患者を対象に，ベネトクラクスの 800 mg 又は 1200 mg を単剤で投与して，有効性及び安全性を評価した。

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M15-656<br>（評価資料）<br>5.3.5.1-1 項<br><br>134 / オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，クロアチア，チェコ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，南 | 2017 年 2 月 2 日 /<br>登録終了 /<br>2018 年 10 月 1 日<br>（CR + CRi 率の主要解析のためのデータカットオフ日）<br>2020 年 1 月 4 日<br>(データカットオフ日) [c]/<br><br>433 / 400 [d]<br>日本人：37 / 15 | 第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，併用投与（ベネトクラクス + アザシチジン［Arm A］対プラセボ + アザシチジン［Arm B］）<br>Arm A：B は 2：1 の比率で割付 | ベネトクラクス：<br>400 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与<br>アザシチジン：<br>75 mg/m$^2$ を各 28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与<br>プラセボ：<br>28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 | 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際に，プラセボとアザシチジンを併用投与したときと比較して OS 及び CR + CRi が改善するか評価する。 | 全体：<br>427<br><br>日本人：<br>37 | 全体集団<br>259 / 172[d]<br>76 歳<br>(49–91) [d]<br>日本人集団<br>23 / 14[d]<br>77 歳<br>(67–86) [d] | 75 歳以上，又は 18 歳以上 74 歳以下で併存疾患を有し強力な寛解導入療法の適応とならない，未治療の AML 患者 | 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 (PROMIS Cancer Fatigue SF 7a, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L), EFS，寛解持続期間 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アフリカ，韓国，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，米国<br><br>実施中 | | | | | | | | |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M14-358<br>（評価資料）<br>5.3.5.2-2 項<br><br>18 / 米国，オーストラリア，ドイツ，フランス<br><br>実施中 | 2014 年 11 月 [redacted] 日 /<br>登録終了 /<br>2019 年 7 月 19 日<br>(データカットオフ日) [c]/<br><br>212 / 212 | 第 Ib 相，非盲検，非無作為化，併用投与（ベネトクラクス＋アザシチジン又は decitabine，ベネトクラクス＋decitabine とポサコナゾールとの DDI），用量漸増及び拡大試験 | ベネトクラクス：<br>400 mg，800 mg，又は 1200 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与<br>アザシチジン：<br>75 mg/m$^2$ を各 28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与<br>decitabine：<br>20 mg/m$^2$ を各 28 日サイクルの 1 日目から 5 日目にかけて静脈内投与<br>DDI サブ試験ベネトクラクス＋decitabine＋ポサコナゾール（300 mg 経口投与）。ベネトクラクスは，400 mg 及びポサコナゾール併用投与時は 50 mg 又は 100 mg | 用量漸増ステージ：<br>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薬物動態を評価する。また有効性を予備的に評価する。<br>拡大ステージ：<br>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有効性を予備的に確認する。<br>DDI サブ試験：<br>ベネトクラクスを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薬物動態に対するポサコナゾールの影響を評価する。 | 212 | ベネトクラクス＋アザシチジン：<br>73 / 54<br>75 歳<br>(61–90)<br>ベネトクラクス＋decitabine：<br>39 / 34<br>73 歳<br>(65–86)<br>DDI サブ試験：<br>8 / 4<br>74 歳<br>(66–82) | 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者<br>60 歳以上 | ORR (CR＋CRi＋PR), CR 率, CRi 率, CR＋CRi 率, 寛解持続期間, OS, MRD 陰性率, 輸血非依存となった被験者の割合, CRh 率, CR＋CRh 率，幹細胞移植を受けた被験者の割合 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M13-834<br>Arm C<br>（評価資料）<br>5.3.5.2-1 項<br><br>12 / 日本 /<br><br>実施中 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /<br>登録終了 /<br>2019 年 1 月 18 日<br>(データカットオフ日) [c]/<br><br>6 / 6 | 第 I 相，非盲検，非無作為化 | ベネトクラクス：<br>400 mg/日を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与<br>アザシチジン：<br>75 mg/m$^2$ を 28 日サイクルで 1 日 1 回 7 日間皮下又は静脈内投与 | 日本人 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安全性，薬物動態及び有効性を検討する。 | 6 | 3 / 3<br>75 歳<br>(66–80) | 60 歳以上の再発 / 難治性の AML 患者，75 歳以上，又は 60 歳以上 74 歳以下で併存疾患を有し強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 | ORR (CR + CRi + PR), TTP，寛解持続期間, CR 率, CRi 率, PR 率, MLFS, RD，無形成，形態学的再発 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M16-043<br>（評価資料）<br>5.3.5.1-2 項<br><br>76 / オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，チェコ，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，日本，ニュージーランド，ノルウェー，ロシア，南アフリカ，韓国，スペイン，台湾，英国，米国（プエルトリコを含む） /<br><br>実施中 | 2017 年 5 月 [redacted] 日 /<br>登録終了 /<br><br>2019 年 2 月 15 日<br>(主要解析のためのデータカットオフ日)[c]/<br>2019 年 8 月 15 日<br>(6 ヵ月後の追跡調査のためのカットオフ日)[c]/<br><br>211 / 210<br>日本人：27 / 12 | 第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，併用投与（ベネトクラクス + LDAC［Arm A］対プラセボ + LDAC［Arm B］）<br>Arm A：B は 2：1 の比率で割付 | ベネトクラクス：<br>600 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与<br>LDAC：<br>20 mg/m$^2$ を各 28 日サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与<br>プラセボ：<br>28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 | 未治療の AML 患者にベネトクラクスを LDAC と併用投与した際に，プラセボと LDAC を併用投与したときと比較して OS が改善するか評価する。 | 主要解析時<br>全体集団<br>210<br>日本人集団<br>27<br><br>6 ヵ月後の追跡調査時<br>全体集団<br>210<br>日本人集団<br>27 | 全体集団<br>117 / 94<br>76 歳<br>(36–93)<br>日本人集団<br>16 / 11<br>80 歳<br>(60–89) | 75 歳以上，又は 18 歳以上 74 歳以下で併存疾患を有し強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 | 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 (PROMIS Cancer Fatigue SF 7a, EORTC, QLQ-C30, EQ-5D-5L), EFS，寛解持続期間 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M14-387<br>（評価資料）<br>5.3.5.2-3 項<br><br>9 / オーストラリア，ドイツ，イタリア，米国/<br><br>実施中 | 2014 年 12 月 [redacted] 日 /<br>登録終了 /<br>2019 年 7 月 19 日<br>(データカットオフ日) [c]/<br><br>94 [e] / 112 | 第 I/II 相，非盲検，非無作為化，併用投与（ベネトクラクス＋LDAC），用量漸増及び安全性拡大試験 | ベネトクラクス：<br>600 mg 又は 800 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与<br>LDAC：<br>20 mg/m$^2$ を各 28 日サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与 | 第 I 相パート：<br>ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性及び薬物動態を評価し，MTD 及び RPTD を検討する。<br>初期第 II 相パート：<br>ORR 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。<br>第 II 相コホート C：<br>ベネトクラクスと CYP3A を強力に阻害する薬剤を併用投与したときの ORR を評価する。 | 92 | 60 / 32<br>74.5 歳<br>(63–90) | 強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者<br>60 歳以上 | ORR (CR + CRi + PR), CR 率, CRi 率, CR + CRi 率, 寛解持続期間, OS, MRD 陰性率, 輸血非依存となった被験者の割合, CRh 率, CR + CRh 率 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施状況 [a] | 試験開始日 [b]/<br>登録状況/<br>試験終了日 [b]/<br>登録例数/<br>目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の<br>中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主な<br>有効性評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M14-212<br>（評価資料）<br>5.3.5.2-4 項<br><br>4 /米国 /<br><br>終了 | 2013 年 11 月 [redacted] 日 /<br>登録終了 /<br>2014 年 12 月 [redacted] 日<br>(試験終了日) /<br><br>32 / 54[f] | 第 II 相，非盲検，非無作為化 | ベネトクラクス 800 mg 又は 1200 mg を 1 日 1 回経口投与 | ベネトクラクス単剤経口投与時の予備的な有効性評価及び安全性を評価する。 | 32 | 16 / 16<br>70.5 歳<br>(19–84) | 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<br>18 歳以上 | ORR, CR 率, CRi 率, CR + CRi 率, 寛解持続期間, TTP, PFS, OS, MRD 陰性を達成した被験者数，移植に至った被験者数 |

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，CYP = シトクロム P450，DDI = 薬物相互作用，EFS = 無イベント生存期間，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，LDAC = 低用量シタラビン，MLFS = 形態学的に白血病細胞がない状態，MRD = 微小残存病変，MTD = 最大耐量，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PR = 部分寛解，PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System，QoL = quality of life，RD = 治療抵抗，RPTD = 第 II 相パートの推奨用量，SF = short form，TTP = 無増悪期間

a. 実施中 = 本臨床的有効性の概要に記載した結果のデータカットオフ日時点で，最後の被験者の最終来院が実施されていない。

b. 試験開始日 = 最初の被験者の初回来院，試験終了日 = 最後の被験者の最終来院，実施中の試験については，データカットオフ日を記載。

c. 安全性のデータ抽出日（安全性のデータカットオフ日）：M15-656 試験：2020 年 1 月 4 日，M14-358 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，M13-834 試験 Arm C：2019 年 1 月 18 日，M16-043 試験：主要解析時 2019 年 2 月 15 日，6 ヵ月後の追跡調査時 2019 年 8 月 15 日，M14-387 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。

d. 本試験の登録は終了している。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，グループ 1 及びグループ 2 の合計被験者数である。また，本試験の投与例数及び性別は，グループ 2 の被験者のデータである。

e. 71 名が第 I/II 相試験に登録された。更に，治験実施計画書の改訂により第 II 相コホート C（CYP3A を強力に阻害する薬剤の併用）に 23 名が登録された。そのうち 2 名を除く 21 名にベネトクラクスが投与された。

f. 中間解析の結果から，本試験のパート 2 は実施しなかった。

#### 2.7.3.1.2 試験デザイン

##### 2.7.3.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

###### 2.7.3.1.2.1.1 M15-656 試験

本試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクス 400 mg とアザシチジン（以下「V400 mg + AZA」）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。

本試験で対象とした患者は，AML と診断されている 18 歳以上の男性及び女性で，少なくとも 12 週間以上の生存が期待でき，年齢又は併存疾患によりシタラビン及びアントラサイクリンによる強力な寛解導入療法の適応とならない，未治療の患者とした。

本試験の主要評価項目は，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。本試験の目標被験者数は以下の仮定に基づいて算出した。

- 有意水準（両側 0.05）を分割して，CR + CRi 率解析の有意水準は 0.01，OS 解析の有意水準は 0.04 と設定
- プラセボ + AZA 群の OS の中央値が 10.4 ヵ月
- V400 mg + AZA 群の OS の中央値が 14.9 ヵ月（ハザード比 0.7）
- O'Brien-Fleming 境界を用いた死亡イベントが 75%時点での OS の中間解析
- 2：1 の比率で V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群に無作為割付け

上記を仮定して，死亡イベントが合計 360 件のとき，有意水準 0.04，検出力 86.7%で OS の投与群間の統計的有意差を検出できることから，合計約 400 名（V400 mg + AZA 群 267 名及びプラセボ + AZA 群 133 名）を無作為に割り付けることとした。なお，非盲検下で実施する中国人安全性コホートに 12 名の被験者を組み入れる必要があるため，本試験の全体の目標被験者数は約 412 名とした。日本人の目標被験者数は 15 名とした。その設定根拠は，「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）に例示されている「方法 2」の考え方 [1] を参考に，全体集団 400 名と日本人集団 15 名との間で一貫した結果が得られる確率が複合的完全寛解率では 83.3%，OS の最終解析時点では 72.6%と算出されることに基づいた。

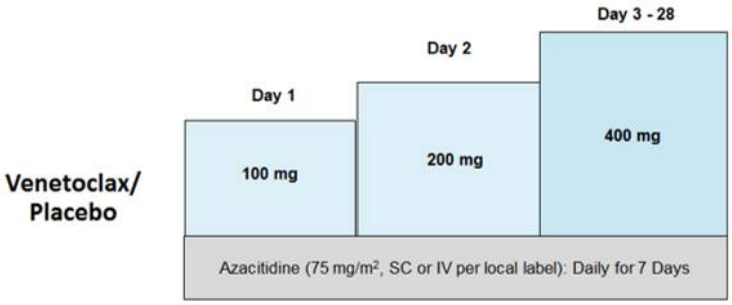
有効性の解析は，改訂された治験実施計画書（Amendment 1 以降）に基づいて無作為化された被験者（グループ 2）を対象に実施し，グループ 2 のすべての被験者を最大の解析対象集団（以下「FAS」）とした。本試験では，有効性の中間解析を 2 回実施することとし，第 1 回目の中間解析のために，グループ 2 で最初の被験者 225 名が，無作為化されてから 6 ヵ月経過した後にデータカットオフを行った。この最初に無作為化された被験者 225 名のみを対象に第 1 回目の

中間解析を実施することとした。第 1 回目の中間解析では CR + CRi 率のみを解析した。第 2 回目の中間解析は，OS イベントが約 270 件（合計 360 件のうちの 75%）に達した時点でデータカットオフを行い，FAS を対象に実施することとした。第 2 回目の中間解析では FAS の部分集団として，日本人集団の有効性の解析も実施し，全体集団と日本人部分集団の有効性を比較することとした。また，OS イベントが約 360 件に達した時点で FAS を対象に最終解析を実施することとした。

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 群及びプラセボ + AZA 群にそれぞれ 2：1 の比率で無作為に割り付けた。

ベネトクラクス及びプラセボは，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回食後 30 分以内（朝食後が望ましい）に経口投与とし，サイクル 1 で割り当てられた用量（規定用量）の 400 mg/日まで増量した。サイクル 1 の 1–3 日目では，1 日目の用量 100 mg から，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg まで増量し，規定用量 400 mg で継続投与した。アザシチジン（75 mg/m$^2$）は，各サイクルの 1 日目から開始して，ベネトクラクス又はプラセボ投与後に 1 日 1 回 7 日間皮下又は静脈内投与した（図 2.7.3-1）。

**図 2.7.3-1.　　試験デザインの概略（M15-656 試験，サイクル 1）**




IV = intravenous; SC = subcutaneous
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 1

### 2.7.3.1.2.1.2　　M14-358 試験

本試験は，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない，60 歳以上の未治療 AML 患者を対象に，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用して経口投与したときの安全性，及び予備的にベネトクラクス + アザシチジン又はベネトクラクス + decitabine 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。

本試験の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）又は decitabine（Arm A）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）又

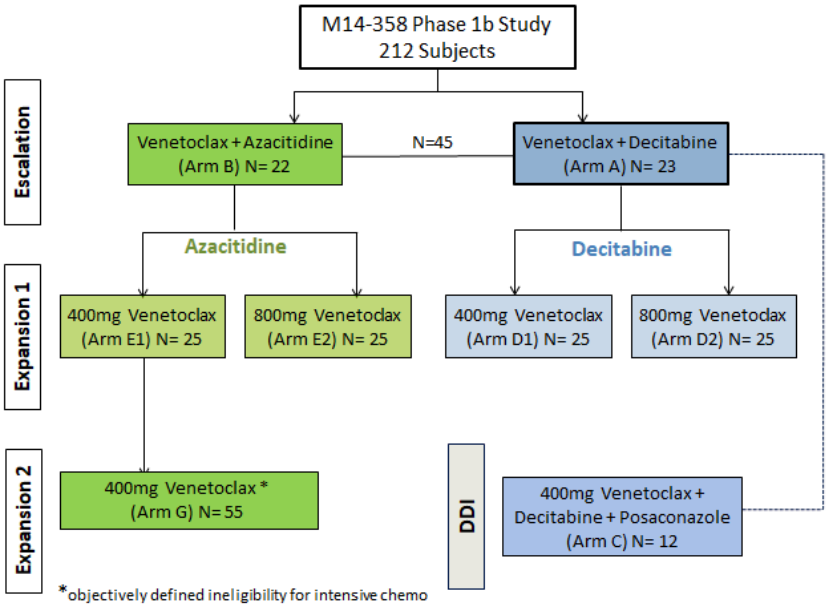
は decitabine（Arm D）と併用投与したときの安全性を評価することであった。有効性では CR，CRi 等を評価，及び OS を算出した。また，本試験の薬物相互作用（以下「DDI」）サブ試験（Arm C）の主要目的は，ベネトクラクス，decitabine 及び AML 患者によく用いられる強力なシトクロム P450（以下「CYP」）3A 阻害剤であるポサコナゾールを併用投与したときの，ベネトクラクスの薬物動態及び安全性に対するポサコナゾールの影響を評価することであった（図 2.7.3-2）。

本試験の用量漸増ステージ及び拡大ステージ 1 では新規に AML と診断され，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の患者，拡大ステージ 2 では強力な寛解導入療法の適応とならない患者（修正 Ferrara 規準 [2] を満たす者）を組み入れた。拡大ステージ 2 では 60 歳以上，その他のステージでは 65 歳以上で，ECOG の PS が 0–2（75 歳以上）又は 0–3（60 歳以上 74 歳以下）であり，十分な腎機能及び肝機能を有する者とした。

本臨床的有効性の概要では，本承認申請の対象であるベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した Arm（Arm B，Arm E 及び Arm G）の結果を示す。

本試験の用量漸増ステージの Arm B ではアザシチジン併用下でベネトクラクスを漸増投与することとした。Arm B は 4 つのコホートで構成され，アザシチジンとの併用投与の安全性及び薬物動態を評価する目的で，標準的な 3 + 3 デザインを使用して，各コホートに最大 6 名の被験者を組み入れることとした。続く拡大ステージでは，ベネトクラクス（2 用量）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することとした。拡大ステージ 1（Arm E）では，ベネトクラクスの 2 用量（400 mg 及び 800 mg）をアザシチジンと併用投与するため，50 名の被験者を組み入れ，それぞれ 25 名の被験者を割り当てた。拡大ステージ 2（Arm G）では新たに 55 名の被験者を組み入れて，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与することとした。

図 2.7.3-2. 試験全体のフロー図（M14-358 試験）




DDI = drug-drug interaction.
相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 3

本試験のいずれのステージでも，ベネトクラクスを食後 30 分以内（朝食後が望ましい）に，1 日 1 回経口投与した。アザシチジン（75 mg/m$^2$）を各サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与し，4 サイクル以上投与した。なお，用量漸増ステージではベネトクラクスは投与 2 日目から投与を開始した。また，それぞれの Arm 及びコホートについて，治験実施計画書で定められた規定用量で継続投与する前に，腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）のリスクを軽減する目的で 3 日間から 6 日間の増量期（連日増量）を設定した。

各 Arm 及びコホートでのベネトクラクスの用量を以下のように設定した。

用量漸増ステージの Arm B（図 2.7.3-3）

- コホート 1：ベネトクラクス 20 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 50，100，200 及び 400 mg と増量し，規定用量 400 mg で継続投与
- コホート 2：ベネトクラクス 50 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 100，200，400 及び 800 mg と増量し，規定用量 800 mg で継続投与
- コホート 3：ベネトクラクス 100 mg（2 日目）から開始し，3，4 及び 5 日目に，それぞれ 200，400 及び 800 mg と増量し，規定用量 800 mg で継続投与
- コホート 4：ベネトクラクス 100 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 200，400，800 及び 1200 mg と増量し，規定用量 1200 mg で継続投与

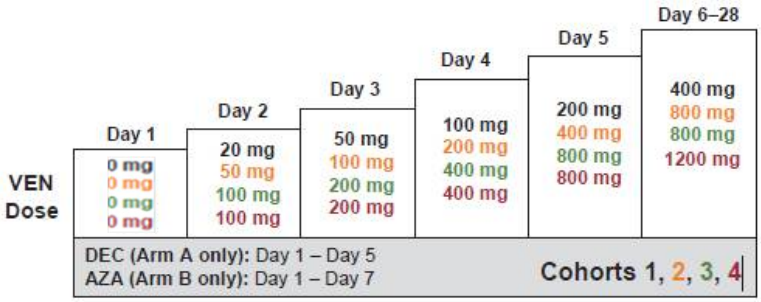
拡大ステージ 1 の Arm E1 及び Arm E2（図 2.7.3-4）

- Arm E1：ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2 及び 3 日目に，それぞれ 200 及び 400 mg と増量し，規定用量 400 mg で継続投与
- Arm E2：ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2，3 及び 4 日目に，それぞれ 200，400 及び 800 mg と増量し，規定用量 800 mg で継続投与

拡大ステージ 2 の Arm G（Arm E1 と同一の投与スケジュール）

- Arm E1：ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2 及び 3 日目に，それぞれ 200 及び 400 mg と増量し，規定用量 400 mg で継続投与

図 2.7.3-3. 試験デザインの概略（M14-358 試験 Arm B，サイクル 1）

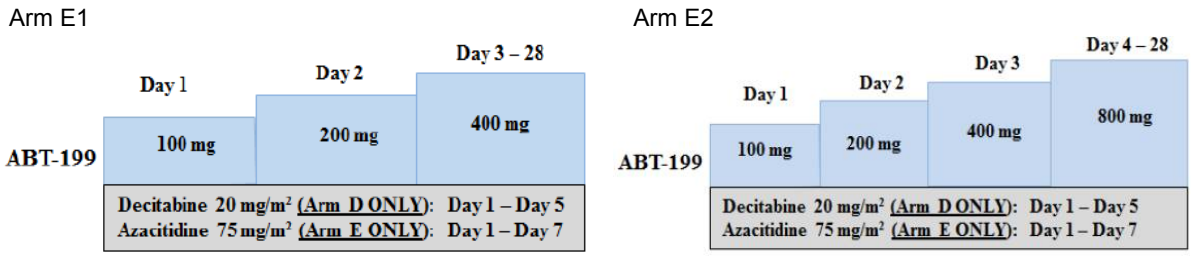



AZA = azacitidine; DEC = decitabine; VEN = venetoclax

Note: Cycle = 28 days.

相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 1

図 2.7.3-4. 試験デザインの概略（M14-358 試験：Arm E1 及び Arm E2，サイクル 1）




ABT-199 = venetoclax

Note: Cycle = 28 days

相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 2 及び Appendix 16.1__1 Protocol Amendment 7, Figure 7

### 2.7.3.1.2.1.3 M13-834 試験 Arm C

本試験は，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，多施設共同試験であった。本臨床的有効性の概要では AML 患者を対象とした第 I 相パートの Arm C の成績を示す。Arm C の主な目的は，未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者を対象に，

ベネトクラクス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。

本試験の第 I 相パート Arm C では組織学的に AML と診断され，未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者で 60 歳以上の患者を組み入れた。併存疾患又は高齢であることにより寛解導入療法の適応とならない患者で，ECOG の PS が 0–2（75 歳以上）又は 0–3（60 歳以上 74 歳以下）を満たす者とした。Arm C では最大で 6 名の AML 患者を組み入れることとした。

第 I 相パート Arm C では，ベネトクラクスは 1 日 1 回 100 mg（2 日目）から投与を開始し，3 及び 4 日目に，それぞれ 200 及び 400 mg と増量し，規定用量 400 mg で継続投与した。

ベネトクラクスを朝食後 30 分以内に，1 日 1 回経口投与した。アザシチジン（75 mg/m$^2$）は 28 日を 1 サイクルとして，各サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与した。

#### 2.7.3.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

##### 2.7.3.1.2.2.1 M16-043 試験

本試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，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。

本試験では，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない，未治療の 18 歳以上の AML 患者を組み入れた。ECOG の PS が 0–2（75 歳以上）又は 0–3（18 歳以上 74 歳以下）であり，少なくとも 12 週間以上の生存が期待できる患者とした。

本試験の目標被験者数は，当初は以下の仮定に基づいて合計 175 名と設定した（M16-043 試験の治験実施計画書第 1 版）。

- プラセボ + LDAC 群の OS の中央値が 6 ヵ月
- V600 mg + LDAC 群の OS の中央値が 12 ヵ月（HR = 0.5）
- O'Brien-Fleming 境界を用いた死亡イベントが 75%時点での OS の中間解析
- 2：1 の比率で V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群に無作為割付け

上記の仮定より，死亡イベントが合計 101 件のとき，有意水準 0.05，検出力 90%で OS の投与群間の統計学的有意差を検出できることから，合計 175 名（V600 mg + LDAC 群 117 名，プラセボ + LDAC 群 58 名）を無作為に割り付けることとした。また，日本人の目標被験者数は，「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）に例示されている「方法 2」の考え方 [1] を参考に 12 名とした。全体集団と日本人集団 12 名との間で一貫した結果が得られる確率が OS の最終解析時点では 80.6%と算出されることに基づいた。

その後，M14-387 試験の中間解析の結果を踏まえて，上述した目標被験者数の V600 mg + LDAC 群の OS の中央値の仮定を 12 ヵ月（HR：0.5）から 11 ヵ月（HR：0.545）へと変更した。それに伴って死亡イベント数は 101 件から 133 件，試験全体での目標被験者数を合計 175 名から合計 210 名（V600 mg + LDAC 群 140 名，プラセボ + LDAC 群 70 名）に変更した（M16-043 試験の治験実施計画書改訂第 3 版以降）。この場合には，有意水準 0.05，検出力 90%で OS の投与群間の統計学的有意差を検出できると推定された。

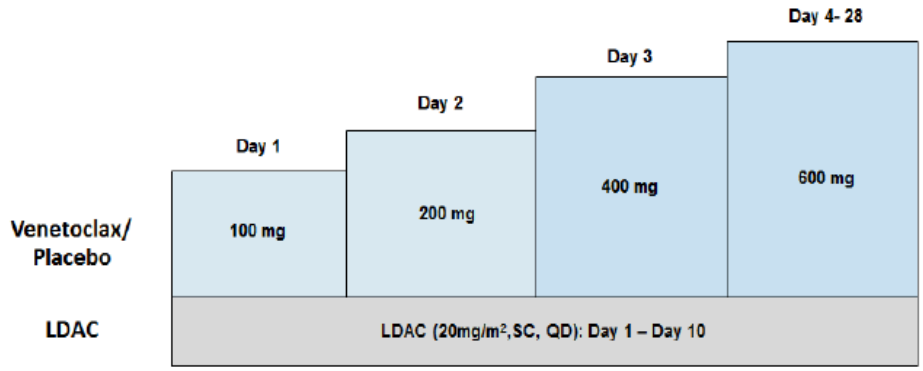
最終的に，日本の治験実施施設から 27 名が登録された。OS の中間解析で全体集団（210 名）と日本人集団（27 名）との間で一貫した結果が得られる確率を「方法 2」の考え方 [1] を参考に算出した結果，86.1%であった。

本試験では，死亡イベントが 100 件（必要総数 133 件の 75%）に達した時点でデータカットオフを行い，FAS を対象に中間解析を実施することとした。その後，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を行い，FAS を対象に最終解析（主要解析）を実施することとした。更に，その 6 ヵ月後に追跡調査も実施することとした。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することとした。

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。

ベネトクラクス及びプラセボは，28 日を 1 サイクルとして 1–28 日目まで 1 日 1 回食後 30 分以内（朝食後が望ましい）に経口投与とし，サイクル 1 で割り当てられた用量の 600 mg/日まで増量した。サイクル 1 の 1–4 日目では，1 日目の用量 100 mg から，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg まで増量し，規定用量 600 mg で継続投与した。LDAC（20 mg/m$^2$）は，各サイクルの 1 日目から開始して，ベネトクラクス又はプラセボ投与後に 1 日 1 回 10 日間皮下投与した（図 2.7.3-5）。

図 2.7.3-5. 試験デザインの概略（M16-043 試験，サイクル 1）




LDAC = low dose cytarabine, QD = once daily, SC = subcutaneous
Note: Cycle = 28 days
相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 1

### 2.7.3.1.2.2.2 M14-387 試験

本試験は，年齢，併存疾患又はその他の要因により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの薬物動態及び安全性，並びに有効性を予備的に評価するための第 I/II 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験であった。

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（図 2.7.3-6）。いずれのパート及びコホートでも，ベネトクラクスを 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与した。併用薬である LDAC は各サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与した。

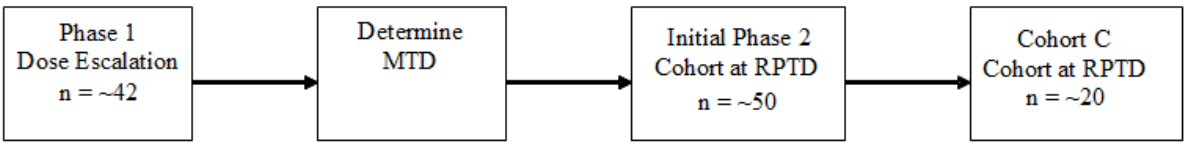
本試験の第 I 相パートの主要目的は，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性プロファイル及び薬物動態を，標準的な 3＋3 デザインを使用して評価し，投与スケジュール，最大耐量（以下「MTD」）及び第 II 相パートの推奨用量（以下「RPTD」）を検討することであった。ベネトクラクスの規定用量は，用量レベル 1，2，3，4 及び 5 でそれぞれ 600，800，1200，1600 及び 2000 mg とした。初期第 II 相パートの主要目的は，奏効率（以下「ORR」，CR＋CRi＋PR）を含む有効性を予備的に評価し，ベネトクラクスを RPTD で併用投与したときの安全性プロファ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（CYP3A 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。

本試験では組織学的に AML と診断され，併存疾患又はその他の要因により強力なシタラビン＋アントラサイクリン寛解導入レジメンによる治療の適応とならない 60 歳以上の患者を対象とした。過去に AML の治療を受けていない（ただし，ヒドロキシカルバミドでの治療は除く）者で，ECOG の PS が 0–2（75 歳以上）又は 0–3（60 歳以上 74 歳以下）であり，十分な腎機能及び肝機能を有する者とした。

本試験のいずれのパート及びコホートでも，ベネトクラクスを食後 30 分以内（朝食後が望ましい）に，1 日 1 回経口投与した。併用薬である LDAC（20 mg/m$^2$）は各サイクルの投与 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与した。なお，ベネトクラクスの投与は，第 II 相パートのコホート C では投与 1 日目から，その他のパート及びコホートでは投与 2 日目から開始した。

計画時の被験者数は，第 I 相パートは約 42 名，初期第 II 相パートは約 50 名，第 II 相コホート C は約 20 名とした。

図 2.7.3-6. 試験デザインの概略（M14-387 試験）




MTD = maximum tolerated dose; RPTD = recommended Phase 2 dose
Note: Cycle = 28 days
相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 1

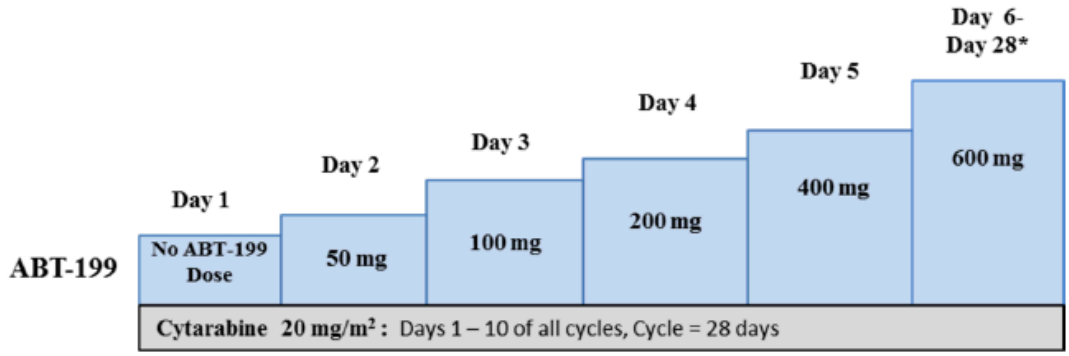
それぞれのパート及びコホートについて，治験実施計画書で定められた規定用量で継続投与する前に，TLS のリスクを軽減するために約 1 週間の増量期（連日増量）を設定した。各パート及び用量レベルのサイクル 1 でのベネトクラクスの増量法を以下のように規定した。

第 I 相パート（用量漸増パート）

- 用量レベル 1：ベネトクラクス 50 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 100，200，400 及び 600 mg と増量し，規定用量 600 mg で継続投与（図 2.7.3-7）
- 用量レベル 2：ベネトクラクス 100 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 200，400，600 及び 800 mg と増量し，規定用量 800 mg で継続投与（図 2.7.3-8）
- 用量レベル 3：ベネトクラクス 100 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 200，400，800 及び 1200 mg と増量し，規定用量 1200 mg で継続投与
- 用量レベル 4：ベネトクラクス 100 mg（2 日目）から開始し，3，4，5，6 及び 7 日目に，それぞれ 200，400，800，1200 及び 1600 mg と増量し，規定用量 1600 mg で継続投与
- 用量レベル 5：ベネトクラクス 100 mg（2 日目）から開始し，3，4，5，6 及び 7 日目に，それぞれ 300，600，1000，1500 及び 2000 mg と増量し，規定用量 2000 mg で継続投与

図 2.7.3-7. 試験デザインの概略（M14-387 試験：用量レベル 1）

用量レベル 1 のサイクル 1：



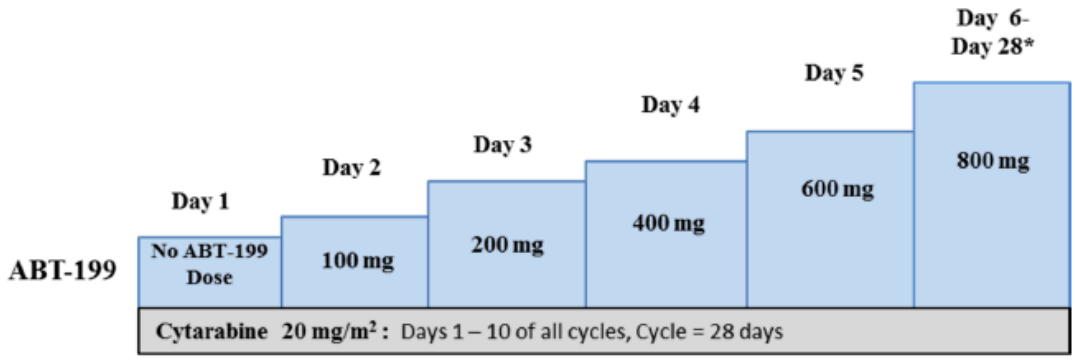

ABT-199 = venetoclax

* Cycle = 28 days.

相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 16.1__1 Protocol Amendment 5, Figure 4

図 2.7.3-8. 試験デザインの概略（M14-387 試験：用量レベル 2）

用量レベル 2 のサイクル 1：




ABT-199 = venetoclax

* Cycle = 28 days.

相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 16.1__1 Protocol Amendment 5, Figure 5

第 II 相パート

第 I 相パートの結果を踏まえて，ベネトクラクスの規定用量は 600 mg と決定した。治験実施計画書を変更し，第 II 相パートでは規定用量 600 mg で実施することとした。

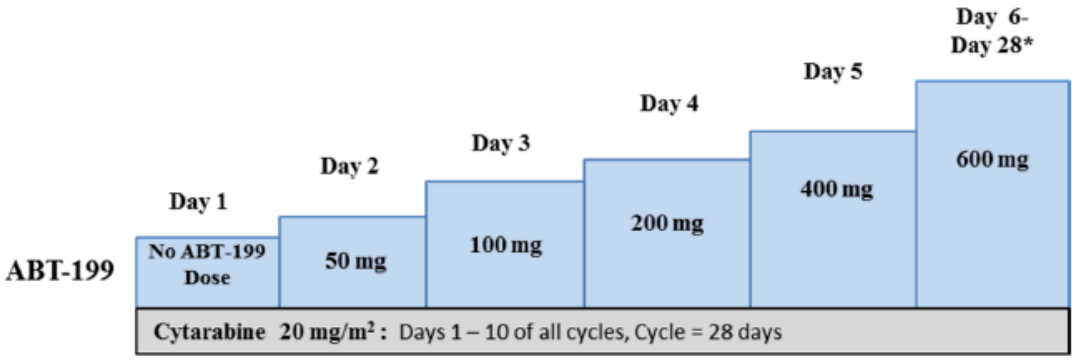
初期第 II 相パート

- ベネトクラクス 50 mg（2 日目）から開始し，3，4，5 及び 6 日目に，それぞれ 100，200，400 及び 600 mg と増量し，規定用量 600 mg で継続投与（図 2.7.3-9）

第 II 相コホート C

- ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2，3 及び 4 日目に，それぞれ 200，400 及び 600 mg と増量し，規定用量 600 mg で継続投与（図 2.7.3-10）

図 2.7.3-9. 試験デザインの概略（M14-387 試験：初期第 II 相パート，サイクル 1）

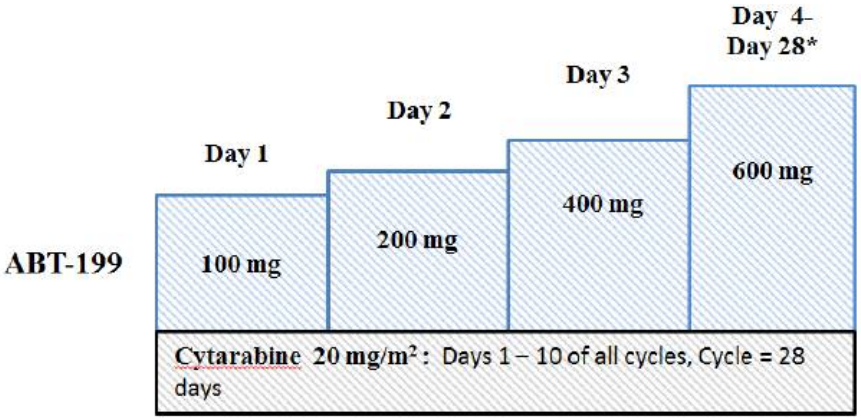



ABT-199 = venetoclax

* Cycle = 28 days.

相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 16.1__1 Protocol Amendment 5, Figure 9

図 2.7.3-10. 試験デザインの概略（M14-387 試験：第 II 相コホート C，サイクル 1）




ABT-199 = venetoclax

* Cycle = 28 days.

相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 16.1__1 Protocol Amendment 5, Figure 10

### 2.7.3.1.2.3 単剤投与試験

#### 2.7.3.1.2.3.1 M14-212 試験

本試験は，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，多施設共同試験であった。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。

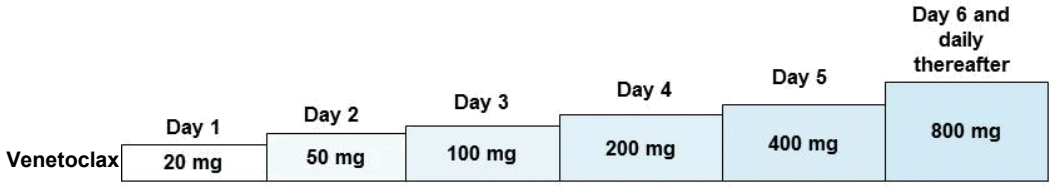
本試験の主要目的は，再発又は難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対するベネトクラクス経口投与の予備的な有効性を評価することであった。

本試験には 18 歳以上で，組織学的又は細胞学的に確定した再発又は難治性の 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 患者を組み入れることとした。また，ECOG の PS が 0–2 であり，十分な腎機能及び肝機能を有する患者を組み入れることとした。白血球数が $25 \times 10^9$/L 超，又は急性前骨髄球性白血病である場合は組入れを不可とした。

パート 1 では抗腫瘍効果を評価し，レジメンの安全性を確認することを目的とし，被験者 19 名を対象とすることとした。パート 1 で十分な有効性のシグナル（すなわち，CR，CRi 又は部分寛解［以下「PR」］を 19 名中 5 名以上が達成）が認められた場合は，パート 2 を開始することとした。パート 2 は抗腫瘍効果及び安全性を評価するため，新たに被験者 35 名を追加することとした。本試験の目標達成基準は，パート 1 及びパート 2 の組入れ被験者 54 名中 16 名以上の寛解達成とした。

被験者は，朝食又は 1 日の最初の食事の終了後 30 分以内に，ベネトクラクスを 1 日 1 回服薬した。すべての被験者は規定用量を 800 mg とした。投与は 1，2，3，4 及び 5 日目にそれぞれ 20，50，100，200 及び 400 mg に増量し，それ以降は 800 mg を投与した（図 2.7.3-11）。治験薬投与開始 4 週間後に CR / CRi 未達成，かつ TLS 関連のシグナルが認められない場合には，1200 mg まで増量することを可能とした。

図 2.7.3-11. 試験デザインの概略（M14-212 試験）




相互参照：M14-212 試験 CSR Figure 1

### 2.7.3.1.3 有効性の評価項目及び統計解析

有効性評価基準及び定義を以下に示す。

AML に対する効果判定基準：

AML に対する効果判定基準は，以下に示す改訂された AML の国際研究班の規準（以下「AML 改訂 IWG 規準」）[3] に基づいて設定した。また，疾患進行の定義は European Leukemia Net の勧告[4] に従った。

- CR（完全寛解）：末梢血好中球数 $10^3$/μL 以上[a]，血小板数 $10^5$/μL 以上[b]，赤血球輸血への依存なし，骨髄中の芽球割合 5%未満。循環血中の芽球，アウエル小体を伴う芽球なし。髄外での疾患なし。
  [a]：M15-656 試験及び M13-834 試験では，末梢血好中球数 $10^3$/μL 超
  [b]：M15-656 試験では，血小板数 $10^5$/μL 超
- CRi（血球数回復が不完全な完全寛解）：CR のすべての基準を満たす。$10^3$/μL 未満の好中球減少症又は $10^5$/μL 未満の血小板減少症の残存を除く[a]。赤血球輸血への依存も CRi と定義する。
  [a]：M15-656 試験では，$10^3$/μL 以下の好中球減少症又は $10^5$/μL 以下の血小板減少症の残存を除く。
- PR（部分寛解）：CR の血液学的検査値の基準をすべて満たすが，骨髄穿刺液中の芽球割合が 5%–25%で，50%以上の減少が認められる。
- 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」）：骨髄穿刺液中の芽球割合が 5%未満で，有核細胞数が 200 以上。循環血中の芽球及び骨髄外での疾患がなく，CR 又は CRi の閾値を満たす末梢血球数回復が認められない。
- RD（治療抵抗）：CR，CRi，PR 又は MLFS 未達成，サイクル 1 の投与終了後 7 日間以上生存した被験者で，血液検査又は骨髄検査で白血病持続の所見が認められる。
- MR（形態学的再発）（M14-387 試験及び M14-212 試験では，MR 判定基準なし）：CR / CRi 達成後[a] に末梢血若しくは骨髄中の芽球割合が 5%以上に再発現又は骨髄外での疾患の発症[b]。
  [a]：M13-834 試験では，CR 達成後
  [b]：M14-358 試験では，末梢血若しくは骨髄中の芽球割合が 5%以上に再発現又は骨髄外での疾患の発症

- PD（疾患進行）：以下に該当した場合，PD と判定した。
  M15-656 試験及び M16-043 試験：
  - 骨髄中の骨髄芽球がベースライン値から 50%以上増加（ベースラインの骨髄芽球が 30%未満の場合は最低限 15%ポイントの増加が必要である；又は骨髄芽球の割合が 3 ヵ月間以上持続的に 70%を上回る；絶対値［500/μL 超］までの末梢血好中球数の

100%以上の改善がみられない，又は，非輸血時の血小板数が $50 \times 10^9$/L［50000/μL］超までの 100%以上の改善がみられない）
- 25000/μL 超までの，末梢血芽球の 50%の増加
- 新たな骨髄外での疾患

M14-387 試験及び M14-212 試験：
- 次のいずれかに該当した場合：好中球数又は血小板数が最大反応から 50%以上減少、ヘモグロビンが 2 g/dL 以上減少、又は輸血依存

M14-358，M13-834 試験：
- MR に該当した場合

上記の効果判定基準の他に，血液学的パラメータに基づいて，部分的血液学的回復を伴う完全寛解（以下「CRh」）についても評価した（M14-212 試験は除く）。以下の基準をすべて満たした場合に CRh を達成したものと判定した。
- 骨髄中の芽球の割合が 5%未満
- 末梢血中の好中球数が $0.5 \times 10^3$/μL 超
- 末梢血中の血小板数が $0.5 \times 10^5$/μL 超
- 血液学的検査用検体採取までに血小板輸血を受けなかった期間が 7 日間以上[a]

[a]：M15-656 試験では，「血液学的検査の結果前までに血小板輸血を受けなかった期間が 7 日間超」

寛解持続期間，無増悪期間及び無増悪生存期間：

AML の効果判定結果に基づいて，寛解持続期間，無増悪期間（以下「TTP」），無増悪生存期間（以下「PFS」）を以下の定義に従って算出した。
- 寛解持続期間はいずれかの効果判定基準で最初に合致した日から，再発，PD 又は PD により死亡した日までの期間
- TTP は最初に治験薬が投与された日から，最初に疾患進行となった日までの期間
- PFS は最初に治験薬が投与された日から，最初に疾患進行となった日又は死亡した日までの期間

全生存期間：

無作為化試験（M15-656 試験及び M16-043 試験）では，OS は無作為割付け日から死亡日までの日数と定義した。上記以外の非無作為化試験では治験薬投与開始日から死亡日までの日数と定義した。

生存している被験者の場合，最後に生存が確認された日で打切りにした。

輸血非依存：

輸血非依存とは，治験薬の初回投与から最終投与＋30 日の間で 56 日以上輸血を行わない状態と定義した。ベースライン後の輸血非依存率は，ベースライン後に輸血非依存を達成した被験者の割合とした。輸血非依存への転換率は，ベースライン時に輸血依存であったが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。

なお，本臨床的有効性の概要では特に断りのない限り，輸血非依存とは治験薬の初回投与から最終投与＋30 日の間で 56 日以上輸血を行わない状態とする。

患者報告アウトカム：

患者報告アウトカム測定情報システム（以下「PROMIS」） Cancer Fatigue SF 7a 全般的疲労スコアを用いて疲労度を判定した。スコアは PROMIS Fatigue スコアリング法マニュアル [5] に従って算出した。European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item （以下「EORTC QLQ-C30」）からの全般的健康状態 / 生活の質（以下「GHS / QoL」）尺度を用いて生活の質を判定した。スコアは EORTC QLQ-C30 スコアリング法マニュアル [6] に従って算出した。European Quality-of-Life-5 dimensional-5-level （以下「EQ-5D-5L」）は移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み・不快感，不安・ふさぎ込みの 5 項目を算出した。

無イベント生存期間：

無作為化試験（M15-656 試験及び M16-043 試験）では，無イベント生存期間（以下「EFS」）は無作為化から，CR 又は CRi からの再発，PD，治験薬を 6 サイクル以上投与後の治療不成功（CR，CRi 又は MLFS 達成不成功と定義），又は何らかの理由による死亡が認められた日までの日数と定義した。

規定されたイベントが発現しなかった場合，最終病勢評価日で打ち切りとした。無作為割付け後に病勢評価がない被験者のデータは，無作為割付けの時点で打ち切りとした。

微小残存病変：

微小残存病変（以下「MRD」）陰性は，骨髄で測定した白血球あたりの残存芽球が $10^{-3}$ 未満（閾値）と定義した。

被験者に対する治療効果は，直前の身体検査，骨髄検査結果及び直前の血液検査値に基づいて判定した。また，特別の定めのない限り，病勢に関連するすべての評価項目は，治験責任医師及び血液学的検査担当者の評価に基づいた。第 III 相二重盲検試験（M15-656 試験及び M16-043 試験）では，治験責任医師及び血液学検査担当者による評価に加えて，独立評価委員会（以下「IRC」）による評価も行うこととした。なお，IRC による評価は，実施医療機関と共有されないこととした。本概要では，特に断りのない限り治験責任医師による判定結果を示す。

各試験の有効性評価項目，統計解析について以下に示す。

#### 2.7.3.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験

##### 2.7.3.1.3.1.1 M15-656 試験

有効性の評価項目：

本試験の主要評価項目は，CR + CRi 率（治験責任医師の評価）及び OS とした（日本及び EU）。なお，米国の場合，本試験は OS を単一の有効性の主要評価項目とした。

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，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，及び EORTC QLQ-C30 の 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。また，他の副次的評価項目は，CR 又は 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。

解析対象集団及び中間解析：

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。本試験の有効性の解析は，グループ 2 のすべての被験者（FAS）を対象として実施した。

本試験では中間解析を 2 回実施した。第 1 回目の中間解析は，2018 年 10 月 1 日にデータカットオフした。計画では，グループ 2 で最初の 225 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する予定であったが，グループ 2 の 225 番目及び 226 番目の被験者が同日に無作為化されたため，第 1 回目の中間解析は 226 名を対象とした。この第 1 回目の中間解析では，グループ 2 で最初に無作為化された 226 名を対象に，治験責任医師の評価に基づいて，IDMC が 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）して解析した。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も実施し，全体集団と日本人部分集団の有効性を比較した。

本臨床的有効性の概要では，特に断りのない限り FAS（グループ 2）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。

解析方法：

有効性の主要及び重要な副次的評価項目の解析には，固定順序法を用いることとした。有効性の重要な副次的評価項目及び対応する順位は，CR＋CRi の主要解析前に統計解析計画書で規定した（M15-656 試験_統計解析計画書 Table 9）。有効性の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れないこととした。

日本及び EU では，CR＋CRi 率（治験責任医師の評価）及び OS を主要評価項目とした。効果判定基準に基づいて，CR＋CRi が認められた被験者の割合を算出した。無作為割付け後に効果判定基準に基づく病勢評価がない被験者の場合，CR＋CRi 率については無効例とみなすこととした。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 Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて，サイクル 2 開始時までの投与群間の CR＋CRi 率を比較し，更に，サイクル 2 開始時までの CR＋CRi 率については 95%信頼区間を求めた。

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，固定順序法を用いることとした。有効性の重要な副次的評価項目及び対応する順位は，CR＋CRi の主要解析前に統計解析計画書で規定した（M15-656 試験_統計解析計画書 Table 9）。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 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 及び副次評価項目の検定は O’Brien-Fleming（以下「OBF」）境界に基づいた。第 1 回目及び第 2 回目の中間解析及び今後実施する最終解析で用いる各評価項目の OBF 境界の詳細を統計解析計画書に示した（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 境界を表 2.7.3-2 に示した。

輸血非依存率については，ベースライン後に輸血非依存となった被験者の割合を算出し，95%信頼区間を求めた。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 CMH 検定を用いて，2 群を比較した。ベースライン時の輸血依存からベースライン後の輸血非依存への転換率を推定した。転換率は，赤血球及び血小板で評価した。

PRO（EQ-5D-5L，並びに EORTC QLQ-C30 及び PROMIS Cancer Fatigue SF 7a のサブスケール / 項目）については，各評価時の記述統計量を算出した。投与群間の差の検定には線形混合効果回帰モデルを使用し，各評価時の値の平均変化量を算出してベースライン値からの統計学的な有意差を特定した。また，投与群内の各評価時のベースライン値からの変化量を判定する。追加解析には，増悪までの時間や改善までの時間を含めた。

EFS については，EFS の分布で 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の比較を行った。

MRD については，MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者（CR + CRi，又は CR + CRh）の割合を算出し，95%信頼区間を求めた。MRD の別の閾値についても，有効性の結果との関連性を解析した。分子マーカーサブグループでの CR + CRi 率，CR + CRh 率及び CR 率，並びに OS を評価した。

表 2.7.3-2. 日本及び EU での 2 回目の中間解析における実際のアルファ消費境界値及び順位付けされた評価項目に関する情報分数

| Endpoints for EU and EU Reference Countries | Information Fraction | Interim Boundary *P*-value (two-sided) |
|---|---|---|
| 1. CR + CRi | First 226 subjects | 0.01 |
| 1. OS | 75% (270 events) | 0.02 |
| 3. CR + CRi rate by the initiation of Cycle 2 | 100% | 0.05 |
| 4. Postbaseline RBC transfusion independence | 98% | 0.047 |
| 5. CR + CRi rate in IDH1/IDH2 | 100% | 0.05 |
| 6. CR Rate | 98% | 0.047 |
| 7. CR + CRi rate in FLT3 | 100% | 0.05 |
| 8. Postbaseline platelet transfusion independence | 98% | 0.047 |
| 9. EFS | 87% (313/360 events) | 0.032 |
| 10. CR + CRi MRD response rate | 100% | 0.05 |
| 11. OS in IDH1/IDH2 | NA | 0.0002 |
| 12. OS in FLT3 | NA | 0.0002 |
| 13. EORTC QLQ-C30 GHS / QoL | NA | 0.0002 |
| 14. PROMIS Cancer Fatigue SF7a | NA | 0.0002 |

CR = complete remission; CR + CRi = composite complete remission rate; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; EFS = event-free survival; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; GHS / QoL = Global Health Status Quality of Life; IDH = Isocitrate dehydrogenase; MRD = minimal/measurable residual disease; NA = not applicable; OS = overall survival; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; RBC = red blood cell

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 19

#### 2.7.3.1.3.1.2 M14-358 試験

有効性の評価項目：

本試験では，CR 率，CRi 率，CRh 率，PR 率，MLFS 率，RD 率，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等を評価した。

解析対象集団：

有効性の解析には，FAS を用いた。本試験の FAS 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とした。用量漸増ステージ並びに拡大ステージ 1 及び 2 の被験者を統合し，以下のデータセットで解析を行うこととした。

- 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
- ベネトクラクス 800 mg をアザシチジンと併用投与した被験者
- ベネトクラクス（すべての用量レベル：400 mg，800 mg，1200 mg）をアザシチジンと併用投与した被験者

解析方法：

ORR，CR 率，CRh 率，CRi 率，CR＋CRh 率，CR＋CRi 率，サイクル 2 開始時までの CR＋CRh 率及び CR＋CRi 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を算出し，95%信頼区間を求めた。

寛解持続期間（CR，CR＋CRh 又は CR＋CRi 持続期間）及び OS の分布を Kaplan-Meier 法で推定し，それぞれの中央値及び 95%信頼区間を示した。また，輸血非依存期間の解析を実施した（平均値，中央値，範囲）。

MRD のデータに基づく探索的な解析として，MRD レベルが $10^{-3}$ 未満，$10^{-3}$ 以上，又は未測定に分類し，CR，CR＋CRi，又は CR＋CRh 達成被験者の割合を算出した。MRD レベルが $10^{-3}$ 未満，$10^{-3}$ 以上，又は未測定に分類し，OS，寛解持続期間（CR＋CRh 又は CR＋CRi 持続期間）の分布を Kaplan-Meier 法で推定し，それぞれの中央値及び 95%信頼区間を示した。

#### 2.7.3.1.3.1.3 M13-834 試験 Arm C

有効性の評価項目：

CR 率，CRi 率，PR 率，MLFS 率，RD 率，MR 率を評価した。また，無形成（サイクル 1 の投与完了後 7 日間以上生存した被験者で，骨髄無形成による血球減少症の発現中に死亡）も評価基準として設定した。

解析対象集団：

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。

解析方法：

ORR，CR 率，CRi 率，CR＋CRi 率及び 95%信頼区間を算出した。更に，MLFS，RD 及び無形成に該当する被験者の割合及び 95%信頼区間を算出することとした。TTP の分布については，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，中央値及び 95%信頼区間を示した。

#### 2.7.3.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

##### 2.7.3.1.3.2.1 M16-043 試験

有効性の評価項目：

本試験の主要評価項目は OS 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の比較を行うこととした。

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，及び 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，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。

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，固定順序法を用いることとした。有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目及び対応する順序については統計解析計画書で規定した（M16-043 試験_統計解析計画書 Table 7）。有効性の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。

解析対象集団：

有効性の解析には，FAS を用いた。本試験の FAS は，無作為化された全被験者より構成することとした。

中間解析及び独立データモニタリング委員会：

統計解析計画書では，事前に詳細を定めた FAS に関する中間解析を，O'Brien-Fleming 境界に基づいて，死亡イベントが 100 件（必要総数 133 件の 75%）に達した時点で実施することを規定した。この中間解析を実施するために，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフした。実際の死亡者数 103 例を含む FAS に対して，独立データモニタリング委員会（IDMC）による審査が行われた。OS の解析結果で，事前に規定した有効性中止の基準を満たさなかったため本試験は継続することとなった（詳細は M16-043 試験 CSR 主要解析 11.1.3.3 項を参照）。

死亡イベント数が事前に定めた 133 件に達した時点（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）で 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。

また，主要解析時及び 6 ヵ月後の追跡調査時に，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た。

解析方法：

CR + CRi 率，CR + CRh 率及び CR 率，並びにそれぞれの 95%信頼区間を算出した。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 CMH 検定を用いて，投与群間の CR + CRi 率，CR + CRh 率及び CR 率をそれぞれ比較した。

EFS について，各投与群の EFS 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の比較を行った。

輸血依存について，ベースライン後に輸血非依存となった被験者の割合を算出し，95%信頼区間を求めた。年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上）及び発症様式（初発，二次性）で層別化した CMH 検定を用いて，2 群を比較した。ベースライン時の輸血依存からベースライン後の輸血非依存への転換率を推定した。転換率は赤血球及び血小板で評価した。

サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率について，サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率及び 95%信頼区間を算出した。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 CMH 検定を用いて，サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率を投与群間で比較した。

CR + CRi 及び MRD 陰性，又は CR + CRh 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した。

EQ-5D-5L，並びに EORTC QLQ-C30 及び PROMIS Cancer Fatigue SF 7a のサブスケール / 項目については，各評価時の記述統計量を算出した。投与群間の差の検定には線形混合効果回帰モデルを使用し，各評価時の値の平均変化量を算出してベースライン値からの統計学的な有意差を特定した。また，投与群内の各評価時のベースライン値からの変化量も判定した。追加解析には，増悪までの時間や改善までの時間を含めた。

#### 2.7.3.1.3.2.2 M14-387 試験

有効性の評価項目：

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。

解析対象集団：

有効性の解析は，FAS（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。第 I 相パート，初期第 II 相パート，第 II 相コホート C の被験者を統合し，以下のデータセットで解析を行った。

- ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者
- ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者（骨髄増殖性腫瘍［以下「MPN」］を除く）
- ベネトクラクス（すべての用量レベル：600 mg 及び 800 mg）を LDAC と併用投与した被験者

解析方法：

ORR，CR 率，CRh 率，CRi 率，CR + CRh 率，CR + CRi 率，ベースライン後に輸血非依存となった被験者の割合を算出し，95%信頼区間を求めた。

寛解持続期間（CR，CR + CRh 又は CR + CRi 持続期間）及び OS の分布を Kaplan-Meier 法で推定し，それぞれの中央値及び 95%信頼区間を示した。輸血非依存期間については，平均値，中央値及び範囲を算出した。

MRD のデータに基づく探索的な解析として，MRD レベルが $10^{-3}$ 未満，$10^{-3}$ 以上，又は未測定に分類し，CR，CR + CRi，又は CR + CRh 達成被験者の MRD 陰性割合を算出した。また，MRD レベルが $10^{-3}$ 未満 / 以上 / 未測定に分類し，OS，寛解持続期間（CR + CRh 又は CR + CRi 持続期間）の分布を Kaplan-Meier 法で推定し，それぞれの中央値及び 95%信頼区間を示した。

#### 2.7.3.1.3.3 単剤投与試験

##### 2.7.3.1.3.3.1 M14-212 試験

有効性の評価項目：

有効性の主要評価項目は，AML 改訂 IWG 規準に基づく寛解（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。

有効性の副次的評価項目は，CR 率，CRi 率，CR + CRi 率，寛解持続期間，TTP，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。

有効性の解析対象集団：

有効性の解析対象集団は，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。

有効性の解析：

ORR，CR 率，CRi 率，CR＋CRi 率，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については，95%信頼区間を算出することとした。

寛解持続期間，TTP，PFS 及び OS は，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，それぞれの中央値及び 95%信頼区間を算出することとした。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。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

#### 2.7.3.2.1.1 M15-656 試験

本試験は，年齢又は併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクスとアザシチジン又はプラセボとアザシチジンを併用投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，国際共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。本試験の主要目的は，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 CR＋CRi 率及び OS が，プラセボとアザシチジンを併用投与したときと比較して改善するか評価した。

本試験の治験実施計画書 Amendment 1 以降では，若年者で強力な寛解導入療法の適応とならない被験者も組み入れることが可能となるように変更した。また，初版の治験実施計画書までに組み入れられた被験者は 2 名（グループ 1），Amendment 1 以降に組み入れられた被験者は 431 名（グループ 2）であり，そのうち 37 名が日本人であった。また，その他に中国のみを対象とした非盲検中国人安全性コホートに 10 名が組み入れられた。上記の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，有効性の解析はグループ 2 の 431 名で実施した。グループ 2 では 431 名が無作為化され（V400 mg＋AZA 群 286 名，プラセボ＋AZA 群 145 名），このうち V400 mg＋AZA 群では 282 名，プラセボ＋AZA 群では 143 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。本試験では中間解析を 2 回実施した。第 1 回目の中間解析（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日）では，グループ 2 で最初に無作為化された 226 名を対象に，CR＋CRi 率のみを解析した（CR＋CRi 率の主要解析）。第 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）では，グループ 2 で無作為化されたすべての被験者（FAS）を対象に，すべての有効性の評価項目について解析した。

第 2 回データカットオフ時の FAS の内訳及び人口統計学的特性はそれぞれ 2.7.3.3.1.1.1.1 項及び 2.7.3.3.1.2.1 項に示した。グループ 2 で最初に無作為化された 226 名の第 1 回データカットオフ時までの内訳及び人口統計学的特性については，M15-656 試験 CSR 中間解析（5.3.5.1-1 項）を参照のこと。

グループ 1 及びグループ 2 で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者でベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値（範囲）は，V400 mg＋AZA 群 7.6 ヵ月（0.0–30.7 ヵ月）及びプラセボ＋AZA 群 4.3 ヵ月（0.1–24.0 ヵ月）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　5.1.1）。

本概要では，FAS の第 2 回目の中間解析に基づく結果を示すが，CR＋CRi 率についてはグループ 2 で最初に無作為化された 226 名の第 1 回の中間解析に基づく結果も示す。

主要評価項目：

CR＋CRi 率（第 1 回中間解析：グループ 2 で最初に無作為化された 226 名）：

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（$P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.7.3-4）。

OS（FAS）：

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（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，図 2.7.3-12）。

副次的評価項目（FAS）：

寛解率及び寛解持続期間：

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 群が 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%］）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.7.3-5）。また，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–推定不能［以下「NE」］）であり，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（表 2.7.3-26）。

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）（表 2.7.3-27）。また，CR＋CRh 持続期間の中央値は V400 mg＋AZA 群では 17.8 ヵ月（95%信頼区間：15.3 ヵ月–NE）であり，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（表 2.7.3-28）。

初回寛解までの期間：

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%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.7.3-5）。

輸血非依存を達成した被験者の割合：

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（それぞれ 51 名［35.2%］及び 72 名［49.7%］）と比較して割合が統計学的に有意に高かった（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 + LDAC 群（49 名［33.8%］）と比較して割合が統計学的に有意に高かった（各 $P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.7.3-34）。

MRD：

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 23.4%（67 名 / 286 名）であり，プラセボ + AZA 群（7.6%［11 名 / 145 名］）と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__7.1）。

PROMIS：

PROMIS による評価での，ベースラインの疲労度スコアは，V400 mg + AZA 群では 53.86，プラセボ + AZA 群では 54.97 であり，両投与群で同程度であった。疲労度スコアのベースラインからの変化量（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）は，サイクル 5（1 日目）では–3.036 及び–0.796，サイクル 7（1 日目）では–2.263 及び–1.976，サイクル 9（1 日目）では–3.377 及び–0.990，サイクル 11（1 日目）では–2.209 及び–1.745，サイクル 13（1 日目）では–1.644 及び–1.453，サイクル 21（1 日目）では–1.664 及び 1.364 であり，V400 mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも改善した。しかし，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群間で臨床的に意義のある違いはなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__6.1）。

GHS / QoL：

ベースラインの GHS / QoL スコアは，V400 mg + AZA 群では 52.61，プラセボ + AZA 群では 55.96 であり，両投与群で同程度であった。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 群で，サイクル 3（1 日目）では 7.073 及び 5.660，サイクル 5（1 日目）では 10.011 及び 4.918，サイクル 7（1 日目）では 7.843 及び 5.785，サイクル 9（1 日目）では 12.260 及び 7.390，サイクル 11（1 日目）では 10.034 及び 5.912，サイクル 13（1 日目）では 8.833 及び 8.073，サイクル 17（1 日目）では 9.478 及び 6.021，サイクル 21（1 日目）では 9.340 及び–3.159 であり，V400 mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも改善した。しかし，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群間で臨床的に意義のある違いはなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__6.2）。

EFS：

EFS は，V400 mg + AZA 群では，プラセボ + AZA 群と比較して改善が認められた。治験責任医師の効果判定に基づく 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］）（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__5.1.1，Figure 14.2__14.1.1）。

IRC による評価：

寛解率，寛解持続期間及び EFS について，IRC の評価に基づく解析も実施したが，治験責任医師の評価に基づく解析の結果と同様であった。詳細は M15-656 試験 CSR（11.1.1.3.1 項）を参照のこと。

表 2.7.3-3. 全生存期間の要約（M15-656 試験）：FAS

| | Placebo + AZA (N = 145) | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 286) |
|---|---|---|
| Events (deaths) - n (%) | 109 (75.2%) | 161 (56.3%) |
| Duration of overall survival (months) | | |
| 25th [95% CI] | 3.4 [2.1, 4.9] | 4.8 [2.8, 6.5] |
| Median [95% CI] | 9.6 [7.4, 12.7] | 14.7 [11.9, 18.7] |
| 75th [95% CI] | 18.7 [14.7, 28.8] | - |
| 6-month survival estimate [95% CI] | 63.9% [55.5%, 71.2%] | 71.9% [66.3%, 76.8%] |
| 12-month survival estimate [95% CI] | 43.8% [35.5%, 51.8%] | 55.8% [49.7%, 61.5%] |
| 24-month survival estimate [95% CI] | 18.3% [11.1%, 27.0%] | 36.5% [29.7%, 43.4%] |
| Treatment comparison: | | |
| Stratified@ | | |
| *P*-value from log-rank test | <0.001*** | |
| *P*-value from Wilcoxon test | 0.003** | |
| Cox proportional hazard model | | |
| Hazard ratio [95% CI] | 0.662 [0.518, 0.845] | |
| *P*-value | <0.001*** | |

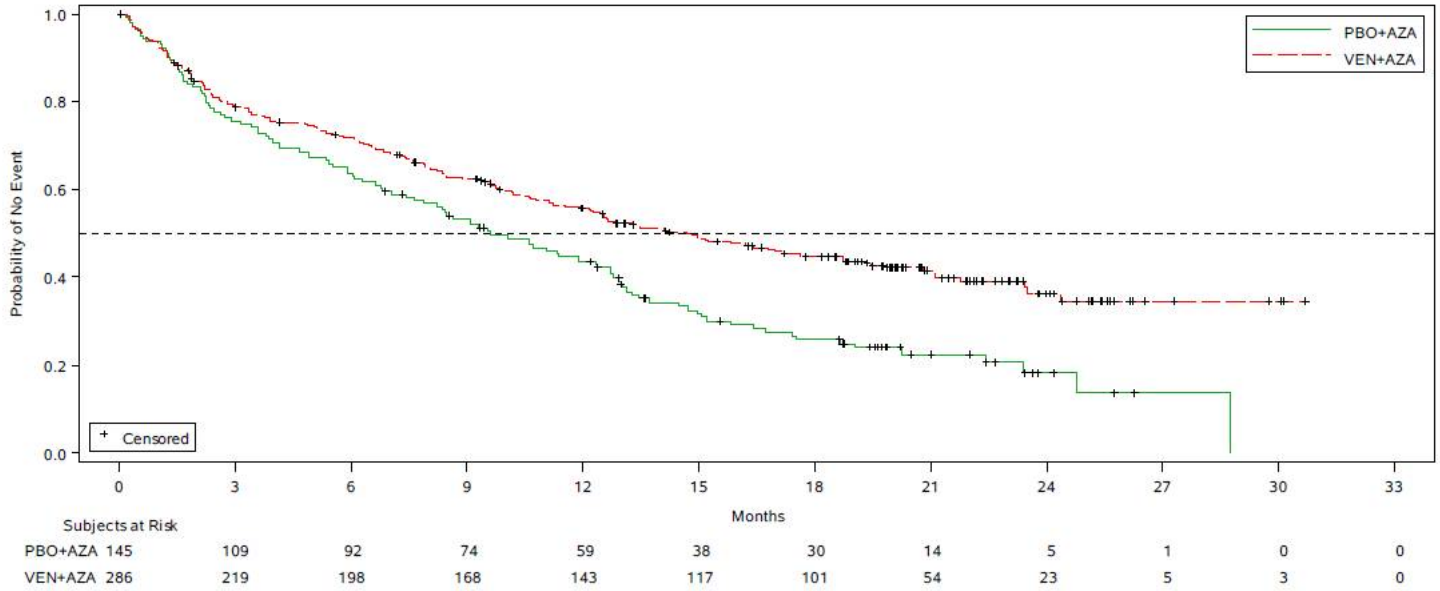
AZA = Azacitidine, CI = confidence interval; FAS = full analysis set.

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

***, **, * at $P = 0.001, 0.01, 0.05$ levels, respectively.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__1.1

図 2.7.3-12.　　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M15-656 試験）：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+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; FAS = full analysis set; 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

表 2.7.3-4. CR 及び CRi に関連する評価項目（M15-656 試験）：第 1 回中間解析（最初に無作為化された 226 名）

| Full Analysis Set Group 2<br>- Including the First 226 Subjects for CR+CRi Interim Analysis | Placebo + AZA<br>(N = 79) | Venetoclax 400 mg + AZA<br>(N = 147) | *P*-value @ | *P*-value $ |
|---|---|---|---|---|
| CR+CRi Rate (as best response) - n (%) [95% CI]# | | | | |
| CR | 12 (15.2) [8.1, 25.0] | 44 (29.9) [22.7, 38.0] | | |
| CRi | 8 (10.1) [4.5, 19.0] | 52 (35.4) [27.7, 43.7] | | |
| CR+CRi | 20 (25.3) [16.2, 36.4] | 96 (65.3) [57.0, 73.0] | <0.001*** | <0.001*** |

Group 2: Enrolled not under original protocol.
# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.
@ *P*-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age (18 - < 75, >= 75) and Cytogenetics (Intermediate Risk, Poor Risk) from interactive voice response system (IVRS) / interactive web response system (IWRS).
$ *P*-value is from Fisher's exact test.
***, **, * at *P* = 0.001, 0.01, 0.05 levels, respectively.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 01OCT2018.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__1A

表 2.7.3-5. CR 及び CRi に関連する評価項目（M15-656 試験）：第 2 回中間解析（FAS）

| Full Analysis Set Group 2 | Placebo + AZA<br>(N = 145) | Venetoclax 400 mg + AZA<br>(N = 286) | *P*-value @ | *P*-value $ |
|---|---|---|---|---|
| CR+CRi Rate (as best response) - n (%) [95% CI]# | | | | |
| CR | 26 (17.9) [12.1, 25.2] | 105 (36.7) [31.1, 42.6] | <0.001*** | <0.001*** |
| CRi | 15 (10.3) [5.9, 16.5] | 85 (29.7) [24.5, 35.4] | | |
| CR+CRi | 41 (28.3) [21.1, 36.3] | 190 (66.4) [60.6, 71.9] | <0.001*** | <0.001*** |

| Full Analysis Set Group 2 | Placebo + AZA (N = 145) | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 286) | *P*-value @ | *P*-value $ |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with Best Response of CR+CRi - Mean(SD) Median [range] | | | | |
| Time to First Response (months) | | | | |
| CR+CRi | 3.3 (2.61) 2.8 [0.8-13.2] | 2.1 (1.82) 1.3 [0.6-9.9] | | |
| Time to Best Response (months) | | | | |
| CR | 4.5 (2.95) 4.0 [1.0-13.2] | 4.5 (4.38) 3.2 [0.9-24.5] | | |
| CRi | 3.5 (2.77) 3.4 [0.8-11.2] | 2.4 (2.03) 1.3 [0.6-8.8] | | |
| CR+CRi | 4.2 (2.89) 3.7 [0.8-13.2] | 3.6 (3.66) 2.3 [0.6-24.5] | | |
| CR+CRi Rate (as best response) by Initiation of Cycle 2 - n (%) [95% CI]# | | | | |
| CR | 3 (2.1) [0.4, 5.9] | 37 (12.9) [9.3, 17.4] | | |
| CRi | 8 (5.5) [2.4, 10.6] | 87 (30.4) [25.1, 36.1] | | |
| CR+CRi | 11 (7.6) [3.8, 13.2] | 124 (43.4) [37.5, 49.3] | <0.001*** | <0.001*** |

Group 2: Enrolled not under original protocol.
# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.
@ *P*-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age (18 - < 75, >= 75) and Cytogenetics (Intermediate Risk, Poor Risk) from interactive voice response system (IVRS) / interactive web response system (IWRS).
$ *P*-value is from Fisher's exact test.
***, **, * at *P* = 0.001, 0.01, 0.05 levels, respectively.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__2.1.1

#### 2.7.3.2.1.2 M14-358 試験

本試験は，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療 AML 患者を対象に，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用して経口投与したときの安全性，薬物動態及び有効性を検討する第 Ib 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験であった。本概要ではベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの結果を示す。なお，ベネトクラクスを decitabine と併用投与したときの結果は M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析（5.3.5.2-2 項）に示した。

本試験の用量漸増ステージの主要目的は，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクス（規定用量 400，800 及び 1200 mg）をアザシチジンと併用して経口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 を算出することであった。

データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で，ベネトクラクス＋アザシチジン群（用量漸増ステージ）に合計 22 名，ベネトクラクス 400 mg＋アザシチジン群及びベネトクラクス 800 mg＋アザシチジン群に各 25 名（拡大ステージ 1），並びにベネトクラクス 400 mg＋アザシチジン群に 55 名（拡大ステージ 2）の合計 127 名にベネトクラクスが投与された。本試験全体で，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 名であり，ベネトクラクス投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 6.4 ヵ月（0.1–38.1 ヵ月），4.8 ヵ月（0.1–40.1 ヵ月）及び 4.5 ヵ月（0.4–12.2 ヵ月）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__7.1.1）。

本試験の被験者の内訳の詳細は 2.7.3.3.1.1.1.2 項に示した。アザシチジンとベネトクラクス 400 mg を併用投与した被験者 84 名及びベネトクラクス（すべての用量レベル）を併用投与した被験者 127 名の人口統計学的特性は 2.7.3.3.1.2.1 項に示した。また，ベネトクラクスの規定用量別の被験者の人口統計学的特性は表 2.7.3-36 に示した。

<u>併用投与時でのベネトクラクスの用量の検討：</u>

用量漸増ステージのベネトクラクス＋アザシチジン群では，いずれの用量でも用量制限毒性（以下「DLT」）は認められなかった。拡大ステージ 1 のベネトクラクス 400 mg 及び 800 mg とアザシチジン併用時の安全性及び有効性の比較では，有害事象の発現状況にわずかな差が認められたこと，有効性及びベネトクラクス 800 mg 投与時の好中球数回復に要する期間延長による潜在的なリスクを考慮して，ベネトクラクスの RPTD を 400 mg に決定した。更に，拡大ステージ 2 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ときの安全性及び有効性を確認した。

寛解率及び寛解持続期間：

ベネトクラクス 400 mg，800 mg 及び 1200 mg をアザシチジンと併用投与したときの主な有効性評価項目の結果を表 2.7.3-6，CR + CRi に関連する評価項目を表 2.7.3-7 に示す。ベネトクラクス 400 mg，800 mg 及び 1200 mg をアザシチジンと併用投与したときの CR + CRi 率はそれぞれ 71.4%，59.5%及び 33.3%であり，CR + CRi 持続期間の中央値はそれぞれ 21.9 ヵ月（95%信頼区間：15.1–30.2 ヵ月），16.1 ヵ月（95%信頼区間：10.9–31.0 ヵ月）及び 5.8 ヵ月（95%信頼区間：2.3–9.4 ヵ月）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.3.1.1）。

初回寛解までの期間：

ベネトクラクス 400 mg，800 mg 及び 1200 mg をアザシチジンと併用投与したときの，初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値はそれぞれ 1.2 ヵ月，1.2 ヵ月及び 3.4 ヵ月であった（表 2.7.3-7）。

OS：

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 OS の中央値は 16.4 ヵ月（95%信頼区間：11.3–24.5 ヵ月）であり，12 ヵ月生存率は 56.9%（95%信頼区間：45.6%–66.7%）であった。ベネトクラクス 800 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（37 名）での OS の中央値は 19.8 ヵ月（95%信頼区間：7.7–28.5 ヵ月）であり，12 ヵ月生存率は 58.8%（95%信頼区間：41.2%–72.8%）であった。ベネトクラクス 1200 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（6 名）での OS の中央値は 8.8 ヵ月（95%信頼区間：0.9–17.0 ヵ月）であり，12 ヵ月生存率は 16.7%（95%信頼区間：0.8%–51.7%）であった（図 2.7.3-13）。

また，CR + CRi を達成した被験者の OS は CR + CRi を達成できなかった被験者の OS と比較して長かった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 11.1.1.8 項）。

輸血非依存を達成した被験者の割合：

ベネトクラクス 400 mg，800 mg 及び 1200 mg をアザシチジンと併用投与したときに，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の割合はそれぞれ 61.9%，62.2%及び 50.0%であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__2.1.1）。

MRD：

ベネトクラクス 400 mg，800 mg 及び 1200 mg をアザシチジンと併用投与したときに，CR + CRi を達成した被験者のうち MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者の割合はそれぞれ 48.3%（60 名中 29 名），45.5%（22 名中 10 名）及び 0%（2 名中 0 名）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__3.2.2.1）。

表 2.7.3-6. 主な有効性評価項目（M14-358 試験）：FAS

| | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 84) | Venetoclax 800 mg + AZA (N = 37) | Venetoclax 1200 mg + AZA (N = 6) |
|---|---|---|---|
| Subject best IWG response - n (%) | | | |
| Complete remission (CR) | 37 (44.0%) | 15 (40.5%) | 1 (16.7%) |
| Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) | 23 (27.4%) | 7 (18.9%) | 1 (16.7%) |
| Partial remission (PR) | 0 | 1 (2.7%) | 0 |
| Morphologically leukemia free state (MLFS) | 6 (7.1%) | 8 (21.6%) | 2 (33.3%) |
| Resistant disease (RD) | 14 (16.7%) | 5 (13.5%) | 1 (16.7%) |
| Disease progression (PD) | 2 (2.4%) | 0 | 0 |
| Discontinued with no response data (DS) | 2 (2.4%) | 1 (2.7%) | 1 (16.7%) |
| Non-response but still active (NR) | 0 | 0 | 0 |
| Objective response rate (CR+CRi+PR) n (%) [95%CI] | 60 (71.4%) [60.5%, 80.8%] | 23 (62.2%) [44.8%, 77.5%] | 2 (33.3%) [4.3%, 77.7%] |
| Leukemia response rate (CR+CRi+PR+MLFS) n (%) [95%CI] | 66 (78.6%) [68.3%, 86.8%] | 31 (83.8%) [68.0%, 93.8%] | 4 (66.7%) [22.3%, 95.7%] |
| Study duration (months) Median [range] | 28.1 [24.9 - 55.4] | 39.3 [34.2 - 53.0] | 43.9 [43.2 - 46.2] |

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IWG = International Working Group.
Study duration is defined as cutoff date - first dose of study drug + 1.
相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.1.1

表 2.7.3-7. CR 及び CRi に関連する評価項目（M14-358 試験）：FAS

| | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 84) | Venetoclax 800 mg + AZA (N = 37) | Venetoclax 1200 mg + AZA (N = 6) |
|---|---|---|---|
| CR + CRi rate (as best response) - n (%) [95%CI]# | | | |
| CR | 37 (44.0%) [33.2%, 55.3%] | 15 (40.5%) [24.8%, 57.9%] | 1 (16.7%) [0.4%, 64.1%] |
| CRi | 23 (27.4%) [18.2%, 38.2%] | 7 (18.9%) [8.0%, 35.2%] | 1 (16.7%) [0.4%, 64.1%] |
| CR + CRi | 60 (71.4%) [60.5%, 80.8%] | 22 (59.5%) [42.1%, 75.2%] | 2 (33.3%) [4.3%, 77.7%] |
| Subjects with best response of CR/CRi – mean (SD) median [range] | | | |
| Time to the 1st response (month) | 1.8 (1.38) 1.2 [0.7 - 7.7] | 1.8 (1.28) 1.2 [0.8 - 5.3] | 3.4 (1.12) 3.4 [2.6 - 4.2] |
| Time to best response (month) | 2.6 (2.29) 1.4 [0.7 - 10.9] | 2.5 (2.71) 1.3 [0.8 - 12.8] | 4.8 (3.14) 4.8 [2.6 - 7.0] |
| Subjects with best response of CR | | | |
| Time to the 1st response (month) | 1.8 (1.27) 1.2 [0.7 - 5.5] | 1.7 (1.25) 1.2 [0.9 - 5.3] | 4.2 (NE) 4.2 [4.2 - 4.2] |
| Time to best response (month) | 3.0 (2.57) 2.1 [0.7 - 10.9] | 2.7 (3.17) 1.3 [0.9 - 12.8] | 7.0 (NE) 7.0 [7.0 - 7.0] |

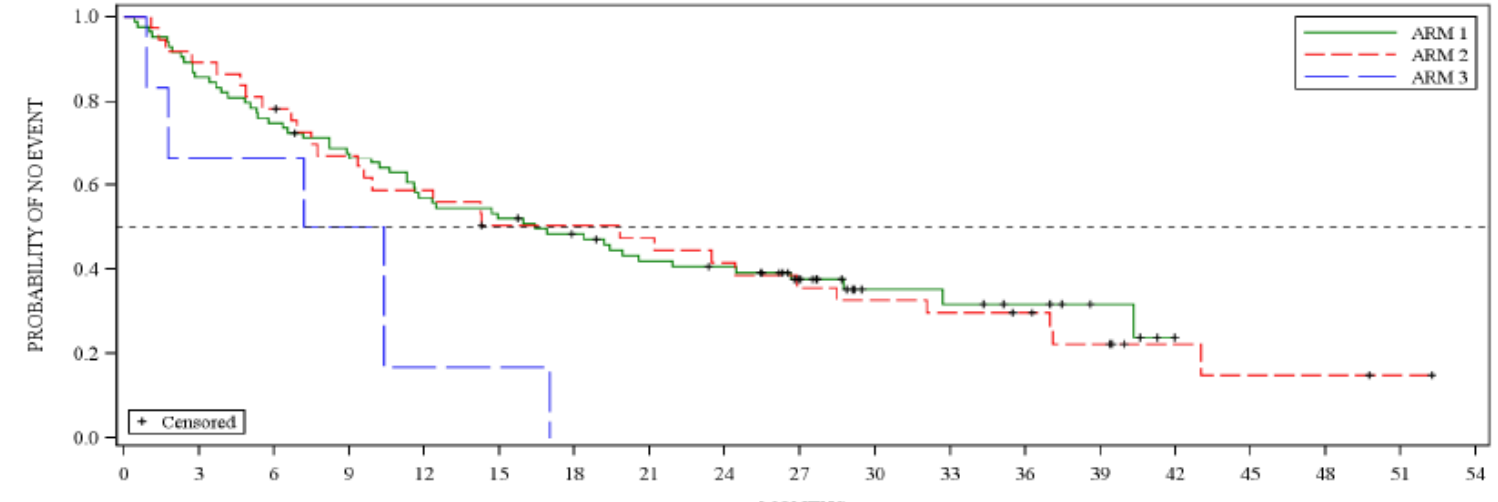
| | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 84) | Venetoclax 800 mg + AZA (N = 37) | Venetoclax 1200 mg + AZA (N = 6) |
|---|---|---|---|
| Subjects with best response of CRi | | | |
| Time to the 1st response (month) | 1.9 (1.57) 1.3 [0.8 - 7.7] | 2.1 (1.39) 2.0 [0.8 - 4.2] | 2.6 (NE) 2.6 [2.6 - 2.6] |
| CR + CRi rate at initiation of Cycle 2 (as best response) - n (%) [95%CI]# | | | |
| CR | 17 (20.2%) [12.3%, 30.4%] | 10 (27.0%) [13.8%, 44.1%] | 0 |
| CRi | 22 (26.2%) [17.2%, 36.9%] | 5 (13.5%) [4.5%, 28.8%] | 0 |
| CR + CRi | 39 (46.4%) [35.5%, 57.6%] | 15 (40.5%) [24.8%, 57.9%] | 0 |

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; FAS = full analysis set; SD = standard deviation; CR/CRi = CR + CRi.

Time to best response is defined as days from the first dose of venetoclax/Azacitidine to best response of CR or CRi.
Time to 1st response is defined as days from the first dose of venetoclax/Azacitidine to the 1st response of CR or CRi.
# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.

相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.2.1

図 2.7.3-13. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M14-358 試験）：FAS




| | EVENTS | --------NO EVENT RATE ESTIMATE (95% CI) -------- MONTH 6 | MONTH 12 | MONTH 24 | MEDIAN MONTHS (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| ARM 1: VEN 400 MG + AZA (N=84) | 54 | 75.0( 64.3, 82.9) | 56.9( 45.6, 66.7) | 40.5( 29.8, 50.9) | 16.4 ( 11.3, 24.5) |
| ARM 2: VEN 800 MG + AZA (N=37) | 28 | 78.4( 61.4, 88.5) | 58.8( 41.2, 72.8) | 41.5( 25.3, 56.9) | 19.8 ( 7.7, 28.5) |
| ARM 3: VEN 1200 MG + AZA (N=6) | 6 | 66.7( 19.5, 90.4) | 16.7( 0.8, 51.7) | NA | 8.8 ( 0.9, 17.0) |

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; FAS = full analysis set.

相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2 2.1.1.1

#### 2.7.3.2.1.3 M13-834 試験 Arm C

M13-834 試験 Arm C は日本人の未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者を対象に，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性，薬物動態及び有効性を検討する第 I/II 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験であった。Arm C の有効性に関する目的は，ベネトクラクスの ORR，TTP 及び寛解持続期間に及ぼす影響を予備的に検討することであった。

Arm C には，データカットオフ日（2019 年 1 月 18 日）時点で 6 名の被験者が組み入れられ，ベネトクラクス投与期間の中央値（範囲）は，8.7 ヵ月（0.7–19.0 ヵ月）であった。

本試験の被験者の内訳の詳細及び人口統計学的特性は，それぞれ 2.7.3.3.1.1.1.3 項及び 2.7.3.3.1.2.1 項に示した。

寛解率及び初回寛解までの期間：

CR + CRi 率（達成被験者数）は 83.3%（6 名中 5 名），CR + CRh 率は 50.0%（6 名中 3 名），CR 率は 50.0%（6 名中 3 名），ORR（CR + CRi + PR）は 83.3%（6 名中 5 名）であった。6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点での推定 CR + CRi 率はいずれも 50.0%であった。初回寛解（CR + CRi）になるまでの期間の中央値（範囲）は 1.0 ヵ月（0.8–5.5 ヵ月）であり，最良効果が CR 又は CRi になるまでの期間の中央値（範囲）は 4.5 ヵ月（0.8–16.0 ヵ月）であり，TTP の中央値は 6.2 ヵ月（95%信頼区間：5.1–NE）であった（表 2.7.3-8，表 2.7.3-9，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 26，Table 27）。

OS：

本試験のデータカットオフ日時点で，6 名中 4 名は生存中であり，OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点での推定生存率はそれぞれ 100.0%（95%信頼区間：100.0%–100.0%）及び 60.0%（95%信頼区間：12.6%–88.2%）であった（表 2.7.3-22，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.2_3.4）。

輸血非依存を達成した被験者の割合：

ベースライン後に輸血非依存（赤血球及び血小板）となった被験者の割合は 50.0%（6 名中 3 名），赤血球輸血非依存となった被験者の割合は 66.7%（6 名中 4 名），血小板輸血非依存となった被験者の割合は 50.0%（6 名中 3 名）であった（表 2.7.3-34）。

MRD：

本試験では MRD の評価は実施しなかった。

表 2.7.3-8. 主な有効性評価項目（M13-834 試験 Arm C）

| | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 6) |
|---|---|
| Subject best IWG response - n (%) | |
| Complete remission (CR) | 3 (50.0%) |
| Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) | 2 (33.3%) |
| Partial remission (PR) | 0 |
| Morphologically leukemia free state (MLFS) | 0 |
| Resistant disease (RD) | 1 (16.7%) |
| Disease progression (PD) | 0 |
| Discontinued with no response data (DS) | 0 |
| Non-response but still active (NR) | 0 |
| Objective response rate (CR + CRi + PR): n (%) [95% CI]# | 5 (83.3%) [35.9%, 99.6%] |
| Leukemia response rate (CR + CRi + PR + MLFS): n (%) [95% CI]# | 5 (83.3%) [35.9%, 99.6%] |

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; IWG = International Working Group.
# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.
相互参照：M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 24

表 2.7.3-9. CR 及び CRi に関連する評価項目（M13-834 試験 Arm C）

| | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 6) |
|---|---|
| CR + CRi rate (as best response) - n (%) [95%CI]# | |
| CR | 3 (50.0%) [11.8%, 88.2%] |
| CRi | 2 (33.3%) [4.3%, 77.7%] |
| CR + CRi | 5 (83.3%) [35.9%, 99.6%] |
| Subjects with best response of CR/CRi – mean (SD) median [range] | |
| Time to the 1st response (month) | 1.8 (2.04) 1.0 [0.8 - 5.5] |
| Time to best response (month) | 5.5 (6.22) 4.5 [0.8 - 16.0] |
| Subjects with best response of CR | |
| Time to the 1st response (month) | 2.4 (2.64) 1.0 [0.8 - 5.5] |
| Time to best response (month) | 8.6 (6.43) 5.4 [4.5 - 16.0] |
| Subjects with best response of CRi | |
| Time to the 1st response (month) | 0.9 (0.09) 0.9 [0.8 - 1.0] |
| CR + CRi rate at initiation of Cycle 2 (as best response) - n (%) [95%CI]# | |
| CR | 0 |

| | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 6) |
|---|---|
| CRi | 4 (66.7%) [22.3%, 95.7%] |
| CR + CRi | 4 (66.7%) [22.3%, 95.7%] |

AZA = azacitidine; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; SD = standard deviation; CR/CRi = CR + CRi.

Time to best response is defined as days from the first dose of venetoclax/Azacitidine to best response of CR or CRi.
Time to 1st response is defined as days from the first dose of venetoclax/Azacitidine to the 1st response of CR or CRi.
# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.

相互参照：M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 25

### 2.7.3.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

#### 2.7.3.2.2.1 M16-043 試験

本試験は，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，ベネトクラクス又はプラセボを LDAC と併用投与する第 III 相，国際共同，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。本試験の主要目的は，未治療の AML 患者にベネトクラクスを LDAC と併用投与した際に，プラセボを LDAC と併用投与したときと比較して OS が延長するか評価することであった。

本試験には 211 名が登録された（V600 mg + LDAC 群 143 名，プラセボ + LDAC 群 68 名）。このうち V600 mg + LDAC 群では 142 名，プラセボ + LDAC 群では 68 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。2019 年 2 月 15 日にデータカットオフして主要解析を実施し，2019 年 8 月 15 日に再びデータカットオフして 6 ヵ月後の追跡調査の解析を実施した。本試験の被験者の内訳の詳細及び人口統計学的特性は，それぞれ 2.7.3.3.1.1.2.1 項及び 2.7.3.3.1.2.2 項に示した。

ベネトクラクス投与期間の中央値（範囲）は，主要解析時点では，V600 mg + LDAC 群 3.9 ヵ月（0.0–17.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群 1.7 ヵ月（0.1–14.2 ヵ月）であった。6 ヵ月後の追跡調査時点の中央値（範囲）は，V600 mg + LDAC 群 4.1 ヵ月（0.0–23.5 ヵ月），プラセボ + LDAC 群 1.7 ヵ月（0.1–20.2 ヵ月）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__2.1，6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__2.1A）。

主要評価項目：

OS：

主要解析時点では，OS の中央値は V600 mg + LDAC 群が 7.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6–10.1 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群は 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］）（表 2.7.3-10，図 2.7.3-14）。6 ヵ月後の追跡調査時点では，OS の中央値は V600 mg + LDAC 群が 8.4 ヵ月（95%信頼区間：5.9–10.1 ヵ月）であり，プラセボ + LDAC 群は 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］）（表 2.7.3-10，図 2.7.3-15）。

副次的評価項目：

有効性の重要な副次的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（M16-043 試験統計解析計画書 Table 7），主要評価項目（OS）で有意差が認められなかったため，副次的評価項目の検定結果は参考として示した。

寛解率及び寛解持続期間：

主要解析時点では，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 群では 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）であった（*P* < 0.001，CMH 検定）（表 2.7.3-30）。CR + CRi 持続期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群 10.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9 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（表 2.7.3-31）。

初回寛解までの期間：

主要解析時点で，初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は，V600 mg + LDAC 群 1.1 ヵ月（0.8-4.7 ヵ月）に対して，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%），プラセボ + LDAC 群 2.9%（95%信頼区間：0.4%–10.2%）であった（*P* < 0.001，CMH 検定）（表 2.7.3-30，M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2　2.1.1）。

輸血非依存を達成した被験者の割合：

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%）であったのに対して，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 群の 53 名（37.1%）に対して，プラセボ + LDAC 群では 11 名（16.2%）であった（表 2.7.3-35）。

MRD：

主要解析時点で，CR + CRi を達成した被験者のうち MRD 陰性（< $10^{-3}$）を達成した被験者は，V600 mg + LDAC 群 143 名のうち 8 名（5.6%）であり，そのうち 6 名は MRD が検出下限未満（< $10^{-4}$）であった。プラセボ + LDAC 群 68 名のうち 1 名（1.5%）は CR + CRi を達成し MRD 陰性も達成したが，MRD が検出下限未満（< $10^{-4}$）であった被験者はいなかった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 13）。

PROMIS：

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 群では 54.28，プラセボ＋LDAC 群では 54.89 であり，両投与群で同程度であった。疲労度スコアのベースラインからの変化量（V600 mg＋LDAC 群及びプラセボ＋LDAC 群）については，サイクル 3（1 日目）では–2.940 及び 1.567，サイクル 5（1 日目）では–5.259 及び–0.336，サイクル 7（1 日目）では–4.625 及び–3.818，サイクル 9（1 日目）では–5.101 及び–3.453 であった。また，サイクル 3 及びサイクル 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（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 10）。

GHS / QoL：

主要解析時点で，ベースラインの GHS / QoL スコアは，V600 mg＋LDAC 群では 56.96，プラセボ＋LDAC 群では 54.52 であり，両投与群で同程度であった。GHS / QoL スコアのベースラインからの変化量は，V600 mg＋LDAC 群及びプラセボ＋LDAC 群で，サイクル 3（1 日目）では 4.857 及び 1.941，サイクル 5（1 日目）では 16.015 及び 2.627，サイクル 7（1 日目）では 10.599 及び 3.481，サイクル 9（1 日目）では 13.299 及び 6.918 であった。また，サイクル 5，サイクル 7 及びサイクル 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（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 11）。

EFS：

主要解析時点で，EFS は，V600 mg＋LDAC 群では，プラセボ＋LDAC 群と比較して改善が認められた。治験責任医師の効果判定に基づく 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 群では 2.0 ヵ月（95%信頼区間：1.6–3.1 ヵ月）であった（HR＝0.583，95%信頼区間：0.416–0.817，*P*＝0.002［層別 log-rank 検定，両側検定］）（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 12，Figure 3）。

IRC による評価：

寛解率（CR＋CRi 率及び CR 率），寛解持続期間（CR＋CRi 持続期間）及び EFS について，IRC の評価に基づく解析も実施したが，治験責任医師の評価に基づく解析の結果と同様であった。詳細は M16-043 試験 CSR（11.1.1.3.1 項）を参照のこと。

表 2.7.3-10. 全生存期間の要約（M16-043 試験［主要解析及び 6 ヵ月後の追跡調査］）：FAS

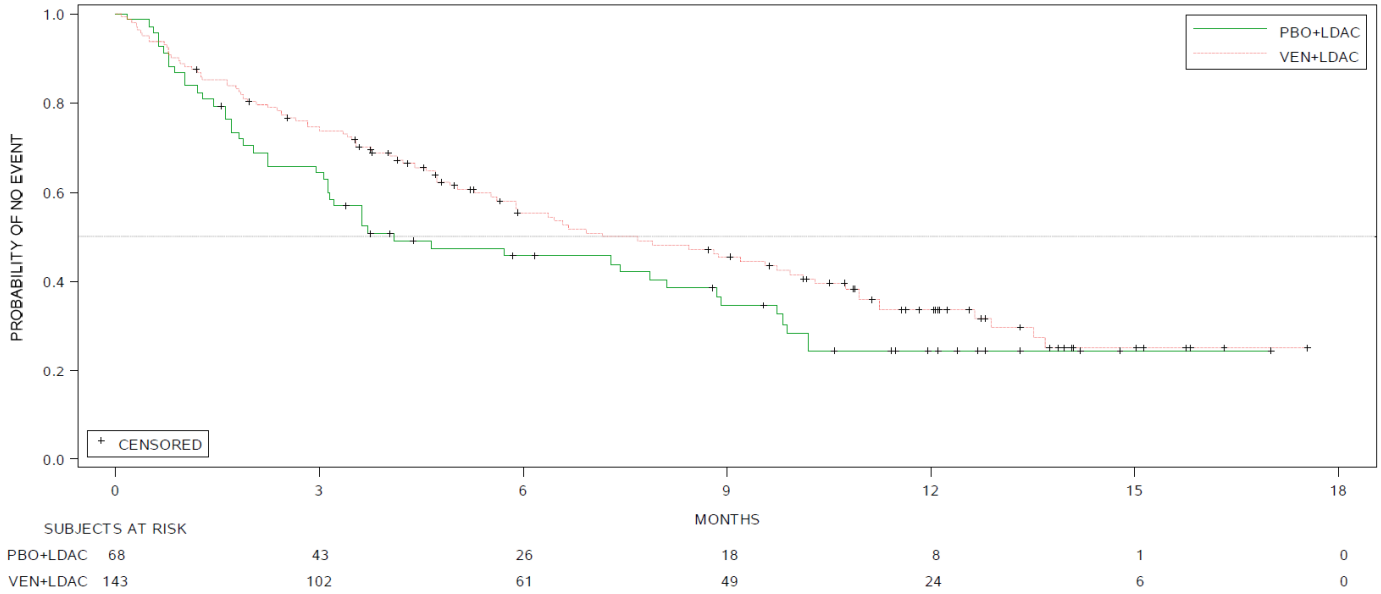
| Parameter | Primary Analysis (Data Cutoff: 15 February 2019) | | 6-Month Follow-Up (Data Cutoff: 15 August 2019) | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo + LDAC (N = 68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) | Placebo + LDAC (N = 68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) |
| Events (deaths) - n (%) | 47 (69.1%) | 86 (60.1%) | 54 (79.4%) | 99 (69.2%) |
| Duration of overall survival (months) | | | | |
| 25th [95% CI] | 1.7 [1.0, 3.0] | 2.8 [1.8, 4.1] | 1.7 [1.0, 3.0] | 2.8 [1.8, 4.1] |
| Median [95% CI] | 4.1 [3.1, 8.8] | 7.2 [5.6 ,10.1] | 4.1 [3.1, 8.1] | 8.4 [5.9, 10.1] |
| 75th [95% CI] | 10.2 [8.8, -] | - [11.2, -] | 14.3 [8.8, 20.8] | 20.1 [11.9, - ] |
| 6-month survival estimate [95% CI] | 45.8% [33.4%, 57.3%] | 55.4% [46.4%, 63.4%] | 46.4% [34.2%, 57.8%] | 56.5% [47.9%, 64.3%] |
| 12-month survival estimate [95% CI] | 24.4% [14.1%, 36.2%] | 33.5% [24.8%, 42.5%] | 25.8% [15.8%, 36.9%] | 32.8% [24.8%, 40.9%] |
| 24-month survival estimate [95% CI] | NA | NA | NA | NA |
| Treatment comparison: | | | | |
| Stratified[@] | | | | |
| *P*-value from log-rank test | 0.114 | | 0.040 | |
| *P*-value from Wilcoxon test | 0.038 | | 0.034 | |
| Cox proportional hazard model | | | | |
| Hazard ratio [95% CI] | 0.749 [0.524, 1.071] | | 0.704 [0.503, 0.985] | |
| *P*-value | 0.114 | | 0.041 | |

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LDAC = low dose cytarabine; NA = not applicable.

@ Stratified by AML status (de novo, secondary) and age (18 - <75, ≥75 years) from interactive voice response system (IVRS)/interactive web response system (IWRS).

相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2__1.1 及び 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.2__1.1A

図 2.7.3-14. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M16-043 試験［主要解析］）：FAS

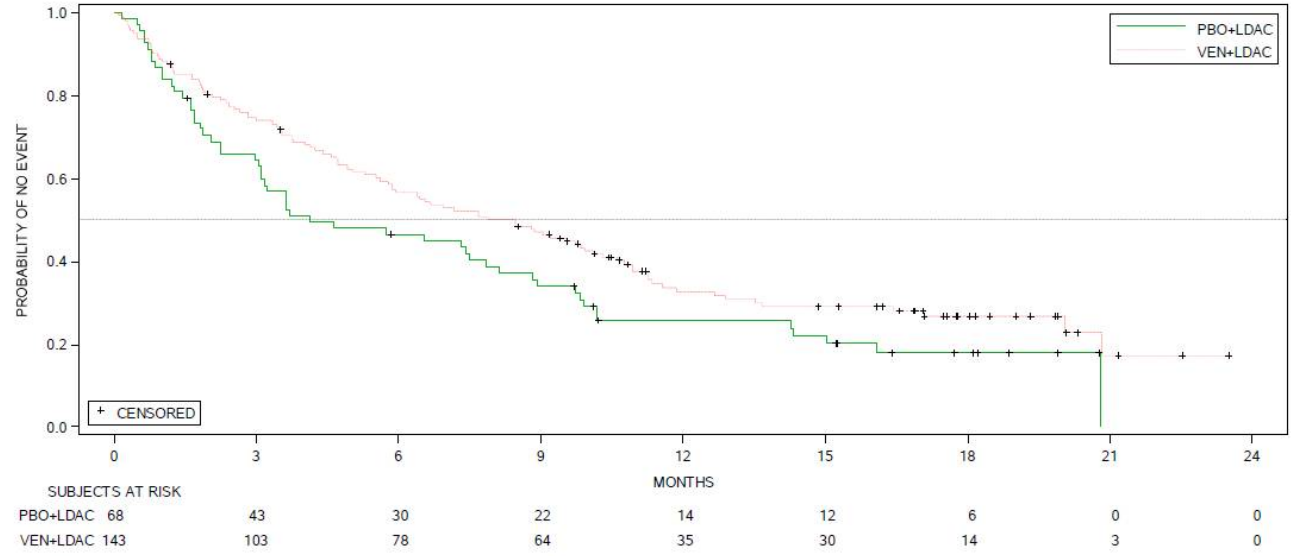



| | EVENTS | SURVIVAL ESTIMATE (95% CI) MONTH 6 | SURVIVAL ESTIMATE (95% CI) MONTH 12 | MONTH 24 | MEDIAN (MONTHS) [95% CI] | LOG-RANK P-VALUE$ | COX PH HR[95% CI]$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PBO+LDAC (N=68) | 47 | 45.8% ( 33.4%, 57.3%) | 24.4% ( 14.1%, 36.2%) | NA | 4.1 ( 3.1, 8.8) | | |
| 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; Cox PH = Cox proportional hazard model; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; NA = not available; PBO = placebo; VEN = venetoclax.

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

図 2.7.3-15. 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］）：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; NA = not available; PBO = placebo; VEN = venetoclax.

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.2__1.1A

### 2.7.3.2.2.2 M14-387 試験

本試験は，年齢，併存疾患により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及び安全性，並びに有効性を予備的に評価するための第 I/II 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験であった。

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評価し，投与スケジュール，最大耐量（以下「MTD」）及び初期第 II 相パートの推奨用量（以下「RPTD」）を検討することであった。初期第 II 相パートの主要目的は，ORR 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（CYP3A を強力に阻害する薬剤等）を追加したときの ORR を評価することであった。

データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で，第 I 相パートでは合計 18 名（規定用量 600 mg：8 名，800 mg：10 名），初期第 II 相パート（規定用量 600 mg）では 53 名，第 II 相コホート C（規定用量 600 mg）では 21 名が治験薬の投与を受けた。ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）を LDAC と併用投与した被験者 92 名のベネトクラクス投与期間の中央値（範囲）は 4.0 ヵ月（0.2–41.8 ヵ月）であった。また，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者 82 名のベネトクラクス投与期間の中央値（範囲）は 4.2 ヵ月（0.2–41.8 ヵ月）であった。

本試験の被験者の内訳は 2.7.3.3.1.1.2.2 項に示した。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者 82 名，及びベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）を LDAC と併用投与した全被験者 92 名の人口統計学的特性は 2.7.3.3.1.2.2 項に示した。

併用投与時でのベネトクラクスの用量の検討：

第 I 相パートで，用量レベル 1（ベネトクラクス 600 mg）に登録された被験者では DLT の発現は認められず，サイクル 2 を開始する前に投与中断となったのは 1 名だけであった。それに対し，用量レベル 2（ベネトクラクス 800 mg）に登録された被験者では，10 名のうち 1 名が治験実施計画書で定義された DLT を発現し，別の 2 名はサイクル 1 の最後に臨床的に骨髄中に白血病細胞がない状態に至ったものの，サイクル 2 の投与の延期が必要となった。これらの結果及び 600 mg の用量レベルで登録さ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 併用下でのベネトクラクスの MTD 及び RPTD を 600 mg に決定した。

寛解率及び寛解持続期間：

ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したときの主な有効性評価項目の結果を表 2.7.3-11，CR + CRi に関連する評価項目を表 2.7.3-12 に示す。ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者での，ORR（CR + CRi + PR）はそれぞれ 53.3%及び 54.9%であった。CR + CRi 率はそれぞれ 52.2%及び 53.7%，CR + CRi 持続期間の中央値はそれぞれ 9.8 ヵ月（95%信頼区間：5.3–14.8 ヵ月）及び 9.8 ヵ月（95%信頼区間：5.3–14.9 ヵ月）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.7.1）。

初回寛解までの期間：

ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者での，初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 1.6 ヵ月（0.7–14.9 ヵ月）及び 1.4 ヵ月（0.8–14.9 ヵ月）であった（表 2.7.3-12）。

OS：

ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者での，OS の中央値はそれぞれ 9.0 ヵ月（95%信頼区間：5.6–13.3 ヵ月）及び 9.7 ヵ月（95%信頼区間：5.7–14.0 ヵ月）であった（図 2.7.3-16）。また，CR + CRi を達成した被験者の OS は CR + CRi を達成できなかった被験者の OS と比較して長かった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 11.1.1.2.6 項）。

輸血非依存を達成した被験者の割合と持続期間：

ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）を LDAC と併用投与した被験者 92 名中 68 名（73.9%）がベースライン時に赤血球又は血小板輸血依存であったが，輸血依存の被験者 68 名中 28 名（41.2%）は，治験薬投与中に輸血非依存となった。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者 82 名中 60 名（73.2%）がベースライン時に赤血球又は血小板輸血依存であったが，輸血依存の被験者 60 名中 27 名（45.0%）は，治験薬投与中に輸血非依存となった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__4.1，Table 14.2__2.1）。

MRD：

ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したときに，CR + CRi 及び MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者の割合はそれぞれ 33.3%（48 名中 16 名）及び 31.8%（44 名中 14 名）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 19）。

表 2.7.3-11. 主な有効性評価項目（M14-387 試験）：FAS

| | Venetoclax 600 mg QD or 800 mg QD + LDAC (N = 92) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (N = 82) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (Without prior MPN) (N = 78) |
|---|---|---|---|
| Subject best IWG response - n (%) | | | |
| Complete remission (CR) | 22 (23.9%) | 21 (25.6%) | 21 (26.9%) |
| Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) | 26 (28.3%) | 23 (28.0%) | 23 (29.5%) |
| Partial remission (PR) | 1 (1.1%) | 1 (1.2%) | 1 (1.3%) |

| | Venetoclax 600 mg QD or 800 mg QD + LDAC (N = 92) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (N = 82) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (Without prior MPN) (N = 78) |
|---|---|---|---|
| Morphologically leukemia free state (MLFS) | 7 (7.6%) | 6 (7.3%) | 6 (7.7%) |
| Resistant disease (RD) | 21 (22.8%) | 19 (23.2%) | 17 (21.8%) |
| Disease progression (PD) | 6 (6.5%) | 4 (4.9%) | 3 (3.8%) |
| Discontinued with no response data (DS) | 9 (9.8%) | 8 (9.8%) | 7 (9.0%) |
| Non-response but still active (NR) | 0 | 0 | 0 |
| Objective response rate (ORR: CR + CRi + PR): n (%) [95%CI]# | 49 (53.3%) [42.6%, 63.7%] | 45 (54.9%) [43.5%, 65.9%] | 45(57.7%) [46.0%, 68.8%] |
| Leukemia response rate (CR + CRi + PR + MLFS): n (%) [95%CI]# | 56 (60.9%) [50.1%, 70.9%] | 51 (62.2%) [50.8%, 72.7%] | 51 (65.4%) [53.8%, 75.8%] |
| Study duration (months): Median [range] | 40.9 [26.3 – 54.6] | 40.3 [26.3 – 54.6] | 40.1 [26.3 – 54.6] |

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IWG = International Working Group; LDAC = low dose cytarabine; MPN = myeloproliferative neoplasm; QD = once daily.

# 95% confidence interval is from the exact binomial distribution.

Study duration is defined as cutoff date - first dose of study drug + 1.

相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.1.2

表 2.7.3-12. CR 及び CRi に関連する評価項目（M14-387 試験）：FAS

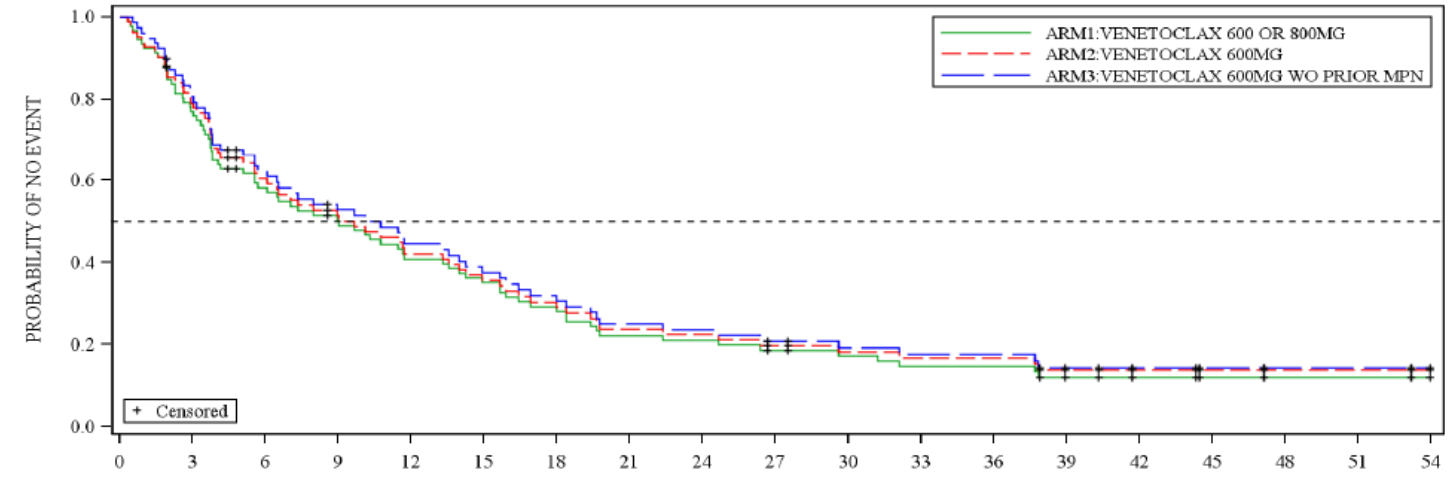
| | Venetoclax 600 mg QD or 800 mg QD + LDAC (N = 92) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (N = 82) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (Without prior MPN) (N = 78) |
|---|---|---|---|
| CR + CRi rate (as best response) - n (%) [95%CI]# | | | |
| CR | 22 (23.9%) [15.6%, 33.9%] | 21 (25.6%) [16.6%, 36.4%] | 21 (26.9%) [17.5%, 38.2%] |
| CRi | 26 (28.3%) [19.4%, 38.6%] | 23 (28.0%) [18.7%, 39.1%] | 23 (29.5%) [19.7%, 40.9%] |
| CR + CRi | 48 (52.2%) [41.5%, 62.7%] | 44 (53.7%) [42.3%, 64.7%] | 44 (56.4%) [44.7%, 67.6%] |
| Subjects with best response of CR/CRi – mean (SD) median [range] | | | |
| Time to the 1st response (month) | 2.7 (2.79) 1.6 [0.7 - 14.9] | 2.6 (2.77) 1.4 [0.8 - 14.9] | 2.6 (2.77) 1.4 [0.8 - 14.9] |
| Time to best response (month) | 4.1 (4.24) 2.8 [0.8 - 22.4] | 4.0 (4.36) 2.8 [0.8 - 22.4] | 4.0 (4.36) 2.8 [0.8 - 22.4] |
| Subjects with best response of CR | | | |
| Time to the 1st response (month) | 1.7 (1.31) 1.0 [0.7 - 5.5] | 1.7 (1.32) 1.1 [0.8 - 5.5] | 1.7 (1.32) 1.1 [0.8 - 5.5] |
| Time to best response (month) | 4.8 (5.04) 3.0 [0.9 - 22.4] | 4.8 (5.15) 3.0 [0.9 - 22.4] | 4.8 (5.15) 3.0 [0.9 - 22.4] |
| Subjects with best response of CRi | | | |
| Time to the 1st response (month) | 3.5 (3.41) 2.7 [0.8 - 14.9] | 3.4 (3.47) 2.7 [0.8 - 14.9] | 3.4 (3.47) 2.7 [0.8 - 14.9] |
| CR + CRi rate at initiation of Cycle 2 (as best response) - n (%) [95%CI]# | | | |
| CR | 6 (6.5%) [2.4%, 13.7%] | 6 (7.3%) [2.7%, 15.2%] | 6 (7.7%) [2.9%, 16.0%] |

| | Venetoclax 600 mg QD or 800 mg QD + LDAC (N = 92) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (N = 82) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (Without prior MPN) (N = 78) |
|---|---|---|---|
| CRi | 19 (20.7%) [12.9%, 30.4%] | 17 (20.7%) [12.6%, 31.1%] | 17 (21.8%) [13.2%, 32.6%] |
| CR + CRi | 25 (27.2%) [18.4%, 37.4%] | 23 (28.0%) [18.7%, 39.1%] | 23 (29.5%) [19.7%, 40.9%] |

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; FAS = full analysis set; LDAC = low dose cytarabine; MPN = myeloproliferative neoplasm; QD = once daily; SD = standard deviation; CR/CRi = CR + CRi.

All dosed subjects are included in the calculation of rate.
Time to best response is defined as days from the first dose of venetoclax/LDAC to best response of CR/CRi.
Time to 1st response is defined as days from the first dose of venetoclax/LDAC to the 1st response of CR/CRi.
# 95% CI is from the exact binomial distribution.
相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.2__1.1.2

図 2.7.3-16. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M14-387 試験）：FAS




| | EVENTS | NO EVENT RATE ESTIMATE(95% CI) MONTH 6 | MONTH 12 | MONTH 24 | MEDIAN MONTHS [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| VENETOCLAX 600 OR 800MG (N=92) | 77 | 58.2( 47.3, 67.5) | 40.8( 30.6, 50.8) | 21.0( 13.2, 30.1) | 9.0 ( 5.6, 13.3) |
| VENETOCLAX 600MG (N=82) | 67 | 60.4( 48.9, 70.1) | 42.2( 31.2, 52.7) | 22.4( 13.9, 32.2) | 9.7 ( 5.7, 14.0) |
| VENETOCLAX 600MG WO PRIOR MPN (N=78) | 63 | 62.2( 50.4, 72.0) | 44.4( 32.9, 55.2) | 23.6( 14.6, 33.8) | 10.1 ( 6.1, 14.2) |

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; MPN = myeloproliferative neoplasm; WO = without.

相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.1.1

#### 2.7.3.2.3 単剤投与試験

##### 2.7.3.2.3.1 M14-212 試験

本試験は，AML 患者を対象に，ベネトクラクス単剤の経口投与による予備的な有効性及び安全性を評価する第 II 相，非盲検，多施設共同試験であった。本試験の主要目的は，再発若しくは難治性の 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。副次的目的は，AML 患者に対するベネトクラクス経口投与の予備的な安全性を評価することであった。

本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。血液疾患に続発した二次性 AML 患者 13 名（MDS 併発患者 11 名，MPN の既往歴のある患者 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）から構成され，81.3%の被験者が HMA での治療経験があった。骨髄中の芽球割合の中央値（範囲）は 50.0%（5.0%–97.0%）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（表 2.7.3-38）。

被験者 32 名はいずれも 800 mg まで増量し，このうち 15 名は更に 1200 mg まで増量した。被験者 32 名でのベネトクラクスの投与期間の中央値は 62 日間（範囲：13–244 日間）であった。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（71.9%）及び PD に関連した有害事象（9.4%）であった（表 2.7.3-37）。

有効性の主要評価項目は，AML 改訂 IWG 規準に基づく，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。

寛解率：

全体として，被験者 32 名中 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 / 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効果が示された（表 2.7.3-13）。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（表 2.7.3-14）。

MRD：

データカットオフ時点では，被験者の 43.5%（23 名中 10 名）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（M14-212 試験 CSR Table 14.2　5）。

表 2.7.3-13.　主な有効性評価項目（M14-212 試験）

| | All Subjects N = 32 | |
|---|---|---|
| | n (%) | [95% CI] |
| Subject Response | | |
| Complete remission (CR) | 2 (6.3) | |
| Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) | 4 (12.5) | |
| Partial remission (PR) | 0 | |
| Stable disease (SD) | 17 (53.1) | |
| Disease progression (PD) | 8 (25.0) | |
| Incomplete data | 1 (3.1) | |
| Objective remission rate (CR + CRi + PR) | 6 (18.8) | [7.2, 36.4] |
| Complete remission rate (CR + CRi) | 6 (18.8) | [7.2, 36.4] |

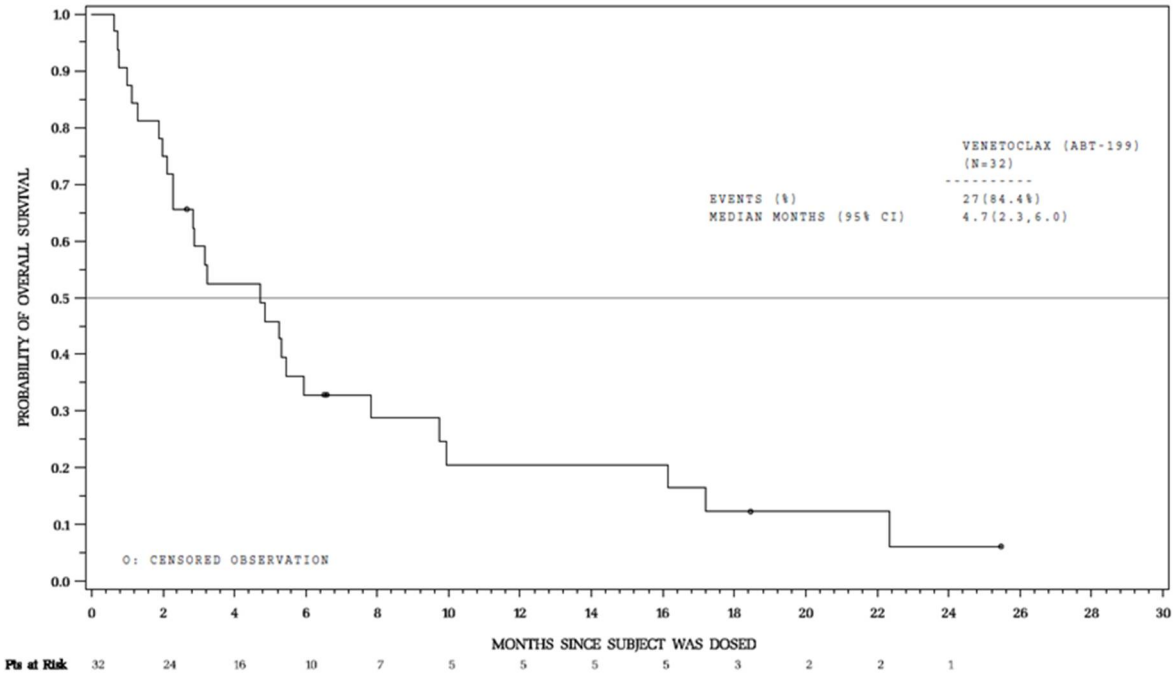
CI = confidence interval.
95% CI is from the exact binomial distribution.
相互参照：M14-212 試験 CSR Table 14.2　1.1

表 2.7.3-14.　全生存期間（M14-212 試験）

| | All Subjects N = 32 |
|---|---|
| Number (%) of subjects | |
| Died | 27 (84.4) |
| Still alive | 5 (15.6) |
| Duration of overall survival, months [95% CI] | |
| 25th percentile | 2.0 [0.8, 2.9] |
| 50th percentile | 4.7 [2.3, 6.0] |
| 75th percentile | 9.7 [5.3, 22.3] |
| Estimate proportion of subjects still alive, % [95% CI] | |
| at Month 6 | 36.1% [19.9%, 52.6%] |
| at Month 12 | 20.5% [8.0%, 37.0%] |

CI = confidence interval.
相互参照：M14-212 試験 CSR Table 15

図 2.7.3-17. 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（M14-212 試験）




CI = confidence interval.
相互参照：M14-212 試験 CSR Figure 5

## 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.3.3.1 試験対象集団

#### 2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

##### 2.7.3.3.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した試験（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験 Arm C）で，ベネトクラクスの投与を中止した理由として多かったのは形態学的再発及び疾患進行であった。以下に，M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験 Arm C の被験者の内訳を示す。

###### 2.7.3.3.1.1.1.1 M15-656 試験

本試験のグループ 2 で無作為化されたすべての被験者（FAS）の第 2 回のデータカットオフ日（2020 年 1 月 4 日）までのベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳を以下に示す（表 2.7.3-15）。なお，グループ 2 で最初に無作為化された 226 名の第 1 回目のデータカットオフ時までの内訳は M15-656 試験 CSR 中間解析（5.3.5.1-1 項）を参照のこと。

本試験のグループ 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 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

V400 mg + AZA 群では 173 名（60.5%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡 161 名（56.3%）であった。プラセボ + AZA 群では 112 名（77.2%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡 109 名（75.2%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__2.3.2）。

V400 mg + AZA 群では 209 名（73.1%）がベネトクラクスの投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（64 名，22.4%）及び疾患進行に関連のない有害事象（43 名，15.0%）であった。プラセボ + AZA 群では 127 名（87.6%）がプラセボの投与を中止し，中止理由として多かったのは死亡（23 名，15.9%）及び同意撤回（22 名，15.2%）であった（表 2.7.3-15）。

V400 mg + AZA 群では 209 名（73.1%）が AZA の投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（64 名，22.4%）及び疾患進行に関連のない有害事象（43 名，15.0%）であった。プラセボ + AZA 群では 127 名（87.6%）が AZA の投与を中止し，中止理由として多かったのは死亡（23 名，15.9%），同意撤回（22 名，15.2%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__2.2.2）。

表 2.7.3-15. ベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳（M15-656 試験）

| DISCONTINUATION DUE TO | Placebo+AZA (N = 145) n (%) | Venetoclax 600 mg +AZA (N = 286) n (%) | Total (N = 431) n (%) |
|---|---|---|---|
| Primary Reasons | 127 (87.6) | 209 (73.1) | 336 (78.0) |
| Adverse event - related to progression | 5 (3.4) | 5 (1.7) | 10 (2.3) |
| Adverse event - not related to progression | 13 (9.0) | 43 (15.0) | 56 (13.0) |
| Withdrew consent | 22 (15.2) | 26 (9.1) | 48 (11.1) |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Physician decision | 9 (6.2) | 17 (5.9) | 26 (6.0) |
| Non-compliance with study drug | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.2) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Progressive disease | 21 (14.5) | 9 (3.1) | 30 (7.0) |
| Morphologic relapse | 15 (10.3) | 64 (22.4) | 79 (18.3) |
| Treatment failure | 13 (9.0) | 4 (1.4) | 17 (3.9) |
| Death | 23 (15.9) | 39 (13.6) | 62 (14.4) |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Other | 5 (3.4) | 1 (0.3) | 6 (1.4) |

AZA = azacitidine.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__2.1.2

#### 2.7.3.3.1.1.1.2 M14-358 試験

本概要ではアザシチジンと併用投与した被験者の内訳を示す。用量漸増ステージ（ベネトクラクス規定用量 400 mg，800 mg 又は 1200 mg）に合計 22 名，拡大ステージ 1（ベネトクラクス規定用量 400 mg 及び 800 mg 群に各 25 名）に 50 名，及び拡大ステージ 2（ベネトクラクス規定用量 400 mg）に 55 名の合計 127 名にベネトクラクスが投与された。本試験全体で，規定用量 400 mg，800 mg 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 名であり，そのうちデータカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で試験を中止した被験者はそれぞれ 74 名（88.1%），36 名（97.3%）及び 6 名（100.0%）であった。ベネトクラクス規定用量 400 mg が投与された被験者で試験の中止理由として多かったのは疾患進行であり，ベネトクラクスの規定用量間で大きな差異はなかった。

ベネトクラクスの投与を中止した被験者数は，規定用量 400 mg，800 mg 及び 1200 mg が投与された被験者でそれぞれ 75 名（89.3%），36 名（97.3%）及び 6 名（100.0%）であり，中止理由として多かったのは疾患進行であった（表 2.7.3-16）。

アザシチジンの投与を中止した被験者数は，規定用量 400 mg，800 mg 及び 1200 mg が投与された被験者でそれぞれ 77 名（91.7%），36 名（97.3%）及び 6 名（100.0%）であった。アザシチジンの中止理由として多かったのは疾患進行であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__2.2）。

**表 2.7.3-16. ベネトクラクスの投与中止理由の内訳（M14-358 試験）**

| DISCONTINUATION DUE TO | Venetoclax 400 mg + AZA (N = 84) n (%) | Venetoclax 800 mg + AZA (N = 37) n (%) | Venetoclax 1200 mg + AZA (N = 6) n (%) |
|---|---|---|---|
| Primary reasons | 75 (89.3) | 36 (97.3) | 6 (100) |
| Adverse event - not related to progression | 17 (20.2) | 6 (16.2) | 1 (16.7) |
| Adverse event - related to progression | 3 (3.6) | 4 (10.8) | 0 |
| Investigator request | 2 (2.4) | 1 (2.7) | 0 |
| Progressive disease per protocol | 27 (32.1) | 9 (24.3) | 4 (66.7) |
| Toxicity | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| Withdrew consent | 2 (2.4) | 4 (10.8) | 0 |
| Other | 23 (27.4) | 12 (32.4) | 1 (16.7) |

AZA = azacitidine.

相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__2.1.1

#### 2.7.3.3.1.1.3 M13-834 試験 Arm C

AML 患者を対象にベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した M13-834 試験の Arm C では 6 名が登録され，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を受けた。データカットオフ日（2019 年 1 月 18 日）時点で疾患進行に関連のない有害事象，同意撤回，疾患進行により各 1 名が投与を中止した（ベネトクラクス及びアザシチジンとも同一の理由で投与中止：M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1__3.3.1.2, Table 14.1__3.3.2）。残る 3 名は治験薬の投与を継続中であった。

### 2.7.3.3.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

ベネトクラクスを LDAC と併用投与した試験（M16-043 試験及び M14-387 試験）で，ベネトクラクスの投与を中止した理由として最も多かったのはそれぞれ形態学的再発及び疾患進行であった。以下に，M16-043 試験及び M14-387 試験の被験者の内訳を示す。

#### 2.7.3.3.1.1.2.1 M16-043 試験

本試験の主要解析時点（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）のベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳を表 2.7.3-17 に示す。

本試験では 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。主要解析時点で，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。

主要解析時点で，V600 mg + LDAC 群では 91 名（63.6%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡（85 名，59.4%）であった。プラセボ + LDAC 群では 49 名（72.1%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡（46 名，67.6%）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__1.4.3）。

V600 mg + LDAC 群では 105 名（73.4%）がベネトクラクスの投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（18 名，12.6%），治療不成功及び死亡（各 17 名，11.9%）であった。プラセボ + LDAC 群では 61 名（89.7%）がプラセボの投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（13 名，19.1%）及び疾患進行（11 名，16.2%）であった（表 2.7.3-17）。

V600 mg + LDAC 群では 105 名（73.4%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（18 名，12.6%），治療不成功及び死亡（各 17 名，11.9%）であった。プラセボ + LDAC 群では 61 名（89.7%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（13 名，19.1%）及び疾患進行（11 名，16.2%）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__1.4.2）。

表 2.7.3-17.　ベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳（M16-043 試験［主要解析］）

| DISCONTINUATION DUE TO | Placebo + LDAC (N = 68) n (%) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) n (%) | Total (N = 211) n (%) |
|---|---|---|---|
| Primary reasons | 61 (89.7) | 105 (73.4) | 166 (78.7) |
| Adverse event - related to progression | 3 (4.4) | 5 (3.5) | 8 (3.8) |
| Adverse event – not related to progression | 6 (8.8) | 13 (9.1) | 19 (9.0) |
| Withdrew consent | 7 (10.3) | 8 (5.6) | 15 (7.1) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Physician decision | 8 (11.8) | 7 (4.9) | 15 (7.1) |
| Non-compliance with study drug | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Progressive disease | 11 (16.2) | 15 (10.5) | 26 (12.3) |
| Morphologic relapse | 3 (4.4) | 18 (12.6) | 21 (10.0) |
| Treatment failure | 13 (19.1) | 17 (11.9) | 30 (14.2) |
| Death | 8 (11.8) | 17 (11.9) | 25 (11.8) |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (2.9) | 5 (3.5) | 7 (3.3) |

LDAC = low dose cytarabine.
相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__1.4.1

本試験の 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）のベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳を以下に示す（表 2.7.3-18）。

6 ヵ月後の追跡調査時点では，V600 mg + LDAC 群では 103 名（72.0%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡（97 名，67.8%）であった。プラセボ + LDAC 群では 56 名（82.4%）が試験を中止し，中止理由として多かったのは死亡（53 名，77.9%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__1.4.3A）。

V600 mg + LDAC 群では 117 名（81.8%）がベネトクラクスの投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（23 名，16.1%）であった。プラセボ + LDAC 群では 63 名（92.6%）がプラセボの投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（13 名，19.1%）及び疾患進行（12 名，17.6%）であった（表 2.7.3-18）。

V600 mg + LDAC 群では 117 名（81.8%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（23 名，16.1%）であった。プラセボ + LDAC 群では 63 名（92.6%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（13 名，19.1%）及び疾患進行（12 名，17.6%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__1.4.2A）。

表 2.7.3-18. ベネトクラクス又はプラセボの投与中止理由の内訳（M16-043 試験［6 ヵ月後の追跡調査］）

| DISCONTINUATION DUE TO | Placebo + LDAC (N = 68) n (%) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) n (%) | Total (N = 211) n (%) |
|---|---|---|---|
| Primary reasons | 63 (92.6) | 117 (81.8) | 180 (85.3) |
| Adverse event - related to progression | 3 (4.4) | 5 (3.5) | 8 (3.8) |
| Adverse event – not related to progression | 6 (8.8) | 15 (10.5) | 21 (10.0) |
| Withdrew consent | 8 (11.8) | 8 (5.6) | 16 (7.6) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 |
| Physician decision | 8 (11.8) | 8 (5.6) | 16 (7.6) |
| Non-compliance with study drug | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Progressive disease | 12 (17.6) | 17 (11.9) | 29 (13.7) |
| Morphologic relapse | 3 (4.4) | 23 (16.1) | 26 (12.3) |
| Treatment failure | 13 (19.1) | 18 (12.6) | 31 (14.7) |
| Death | 8 (11.8) | 18 (12.6) | 26 (12.3) |
| Site terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (2.9) | 5 (3.5) | 7 (3.3) |

LDAC = low dose cytarabine.
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__1.4.1A

### 2.7.3.3.1.1.2.2 M14-387 試験

本試験ではすべての被験者でベネトクラクスと LDAC を併用投与することとした。本試験では第 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（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg が投与された被験者数はそれぞれ 92 名及び 82 名であり，データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で試験を中止した被験者はそれぞれ 88 名（95.7%）及び 78 名（95.1%）であった。試験の中止理由として多かったのはいずれも疾患進行及び疾患進行に関連のない有害事象であった。また，以前に MPN を有していた被験者を除外しても試験中止理由に大きな差は認められなかった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__2.3）。

ベネトクラクスの投与を中止した被験者数は，ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg が投与された被験者でそれぞれ 88 名（95.7%）及び 78 名（95.1%）であった。中止理由として多かったのはいずれも疾患進行及び疾患進行に関連のない有害事象であった（表 2.7.3-19）。

LDAC の投与を中止した被験者数は，ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）及びベネトクラクス 600 mg が投与された被験者でそれぞれ 88 名（95.7%）及び 78 名（95.1%）であった。中止理由として多かったのはいずれも疾患進行，治験責任医師による判断及び疾患進行に関連のない有害事象であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__2.2）。

表 2.7.3-19. ベネトクラクスの投与中止理由の内訳（M14-387 試験）

| DISCONTINUATION DUE TO | Venetoclax (600 mg QD or 800 mg QD) + LDAC (N = 92) n (%) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (N = 82) n (%) | Venetoclax 600 mg QD + LDAC (Without Prior MPN) (N = 78) n (%) |
|---|---|---|---|
| Primary reasons | 88 (95.7) | 78 (95.1) | 74 (94.9) |
| Adverse event - not related to progression | 17 (18.5) | 14 (17.1) | 13 (16.7) |
| Adverse event - related to progression | 9 (9.8) | 8 (9.8) | 7 (9.0) |
| Investigator judgment and/or request | 11 (12.0) | 9 (11.0) | 9 (11.5) |
| Progressive disease per protocol | 35 (38.0) | 32 (39.0) | 30 (38.5) |
| Withdrew consent | 7 (7.6) | 7 (8.5) | 7 (9.0) |
| Other | 9 (9.8) | 8 (9.8) | 8 (10.3) |

LDAC = low dose cytarabine; MPN = myeloproliferative neoplasm; QD = once daily.
相互参照：M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__2.1

### 2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

#### 2.7.3.3.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した試験（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験 Arm C）の年齢の中央値及び 75 歳以上の被験者の割合，並びに被験者の細胞遺伝学的リスクは類似していた。以下に，M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験 Arm C の人口統計学的特性を示す。

M15-656 試験：

本試験のグループ 2 で無作為化されたすべての被験者（FAS：V400 mg + AZA 群 286 名，プラセボ + AZA 群 145 名）の人口統計学的特性を表 2.7.3-20 に示す。なお，グループ 2 で最初に無作為化された 226 名の人口統計学的特性は M15-656 試験 CSR 中間解析（5.3.5.1-1 項）を参照のこと。

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 76.0 歳（49.0–91.0 歳）

及び 76.0 歳（60.0–90.0 歳）であり，被験者の約半数（それぞれ 60.8%及び 60.0%）が 75 歳以上であった。

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。骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合はそれぞれ 32.2%及び 33.8%であった。また，ECOG の PS が 1 の被験者の割合はそれぞれ 42.0%及び 40.0%，PS が 2 の被験者はそれぞれ 39.5%及び 40.7%であった。半数以上の被験者が骨髄中の芽球割合が 30%以上であった（30%以上 50%未満がそれぞれ 21.3%及び 22.8%，50%以上がそれぞれ 49.0%及び 49.0%）であった。ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血であり，それぞれ 54.2%及び 55.9%がベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。更に，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群で IDH 1/2 変異を有する被験者の割合は，それぞれ 24.9%及び 22.0%，FLT3 変異を有する被験者はそれぞれ 14.1%及び 20.4%，tumor protein p53（以下「TP53」）変異を有する被験者はそれぞれ 23.3%及び 16.3%，nucleophosmin（以下「NPM」）1 変異を有する被験者はそれぞれ 16.6%及び 19.8%であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__3.1.2.1）。

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：

ベネトクラクス（すべての用量レベル：400，800 又は 1200 mg）をアザシチジンと併用した被験者 127 名，及びベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用した被験者 84 名の人口統計学的特性を表 2.7.3-20 に示す。

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（61.0–90.0 歳）であり，被験者の半数（50.0%）が 75 歳以上であった。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%，二次性が 25.0%であった。骨髄異形成関連変化を有する被験者は 26.2%であり，以前に腫瘍に対して治療された被験者は 20.2%であった。また，大多数の被験者（79.8%）が Ferrara 規準を満たし，ECOG の PS が 1 の被験者の割合は 52.4%，PS が 2 の被験者は 28.6%であった。大多数の被験者が骨髄中の芽球が 30%以上であった（30%以上 50%未満が 34.5%，50%以上が 36.9%）。ベースライン時，多くの被験者がグレード 3 以上の好中球減少症（66.7%），血小板減少症（61.9%）又は貧血（31.0%）を有しており，65.5%の被験者がベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。更に，IDH 1/2 変異を有する被験者の割合は 27.0%，FLT3 変異を有する被験者は 14.9%，TP53 変異を有する被験者は 21.6%，NPM1 変異を有する被験者は 18.9%であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__4.2.1）。

M13-834 試験 Arm C：

ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用した日本人の被験者 6 名の人口統計学的特性を表 2.7.3-20 に示す。

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）であり，3 名が 75 歳以上であった。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。骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合は 33.3%（2 名）であり，以前に腫瘍に対して治療された被験者は 16.7%（1 名）であった。また，未治療の被験者 5 名全員（100%）が Ferrara 規準を満たし，ECOG の PS が 1 の被験者は 33.3%（2 名），PS が 2 の被験者は 50.0%（3 名）であった。大多数の被験者が骨髄中の芽球割合が 50%以上であった（66.7%，4 名）。多くの被験者がベースライン検査時点でグレード 3 以上の好中球減少症（66.7%，4 名），血小板減少症（66.7%，4 名）又は貧血（33.3%，2 名）を認め，全被験者がベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。

表 2.7.3-20. 人口統計学的特性の要約（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）

| | M15-656 | | M14-358 | | M13-834 Arm C |
|---|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 286 | Placebo + AZA N = 145 | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax Total +AZA N = 127 | Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6 |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Female | 114 (39.9) | 58 (40.0) | 33 (39.3) | 54 (42.5) | 3 (50.0) |
| Male | 172 (60.1) | 87 (60.0) | 51 (60.7) | 73 (57.5) | 3 (50.0) |
| Race, n (%) | | | | | |
| White | 217 (75.9) | 109 (75.2) | 71 (91.0) | 104 (88.1) | 0 |
| Asian | 66 (23.1) | 33 (22.8) | 1 (1.3) | 2 (1.7) | 6 (100) |
| Black/African American | 3 (1.0) | 2 (1.4) | 4 (5.1) | 8 (6.8) | 0 |
| Native Hawaiian/Pacific Islander | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.8) | 0 |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| Mixed | 0 | 0 | 1 (1.3) | 2 (1.7) | 0 |
| Missing[a] | 0 | 0 | 6 | 9 | 0 |
| Age, years | | | | | |
| n | 286 | 145 | 84 | 127 | 6 |
| Mean (SD) | 75.6 (6.08) | 75.1 (5.70) | 75.0 (6.17) | 74.9 (5.84) | 74.3 (4.76) |
| Median | 76.0 | 76.0 | 74.5 | 75.0 | 75.0 |

| | M15-656 | | M14-358 | | M13-834 Arm C |
|---|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 286 | Placebo + AZA N = 145 | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax Total +AZA N = 127 | Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6 |
| Min, Max | 49.0, 91.0 | 60.0, 90.0 | 61.0, 90.0 | 61.0, 90.0 | 66.0, 80.0 |
| Age Group, n (%) | | | | | |
| < 65 years | 10 (3.5) | 5 (3.4) | 3 (3.6) | 3 (2.4) | 0 |
| ≥ 65 years | 276 (96.5) | 140 (96.6) | 81 (96.4) | 124 (97.6) | 6 (100) |
| Age Group, n (%) | | | | | |
| < 75 years | 112 (39.2) | 58 (40.0) | 42 (50.0) | 63 (49.6) | 3 (50.0) |
| ≥ 75 years | 174 (60.8) | 87 (60.0) | 42 (50.0) | 64 (50.4) | 3 (50.0) |
| Region, n (%) | | | | | |
| US | 50 (17.5) | 24 (16.6) | 70 (83.3) | 109 (85.8) | 0 |
| EU | 116 (40.6) | 59 (40.7) | 0 | 0 | 0 |
| China | 24 (8.4) | 13 (9.0) | 0 | 0 | 0 |
| Japan | 24 (8.4) | 13 (9.0) | 0 | 0 | 6 (100) |
| Rest of World | 72 (25.2) | 36 (24.8) | 0 | 0 | 0 |
| Non-US | 0 | 0 | 14 (16.7) | 18 (14.2) | 0 |
| Weight, kg | | | | | |
| n | 286 | 145 | 84 | 127 | 6 |
| Mean (SD) | 73.4 (17.95) | 74.7 (18.91) | 82.4 (17.22) | 81.3 (17.97) | 53.7 (12.93) |
| Median | 72.0 | 74.0 | 80.5 | 79.3 | 55.7 |
| Min, Max | 34.0, 167.5 | 28.9, 148.2 | 49.8, 135.8 | 48.7, 135.8 | 37.9, 67.4 |
| Cytogenetic Risk, n (%) | | | | | |
| Intermediate | 182 (63.6) | 89 (61.4) | 50 (59.5) | 70 (55.1) | 4 (66.7) |
| Poor | 104 (36.4) | 56 (38.6) | 33 (39.3) | 56 (44.1) | 2 (33.3) |
| No mitoses | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.8) | 0 |
| AML disease type, n (%) | | | | | |
| de novo | 214 (74.8) | 110 (75.9) | 0 | 0 | 4 (66.7) |
| Secondary | 72 (25.2) | 35 (24.1) | 21 (25.0) | 35 (27.6) | 2 (33.3) |
| Therapy-related | 0 | 0 | 63 (75.0) | 92 (72.4) | 0 |
| Met modified Ferrara criteria, n (%) | | | | | |
| Yes | NA | NA | 67 (79.8) | 93 (73.2) | 5 (100) |
| No | NA | NA | 17 (20.2) | 34 (26.8) | 0 |
| Missing | NA | NA | 0 | 0 | 1 |

| | M15-656 | | M14-358 | | M13-834 Arm C |
|---|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 286 | Placebo + AZA N = 145 | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax Total +AZA N = 127 | Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6 |
| ECOG Performance Status | | | | | |
| 0 | 37 (12.9) | 23 (15.9) | 14 (16.7) | 23 (18.1) | 1 (16.7) |
| 1 | 120 (42.0) | 58 (40.0) | 44 (52.4) | 69 (54.3) | 2 (33.3) |
| 2 | 113 (39.5) | 59 (40.7) | 24 (28.6) | 32 (25.2) | 3 (50.0) |
| 3 | 16 (5.6) | 5 (3.4) | 2 (2.4) | 3 (2.4) | 0 |
| Bone marrow blast | | | | | |
| < 30% | 85 (29.7) | 41 (28.3) | 24 (28.6) | 34 (26.8) | 2 (33.3) |
| ≥ 30% to < 50% | 61 (21.3) | 33 (22.8) | 29 (34.5) | 45 (35.4) | 0 |
| ≥ 50% | 140 (49.0) | 71 (49.0) | 31 (36.9) | 48 (37.8) | 4 (66.7) |
| CTC grade: neutropenia, n (%) | | | | | |
| 0 | 53 (18.5) | 29 (20.1) | 11 (13.1) | 15 (11.9) | 1 (16.7) |
| 1 | 7 (2.4) | 11 (7.6) | 11 (13.1) | 15 (11.9) | 0 |
| 2 | 20 (7.0) | 14 (9.7) | 6 (7.1) | 9 (7.1) | 1 (16.7) |
| 3 | 48 (16.8) | 30 (20.8) | 17 (20.2) | 26 (20.6) | 1 (16.7) |
| 4 | 158 (55.2) | 60 (41.7) | 39 (46.4) | 61 (48.4) | 3 (50.0) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| CTC grade: anemia, n (%) | | | | | |
| 0 | 2 (0.7) | 2 (1.4) | 1 (1.2) | 1 (0.8) | 0 |
| 1 | 39 (13.6) | 17 (11.7) | 7 (8.3) | 11 (8.7) | 0 |
| 2 | 157 (54.9) | 74 (51.0) | 50 (59.5) | 71 (55.9) | 4 (66.7) |
| 3 | 88 (30.8) | 52 (35.9) | 26 (31.0) | 44 (34.6) | 2 (33.3) |
| CTC grade: thrombocytopenia, n (%) | | | | | |
| 0 | 36 (12.6) | 19 (13.1) | 6 (7.1) | 9 (7.1) | 0 |
| 1 | 61 (21.3) | 28 (19.3) | 18 (21.4) | 26 (20.5) | 2 (33.3) |
| 2 | 44 (15.4) | 25 (17.2) | 8 (9.5) | 15 (11.8) | 0 |
| 3 | 78 (27.3) | 42 (29.0) | 25 (29.8) | 38 (29.9) | 2 (33.3) |
| 4 | 67 (23.4) | 31 (21.4) | 27 (32.1) | 39 (30.7) | 2 (33.3) |
| RBC or Platelet transfusion 8 weeks prior to the first dose of study drug, n (%) | | | | | |
| Yes | 155 (54.2) | 81 (55.9) | 55 (65.5) | 81 (63.8) | 6 (100) |
| No | 131 (45.8) | 64 (44.1) | 29 (34.5) | 46 (36.2) | 0 |

| | M15-656 | | M14-358 | | M13-834 Arm C |
|---|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 286 | Placebo + AZA N = 145 | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax Total +AZA N = 127 | Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6 |
| RBC transfusion 8 weeks prior to the first dose of study drug, n (%) | | | | | |
| Yes | 144 (50.3) | 76 (52.4) | 51 (60.7) | 74 (58.3) | 5 (83.3) |
| No | 142 (49.7) | 69 (47.6) | 33 (39.3) | 53 (41.7) | 1 (16.7) |
| Platelet transfusion 8 weeks prior to the first dose of study drug, n (%) | | | | | |
| Yes | 68 (23.8) | 32 (22.1) | 27 (32.1) | 40 (31.5) | 3 (50.0) |
| No | 218 (76.2) | 113 (77.9) | 57 (67.9) | 87 (68.5) | 3 (50.0) |

AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CTC = common toxicity criteria; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = European Union; Max = maximum; Min = minimum; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; US = United States.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 3，Table 4，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__3.1，Table 14.1__3.3，Table 14.1__4.1.1，Table 14.1__4.1.3，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1__4.1.4，Table 14.1__4.2，Table 14.1__5.1.4，Table 14.1__5.5，Table 14.1__5.6

### 2.7.3.3.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

ベネトクラクスを LDAC と併用投与した試験（M16-043 試験及び M14-387 試験）の年齢の中央値及び 75 歳以上の被験者の割合，並びに被験者の細胞遺伝学的リスクは類似していた。以下に，M16-043 試験及び M14-387 試験の被験者の内訳を示す。

M16-043 試験：

本試験には 211 名が登録された（V600 mg + LDAC 群 143 名，プラセボ + LDAC 群 68 名）。このうち V600 mg + LDAC 群では 142 名，プラセボ + LDAC 群では 68 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 群の人口統計学的特性を表 2.7.3-21 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 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 76.0 歳（36.0–93.0 歳）及び 76.0 歳（41.0–88.0 歳）であり，被験者の約半数（それぞれ 57.3%及び 58.8%）が 75 歳以上であった。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。また，ECOG の PS が 1 の被験者の割合はそれぞれ 36.4%及び 33.8%，PS が 2 の被験者はそれぞれ 44.1%及び

36.8%であった。半数以上の被験者が骨髄中の芽球割合が 30%以上であった（30%以上 50%未満がそれぞれ 25.2%及び 32.4%，50%以上がそれぞれ 45.5%及び 41.2%）。ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血であり，それぞれ 77.6%及び 82.4%の被験者が治験薬投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。更に，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群の被験者で，IDH 1/2 変異を有する被験者の割合はそれぞれ 18.8%及び 23.1%，FLT3 変異を有する被験者はそれぞれ 17.9%及び 17.3%，TP53 変異を有する被験者はそれぞれ 19.6%及び 17.3%，NPM1 変異を有する被験者はそれぞれ 17.0%及び 13.5%であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 4）。

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：

ベネトクラクス（すべての用量レベル：600 mg 又は 800 mg）を LDAC と併用した被験者 92 名，及びベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用した被験者 82 名の人口統計学的特性を表 2.7.3-21 に示す。

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 74.0 歳（63.0–90.0 歳）であり，被験者の半数（48.8%）が 75 歳以上であった。

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。骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合は 48.8%であり，以前に腫瘍に対して治療された被験者は 42.7%であった。また，大多数の被験者（74.4%）が Ferrara 規準を満たし，ECOG の PS が 1 の被験者の割合は 56.1%，PS が 2 の被験者は 28.0%であった。半数以上の被験者が骨髄中の芽球割合が 30%以上であった（30%以上 50%未満の被験者の割合が 22.2%，50%以上が 44.4%）であった。ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血であり，全被験者の 73.2%がベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。更に，IDH 1/2 変異を有する被験者の割合は 25.7%，FLT3 変異を有する被験者は 21.4%，TP53 変異を有する被験者は 14.3%，NPM1 変異を有する被験者は 12.9%であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__4.2）。

表 2.7.3-21. 人口統計学的特性の要約（M16-043 試験及び M14-387 試験）

| | M16-043 | | M14-387 | |
|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) | Placebo + LDAC (N = 68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82) | Venetoclax Total + LDAC (N = 92) |
| Sex, n (%) | | | | |
| Female | 65 (45.5) | 29 (42.6) | 29 (35.4) | 32 (34.8) |
| Male | 78 (54.5) | 39 (57.4) | 53 (64.6) | 60 (65.2) |
| Race, n (%) | | | | |
| White | 102 (71.3) | 47 (69.1) | 75 (94.9) | 85 (95.5) |
| Asian | 39 (27.3) | 20 (29.4) | 2 (2.5) | 2 (2.2) |
| Black/African American | 2 (1.4) | 1 (1.5) | 2 (2.5) | 2 (2.2) |
| Native Hawaiian/Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mixed | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Age, years | | | | |
| n | 143 | 68 | 82 | 92 |
| Mean (SD) | 75.1 (8.09) | 74.3 (8.63) | 74.9 (5.67) | 74.9 (5.47) |
| Median | 76.0 | 76.0 | 74.0 | 74.5 |
| Min, Max | 36.0, 93.0 | 41.0, 88.0 | 63.0, 90.0 | 63.0, 90.0 |
| Age group, n (%) | | | | |
| < 65 years | 11 (7.7) | 9 (13.2) | 2 (2.4) | 2 (2.2) |
| >= 65 years | 132 (92.3) | 59 (86.8) | 80 (97.6) | 90 (97.8) |
| Age group, n (%) | | | | |
| < 75 years | 61 (42.7) | 28 (41.2) | 42 (51.2) | 46 (50.0) |
| >= 75 years | 82 (57.3) | 40 (58.8) | 40 (48.8) | 46 (50.0) |
| Region, n (%) | | | | |
| US | 13 (9.1) | 6 (8.8) | 51 (62.2) | 56 (60.9) |
| EU | 56 (39.2) | 26 (38.2) | NA | NA |
| China | 9 (6.3) | 6 (8.8) | NA | NA |
| Japan | 18 (12.6) | 9 (13.2) | NA | NA |
| Rest of world | 47 (32.9) | 21 (30.9) | NA | NA |
| Non-US | NA | NA | 31 (37.8) | 36 (39.1) |
| Weight, kg | | | | |
| n | 143 | 68 | 82 | 92 |
| Mean (SD) | 71.6 (17.54) | 69.7 (16.14) | 78.7 (15.12) | 78.8 (14.71) |

| | M16-043 | | M14-387 | |
|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) | Placebo + LDAC (N = 68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82) | Venetoclax Total + LDAC (N = 92) |
| Median | 68.0 | 70.0 | 77.2 | 78.0 |
| Min, Max | 32.6, 124.7 | 27.1, 110.0 | 44.4, 122.2 | 44.4, 122.2 |
| Cytogenetic risk, n (%) | | | | |
| Intermediate | 90 (65.2) | 43 (65.2) | 49 (59.8) | 55 (59.8) |
| Poor | 47 (34.1) | 20 (30.3) | 26 (31.7) | 29 (31.5) |
| No mitoses | 0 | 0 | 7 (8.5) | 8 (8.7) |
| Favorable | 1 (0.7) | 3 (4.5) | 0 | 0 |
| Missing | 5 | 2 | 0 | 0 |
| AML disease type, n (%) | | | | |
| De novo AML | 85 (59.4) | 45 (66.2) | 0 | 0 |
| Secondary AML | 58 (40.6) | 23 (33.8) | 40 (48.8) | 46 (50.0) |
| Primary AML | 0 | 0 | 42 (51.2) | 46 (50.0) |
| Met modified ferrara criteria, n (%) | | | | |
| Yes | NA | NA | 61 (74.4) | 69 (75.0) |
| No | NA | NA | 21 (25.6) | 23 (25.0) |
| ECOG performance status, n (%) | | | | |
| 0 | 22 (15.4) | 11 (16.2) | 12 (14.6) | 13 (14.1) |
| 1 | 52 (36.4) | 23 (33.8) | 46 (56.1) | 52 (56.5) |
| 2 | 63 (44.1) | 25 (36.8) | 23 (28.0) | 26 (28.3) |
| 3 | 6 (4.2) | 9 (13.2) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |
| Bone marrow blast, n (%) | | | | |
| <30% | 42 (29.4) | 18 (26.5) | 27 (33.3) | 30 (33.0) |
| >=30% - <50% | 36 (25.2) | 22 (32.4) | 18 (22.2) | 20 (22.0) |
| >=50% | 65 (45.5) | 28 (41.2) | 36 (44.4) | 41 (45.1) |
| Missing | 0 | 0 | 1 | 1 |
| CTC grade: neutropenia, n (%) | | | | |
| 0 | 26 (18.3) | 15 (22.1) | 14 (17.1) | 16 (17.4) |
| 1 | 4 (2.8) | 2 (2.9) | 3 (3.7) | 5 (5.4) |
| 2 | 8 (5.6) | 6 (8.8) | 6 (7.3) | 6 (6.5) |
| 3 | 26 (18.3) | 15 (22.1) | 14 (17.1) | 17 (18.5) |
| 4 | 78 (54.9) | 30 (44.1) | 45 (54.9) | 48 (52.2) |
| Missing | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CTC grade: anemia, n (%) | | | | |
| 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 0 |

| | M16-043 | | M14-387 | |
|---|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 143) | Placebo + LDAC (N = 68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N = 82) | Venetoclax Total + LDAC (N = 92) |
| 1 | 19 (13.3) | 6 (8.8) | 6 (7.3) | 7 (7.6) |
| 2 | 86 (60.1) | 38 (55.9) | 44 (53.7) | 51 (55.4) |
| 3 | 38 (26.6) | 22 (32.4) | 32 (39.0) | 34 (37.0) |
| CTC grade: thrombocytopenia, n (%) | | | | |
| 0 | 10 (7.0) | 9 (13.2) | 6 (7.3) | 8 (8.7) |
| 1 | 22 (15.4) | 12 (17.6) | 16 (19.5) | 17 (18.5) |
| 2 | 22 (15.4) | 9 (13.2) | 14 (17.1) | 14 (15.2) |
| 3 | 41 (28.7) | 19 (27.9) | 24 (29.3) | 26 (28.3) |
| 4 | 48 (33.6) | 19 (27.9) | 22 (26.8) | 27 (29.3) |
| RBC or platelet transfusion 8 weeks prior to the first dose of study drug, n (%) | | | | |
| Yes | 111 (77.6) | 56 (82.4) | 60 (73.2) | 68 (73.9) |
| No | 32 (22.4) | 12 (17.6) | 22 (26.8) | 24 (26.1) |
| RBC transfusion 8 weeks prior to the first dose of study drug, n (%) | | | | |
| Yes | 104 (72.7) | 54 (79.4) | 53 (64.6) | 61 (66.3) |
| No | 39 (27.3) | 14 (20.6) | 29 (35.4) | 31 (33.7) |
| Platelet transfusion 8 weeks prior to the first dose of study drug, n (%) | | | | |
| Yes | 52 (36.4) | 24 (35.3) | 23 (28.0) | 28 (30.4) |
| No | 91 (63.6) | 44 (64.7) | 59 (72.0) | 64 (69.6) |

AML = acute myeloid leukemia; CTC = common toxicity criteria; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = European Union; LDAC = low dose cytarabine; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; US = United States.
Percentages calculated on non-missing values.
The non-US countries are Australia, Germany, and Italy for M14-387.
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 3，Table 4，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__3，Table 14.1__4.1

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1 全生存期間

##### 2.7.3.3.2.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M15-656 試験（FAS）では，V400 mg + AZA 群の OS の中央値はプラセボ + AZA 群と比較して延長した。また，M14-358 試験で，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 OS の中央値は，M15-656 試験の V400 mg + AZA 群と同様に良好であった。更に，日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験 Arm C（ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与）でも M15-656 試験の V400 mg + AZA 群と同様に良好であった。

アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）の OS の要約を表 2.7.3-22 に示す。

プラセボ対照試験である M15-656 試験（FAS）では，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（$P < 0.001$［層別 log-rank 検定］，HR = 0.662［95%信頼区間：0.518–0.845］）（表 2.7.3-3，図 2.7.3-12）。

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の OS の中央値は 16.4 ヵ月（95%信頼区間：11.3–24.5 ヵ月）であり，12 ヵ月生存率は 56.9%（95%信頼区間：45.6%–66.7%）であった。

日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験の Arm C では，データカットオフ日時点でベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者 6 名中 4 名が生存中であった。6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点での推定生存率はそれぞれ 100.0%（95%信頼区間：100.0%–100.0%）及び 60.0%（95%信頼区間：12.6%–88.2%）であった。

表 2.7.3-22. 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

#### 2.7.3.3.2.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M16-043 試験では，V600 mg + LDAC 群の OS の中央値はプラセボ + LDAC 群と比較して延長した。また，M14-387 試験で，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したときの OS の中央値は，M16-043 試験の V600 mg + LDAC 群と同様に良好であった。

LDAC との併用投与試験（M16-043 試験及び M14-387 試験）での OS の要約を表 2.7.3-23 に示す。

プラセボ対照試験である M16-043 試験の主要解析時点（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 群が 7.2 ヵ月（95%信頼区間：5.6–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群が 4.1 ヵ月（95%信頼区間：3.1–8.8 ヵ月）であった（$P = 0.114$［層別 log-rank 検定］，HR = 0.749［95%信頼区間：0.524–1.071］）（表 2.7.3-23，図 2.7.3-14）。また，変数選択法による多変量 Cox 回帰分析によって，5 つの共変量（投与群，年齢，AML 発症様式，ECOG 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。主要解析時点では，共変量調整後の投与群の HR（プラセボ + LDAC 群に対する V600 mg + LDAC 群の HR）は 0.671（95%信頼区間：0.467–0.964，$P = 0.031$）であった。共変量調整後の年齢の HR（75 歳以上に対する 75 歳未満の HR）は 0.555（95%信頼区間：0.368–0.838，$P = 0.005$），AML 発症様式の HR（二次性 AML に対する初発 AML の HR）は 0.591（95%信頼区間：0.412–0.847，$P = 0.004$），ECOG PS の HR（PS 2 以上に対する PS 0 / 1 の HR）は 0.479（95%信頼区間：0.326–0.703，$P < 0.001$），細胞遺伝学的リスクの HR（不良に対する中程度の HR）は 0.570（95%信頼区間：0.395–0.822，$P = 0.003$）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2__1.4.1）。

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，OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群で 8.4 ヵ月（95%信頼区間：5.9–10.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群が 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 2.7.3-23，図 2.7.3-15）。また，変数選択法による多変量 Cox 回帰分析によって，5 つの共変量（投与群，年齢，AML 発症様式，ECOG 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。6 ヵ月後の追跡調査時点では，共変量調整後の投与群の HR（プラセボ + LDAC 群に対する V600 mg + LDAC 群の HR）は，0.647（95%信頼区間：0.461–0.909，$P = 0.012$）であった。共変量調整後の年齢の HR（75 歳以上に対する 75 歳未満の HR）は 0.586（95%信頼区間：0.400–0.858，$P = 0.006$），AML 発症様式の HR（二次性 AML に対する初発 AM の HR）は 0.613（95%信頼区間：0.438–0.858，$P = 0.004$），ECOG PS の HR（PS 2 以上に対する PS 0 / 1 の HR）は 0.497（95%信頼区間：0.345–0.717，$P < 0.001$），細胞遺伝学リスクの HR（不良に対する中程度の HR）は 0.578（95%信頼区間：0.409–0.817，$P = 0.002$）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.2__1.4.1A）。

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での，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 2.7.3-23）。

表 2.7.3-23. 全生存期間（M16-043 試験［主要解析及び 6 ヵ月後の追跡調査］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 n (%) | 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.
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

#### 2.7.3.3.2.2 最良効果

##### 2.7.3.3.2.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M15-656 試験では，V400 mg＋AZA 群の最良効果（寛解率及び寛解持続期間）はプラセボ＋AZA 群と比較して改善した。また，M14-358 試験でも，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最良効果（寛解率及び寛解持続期間）は，M15-656 試験の V400 mg＋AZA 群と同様に良好であった。更に，日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験 Arm C（ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与）での最良効果も，同様に良好であった。

アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）での最良効果の要約を表 2.7.3-24 に示す。

プラセボ対照試験である 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 群が（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（$P < 0.001$，CMH 検定）（表 2.7.3-4）。

プラセボ対照試験である 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 2.7.3-25）。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–NE）であり，プラセボ＋AZA 群が 13.4 ヵ月（95%信頼区間：5.8–15.5 ヵ月）であった（表 2.7.3-26）。CR＋CRh を達成した被験者の割合は 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）（表 2.7.3-27）。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 群が 13.9 ヵ月（95%信頼区間：10.4–15.7 ヵ月）であった（表 2.7.3-28）。CR を達成した被験者の割合は 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）（表 2.7.3-25）。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 群が 13.3 ヵ月（95%信頼区間：8.5–17.6 ヵ月）であった（表 2.7.3-26）。

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（表 2.7.3-25，表 2.7.3-26，表 2.7.3-27，表 2.7.3-28）。

日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験 Arm C では，CR + CRi 率（達成被験者数）は 83.3%（6 名中 5 名），CR + CRh 率は 50.0%（6 名中 3 名），CR 率は 50.0%（6 名中 3 名）であった。12 ヵ月時点での推定 CR + CRi 率は 50.0%（95%信頼区間：5.8%–84.5%）であった（表 2.7.3-25，表 2.7.3-26，表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-28）。

表 2.7.3-24. 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 2.7.3-25. 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] |

| | 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 | 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] |
| 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 2.7.3-26. 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, - ] |

| | 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) |
| 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] |
| 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

表 2.7.3-27. CR + CRh 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 + CRh 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 |
| CRh | 80 (28.0) [22.8, 33.6] | 7 (4.8) [2.0, 9.7] | 17 (20.2) [12.3, 30.4] | 0 |
| CR + CRh | 185 (64.7) [58.8, 70.2] | 33 (22.8) [16.2, 30.5] | 54 (64.3) [53.1, 74.4] | 3 (50.0) [11.8, 88.2] |
| *P*-value | <0.001 | | NA | NA |
| Subjects with best response of CR/CRh - mean (SD) median [range] | | | | |
| Time to the 1st response (month) | | | | |
| CR + CRh | 2.2 (2.23) 1.0 [0.6-14.3] | 3.0 (2.35) 2.6 [0.8-13.2] | 1.8 (1.51) 1.0 [0.7 - 8.9] | 2.4 (2.64) 1.0 [0.8 - 5.5] |
| 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] |
| CRh | 2.6 (2.66) 1.0 [0.6-14.3] | 2.7 (1.52) 2.8 [1.1-5.5] | 2.4 (2.04) 1.8 [0.8 - 8.9] | NA |
| CR + CRh | 3.6 (3.84) 2.3 [0.6-24.5] | 4.1 (2.79) 3.6 [1.0-13.2] | 2.8 (2.41) 1.9 [0.7 - 10.9] | 8.6 (6.43) 5.4 [4.5 - 16.0] |
| CR + CRh 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 |
| CRh | 77 (26.9) [21.9, 32.5] | 5 (3.4) [1.1, 7.9] | 14 (16.7) [9.4, 26.4] | 2 (33.3) [4.3, 77.7] |

| | 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) |
| CR + CRh | 114 (39.9) [34.1, 45.8] | 8 (5.5) [2.4, 10.6] | 31 (36.9) [26.6, 48.1] | 2 (33.3) [4.3, 77.7] |

AZA = azacitidine; AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic 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 cytogenetics (intermediate risk, poor risk) from IVRS/IWRS.
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 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，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 26

表 2.7.3-28. CR + CRh 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) |
| CRh | 80 (28.0) | 7 (4.8) | 17 (20.2) | 0 |
| CR + CRh | 185 (64.7) | 33 (22.8) | 54 (64.3) | 3 (50.0) |
| 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 + CRh | 17.8 [15.3, -] | 13.9 [10.4, 15.7] | 21.7 [14.6, 30.3] | - [5.1, - ] |
| 12-month event-free rate (%) | 63.2 (55.1, 70.3) | 61.2 (38.8, 77.5) | 69.5 (53.1, 81.1) | 66.7 (5.4, 94.5) |
| Overall survival | 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] |
| 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; CRh = complete remission with partial hematologic 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__2.1.3，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 6，Table 8，Table 9，Table 14.1_7.1.1，Table 14.2__1.1.1.1，Table 14.2__1.2.3.1.1，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

#### 2.7.3.3.2.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M16-043 試験では，V600 mg + LDAC 群の最良効果（寛解率及び寛解持続期間）はプラセボ + LDAC 群と比較して改善した。また，M14-387 試験でも，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したときの最良効果（寛解率及び寛解持続期間）は，M16-043 試験の V600 mg + LDAC 群と同様に良好であった。

LDAC との併用投与試験（M16-043 試験及び M14-387 試験）での最良効果の要約を表 2.7.3-29 に示す。

プラセボ対照試験である M16-043 試験の主要解析時点での CR + CRi 率は，V600 mg + LDAC 群では 47.6%（95%信頼区間：39.1%–56.1%），プラセボ + LDAC 群では 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）であった（表 2.7.3-30）。寛解持続期間（CR + CRi 持続期間）の中央値は，V600 mg + LDAC 群 10.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9 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（表 2.7.3-31）。主要解析時点での CR + CRh 率は，V600 mg + LDAC 群では 46.9%（95%信頼区間：38.5%–55.4%），プラセボ + LDAC 群では 14.7%（95%信頼区間：7.3%–25.4%）であった（表 2.7.3-32）。寛解持続期間（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（表 2.7.3-33）。主要解析時点での CR 率は，V600 mg + LDAC 群では 27.3%（95%信頼区間：20.2%–35.3%），プラセボ + LDAC 群 7.4%（95%信頼区間：2.4%–16.3%）であった（表 2.7.3-30）。寛解持続期間（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（表 2.7.3-31）。

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での CR + CRi 率は 53.7%（CR 率 25.6%及び CRi 率 28.0%）であった。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），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。CR + CRh 率は 46.3%（CRh 率 20.7%），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（表 2.7.3-30，表 2.7.3-31，表 2.7.3-32 及び表 2.7.3-33）。

表 2.7.3-29. 最良効果の要約（M16-043 試験［主要解析］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) |
| 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) |

| | M16-043 | | M14-387 |
|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143) | Placebo + LDAC (N=68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82) |
| 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) |
| 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 2.7.3-30.　CR + CRi 率の要約（M16-043 試験［主要解析］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] |
| Time to best response (month) | | | |
| 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 (as best response) - 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 2.7.3-31. CR + CRi 持続期間の要約（M16-043 試験［主要解析］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 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] |
| Overall survival | 7.2 [5.6, 10.1] | 4.1 [3.1, 8.8] | 9.7 [5.7, 14.0] |
| 12-month event-free rate (%) | 33.5 [24.8, 42.5] | 24.4 [14.1, 36.2] | 42.2 [31.2, 52.7] |
| 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] |
| Exposure duration (months) - median [range] | 3.9 [0.0 - 17.1] | 1.7 [0.1 - 14.2] | 4.2 [0.2 - 41.8] |

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

表 2.7.3-32. CR + CRh 率の要約（M16-043 試験［主要解析］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 + CRh 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 |

| | M16-043 | | M14-387 |
|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143) | Placebo + LDAC (N=68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82) |
| CRh | 28 (19.6) [13.4, 27.0] | 5 (7.4) [2.4, 16.3] | 17 (20.7) [12.6, 31.1] |
| CR + CRh | 67 (46.9) [38.5, 55.4] | 10 (14.7) [7.3, 25.4] | 38 (46.3) [35.3, 57.7] |
| *P*-value | < 0.001 | | NA |
| Subjects with best response of CR/CRh - mean (SD) median [range] | | | |
| Time to the 1st response (month) | | | |
| CR + CRh | 1.8 (1.33) 1.0 [0.7 - 5.8] | 2.8 (1.83) 2.8 [0.9 - 6.5] | 1.9 (1.94) 1.0 [0.8 - 9.4] |
| Time to best response (month) | | | |
| 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] |
| CRh | 2.2 (1.50) 1.4 [0.8 - 5.8] | 3.4 (2.19) 3.7 [1.0 - 6.5] | 2.3 (2.66) 1.0 [0.8 - 9.4] |
| CR + CRh | 2.3 (1.58) 1.3 [0.8 - 5.9] | 3.5 (2.70) 3.7 [0.9 - 9.2] | 3.7 (4.35) 2.6 [0.8 - 22.4] |
| CR + CRh rate at initiation of cycle 2 (as best response) - 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] |
| CRh | 21 (14.7) [9.3, 21.6] | 1 (1.5) [0.0, 7.9] | 19 (23.2) [14.6, 33.8] |
| CR + CRh | 44 (30.8) [23.3, 39.0] | 3 (4.4) [0.9, 12.4] | 25 (30.5) [20.8, 41.6] |

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic 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 8，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 9

表 2.7.3-33. CR + CRh 持続期間の要約（M16-043 試験［主要解析］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) |
| CRh | 28 (19.6) | 5 (7.4) | 17 (20.7) |
| CR + CRh | 67 (46.9) | 10 (14.7) | 38 (46.3) |
| 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 CR + CRh | 11.1 [5.5, - ] | 6.2 [1.1, - ] | 11.0 [6.1, 28.2] |

| | M16-043 | | M14-387 |
|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143) | Placebo + LDAC (N=68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82) |
| 12-month event-free rate (%) | 43.1 (26.9, 58.3) | NA | 47.0 (30.1, 62.2) |
| Overall survival | 7.2 [5.6, 10.1] | 4.1 [3.1, 8.8] | 9.7 [5.7, 14.0] |
| 12-month event-free rate (%) | 33.5 (24.8, 42.5) | 24.4 (14.1, 36.2) | 42.2 (31.2, 52.7) |
| 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] |
| Exposure duration (months) - median [range] | 3.9 [0.0 - 17.1] | 1.7 [0.1 - 14.2] | 4.2 [0.2 - 41.8] |

CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematologic recovery; LDAC = low dose cytarabine; NA = not applicable.

相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 5，Table 8，Table 14.1__2.5，Table 14.2__3.1.1，Table 14.2__3.2.1，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 11，Table 14.1__7.1，Table 14.1__9，Table 14.2__1.2.1.1，Table 14.2__1.2.2，Table 14.2__1.2.3.17，Figure 3，Figure 14.2__2.1.1.1

### 2.7.3.3.2.3 輸血状況

#### 2.7.3.3.2.3.1 アザシチジンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M15-656 試験では，V400 mg + AZA 群の輸血状況（赤血球及び / 又は血小板の輸血非依存の達成状況）はプラセボ + AZA 群と比較して改善した。また，M14-358 試験でも，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輸血状況（赤血球及び / 又は血小板の輸血非依存の達成状況）は，M15-656 試験の V400 mg + AZA 群と同様に良好であった。更に，日本人の AML 患者を対象とした M13-834 試験 Arm C（ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与）でも同様に良好であった。

アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）での輸血状況の要約を表 2.7.3-34 に示す。

プラセボ対照試験である 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（それぞれ 51 名［35.2%］及び 72 名［49.7%］）と比較して割合が統計学的に有意に高かった（各 $P < 0.001$，CMH 検定）。赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，V400 mg + AZA 群ではそれぞれ 199.0 日及び 262.5 日，プラセボ + AZA 群ではそれぞれ 193.0 日及び 241.6 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，V400 mg + AZA 群ではそれぞれ 210.0 日及び 282.8 日，プラセボ + AZA 群ではそれぞれ 227.5 日及び 276.7 日であった。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，V400 mg + AZA 群で 166 名（58.0%）であり，プラセボ + AZA 群（49 名［33.8%］）と比較して割合が統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった

期間の中央値及び平均値は，V400 mg + AZA 群ではそれぞれ 179.5 日及び 256.7 日，プラセボ + AZA 群ではそれぞれ 188.0 日及び 245.1 日であった。

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のうち，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成したのは，それぞれ 54 名（64.3%）及び 59 名（70.2%）であった。赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，それぞれ 147.5 日及び 276.5 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，それぞれ 169.0 日及び 276.1 日であった。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。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった期間の中央値及び平均値は，それぞれ 145.0 日及び 274.8 日であった。

日本人の AML 患者を対象とした M13-834 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のうち，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成したのは，それぞれ 4 名（66.7%）及び 3 名（50.0%）であった。赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，それぞれ 230.0 日及び 252.8 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，それぞれ 347.0 日及び 358.3 日であった。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。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった期間の中央値及び平均値は，それぞれ 323.0 日及び 318.0 日であった。

**表 2.7.3-34.　輸血状況（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) |
| Post-baseline transfusion independence rate - n (%) [95% CI] | | | | |
| RBC and platelet | 166 (58.0) [52.1, 63.8] | 49 (33.8) [26.2, 42.1] | 52 (61.9) [50.7, 72.3] | 3 (50.0) [11.8, 88.2] |
| VEN-PBO | 24.2 [14.7, 33.8] | | NA | NA |
| P-value | < 0.001 | | NA | NA |
| RBC | 171 (59.8) [53.9, 65.5] | 51 (35.2) [27.4, 43.5] | 54 (64.3) [53.1, 74.4] | 4 (66.7%) [22.3, 95.7] |
| VEN-PBO | 24.6 [15.0, 34.2] | | NA | NA |
| P-value | < 0.001 | | NA | NA |
| Platelet | 196 (68.5) [62.8, 73.9] | 72 (49.7) [41.3, 58.1] | 59 (70.2) [59.3, 79.7] | 3 (50.0) [11.8, 88.2] |
| VEN-PBO | 18.9 [9.1, 28.6] | | NA | NA |
| P-value | < 0.001 | | NA | NA |
| Duration of post-baseline transfusion independence (days) | | | | |
| RBC and platelet | | | | |

| | 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 | 166 | 49 | 52 | 3 |
| Mean (SD) | 256.7 (204.49) | 245.1 (182.48) | 274.8 (287.70) | 318.0 (178.55) |
| Median | 179.5 | 188.0 | 145 | 323 |
| Min, Max | 57, 933 | 56, 727 | 57, 1134 | 137, 494 |
| RBC | | | | |
| n | 171 | 51 | 54 | 4 |
| Mean (SD) | 262.5 (202.35) | 241.6 (181.94) | 276.5 (282.21) | 252.8 (195.66) |
| Median | 199.0 | 193.0 | 147.5 | 230 |
| Min, Max | 57, 933 | 56, 727 | 58, 1134 | 57, 494 |
| Platelet | | | | |
| n | 196 | 72 | 59 | 3 |
| Mean (SD) | 282.8 (223.24) | 276.7 (191.52) | 276.1 (282.27) | 358.3 (199.24) |
| Median | 210.0 | 227.5 | 169 | 347 |
| Min, Max | 56, 933 | 58, 730 | 57, 1139 | 165, 563 |
| Post-baseline transfusion independence rate by baseline transfusion status - n/N (%) [95% CI] | | | | |
| Having RBC or platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of ABT-199 | | | | |
| | 76/155 (49.0 [40.9, 57.2] | 22/81 (27.2) [17.9, 38.2] | 29/55 (52.7) [38.8, 66.3] | 3/6 (50.0) [11.8, 88.2] |
| Neither RBC nor platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of ABT-199 | | | | |
| | 90/131 (68.7) [60.0, 76.5] | 27/64 (42.2) [29.9, 55.2] | 23/29 (79.3) [60.3, 92.0] | NA |
| Post-baseline RBC transfusion independence rate by baseline transfusion status - n/N (%) [95% CI] | | | | |
| Having RBC transfusion within 8 weeks prior to first dose of ABT-199 | | | | |
| | 71/144 (49.3) [40.9, 57.8] | 21/76 (27.6) [18.0, 39.1] | 26/51 (51.0) [36.6, 65.2] | 3/5 (60.0) [14.7, 94.7] |
| Without RBC transfusion within 8 weeks prior to first dose of ABT-199 | | | | |
| | 100/142 (70.4) [62.2, 77.8] | 30/69 (43.5) [31.6, 56.0] | 28/33 (84.8) [68.1, 94.9] | 1/1 (100.0) [2.5, 100.0] |
| Post-baseline platelet transfusion independence rate by baseline transfusion status - n/N (%) [95% CI] | | | | |
| Having platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of ABT-199 | | | | |
| | 34/68 (50.0) [37.6, 62.4] | 12/32 (37.5) [21.1, 56.3] | 16/27 (59.3) [38.8, 77.6] | 2/3 (66.7) [9.4, 99.2] |
| Without platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of ABT-199 | | | | |

| | 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) |
| | 162/218 (74.3) [68.0, 80.0] | 60/113 (53.1) [43.5, 62.5] | 43/57 (75.4) [62.2, 85.9%] | 1/3 (33.3) [0.8, 90.6] |
| Number of post-baseline transfusion | | | | |
| RBC transfusions | | | | |
| n | 267 | 134 | 80 | 5 |
| Mean (SD) | 11.7 (11.49) | 13.6 (14.73) | 11.7 (9.41) | 14.4 (13.37) |
| Median | 8.0 | 8.5 | 9 | 9 |
| Min, Max | 1, 105 | 1, 86 | 1, 37 | 5, 38 |
| Platelet transfusions | | | | |
| n | 225 | 103 | 72 | 5 |
| Mean (SD) | 12.7 (21.55) | 13.1 (19.69) | 11.6 (11.97) | 18.6 (28.93) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 8 | 8 |
| Min, Max | 1, 260 | 1, 131 | 1, 64 | 2, 70 |

AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitidine; CI = confidence interval; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PBO = placebo; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; VEN = venetoclax.
Note: The post-baseline transfusion independence is defined as a period of at least 56 days with no RBC or platelet transfusion during the evaluation period.
Note: Post-baseline transfusion evaluation period is from the first dose of study drug to the last dose of study drug +30 days, or disease progression, or confirmed morphological relapse, or death, or data cutoff date, whichever occurred earlier.
Note: The duration of post-baseline transfusion independence is defined as the 1st time period that a subject receives no RBC/platelet transfusion for at least 56 days during the evaluation period.
*P*-value is from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age (18 - < 75, ≥ 75) and cytogenetics (intermediate risk, poor risk) from IVRS / IWRS.
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 15，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 28

### 2.7.3.3.2.3.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M16-043 試験では，V600 mg + LDAC 群の輸血状況（赤血球及び / 又は血小板の輸血非依存の達成状況）はプラセボ + LDAC 群と比較して改善した。また，M14-387 試験でも，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与したときの輸血状況（赤血球及び / 又は血小板の輸血非依存の達成状況）は，M16-043 試験の V600 mg + LDAC 群と同様に良好であった。

LDAC との併用投与試験（M16-043 試験及び M14-387 試験）での輸血状況の要約を表 2.7.3-35 に示す。

M16-043 試験の主要解析時点では，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，V600 mg + LDAC 群ではそれぞれ 58 名（40.6%）及び 68 名（47.6%）であったのに対して，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。主要解析時点で，赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，V600 mg + LDAC 群ではそれぞれ 118.5 日及び 169.9 日，プラセボ + LDAC 群ではそれぞれ 146.0 日及び 156.3 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，V600 mg + LDAC 群ではそれぞれ 163.5 日及び 194.6 日，プラセボ + LDAC 群ではそれぞれ 112.0 日及び 157.5 日であった。主要解析時点で，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は，V600 mg + LDAC 群で 53 名（37.1%）に対して，プラセボ + LDAC 群では 11 名（16.2%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった期間の中央値及び平均値は，V600 mg + LDAC 群ではそれぞれ 132.0 日及び 176.1 日，プラセボ + LDAC 群ではそれぞれ 182.0 日及び 158.2 日であった。

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 82 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 39 名（47.6%）及び 48 名（58.5%）であった。赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，それぞれ 123.0 日及び 254.6 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，それぞれ 155.5 日及び 265.0 日であった。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。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった期間の中央値及び平均値は，それぞれ 150.0 日及び 265.7 日であった。

表 2.7.3-35.　輸血状況（M16-043 試験［主要解析］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) |
| Post-baseline transfusion independence rate - n (%) [95% CI] | | | |
| RBC and platelet | 53 (37.1%) [29.1%, 45.5%] | 11 (16.2%) [8.4%, 27.1%] | 37 (45.1%) [34.1%, 56.5%] |
| VEN-PBO | 20.9% [9.1%, 32.7%] | | NA |
| *P*-value | 0.002 | | NA |
| RBC | 58 (40.6%) [32.4%, 49.1%] | 12 (17.6%) [9.5%, 28.8%] | 39 (47.6%) [36.4%, 58.9%] |
| VEN-PBO | 22.9% [10.8%, 35.0%] | | NA |
| *P*-value | 0.001 | | NA |
| Platelet | 68 (47.6%) [39.1%, 56.1%] | 22 (32.4%) [21.5%, 44.8%] | 48 (58.5%) [47.1%, 69.3%] |
| VEN-PBO | 15.2% [1.4%, 29.0%] | | NA |
| *P*-value | 0.040 | | NA |
| Duration of post-baseline transfusion independence (days) | | | |
| RBC and platelet | | | |
| n | 53 | 11 | 37 |

| | M16-043 | | M14-387 |
|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143) | Placebo + LDAC (N=68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82) |
| Mean (SD) | 176.1 (113.31) | 158.2 (87.54) | 265.7 (241.38) |
| Median | 132 | 182 | 150 |
| Min, Max | 56, 435 | 56, 312 | 56, 1140 |
| RBC | | | |
| n | 58 | 12 | 39 |
| Mean (SD) | 169.9 (111.81) | 156.3 (90.94) | 254.6 (251.68) |
| Median | 118.5 | 146 | 123 |
| Min, Max | 62, 435 | 56, 312 | 56, 1166 |
| Platelet | | | |
| n | 68 | 22 | 48 |
| Mean (SD) | 194.6 (121.59) | 157.5 (94.18) | 265.0 (248.85) |
| Median | 163.5 | 112 | 155.5 |
| Min, Max | 56, 511 | 56, 343 | 56, 1140 |
| Post-baseline transfusion independence rate by baseline transfusion status - n/N (%) [95% CI] | | | |
| Having RBC or platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of Venetoclax | | | |
| | 37/111 (33.3%) [24.7%, 42.9%] | 7/55 (12.7%) [5.3%, 24.5%] | 27/60 (45.0%) [32.1%, 58.4%] |
| Neither RBC nor platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of Venetoclax | | | |
| | 16/32 (50.0%) [31.9%, 68.1%] | 4/13 (30.8%) [9.1%, 61.4%] | 10/22 (45.5%) [24.4%, 67.8%] |
| Post-baseline RBC transfusion independence rate by baseline transfusion status - n/N (%) [95% CI] | | | |
| Having RBC transfusion within 8 weeks prior to first dose of Venetoclax | | | |
| | 39/104 (37.5%) [28.2%, 47.5%] | 8/53 (15.1%) [6.7%, 27.6%] | 24/53 (45.3%) [31.6%, 59.6%] |
| Without RBC transfusion within 8 weeks prior to first dose of Venetoclax | | | |
| | 19/39 (48.7%) [32.4%, 65.2%] | 4/15 (26.7%) [7.8%, 55.1%] | 15/29 (51.7%) [32.5%, 70.6%] |
| Post-baseline platelet transfusion independence rate by baseline transfusion status - n/N (%) [95% CI] | | | |
| Having platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of Venetoclax | | | |
| | 16/53 (30.2%) [18.3%, 44.3%] | 3/24 (12.5%) [2.7%, 32.4%] | 14/23 (60.9%) [38.5%, 80.3%] |
| Without platelet transfusion within 8 weeks prior to first dose of Venetoclax | | | |
| | 52/90 (57.8%) [46.9%, 68.1%] | 19/44 (43.2%) [28.3%, 59.0%] | 34/59 (57.6%) [44.1%, 70.4%] |
| Number of post-baseline transfusion | | | |
| RBC transfusions | | | |
| n | 136 | 64 | 80 |
| Mean (SD) | 9.9 (8.48) | 8.9 (7.78) | 12.5 (10.41) |
| Median | 7 | 6 | 10 |
| Min, Max | 1, 42 | 2, 38 | 1, 61 |

| | M16-043 | | M14-387 |
|---|---|---|---|
| | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=143) | Placebo + LDAC (N=68) | Venetoclax 600 mg + LDAC (N=82) |
| Platelet transfusions | | | |
| n | 120 | 55 | 72 |
| Mean (SD) | 12.6 (14.31) | 7.9 (7.77) | 11.0 (11.54) |
| Median | 7.5 | 7 | 6.5 |
| Min, Max | 1, 84 | 1, 45 | 1, 60 |

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PBO = placebo; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; VEN = venetoclax.
Note: The post-baseline transfusion independence is defined as a period of at least 56 days with no RBC or platelet transfusion during the evaluation period.
Note: Post-baseline transfusion evaluation period is from the first dose of study drug to the last dose of study drug +30 days, or disease progression, or confirmed morphological relapse, or death, or data cutoff date, whichever occurred earlier.
Note: The duration of post-baseline transfusion independence is defined as the 1st time period that a subject receives no RBC/platelet transfusion for at least 56 days during the evaluation period.
*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 14.2　4.1，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14

#### 2.7.3.3.2.4　微小残存病変

##### 2.7.3.3.2.4.1　アザシチジンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M15-656 試験では，V400 mg + AZA 群で CR + CRi を達成し MRD 陰性（< $10^{-3}$）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。M15-656 試験及び M14-358 試験では，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。なお，日本人 AML 患者を対象とした M13-834 試験では，MRD の評価は行わなかった。

プラセボ対照試験である M15-656 試験では，CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者は，V400 mg + AZA 群（286 名）で 67 名（23.4%）であり，プラセボ + AZA 群（145 名）で 11 名（7.6%）と比較して統計学的に有意に高かった（*P* < 0.001，CMH 検定）。V400 mg + AZA 群での 12 ヵ月推定生存率は，CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者（67 名）では 94.0%（95%信頼区間：84.7%–97.7%）であり，CR + CRi を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者（97 名）では 67.9%（95%信頼区間：57.6%–76.2%）であった。プラセボ + AZA 群での 12 ヵ月推定生存率は，CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者（11 名）では 81.8%（95%信頼区間：44.7%–95.1%）であり，CR + CRi を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者（23 名）では 65.2%（95%信頼区間：42.3%–80.8%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2　7.1，Figure 14.2　11.4.5.1）。

M14-358 試験では，CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者は 29 名であり，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，MRD 陰性を達成できなかった被験者は 29 名であり，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（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.4.1.1）。

#### 2.7.3.3.2.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M16-043 試験では，V600 mg + LDAC 群で CR + CRi を達成し MRD 陰性（< $10^{-3}$）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。M16-043 試験及び M14-387 試験では，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。

プラセボ対照試験である M16-043 試験の主要解析時点では，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（M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__5.1）。

M14-387 試験では，CR + CRi を達成し MRD 陰性を達成した被験者は 14 名であり，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 を達成したが MRD 陰性を達成できなかった被験者は 29 名であり，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（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 63）。

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

#### 2.7.3.3.3.1 部分集団解析

CR + CRi 率，CR 率及び OS について，部分集団別（細胞遺伝学的リスク［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）に解析した結果を示す。

#### 2.7.3.3.3.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である 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。また，M14-358 試験でも，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，おおむね良好な寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS の延長が認められた。

**M15-656 試験**

本試験の FAS の CR + CRi 率，CR 率及び OS に基づく部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3-18，図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20 に示す。

細胞遺伝学的リスク：

細胞遺伝学的リスクが中程度の被験者集団（V400 mg + AZA 群 182 名，プラセボ + AZA 群 89 名）及び不良である被験者集団（V400 mg + AZA 群 104 名，プラセボ + AZA 群 56 名）とも，V400 mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも効果が高かった。

細胞遺伝学的リスクが中程度の被験者集団での CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 74.2%及び 31.5%，CR 率はそれぞれ 44.0%及び 19.1%であった。OS については，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.566（95%信頼区間：0.407–0.786）であった。

細胞遺伝学的リスクが不良である被験者集団での CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 52.9%及び 23.2%，CR 率はそれぞれ 24.0%及び 16.1%であった。OS については，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.775（95%信頼区間：0.538–1.117）であった。

発症様式：

初発 AML の被験者集団（V400 mg + AZA 群 214 名，プラセボ + AZA 群 110 名）及び二次性 AML の被験者集団（V400 mg + AZA 群 72 名，プラセボ + AZA 群 35 名）とも，V400 mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも効果が高かった。

初発 AML の被験者集団での CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 66.4%及び 30.0%，CR 率はそれぞれ 38.3%及び 20.0%であった。OS については，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.674（95%信頼区間：0.508–0.895）であった。

二次性 AML の被験者集団での CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 66.7%及び 22.9%，CR 率はそれぞれ 31.9%及び 11.4%であった。OS については，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.561（95%信頼区間：0.346–0.910）であった。

年齢：

75 歳以上の被験者集団（V400 mg + AZA 群 174 名，プラセボ + AZA 群 87 名）及び 18 歳以上 75 歳未満の被験者集団（V400 mg + AZA 群 112 名，プラセボ + AZA 群 58 名）とも，V400 mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも効果が高かった。

75 歳以上の被験者集団では CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 69.0%及び 19.5%，CR 率はそれぞれ 35.6%及び 11.5%であった。OS について，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.535（95%信頼区間：0.394–0.727）であった。

18 歳以上 75 歳未満の被験者集団での CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 62.5%及び 41.4%，CR 率はそれぞれ 38.4%及び 27.6%であった。OS について，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.888（95%信頼区間：0.591–1.333）であった。

骨髄異形成関連変化：

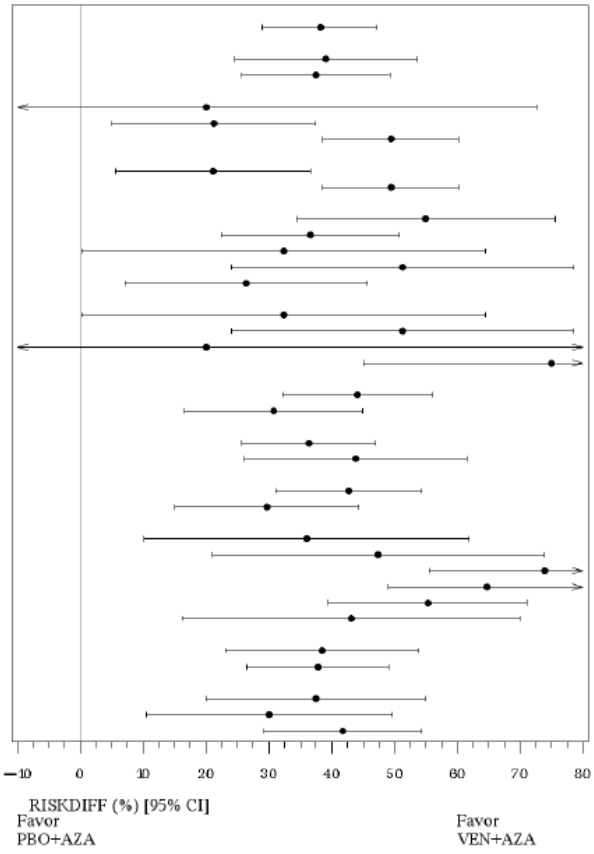
骨髄異形成関連変化を有する被験者集団（V400 mg + AZA 群 92 名，プラセボ + AZA 群 49 名）及び骨髄異形成関連変化のない被験者集団（V400 mg + AZA 群 194 名，プラセボ + AZA 群 96 名）とも，V400 mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも効果が高かった。

骨髄異形成関連変化を有する被験者集団では CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 60.9%及び 22.4%，CR 率はそれぞれ 33.7%及び 10.2%であった。OS について，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.732（95%信頼区間：0.484–1.107）であった。

骨髄異形成関連変化のない被験者集団での CR + CRi 率（V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群）はそれぞれ 69.1%及び 31.3%，CR 率はそれぞれ 38.1%及び 21.9%であった。OS について，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.616（95%信頼区間：0.455–0.834）であった。

図 2.7.3-18. 部分集団解析：CR + CRi 率（M15-656 試験）

| | PBO + AZA n/N (%) | VEN + AZA n/N (%) | RISKDIFF (%) [95% CI] VEN + AZA vs. PBO + AZA |
|---|---|---|---|
| All Subjects | 41/145 (28.3) | 190/286 (66.4) | 38.16 [29.0 ,47.3] |
| Gender | | | |
| Female | 17/ 58 (29.3) | 78/114 (68.4) | 39.11 [24.6 ,53.6] |
| Male | 24/ 87 (27.6) | 112/172 (65.1) | 37.53 [25.7 ,49.3] |
| EDC Age (Years) | | | |
| 18 - < 65 | 2/ 5 (40.0) | 6/ 10 (60.0) | 20.00 [-32.6 ,72.6] |
| 65 - < 75 | 22/ 53 (41.5) | 64/102 (62.7) | 21.24 [5.0 ,37.5] |
| >= 75 | 17/ 87 (19.5) | 120/174 (69.0) | 49.43 [38.6 ,60.2] |
| EDC Age (Years) | | | |
| < 75 | 24/ 58 (41.4) | 70/112 (62.5) | 21.12 [5.6 ,36.6] |
| >= 75 | 17/ 87 (19.5) | 120/174 (69.0) | 49.43 [38.6 ,60.2] |
| Region | | | |
| US | 6/ 24 (25.0) | 40/ 50 (80.0) | 55.00 [34.4 ,75.6] |
| EU | 15/ 59 (25.4) | 72/116 (62.1) | 36.65 [22.5 ,50.8] |
| China | 5/ 13 (38.5) | 17/ 24 (70.8) | 32.37 [0.3 ,64.5] |
| Japan | 2/ 13 (15.4) | 16/ 24 (66.7) | 51.28 [24.1 ,78.5] |
| Rest of World | 13/ 36 (36.1) | 45/ 72 (62.5) | 26.39 [7.1 ,45.7] |
| Asian Country | | | |
| China | 5/ 13 (38.5) | 17/ 24 (70.8) | 32.37 [0.3 ,64.5] |
| Japan | 2/ 13 (15.4) | 16/ 24 (66.7) | 51.28 [24.1 ,78.5] |
| Taiwan | 2/ 5 (40.0) | 3/ 5 (60.0) | 20.00 [-40.7 ,80.7] |
| Korean | 0/ 1 | 6/ 8 (75.0) | 75.00 [45.0 ,100.0] |
| Baseline ECOG | | | |
| Grade < 2 | 20/ 81 (24.7) | 108/157 (68.8) | 44.10 [32.2 ,56.0] |
| Grade >= 2 | 21/ 64 (32.8) | 82/129 (63.6) | 30.75 [16.6 ,44.9] |
| Type of AML | | | |
| De Novo | 33/110 (30.0) | 142/214 (66.4) | 36.36 [25.7 ,47.0] |
| Secondary | 8/ 35 (22.9) | 48/ 72 (66.7) | 43.81 [26.1 ,61.5] |
| EDC - Cytogenetic Risk | | | |
| Intermediate | 28/ 89 (31.5) | 135/182 (74.2) | 42.72 [31.2 ,54.3] |
| Poor | 13/ 56 (23.2) | 55/104 (52.9) | 29.67 [15.0 ,44.3] |
| Molecular Marker by Central Lab | | | |
| FLT3 | 8/ 22 (36.4) | 21/ 29 (72.4) | 36.05 [10.2 ,61.9] |
| IDH1 | 1/ 11 (9.1) | 13/ 23 (56.5) | 47.43 [21.0 ,73.9] |
| IDH2 | 2/ 18 (11.1) | 34/ 40 (85.0) | 73.89 [55.6 ,92.1] |
| IDH1/2 | 3/ 28 (10.7) | 46/ 61 (75.4) | 64.70 [48.9 ,80.4] |
| TP53 | 0/ 14 | 21/ 38 (55.3) | 55.26 [39.5 ,71.1] |
| NPM1 | 4/ 17 (23.5) | 18/ 27 (66.7) | 43.14 [16.3 ,70.0] |
| AML with Myelodysplasia Related Changes (AML-MRC) | | | |
| Yes | 11/ 49 (22.4) | 56/ 92 (60.9) | 38.42 [23.1 ,53.8] |
| No | 30/ 96 (31.3) | 134/194 (69.1) | 37.82 [26.5 ,49.1] |
| Bone Marrow Blast Count | | | |
| < 30% | 16/ 41 (39.0) | 65/ 85 (76.5) | 37.45 [20.0 ,54.9] |
| 30 - < 50% | 9/ 33 (27.3) | 35/ 61 (57.4) | 30.10 [10.5 ,49.7] |
| >= 50% | 16/ 71 (22.5) | 90/140 (64.3) | 41.75 [29.2 ,54.3] |




AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitizine; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EDC = Electronic data; capture; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; IDH = isocitrate dehydrogenase; Lab = laboratory; NPM1 = nucleophosmin 1; PBO = placebo; RISKDIFF = Risk difference; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

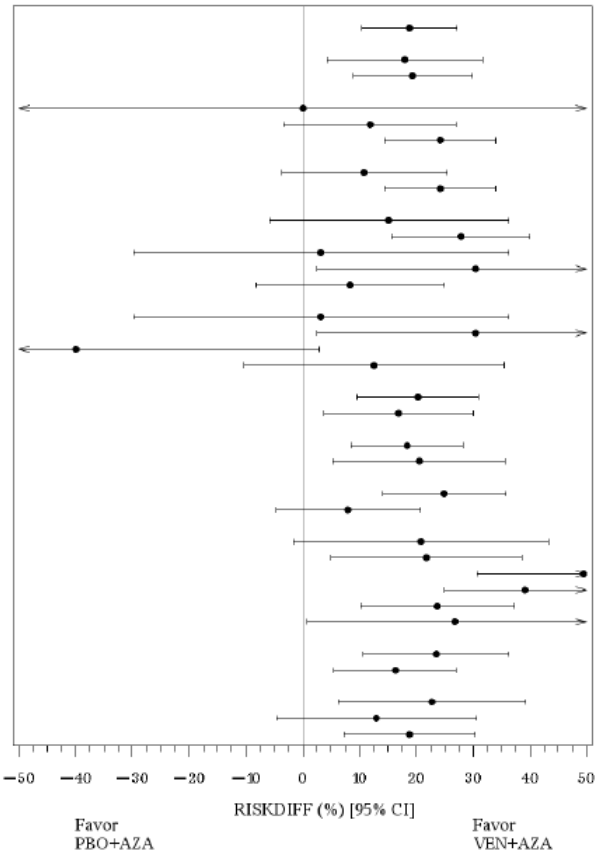
95% CI is exact unconditional confidence limits.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__12.1.1

図 2.7.3-19. 部分集団解析：CR 率（M15-656 試験）

| | PBO + AZA n/N (%) | VEN + AZA n/N (%) | RISKDIFF (%) [95% CI] VEN + AZA vs. PBO + AZA |
|---|---|---|---|
| All Subjects | 26/145 (17.9) | 105/286 (36.7) | 18.78 [10.4 ,27.2] |
| Gender | | | |
| Female | 12/ 58 (20.7) | 44/114 (38.6) | 17.91 [4.2 ,31.6] |
| Male | 14/ 87 (16.1) | 61/172 (35.5) | 19.37 [8.9 ,29.9] |
| EDC Age (Years) | | | |
| 18 - < 65 | 2/ 5 (40.0) | 4/ 10 (40.0) | 0.00 [-52.6 ,52.6] |
| 65 - < 75 | 14/ 53 (26.4) | 39/102 (38.2) | 11.82 [-3.3 ,27.0] |
| >= 75 | 10/ 87 (11.5) | 62/174 (35.6) | 24.14 [14.4 ,33.9] |
| EDC Age (Years) | | | |
| < 75 | 16/ 58 (27.6) | 43/112 (38.4) | 10.81 [-3.8 ,25.4] |
| >= 75 | 10/ 87 (11.5) | 62/174 (35.6) | 24.14 [14.4 ,33.9] |
| Region | | | |
| US | 5/ 24 (20.8) | 18/ 50 (36.0) | 15.17 [-5.8 ,36.2] |
| EU | 7/ 59 (11.9) | 46/116 (39.7) | 27.79 [15.7 ,39.9] |
| China | 5/ 13 (38.5) | 10/ 24 (41.7) | 3.21 [-29.8 ,36.2] |
| Japan | 2/ 13 (15.4) | 11/ 24 (45.8) | 30.45 [2.5 ,58.4] |
| Rest of World | 7/ 36 (19.4) | 20/ 72 (27.8) | 8.33 [-8.2 ,24.9] |
| Asian Country | | | |
| China | 5/ 13 (38.5) | 10/ 24 (41.7) | 3.21 [-29.8 ,36.2] |
| Japan | 2/ 13 (15.4) | 11/ 24 (45.8) | 30.45 [2.5 ,58.4] |
| Taiwan | 2/ 5 (40.0) | 0/ 5 | -40.00 [-82.9 ,2.9] |
| Korean | 0/ 1 | 1/ 8 (12.5) | 12.50 [-10.4 ,35.4] |
| Baseline ECOG | | | |
| Grade < 2 | 12/ 81 (14.8) | 55/157 (35.0) | 20.22 [9.5 ,31.0] |
| Grade >= 2 | 14/ 64 (21.9) | 50/129 (38.8) | 16.88 [3.7 ,30.0] |
| Type of AML | | | |
| De Novo | 22/110 (20.0) | 82/214 (38.3) | 18.32 [8.4 ,28.2] |
| Secondary | 4/ 35 (11.4) | 23/ 72 (31.9) | 20.52 [5.4 ,35.6] |
| EDC - Cytogenetic Risk | | | |
| Intermediate | 17/ 89 (19.1) | 80/182 (44.0) | 24.85 [14.0 ,35.7] |
| Poor | 9/ 56 (16.1) | 25/104 (24.0) | 7.97 [-4.7 ,20.6] |
| Molecular Marker by Central Lab | | | |
| FLT3 | 3/ 22 (13.6) | 10/ 29 (34.5) | 20.85 [-1.6 ,43.3] |
| IDH1 | 0/ 11 | 5/ 23 (21.7) | 21.74 [4.9 ,38.6] |
| IDH2 | 1/ 18 (5.6) | 22/ 40 (55.0) | 49.44 [30.7 ,68.1] |
| IDH1/2 | 1/ 28 (3.6) | 26/ 61 (42.6) | 39.05 [24.9 ,53.2] |
| TP53 | 0/ 14 | 9/ 38 (23.7) | 23.68 [10.2 ,37.2] |
| NPM1 | 3/ 17 (17.6) | 12/ 27 (44.4) | 26.80 [0.7 ,52.9] |
| AML with Myelodysplasia Related Changes (AML-MRC) | | | |
| Yes | 5/ 49 (10.2) | 31/ 92 (33.7) | 23.49 [10.6 ,36.3] |
| No | 21/ 96 (21.9) | 74/194 (38.1) | 16.27 [5.5 ,27.0] |
| Bone Marrow Blast Count | | | |
| < 30% | 9/ 41 (22.0) | 38/ 85 (44.7) | 22.75 [6.3 ,39.3] |
| 30 - < 50% | 6/ 33 (18.2) | 19/ 61 (31.1) | 12.97 [-4.6 ,30.5] |
| >= 50% | 11/ 71 (15.5) | 48/140 (34.3) | 18.79 [7.3 ,30.3] |




AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitizine; CI = confidence interval; CR = complete remission; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EDC = Electronic data capture; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; IDH = isocitrate dehydrogenase; Lab = laboratory; NPM1 = nucleophosmin 1; PBO = placebo; RISKDIFF = Risk difference; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

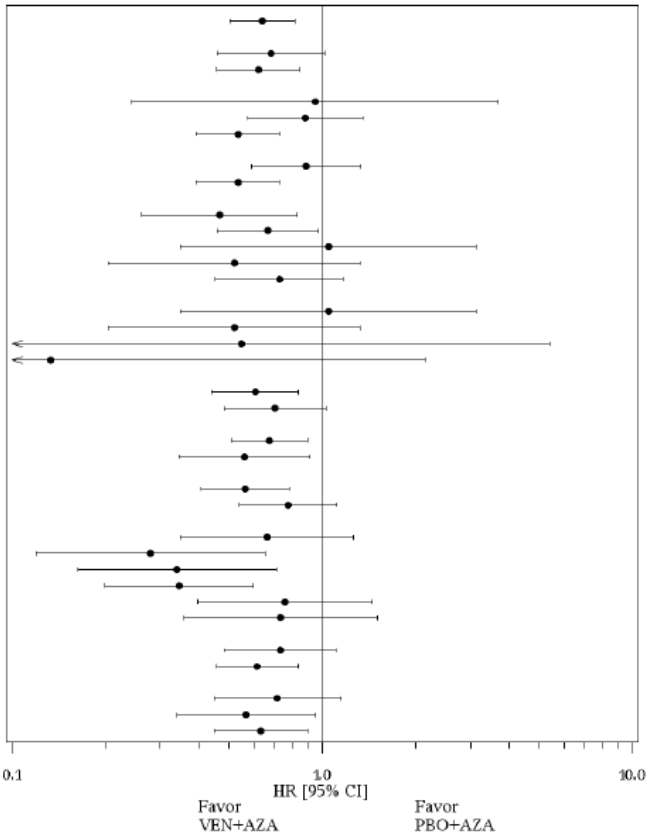
95% CI is exact unconditional confidence limits.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__12.1.3

図 2.7.3-20. 部分集団解析：OS（M15-656 試験）

| | PBO + AZA n/N (%) | VEN + AZA n/N (%) | HR [95% CI] VEN + AZA vs. PBO + AZA |
|---|---|---|---|
| All Subjects | 109/145 ( 75.2) | 161/286 ( 56.3) | 0.641 ( 0.502, 0.819 ) |
| Gender | | | |
| Female | 41/ 58 ( 70.7) | 61/114 ( 53.5) | 0.684 ( 0.460, 1.017 ) |
| Male | 68/ 87 ( 78.2) | 100/172 ( 58.1) | 0.621 ( 0.455, 0.847 ) |
| EDC Age (Years) | | | |
| 18 - < 65 | 3/ 5 ( 60.0) | 7/ 10 ( 70.0) | 0.947 ( 0.243, 3.691 ) |
| 65 - < 75 | 33/ 53 ( 62.3) | 59/102 ( 57.8) | 0.880 ( 0.574, 1.348 ) |
| >= 75 | 73/ 87 ( 83.9) | 95/174 ( 54.6) | 0.535 ( 0.394, 0.727 ) |
| EDC Age (Years) | | | |
| < 75 | 36/ 58 ( 62.1) | 66/112 ( 58.9) | 0.888 ( 0.591, 1.333 ) |
| >= 75 | 73/ 87 ( 83.9) | 95/174 ( 54.6) | 0.535 ( 0.394, 0.727 ) |
| Region | | | |
| US | 21/ 24 ( 87.5) | 27/ 50 ( 54.0) | 0.466 ( 0.262, 0.832 ) |
| EU | 46/ 59 ( 78.0) | 70/116 ( 60.3) | 0.666 ( 0.458, 0.969 ) |
| China | 5/ 13 ( 38.5) | 9/ 24 ( 37.5) | 1.048 ( 0.351, 3.133 ) |
| Japan | 9/ 13 ( 69.2) | 10/ 24 ( 41.7) | 0.521 ( 0.204, 1.326 ) |
| Rest of World | 28/ 36 ( 77.8) | 45/ 72 ( 62.5) | 0.726 ( 0.452, 1.168 ) |
| Asian Country | | | |
| China | 5/ 13 ( 38.5) | 9/ 24 ( 37.5) | 1.048 ( 0.351, 3.133 ) |
| Japan | 9/ 13 ( 69.2) | 10/ 24 ( 41.7) | 0.521 ( 0.204, 1.326 ) |
| Taiwan | 3/ 5 ( 60.0) | 1/ 5 ( 20.0) | 0.550 ( 0.056, 5.396 ) |
| Korean | 1/ 1 (100.0) | 4/ 8 ( 50.0) | 0.134 ( 0.008, 2.140 ) |
| Baseline ECOG | | | |
| Grade < 2 | 65/ 81 ( 80.2) | 89/157 ( 56.7) | 0.607 ( 0.440, 0.838 ) |
| Grade >= 2 | 44/ 64 ( 68.8) | 72/129 ( 55.8) | 0.704 ( 0.483, 1.027 ) |
| Type of AML | | | |
| De Novo | 80/110 ( 72.7) | 120/214 ( 56.1) | 0.674 ( 0.508, 0.895 ) |
| Secondary | 29/ 35 ( 82.9) | 41/ 72 ( 56.9) | 0.561 ( 0.346, 0.910 ) |
| EDC - Cytogenetic Risk | | | |
| Intermediate | 62/ 89 ( 69.7) | 84/182 ( 46.2) | 0.566 ( 0.407, 0.786 ) |
| Poor | 47/ 56 ( 83.9) | 77/104 ( 74.0) | 0.775 ( 0.538, 1.117 ) |
| Molecular Marker by Central Lab | | | |
| FLT3 | 19/ 22 ( 86.4) | 19/ 29 ( 65.5) | 0.664 ( 0.351, 1.257 ) |
| IDH1 | 11/ 11 (100.0) | 15/ 23 ( 65.2) | 0.280 ( 0.120, 0.655 ) |
| IDH2 | 14/ 18 ( 77.8) | 15/ 40 ( 37.5) | 0.340 ( 0.163, 0.711 ) |
| IDH1/2 | 24/ 28 ( 85.7) | 29/ 61 ( 47.5) | 0.345 ( 0.199, 0.598 ) |
| TP53 | 13/ 14 ( 92.9) | 34/ 38 ( 89.5) | 0.760 ( 0.398, 1.450 ) |
| NPM1 | 14/ 17 ( 82.4) | 16/ 27 ( 59.3) | 0.734 ( 0.357, 1.505 ) |
| AML with Myelodysplasia Related Changes (AML-MRC) | | | |
| Yes | 38/ 49 ( 77.6) | 56/ 92 ( 60.9) | 0.732 ( 0.484, 1.107 ) |
| No | 71/ 96 ( 74.0) | 105/194 ( 54.1) | 0.616 ( 0.455, 0.834 ) |
| Bone Marrow Blast Count | | | |
| < 30% | 28/ 41 ( 68.3) | 46/ 85 ( 54.1) | 0.716 ( 0.447, 1.148 ) |
| 30 -< 50% | 26/ 33 ( 78.8) | 36/ 61 ( 59.0) | 0.567 ( 0.339, 0.949 ) |
| >= 50% | 55/ 71 ( 77.5) | 79/140 ( 56.4) | 0.633 ( 0.448, 0.893 ) |




AML = acute myeloid leukemia; AZA = azacitizine; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EDC = Electronic data capture; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; HR = hazard ratio; IDH = isocitrate dehydrogenase; Lab = laboratory; LDAC = low dose cytarabine; NPM1 = nucleophosmin 1; OS = overall survival; PBO = placebo; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

HR is from unstratified Cox proportional hazards model.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__11.3

**M14-358 試験**

CR + CRi 率及び CR 率に基づく部分集団解析の結果をそれぞれ M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.1.3.1 及び Figure 14.2__1.1.1.1 に示した。また，OS に基づく部分集団解析の結果を M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.2.5 及び Figure 14.2__2.1.2.6（細胞遺伝学的リスク），Figure 14.2__2.1.2.9 及び Figure 14.2__2.1.2.10（発症様式），Figure 14.2__2.1.2.4 及び Figure 14.2__2.1.2.3（年齢），Figure 14.2__2.1.2.11 及び Figure 14.2__2.1.2.12（骨髄異形成関連変化）に示した。

細胞遺伝学的リスク：

ベネトクラクス 400 mg とアザシチジンの併用投与は，細胞遺伝学的リスクが中程度及び不良の被験者に対して効果が高かった。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のうち，細胞遺伝学的リスクが中程度の被験者（50 名）及び不良である被験者（33 名）での CR + CRi 率はそれぞれ 76.0%及び 66.7%，CR 率はそれぞれ 52.0%及び 33.3%であった。OS の中央値はそれぞれ 26.7 ヵ月（95%信頼区間：14.7–40.3 ヵ月）及び 10.2 ヵ月（95%信頼区間：5.3–14.9 ヵ月）であった。

発症様式：

ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した初発 AML の被験者（63 名）及び二次性 AML の被験者（21 名）の CR + CRi 率はそれぞれ 76.2%及び 57.1%，CR 率は 49.2%及び 28.6%であった。OS の中央値はそれぞれ 14.9 ヵ月（95%信頼区間：10.2–21.9 ヵ月）及び 24.5 ヵ月（95%信頼区間：8.2 ヵ月–NE）であった。

年齢：

ベネトクラクス 400 mg とアザシチジンの併用投与は，75 歳以上の被験者及び 75 歳未満の被験者に対して効果が高かった。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のうち，75 歳以上の被験者（42 名）及び 75 歳未満の被験者（42 名）での CR + CRi 率はそれぞれ 64.3%及び 78.6%，CR 率はそれぞれ 42.9%及び 45.2%であった。OS の中央値はそれぞれ 15.3 ヵ月（95%信頼区間：8.9–24.5 ヵ月）及び 19.2 ヵ月（95%信頼区間：10.2 ヵ月–NE）であった。

骨髄異形成関連変化：

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のうち，骨髄異形成関連変化を有する被験者（22 名）及び骨髄異形成関連変化のない被験者（62 名）での CR + CRi 率はそれぞれ 86.4%及び 66.1%，CR 率はそれぞれ 50.0%及び 41.9%であった。OS の中央値はそれぞれ 21.9 ヵ月（95%信頼区間：9.0 ヵ月–NE）及び 14.9 ヵ月（95%信頼区間：9.9–20.5 ヵ月）であった。

### 2.7.3.3.3.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

プラセボ対照試験である M16-043 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，V600 mg + LDAC 群の寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS の中央値はプラセボ + LDAC 群と比較しておおむね良い傾向が認められた。また，M14-387 試験でも，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，おおむね良好な寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS の延長が認められた。

**M16-043 試験**

主要解析時の CR + CRi 率，CR 率及び OS に基づく部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3-21，図 2.7.3-22 及び図 2.7.3-23 に示す。また，6 ヵ月後の追跡調査時点の OS に基づく部分集団解析の結果を図 2.7.3-24 に示す。

細胞遺伝学的リスク：

細胞遺伝学的リスクが中程度の被験者集団（V600 mg + LDAC 群 90 名，プラセボ + LDAC 群 43 名）及び不良である被験者集団（V600 mg + LDAC 群 47 名，プラセボ + LDAC 群 20 名）とも，おおむね V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも効果が高かった。

細胞遺伝学的リスクが中程度の被験者集団での CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 55.6%及び 16.3%，CR 率はそれぞれ 32.2%及び 9.3%であった。OS については，主要解析時点での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.627（95%信頼区間：0.393–1.000）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.567（95%信頼区間：0.371–0.867）であった。

細胞遺伝学的リスクが不良である被験者集団での CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 27.7%及び 10.0%，CR 率はそれぞれ 17.0%及び 5.0%であった。OS については，主要解析時点での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 1.039（95%信頼区間：0.566–1.906）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 1.044（95%信頼区間：0.576–1.892）であった。

発症様式：

主要解析時点で，初発 AML の被験者集団（V600 mg + LDAC 群 85 名，プラセボ + LDAC 群 45 名）及び二次性 AML の被験者集団（V600 mg + LDAC 群 58 名，プラセボ + LDAC 群 23 名）とも，V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも効果が高かった。

初発 AML の被験者集団では CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 55.3%及び 17.8%，CR 率はそれぞれ 35.3%及び 11.1%であった。OS については，主要解析時点での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.736（95%信頼

区間：0.462–1.171）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.649（95%信頼区間：0.424–0.993）であった。

二次性 AML の被験者集団での CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 36.2%及び 4.3%，CR 率はそれぞれ 15.5%及び 0%であった。OS については，主要解析時点での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.708（95%信頼区間：0.403–1.243）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.772（95%信頼区間：0.445–1.340）であった。

年齢：

主要解析時点で，75 歳以上の被験者集団（V600 mg + LDAC 群 82 名，プラセボ + LDAC 群 40 名）及び 18 歳以上 75 歳未満の被験者集団（V600 mg + LDAC 群 61 名，プラセボ + LDAC 群 28 名）とも，V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも効果が高かった。

75 歳以上の被験者集団では CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 50.0%及び 12.5%，CR 率はそれぞれ 26.8%及び 7.5%であった。OS については，主要解析時点での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.691（95%信頼区間：0.440–1.085）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.672（95%信頼区間：0.439–1.029）であった。

18 歳以上 75 歳未満の被験者集団での CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 44.3%及び 14.3%，CR 率はそれぞれ 27.9%及び 7.1%であった。OS については，主要解析時点での V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.850（95%信頼区間：0.474–1.524）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.797（95%信頼区間：0.465–1.368）であった。

骨髄異形成関連変化：

主要解析時点で，骨髄異形成関連変化を有する被験者集団（V600 mg + LDAC 群 57 名，プラセボ + LDAC 群 27 名）及び骨髄異形成関連変化のない被験者集団（V600 mg + LDAC 群 86 名，プラセボ + LDAC 群 41 名）とも，V600 mg + LDAC 群の方がプラセボ + LDAC 群よりも効果が高かった。

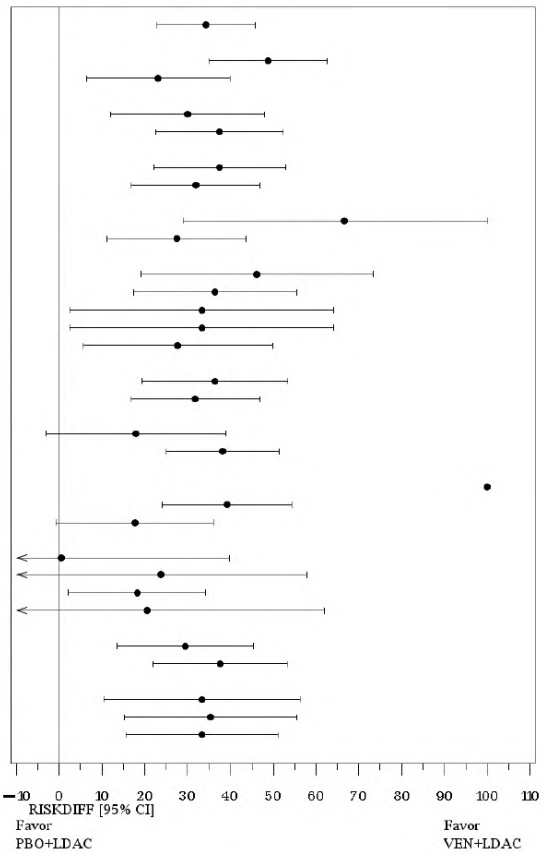
骨髄異形成関連変化を有する被験者集団では CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 36.8%及び 7.4%，CR 率はそれぞれ 19.3%及び 3.7%であった。OS について，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は，0.727（95%信頼区間：0.428–1.235）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.797（95%信頼区間：0.475–1.339）であった。

骨髄異形成関連変化のない被験者集団での CR + CRi 率（V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群）はそれぞれ 54.7%及び 17.1%，CR 率はそれぞれ 32.6%及び 9.8%であった。OS について，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は，0.763（95%信頼区間：

0.470–1.239）であり，6 ヵ月後の追跡調査時点での HR は 0.676（95%信頼区間：0.436–1.046）であった。

図 2.7.3-21.　　部分集団解析：CR + CRi 率（M16-043 試験［主要解析］）

| | PBO + LDAC n/N (%) | VEN + LDAC n/N (%) | RISKDIFF [95% CI] VEN + LDAC vs.PBO + LDAC |
|---|---|---|---|
| ALL SUBJECTS | 9/ 68 (13.2) | 68/143 (47.6) | 34.32 [22.8 ,45.8] |
| GENDER | | | |
| FEMALE | 1/ 29 (3.4) | 34/ 65 (52.3) | 48.86 [35.0 ,62.7] |
| MALE | 8/ 39 (20.5) | 34/ 78 (43.6) | 23.08 [6.3 ,39.9] |
| AGE (YEARS) | | | |
| 18 - < 75 | 4/ 28 (14.3) | 27/ 61 (44.3) | 29.98 [12.0 ,48.0] |
| >= 75 | 5/ 40 (12.5) | 41/ 82 (50.0) | 37.50 [22.6 ,52.4] |
| AML STATUS | | | |
| DE NOVO | 8/ 45 (17.8) | 47/ 85 (55.3) | 37.52 [22.1 ,52.9] |
| SECONDARY | 1/ 23 (4.3) | 21/ 58 (36.2) | 31.86 [16.9 ,46.8] |
| TYPE OF SECONDARY AML | | | |
| THERAPY RELATED TO AML | 0/ 4 | 4/ 6 (66.7) | 66.67 [28.9 ,100.0] |
| POST MDS/CMML | 1/ 19 (5.3) | 17/ 52 (32.7) | 27.43 [11.2 ,43.7] |
| REGION | | | |
| US | 0/ 6 | 6/ 13 (46.2) | 46.15 [19.1 ,73.3] |
| EU | 4/ 26 (15.4) | 29/ 56 (51.8) | 36.40 [17.3 ,55.5] |
| JAPAN | 1/ 9 (11.1) | 8/ 18 (44.4) | 33.33 [2.5 ,64.1] |
| CHINA | 0/ 6 | 3/ 9 (33.3) | 33.33 [2.5 ,64.1] |
| REST OF WORLD | 4/ 21 (19.0) | 22/ 47 (46.8) | 27.76 [5.7 ,49.8] |
| BASELINE ECOG | | | |
| GRADE < 2 | 6/ 34 (17.6) | 40/ 74 (54.1) | 36.41 [19.3 ,53.5] |
| GRADE >= 2 | 3/ 34 (8.8) | 28/ 69 (40.6) | 31.76 [16.8 ,46.8] |
| SUBJECTS WHO RECEIVED PRIOR HMA FOR MDS | | | |
| YES | 1/ 14 (7.1) | 7/ 28 (25.0) | 17.86 [-3.1 ,38.8] |
| NO | 8/ 54 (14.8) | 61/115 (53.0) | 38.23 [25.1 ,51.4] |
| CYTOGENETIC RISK CATEGORIZATION | | | |
| FAVORABLE | 0/ 3 | 1/ 1 (100) | 100.00 [100.0 ,100.0] |
| INTERMEDIATE | 7/ 43 (16.3) | 50/ 90 (55.6) | 39.28 [24.2 ,54.3] |
| POOR | 2/ 20 (10.0) | 13/ 47 (27.7) | 17.66 [-0.7 ,36.0] |
| MOLECULAR MARKER | | | |
| FLT3 | 4/ 9 (44.4) | 9/ 20 (45.0) | 0.56 [-38.6 ,39.7] |
| IDH1/2 | 4/ 12 (33.3) | 12/ 21 (57.1) | 23.81 [-10.2 ,57.9] |
| TP53 | 0/ 9 | 4/ 22 (18.2) | 18.18 [2.1 ,34.3] |
| NPM1 | 4/ 7 (57.1) | 14/ 18 (77.8) | 20.63 [-20.8 ,62.0] |
| AML WITH MYELODYSPLASIA RELATED CHANGES (AML-MRC) | | | |
| YES | 2/ 27 (7.4) | 21/ 57 (36.8) | 29.43 [13.5 ,45.4] |
| NO | 7/ 41 (17.1) | 47/ 86 (54.7) | 37.58 [22.0 ,53.2] |
| BONE MARROW BLAST COUNT | | | |
| <30% | 3/ 18 (16.7) | 21/ 42 (50.0) | 33.33 [10.4 ,56.2] |
| 30-<50% | 2/ 22 (9.1) | 16/ 36 (44.4) | 35.35 [15.2 ,55.5] |
| >=50% | 4/ 28 (14.3) | 31/ 65 (47.7) | 33.41 [15.6 ,51.2] |




AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMML = chronic myelomonocytic leukemia; CR = complete remission; CRi = complete remission with incomplete blood count recovery; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; HMA = hypomethylating agent; IDH = isocitrate dehydrogenase; LDAC = low dose cytarabine; MDS = myelodysplastic syndrome; NPM1 = nucleophosmin 1; PBO = placebo; RISKDIFF = Risk difference; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

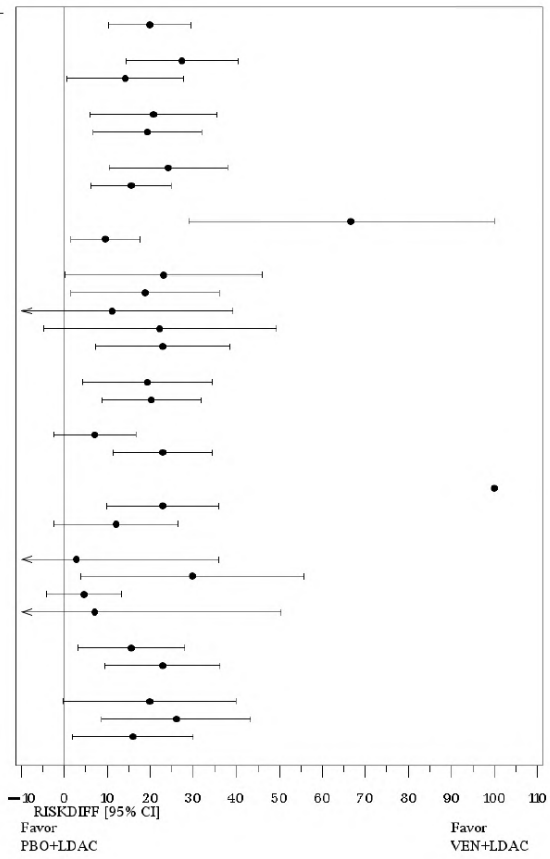
95% CI is exact unconditional confidence limits.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__2.4

図 2.7.3-22. 部分集団解析：CR 率（M16-043 試験［主要解析］）

| | PBO + LDAC n/N (%) | VEN + LDAC n/N (%) | RISKDIFF [95% CI] VEN + LDAC vs.PBO + LDAC |
|---|---|---|---|
| ALL SUBJECTS | 5/ 68 (7.4) | 39/143 (27.3) | 19.92 [10.3 ,29.5] |
| GENDER | | | |
| FEMALE | 1/ 29 (3.4) | 20/ 65 (30.8) | 27.32 [14.3 ,40.4] |
| MALE | 4/ 39 (10.3) | 19/ 78 (24.4) | 14.10 [0.6 ,27.6] |
| AGE (YEARS) | | | |
| 18 - < 75 | 2/ 28 (7.1) | 17/ 61 (27.9) | 20.73 [6.0 ,35.5] |
| >= 75 | 3/ 40 (7.5) | 22/ 82 (26.8) | 19.33 [6.7 ,31.9] |
| AML STATUS | | | |
| DE NOVO | 5/ 45 (11.1) | 30/ 85 (35.3) | 24.18 [10.5 ,37.9] |
| SECONDARY | 0/ 23 | 9/ 58 (15.5) | 15.52 [6.2 ,24.8] |
| TYPE OF SECONDARY AML | | | |
| THERAPY RELATED TO AML | 0/ 4 | 4/ 6 (66.7) | 66.67 [28.9 ,100.0] |
| POST MDS/CMML | 0/ 19 | 5/ 52 (9.6) | 9.62 [1.6 ,17.6] |
| REGION | | | |
| US | 0/ 6 | 3/ 13 (23.1) | 23.08 [0.2 ,46.0] |
| EU | 3/ 26 (11.5) | 17/ 56 (30.4) | 18.82 [1.6 ,36.0] |
| JAPAN | 1/ 9 (11.1) | 4/ 18 (22.2) | 11.11 [-17.0 ,39.2] |
| CHINA | 0/ 6 | 2/ 9 (22.2) | 22.22 [-4.9 ,49.4] |
| REST OF WORLD | 1/ 21 (4.8) | 13/ 47 (27.7) | 22.90 [7.2 ,38.6] |
| BASELINE ECOG | | | |
| GRADE < 2 | 4/ 34 (11.8) | 23/ 74 (31.1) | 19.32 [4.2 ,34.4] |
| GRADE >= 2 | 1/ 34 (2.9) | 16/ 69 (23.2) | 20.25 [8.8 ,31.7] |
| SUBJECTS WHO RECEIVED PRIOR HMA FOR MDS | | | |
| YES | 0/ 14 | 2/ 28 (7.1) | 7.14 [-2.4 ,16.7] |
| NO | 5/ 54 (9.3) | 37/115 (32.2) | 22.91 [11.4 ,34.4] |
| CYTOGENETIC RISK CATEGORIZATION | | | |
| FAVORABLE | 0/ 3 | 1/ 1 (100) | 100.00 [100.0 ,100.0] |
| INTERMEDIATE | 4/ 43 (9.3) | 29/ 90 (32.2) | 22.92 [9.9 ,35.9] |
| POOR | 1/ 20 (5.0) | 8/ 47 (17.0) | 12.02 [-2.4 ,26.4] |
| MOLECULAR MARKER | | | |
| FLT3 | 2/ 9 (22.2) | 5/ 20 (25.0) | 2.78 [-30.4 ,35.9] |
| IDH1/2 | 1/ 12 (8.3) | 8/ 21 (38.1) | 29.76 [3.8 ,55.8] |
| TP53 | 0/ 9 | 1/ 22 (4.5) | 4.55 [-4.2 ,13.2] |
| NPM1 | 3/ 7 (42.9) | 9/ 18 (50.0) | 7.14 [-36.2 ,50.5] |
| AML WITH MYELODYSPLASIA RELATED CHANGES (AML-MRC) | | | |
| YES | 1/ 27 (3.7) | 11/ 57 (19.3) | 15.59 [3.1 ,28.1] |
| NO | 4/ 41 (9.8) | 28/ 86 (32.6) | 22.80 [9.4 ,36.2] |
| BONE MARROW BLAST COUNT | | | |
| <30% | 2/ 18 (11.1) | 13/ 42 (31.0) | 19.84 [-0.3 ,40.0] |
| 30-<50% | 1/ 22 (4.5) | 11/ 36 (30.6) | 26.01 [8.6 ,43.4] |
| >=50% | 2/ 28 (7.1) | 15/ 65 (23.1) | 15.93 [1.9 ,29.9] |




AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMML = chronic myelomonocytic leukemia; CR = complete remission; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; HMA = hypomethylating agent; IDH = isocitrate dehydrogenase; LDAC = low dose cytarabine; MDS = myelodysplastic syndrome; NPM1 = nucleophosmin 1; PBO = placebo; RISKDIFF = Risk difference; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

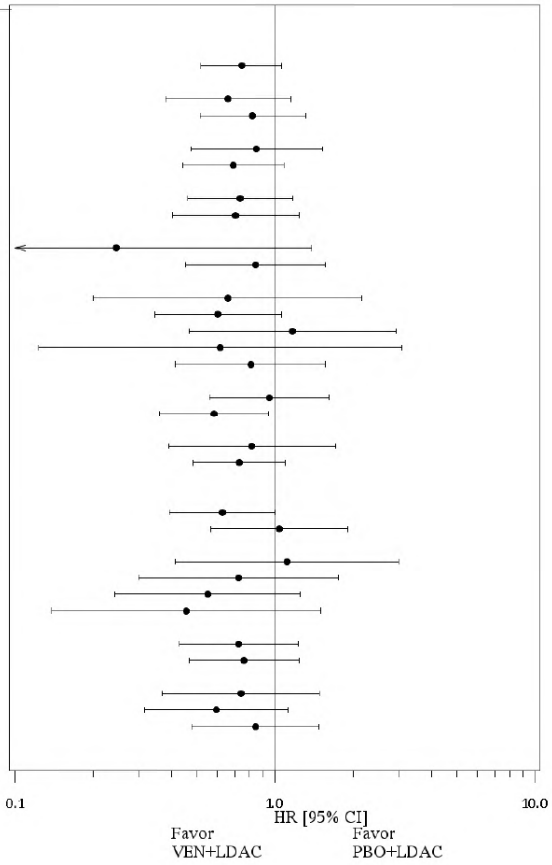
95% CI is exact unconditional confidence limits.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__2.1

図 2.7.3-23. 部分集団解析：OS（M16-043 試験［主要解析］）

| | PBO + LDAC n/N (%) | VEN + LDAC n/N (%) | HR [95% CI] VEN + LDAC vs.PBO + LDAC |
|---|---|---|---|
| ALL SUBJECTS | 47/ 68 ( 69.1) | 86/143 ( 60.1) | 0.743 ( 0.521, 1.061 ) |
| GENDER | | | |
| FEMALE | 20/ 29 ( 69.0) | 34/ 65 ( 52.3) | 0.661 ( 0.379, 1.153 ) |
| MALE | 27/ 39 ( 69.2) | 52/ 78 ( 66.7) | 0.821 ( 0.515, 1.309 ) |
| AGE (YEARS) | | | |
| 18 - < 75 | 17/ 28 ( 60.7) | 34/ 61 ( 55.7) | 0.850 ( 0.474, 1.524 ) |
| >= 75 | 30/ 40 ( 75.0) | 52/ 82 ( 63.4) | 0.691 ( 0.440, 1.085 ) |
| AML STATUS | | | |
| DE NOVO | 29/ 45 ( 64.4) | 46/ 85 ( 54.1) | 0.736 ( 0.462, 1.171 ) |
| SECONDARY | 18/ 23 ( 78.3) | 40/ 58 ( 69.0) | 0.708 ( 0.403, 1.243 ) |
| TYPE OF SECONDARY AML | | | |
| THERAPY RELATED TO AML | 4/ 4 (100.0) | 2/ 6 ( 33.3) | 0.246 ( 0.044, 1.380 ) |
| POST MDS/CMML | 14/ 19 ( 73.7) | 38/ 52 ( 73.1) | 0.844 ( 0.455, 1.566 ) |
| REGION | | | |
| US | 4/ 6 ( 66.7) | 10/ 13 ( 76.9) | 0.658 ( 0.200, 2.160 ) |
| EU | 20/ 26 ( 76.9) | 32/ 56 ( 57.1) | 0.605 ( 0.345, 1.064 ) |
| JAPAN | 7/ 9 ( 77.8) | 14/ 18 ( 77.8) | 1.169 ( 0.468, 2.923 ) |
| CHINA | 3/ 6 ( 50.0) | 3/ 9 ( 33.3) | 0.616 ( 0.124, 3.074 ) |
| REST OF WORLD | 13/ 21 ( 61.9) | 27/ 47 ( 57.4) | 0.808 ( 0.416, 1.570 ) |
| BASELINE ECOG | | | |
| GRADE < 2 | 20/ 34 ( 58.8) | 43/ 74 ( 58.1) | 0.952 ( 0.559, 1.619 ) |
| GRADE >= 2 | 27/ 34 ( 79.4) | 43/ 69 ( 62.3) | 0.584 ( 0.360, 0.948 ) |
| SUBJECTS WHO RECEIVED PRIOR HMA FOR MDS | | | |
| YES | 11/ 14 ( 78.6) | 20/ 28 ( 71.4) | 0.816 ( 0.390, 1.708 ) |
| NO | 36/ 54 ( 66.7) | 66/115 ( 57.4) | 0.731 ( 0.487, 1.098 ) |
| CYTOGENETIC RISK CATEGORIZATION | | | |
| FAVORABLE | 2/ 3 ( 66.7) | 1/ 1 (100.0) | - ( - ) |
| INTERMEDIATE | 29/ 43 ( 67.4) | 46/ 90 ( 51.1) | 0.627 ( 0.393, 1.000 ) |
| POOR | 15/ 20 ( 75.0) | 35/ 47 ( 74.5) | 1.039 ( 0.566, 1.906 ) |
| MOLECULAR MARKER | | | |
| FLT3 | 6/ 9 ( 66.7) | 12/ 20 ( 60.0) | 1.113 ( 0.415, 2.986 ) |
| IDH1/2 | 9/ 12 ( 75.0) | 11/ 21 ( 52.4) | 0.724 ( 0.299, 1.751 ) |
| TP53 | 9/ 9 (100.0) | 20/ 22 ( 90.9) | 0.551 ( 0.242, 1.254 ) |
| NPM1 | 5/ 7 ( 71.4) | 6/ 18 ( 33.3) | 0.458 ( 0.139, 1.507 ) |
| AML WITH MYELODYSPLASIA RELATED CHANGES (AML-MRC) | | | |
| YES | 22/ 27 ( 81.5) | 38/ 57 ( 66.7) | 0.727 ( 0.428, 1.235 ) |
| NO | 25/ 41 ( 61.0) | 48/ 86 ( 55.8) | 0.763 ( 0.470, 1.239 ) |
| BONE MARROW BLAST COUNT | | | |
| <30% | 12/ 18 ( 66.7) | 26/ 42 ( 61.9) | 0.740 ( 0.370, 1.481 ) |
| 30-<50% | 17/ 22 ( 77.3) | 23/ 36 ( 63.9) | 0.595 ( 0.316, 1.118 ) |
| >=50% | 18/ 28 ( 64.3) | 37/ 65 ( 56.9) | 0.840 ( 0.478, 1.475 ) |




AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMML = chronic myelomonocytic leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; HMA = hypomethylating agent; HR = hazard ratio; IDH = isocitrate dehydrogenase; LDAC = low dose cytarabine; MDS = myelodysplastic syndrome; NPM1 = nucleophosmin 1; OS = overall survival; PBO = placebo; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

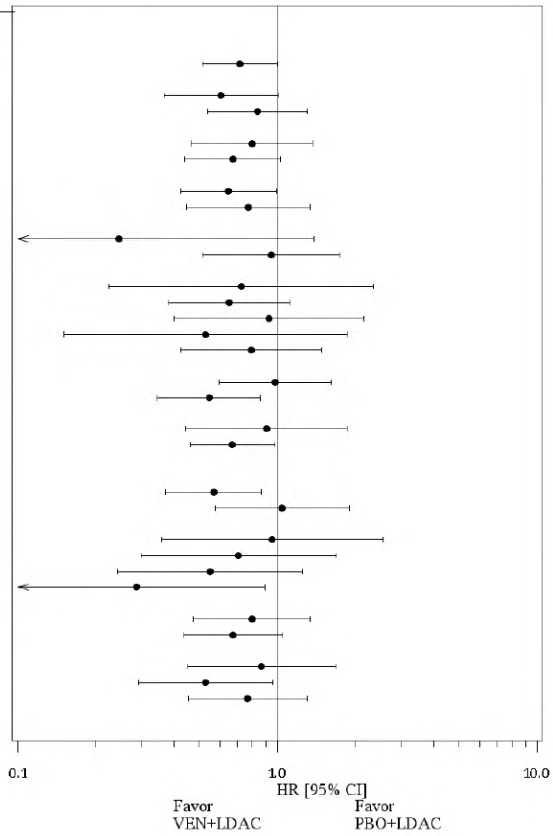
HR is from unstratified Cox proportional hazards model.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__1.3.1

図 2.7.3-24. 部分集団解析：OS（M16-043 試験［6 ヵ月後の追跡調査］）

| | PBO + LDAC n/N (%) | VEN + LDAC n/N (%) | HR [95% CI] VEN + LDAC vs PBO + LDAC |
|---|---|---|---|
| ALL SUBJECTS | 54/ 68 ( 79.4) | 99/143 ( 69.2) | 0.717 ( 0.514, 1.000 ) |
| GENDER | | | |
| FEMALE | 24/ 29 ( 82.8) | 40/ 65 ( 61.5) | 0.607 ( 0.365, 1.008 ) |
| MALE | 30/ 39 ( 76.9) | 59/ 78 ( 75.6) | 0.837 ( 0.538, 1.302 ) |
| AGE (YEARS) | | | |
| 18 - < 75 | 20/ 28 ( 71.4) | 41/ 61 ( 67.2) | 0.797 ( 0.465, 1.368 ) |
| >= 75 | 34/ 40 ( 85.0) | 58/ 82 ( 70.7) | 0.672 ( 0.439, 1.029 ) |
| AML STATUS | | | |
| DE NOVO | 36/ 45 ( 80.0) | 53/ 85 ( 62.4) | 0.649 ( 0.424, 0.993 ) |
| SECONDARY | 18/ 23 ( 78.3) | 46/ 58 ( 79.3) | 0.772 ( 0.445, 1.340 ) |
| TYPE OF SECONDARY AML | | | |
| THERAPY RELATED TO AML | 4/ 4 (100.0) | 3/ 6 ( 50.0) | 0.246 ( 0.044, 1.380 ) |
| POST MDS/CMML | 14/ 19 ( 73.7) | 43/ 52 ( 82.7) | 0.944 ( 0.515, 1.731 ) |
| REGION | | | |
| US | 4/ 6 ( 66.7) | 10/ 13 ( 76.9) | 0.724 ( 0.225, 2.331 ) |
| EU | 21/ 26 ( 80.8) | 38/ 56 ( 67.9) | 0.652 ( 0.380, 1.117 ) |
| JAPAN | 9/ 9 (100.0) | 14/ 18 ( 77.8) | 0.928 ( 0.399, 2.156 ) |
| CHINA | 5/ 6 ( 83.3) | 6/ 9 ( 66.7) | 0.528 ( 0.151, 1.852 ) |
| REST OF WORLD | 15/ 21 ( 71.4) | 31/ 47 ( 66.0) | 0.794 ( 0.426, 1.479 ) |
| BASELINE ECOG | | | |
| GRADE < 2 | 23/ 34 ( 67.6) | 51/ 74 ( 68.9) | 0.980 ( 0.598, 1.604 ) |
| GRADE >= 2 | 31/ 34 ( 91.2) | 48/ 69 ( 69.6) | 0.546 ( 0.345, 0.863 ) |
| SUBJECTS WHO RECEIVED PRIOR HMA FOR MDS | | | |
| YES | 11/ 14 ( 78.6) | 24/ 28 ( 85.7) | 0.906 ( 0.442, 1.856 ) |
| NO | 43/ 54 ( 79.6) | 75/115 ( 65.2) | 0.670 ( 0.460, 0.977 ) |
| CYTOGENETIC RISK CATEGORIZATION | | | |
| FAVORABLE | 2/ 3 ( 66.7) | 1/ 1 (100.0) | - ( - ) |
| INTERMEDIATE | 36/ 43 ( 83.7) | 54/ 90 ( 60.0) | 0.567 ( 0.371, 0.867 ) |
| POOR | 15/ 20 ( 75.0) | 40/ 47 ( 85.1) | 1.044 ( 0.576, 1.892 ) |
| MOLECULAR MARKER | | | |
| FLT3 | 6/ 9 ( 66.7) | 13/ 20 ( 65.0) | 0.954 ( 0.358, 2.545 ) |
| IDH1/2 | 9/ 12 ( 75.0) | 13/ 21 ( 61.9) | 0.709 ( 0.298, 1.691 ) |
| TP53 | 9/ 9 (100.0) | 21/ 22 ( 95.5) | 0.551 ( 0.242, 1.254 ) |
| NPM1 | 6/ 7 ( 85.7) | 7/ 19 ( 36.8) | 0.288 ( 0.092, 0.898 ) |
| AML WITH MYELODYSPLASIA RELATED CHANGES (AML-MRC) | | | |
| YES | 22/ 27 ( 81.5) | 43/ 57 ( 75.4) | 0.797 ( 0.475, 1.339 ) |
| NO | 32/ 41 ( 78.0) | 56/ 86 ( 65.1) | 0.676 ( 0.436, 1.046 ) |
| BONE MARROW BLAST COUNT | | | |
| <30% | 13/ 18 ( 72.2) | 31/ 42 ( 73.8) | 0.869 ( 0.452, 1.670 ) |
| 30-<50% | 20/ 22 ( 90.9) | 26/ 36 ( 72.2) | 0.529 ( 0.292, 0.958 ) |
| >=50% | 21/ 28 ( 75.0) | 42/ 65 ( 64.6) | 0.768 ( 0.454, 1.300 ) |




AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMML = chronic myelomonocytic leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = European Union; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; HMA = hypomethylating agent; HR = hazard ratio; IDH = isocitrate dehydrogenase; LDAC = low dose cytarabine; MDS = myelodysplastic syndrome; NPM1 = nucleophosmin 1; OS = overall survival; PBO = placebo; TP53 = tumor protein p53; US = United States; VEN = Venetoclacx.

HR is from unstratified Cox proportional hazards model.

Arrow indicates confidence interval extended more than current range.

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.2__1.3.1A

**M14-387 試験**

本試験の CR + CRi 率及び CR 率に基づく部分集団解析の結果をそれぞれ M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.1.3.2 及び Figure 14.2__1.1.1.2 に示した。また，OS に基づく部分集団解析の結果を，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.1.6 及び Figure 14.2__2.1.1.7（細胞遺伝学的リスク），Figure 14.2__2.1.1.12 及び Figure 14.2__2.1.1.13（発症様式），Figure 14.2__2.1.1.5 及び Figure 14.2__2.1.1.4（年齢），Figure 14.2__2.1.1.14 及び Figure 14.2__2.1.1.15（骨髄異形成関連変化）に示した。

細胞遺伝学的リスク：

ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は，細胞遺伝学的リスクが中程度及び不良の被験者に対して効果が高かった。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，細胞遺伝学的リスクが中程度の被験者（49 名）及び不良である被験者（26 名）での CR + CRi 率はそれぞれ 63.3%及び 42.3%，CR 率はそれぞれ 34.7%及び 15.4%であった。OS の中央値はそれぞれ 14.2 ヵ月（95%信頼区間：7.0–18.0 ヵ月）及び 4.8 ヵ月（95%信頼区間：2.9–9.7 ヵ月）であった。

発症様式：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した初発 AML の被験者（42 名）及び二次性 AML の被験者（40 名）の CR + CRi 率はそれぞれ 71.4%及び 35.0%，CR 率は 45.2%及び 5.0%であった。OS の中央値はそれぞれ 15.7 ヵ月（95%信頼区間：9.7–22.4 ヵ月）及び 4.0 ヵ月（95%信頼区間：3.0–6.5 ヵ月）であった。

年齢：

ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は，75 歳以上の被験者及び 75 歳未満の被験者に対して効果が高かった。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，75 歳以上の被験者（40 名）及び 75 歳未満の被験者（42 名）での CR + CRi 率はそれぞれ 60.0%及び 47.6%，CR 率はそれぞれ 27.5%及び 23.8%であった。OS の中央値はそれぞれ 14.9 ヵ月（95%信頼区間：6.1–19.8 ヵ月）及び 6.5 ヵ月（95%信頼区間：3.7–11.4 ヵ月）であった。

骨髄異形成関連変化：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，骨髄異形成関連変化を有する被験者（40 名）及び骨髄異形成関連変化のない被験者（42 名）での CR + CRi 率はそれぞれ 52.5%及び 54.8%，CR 率はそれぞれ 20.0%及び 31.0%であった。OS の中央値はそれぞれ 10.1 ヵ月（95%信頼区間：3.7–15.7 ヵ月）及び 9.0 ヵ月（95%信頼区間：5.6–14.9 ヵ月）であった。

#### 2.7.3.3.3.2 バイオマーカーごとの部分集団解析

CR＋CRi 率，CR 率及び OS について，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。アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験及び M14-358 試験）及び LDAC との併用投与試験（M16-043 試験及び M14-387 試験）でも IDH 1/2 又は NPM1 変異を有する被験者では，寛解率（CR＋CRi 率，CR 率）がおおむね高く，OS の中央値は延長した。この結果は，IDH 1/2 又は NPM1 変異を有する患者は，変異のない患者と比較して転帰が良好であるとする報告と一致している。一方，FLT3 又は TP53 変異を有する被験者は，全体的に寛解率（CR＋CRi 率，CR 率）が低く，OS の中央値は短かった。しかし，これらの寛解率は，予後不良で治療困難であるとされている FLT3 又は TP53 変異を有する，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者にとっては臨床的に意味があると考えられる。

##### 2.7.3.3.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

**M15-656 試験**

プラセボ対照試験である M15-656 試験では，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。

バイオマーカー（IDH 1/2，FLT3，TP53，又は NPM1）の変異を有する被験者について，CR＋CRi 率及び CR 率に基づいて部分集団別解析した結果をそれぞれ図 2.7.3-18 及び図 2.7.3-19 に示した。また，OS に基づく部分集団解析の結果を，図 2.7.3-20，M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.2__11.4.1.1（IDH 1/2），Figure 14.2__11.4.3（FLT3），Figure 14.2__11.4.2（TP53）及び Figure 14.2__11.4.4（NPM1）に示した。なお，全体集団の寛解率（CR＋CRi 率，CR 率）及び OS はそれぞれ表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-22 を参照のこと。

IDH 1/2：

IDH 1/2 変異を有する被験者集団（V400 mg＋AZA 群 61 名及びプラセボ＋AZA 群 28 名）（以下同順）で，IDH 1/2 変異を有する被験者集団では CR＋CRi 率はそれぞれ 75.4%（95%信頼区間：62.7%–85.5%）及び 10.7%（95%信頼区間：2.3%–28.2%）であり，V400 mg＋AZA 群の CR＋CRi 率はプラセボ＋AZA 群と比較して統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，Fisher の正確検定）（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__2.4.1）。CR 率はそれぞれ 42.6%及び 3.6%であった。IDH 1/2 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ未到達（95%信頼区間：12.2 ヵ月–NE）及び 6.2 ヵ月（95%信頼区間：2.3–12.7 ヵ月）であり，V400 mg＋AZA 群の OS は，プラセボ＋AZA 群と比較して統計学的に有意に延長した（HR = 0.345，95%信頼区間：0.199–0.598，$P < 0.0001$［非層別 log-rank 検定］）。

FLT3：

FLT3 変異を有する被験者集団（V400 mg + AZA 群 29 名及びプラセボ + AZA 群 22 名）（以下同順）で，FLT3 変異を有する被験者集団では CR + CRi 率はそれぞれ 72.4%（95%信頼区間：52.8%–87.3%）及び 36.4%（95%信頼区間：17.2%–59.3%）であり，V400 mg + AZA 群の CR + CRi 率はプラセボ + AZA 群と比較して統計学的に有意に高かった（$P = 0.021$，Fisher の正確検定）（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__2.4.1）。CR 率はそれぞれ 34.5%及び 13.6%であった。FLT3 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 12.7 ヵ月（95%信頼区間：7.3–23.5 ヵ月）及び 8.6 ヵ月（95%信頼区間：5.9–14.7 ヵ月）であり，V400 mg + AZA 群の OS では，プラセボ + AZA 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（HR = 0.664，95%信頼区間：0.351–1.257，$P = 0.2054$［非層別 log-rank 検定］）。

TP53：

TP53 変異を有する被験者集団（V400 mg + AZA 群 38 名及びプラセボ + AZA 群 14 名）（以下同順）で，TP53 変異を有する被験者集団では CR + CRi 率はそれぞれ 55.3%及び 0%，CR 率はそれぞれ 23.7%及び 0%であった。TP53 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 5.8 ヵ月（95%信頼区間：2.6–8.3 ヵ月）及び 5.4 ヵ月（95%信頼区間：1.3–9.3 ヵ月）であり，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.760（95%信頼区間：0.398–1.450）であった。

NPM1：

NPM1 変異を有する被験者集団（V400 mg + AZA 群 27 名及びプラセボ + AZA 群 17 名）（以下同順）で，NPM1 変異を有する被験者集団では CR + CRi 率はそれぞれ 66.7%及び 23.5%，CR 率はそれぞれ 44.4%及び 17.6%であった。NPM1 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 15.0 ヵ月（95%信頼区間：3.4 ヵ月–NE）及び 13.0 ヵ月（95%信頼区間：4.2–20.3 ヵ月）であり，V400 mg + AZA 群のプラセボ + AZA 群に対する HR は 0.734（95%信頼区間：0.357–1.505）であった。

**M14-358 試験**

M14-358 試験でも IDH 1/2 及び NPM1 変異を有する被験者は全体集団と比較して寛解率が高くなり OS は延長したが，TP53 変異を有する被験者は全体集団と比較して寛解率が低くなり OS も短かった。

バイオマーカーの変異について，CR + CRi 率及び CR 率に基づく部分集団解析の結果をそれぞれ M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.1.6.1 及び Figure 14.2__1.1.4.1 に示した。また，OS に基づく部分集団解析の結果を，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.2.16（IDH 1/2），Figure 14.2__2.1.2.13（FLT3），Figure 14.2__2.1.2.14（TP53）及び Figure 14.2__2.1.2.15（NPM1）に示した。なお，全体集団の寛解率（CR + CRi 率，CR 率）及び OS はそれぞれ表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-22 を参照のこと。

IDH 1/2：

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のうち，IDH 1/2 変異を有する被験者（20 名）の CR＋CRi 率は 90.0%（18 名），CR 率は 50.0%（10 名）であった。IDH 1/2 変異を有する被験者の OS の中央値は 32.7 ヵ月（95%信頼区間：12.5 ヵ月–NE）であった。

FLT3：

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のうち，FLT3 変異を有する被験者（11 名）の CR＋CRi 率は 63.6%（7 名），CR 率は 54.5%（6 名）であった。FLT3 変異を有する被験者の OS の中央値は 19.2 ヵ月（95%信頼区間：2.3 ヵ月–NE）であった。

TP53：

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のうち，TP53 変異を有する被験者（16 名）の CR＋CRi 率は 56.3%（9 名），CR 率は 31.3%（5 名）であった。TP53 変異を有する被験者の OS の中央値は 7.1 ヵ月（95%信頼区間：3.4–11.8 ヵ月）であった。

NPM1：

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のうち，NPM1 変異を有する被験者（14 名）の CR＋CRi 率は 78.6%（11 名），CR 率は 57.1%（8 名）であった。NPM1 変異を有する被験者の OS の中央値は未到達（95%信頼区間：9.9 ヵ月–NE）であった。

### 2.7.3.3.3.2.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

**M16-043 試験**

プラセボ対照試験である M16-043 試験では，寛解率（CR＋CRi 率，CR 率）及び OS は，IDH 1/2，TP53 又は NPM1 のいずれかの変異を有する被験者でも V600 mg＋LDAC 群の方が良好であったが，FLT3 変異を有する被験者ではプラセボ＋LDAC 群の方が V600 mg＋LDAC 群よりも OS が長かった。

バイオマーカー（IDH 1/2，FLT3，TP53，又は NPM1）の変異を有する被験者について，主要解析時点の CR＋CRi 率及び CR 率に基づいて部分集団別解析した結果をそれぞれ図 2.7.3-21 及び図 2.7.3-22 に示す。主要解析時点の OS に基づく部分集団解析の結果を，それぞれ M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__1.3.2.1（IDH 1/2），Figure 14.2__1.3.2.3（FLT3），Figure 14.2__1.3.2.2（TP53）及び Figure 14.2__1.3.2.4（NPM1）に示した。また，6 ヵ月後の追跡調査時点の OS に基づく部分集団解析の結果を，それぞれ M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2__1.3.2.1A（IDH 1/2），Figure 14.2__1.3.2.3A（FLT3），Figure 14.2__1.3.2.2A（TP53）及び Figure 14.2__1.3.2.4A（NPM1）に示した。なお，全体集団の寛解率（CR＋CRi 率，CR 率）及び

OS（主要解析時点及び 6 ヵ月後の追跡調査時点）はそれぞれ表 2.7.3-30 及び表 2.7.3-23 を参照のこと。

IDH 1/2：

IDH 1/2 変異を有する被験者集団（V600 mg + LDAC 群 21 名及びプラセボ + LDAC 群 12 名）（以下同順）では，主要解析時点で，CR + CRi 率はそれぞれ 57.1%及び 33.3%，CR 率はそれぞれ 38.1%及び 8.3%であった。主要解析時点で，IDH 1/2 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 10.8 ヵ月（95%信頼区間：4.2 ヵ月–NE）及び 9.0 ヵ月（95%信頼区間：2.2 ヵ月–NE）であり，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.724（95%信頼区間：0.299–1.751）であった。6 ヵ月後の追跡調査時点で，IDH 1/2 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 11.2 ヵ月（95%信頼区間：4.2–20.8 ヵ月）及び 9.0 ヵ月（95%信頼区間：2.2 ヵ月–NE）であり，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.709（95%信頼区間：0.298–1.691）であった。

FLT3：

FLT3 変異を有する被験者集団（V600 mg + LDAC 群 20 名及びプラセボ + LDAC 群 9 名）（以下同順）では，主要解析時点で，CR + CRi 率はそれぞれ 45.0%及び 44.4%，CR 率はそれぞれ 25.0%及び 22.2%であった。主要解析時点で，FLT3 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 5.9 ヵ月（95%信頼区間：1.6–10.9 ヵ月）及び 9.8 ヵ月（95%信頼区間：0.9 ヵ月–NE）であり，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 1.113（95%信頼区間：0.415–2.986）であった。6 ヵ月後の追跡調査時点で，FLT3 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 5.9 ヵ月（95%信頼区間：1.6–20.8 ヵ月）及び 9.8 ヵ月（95%信頼区間：0.9 ヵ月–NE）であり，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.954（95%信頼区間：0.358–2.545）であった。

TP53：

TP53 変異を有する被験者集団（V600 mg + LDAC 群 22 名及びプラセボ + LDAC 群 9 名）（以下同順）では，主要解析時点で，CR + CRi 率はそれぞれ 18.2%及び 0%，CR 率はそれぞれ 4.5%及び 0%であった。主要解析時点で，TP53 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 2.9 ヵ月（95%信頼区間：2.1–3.6 ヵ月）及び 2.2 ヵ月（95%信頼区間：0.6–3.6 ヵ月）であり，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.551（95%信頼区間：0.242–1.254）であった。6 ヵ月後の追跡調査時点で，TP53 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 2.9 ヵ月（95%信頼区間：2.1–3.6 ヵ月）及び 2.2 ヵ月（95%信頼区間：0.6–3.6 ヵ月）であり，V600 mg + LDAC 群のプラセボ + LDAC 群に対する HR は 0.551（95%信頼区間：0.242–1.254）であった。

NPM1：

NPM1 変異を有する被験者集団（V600 mg＋LDAC 群 18 名及びプラセボ＋LDAC 群 7 名）（以下同順）では，主要解析時点で，CR＋CRi 率はそれぞれ 77.8%及び 57.1%，CR 率はそれぞれ 50.0%及び 42.9%であった。主要解析時点で，NPM1 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ未到達（95%信頼区間：8.4 ヵ月–NE）及び 9.8 ヵ月（95%信頼区間：0.2 ヵ月–NE）であり，V600 mg＋LDAC 群のプラセボ＋LDAC 群に対する HR は 0.458（95%信頼区間：0.139–1.507）であった。6 ヵ月後の追跡調査時点で，NPM1 変異を有する被験者集団での OS の中央値はそれぞれ 20.8 ヵ月（95%信頼区間：9.9 ヵ月–NE）及び 9.8 ヵ月（95%信頼区間：0.2–15.0 ヵ月）であり，V600 mg＋LDAC 群のプラセボ＋LDAC 群に対する HR は 0.288（95%信頼区間：0.092–0.898）であった。

**M14-387 試験**

M14-387 試験では，IDH 1/2 又は NPM1 変異を有する被験者は全体集団と比較して寛解率が高く，OS は長かったが，FLT3 及び TP53 変異を有する被験者は全体集団と比較して寛解率が低く，OS は短かった。

バイオマーカーの変異について，CR＋CRi 率及び CR 率に基づく部分集団解析の結果をそれぞれ M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__1.1.6.2 及び Figure 14.2__1.1.4.2 に示した。また，OS に基づく部分集団解析の結果を，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Figure 14.2__2.1.1.19（IDH 1/2），Figure 14.2__2.1.1.16（FLT3），Figure 14.2__2.1.17（TP53）及び Figure 14.2__2.1.1.18（NPM1）に示した。なお，全体集団の寛解率（CR＋CRi 率，CR 率）及び OS はそれぞれ表 2.7.3-30 及び表 2.7.3-23 を参照のこと。

IDH 1/2：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，IDH 1/2 変異を有する被験者（18 名）の CR＋CRi 率は 72.2%（13 名），CR 率は 38.9%（7 名）であった。IDH 1/2 変異を有する被験者の OS の中央値は 15.9 ヵ月（95%信頼区間：5.1–32.1 ヵ月）であった。

FLT3：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，FLT3 変異を有する被験者（15 名）の CR＋CRi 率は 40.0%（6 名），CR 率は 20.0%（3 名）であった。FLT3 変異を有する被験者の OS の中央値は 6.5 ヵ月（95%信頼区間：3.0–32.1 ヵ月）であった。

TP53：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，TP53 変異を有する被験者（10 名）の CR＋CRi 率は 30.0%（3 名），CR 率は 0%であった。TP53 変異を有する被験者の OS の中央値は 3.7 ヵ月（95%信頼区間：0.3–10.1 ヵ月）であり，6 ヵ月生存率は 48.0%であった。

NPM1：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち，NPM1 変異を有する被験者（9 名）の CR＋CRi 率は 88.9%（8 名），CR 率は 77.8%（7 名）であった。NPM1 変異を有する被験者の OS の中央値は未到達（95%信頼区間：0.5 ヵ月–NE）であり，12 ヵ月生存率は 88.9%であった。

#### 2.7.3.3.3.3 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性

本概要では，日本国内の治験実施施設で組み入れられたすべての被験者の集団を日本人集団と定義する。

#### 2.7.3.3.3.3.1 試験対象集団

#### 2.7.3.3.3.3.1.1 被験者の内訳

以下にアザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）及び低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）の日本人集団の被験者の内訳の概要を示す。いずれの試験でも日本人集団の内訳は，全体集団の内訳と比較して大きな差異はなかった。

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

本試験では，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。

V400 mg＋AZA 群では 10 名（41.7%）が試験を中止した。試験の中止理由はいずれも死亡であった。プラセボ＋AZA 群では 9 名（69.2%）が試験を中止し，試験の中止理由はいずれも死亡であった。（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__2.3.4）。

V400 mg＋AZA 群では 11 名（45.8%）がベネトクラクスの投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（4 名，16.7%）であった。プラセボ＋AZA 群では 11 名（84.6%）がプラセボの投与を中止し，中止理由として多かったのは疾患進行（4 名，30.8%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__2.1.4）。全体集団での主な中止理由は多いものから，V400 mg＋AZA 群では形態学的再発，疾患進行に関連のない有害事象及び死亡，プラセボ＋AZA 群では死亡，同意撤回及び疾患進行であり，日本人集団と比較して大きな差はなかった（表 2.7.3-15）。

V400 mg＋AZA 群では 11 名（45.8%）が AZA の投与を中止し，中止理由として多かったのは形態学的再発（4 名，16.7%）であった。プラセボ＋AZA 群では 11 名（84.6%）が AZA の投与を中止し，中止理由として多かったのは疾患進行（4 名，30.8%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1__2.2.4）。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

本試験では，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。

主要解析時点で，V600 mg＋LDAC 群では 15 名（83.3%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡（14 名，77.8%）であった。プラセボ＋LDAC 群では 7 名（77.8%）が試験を中止し，試験の中止理由はいずれも死亡であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__1.4.9）。V600 mg＋LDAC 群では 16 名（88.9%）がベネトクラクスの投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，22.2%）であった。プラセボ＋LDAC 群では 8 名（88.9%）がプラセボの投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，44.4%）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__1.4.7）。全体集団での主な中止理由は多いものから，V600 mg＋LDAC 群では形態学的再発，治療不成功及び死亡，プラセボ＋LDAC 群では治療不成功，疾患進行であり，日本人集団と比較して大きな差はなかった（表 2.7.3-17）。

V600 mg＋LDAC 群では 16 名（88.9%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，22.2%）であった。プラセボ＋LDAC 群では 8 名（88.9%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，44.4%）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.1__1.4.8）。

6 ヵ月後の追跡調査時点で V600 mg＋LDAC 群では 15 名（83.3%）が試験を中止し，試験の中止理由として多かったのは死亡（14 名，77.8%）であった。プラセボ＋LDAC 群では 9 名（100%）が試験を中止し，試験の中止理由はいずれも死亡であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__1.4.9A）。

V600 mg＋LDAC 群では 17 名（94.4%）がベネトクラクスの投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，22.2%）であった。プラセボ＋LDAC 群では 9 名（100%）がプラセボの投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，44.4%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__1.4.7A）。全体集団での主な中止理由は多いものから，V600 mg＋LDAC 群では形態学的再発，治療不成功及び死亡，プラセボ＋LDAC 群では治療不成功，疾患進行であり，日本人集団と比較して大きな差はなかった（表 2.7.3-18）。

V600 mg＋LDAC 群では 17 名（94.4%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，22.2%）であった。プラセボ＋LDAC 群では 9 名（100%）が LDAC の投与を中止し，中止理由として多かったのは治療不成功（4 名，44.4%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1__1.4.8A）。

### 2.7.3.3.3.3.1.2　人口統計学的特性

以下にアザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）及び低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）の日本人集団の人口統計学的特性の概要を示す。

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

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（表 2.7.3-20）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（V400 mg + AZA 群［24 名］及びプラセボ + AZA 群［13 名］）の人口統計学的特性の概要を以下に示す（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.1__1.1）。

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（68.0–85.0 歳）及び 77.0 歳（67.0–86.0 歳）であり，ほとんどの被験者（それぞれ 79.2%［19 名］及び 69.2%［9 名］）が 75 歳以上であった。

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。骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合はそれぞれ 37.5%（9 名）及び 38.5%（5 名）であった。また，ECOG の PS が 1 の被験者の割合はそれぞれ 33.3%（8 名）及び 38.5%（5 名），PS が 2 の被験者はそれぞれ 25.0%（6 名）及び 38.5%（5 名）であった。半数以上の被験者が骨髄中の芽球割合が 30%以上であった（30%以上 50%未満がそれぞれ 29.2%［7 名］及び 15.4%［2 名］，50%以上がそれぞれ 41.7%［10 名］及び 53.8%［7 名］）。ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血であり，それぞれ 8.3%（2 名）及び 15.4%（2 名）の被験者がベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。

更に，V400 mg + AZA 群及びプラセボ + AZA 群の被験者で，IDH 1/2 変異を有する被験者の割合はそれぞれ 28.6%（6 名）及び 30.8%（4 名），FLT3 変異を有する被験者はそれぞれ 8.7%（2 名）及び 16.7%（2 名），TP53 変異を有する被験者はそれぞれ 14.3%（2 名）及び 0 名，NPM1 変異を有する被験者はそれぞれ 0 名及び 66.7%（6 名）であった。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

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（表 2.7.3-21）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（V600 mg + LDAC 群［18 名］及びプラセボ + LDAC 群［9 名］）の人口統計学的特性の概要を以下に示す（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.1__1）。

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 81.0 歳（60.0–89.0 歳）

及び 78.0 歳（71.0–85.0 歳）であり，ほとんどの被験者（それぞれ 83.3%［15 名］及び 88.9%［8 名］）が 75 歳以上であった。

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 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。また，ECOG の PS が 1 の被験者の割合はそれぞれ 55.6%（10 名）及び 33.3%（3 名），PS が 2 の被験者はそれぞれ 16.7%（3 名）及び 22.2%（2 名）であった。半数以上の被験者が骨髄中の芽球割合が 30%以上であった（30%以上 50%未満がそれぞれ 33.3%［6 名］及び 44.4%［4 名］，50%以上がそれぞれ 27.8%［5 名］及び 11.1%［1 名］）。ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血を有しており，いずれの投与群でも 77.8%の被験者がベネトクラクス又はプラセボ投与前の 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血を受けていた。

更に，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群の被験者で，IDH 1/2 変異を有する被験者の割合はそれぞれ 18.8%（3 名）及び 22.2%（2 名），FLT3 変異を有する被験者はそれぞれ 18.8%（3 名）及び 0 名，TP53 変異を有する被験者はそれぞれ 43.8%（7 名）及び 22.2%（2 名），NPM1 変異を有する被験者はそれぞれ 6.3%（1 名）及び 22.2%（2 名）であった。

#### 2.7.3.3.3.2 有効性試験の結果

#### 2.7.3.3.3.2.1 全生存期間

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

日本人集団の OS は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.1.1 項）と一貫していた。

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）（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table_14.2__1, Figure 14.2__11.4.8.4）。

全体集団の OS の中央値は，V400 mg + AZA 群では 14.7 ヵ月（95%信頼区間：11.9–18.7 ヵ月）であり，プラセボ + AZA 群 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（HR = 0.662，95%信頼区間 0.518–0.845，$P < 0.001$［層別 log-rank 検定］）（表 2.7.3-22，M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 2）。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

主要解析時点では，日本人集団の OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群（18 名）では 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）（M16-043 試験 CSR 主要解析 Figure 14.2 1.5）。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］）（表 2.7.3-10，図 2.7.3-14）。

6 ヵ月後の追跡調査時点では，日本人集団の OS の中央値は，V600 mg + LDAC 群では 4.7 ヵ月（95%信頼区間：2.4–8.9 ヵ月），プラセボ + LDAC 群では 8.1 ヵ月（95%信頼区間：0.8–15.0 ヵ月）であり，主要評価時点と比較して HR に改善傾向が認められた（HR = 0.928，95%信頼区間 0.399–2.156）（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.2 1.5A）。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］）（表 2.7.3-10，図 2.7.3-15）。

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（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 14.2 6.1.4 及び Table 14.2 6.1.5）。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。

#### 2.7.3.3.3.3.2.2 最良効果

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

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（2.7.3.3.2.2.1 項）に一貫性が認められた。

本試験では，IRC による評価も実施したが，治験責任医師による評価と同様であった。日本人集団の詳細は M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.2 2.2，Table 14.2 3.1.2.1，Table 14.2 3.2.2.1，Figure 14.2 13.1.2.1 及び Figure 14.2 13.1.4.1，全体集団の詳細は M15-656 試験 CSR 中間解析（5.3.5.1-1 項）を参照のこと。

CR + CRi 率：

日本人集団の CR + CRi 率は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.1 項）と一貫していた。

日本人集団の CR + CRi 率は V400 mg + AZA 群では 66.7%（16 / 24 名）（95%信頼区間：44.7%–84.4%）であり，プラセボ + AZA 群（15.4%［2 / 13 名］，95%信頼区間：1.9%–45.4%）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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__2.1，Table_14.2__3.1.1.1，Figure_14.2__13.1.1.1）。

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（表 2.7.3-25）。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（表 2.7.3-26）。

CR + CRh 率：

日本人集団の CR + CRh 率は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.1 項）と一貫していた。

日本人集団の CR + CRh 率は V400 mg + AZA 群では 79.2%（19 / 24 名）（95%信頼区間：57.8%–92.9%）であり，プラセボ + AZA 群（15.4%［2 / 13 名］，95%信頼区間：1.9%–45.4%）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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__2.3，Table_14.2__3.3.1.1，Figure_14.2__13.1.5.1）。

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（表 2.7.3-27）。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（表 2.7.3-28）。

CR 率：

日本人集団の CR 率は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.1 項）と一貫していた。

日本人集団の CR 率は V400 mg + AZA 群が 45.8%（11 / 24 名）（95%信頼区間：25.6%–67.2%）であり，プラセボ + AZA 群（15.4%［2 / 13 名］，95%信頼区間：1.9%–45.4%）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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__2.1，Table_14.2__3.2.1.1，Figure_14.2__13.1.3.1）。

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（表 2.7.3-25）。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（表 2.7.3-26）。

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，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.1 項）と一貫していた。

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）（95%信頼区間：29.1%–70.9%）であり，プラセボ + AZA 群ではサイクル 2 開始時までに CR + CRi を達成した被験者はいなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__2.1）。

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（表 2.7.3-25）。

CR + CRi までの期間：

日本人集団の初回寛解（CR + CRi）までの期間は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.1 項）と一貫していた。

日本人集団の初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値（範囲）は，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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__2.1）。

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（表 2.7.3-25）。

CR + CRh までの期間：

日本人集団の初回寛解（CR + CRh）までの期間は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.1 項）と一貫していた。

日本人集団の初回寛解（CR + CRh）までの期間の中央値（範囲）は，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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__2.3）。

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（表 2.7.3-27）。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

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（2.7.3.3.2.2.2 項）に一貫性が認められた。

本試験では，IRC による評価も実施したが，治験責任医師による評価と同様であった。日本人集団の詳細は M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.2, R&D/19/0379 Figure_14.2__2.2.2.2 及び R&D/19/0379 Figure_14.2__2.3.2.2，全体集団の詳細は M16-043 試験 CSR（5.3.5.1-2 項）を参照のこと。

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（2.7.3.3.2.2.2 項）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 に到達した被験者は 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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.1, R&D/19/0379 Figure_14.2__2.3.1.1）。

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（表 2.7.3-30）。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（表 2.7.3-31）

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（2.7.3.3.2.2.2 項）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 に到達した被験者は 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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.3, R&D/19/0379 Figure_14.2__2.1.1）。

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（表 2.7.3-32）。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（表 2.7.3-33）。

CR 率：

主要解析時点では，日本人集団の CR 率は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.2 項）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 を継続しているので 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 に到達した被験者は 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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.1, R&D/19/0379 Figure_14.2__2.2.1.1）。

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（表 2.7.3-30）。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（表 2.7.3-31）。

サイクル 2 開始時までの CR＋CRi 率：

主要評価時点では，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（2.7.3.3.2.2.2 項）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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.1）。

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（表 2.7.3-30）。

CR＋CRi までの期間：

主要解析時点で，日本人集団の CR＋CRi までの期間は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.2 項）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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.1）。

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（表 2.7.3-30）。

CR + CRh までの期間：

主要評価時点で，日本人集団の CR + CRh までの期間は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.2.2 項）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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__2.1.3）。

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（表 2.7.3-32）。

### 2.7.3.3.3.2.3 輸血状況

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

日本人集団の輸血状況（輸血非依存［赤血球及び / 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（2.7.3.3.2.3.1 項）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：

日本人集団の輸血非依存（赤血球又は血小板）を達成した被験者の割合は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.3.1 項）と一貫していた。

日本人集団で，赤血球又は血小板の輸血非依存を達成した被験者（割合）は，V400 mg + AZA 群（24 名）ではそれぞれ 18 名（75.0%）及び 19 名（79.2%），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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__3.1）。

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（表 2.7.3-34）。

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：

日本人集団の輸血非依存（赤血球及び血小板の両方）を達成した被験者の割合は，全体集団の結果（2.7.3.3.2.3.1 項）と一貫していた。

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%）であり，V400 mg + AZA 群の方が達成被験者の割合が高かった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__3.1）。

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（表 2.7.3-34）。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

主要解析時点で，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 / 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（2.7.3.3.2.3.2 項）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：

日本人集団で，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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__3）。

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（表 2.7.3-35）。

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，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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table_14.2__3）。

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（表 2.7.3-35）。

### 2.7.3.3.3.3.2.4 微小残存病変

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table_14.2__7.1.1）。

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（2.7.3.3.2.4.1 項）。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

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，V600 mg＋LDAC 群では 5.6%（1 / 18 名），プラセボ＋LDAC 群では 11.1%（1 / 9 名）であった（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Table 14.2__5）。

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（2.7.3.3.2.4.2 項）。

### 2.7.3.3.3.3.2.5 無イベント生存期間

**アザシチジンとの併用投与試験（M15-656 試験）**

日本人集団の EFS と全体集団の EFS（2.7.3.2.1.1 項）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（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.2__5.1.1，Figure 14.2__2.1）。

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（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.2__5.1.1，Figure 14.2__14.1.1）。

**低用量シタラビンとの併用投与試験（M16-043 試験）**

日本人集団の EFS と全体集団の EFS（2.7.3.2.2.1 項）に一貫性が認められた。

日本人集団の 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（M16-043 試験 CSR 主要解析 R&D/19/0379 Figure 14.2__3.1.1）。

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（M16-043 試験 CSR 主要解析 Table 12，Figure 3）。

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

アザシチジン併用時のベネトクラクスの用法・用量は，海外第 Ib 相試験（M14-358 試験：5.3.5.2-2 項），国内第 I/II 相試験（M13-834 試験：5.3.5.2-1 項）の Arm C，及び第 III 相国際共同試験（M15-656 試験：5.3.5.1-1 項）の結果に基づいて設定した（2.7.3.4.1 項）。

LDAC 併用時のベネトクラクスの用法・用量は，海外第 I/II 相試験（M14-387 試験：5.3.5.2-3 項）及び第 III 相国際共同試験（M16-043 試験：5.3.5.1-2 項）の結果に基づいて設定した（2.7.3.4.2 項）。

アザシチジン併用時の本薬の推奨用法・用量（案）を次のとおりとした。

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。

また，LDAC 併用時の本薬の推奨用法・用量（案）を次のとおりとした。

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。

#### 2.7.3.4.1 アザシチジン併用時の推奨用量の設定根拠

##### 2.7.3.4.1.1 国際共同第 III 相試験（M15-656 試験）のための用量の設定根拠

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した M14-358 試験の結果に基づき，脱メチル化剤（以下「HMA」）併用時のベネトクラクスの用量として 400 mg を選択した。ベネトクラクス 400 mg 及び 800 mg を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，800 mg を投与された被験者では好中球減少症の発現を抑えるためには減量及び投与期間の短縮が必要であった。また，800 mg を投与された被験者ではこのようにベネトクラクスの投与期間が短縮されたにもかかわらず，400 mg 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（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 11.1.1.10 項）。以上の有効性及び安全性のバランスを考慮して，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 を選択した。

M13-834 試験 Arm C では日本人の未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者を対象に，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性，薬物動態及び有効性を検討した。先行する海外で実施された M14-358 試験において，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 が推奨用量として選択されていたことから，M13-834 試験 Arm C でもベ

ネトクラクスの規定用量を 400 mg に設定した。被験者数が 6 名と限られるものの，観察された安全性プロファイル及び曝露量は海外で実施されたアザシチジン併用投与の結果と大きな差異はなく，有効性（ORR 83.3%［5 名］：CR 3 名，CRi 2 名）も認められた（2.7.4 項，2.7.3.3.2.2.1 項）。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 が妥当であると考えられた。

#### 2.7.3.4.1.2 国際共同第 III 相試験（M15-656 試験）

本試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，アザシチジンとベネトクラクス又はプラセボを併用投与する第 III 相，国際共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。ベネトクラクス又はプラセボを 1 日目から 28 日目に食後 30 分以内（朝食後が望ましい）に 1 日 1 回経口投与するとともに，アザシチジン 75 mg/m$^2$ を 1 日目から 7 日目まで連日皮下又は静脈内投与した。サイクル 1 でのベネトクラクスの用量は，100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与した。2.7.3.3.2 項に示したように，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与することにより，プラセボとアザシチジン併用投与と比較して統計学的に有意に OS を延長し，EFS も延長した。寛解率（CR + CRi 率，CR + CRh 率，CR 率）もプラセボとアザシチジン併用投与と比較して統計学的に有意に高い有効性が認められた。更には赤血球又は血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合もプラセボとアザシチジン併用投与と比較して高かった。また，アザシチジン併用時のベネトクラクスの安全性プロファイルは許容可能なものであることが示された（2.7.4 項）。

日本人集団でも，全体集団と同様に，プラセボとアザシチジン併用投与と比較して OS が延長しており，寛解率（CR + CRi 率，CR + CRh 率，CR 率）の評価も良好で，全体集団の結果との一貫性が認められた（2.7.3.3.3.3.2 項）。また，安全性についても日本人集団と外国人集団に大きな差異は認められなかった（2.7.4.5.3 項）。

#### 2.7.3.4.1.3 曝露–反応解析

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象としたアザシチジン併用時のベネトクラクスの用法・用量を支持する薬物動態，母集団薬物動態解析，及び曝露–反応解析に関する詳細な結果は臨床薬理の概要（2.7.2 項）に示した。主な結論は以下のとおりであった。

AML 患者を対象とした 5 試験（M14-212 試験，M14-358 試験，M14-387 試験，M15-656 試験及び M16-043 試験）でベネトクラクスを投与された被験者の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析及び曝露–反応解析を実施した。

ベネトクラクスを HMA と併用（以下「VEN + HMA」）したときの曝露–反応解析の結果，検討したすべての有効性評価項目（CR + CRi 率，CR + CRh 率，CR 率，OS，EFS，ベースライン時の輸血依存からベースライン後の輸血非依存への転換率）で，ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ 四分位値プロットは，プラセボをアザシチジンと併用（以下「プラセボ + AZA」）と比較して，

V + HMA でより高い有効性が得られる傾向を示した。一方，プラセボ + AZA のデータを除外したモデル解析から，検討した用量範囲（400–1200 mg）で曝露–反応関係が有意でないことが確認された。よって，ベネトクラクスのベネフィットは既に 400 mg の用量で最大になっていることが示された。

検討した安全性評価項目（治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症，グレード 3 以上の感染症及びグレード 3 以上の血小板減少症）のうち，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症のみがベネトクラクスとの関連性を示した。M15-656 試験で，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は，V400mg + AZA 群の方がプラセボ + AZA 群よりも高かった（2.7.4.2.1.4.1.1 項）。モデル予測から，V + HMA はプラセボ + AZA と比較して治験薬投与後に発現するグレード 3 以上の好中球減少症が発現する確率が約 20%–25%高いことが示された。プラセボ + AZA のデータを解析から除外した場合，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。ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の血小板減少症又はグレード 3 以上の感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

よって，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 が妥当であると考えた。

### 2.7.3.4.2 低用量シタラビン併用時の推奨用量の設定根拠

#### 2.7.3.4.2.1 国際共同第 III 相試験（M16-043 試験）のための推奨用量の設定根拠

ベネトクラクスを LDAC と併用投与した M14-387 試験で，LDAC 併用下でのベネトクラクスの 600 及び 800 mg の用量を検討した。ベネトクラクス 600 mg が投与された被験者では DLT の発現は認められず，サイクル 2 開始前に投与中断となったのは 6 名のうち 1 名だけであった。これに対し，ベネトクラクス 800 mg が投与された被験者では，10 名のうち 1 名が治験実施計画書で定義された DLT を発現し，別の 2 名はサイクル 1 の最後に臨床的に骨髄中に白血病細胞がない状態に至ったものの，サイクル 2 の投与の延期が必要となった（2.7.4.5.5.2 項）。

これらの結果及び 600 mg の用量レベルで登録された被験者に認められた有効性を考慮して，LDAC 併用下でのベネトクラクスの MTD 及び RPTD を 600 mg に決定した。

#### 2.7.3.4.2.2 国際共同第 III 相試験（M16-043 試験）

本試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，LDAC とベネトクラクス又はプラセボを併用投与する第 III 相，国際共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であった。ベネトクラクス又はプラセボを 1 日目から 28 日目に食後 30 分以内（朝食後が望ましい）に 1 日 1 回経口投与するとともに，LDAC 20 mg/m$^2$ を 1 日目から 10 日目まで連日皮下投与した。サイクル 1 でのベネトクラクスの用量は，100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与した。2.7.3.3.2 項に示したように，主要解析時点では，プラセボと LDAC 併用投与と比較して，ベネト

クラクス 600 mg と LDAC の併用投与での OS に有意差が認められなかったものの，6 ヵ月間の追跡調査を行うことで OS が延長した。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与することにより，寛解率（CR＋CRi 率，CR＋CRh 率，CR 率）はプラセボと LDAC 併用投与と比較して高かった。また，EFS もプラセボと LDAC 併用投与と比較して延長した。更に，輸血状況や QoL の評価でもプラセボと LDAC 併用投与と比較して良好であった。また，LDAC 併用時のベネトクラクスの安全性プロファイルは許容可能なものであることが示された（2.7.4 項）。

日本人集団では，プラセボと LDAC 併用投与と比較して，ベネトクラクス 600 mg と LDAC 併用投与で，OS の延長は認められなかったが，6 ヵ月間の追跡調査を行うことで，HR が 1 を下回る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 などの副次的評価項目においては，ベネトクラクス 600 mg 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（2.7.3.3.3.3.2 項）。また，安全性については日本人集団と外国人集団に大きな差異は認められなかった（2.7.4.5.3 項）。

#### 2.7.3.4.2.3 曝露–反応解析

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，LDAC とベネトクラクスの用法・用量を支持する薬物動態，母集団薬物動態解析，及び曝露－反応解析に関する詳細な結果は臨床薬理の概要（2.7.2 項）に示した。主な結論は以下のとおりであった。

AML 患者を対象とした 5 試験（M14-212 試験，M14-358 試験，M14-387 試験，M15-656 試験及び M16-043 試験）でベネトクラクスを投与された被験者の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析及び曝露–反応解析を実施した。

ベネトクラクスを LDAC と併用（以下「V＋LDAC」）したときの曝露–反応解析の結果，検討したすべての有効性評価項目（CR＋CRi 率，CR＋CRh 率，CR 率，OS，EFS，ベースライン時の輸血依存からベースライン後の輸血非依存への転換率）で，ベネトクラクスの $AUC_{ss}$ 四分位値プロットは，プラセボ＋LDAC と比較して，V＋LDAC でより高い有効性が得られる傾向を示した。一方，プラセボ＋LDAC のデータを除外したモデル解析から，検討した用量範囲（600–800 mg）で曝露–反応関係が有意でないことが確認された。よって，ベネトクラクスのベネフィットは 600 mg の用量で既に達成されており，より高用量では明らかな付加的なベネフィットはないことが示された。

検討した安全性評価項目（治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症，グレード 3 以上の感染症及びグレード 3 以上の血小板減少症）のうち，治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は，V＋LDAC の方がプラセボ＋LDAC よりも高かった。一方，プラセボ＋LDAC のデータを解析から除外した場合，ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の好中球減少症との間に統計学的に有意な曝露–反応関係は認められなかった。ベネトクラクスの曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の血小板減少症又はグレード 3 以上の感染症の発現率との間に明らかな関連性は認められなかった。

よって，LDAC 併用時のベネトクラクスの用量として 600 mg が妥当であると考えた。

ベネトクラクスの母集団薬物動態解析で，内因性共変量について曝露量との関連性を検討した。人種（アジア人対非アジア人）は有意な共変量であり，曝露量の中央値はアジア人患者の方が非アジア人患者より高かったが，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，M13-834 試験の日本人患者及び M14-358 試験及び M14-387 試験に含まれる非アジア人患者での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，個々の用量で正規化した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 LDAC 併用投与時のベネトクラクスの用量として 600 mg が妥当であると考えた。

#### 2.7.3.4.3 推奨用法の設定根拠

TLS は AML に対する有効性の高い治療に伴うリスクとされており，ベネトクラクスを投与された AML 患者でもリスクとして特定されていることから，本剤による TLS の予防を目的として増量期間を設定した。

増量方法は，慢性リンパ性白血病（以下「CLL」）における増量方法（第 1 週目に 20 mg，第 2 週目に 50 mg，第 3 週目に 100 mg，第 4 週目に 200 mg，第 5 週目に 400 mg を投与する。）を基に，AML においても同様の増量方法を設定した。また，AML は CLL と比較してより急激な進行を呈する病態であることから，より速やかに規定用量に到達するために CLL より短縮した増量期間を設定した。

##### 2.7.3.4.3.1 アザシチジン併用時の推奨用法の設定根拠

M14-358 試験において，用量漸増ステージでは投与 2 日目からベネトクラクス 20 mg，50 mg 又は 100 mg で投与を開始し，拡大ステージでは投与 1 日目からベネトクラクス 100 mg で投与を開始した。それぞれの Arm 及びコホートで 3 日間から 6 日間の増量期間を設定し，拡大ステージの Arm E1 及び Arm G では，ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与した。M14-358 試験の全体集団では TLS 関連事象は認められなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 2 / 84 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群 2 / 127 名（1.6%）にのみ認められた。いずれの検査値異常も一過性又は治験薬投与前（ベースライン）でも認められていたため，TLS 関連事象として報告されなかった（2.7.4.2.1.9.4.1 項）。

M15-656 試験では，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与した。M15-656 試験の全体集団では，TLS 関連事象は，V400 mg + AZA 群 3 名（1.1%）のみに認められ，プラセボ + AZA 群では認められなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400mg + AZA 群 7 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 3 名（2.1%）に認められた。また，日本人集団では，TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査

値異常は認められなかった。M15-656 試験において認められた TLS 関連事象の発現割合は低く，TLS 関連事象は管理可能であった（2.7.4.2.1.9.4.1 項）。

よって，アザシチジン併用時に，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg と増量し，それ以降は規定用量 400 mg で継続投与する方法が適切であると考えた。

#### 2.7.3.4.3.2 低用量シタラビン併用時の推奨用法の設定根拠

M14-387 試験において，第 I 相パート（用量漸増パート）及び初期第 II 相パートでは投与 2 日目からベネトクラクス 50 mg 又は 100 mg で投与を開始し，第 II 相コホート C では投与 1 日目からベネトクラクス 100 mg で投与を開始した。それぞれのパート及びコホートについて 4 日間から 7 日間の増量期間を設定し，第 II 相コホート C では，ベネトクラクス 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与した。TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 2 / 82 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群 3 / 92 名（3.3%）にのみ認められた。このうち V600 mg + LDAC 群の 2 名は，ベネトクラクス増量中に Laboratory TLS が認められたが，TLS に対する通常の臨床管理により Clinical TLS に進行することはなかった。残りの V800 mg + LDAC 群の 1 名は，AML 進行による治験薬投与中止後（30 日間の治験薬最終投与後の追跡期間中）の救援化学療法施行中に Clinical TLS が認められた（2.7.4.2.1.9.4.2 項）。

M16-043 試験では，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与した。M16-043 試験の全体集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 8 名（5.6%）のみに認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V600 mg + LDAC 群 9 名（6.3%），プラセボ + LDAC 群 1 名（1.5%）に認められた。また，日本人集団（6 ヵ月後の追跡調査時点）では，TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかった。M16-043 試験において認められた TLS 関連事象の発現割合は低く，TLS 関連事象は管理可能であった（2.7.4.2.1.9.4.2 項）。

よって，LDAC 併用時に，28 日間を 1 サイクルとして，サイクル 1 でのベネトクラクスの用量を 100 mg（1 日目）から開始し，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg と増量し，それ以降は規定用量 600 mg で継続投与する方法が適切であると考えた。

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本承認申請では，耐薬性を検討した長期投与のデータは含まれていない。本概要にて提示した臨床試験の追跡期間が比較的短いため，ベネトクラクスの効果の持続性及び耐薬性に関する信頼性の高い推定を行うことは困難である。しかし，ベネトクラクスの有効性は増量することなく維持されていた。

日本人についても全体集団と同様に臨床試験の追跡期間が比較的短く，加えて被験者数が少ないことから，ベネトクラクスの効果の持続性及び耐薬性に関する推定を行うことは困難であるが，日本人集団でもベネトクラクスの有効性は本薬を増量することなく維持されていた。

参考文献

1. 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号） https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb3594&dataType=1&pageNo=1.
2. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and nonintensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia. 2013;27(5):997-9.
3. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.
4. 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.
5. Cella D, Riley W, Stone A, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. J Clin Epidemiol. 2010;63(11):1179-94.
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

## 2.7.3.6 付録

表 2.7.3-36. 人口統計学的特性の要約（M14-358 試験）

| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax 800 mg + AZA N = 37 | Venetoclax 1200 mg + AZA N = 6 |
|---|---|---|---|
| Sex, n (%) | | | |
| Male | 51 (60.7) | 19 (51.4) | 3 (50.0) |
| Female | 33 (39.3) | 18 (48.6) | 3 (50.0) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 71 (91.0) | 29 (82.9) | 4 (80.0) |
| Asian | 1 (1.3) | 1 (2.9) | 0 |
| Black/African American | 4 (5.1) | 4 (11.4) | 0 |
| Native Hawaiian/Pacific Islander | 1 (1.3) | 0 | 0 |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 1 (2.9) | 0 |
| Mixed | 1 (1.3) | 0 | 1 (20.0) |
| Missing | 6 | 2 | 1 |
| Age | | | |
| n | 84 | 37 | 6 |
| Mean (SD) | 75.0 (6.17) | 74.6 (5.27) | 76.8 (4.79) |
| Median | 74.5 | 74.0 | 78.5 |
| Min, Max | 61.0, 90.0 | 65.0, 86.0 | 71.0, 82.0 |
| Age Group, n (%) | | | |
| < 65 years | 3 (3.6) | 0 | 0 |
| ≥ 65 years | 81 (96.4) | 37 (100) | 6 (100) |
| Age Group, n (%) | | | |
| < 75 years | 42 (50.0) | 19 (51.4) | 2 (33.3) |
| ≥ 75 years | 42 (50.0) | 18 (48.6) | 4 (66.7) |
| Region, n (%) | | | |
| US | 70 (83.3) | 34 (91.9) | 5 (83.3) |
| Non-US | 14 (16.7) | 3 (8.1) | 1 (16.7) |
| Weight (kg) | | | |
| n | 84 | 37 | 6 |
| Mean (SD) | 82.4 (17.22) | 78.3 (19.63) | 83.0 (18.82) |
| Median | 80.5 | 78.3 | 74.2 |

| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax 800 mg + AZA N = 37 | Venetoclax 1200 mg + AZA N = 6 |
|---|---|---|---|
| Min, Max | 49.8, 135.8 | 48.7, 129.4 | 68.3, 113.0 |
| Cytogenetic Risk, n (%) | | | |
| Intermediate | 50 (59.5) | 18 (48.6) | 2 (33.3) |
| Poor | 33 (39.3) | 19 (51.4) | 4 (66.7) |
| No mitoses | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| AML disease type, n (%) | | | |
| Primary | 63 (75.0) | 24 (64.9) | 5 (83.3) |
| Secondary | 21 (25.0) | 13 (35.1) | 1 (16.7) |
| Met modified Ferrara criteria, n (%) | | | |
| Yes | 67 (79.8) | 22 (59.5) | 4 (66.7) |
| No | 17 (20.2) | 15 (40.5) | 2 (33.3) |
| ECOG Performance Status, n (%) | | | |
| 0 | 14 (16.7) | 8 (21.6) | 1 (16.7) |
| 1 | 44 (52.4) | 21 (56.8) | 4 (66.7) |
| 2 | 24 (28.6) | 7 (18.9) | 1 (16.7) |
| 3 | 2 (2.4) | 1 (2.7) | 0 |
| Bone marrow blast, n (%) | | | |
| < 30% | 24 (28.6) | 8 (21.6) | 2 (33.3) |
| ≥ 30% to < 50% | 29 (34.5) | 14 (37.8) | 2 (33.3) |
| ≥ 50% | 31 (36.9) | 15 (40.5) | 2 (33.3) |
| CTC grade of neutropenia, n (%) | | | |
| 0 | 11 (13.1) | 3 (8.3) | 1 (16.7) |
| 1 | 11 (13.1) | 4 (11.1) | 0 |
| 2 | 6 (7.1) | 3 (8.3) | 0 |
| 3 | 17 (20.2) | 6 (16.7) | 3 (50.0) |
| 4 | 39 (46.4) | 20 (55.6) | 2 (33.3) |
| Missing | 0 | 1 | 0 |
| CTC grade of anemia, n (%) | | | |
| 0 | 1 (1.2) | 0 | 0 |
| 1 | 7 (8.3) | 4 (10.8) | 0 |
| 2 | 50 (59.5) | 21 (56.8) | 0 |
| 3 | 26 (31.0) | 12 (32.4) | 6 (100) |
| CTC grade of thrombocytopenia, n (%) | | | |

| | Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 | Venetoclax 800 mg + AZA N = 37 | Venetoclax 1200 mg + AZA N = 6 |
|---|---|---|---|
| 0 | 6 (7.1) | 2 (5.4) | 1 (16.7) |
| 1 | 18 (21.4) | 8 (21.6) | 0 |
| 2 | 8 (9.5) | 7 (18.9) | 0 |
| 3 | 25 (29.8) | 10 (27.0) | 3 (50.0) |
| 4 | 27 (32.1) | 10 (27.0) | 2 (33.3) |
| Any type transfusion within 8 weeks prior to the first dose of Venetoclax, n (%) | | | |
| Yes | 55 (65.5) | 23 (62.2) | 3 (50.0) |
| No | 29 (34.5) | 14 (37.8) | 3 (50.0) |
| RBC or platelet transfusion within 8 weeks prior to the first dose of Venetoclax, n (%) | | | |
| RBC or platelet transufion | 55 (65.5) | 23 (62.2) | 3 (50.0) |
| RBC | 51 (60.7) | 20 (54.1) | 3 (50.0) |
| Platelet | 27 (32.1) | 11 (29.7) | 2 (33.3) |

AML = acute myeloid leukemia; AZA = Azacitidine; CTC = common toxicity criteria; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; US = United States.

Percentages are calculated on non-missing values and non-unknown values.

相互参照：M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1__3.1, Table 14.1__4.1.1

表 2.7.3-37. 試験を中止した被験者の内訳（M14-212 試験）

| | All Subjects N = 32 , n (%) |
|---|---|
| Discontinued subjects | 32 (100) |
| Primary reason for discontinuation from the study | |
| Progressive disease per protocol | 23 (71.9) |
| Adverse event – not related to progression | 1 (3.1) |
| Adverse event –related to progression | 3 (9.4) |
| Other | 5 (15.6) |

相互参照：M14-212 試験 CSR Table 14.1__2.1.2

表 2.7.3-38. 人口統計学的特性（M14-212 試験）

| Characteristic | | All Subjects N = 32 |
|---|---|---|
| Sex, n (%) | Female | 16 (50.0) |
| | Male | 16 (50.0) |
| Race, n (%) | White | 25 (78.1) |
| | Black | 4 (12.5) |
| | Asian | 3 (9.4) |
| Ethnicity | Hispanic or Latino | 2 (6.3) |
| | No ethnicity | 30 (93.8) |
| Age (years) | Mean (SD) | 65.9 (14.81) |
| | Median | 70.5 |
| | Min – Max | 19.0 – 84.0 |
| Age, n (%) | < 65 years | 13 (40.6) |
| | ≥ 65 years | 19 (59.4) |
| Weight (kg) | Mean (SD) | 77.0 (18.25) |
| | Median | 72.9 |
| | Min – Max | 46.8 – 125.8 |
| Any prior hematologic illness, n (%) | | 32 (100) |
| | AML | 11 (34.4) |
| | AML and myelodysplastic syndromes | 11 (34.4) |
| | AML with maturation | 1 (3.1) |
| | AML with multilineage dysplasia | 1 (3.1) |
| | AML with recurrent genetic abnormalities | 4 (12.5) |
| | AML, minimally differentiated | 2 (6.3) |
| | Acute myelomonocytic leukemia | 1 (3.1) |
| | AML with IDH1 mutation | 1 (3.1) |
| Number of prior anti-tumor agents, n (%) | 0 | 1 (3.1) |
| | 1 | 8 (25.0) |
| | 2 | 10 (31.3) |
| | 3 | 5 (15.6) |
| | 4 | 4 (12.5) |
| | 5 | 1 (3.1) |
| | ≥ 6 | 3 (9.4) |
| Prior anti-tumor therapies, n (%) | Standard induction (7 + 3) therapy | 17 (53.1) |
| | Hypomethylating agents | 26 (81.3) |
| | Allogenic stem cell transplant | 4 (12.5) |

| Characteristic | | All Subjects N = 32 |
|---|---|---|
| | None (treatment naïve) | 2 (6.3) |
| Bone marrow blast count, % | Mean (SD) | 48.2 (26.24) |
| | Median | 50.0 |
| | Min – Max | 5.0 – 97.0 |
| ECOG performance status, n (%) | Grade 0 | 3 (9.7) |
| | Grade 1 | 14 (45.2) |
| | Grade 2 | 14 (45.2) |
| | Missing | 1 |
| LDH, U/L | Mean (SD) | 695.9 (877.69) |
| | Median | 514.0 |
| | Min – Max | 138.0 – 4800.0 |

AML = acute myeloid leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IDH-1 = isocitrate dehydrogenase 1; LDH = lactate dehydrogenase; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

相互参照：M14-212 試験 CSR Table 9, Table 10