

審議結果報告書

令和7年3月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ベネクレクスタ錠10mg、同錠50mg、同錠100mg
[一般名] ベネトクラクス
[申請者名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和6年7月12日

[審議結果]

令和7年2月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年2月6日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ベネクレスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名] ベネトクラクス
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和6年7月12日
[剤形・含量] 1錠中にベネトクラクス 10 mg、50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 608 号、令和6年6月19日付け医薬薬
審発 0619 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 急性骨髄性白血病

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

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

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

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

〈急性骨髄性白血病〉

アザシチジン併用の場合：

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

シタラビン少量療法併用の場合：

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年12月17日

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

申請品目

[販売名] ベネクレスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名] ベネトクラクス
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和6年7月12日
[剤形・含量] 1錠中にベネトクラクス 10 mg、50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 急性骨髄性白血病

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

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

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

イブルチニブ併用の場合：

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

〈急性骨髄性白血病〉

アザシチジン併用の場合：

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

シタラビン少量療法併用の場合：

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

[目 次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 3 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 7 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 24 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 | 24 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2019 年 9 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」、2021 年 3 月に「急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の MCL に対する臨床開発として、海外において、米国 Pharmacyclics 社により、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした第Ⅲ相試験（1143 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

なお、2024 年 11 月時点において、再発又は難治性の MCL に係る効能・効果にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（075 試験）が 2020 年 9 月から実施された。

今般、1143 試験及び 075 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MCL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、本薬は、2024 年 6 月に「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6 薬）第 608 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は本薬の初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国内臨床試験

6.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 075 試験<2020年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2022年2月9日] >)

再発又は難治性の MCL 患者 13 例 (PK 解析対象は 11 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、IBR (560 mg を QD で食後に反復経口投与) との併用で、用量漸増期として第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に反復経口投与した後、維持投与期として本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

本薬/IBR 投与時の曝露量は、初回申請時に提出した M13-834 試験¹⁾における本薬単独投与時の曝露量 (表 1) と比較して高い傾向が認められた。当該結果について、IBR が P-gp を阻害することにより、P-gp 基質である本薬の PK に影響を及ぼした可能性があるものの、国内第Ⅱ相試験 (075 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1143 試験) の結果 (7.R.3 参照) 等から、本薬/IBR 投与時の本薬の安全性が確認されており、本薬の曝露量の増加は臨床上大きな問題にはならないと考える、と申請者は説明している。

表 1 本薬の PK パラメータ

| 試験名 | 測定日 | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{*2} (h) | AUC _{0-24h} (µg·h/mL) |
|------------------------------------|---------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 075 試験 (IBR 併用) | 第 36 日目 | 11 | 5.87±2.68 | 8.0 (6.0, 8.0) | 94.4±44.1 |
| M13-834 試験 ^{*1} (本薬単独) | 第 43 日目 | 6 | 2.67±1.20 | 7.0 (6.0, 8.0) | 39.0±17.4 |

平均値±標準偏差、*1 : 「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書 ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照、*2 : 中央値 (最小値, 最大値)

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 1143 試験<2017年6月～実施中 [データカットオフ日 : 2023年5月22日] >)

MCL 患者 366 例 (PK 解析対象は 341 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、IBR (560 mg を QD で食後に反復経口投与) との併用で、用量漸増期として第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg 又はプラセボを QD で食後に反復経口投与した後、維持投与期として本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

本薬/IBR 投与時の曝露量は、初回申請時に提出した M12-175 試験²⁾における本薬単独投与時の曝露量 (表 2) と比較して高い傾向が認められた。当該結果について、IBR が P-gp を阻害することにより、

¹⁾ 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (M13-834 試験) において、再発又は難治性の CLL/SLL 患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、用量漸増期として第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に反復経口投与した後、維持投与期として、本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与した。

²⁾ 海外第Ⅰ相試験 (M12-175 試験) において、再発又は難治性の CLL 患者 60 例 (PK 解析対象は 60 例) を対象に、第 1、2、3、4 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 を QD で食後に反復経口投与した後、第 5 週目以降は本薬 400 mg を QD で食後に反復経口投与した。

P-gp 基質である本薬の PK に影響を及ぼした可能性があるものの、以下の点を考慮すると、本薬の曝露量の増加は臨床上大きな問題にはならないと考える、と申請者は説明している。

- 本薬 1,200 mg を単独投与した際の曝露量まで忍容性が確認されていること³⁾
- 海外第Ⅲ相試験（1143 試験）の結果（7.R.3 参照）等から、本薬/IBR 投与時の安全性が確認されていること

表 2 第 36 日目における本薬の PK パラメータ

| 試験名 | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{*2} (h) | AUC _{0-24h} (µg·h/mL) |
|------------------------------------|-----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 1143 試験 (IBR 併用) | 182 | 3.97±1.98 | 6.0 (0.0, 8.2) | 70.1±38.3 |
| M12-175 試験 ^{*1} (本薬単独) | 8 | 2.18±1.08 | 7.0 (4.0, 11.2) | 35.5±20.3 ^{*3} |

平均値±標準偏差、*1：「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書 ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照、*2：中央値（最小値，最大値）、*3：n=6

また、IBR の PK パラメータは表 3 のとおりであった。本薬/IBR 投与時の曝露量は、プラセボ/IBR 投与時の曝露量と比較して低い傾向が認められたものの、本薬非併用時と本薬併用時との間で IBR の曝露量の分布は概ね重なっていた。加えて、IBR は主に CYP3A により代謝される一方、本薬は相互作用薬として CYP3A に対する明確な作用を示さないことから、本薬と IBR との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低く、本薬は IBR の PK に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

表 3 第 36 日目における IBR の PK パラメータ

| 本薬 | n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} [*] (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) |
|-----|-----|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 非併用 | 108 | 287±230 | 2.0 (0.8, 6.0) | 1,440±1,060 |
| 併用 | 187 | 197±162 | 2.0 (0.0, 8.0) | 1,230±986 |

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験（1143 試験）及び国内第Ⅱ相試験（075 試験）の結果に基づき、IBR 併用投与時における本薬の曝露量（AUC_{ss,avg}⁴⁾）と PFS、OS、CR 率、奏効率及び MRD 陰性化率との関連について、Cox 比例ハザードモデル又はロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、CR 率及び骨髄中の MRD 陰性化率が増加する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と PFS、OS、奏効率及び末梢血中の MRD 陰性化率との間に明確な関連は認められなかった。

³⁾ 海外第Ⅰ相試験（M12-175 試験）において再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者（32 例）に対して、第 1、2 週目にそれぞれ本薬 400、800 mg を QD で食後に反復経口投与した後、第 3 週目以降は本薬 1,200 mg を QD で食後に反復経口投与、又は第 1、2、3、4 週目にそれぞれ本薬 100、200、400 及び 800 mg を QD で食後に反復経口投与した後、第 5 週目以降は本薬を本薬 1,200 mg を QD で食後に反復経口投与した結果、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値±標準偏差は、それぞれ 3.87±1.82 µg/mL 及び 62.8±28.0 µg/mL であった。また、当該試験において本薬 1,200 mg まで投与され、最大耐用量には達しなかった（「令和元年 8 月 5 日付け審査報告書 ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg」参照）。

⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験（1143 試験）及び国内第Ⅱ相試験（075 試験）の第 36 日目におけるノンコンパートメント解析により算出された AUC_{tau,ss} とイベント発現までの平均用量から、AUC_{ss,avg} が算出された。

6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（1143 試験）及び国内第Ⅱ相試験（075 試験）の結果に基づき、IBR 併用投与時における本薬の曝露量（ $AUC_{ss,avg}^{4)}$ ）と Grade 3 以上の好中球減少症⁵⁾、感染症⁶⁾ 及び有害事象、並びに全 Grade の重篤な有害事象の発現割合との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と Grade 3 以上の感染症及び有害事象、並びに全 Grade の重篤な有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4 PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（075 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1143 試験）における、本薬/IBR を申請用法・用量で投与した際の第 36 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められた（6.1.1.1 及び 6.1.2.1 参照）ものの、曝露量の分布は重なっており、また、下記の点を考慮すると、本薬の PK に臨床問題となる国内外差は認められていないと考える。

- 本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合が上昇する傾向が認められた（6.1.3.2 参照）ものの、日本人患者と外国人患者との間で Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）
- 本薬の曝露量と Grade 3 以上の感染症及び有害事象、並びに全 Grade の重篤な有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかったこと（6.1.3.2 参照）

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節基準について

本一変申請において、再発又は難治性の MCL に係る用法・用量に関連する注意の項は、既承認の再発又は難治性の CLL に対する本薬単独投与と同一の用量調節基準として、用量漸増期及び維持投与期に中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合には本薬を半量以下に減量する旨、並びに維持投与期に強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には本薬を 100 mg 以下に減量する旨が注意喚起されていた。

申請者は、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬/IBR 投与時の、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合の本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（1143 試験）において本薬/IBR を申請用法・用量で投与した際の本薬の曝露量（6.1.2.1 参照）、及び本薬と中程度以上の CYP3A4 阻害剤との併用による本薬の PK パラメータに及ぼす影響等を検討したメタアナリシス（J Clin Pharmacol 2023; 63: 950-60）を踏まえ⁷⁾、中程度以上の CYP3A 阻害剤併用下で用量調節基準に従って本薬/IBR 投与を行った場合の本薬の曝露量（ AUC_{0-24h} ）を推定した。

⁵⁾ MedDRA PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」、「発熱性好中球減少症」、「無顆粒球症」、「好中球減少性感染」及び「好中球減少性敗血症」が集計された。

⁶⁾ MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」が集計された。

⁷⁾ メタアナリシスにおいて中程度及び強い CYP3A 阻害剤は本薬の CL をそれぞれ 22 及び 85% 低下させることが推定されていること、及び海外第Ⅲ相試験（1143 試験）において本薬/IBR を申請用法・用量で投与した際の本薬の AUC_{0-24h} が $70.1 \pm 38.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であること（6.1.2.1 参照）を踏まえて推定された。

その結果、本薬 200 mg/IBR と中程度の CYP3A4 阻害剤との併用時の本薬の AUC_{0-24h} は 45.6 µg・h/mL と推定され、忍容性が確認されている本薬 1,200 mg を単独投与³⁾ した際の曝露量 (AUC_{0-24h} が 62.8 µg・h/mL) の範囲内であった。一方、本薬 100 mg/IBR と強い CYP3A4 阻害剤との併用時の本薬の AUC_{0-24h} は 117 µg・h/mL と推定されたことから、忍容性が確認されている本薬 1,200 mg を単独投与³⁾ した際の曝露量 (AUC_{0-24h} が 62.8 µg・h/mL) を超えることが示唆された。しかしながら、海外第Ⅲ相試験 (1143 試験) の結果、中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する場合の用量調節基準⁸⁾ に従って本薬/IBR 投与が行われた患者集団における有害事象の発現割合は下記のとおりであり、中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用していない患者集団と比較して明確に高くなる傾向は認められなかったこと等から、既承認の再発又は難治性の CLL に対する本薬単独投与と同一の用量調節基準を設定することは可能と考える。

- 海外第Ⅲ相試験 (1143 試験) の無作為化パートの本薬/IBR 群において、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した患者 (20 例)、強い CYP3A 阻害剤を併用した患者 (13 例)、及び中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用しなかった患者 (101 例) における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③治験薬の投与中止に至った有害事象、④治験薬の休薬に至った有害事象及び⑤治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①5.0、0 及び 16.8%、②20.0、7.7 及び 55.4%、③10.0、7.7 及び 29.7%、④40.0、15.4 及び 72.3%、並びに⑤5.0、7.7 及び 31.7%であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中程度又は強い CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の曝露量は推定値に基づくものであり、かつ強い CYP3A 阻害剤併用時には、忍容性が確認されている本薬 1,200 mg を単独投与した際の曝露量を超える可能性が示唆されたことから、中程度又は強い CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の曝露量の観点からの用量調節基準の適切性を考察するには限界があると考えられる。しかしながら、海外第Ⅲ相試験 (1143 試験) において、中程度又は強い CYP3A 阻害剤と併用する際の本薬の具体的な用量調節基準が設定され、当該基準に従って投与した際の安全性が確認されていることを踏まえると、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節基準 (7.R.5 参照) を申請どおり設定することは受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験が提出された。

⁸⁾ 海外第Ⅲ相試験 (1143 試験) では、既承認の再発又は難治性の CLL に対する本薬単独投与と同一の用量調節基準が設定された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|------|-----|---------------|--|--|------------------|
| 評価 | 国内 | 075 | II | 再発又は難治性のMCL患者 | 13 | IBR 560mg QD の併用下で、第1、2、3、4及び5週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200及び400 mg を QD で経口投与後、本薬 400 mg を QD で経口投与。最長 104 週間（2年間）併用投与後、IBR 560 mg QD を単独経口投与 | 有効性 安全性 PK |
| | 海外 | 1143 | III | 再発又は難治性のMCL患者 | <Safety Run-in パート> 21 <無作為化パート> ①134 ②133 | <Safety Run-in パート> IBR 560mg QD の併用下で、第1、2、3、4及び5週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200及び400 mg を QD で経口投与後、本薬 400 mg を QD で経口投与。最長 104 週間（2年間）併用投与後、IBR 560 mg QD を単独経口投与 <無作為化パート> IBR 560 mg QD の併用下で、以下の①又は②を最長 104 週間（2年間）併用投与後、IBR 560 mg QD を単独経口投与 ①第1、2、3、4及び5週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200及び400 mg を QD で経口投与後、本薬 400 mg を QD で経口投与 ②プラセボを QD で経口投与 | 有効性 安全性 PK |

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PKに関する試験成績は「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第II相試験（CTD 5.3.5.2-1：075 試験<2020年9月～実施中 [データカットオフ日：2022年2月9日]>）

再発又は難治性のMCL患者⁹⁾（目標症例数：12例¹⁰⁾）を対象に、本薬/IBR投与の有効性及び安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内8施設で実施された。

用法・用量は、IBR（560 mg を QD で経口投与）との併用で、用量漸増期として、第1、2、3、4及び5週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200及び400 mg を QD で食後に連日経口投与した後、維持投与期として第6週目から本薬 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大 104 週間（2年間）投与を継続し、以降は IBR 560 mg を QD で単独経口投与することとされた。

本試験に登録された 13 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。また、中央判定により、ベースライン時に評価可能な病変を有さないと判定された 1 例を除く 12 例が、有効性の解析対象集団とされた。また、最初に登録された 6 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた用量漸増期（最短 5 週間¹¹⁾）において、DLT は認められなかった。

⁹⁾ 少なくとも 1 つの抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 1~5 レジメンの前治療歴を有する患者が対象とされた。また、BTK 阻害剤又は本薬を含む Bcl-2 阻害剤の治療歴がある患者は除外された。

¹⁰⁾ 再発又は難治性の MCL 患者を対象とした国内第 II 相試験における、IBR 単独投与の CR 率（12.5%）（Cancer Sci 2016; 107: 1785-90）を参考に、閾値奏効率として 12.5%、1143 試験における Safety Run-in パートの CR 率の予備的な解析結果（48%）を参考に、期待奏効率 50% と設定され、正確な二項検定において片側有意水準 2.5% 及び検出力 80.0% を満たす例数として、12 例が設定された。

¹¹⁾ 本薬 400 mg を 1 週間以上投与するまでの期間とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく中央判定による CR 率は表 5 のとおりであった。

表 5 最良総合効果及び完全奏効率
(有効性解析対象集団、中央判定、2022 年 2 月 9 日データカットオフ)

| 最良総合効果 | 例数 (%) |
|--------------------|-------------------|
| | 12 例 |
| CR | 10 (83.3) |
| PR | 0 |
| SD | 1 (8.3) |
| PD | 1 (8.3) |
| NE | 0 |
| CR 率 [95%CI*1] (%) | 83.3 [51.6, 97.9] |
| p 値*2 | <0.001 |

*1: Exact 法、*2: 閾値奏効率を 12.5%とした正確二項検定、有意水準片側 0.025

安全性について、治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 1143 試験<2017 年 6 月～実施中 [データカットオフ日: 2023 年 5 月 22 日] >)

本試験は、Safety Run-in パート、無作為化パート及び未治療パート¹²⁾ から構成され、海外 17 カ国、94 施設で実施された。

① Safety Run-in パート

再発又は難治性の MCL 患者⁹⁾ (目標症例数: 最大 27 例) を対象に、本薬/IBR 投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、IBR (560 mg を QD で経口投与) との併用で、用量漸増期として、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で食後に連日経口投与した後、維持投与期として第 6 週目から本薬 400 mg を QD で食後に連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大 104 週間 (2 年間) 投与を継続し、以降は IBR 560 mg を QD で単独経口投与することとされた。

Safety Run-in パートに登録された 21 例¹³⁾ (TLS 低リスク患者 6 例、TLS 高リスク患者 15 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、全例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた用量漸増期 (最短 5 週間) において、DLT は 3 例 (Grade 3 の心房細動、Grade 4 の感染症及び Grade 4 の好中球減少症各 1 例、いずれも TLS 高リスク患者) に認められた¹⁴⁾ こと等から、本パートで検討された本薬/IBR 投与の用法・用量は忍容可能と判断された。

¹²⁾ 未治療の MCL 患者を対象とした未治療パートについては、安全性と有効性の一部結果のみが提出されている。

¹³⁾ Safety Run-in パートでは、本薬と IBR を同時に投与開始が可能であるかを検討するために、TLS リスクに応じて忍容性の検討が行われ、初めに TLS 低リスク患者での忍容性を確認した後、TLS 高リスク患者での評価が行われた。TLS のリスク分類は腫瘍量に基づき、TLS 高リスクは①高腫瘍量 (10 cm 超の病変が 1 つ以上ある、又は 5 cm 超の病変が 1 つ以上ありかつ血中リンパ球数が 25,000 /mm³ 超)、及び/又は②ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満を満たす患者とされ、TLS 低リスクは TLS 高リスクの基準を満たさないこととされた。

¹⁴⁾ TLS 低リスク患者では DLT は認められなかった。また、TLS 高リスク患者集団では 12 例で DLT 評価を行い、DLT の発現が 12 例中 4 例未満であれば、当該用法・用量が忍容可能と判断することが規定とされていたが、2 例が早期中止に至り、1 例は組入れ時期が重なったため、結果として TLS 高リスク患者 15 例で忍容性の評価が行われた。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬投与終了後 30 日以内）の死亡は、2/21 例（9.5%）に認められた。死因は、COVID-19 及び後腹膜出血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

② 無作為化パート

再発又は難治性の MCL 患者⁹⁾（目標症例数：約 260 例¹⁵⁾）を対象に、本薬/IBR 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、IBR（560 mg を QD で経口投与）との併用で、用量漸増期として、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg 又はプラセボを QD で食後に連日経口投与した後、維持投与期として第 6 週目から本薬 400 mg 又はプラセボを QD で食後に連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大 104 週間（2 年間）投与を継続し、以降は IBR 560 mg を QD で単独経口投与することとされた。

無作為化パートに登録され、無作為化された 267 例（本薬/IBR 群 134 例、プラセボ/IBR 群 133 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ/IBR 群 1 例）を除く 266 例（本薬/IBR 群 134 例、プラセボ/IBR 群 132 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく治験責任医師判定による PFS¹⁶⁾ とされた。統計解析計画書第 1 版（20██年██月██日付け）においては、約 150 件¹⁷⁾ の PFS イベントが観察された時点で PFS の最終解析及び OS の中間解析を実施すると規定されたが、FDA からの勧告により、米国の承認申請を目的に PFS の打切り定義を変更¹⁸⁾ して別途設定したことに伴い、追加の打切り定義に該当しない PFS イベントを 150 件以上集積するために、結果としてデータカットオフは 167 件の PFS イベントが集積された時点で実施された。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 1 のとおりであり、プラセボ/IBR 群に対する本薬/IBR 群の優越性が検証された。

表 6 PFS の結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2023 年 5 月 22 日データカットオフ）

| | 本薬/IBR 群 | プラセボ/IBR 群 |
|------------------|----------------------|-------------------|
| 例数 | 134 | 133 |
| 死亡又は増悪数 (%) | 73 (54.5) | 94 (70.7) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 31.9 [22.8, 47.0] | 22.1 [16.5, 29.5] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.645 [0.474, 0.878] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0052 | |

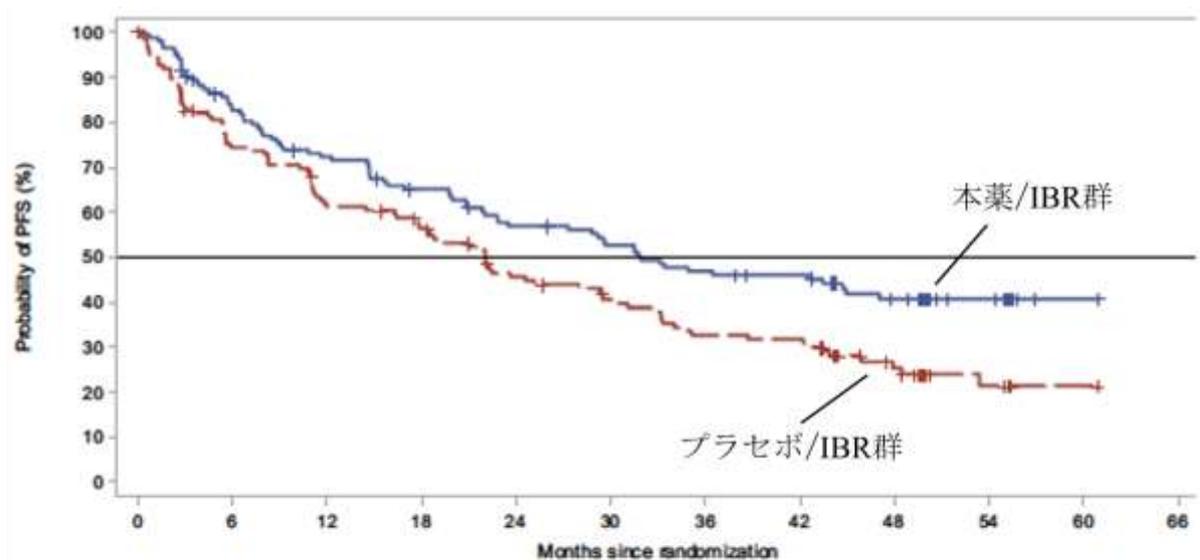
*1：前治療歴の数（1～2、3 以上）、TLS のリスク（低リスク、高リスク）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準片側 0.025

¹⁵⁾ 無作為化期において主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS のハザード比を 0.61（PFS の中央値は本薬/IBR 群で 23 カ月、プラセボ/IBR 群で 14 カ月）と仮定し、有意水準片側 2.5%、イベント数を 134 件とした場合に、検出力が 80%と算出され、観察期間等を考慮し目標症例数が 260 例と算出された。

¹⁶⁾ 無作為化された日から、本薬投与の継続の有無及び次治療の有無に関わらず、①Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による疾患進行、又は②あらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。また、病勢進行が認められなかった患者は、最終追跡調査来院時に打切りとすることとされた。

¹⁷⁾ 1143 試験の実施中に COVID-19 パンデミックが発生し、1143 試験の対象患者の COVID-19 による死亡リスクが高いと考えられたため、主解析は約 150 件の PFS イベントが観察された時点において実施することとされた。

¹⁸⁾ PFS イベントの定義として、脚注 16) の内容（病勢進行又は死亡）に加えて、米国固有の定義として、①PFS イベントの発生前に後治療を実施、又は②奏効の評価が 2 回以上連続で欠損した場合は、患者の最終追跡調査来院時に打切りとして取り扱われた。



| | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 本薬/IBR群 | 134 | 107 | 91 | 80 | 69 | 63 | 56 | 53 | 34 | 15 | 1 | 0 |
| プラセボ/IBR群 | 133 | 96 | 79 | 70 | 54 | 46 | 37 | 36 | 18 | 8 | 1 | 0 |

図1 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、治験責任医師判定、2023年5月22日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬投与終了後30日以内）の死亡は、本薬/IBR群30/134例（22.4%）、プラセボ/IBR群23/132例（17.4%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬/IBR群：13例、プラセボ/IBR群：12例）以外の死因は、本薬/IBR群でCOVID-19、COVID-19肺炎、心停止及び呼吸不全各2例、心臓死、脳血管発作、クロストリジウム性大腸炎、穿孔性胃潰瘍、頭蓋内出血、肺炎、くも膜下出血、突然死及び死亡¹⁹⁾各1例、プラセボ/IBR群でCOVID-19肺炎2例、呼吸不全、呼吸不全/疾患進行、心不全、腸管虚血、代謝性アシドーシス、壊死性筋膜炎、敗血症、その他²⁰⁾及び不明²¹⁾各1例であった。このうち、本薬/IBR群のCOVID-19、心停止及び呼吸不全各1例、プラセボ/IBR群のCOVID-19肺炎及び心不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬/IBR投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1143試験）の無作為化パートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性のMCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（075試験）を評価する方針とした。

¹⁹⁾ 81歳の男性。本薬/IBR投与開始から959日目に死因不明の死亡が認められたが、詳細な情報は提供されなかった。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

²⁰⁾ 61歳の男性。治験薬開始281日目にGrade3の重篤な心房細動が発現したが、治験薬の投与を継続の上、抗不整脈薬投与により289日目にGrade1に回復した。561日目に追跡不能となり治験薬の投与が中止された。約2カ月後に、国民保険登録簿から死亡していたことが確認された。

²¹⁾ 61歳の男性。治験薬開始722日目に病勢進行のために治験薬の投与が中止され、751日目に死亡したが、死因は不明であった。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬/IBR 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、1143 試験の無作為化パートの対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

1143 試験が計画された当時(2016年)、海外診療ガイドライン(NCCN ガイドライン(NHL) (v.3.2016))において、1143 試験の無作為化パートの対象とされた再発又は難治性の MCL 患者に対する治療選択肢として IBR 単独投与が推奨されていたこと等から、1143 試験の無作為化パートの対照群として IBR 単独投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1143 試験の無作為化パートの主要評価項目について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MCL に対して治癒が期待できる治療法はなく、PFS を延長させることは、腫瘍細胞の骨髄浸潤による造血機能の低下等の臨床症状の悪化までの期間を延長させることが期待でき、臨床的意義があると考えること等から、1143 試験の無作為化パートにおける主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、本薬の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目として設定された OS の結果も重要と考えることから、本薬/IBR 投与の有効性については、主要評価項目として設定された Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

1143 試験の無作為化パートにおける主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/IBR 群に対する本薬/IBR 群の優越性が検証された(7.1.2.1 参照)。

感度分析として実施された Lugano 基準に基づく中央判定による PFS の結果は表7のとおりであった。

表7 PFS の結果 (ITT 集団、中央判定、2023年5月22日データカットオフ)

| | 本薬/IBR 群 | プラセボ/IBR 群 |
|------------------|-------------------|----------------------|
| 例数 | 134 | 133 |
| 死亡又は増悪数 (%) | 74 (55.2) | 93 (69.9) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 31.8 [20.9, 47.0] | 20.9 [16.3, 25.2] |
| ハザード比 [95%CI] * | | 0.669 [0.492, 0.911] |

*: 前治療歴の数 (1~2, 3以上)、TLS のリスク (低リスク、高リスク) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

副次評価項目の一つとされた OS の中間解析結果²²⁾ 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。

表 8 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 5 月 22 日データカットオフ)

| | 本薬/IBR 群 | プラセボ/IBR 群 |
|------------------|----------------------|-------------------|
| 例数 | 134 | 133 |
| 死亡数 (%) | 69 (51.5) | 75 (56.4) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 44.9 [31.9, NE] | 38.6 [25.2, 53.4] |
| ハザード比 [95%CI] * | 0.854 [0.615, 1.186] | |

*: 前治療歴の数 (1~2, 3 以上)、TLS のリスク (低リスク、高リスク) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

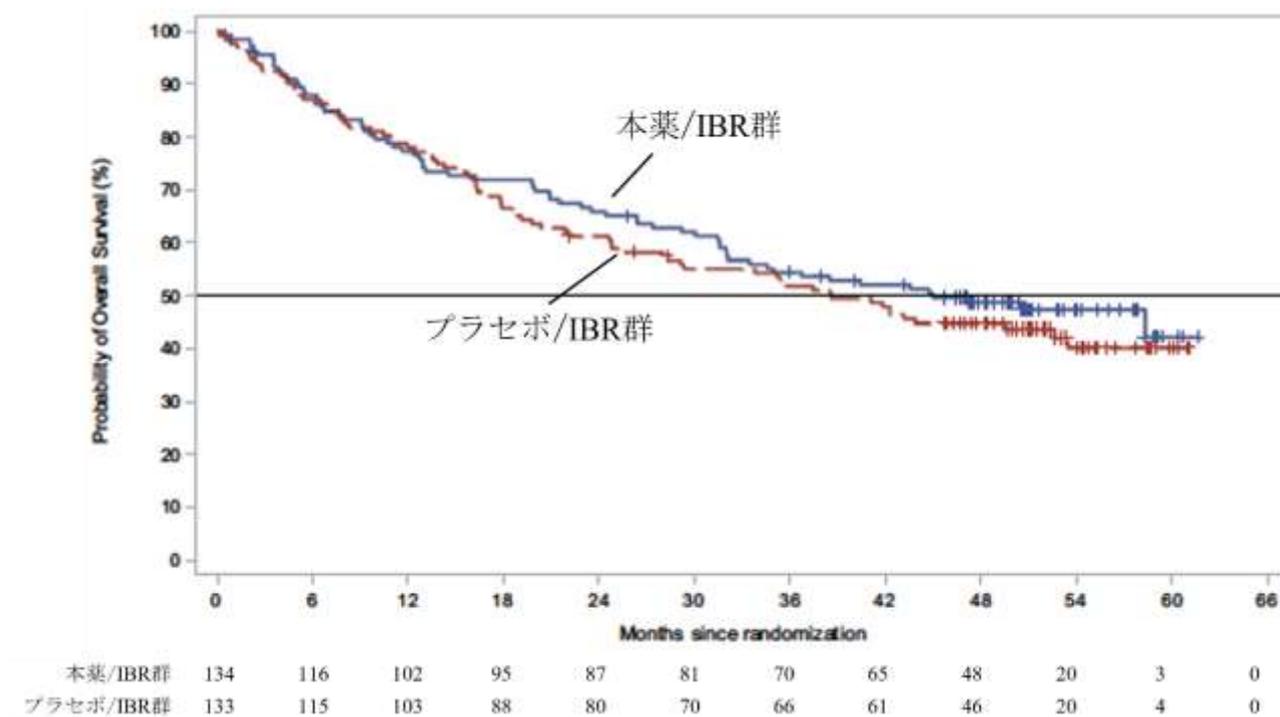


図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 5 月 22 日データカットオフ)

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

075 試験において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は 83.3 [51.6, 97.9] であり、CR 率の 95%CI の下限値は、閾値奏効率 (12.5%) を上回った (正確二項検定、 $p < 0.001$ 、有意水準片側 0.025) (7.1.1.1 参照)。なお、1143 試験の無作為化パートにおける Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は、本薬/IBR 群及びプラセボ/IBR 群でそれぞれ 53.7 [44.9, 62.4] 及び 32.3 [24.5, 41.0] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点から、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬/IBR 投与の有効性は示されたと判断した。

- 1143 試験の主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/IBR 群に対する本薬/IBR 群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある PFS の延長効果が認められたこと

²²⁾ OS の解析は、PFS の主解析時点及び OS の最終解析時点 (最後の患者が 5 年間観察された時点又は約 170 件の OS イベントが観察された時点のいずれか早い時点) の 2 回計画されていた。

- 1143 試験において、現時点ではプラセボ/IBR 群と比較して本薬/IBR 群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと
- 日本人患者における有効性について、075 試験において検討された日本人患者数が限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、075 試験において一定の CR 率が認められたことに加え、再発又は難治性の MCL の診断及び治療体系並びに IBR 併用下での本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.1.4 参照）等も考慮すると、日本人の再発又は難治性の MCL 患者においても本薬/IBR 投与の有効性は期待できると考えること

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

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MCL 患者に対する本薬/IBR 投与時に注意を要する有害事象は本薬又は IBR の既知の事象であり、本薬/IBR 投与にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/IBR 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、1143 試験及び 075 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1143 試験の無作為化パート及び 075 試験における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要（1143 試験及び 075 試験）

| | 例数 (%) | | |
|------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | 1143 試験（無作為化パート） | | 075 試験 |
| | 本薬/IBR 群 134 例 | プラセボ/IBR 群 132 例 | 本薬/IBR 投与 13 例 |
| 全有害事象 | 134 (100) | 130 (98.5) | 13 (100) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 112 (83.6) | 100 (75.8) | 4 (30.8) |
| 死亡に至った有害事象 | 22 (16.4) | 18 (13.6) | 0 |
| 重篤な有害事象 | 81 (60.4) | 79 (59.8) | 2 (15.4) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 41 (30.6) | 48 (36.4) | 1 (7.7) |
| 本薬又はプラセボ | 30 (22.4) | 38 (28.8) | 1 (7.7) |
| IBR | 39 (29.1) | 41 (31.1) | 1 (7.7) |
| 治験薬の休薬に至った有害事象 | 103 (76.9) | 98 (74.2) | 5 (38.5) |
| 本薬又はプラセボ | 88 (65.7) | 81 (61.4) | 5 (38.5) |
| IBR | 97 (72.4) | 93 (70.5) | 5 (38.5) |
| 治験薬の減量に至った有害事象 | 48 (35.8) | 29 (22.0) | 4 (30.8) |
| 本薬又はプラセボ | 31 (23.1) | 15 (11.4) | 4 (30.8) |
| IBR | 34 (25.4) | 22 (16.7) | 2 (15.4) |

1143 試験の無作為化パート及び 075 試験において、本薬/IBR 群で一定以上の発現が認められた有害事象はそれぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 本薬/IBR 群で一定以上の発現が認められた有害事象* (1143 試験、無作為化パート)

| PT (MedDRA ver.26.0) | 例数 (%) | |
|-------------------------|-------------------|---------------------|
| | 本薬/IBR 群 134 例 | プラセボ/IBR 群 132 例 |
| 全 Grade の有害事象 | | |
| 下痢 | 87 (64.9) | 45 (34.1) |
| 好中球減少症 | 46 (34.3) | 19 (14.4) |
| 悪心 | 42 (31.3) | 22 (16.7) |
| 疲労 | 39 (29.1) | 36 (27.3) |
| 貧血 | 30 (22.4) | 16 (12.1) |
| 発熱 | 28 (20.9) | 26 (19.7) |
| 咳嗽 | 27 (20.1) | 36 (27.3) |
| Grade 3 以上の有害事象 | | |
| 好中球減少症 | 42 (31.3) | 14 (10.6) |
| 血小板減少症 | 17 (12.7) | 10 (7.6) |
| 肺炎 | 17 (12.7) | 14 (10.6) |
| 死亡に至った有害事象 | | |
| MCL | 4 (3.0) | 10 (7.6) |
| 重篤な有害事象 | | |
| 肺炎 | 17 (12.7) | 14 (10.6) |
| MCL | 9 (6.7) | 17 (12.9) |
| 偶発的過量投与 | 7 (5.2) | 2 (1.5) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | | |
| MCL | 5 (3.7) | 15 (11.4) |
| 下痢 | 4 (3.0) | 1 (0.8) |
| 治験薬の休薬に至った有害事象 | | |
| 好中球減少症 | 26 (19.4) | 11 (8.3) |
| 下痢 | 24 (17.9) | 6 (4.5) |
| 肺炎 | 16 (11.9) | 16 (12.1) |
| 治験薬の減量に至った有害事象 | | |
| 好中球減少症 | 14 (10.4) | 0 |
| 下痢 | 10 (7.5) | 4 (3.0) |

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上及び治験薬の休薬に至った有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は発現割合が 3%以上、重篤な有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は 5%以上の事象を記載した

表 11 一定以上の発現が認められた有害事象* (075 試験)

| PT (MedDRA ver.24.1) | 例数 (%) |
|-------------------------|----------|
| 全 Grade の有害事象 | |
| 下痢 | 6 (46.2) |
| 好中球減少症 | 4 (30.8) |
| 血小板減少症 | 3 (23.1) |
| 白血球減少症 | 3 (23.1) |
| 悪心 | 3 (23.1) |
| 皮膚感染 | 3 (23.1) |
| 高カリウム血症 | 3 (23.1) |
| Grade 3 以上の有害事象 | |
| 好中球減少症 | 3 (23.1) |
| 治験薬の減量に至った有害事象 | |
| 好中球減少症 | 2 (15.4) |

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は、発現割合が 10%以上を記載した、なお、発現割合が 10%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1143 試験の無作為化パートの本薬/IBR 群と比較して、075 試験で発現割合が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、外国人集団と比較して、日本人集団で発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 12 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象

| PT (MedDRA ver.26.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|-------------------------|------------|----------------------------|------------|
| | 日本人集団 075 試験 13 例 | | 外国人集団 1143 試験* 134 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 13 (100) | 4 (30.8) | 134 (100) | 112 (83.6) |
| 皮膚感染 | 3 (23.1) | 0 | 4 (3.0) | 2 (1.5) |
| 高カリウム血症 | 3 (23.1) | 0 | 5 (3.7) | 1 (0.7) |
| 白血球減少症 | 3 (23.1) | 0 | 12 (9.0) | 10 (7.5) |
| ALT 増加 | 2 (15.4) | 0 | 3 (2.2) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2 (15.4) | 0 | 6 (4.5) | 1 (0.7) |

*：無作為化パートの本薬/IBR 群

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1143 試験の無作為化パートの本薬/IBR 群及び 075 試験で認められた上記の有害事象は本薬又は IBR において既知の事象であり、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかったこと、また、日本人患者において外国人と比べて発現割合が高い事象も既に注意喚起されていること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の MCL 患者において本薬/IBR 投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る効能・効果は、「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬/IBR 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン²³⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、再発又は難治性の MCL に対する本薬/IBR 投与の記載内容は、以下のとおりであった。

²³⁾ NCI-PDQ に本薬/IBR 投与に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (B 細胞リンパ腫) (v.3.2024) : MCL の患者に対して、二次治療以降における特定の状況では、本薬/IBR 投与が治療選択肢の一つとして挙げられる (Category 2A²⁴⁾)
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編) : 本邦適応外ではあるが、IBR と本薬の併用で良好な成績が報告 (N Engl J Med 2018; 378: 1211-23) されている。

<教科書>

- 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023 年) : 再発又は難治性の MCL に対して、chemo-free regimen である本薬/IBR 投与も検討されている。

申請者は、本薬/IBR 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MCL に対して、国内診療ガイドライン (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編)) では、IBR、ボルテゾミブ等の単独投与、ベンダムスチン塩酸塩、ボルテゾミブ等とリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用、GDP 療法 (ゲムシタビン塩酸塩、デキサメタゾン及びシスプラチンの併用投与) 等の多剤併用療法が推奨されているが、標準的な治療法は確立していない。

上記の状況において、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした 1143 試験の無作為化パートにおいて、IBR 単独投与に対する本薬/IBR 投与の優越性が示されたこと等 (7.R.1 及び 7.R.2 参照) を踏まえると、本薬/IBR 投与は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、本薬の効能・効果を「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定することが適切と判断した。

なお、IBR 単独投与以外の上記の治療と本薬/IBR 投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬/IBR 投与との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

イブルチニブ併用の場合：

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

²⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<用法・用量に関連する注意>

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

機構は、「6.R.1 中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節基準について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MCL に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- イブルチニブに対して本薬を 24 カ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本薬の投与継続の可否を慎重に検討すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、TLS のリスク評価を行い、本薬の投与量を決定すること。

副作用発現時の休薬等の目安

| 副作用* | 処置 |
|---------------------------------|---|
| Grade 4 の血液毒性（好中球減少及びリンパ球減少を除く） | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3 又は 4 の好中球減少 | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| TLS | TLS が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 48 時間以上の休薬を要した場合、休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3 又は 4 の非血液毒性（TLS を除く） | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |

* : NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

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

用量漸増期後に 100 mg 未満への減量が必要な場合、本薬の投与中止を考慮すること

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

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

1143 試験の無作為化パートにおける本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、用量漸増期として、第 1、2、3、4 及び 5 週目にそれぞれ本薬 20、50、100、200 及び 400 mg を QD で連日経口投与した後、維持投与期として第 6 週目から本薬 400 mg を QD で最大 104 週間（2 年間）連日経口投与すると設定された。また、IBR は本薬と同時に投与開始することと設定された。

- TLS は本薬の重要な特定されたリスクであり、特に投与初期に認められることから、TLS の発現の予防を目的に、既承認の再発又は難治性の CLL/SLL と同じ用量漸増期（同一用法・用量）を設定することが適切と考えたこと
- 本薬と IBR を同時に開始する設定とした 1143 試験の Safty Run-in パートにおいて、IBR と併用での本薬の用量漸増方法の忍容性が確認されたこと
- MCL 患者を対象に、本薬/IBR 投与の有効性及び安全性を検討した医師主導の海外第 II 相試験（AIM 試験）（N Engl J Med 2018; 378: 1211-23）における用法・用量²⁵⁾を参考に、有効性及び安全性のリスク・ベネフィットバランスを専門家と総合的に協議の上、本薬の投与期間を 2 年間と設定することが適切と考えたこと

上記の設定で 1143 試験の無作為化パートが実施され、また同一の設定で 075 試験が実施された結果、本薬/IBR 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

ただし、IBR 投与に対する本薬を併用する期間について、1143 試験の無作為化パートでは本薬の投与期間を 2 年間と設定したものの、下記の点を踏まえると、一定以上の有効性が得られている患者においては、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により個々の患者の状況等に応じて適切に判断されることがあることから、本薬の用法・用量において最長投与期間を設定する必要はないと考える。

²⁵⁾ 本薬及び IBR とともに、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続する。

- AIM 試験において、2年を超えて本薬が投与された患者 7/24 例において²⁶⁾、2年超の併用投与継続中に PD となった患者（又は PD による死亡）が認められず、また、長期投与による明らかな安全性上の懸念は認められなかったこと²⁷⁾
- MCL 以外の CLL/SLL、AML 等の患者に対して、本薬が2年を超えて単独投与された際の安全性プロファイルに基づき、二次性悪性腫瘍も含めて本薬の長期投与に伴う新たな安全性シグナルや遅発毒性が発現するリスクは低いと考えること²⁸⁾

なお、現時点において、再発又は難治性の MCL 患者を対象に本薬と IBR 以外の他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項に、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、臨床成績の内容を熟知した上で選択する旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与期間について、本薬と IBR との併用投与期間が最長2年間（IBR のみ継続投与）と設定された 1143 試験において本薬/IBR 投与の臨床的有用性が示されており、2年を超えて IBR に本薬を上乗せして投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られていることを踏まえると、2年を超えた本薬の投与継続の可否についてはベネフィット・リスクを考慮して慎重に検討することが適切と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。なお、再発又は難治性の MCL に係る本薬の用法・用量において IBR と併用する旨を明記することを踏まえると、用法・用量に関連する注意の項において、「本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で選択する」旨の注意喚起は不要と判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- イブルチニブに対して本薬を 24 カ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本薬の投与継続の可否を慎重に検討すること。

²⁶⁾ 7例のうち、3例は5年以上併用投与を継続した。

²⁷⁾ 56週を超えて、複数例で認められた Grade 3 以上の有害事象は下痢 (3/17 例) 及び肺感染 (2/17 例) であった。なお、申請者は、AIM 試験は海外の医師主導治験であり治験総括報告書が作成されていないため、2年間を超えての本薬/IBR 投与に係る安全性データは入手できなかった旨を説明している。

²⁸⁾ 本薬 400 mg を2年を超えて単独投与された 523 例の解析において、高血圧の発現割合は経時的にやや上昇する傾向が認められたが、重篤な高血圧は2年目を以降は認められなかった。また、二次性悪性腫瘍の発現割合が増加する傾向も認められなかった。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

1143 試験及び 075 試験において、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、1143 試験及び 075 試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

- TLS について、臨床試験では、TLS を疑う所見が発現した場合は翌日の投与は中止し、①clinical TLS 以外の TLS を疑う所見が最終投与後 48 時間以内に回復した場合、及び②clinical TLS²⁹⁾ が Grade 1 又はベースライン時のレベルまで回復した場合には、それぞれ①休薬前と同じ用量で投与を再開、及び②休薬前の用量から 1 段階減量して再開する旨を規定していたが、TLS に対しては造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に本薬の再開時期及び再開時の用量が判断されると考え、添付文書においては、clinical TLS であるか否かを問わず、TLS による休薬後は休薬前と同じ用量又は 1 段階低い用量レベルで投与を再開する旨を設定する。
- 臨床試験における減量レベルは 100、200 及び 300 mg の 3 段階と設定し、また、2 週間を超えて 100 mg 未満への減量を要する患者では、本薬の投与中止を検討する旨を規定していた。一方、実臨床では、一定期間休薬後に低用量から再開する場合に、100 mg 未満の低用量から再開する可能性を考慮して、用量レベルとしては 100 mg 未満 (20、50 mg) まで設定する。ただし、100 mg 未満に減量した場合に有効性が期待できるかは十分な情報がなく明確でないため、「用量漸増期後に 100 mg 未満への減量が必要な場合、本薬の投与中止を考慮すること」と注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、用量調節基準における用量レベルについて、用量漸増期中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合には「半量以下に減量」する旨が設定されていることを踏まえると、用量レベル-1 として 10 mg を追加で設定することが適切と考える。以上より、副作用発現時の本薬の用量調節基準を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、TLS のリスク評価を行い、本薬の投与量を決定すること。

²⁹⁾ Howard 基準 (N Engl J Med 2011; 364: 1844-54) に該当する事象

副作用発現時の休薬等の目安

| 副作用* | 処置 |
|---------------------------------|---|
| Grade 4 の血液毒性（好中球減少及びリンパ球減少を除く） | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3 又は 4 の好中球減少 | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| TLS | TLS が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 48 時間以上の休薬を要した場合、休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3 又は 4 の非血液毒性（TLS を除く） | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |

* : NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

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

用量漸増期後に 100 mg 未満への減量が必要な場合、本薬の投与中止を考慮すること

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

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP³⁰⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）において、現在公表されている RMP³⁰⁾ における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題等はなく、現時点では、再発又は難治性の MCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集

³⁰⁾ ベネクレクタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg に係る RMP（2024 年 9 月 5 日提出）

する旨を説明している。

- 1143 試験の無作為化パートにおいて、プラセボ/IBR 群と比較して本薬/IBR 群で発現割合の高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと (7.R.3.1 参照)
- 再発又は難治性の MCL の日本人患者において、本薬/IBR 群に係る特有の安全性上の懸念は認められなかったこと (7.R.3.1 参照)
- 既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査³¹⁾において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (075 試験)

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも全例 (13/13 例) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢 6 例 (46.2%)、好中球減少症 4 例 (30.8%)、白血球減少症、血小板減少症、悪心、皮膚感染及び高カリウム血症各 3 例 (23.1%) であった。

重篤な有害事象は 2/13 例 (15.4%) に認められた。5%以上に認められた重篤な有害事象は、好中球減少症、敗血症、痔核及び肺扁平上皮癌各 1 例 (7.7%) であった。このうち、好中球減少症及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺扁平上皮癌 1 例 (7.7%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (1143 試験)

① Safety Run-in パート

有害事象は全例 (21/21 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/21 例 (95.2%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢 16 例 (76.2%)、疲労 11 例 (52.4%)、好中球減少症、血小板減少症及び悪心各 9 例 (42.9%)、転倒 8 例 (38.1%)、貧血、霧視及び咳嗽各 7 例 (33.3%)、内出血発生の増加傾向、尿路感染、低カリウム血症、低マグネシウム血症及び浮動性めまい各 6 例 (28.6%)、ドライアイ、嘔吐、発熱、末梢性浮腫、上気道感染、血中クレアチニン増加、食欲減退、関節痛、斑状丘疹状皮疹及び高血圧各 5 例 (23.8%) であった。

重篤な有害事象は 17/21 例 (81.0%) に認められた。5%以上に認められた重篤な有害事象は、転倒及び発熱各 3 例 (14.3%)、貧血、肺炎及び腎不全各 2 例 (9.5%) であった。このうち、発熱、貧血及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

³¹⁾ ①CLL/SLL 患者に係る使用成績調査 (全例調査) (終了) : 20 年 月 日までに登録された 142 例のうち、132 例に対して安全性解析が実施された。②AML に係る使用成績調査 (全例調査) : 20 年 月 日までに登録された 663 例のうち、610 例に対して安全性解析が実施された。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 8/21 例 (38.1%) に認められた。2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、腹痛、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、下痢、中枢神経系真菌性膿瘍、肝機能異常、高血圧、MCL、汎血球減少症及び肺炎各 1 例 (4.8%) であった。このうち、腹痛、下痢、中枢神経系真菌性膿瘍、肝機能異常、高血圧、汎血球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

② 無作為化パート

有害事象は、本薬/IBR 群 134/134 例 (100%)、プラセボ/IBR 群 130/132 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/IBR 群 122/134 例 (91.0%)、プラセボ/IBR 群 116/132 例 (87.9%) に認められた (本薬群で一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 9 及び表 10 参照)。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MCL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は再発又は難治性の MCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和7年2月5日

申請品目

[販売名] ベネクレクスタ錠 10 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名] ベネトクラクス
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和6年7月12日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のMCL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(1143試験)の無作為化パートにおいて、主要評価項目とされたLugano基準に基づく治験責任医師判定によるPFSについて、プラセボ/IBR群に対する本薬/IBR群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/IBR投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のMCL患者に対する本薬/IBR投与時に注意を要する有害事象は、本薬又はIBR投与で既知の事象であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/IBR投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

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

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- イブルチニブに対して本薬を24カ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本薬の投与継続の可否を慎重に検討すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、TLSのリスク評価を行い、本薬の投与量を決定すること。

副作用発現時の休薬等の目安

| 副作用* | 処置 |
|--------------------------------|---|
| Grade 4の血液毒性(好中球減少及びリンパ球減少を除く) | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3又は4の好中球減少 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| TLS | TLSが消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は1段階低い用量レベルで投与を再開する。 48時間以上の休薬を要した場合、休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3又は4の非血液毒性(TLSを除く) | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より1段階低い用量レベルで投与を再開する。 |

*: NCI-CTCAE v4.0に基づく

用量レベル

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

用量漸増期後に100 mg未満への減量が必要な場合、本薬の投与中止を考慮すること

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

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る RMP（案）において、現在公表されている RMP³⁰（表 13）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 13 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|---|---|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> • TLS • 骨髄抑制 • 感染症 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 | <ul style="list-style-type: none"> • 胚・胎児毒性 • 二次性悪性腫瘍 • 肝機能障害患者における安全性 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 14 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|--------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 急性骨髄性白血病患者を対象とした使用成績調査（全例調査） | 該当なし | <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資料の作成及び提供 |

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
- 急性骨髄性白血病

（下線部追加）

[用法・用量]

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

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

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

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

〈急性骨髄性白血病〉

アザシチジン併用の場合：

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

シタラビン少量療法併用の場合：

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (下線部追加)

〈効能共通〉

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマンترول細胞リンパ腫〉
2. 用量漸増期における強いCYP3A阻害剤(リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コビシスタット含有製剤)を投与中の患者

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

〈急性骨髄性白血病〉

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

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

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

副作用発現時の休薬等の目安

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

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

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

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

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

- イブルチニブに対して本剤を 24 カ月を超えて上乗せ投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与継続の可否を慎重に検討すること。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、一定期間休薬後に再開する場合には、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤の投与量を決定すること。

副作用発現時の休薬等の目安

| 副作用* | 処置 |
|---------------------------------|---|
| Grade 4 の血液毒性（好中球減少及びリンパ球減少を除く） | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3 又は 4 の好中球減少 | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。感染を伴う場合、感染が消失した後に再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 腫瘍崩壊症候群が消失するまで休薬し、消失後は休薬前と同じ用量レベル又は 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 48 時間以上の休薬を要した場合、休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |
| Grade 3 又は 4 の非血液毒性（腫瘍崩壊症候群を除く） | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同じ用量レベルで投与を再開する。 再開した後に再び発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は休薬前より 1 段階低い用量レベルで投与を再開する。 |

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

用量レベル

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

用量漸増期後に 100 mg 未満への減量が必要な場合、本剤の投与中止を考慮すること

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

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

〈急性骨髄性白血病〉

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

副作用発現時の休薬等の目安

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

*：NCI-CTCAE v4.0 に基づく

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

CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

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

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|-----------------------|--|----------------------------|
| AUC | area under concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-24h} | AUC from time zero to 24 hours | 投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC |
| AUC _{ss,avg} | average AUC at steady state | 定常状態における平均 AUC |
| AUC _{tau,ss} | AUC during a dosing interval at steady state | 定常状態における投与間隔での AUC |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| Bcl-2 | B-cell leukemia/lymphoma 2 | |
| BTK | Bruton's tyrosine kinase | ブルトン型チロシンキナーゼ |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL | clearance | クリアランス |
| CLL | chronic lymphocytic leukemia | 慢性リンパ性白血病 |
| CLL/SLL | chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma | 慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫 |
| C _{max} | maximum concentration | 最高濃度 |
| COVID-19 | corona virus infectious disease emerged in 2019 | 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CYP | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DLT | dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| IBR | ibrutinib | イブルチニブ |
| ITT | intent-to-treat | |
| MCL | mantle cell lymphoma | マントル細胞リンパ腫 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH | ICH 国際医薬用語集 |
| MRD | minimal residual disease | 微小残存病変 |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology | |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events | NCI 有害事象共通用語規準 |
| NCI-PDQ | National Cancer Institute Physician Data Query | |
| NE | not estimable | 評価不能 |
| NHL | non hodgkin lymphoma | 非ホジキンリンパ腫 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PD | progressive disease | 病勢進行 |
| PFS | progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QD | quaque die | 1 日 1 回 |

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------------|-------------------------------------|----------------------|
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| SD | stable disease | 安定 |
| SLL | small lymphocytic lymphoma | 小リンパ球性リンパ腫 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TLS | tumor lysis syndrome | 腫瘍崩壊症候群 |
| t_{max} | time to reach maximum concentration | 最高濃度到達時間 |
| 075 試験 | | M20-075 試験 |
| 1143 試験 | | PCYC-1143-CA 試験 |
| 一変申請 | | 製造販売承認事項一部変更承認申請 |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| プラセボ/IBR | | プラセボと IBR との併用 |
| 本薬 | | ベネトクラクス |
| 本薬/IBR | | 本薬と IBR との併用 |
| 本薬 100 mg/IBR | | 本薬 100 mg と IBR との併用 |
| 本薬 200 mg/IBR | | 本薬 200 mg と IBR との併用 |